

Oral administrasjon av legemidler til tykktarmen

TEKST:

Marianne Hiorth, førsteamanuensis, Avdeling for farmasi, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo
E-post: marianne.hiorth@farmasi.uio.no

SAMMENDRAG

Ved behandling av lokale sykdommer i tykktarmen, som ulcerøs kolitt og Crohns sykdom, er oral administrasjon foretrukket. Det er imidlertid mange utfordringer som må overvinnes før tykktarmsspesifikk frisetting kan oppnås. Den største utfordringen består i å få formuleringen til å gå uforandret gjennom magen og tynntarmen.

Distansen formuleringen skal tilbakelegge er lang, samtidig som miljøet i magen og tynntarmen er svært forskjellig. I tillegg er transittiden for formuleringen gjennom magen og tynntarmen høyst variabel. En ideell tykktarmsspesifikk formulering har ingen prematur frigivelse av virkestoffet i magen og tynntarmen. Dosen frigis når formuleringen ankommer tykktarmen. Det har vært forsøkt ulike tilnæringer for å oppnå tykktarmsspesifikk frisetting. De mest kjente er tidsavhengig frisetting, pH-avhengig frisetting og frigivelse som er trigget av enzymer produsert av bakterier som er spesifikke for tykktarmen.

Blant preparatene som finnes på det norske markedet er det overvekt av systemer som baserer seg på pH-avhengig frisetting, samt formuleringer der virkestoffet er formulert som et prodrug som brytes ned i tykktarmen. De nyeste forskningsresultatene tyder på at det er størst sannsynlighet for å lykkes med å oppnå tykktarmsspesifikk frisetting ved å bruke kombinasjoner av de ulike tilnærningene.

HOVEDBUDSKAP

- Tykktarmsspesifikk frisetting er svært vanskelig å oppnå.
- Hovedprinsippene som benyttes for å prøve å oppnå tykktarmsspesifikk frisetting er tidsavhengig frisetting, pH-avhengig frisetting og enzymatisk basert frisetting.
- De mest lovende formuleringene baserer seg på kombinasjoner av de ulike prinsippene.

HENSIKT

Det er mange gode grunner til å tilstrebe tykktarmsspesifikk frisetting. Den viktigste hittil har vært lokal behandling av sykdommer i tykktarmen. I tillegg er det store forhåpninger til at tykktarmen også kan benyttes til systemisk administrasjon av legemidler. I denne artikkelen vil det være fokus på tykktarmsspesifikk frisetting for behandling av tykktarmssykdommer.

BAKGRUNN

I tykktarmen kan det oppstå flere ulike sykdommer som f.eks. *Irritable bowel syndrom*, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, kreft og infeksjoner. Disse sykdommene er det ofte vanskelig å behandle effektivt. Dersom lokale inflammasjoner i tykktarmen skal kunne behandles tilstrekkelig er det nødvendig at legemiddelet er til stede på sykdomsstedet.

Oral behandling fører gjerne til absorpsjon av legemiddelet før det ankommer tykktarmen. Rektal administrasjon er en lite foretrukket behandlingsform. Dessuten er det svært vanskelig å administrere legemiddelet til den oppadstigende delen av tykktarmen (Ashford and Fell, 1994). Tradisjonelt har behandlingen av inflammasjoner i tykktarmen (ulcerøs kolitt og Crohns sykdom) involvert bruk av steroider og antiinflammatoriske legemidler som Salazopyrin® (legemiddelhandbok 2009). Disse legemidlene absorberes fra tynntarmen til en viss grad og dette fører til systemiske bivirkninger.

Dersom tykktarmsspesifikk frisetting oppnås vil absorpsjon av legemiddelet i tynntarmen kunne begrenses og dosen vil kunne reduseres. Lavere dosering vil resultere i færre bivirkninger, noe som er svært gunstig for pasientene (Ashford and Fell, 1994).

METODE

Grunnlagsmaterialet er samlet ved søk i SciFinder. Ved omtale av preparatene på det norske markedet er det tatt utgangs-

punkt i ATC-registeret kapittel A07E Antiinflammatoriske midler ved tarmlidelser.

MÅL

Det overordnede målet ved tykktarmsspesifikk frisetting er å formulere et oralt system som går uforandret gjennom magen og tynntarmen, det vil si uten prematur frigivelse av legemiddelet. Når formuleringen ankommer tykktarmen skal virkestoffet bli frigitt.

Mage-tarm-fysiologi

For å kunne formulere et system som skal gi tykktarmsspesifikk frisetting, er det nødvendig å ha kunnskaper om gastro-intestinal fysiologi og anatomi (figur 1), og spesielt den påvirkningen dette har på formuleringens oppførsel i det gastro-intestinale miljøet.

Magen

I magen er det hele tiden stor sekresjon av blant annet syre, pepsinogen og gastrin. Mengde magesaft som produseres daglig er 2L og magens pH ligger rundt 1. Den tiden mat eller en formulering blir værende i magen er svært variabel og kan variere fra fem minutter til mange timer (Friend, 1991).

Tynntarmen

Tynntarmen, som består av duodenum (tolvfingerarmen), jejunum og ileum, er sju meter lang. Tiden det tar for en formulering å passere gjennom tynntarmen er mer forutsigbar enn tiden en formulering blir værende i magen. Transit tiden gjennom tynntarmen er beregnet til tre timer pluss minus én time. Tynntarmens pH ligger i området 6.2 - 7-8 (Watts and Llum, 1997). Tynntarmens overflate består av folder, villi og mikrovilli. Tilstedeværelsen av villi og mikrovilli øker overflaten av tynntarmen. Det er mange enzymer i tynntarmen som blant annet hydrolaser, sukraser og proteaser som kan bryte ned

mat og andre stoffer (Friend, 1991).

Tykkartarmen

Tykkartarmen består av oppadstigende, tværgående og nedadgående tykktarm samt S-formede tykktarm. Forskjellen på tykktarmen og tynntarmen er fravær av veldefinerte villi og brush border enzymer. Fraværet av villi og mikrovilli gjør at overflatearealet av tykktarmen er lite sammenliknet med tynntarmen. Bevegelsesmønsteret i tykktarmen fremmer legemiddelabsorpsjon i første del av tykktarm. I tillegg kan oppadgående tykktarm virke som et reservoar ved at den kan holde på formuleringen i en forlenget tidsperiode (Friend, 1992), (Haug, Sand et al., 1992). Tykktarmens pH varierer mellom 5.5 - 7 (Watts and Llum, 1997).

Intestinal floraen

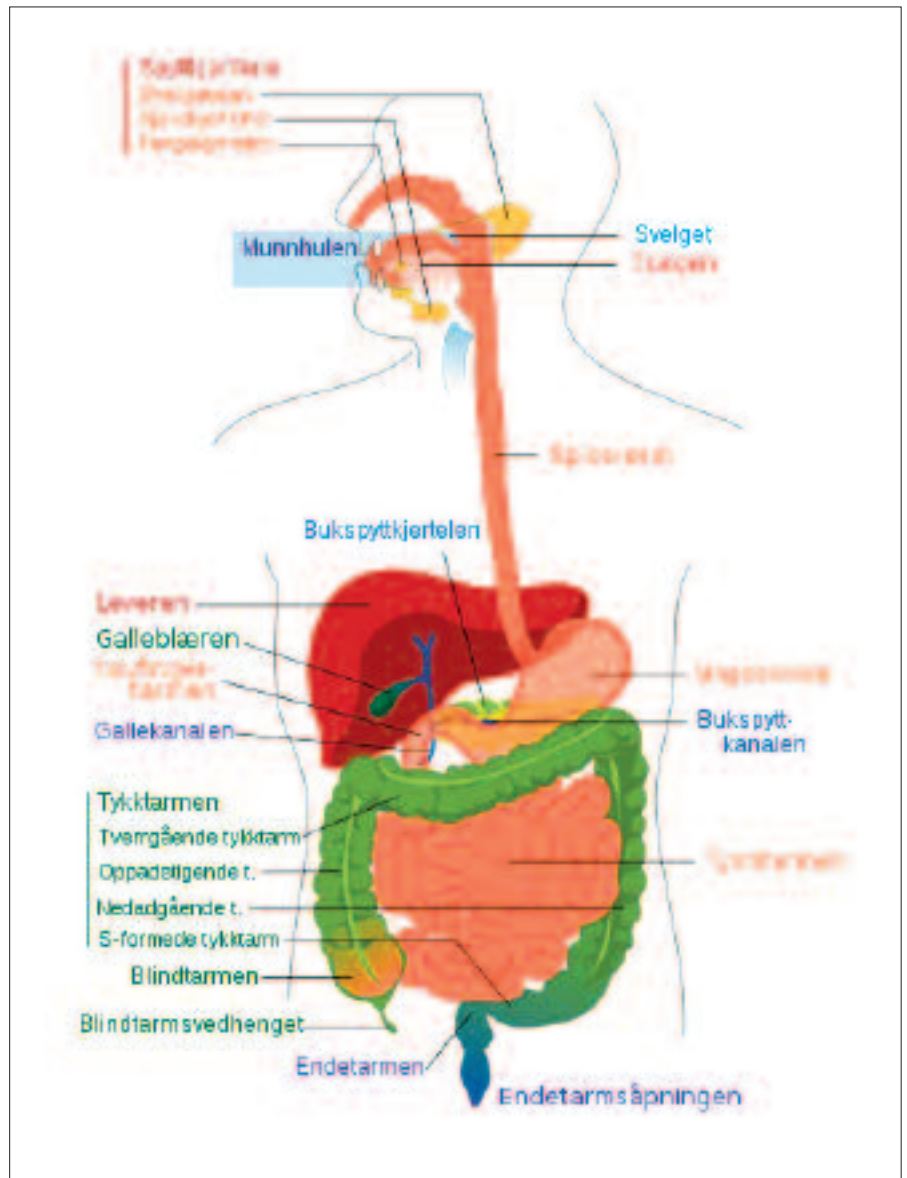
I magen er det få bakterier. Dette skyldes den lave pH-en. Mikrofloraen i den proksimale tynntarmen er den samme som i magen, gram positive og aerobe bakterier. Cfu/ml (colony forming units/ ml) er 10^3 til 10^4 . I nedre del av tynntarmen øker antallet til 10^5 til 10^7 cfu/ml. Gram negative bakterier begynner å utkonkurrere de positive. Tykktarmen inneholder 10^{11} til 10^{12} cfu/ml. Anaerobe bakterier utkonkurrerer de aerobe ved en faktor på 10^2 til 10^4 . Den intestinale mikrofloraen kan biotransformere ulike stoffer ved hydrolytiske reaksjoner for eksempel glukoronidaser, beta glukosidaser, beta xyloksidaser og ved reduktive reaksjoner som nitrogruppe reduksjoner, azogruppe reduksjoner, og azobånd kløyving (Friend, 1992).

Administrasjon av legemidler til tykktarmen

Det er hovedsakelig de store forskjellene som finnes mellom mage, tynntarm og tykktarm som har blitt forsøkt utnyttet ved formulering av tykktarmsspesifikke legemidler. Ulike tilnærminger som har blitt undersøkt er tidsavhengig frisetting, pH-avhengig frisetting, trykkbasert frisetting (som ikke vil bli omtalt da det synes å ha mindre potensial enn de andre tilnærmingerne) og enzymatisk basert frisetting.

Tidsavhengig frisetting

Ved tidsavhengig frisetting baserer man seg på at tiden en formulering bruker gjennom tynntarmen er relativt forutsigbar (3 ± 1) (Gazzaniga, Maroni et al., 2006). Legemiddelet blir frigitt etter en forutbestemt lagtid som ofte er fem til seks timer (Basit, 2005). Siden både transitiden og miljøet i magen er både uforutsigbar og



Figur 1. Anatomiske forhold i gastrointestinaltrakten (Bakke, 2007).

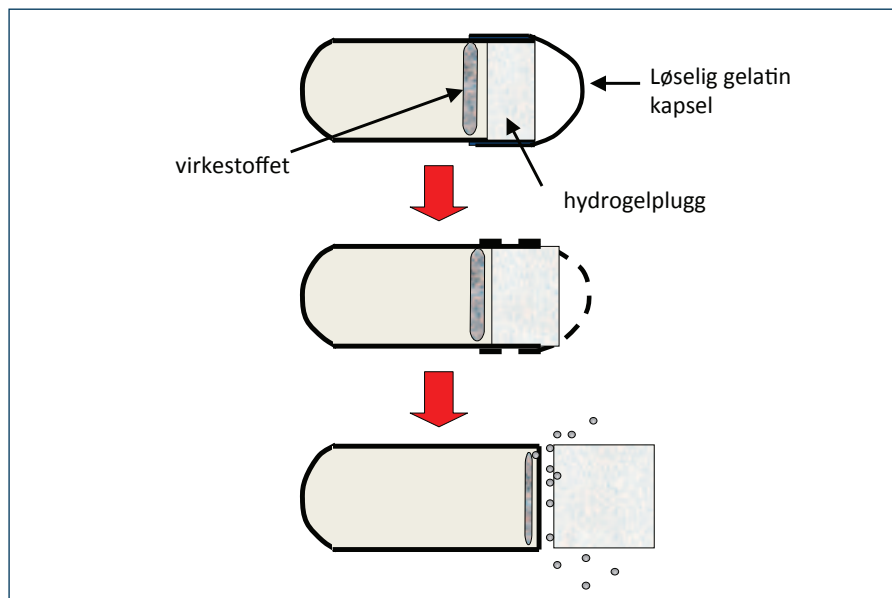
tvøft, er som regel et tidsavhengig system coatet med en pH-sensitiv polymer (en enterocoating) som løser seg når formuleringen ankommer tynntarmen (Gazzaniga, Maroni et al., 2006). Det vil i praksis si at lagtiden starter idet formuleringen ankommer tynntarmen. Tidsavhengige systemer har i utgangspunktet vært designet for å kunne gi en pulserende frigivelse av legemiddelet (Gazzaniga, Palugan et al., 2008), (Maroni, Zema et al., 2005). Senere har det vist seg at slike systemer mest sannsynlig kan benyttes for å oppnå tykktarmsspesifikk frisetting (Gazzaniga, Maroni et al., 2006).

Et av de tidligste systemene som baserte seg på tidsavhengig frisetting er Pulsincap™ (Wilson, Bakhshaei et al., 1997) (figur 2). Formuleringen har form som en kapsel som er vannløselig. En hydrogelplugg

holder legemiddelet inne i kapselen. Enheten er enterocoatet for å unngå problemer med variabel gastrotransittid. I tarmen løser enterolaget seg opp og pluggen begynner å svulle. Pluggen sveller i et forutbestemt tidsrom før den spretter ut og virkestoffet frigjøres. Det finnes ingen preprater på det norske markedet som baserer seg kun på det tidsavhengige prinsippet.

pH-avhengig frisetting

Som tidligere nevnt er magens pH lav. pH-verdien øker imidlertid dramatisk fra magen til tynntarmen. Denne endringen i pH har tradisjonelt blitt benyttet for å administrere legemidler til tynntarmen ved bruk av pH-sensitive polymerer, såkalte enterocoatinger. Disse polymerene løses ved pH 5-6. For å målstyre legemidler til



Figur 2. Pulsincap™ teknologien (Wilson, Bakshae et al., 1997).

tykktarmen, har tabletter og kapsler blitt coatet med en pH-sensitiv polymer som er uløselig ved lav pH, men løselig ved nøytral eller svakt basisk pH (Mooter, 2006). Metakrylsyre kopolymerer kjent som Eudragit® S og Eudragit® L, som løses ved pH 6–7 har ofte blitt benyttet for å administrere legemidler til tykktarmen. Forskjellen og den kritiske faktoren ved bruk av disse ulike polymerene er ved hvilken pH de starter å løse seg (Kumar, 2008).

Svært mange av preparatene som finnes kommersielt tilgjengelig på det norske markedet for behandling av tykktarms-spesifikke sykdommer baserer seg på pH-avhengig frisetting. Preparatene brukes primært til behandling av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom (Meissner and Lamprecht, 2008). Preparater som baserer seg på kun pH-konseptet er Asacol® og Mesasal® (Sandborn, 2008). Virkestoffet i disse preparatene er mesalazin (5-ASA). Mesalazin er ustabil i magen og absorberes i tynntarmen og må følgelig beskyttes mot miljøet i gastrointestinaltrakten (Mooter, 2006). Asacol® og Mesasal® er formulert som tabletter henholdsvis coatet med Eudragit® S og Eudragit® L (Legemiddelverket, 2009). Virkestoffet frigjøres når $\text{pH} > 7$ og $\text{pH} > 6$ (Basit, 2005). En gammascintigrafisk studie på sju friske frivillige utført på Eudragit® S viste at fragmentering og frigivelse av virkestoffet var svært variabelt (Ashford, Fell et al., 1993). Tiden for fragmentering varierte fra fem timer til femten timer. For tidlig frisetting førte enten til at legemiddelet ble brutt ned og/eller i tillegg ble ikke den ønskede lokale effekten oppnådd. Ved for sen frigiv-

else var det kun siste del av tykktarmen som ble behandlet. Entocort® er et Eudragit® L100-55-coatet granulat/pell-ets der virkestoffet budesonid frigjøres ved $\text{pH} > 5.5$. Matriksen består av etylcellulose. Frisettingen av virkestoffet skjer som en følge av både pH-sensitivitet samt diffusjon av virkestoffet gjennom matriksen (Basit, 2005), (Edsbacker and Andersson, 2004). Et annet preparat som finnes på det norske markedet er Mezavant® (Kamm, Sandborn et al., 2007). Formuleringsteknologien som dette preparatet baserer seg på kalles MMX (Multi Matriks System). Virkestoffet 5-ASA er dispergert i en hydrofil og en lipofil matriks som er coatet med en gastroresistent polymer som løses ved $\text{pH} > 7$. Når coatingen løses, forlenges frigivelsen av virkestoffet som en følge av at den hydrofile delen av matriksen sveller og at den lipofile komponenten i matriksen gjør miljøet mer hydrofobt.

Av nyere potensielle systemer som ennå ikke finnes på markedet er for eksempel Eudragit® FS30D coatede mikrosfærer. Ved pH 6.8 skjedde det ingen frisetting av virkestoffet mens ved pH 7.4 var det en rask frisetting. (Lamprecht, Yamamoto et al., 2004). Et annet potensielt system er en pH-sensitiv amfifil hydrogel som består av etylenglykolvinyleter, butyl vinyl eter og akrylsyre. Hydrogelen er fullt hydrert ved $\text{pH} > 6$ og dehydrert (skrumpet inn) ved $\text{pH} < 6$. Frisettingsstudier viste at denne hydrogelen frisatt svært små mengder protein (bovin serum albumin) ved pH 2 mens store mengder protein ble frisatt ved $\text{pH} > 6$. Denne hydrogelen kan ha et potensial for oral administrasjon av pro-

teiner til tykktarmen (Gümüsderelioglu and Kesgin, 2005).

Enzymatisk basert frisetting

Dette konseptet baserer seg på at legemiddelet frigis i tykktarmen etter at formuleringen er brutt ned av enzymer som er spesifikke for tykktarmen. Dette prinsippet bygger på at bakteriene i tykktarmen skiller ut enzymer som kan degradere ulike forbindelser (figur 3). Forbindelser som kan brytes ned av bakteriene i tykktarmen, og som dermed kan benyttes til målstyring av legemidler til tykktarmen, er blant annet azoforbindelser som reduseres av azoreduktaser, og polysakkarider som alginat og pektin som degraderes av polysakkaridaser. Innen denne typen system finner vi både prodrugs og universale systemer. Et universalt system i motsetning til et prodrug er en formulering som kan benyttes til de fleste virkestoff uten at virkestoffet må modifiseres. Eksempler på slike systemer er coating og matrikstabletter.

Prodrugs

Ulike typer prodrugs har blitt forsøkt benyttet ved administrasjon av legemidler til tykktarmen som azo-, cyclodekstrin-, glykosid-, glukuronat-, dekstran- og polypeptidkonjugater (Chourasia and Jain, 2003). I tillegg finnes prodrugs laget ved hjelp av polymerer (Sinha and Kumria, 2001). Et problem knyttet til bruk av prodrugs er at dersom legemiddelet er lavpotent er det vanskelig å oppnå høy nok dose. I tillegg er disse stoffene nye kjemiske enheter og nye toksikologiske studier må utføres før de kan brukes til tykktarmsspesifikk frisetting (Sinha and Kumria, 2001). Det første prodrug som kom på markedet i forbindelse med behandling av lokale sykdommer i tykktarmen var Salazopyrin® (Baron, Connell et al., 1962). Salazopyrin® er et prodrug som består av et salicylatradikal (5-ASA) bundet med en azo binding til et bæremolekyl sulfapyridin (Travis and Jewell, 1994). 5-ASA absorberes raskt fra tynntarmen dersom det blir administrert alene, men som et prodrug blir det ikke absorbert før det ankommer tykktarmen der azobindingen kløyves av enzymene. Dette frigir det aktive stoffet. Det ble registrert mye bivirkninger ved bruk av dette preparatet og det viste seg at dette mest sannsynlig skyldtes sulfapyridinkomponenten (Schroder and Evans, 1972). Behovet for en mindre toksisk bærer ledet til utviklingen av flere andre azoprodrugs, blant annet Dipentum® og Colazid®. Olsalazin som er virkestoffet i Dipentum® er en dimer bestå-

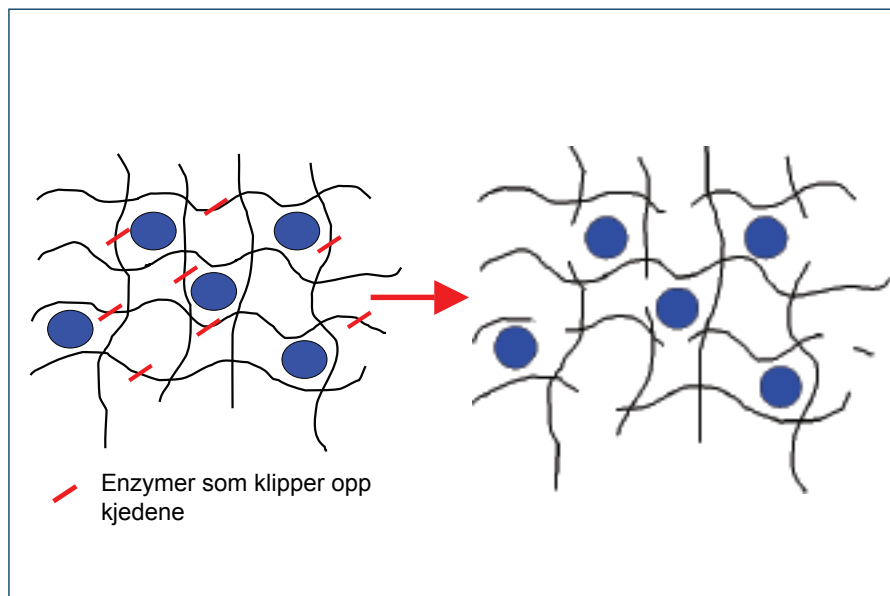
ende av to molekyler med 5-ASA som er bundet sammen med en azobinding (Travis and Jewell, 1994) mens balsalazid som er virkestoffet i Colazid® er mesalazin bundet til 4-aminobenzoyl- β -alanin.

Universale systemer

Fordelen med et universalt system er som tidligere nevnt at det ikke baserer seg på at virkestoffet må modifiseres. Ulike universale formuleringstyper har blitt forsøkt utnyttet for tykktarmsspesifikk frisetting, blant annet coating, matrikser, pellets, granulat-korn, mikropartikler og nanopartikler. Felles for de fleste universale systemer er at de baserer seg på bruk av naturlige polysakkarider. Naturlige polysakkarider er allerede mye brukt i farmasøytiske formuleringer (for eksempel stivelse) og det er allment akseptert at de ikke er toksiske. De brytes ned i tykktarmen og er gode kandidater for tykktarmsspesifikk frisetting. Ulike polysakkarider har blitt undersøkt som blant annet pektin (Ashford, Fell et al., 1994), (Sande, 2005), (Wakerly, Fell et al., 1997) pektin i kombinasjon med kitosan (Hiorth, Versland et al., 2006) og HPMC (Macleod, Fell et al., 1999), kondroitin sulfat/kitosan (Maculotti, Tira et al., 2009) og guar gummi (Prasad, Krishnaiah et al., 1998). Den største utfordring ved bruk av polysakkarider for administrasjon til tykktarmen er at naturlige polysakkarider sveller i nøytralt miljø. Dette fører til prematur frigjøring av legemiddelet. Det finnes forløpig ingen preparater til tykktarmsspesifikk frisetting i Norge som baserer seg på dette prinsippet.

Bruk av kombinasjoner av de ulike prinsippene

Den nyeste forskningen innen tykktarmsspesifikk frisetting baserer seg på kombinasjoner av de ulike prinsippene. Formuleringer som baserer seg på både det tidsavhengige prinsippet og det pH-baserte prinsippet er blitt prøvd ut. Pellets ble coatet med et indre lag bestående av to pH-uavhengige polymerer Eudragit® RL og RS og en ytre pH-avhengig polymer Eudragit® FS. Frisettingsstudier viste en forlenget frigivelse av 5-ASA over tolv timer (Bott, Rudolph et al., 2004). En annen studie der frisettingen også skjedde som følge av en kombinasjon av tidsavhengig og pH-avhengig frisetting viste at den beste formuleringen frisatte kun seks prosent av legemiddelet før den ankom tykktarmen og fullstendig frigivelse ble oppnådd etter to timer (Gohel, Parikh et al., 2008). Formuleringen bestod av coatede mesalazin tabletter med en indre



Figur 3. Enzymer som er spesifikke for tykktarmen vil starte å bryte ned formuleringen når den ankommer tykktarmen. Dette frigjør virkestoffet.

coating av HPMC og en ytre coating av Eudragit® S100. En liknende formulering med mesalazin, HPMC og Eudragit® L100 ga en lagtid på opp til seks timer og ble ansett å ha et potensial som tykktarmsspesifikk formulering (Patel, Shah et al., 2009).

Et relativt nytt system for tykktarmsspesifikk frisetting som baserer seg på både enzymatisk degradering og pH er COLAL-PRED®. I denne formuleringen er virkestoffet beskyttet av en coating som består av etylcellulose og amylose. Amylose blir degradert av enzymer i tykktarmen, i tillegg forsinkes coatinglaget av etylcellulose frigivelsen av virkestoffet (Basit, 2005). Et annet eksempel på en kombinasjon av pH og enzymatisk degradering er en studie utført på en hydrogel som bestod av derivater av dekstran og aspartamid. Netverket i hydrogelen var dannet ved en fotokjemisk kryssbinding. (Casadei, Pitarresi et al., 2008). Ved lav pH var netverket tett mens ved høyere pH svullet netverket og enzymer degraderte deretter kjedene. Dette førte til frisetting av virkestoffet.

Et eksempel der frigivelsen skjer som følge av alle de tre prinsippene er tabletter der coatinglaget består av spray-tørket kitosanacetat i kombinasjon med HPMC (Nunthanid, Huanbutta et al., 2008). Studien viste at den forsinkede frisettingen av legemiddelet skyldtes lagtiden som oppstod som følge av swelling/geldannelse og erosjon av polymersystemet i det sure miljøet i magen. I tillegg ble frisettingen ytterligere forsinket som følge av redusert løselighet av kitosanacetat ved høyere pH. Legemiddelet ble frigitt i tykktarmen

som følge av enzymatisk nedbrytning av kitosan. En annen formulering som baserer seg på pH, tid og enzymatisk degradering er CODEST™ (Takemura, Watanabe et al., 2000), (Katsuma, Watanabe et al., 2002). Dette systemet baserer seg på at en tablettkjerne inneholder et disakkarid (laktulose) som aktiverer frisettingen av legemiddelet. Tablettene er coatet med tre separate film lag. Ved ankomst til tykktarmen har de to ytterste coatinglagene løst seg. Tablettkjernen hydreres og laktulosen starter dermed å løse seg og diffunderer ut gjennom coatingen. Enzymer degraderer laktulosen til en organisk syre og dette senker den lokale pH nok til at den innerste coatingen løser seg. Dette fører til frisetting av virkestoffet.

OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

Tykktarmsspesifikk frisetting har et stort potensial, særlig innen lokal behandling av tykktarmssykdommer. Dersom det skal være mulig å oppnå tykktarmsspesifikk frisetting må en del utfordringer overvinnes. Dette skyldes delvis forhold i mage og tynntarm og delvis egenskaper til de valgte bærerene. Foreløpig finnes ikke den perfekte formulering på markedet på tross av at mange ulike typer konsepter og ulike stoffer har blitt undersøkt. De mest lovende formuleringene baserer seg på kombinasjoner av de ulike prinsippene.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Manuskriptet ble mottatt 5. mars 2010 og godkjent 28. september 2010.

Referanseliste og engelsk sammendrag finns på: www.farmatid.no/id/4160 ■