

## **Uticaj hrane na resorpciju lekova: osnovna razmatranja i mogućnost *in vitro* simulacije**

**Jelena Parojčić\*, Sandra Grbić, Marijana Knežević,  
Svetlana Krsmanović, Svetlana Ibrić, Zorica Đurić**

Institut za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Farmaceutski  
fakultet, Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450,  
11221 Beograd, Srbija

---

### **Kratak sadržaj**

Resorpcija lekova posle peroralne primene rezultat je brojnih i složenih interakcija koje zavise od karakteristika lekovite supstance, primenjenog lekovitog oblika i uslova koji vladaju u gastrointestinalnom traktu (GIT). S obzirom da se lekovi često uzimaju uz obrok sa ciljem poboljšanja komplijanse, promene u GIT-u, nastale kao posledica prisustva hrane, mogu uticati na biološku raspoloživost lekovite supstance i dovesti do varijacija u terapijskoj efikasnosti. Resorpcija lekova uzetih uz obrok može biti ubrzana, odložena, smanjena ili povećana usled fizioloških promena, kao i usled fizičkih i/ili hemijskih interakcija, kako lekovite supstance, tako i lekovitog oblika sa komponentama hrane.

Mada je *in vivo* ispitivanje uticaja hrane najpouzdaniji način da se utvrdi mogućnost ispoljavanja lek–hrana interakcija, činjenica da se radi o dugotrajnim i skupim ispitivanjima, dovela je do intenzivnog rada na razvoju metodologije koja bi omogućila procenu uticaja hrane na osnovu podataka dobijenih *in vitro*.

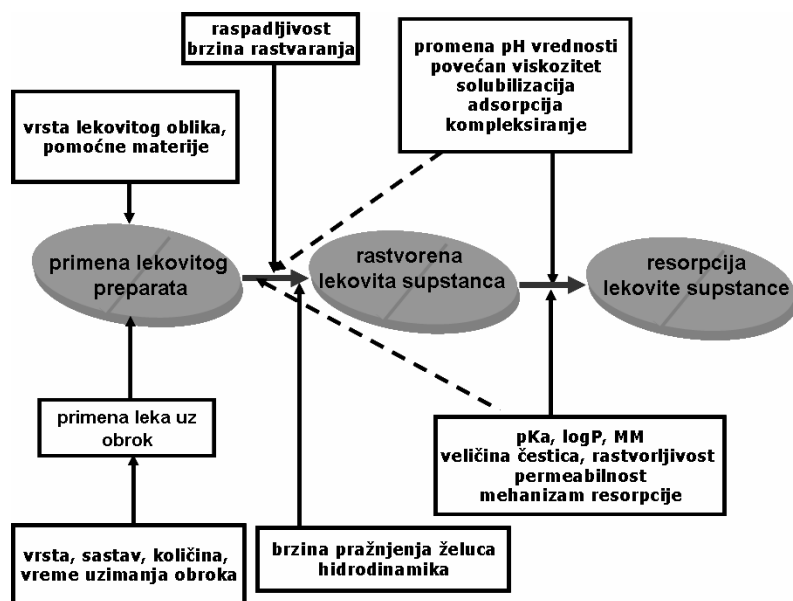
Identifikacija i procena uticaja pojedinačnih faktora koji mogu dovesti do promena u bioraspoloživosti lekova datih uz obrok predstavlja osnov za razvoj formulacija koje bi u manjoj meri bile podložne uticaju hrane. Razvoj odgovarajućih *in vitro* metoda bi, takođe, omogućio da se identifikuju preparati kod kojih postoji rizik od ispoljavanja lek – hrana interakcija odnosno, potreba za izvođenjem *in vivo* ispitivanja uticaja hrane.

***Ključne reči:*** lek-hrana interakcije, bioraspoloživost, bioekvivalentnost,  
Biofarmaceutski sistem klasifikacije lekova,  
brzina rastvaranja lekovite supstance

---

\* Autor za korespondenciju: Jelena Parojčić ,e-mail: jelena.parojic@pharmacy.bg.ac.yu

Resorpcija lekova posle peroralne primene rezultat je brojnih i složenih interakcija koje zavise od karakteristika same lekovite supstance, primenjenog lekovitog oblika, kao i uslova koji vladaju u gastrointestinalnom traktu (GIT). Šematski prikaz faktora koji mogu uticati na proces resorpcije peroralno datih lekova dat je na slici 1. Resorpcija lekova uzetih uz obrok može biti ubrzana, odložena, smanjena ili povećana usled fizioloških promena, kao i usled fizičkih i/ili hemijskih interakcija, kako lekovite supstance, tako i lekovitog oblika sa komponentama hrane. S obzirom da se lekovi često uzimaju uz obrok sa ciljem poboljšanja komplijanse, treba imati u vidu da promene u GIT-u mogu uticati na bioraspoloživost lekovite supstance i dovesti do varijacija u terapijskoj efikasnosti. Prisustvo hrane u GIT-u može u značajnoj meri uticati na brzinu pražnjenja želuca, dovesti do promene intestinalne pH vrednosti, intraluminalnog viskoziteta, kao i stepena solubilizacije slabo rastvornih lekovitih supstanci. Takođe, nakon uzimanja obroka dolazi do promena u lučenju želudačne kiseline, žuči i pankreasnog soka, izmena gastrične i intestinalne pokretljivosti i promena u viscelarnom protoku krvi i limfe, a ovo, dalje, može dovesti do promena u procesu resorpcije lekovite supstance i uticati na njen intraluminalni metabolizam.



Slika 1. Šematski prikaz faktora koji mogu uticati na proces resorpcije peroralno datog leka

Figure 1. Schematic representation of factors affecting oral drug absorption

Karakter i stepen uticaja hrane na bioraspoloživost istovremeno primenjenih lekova zavisi od karakteristika lekovite supstance, doze, vrste i sastava formulacije, količine i sastava hrane, kao i vremena proteklog između uzimanja obroka i leka (1). Praktično je teško identifikovati pojedinačne faktore koji mogu dovesti do promena u bioraspoloživosti lekova datih uz obrok. Međutim, njihovo poznavanje predstavlja osnov za dalji rad na razvoju formulacije lekovitih preparata, kao i osmišljavanje odgovarajućih eksperimentalnih uslova pod kojima bi bilo moguće, u određenim situacijama, *in vitro* simulirati uticaj hrane na brzinu rastvaranja lekovite supstance iz lekovitog oblika.

### **Fiziološki mehanizmi uticaja hrane na bioraspoloživost lekovite supstance**

Fiziološki mehanizmi uticaja hrane odnose se na promene u brzini pražnjenja želuca, promene u pokretljivosti GIT-a, kao i pojačano lučenje pljuvačnog, želucačnog i crevnog soka i žuči. U literaturi se navodi da se najveći uticaj hrane očekuje nakon uzimanja obroka bogatog mastima, sa visokim kalorijskim sadržajem (2). Proizvodi varenja lipida smanjuju gastričnu pokretljivost i u gornjem delu tankog creva stimulišu lučenje žuči i pankresnog soka, što značajno menja sastav intraluminalne tečnosti. Dolazi do formiranja mešovityh micela žučnih soli, lecitina i proizvoda varenja lipida, što dovodi do značajnog povećanja kapaciteta solubilizacije. Solubilizacija liposolubilnih lekovityh supstanci unutar micela povećava difuziju kroz stacionarni vodeni sloj koji oblaže membranu enterocita i predstavlja barijeru za resorpciju lipofilnih supstanci. Sa druge strane, sa promenom pH vrednosti i sadržaja u želucu, menja se i brzina pražnjenja želuca, što takođe može dovesti do varijacija u procesu resorpcije. Imajući u vidu da je stepen rastvaranja slabo baznih lekovityh supstanci veći u želucu nego u tankom crevu, s obzirom da prisustvo hrane usporava pražnjenje želuca, produženo vreme zadržavanja može povećati resorpciju u vodi slabo rastvornih supstanci tipa slabih baza (3).

### **Fizičko-hemijski mehanizmi uticaja hrane na bioraspoloživost lekovite supstance**

Usled promene uslova u GIT-u može doći do promene rastvorljivosti, hemijske stabilnosti i/ili permeabilnosti lekovite supstance. Unošenje hrane dovodi do promene intestinalne pH vrednosti, što može uticati na rastvorljivost i brzinu resorpcije lekovityh supstanci tipa slabih baza ili slabih kiselina. U slučaju jedinjenja tipa slabih kiselina, porast pH vrednosti u želucu nakon

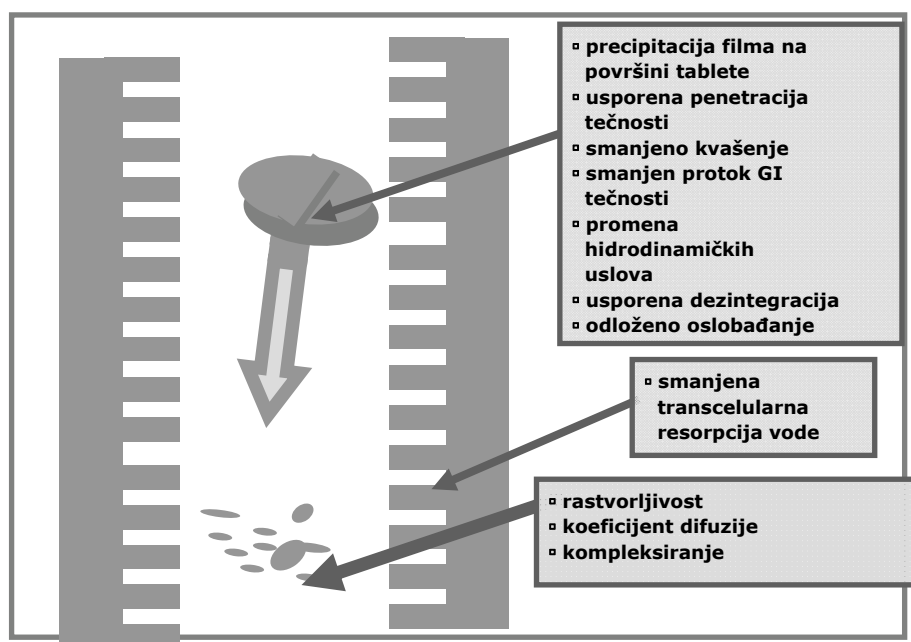
obroka može da dovede do povećanja rastvorljivost, a time i brzine resorpcije leka. Osim toga, postprandijalno povećanje pH vrednosti dovodi do povećane bioraspoloživosti lekovitih supstanci koje su nestabilne u kiseloj sredini, kao što su penicilin, eritromicin i digoksin (1).

Povećano lučenje žuči u prisustvu hrane može povećati rastvorljivost, a time i bioraspoloživost u vodi slabo rastvornih lekovitih supstanci što je posledica povećanog kvašenja (pri koncentracijama žuči nižim od kritične micelarne koncentracije) ili efekta solubilizacije (pri koncentracijama iznad kritične micelarne koncentracije). Na primerima grizeofulvina, gemfibrozila, danazola, digoksina, diazepama i leukotrijenskih agonista pokazano je da se rastvorljivost može povećati 0.2 do 2 puta (1). Prisustvo površinski aktivnih materija u sastavu hrane može, isto tako, dovesti do povećane resorpcije slabo rastvornih lekova mehanizmom kvašenja i micelarne solubilizacije, kao i povećanjem permeabilnosti ćelijskih membrana. Međutim, interakcija žuči i slabo rastvornih supstanci ne dovodi uvek do povećanja rastvorljivosti, jer usled povećane solubilizacije može doći do smanjenja međumicelarne slobodne frakcije lekovite supstance dostupne za resorpciju. Takođe, na primerima tubokurarina, neomicina, kanamicina i različitih antibiotika velike molekulske mase je pokazano da formiranjem nerastvornih kompleksa sa žučnim solima dolazi do smanjenja bioraspoloživosti (1). Prisustvo dijetetskih vlakna koja hidratišu dovodi do promene osmolarnost i viskoziteta gastrointestinalnog sadržaja (smanjena količina „slobodne“ vode) i može smanjiti udeo paracelularno resorbovanog leka, naročito kod lekova male molekulske mase. Prisustvo metalnih jona u hrani može smanjiti resorpciju usled građenja nerastvornih soli, kompleksa ili helata sa lekovitom supstancom. Dobro je poznata interakcija kalcijuma sa tetraciklinima, dok, na primer, pektini i dijetetska vlakna adsorpcijom i vezivanjem smanjuju bioraspoloživost penicilina V (3).

Pored toga, ekscipijensi korišćeni u formulaciji lekovitih preparata mogu biti uzrok varijacija u profilu oslobađanja lekovitih supstanci. Tako, promena pH vrednosti može uticati na hidrataciju i brzinu rastvaranja polimera i time uticati na brzinu oslobađanja lekovite supstance, bilo da se radi o obloženim tabletama ili o različitim tipovima matriks sistema sa modifikovanim oslobađanjem.

Fizičke barijere kao što je povećani luminalni viskozitet mogu usporiti difuziju rastvorenih lekovitih supstanci do resorpcione membrane (4). Najveći uticaj viskoziteta očekuje se na supstance koje se resorbuju u gornjim delovima tankog creva. Pokazano je da je resorpcija nekih lekovitih supstanci znatno usporena i odložena nakon obroka bogatog ugljenim hidratima (5 -7). Najnoviji

rezultati ukazuju da povećani viskozitet medijuma može biti značajan faktor koji utiče na raspadljivost tableta, a time i na brzinu oslobađanja aktivne komponente kako in vitro, tako i in vivo (8 - 11). Zato, pored uticaja hrane na lekovitu supstancu, treba razmotriti i dodatne faktore koji se tiču karakteristika lekovitog oblika. Povećani viskozitet intraluminalnog sadržaja i precipitacija komponenti hrane na površini lekovitih preparata mogu dovesti do ograničenog kvašenja i usporene dezintegracije, a time i do promenjenog oslobađanja lekovite supstance. Abrahamsson i saradnici su pokazali da pojava precipitacije zavisi, pre svega, od sastava formulacije tableta i da su proteini glavna komponenta hrane odgovorna za formiranje filma na površini tablete što može dovesti do odloženog oslobađanja aktivne komponente (11). Pokazano je, takođe, da mleko može dovesti do odložene dezintegracije jer je, zahvaljujući relativno visokom viskozitetu i maloj površinskoj aktivnosti, smanjeno kvašenje, a time i usporena penetracija tečnosti u tabletu (8). Na slici 2 šematski su prikazani faktori koji mogu uticati na proces oslobađanja lekovite supstance, kao i potencijalni mehanizmi lek-hrana interakcija usled povećanog viskoziteta intraluminalnog sadržaja.



**Slika 2. Potencijalni mehanizmi lek-hrana interakcija usled povećanog viskoziteta intraluminalnog sadržaja**

**Figure 2. Potential mechanisms of food-drug interactions due to the increased intraluminal viscosity**

Kada su u pitanju preparati sa trenutnim oslobađanjem, zvanične preporuke za ispitivanje biorasploživosti i bioekvivalencije navode da ispitivanje uticaja hrane nije potrebno izvoditi u slučajevima kada je aktivna komponenta dobro rastvorna i visokopermeabilna (Klasa I po Biofarmaceutskom sistemu klasifikacije lekova), kada se u uputstvu naglašava da se lek uzima na prazan stomak ili kada nema podataka da prisustvo hrane može značajno uticati na resorpciju (2). Ipak, eksperimentalni rezultati ukazuju na to da se, kada je u pitanju uticaj na resorpciju, osobine lekovite supstance ne mogu posmatrati kao izdvojen faktor, već u interakciji sa faktorima sredine i/ili karakteristikama lekovitog oblika.

Iako se najveći deo razmatranja u ovom radu odnosi na preparate sa trenutnim oslobađanjem, potrebno je naglasiti da je u slučaju preparata sa modifikovanim oslobađanjem situacija još složenija. Prisustvo hrane u GIT-u može dovesti do prevremenog oslobađanja celokupne doze lekovite supstance iz ovih specifično dizajniranih terapijskih sistema i na taj način dovesti do predoziranja ili čak ispoljavanja toksičnih efekata (*food/dose dumping*). Mada je u slučaju preparata sa modifikovanim oslobađanjem obavezno *in vivo* ispitivanje uticaja hrane (2) u fazi pripreme dokumentacije za dobijanje dozvole za stavljanje leka u promet, uočava se potreba za razvojem *in vitro* metoda koje bi još u ranim fazama razvoja preparata mogle da ukažu na mogućnost ispoljavanja uticaja hrane (12).

## **Biofarmaceutski sistem klasifikacije lekova (BCS) i lek-hrana interakcije**

Nakon uvođenja koncepta zasnovanog na Biofarmaceutskom sistemu klasifikacije lekova (*Biopharmaceutics Classification System, BCS*) u oblast farmaceutske regulative (13 -16), objavljeni su u literaturi pokušaji da se predvidi mogućnost ispoljavanja uticaja hrane u zavisnosti od karakteristika same lekovite supstance i njene klasifikacije u okviru BCS. Tako se u radu Fleishera i saradnika (3) navodi da se u slučaju dobro rastvornih i visokopermeabilnih supstanci grupe I ne očekuje ispoljavanje uticaja hrane, mada može doći do odložene resorpcije leka; u slučaju slabo rastvornih visokopermeabilnih supstanci grupe II očekuje se povećan obim resorpcije lekovite supstance u prisustvu obroka sa visokim sadržajem lipida; u slučaju dobro rastvornih, ali niskopermeabilnih supstanci grupe III pretpostavlja se da može doći do smanjene resorpcije, dok je u slučaju slabo rastvornih i niskopermeabilnih supstanci grupe IV resorpcija leka loša, bez obzira na prisustvo hrane (Tabela I). Međutim, s obzirom na broj i raznolikost faktora koji učestvuju u mehanizmu interakcije lek – hrana, može se postaviti pitanje da li je

realno očekivati da su one uvek zasnovane samo na biofarmaceutskim karakteristikama same aktivne komponente. Naime, pokazano je da čak i u slučaju BCS klase I supstanci, hrana može imati uticaja na brzinu resorpcije i da uočeni efekat zavisi od vrste i sastava formulacije (5, 6, 17, 18). Ovakvi rezultati ukazuju na mogućnost izostanka biološke ekvivalentnosti preparata uzetih uz obrok.

**Tabela I** Mogućnost ispoljavanja uticaja hrane na osnovu Biofarmaceutskog sistema klasifikacije lekova

**Table I** Classification of food effects based on Biopharmaceutics Classification System

BCS grupa	karakteristike supstance	uticaj hrane
I	visoka rastvorljivost visoka permeabilnost	nema efekta ili odložena resorpcija leka
II	niska rastvorljivost visoka permeabilnost	povećana resorpcija u prisustvu hrane sa visokim sadržajem lipida
III	visoka rastvorljivost niska permeabilnost	smanjena resorpcija leka
IV	niska rastvorljivost niska permeabilnost	niska resorpcija (bez obzira na prisustvo hrane)

## In vitro simulacija lek - hrana interakcija

Mada je *in vivo* ispitivanje uticaja hrane najpouzdaniji način da se utvrdi mogućnost ispoljavanja lek–hrana interakcija, činjenica da se radi o dugotrajnim i skupim ispitivanjima, dovela je do intenzivnog rada na razvoju metodologije koja bi omogućila procenu uticaja hrane na osnovu podataka dobijenih *in vitro*. Iako nije realno očekivati da je moguće *in vitro* u potpunosti podražavati uslove koji postoje u organizmu, pažljivim izborom eksperimentalnih uslova ispitivanja brzine rastvaranja lekovite supstance iz lekovitog oblika moguće je dobiti rezultate koji su u korelaciji sa *in vivo* podacima (19).

Vođeni idejom što bliže simulacije *in vivo* uslova, Pedersen i saradnici (20) su opisali upotrebu želudačne i intestinalne tečnosti dobijene aspiracijom iz antruma, odnosno, proksimalnog dela jejunuma dobrovoljaca postupkom koji je odobren od strane Etičkog komiteta Švedske. Mada je ova metoda u pogledu sastava i osobina medijuma zaista “pravi model“ za ispitivanje dešavanja *in*

*vivo*, očigledni su i brojni problemi vezani za način dobijanja, čuvanje i standardizaciju samog medijuma. Uz to, ne može se reći da su iz ispitivanja potpuno isključeni ljudski subjekti, a to je primarna ideja izvođenja *in vitro* ispitivanja. Sličan pristup koristili su i Persson i saradnici (21) i Kalantzi i saradnici (22), ali su aspirati gastrointestinalnih tečnosti u stanju gladovanja i nakon obroka prikupljani u ispitivanju na životinjama.

Pojedini autori su uticaj hrane pokušali da simuliraju koristeći kao medijum komponente hrane ili standardni obrok homogenizovan u blenderu (23 - 25). Iako je ideja intrigantna i zanimljiva, postoje brojni problemi koji ograničavaju rutinsku upotrebu ovakvog testa. Postupak pripreme medijuma produžava i ovako vremenski zamašnu analizu, a detekcija rastvorene lekovite supstance je otežana usled heterogenosti smeše. U literaturi su opisani i pokušaji upotrebe gotovih dijetetskih napitaka kao medijuma za ispitivanje brzine rastvaranja (*Nutridrink*<sup>®</sup>, *Ensure*<sup>®</sup>, *Ensure Plus*<sup>®</sup>) (11, 24, 26, 27). Ispitivana je i mogućnost primene mleka kao medijuma (8, 23 – 25, 28 - 30). Po sadržaju masti, proteina i ugljenih hidrata mleko odgovara prosečnom obroku. Solubilizacija se odvija vezivanjem za micelle kazeina, te bi se ovaj medijum mogao koristiti i za ispitivanje razlika između solubilizacije mešovitim micelama žučnih soli i lecitina i komponentama iz hrane. Nicolaides i saradnici (29) su koristili dugotrajno punomasno mleko (3.5% masti), uz preporuku da se *in vitro* ispitivanja izvode uz dodatak pepsina, kako bi se simulirala i delimična hidroliza lipida i kazeinskih micela do koje dolazi u *in vivo* uslovima. Sami autori, međutim, kao nedostatak ove metode navode razlike u sastavu mleka u zavisnosti od proizvođača, kao i otežanu analizu uzoraka. Osim toga, u nekim slučajevima (tablete sa paracetamolom) uočene su specifične reakcije leka sa komponentama mleka (30).

U slučajevima kada se očekuje izražen uticaj lipidnih komponenata hrane na resorpciju leka, za *in vitro* ispitivanje brzine rastvaranja je predloženo prethodno potapanje ispitivanog preparata u kikirijevo ulje, koje po sadržaju masnih kiselina odgovara masnim materijama iz hrane, ili dodatak ulja i/ili masnih kiselina u medijum za ispitivanje (31 - 34).

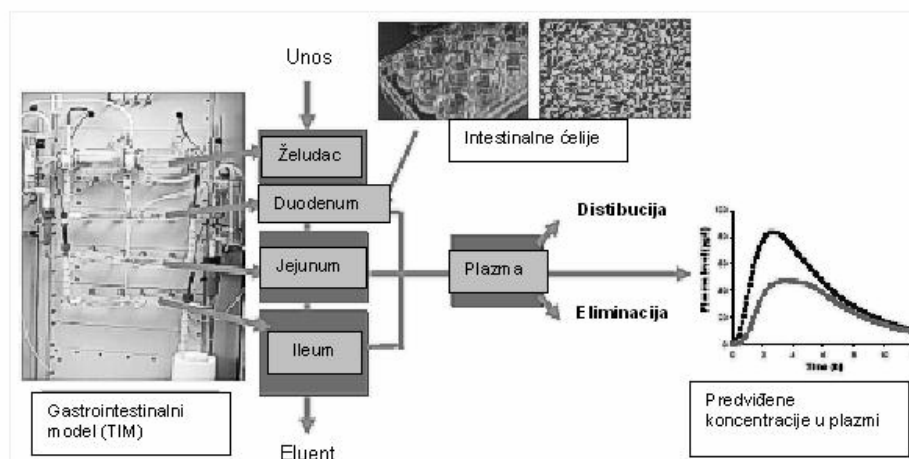
Intenzivan istraživački rad tokom devedesetih godina doveo je do razvoja takozvanih fiziološki zasnovanih medijuma koji simuliraju sadržaj u gastrointestinalnom traktu u uslovima gladovanja i u prisustvu hrane (*Fasted State Simulated Intestinal Fluid*, FaSSIF, odnosno, *Fed State Simulated Intestinal Fluid*, FeSSIF) (29, 30). Predloženi medijumi sadrže prirodne, tj. fiziološki prisutne surfaktante (natrijum-tauroholat i lecitin). U pokušaju da koriguju nedostatke pomenutog medijuma, s obzirom da se primenom FeSSIF ne uzima u obzir prisustvo svarenih lipida iz hrane (što kod ispitivanja veoma



lipofilnih supstanci može dovesti do dobijanja nižih vrednosti brzine rastvaranja u odnosu na realne vrednosti), Luner i saradnici (35) su predložili medijum-emulziju koja, osim „bio-surfaktanata“, sadrži laurinsku kiselinu i susamovo ulje. Imajući u vidu brojne nedostatke vezane za praktičan aspekt upotrebe ovakvih medijuma (visoka cena prirodnih surfaktanata, komplikovana priprema, varijabilnost u kvalitetu sirovina u zavisnosti od izvora dobijanja, čistoća komponenata, komplikovana priprema medijuma), kao i činjenicu da sprovedena ispitivanja nisu dala očekivane rezultate (nizak efekat solubilizacije, mala efikasnost), njihova upotreba se polako napušta.

Interesantni rezultati dobijeni su i primenom relativno jednostavnih medijuma koji podrazumevaju primenu puferovanih vodenih rastvora uz dodatak sredstava za povećanje viskoziteta i/ili površinski aktivnih materija (9, 36, 37). Ispitivanja vršena u medijumu koji sadrži hidroksipropilmetilcelulozu kao sredstvo za povećanje viskoziteta pokazala su da dezintegracija tableta u viskoznom medijumu može biti znatno odložena, što je praćeno i značajno smanjenom brzinom rastvaranja lekovite supstance. Pri tome je potrebno imati u vidu i intenzitet mešanja u sistemu. Eksperimentalni rezultati pokazuju da se visok stepen korelacije sa *in vivo* uslovima primene leka u stanju gladovanja postiže primenom jednostavnih medijuma tipa puferovanih vodenih rastvora, uz primenu manjih intenziteta mešanja, 25-30 rpm u standardnoj aparaturi sa rotirajućom lopaticom (38 - 40). U slučaju simulacije uslova primene leka uz obrok, optimalni *in vitro* uslovi postignuti su primenom viskoznog medijuma pri brzini obrtanja lopatice od 50 rpm (9). Ovakvi rezultati su u skladu sa rezultatima drugih autora uočenim *in vivo* ispitivanjem uticaja hrane na hidrodinamiku u gastrointestinalnom traktu koji pokazuju da se pokretljivost u gastrointestinalnom traktu znatno razlikuje u stanju sitosti u odnosu na uslove na gladno (38, 41).

Sasvim specifičan pristup rešavanju problema *in vitro* simulacije uticaja hrane predstavlja razvoj takozvanog „veštačkog gastrointestinalnog sistema“ (*Artificial gastrointestinal system*). Aparatura ima nekoliko segmenata koji predstavljaju pojedine delove GIT-a (želudac, tanko i debelo crevo) u kojima su pažljivo kontrolisani temperatura, pH vrednost, hidrodinamika, lučenje enzima i resorpcija vode, lekova i svarenih komponenata hrane (Slika 3). U literaturi se navodi da ovakav sistem može biti uspešno primenjen u istraživanjima koja se odnose na *in vitro* simulaciju lek – hrana interakcija, uz postizanje visokog stepena *in vitro* – *in vivo* korelacije (42, 43).



**Slika 3. Veštački gastrointestinalni sistem (44)**  
**Figure 3. Artificial gastrointestinal system (44)**

U Tabeli II dat je pregled in vitro modela korišćenih za simulaciju uticaja hrane.

**Tabela II** Pregled in vitro modela korišćenih za simulaciju uticaja hrane  
**Table II** Overview of the in vitro models for food effect simulation

aparatura	medijum	literatura
standardne aparature za ispitivanje brzine rastvaranja lekovite supstance iz lekovitog oblika (aparatura sa rotirajućom korpicom ili rotirajućom lopaticom)	„kvašenje“ tableta sa komponentama hrane (ulja) mleko, dijetetski napici aspirati gastrointestinalnih sokova fiziološki zasnovani medijumi	31 - 34 8, 23–25, 28-30 20 - 22 29, 30
	homogenizovani standardni obrok jednostavni puferovani medijumi uz dodatak sredstava za povećanje viskoziteta i/ili površinski aktivnih materija	23 - 25 9, 35, 36
veštački gastrointestinalni sistem		42, 43

S obzirom na složenost mehanizama kojima sastojci hrane mogu uticati na biološku raspoloživost peroralno primenjenih lekova, veoma je važno identifikovati ove procese i proceniti njihov uticaj kako bi se dobili bezbedni i efikasni preparati. Ispitivanjem potencijalnog uticaja hrane još u fazi preformulacije, skraćuju se period i troškovi razvoja novog lekovitog preparata, a ujedno se olakšava i sprovođenje postregistracionih izmena. Iako je lek-hrana interakcije najpouzdanije ispitati *in vivo*, ovakve studije su dugotrajne i zahtevaju velike materijalne troskove. Zato postoji težnja za razvojem „alternativnih“ *in vitro* modela kojima bi se kritični faktori koji utiču na bioraspoloživost peroralno primenjenih lekova, a podložni su uticaju hrane, simulirali u laboratorijskim uslovima. Na ovaj način bi se moglo utvrditi postojanje specifičnih hrana-lek/lekoviti preparat interakcija, što bi u znatnoj meri olakšalo rad na razvoju formulacija lekovitih preparata koje bi bile u manjoj meri podložne uticaju hrane. Razvoj ovakvih *in vitro* metoda bi, takođe, omogućio da se identifikuju preparati kod kojih postoji rizik od ispoljavanja lek – hrana interakcija, odnosno, potreba za izvođenjem *in vivo* ispitivanja uticaja hrane.

## Literatura

1. Charman WN, Porter CH, Mithani S, Dressman JB. Physicochemical and physiological mechanism for the effects of food on drug absorption: the role of lipids and pH. *J Pharm Sci* 1997; 86: 269-82.
2. Food and Drug Administration/Center for drug evaluation and research. FDA/CDER Guidance for Industry. Food-effects bioavailability and fed bioequivalence studies. Rockville, 2002.
3. Fleisher D, Li C, Zhou Y, Pao LH, Karim A. Drug, Meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 233-54.
4. Washington N, Washington C, Wilson CG. Absorption of drugs. In: *Physiological Pharmaceutics: barriers to drug absorption*, 2<sup>nd</sup> ed. Taylor Francis, 2001:133
5. Koch PA, Schultz CA, Wills RJ, Hallquist SL, Welling PG. Influence of food and fluid ingestion on aspirin bioavailability. *J Pharm Sci* 1978; 67:1533-5.
6. Walter-Sack IE, De Vries JX, Nickel B, Stenzhorn G, Weber B. The influence of different formula diets and different pharmaceutical formulations on the systemic availability of paracetamol, gallbladder size, and plasma glucose. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989; 27: 544–50.

7. Jaffe JM, Colaizzi JL, Barry H. Effects of dietary components on GI absorption of acetaminophen tablets in man. *J Pharm Sci* 1971; 60: 1646-50.
8. Anwar S, Fell JT, Dickinson PA. An investigation of the disintegration of tablets in biorelevant media. *Int J Pharm* 2005; 290: 121-27.
9. Parojčić J, Knežević M, Ibrić S, Đurić Z, Jovanović M. An Investigation into tablet disintegration and drug dissolution in viscous media. Proceedings of the 33<sup>rd</sup> Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society. July 2006, Vienna.
10. Knežević M, Parojčić J, Ibrić S, Đurić Z, Jovanović M. Ispitivanje raspadljivosti i brzine rasvaranja u viskoznom medijumu: tablete acetilsalicilne kiseline. Prezentovano na IV Kongresu farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem. Novembar 2006, Beograd. Specijalni broj Arhiva za farmaciju, Beograd; 2006: 480-1.
11. Abrahamsson B, Albery T, Eriksson A, Gustaffson I, Sjöberg M. Food effects on tablet disintegration. *Eur J Pharm Sci* 2004; 22: 165-72.
12. Li Z, Vachharajani NN, Krishna R. On the assessment of effects of food on the pharmacokinetics of drugs in early development. *Biopharm Drug Dispos* 2002; 23: 165-71.
13. Food and Drug Administration/Center for drug evaluation and research. FDA/CDER Guidance for Industry: Scale-Up and Postapproval Changes for Immediate-release products, SUPAC-IR. Rockville, 1995.
14. Food and Drug Administration/Center for drug evaluation and research. FDA/CDER Guidance for Industry: Dissolution testing of Immediate release solid oral dosage forms. Rockville, 1997a.
15. Food and Drug Administration/Center for drug evaluation and research. FDA/CDER Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Rockville, 2000.
16. Food and Drug Administration/Center for drug evaluation and research. FDA/CDER Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products. Rockville, 2003.
17. Rostami-Hodjegan A, Shiran MR, Ayesh R, Grattan TJ, Burnett I, Darby-Dowman A et al. A new rapidly absorbed paracetamol tablet containing sodium bicarbonate. I. A four-way crossover study to compare the concentration-time profile of paracetamol from the new paracetamol/sodium bicarbonate tablet and a conventional paracetamol tablet in fed and fasted volunteers. *Drug Dev Ind Pharm* 2002; 28: 523-31.
18. Kalantzi L, Polentarutti B, Albery T, Laitmer D, Abrahamsson B, Dressman J et al. The delayed dissolution of paracetamol products in the canine fed stomach can be predicted in vitro but it does not affect the onset of plasma levels. *Int J Pharm* 2005; 296: 87-93.

19. Parojčić J. In vitro – in vivo korelacija: osnovna razmatranja i značaj. 1st ed. Beograd: Zadužbina Andrejević, 2005.
20. Pedersen BL, Müllertz A, Brøndsted H, Kristensen HG. A comparison of the solubility of danazol in human and simulated gastrointestinal fluids. *Pharm Res* 2000; 17: 891-94.
21. Kalantzi L, Persson E, Polentarutti B, Abrahamsson B, Goumas K, Dressman JB et al. Canine intestinal contents vs. simulated media for the assessment of solubility of two weak bases in the human small intestinal contents. *Pharm Res* 2006; 23: 1373-81.
22. Persson EM, Gustafsson A, Carlsson AS, Nilsson RG, Knutson L, Forsell P et al. The effects of food on the dissolution of poorly soluble drugs in human and in model small intestinal fluids, *Pharm Res* 2005; 22: 2142-51.
23. Krämer J. Korrelation biopharmazeutischer in vivo- und in vitro-daten von theophyllin und verapamil retard präparaten. Ph.D. thesis. University of Heidelberg, 1995.
24. Klein S, Butler J, Hempenstall JM, Reppas C, Dressman JB. Media to simulate the postprandial stomach: Matching the physicochemical characteristics of standard breakfasts. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56: 605-10.
25. Al-Behaisi S, Antal I, Morovján G, Szúnyog J, Drabant S, Marton S. In vitro simulation of food effect on dissolution of deramciclane film-coated tablets and correlation with in vivo data in healthy volunteers. *Eur J Pharm Sci* 2002; 15: 157-62.
26. Ashby LJ, Beezer AE, Buckton G. In vitro dissolution testing of oral controlled release preparations in the presence of artificial foodstuffs: Exploration of alternative methodology: microcalorimetry. *Int J Pharm* 1989; 51: 245-51.
27. Junginger HE, Verhoeven J, Peschier LJC. A new in vitro model to detect interactions between controlled release dosage forms and food. *Acta Pharm Technol* 1990; 36: 155-60.
28. Macheras P, Koupparis M, Apostolelli E. Dissolution of 4 controlled-release theophylline formulations in milk. *Int J of Pharm* 1987; 36: 73-9.
29. Nicolaidis E, Galia E, Efthymiopoulos C, Dressman J, Reppas C. Forecasting the in vivo performance of four low solubility drugs from their in vitro dissolution data. *Pharm Res* 1999; 16: 1876-82.
30. Galia E, Nicolaidis E, Hörter D, Löbenberg R, Reppas C, Dressman JB. Evaluation of various dissolution media for predicting in vivo performance of class I and II drugs. *Pharm Res* 1998; 15: 698-706.
31. Mu X, Tobyn MJ, Staniforth JN. Development and evaluation of bio-dissolution systems capable of detecting the food effect on a polysaccharide-based matrix system. *J Control Release* 2003; 93: 309-18.
32. El-arini SK, Shiu GK, Skelly JP. An in vitro study of possible food-drug interactions of the controlled-release propranolol products. *Int J Pharm* 1989; 55: 25-30.

33. Maturu PK, Prasad VK, Worsley WN, Shiu GK, Skelly JP. Influence of a high-fat breakfast on the bioavailability of theophylline controlled-release formulations: an in vitro demonstration of an in vivo observation. *J Pharm Sci* 1986; 75: 1205-6.
34. Esbelin B, Beyssac E, Aiache JM, Shiu GK, Skelly JP. A new method of dissolution in vitro, the "bio-dis" apparatus: Comparison with the rotating bottle method and in vitro- in vivo correlations. *J Pharm Sci* 1991; 80: 991-4.
35. Luner PE, Kamp DV. Wetting characteristic of media emulating gastric fluids, *Int J Pharm* 2001; 212: 81-91.
36. Abrahamsson B, Pal A, Sjoberg M, Carlsson M, Laurell E, Brasseur J.G. A novel in vitro and numerical analysis of shear-induced drug release from extended-release tablets in the fed stomach. *Pharm Res* 2005; 22: 1215-1226.
37. Grbić S, Parojčić J, Đurić Z, Ibrić S, Jovanović M. An investigation into the potential use of sucrose-ester as a surfactant in dissolution testing of poorly soluble drug. Proceedings of the 5<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology. March 2006, Geneva.
38. Katori N, Aoyagi N, Terao T. Estimation of agitation intensity in the GI tract in humans and dogs based on in vitro/in vivo correlation. *Pharm Res* 1995; 12: 237-43.
39. Radovanović J, Djurić Z, Jovanović M, Ibrić S, Petrović M. An attempt on establishing in vitro - in vivo correlation: case of paracetamol immediate release tablets. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1998; 23: 33-40.
40. Rostami-Hodjegan A, Shiran MR, Tucker GT, Conway BR, Irwin WJ, Shaw LR et al. A new rapidly absorbed paracetamol tablet containing sodium bicarbonate. II. Dissolution studies and in vitro/in vivo correlation. *Drug Dev Ind Pharm* 2002; 28: 533-43.
41. Scholz A, Kostewicz E, Abrahamsson B, Dressman JB. Can the USP paddle method be used to represent in vivo hydrodynamics? *J Pharm Pharmacol* 2003, 55: 443-51.
42. Blanquet S, Antonelli R, Laforet L, Denis S, Bonnin SM, Alric M. Living recombinant *Saccharomyces cerevisiae* secreting proteins or peptides as a new drug delivery system in the gut. *J Biotech* 2004; 110: 37-49.
43. Souliman S, Blanquet S, Beyssac E, Cardot JM. A level A in vitro/in vivo correlation in fasted and fed states using different methods: Applied to solid immediate release oral dosage form. *Eur J Pharm Sci* 2006; 27: 72-9.
44. [http://www.tno.co.jp/Pharma/TIM\\_main.htm](http://www.tno.co.jp/Pharma/TIM_main.htm) (Accessed/poslednji pristup: 12. 03. 2007.)

# **Food effect on oral drug absorption: basic considerations and *in vitro* simulation**

**Jelena Parojčić\*, Sandra Grbić, Marijana Knežević,  
Svetlana Krsmanović, Svetlana Ibrić, Zorica Đurić**

Institute of Pharmaceutical Technology and Cosmetology,  
Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Vojvode Stepe 450,  
11221 Belgrade, Serbia

---

## **Summary**

Oral drug absorption is, generally, influenced by a number of factors related to drug substance/dosage form characteristics and gastrointestinal (GIT) conditions. Administration of a drug product with food, sometimes suggested in order to achieve better patient's compliance, may result in altered bioavailability as well as impaired therapeutic efficacy of the administered drug due to the significant postprandial changes in the gastrointestinal environment.

Drug absorption may be accelerated, delayed, decreased, increased or not affected by the concomitant food intake. Although a number of factors with complex interrelationships may be responsible for the observed effect, they can be classified as physiologically and/or physicochemically based. Furthermore, they may be drug substance or dosage form (i.e. formulation) related.

Although data obtained from the *in vivo* studies performed in volunteers represent a basis for further investigations, there is a great interest for *in vitro* simulation of such an interactions as the *in vitro* predictive methodology would considerably contribute drug development process and shorten the time and expenses for bringing drug products to the market.

Such tests would be a useful tool in the development of formulations that would not be susceptible to the influence of co-administered meal and, furthermore, facilitate regulatory decision on the necessity to conduct food effect studies *in vivo*.

**Keywords:** Food-drug interactions, Bioavailability,  
Bioequivalence, Biopharmaceutics Classification System,  
Dissolution test