

# Sisteme solide orale cu eliberare în colon

## SOLID SYSTEMS WITH ORAL RELEASE IN COLON

Prof. Dr. Farm. Iuliana Popovici, Șef Lucr. Dr. Lăcrămioara Ochiuz

*Disciplina de Tehnologie Farmaceutică și Biofarmacie,  
Facultatea de Farmacie,  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Iași*

### INTRODUCERE

Eliberarea substanțelor medicamentoase în diferite arii ale canalului alimentar, și mai ales la nivelul colonului, reprezintă o modificare complicată și foarte atractivă pentru designerii de medicamente.

Cei mai importanți parametri pentru o evaluare adecvată a eliberării substanței active dintr-o formă cu eliberare modificată sunt:

- caracteristicile cu eliberare regională a substanței în tractul gastrointestinal;
- timpul de rezidență a formei farmaceutice.

Cedarea unei substanțe active la nivel colonic a devenit mai populară în anii recentți deoarece eliberarea unei substanțe solide în mediul acid și enzimele din această regiune este mai puțin ostilă metabolic și se obține o mărire a absorbției unor medicamente.

De asemenea, terapia la nivel colonic este importantă în unele situații (condiții locale) ca boala Crohn sau colita ulcerativă, în care țintirea directă în această regiune poate aduce beneficii terapeutice la o categorie mare de pacienți.

Calea colonică poate fi exploatată pentru eliberarea de proteine. Pentru substanțele cu masa moleculară mică, solubilitatea are un rol important. Medicamentele cu solubilitate mare pot elibera prematur substanța înainte de a ajunge în colon. Pentru a preveni acest lucru, forma farmaceutică necesită o acoperire foarte groasă care are ca rezultat o eliberare incompletă a substanței în colon.

Substanțele cu solubilitate mică nu se dizolvă în colon, deoarece aici este o cantitate de fluid mai mică decât în

porțiunea superioară a tractului gastrointestinal.

Tehnologiile de fabricație curente sunt focusate în principal pe eliberarea întârziată și aceasta nu începe înainte ca forma farmaceutică să ajungă în colon. Alte tehnologii se bazează pe eliberarea întârziată a substanței active după un timp de stagnare, decalaj predeterminat sau sisteme de eliberare controlate cu întârziere în timp și enzime sau controlate de presiune. În acest articol sunt prezentate o serie de aspecte biofarmaceutice privind absorbția substanțelor la nivelul colonului, tipuri de forme farmaceutice cu eliberare colonică, tehnologiile inovative și excipienții utilizați în aceste forme farmaceutice moderne.

### CONSIDERAȚII PRIVIND AVANTAJELE ELIBERĂRII ÎN COLON A SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE DIN FORME SOLIDE ORALE

Plasarea spațială a substanței active în canalul alimentar, ca urmare a ingerării orale, reprezintă o provocare atractivă pentru designerii de medicamente. Aparent, localizarea substanței medicamentoase în zone specifice de-a lungul inestintului subțire pare dificil de realizat.

Totuși, o mare varietate de tehnologii farmaceutice interesante au fost descrise în ultimul timp privind:

- prelungirea timpului de rezidență a substanțelor medicamentoase în stomac (forme cu retenție gastrică);
- țintirea în colon, cu minimum de pierdere a substanței medicamentoase în timpul pasajului prin

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Farm. Iuliana Popovici, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Str. Universității Nr. 16, Cod poștal 700115, Iași

intestinul subțire (forme cu eliberarea substanței active în colon) (1,2).

### Avantajele eliberării în colon

Există un număr de rațiuni medicale și avantaje pentru localizarea medicamentelor în colon (tabelul 1).

Principalele avantaje includ:

- tratamentul local al bolilor inflamatorii ale intestinului care sunt prezente pe epiteliul colonului (ex. colita ulcerativă) sau boala Crohn (ileită regională) (3,12);
- tratamentul local al tulburărilor de mobilitate a colonului, ca sindromul intestinului iritat care răspunde la aplicarea de medicamente sedative sau antiseptice (4,5);
- administrarea sistemică a unor medicamente.

Formele cu eliberare colonică se pretează pentru tratamentul unor afecțiuni la care simptomatologia atinge nivelul maxim în toiuil nopții spre a.m. (orele 4-6 dimineața). Astfel, sunt unele boli care necesită eliberarea substanței active după un timp de întârziere (**lag time**), de ex. în **cronofarmacoterapia bolilor** cu ritmuri circadiene în fiziopatologia lor, cum sunt: astmul bronșic, infarctul miocardic, angina pectorală, ulcerul gastrointestinal, hipertensiune, artrita reumatoidă. În cazul acestor afecțiuni, administrarea unor forme farmaceutice din care eliberarea substanței active să se realizeze după 7-10 ore de la administrare reprezintă un beneficiu terapeutic important, de ex: antiastmatice, antiinflamatoare, antianginoase, analgezice. (12,14)

- administrarea de substanțe active care necesită concentrații locale, dar cu doze reduse;
- administrarea de substanțe active instabile, neabsorbabile în porțiunea superioară a tractului gastrointestinal (TGI) sau când se previne eliberarea substanței în partea superioară a TGI;

- anticiparea faptului că substanțele de tip proteic sunt mai bine absorbite din colon, de aceea timpul de întârziere (**lag time**) peste 5 zile este esențial pentru substanțele active care suferă degradarea în mediul gastric acid (ex. peptidele și proteinele), datorită reducerii ipotetice a activității proteolitice în stomac.

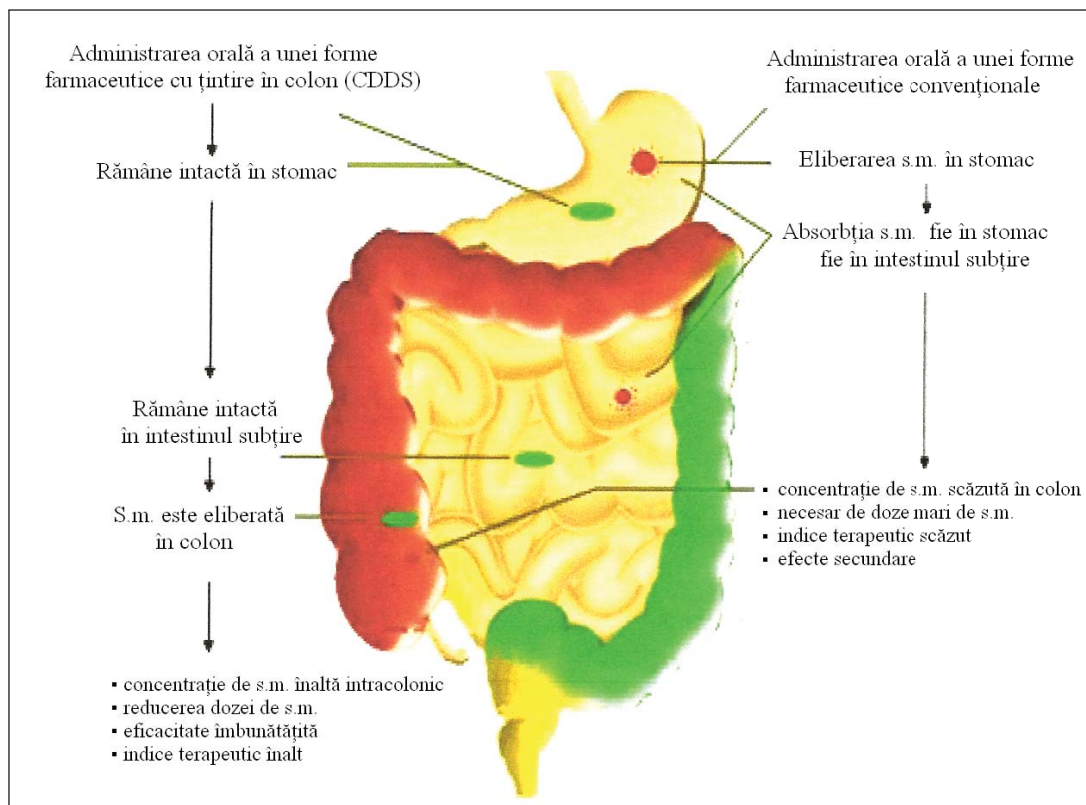
Motivele pentru care este adecvată absorbția în colon a peptidelor și proteinelor sunt următoarele:

- enzime digestive cu intensitate mică și puțin diversă;
- activitatea proteolitică a mucoasei colonului mai mică decât cea din intestinul subțire, astfel că forma farmaceutică protejează peptidele de hidroliză, degradare enzimatică în duoden și jejun și eliberează substanța activă în ileon sau colon, care conduce la o biodisponibilitate sistemică mai mare;
- colonul are un timp de rezidență de peste 5 zile și este sensibil la promotorii de absorbție (9,10,13,15);
- posibilitatea de a interfera cu proliferarea de polipi, pe colon (primul stadiu în carcinomul de colon), cu unele medicamente inflamatoare nesteroidiene (AINS), ca Sulindac, metabolizat în colon ca formă activă de sulfit de sulindac (6) sau cu antiinflamatoare steroidiene (AIS), care pot acționa direct cu epiteliul colonului, ca de ex. Celecoxib (6-8), ca monoterapie sau terapie asociată;
- activitatea metabolică unică a colonului, care îl face un organ atractiv pentru designerii de sisteme de eliberare a medicamentelor (11).

În figura 1 sunt redate avantajele unei forme orale cu țintă spre colon, comparativ cu o formă orală cu eliberare convențională.

Tabelul 1. Boli țintite în colon, medicamente și acțiune

Tipul acțiunii	Condiții de boală	Substanțe medicamentoase
Acțiune topică	– boli inflamatorii ale intestinului subțire (colita ulcerativă) – boala intestinului iritat – boala CROHN (ileita regională) – pancreatită cronică – tratamentul local al tulburărilor de mobilitate a colonului	Hidrocortizon, Budesonid, Prednisolon, Sulfasalazină, Olsalazină, Mesalazină, Balsalazină
Acțiune locală	– pancreatite și fibroză cistică – cancer colorectal	suplimente de enzime digestive 5 – Fluorouracil
Acțiune sistemică	– pentru prevenirea iritației gastrice – pentru prevenirea „hepatic first pass – metabolism” a substanței ingerate oral – eliberare orală a proteinelor și peptidelor – eliberare orală a vaccinurilor	antiinflamatoare non-steroidiene (AINS) steroidi (AIS) insulină vaccin contra febrei tifoide



**Figura 1.** Comparație între o formă administrată oral cu țintire în colon și o formă orală convențională (CDDS = Colonic Drug Delivery Systems)

### Limite și dificultăți ale eliberării substanțelor în colon

În principal, acestea sunt:

#### 1. factori limitați pentru substanțele greu solubile

- *fluidul conținut în colon*, care este în cantitate mult scăzută față de partea superioară a TGI, deoarece colonul are o capacitate mare de absorbție a apei;
- *vâscozitatea* mai mare a fluidului din colon face ca amestecarea să fie ineficientă, astfel că disponibilitatea celor mai multe substanțe active de a fi absorbite prin membrana colonului este mică. Pentru succesul eliberării prin acest loc, substanța activă trebuie să se afle în soluție înainte de a ajunge în colon sau/și trebuie să se dizolve în fluidul luminal din colon.

2. *flora microbiană rezidentă în colon* poate afecta performanțele colonice sau degradarea metabolică a substanței active. În colonul uman sunt peste 400 de specii distincte de bacterii rezidente, o populație posibilă de 1.010 bacterii/gram de conținut colonic. Printre reacțiile produse de această floră se numără azo-reducerea și clivajul enzimatic, de ex. la glucozide. Aceste procese metabolice pot fi responsabile de metabolizarea multor substanțe active, care pot fi formulate pentru eliberare în colon, ca de ex. macromoleculele bazate pe peptide și proteine –

insulina pentru administrare orală (13);

3. *aria suprafeței colonului scăzută* și „fermitatea” legăturilor celulelor epitelului colonului care pot restricționa transportul prin mucoasa colonului spre circulația sistemică (14);

4. o problemă în dezvoltarea sistemelor de eliberare colon specifică a substanței active este de a stabili o metodă adecvată de dizolvare a formei farmaceutice.

Ca loc de eliberare, colonul oferă un pH aproape de neutru, activitate redusă a enzimelor digestive, un timp de tranzit lung și o sensibilitate crescută la promotorii de absorbție, în timp ce țintirea este complicată cu eficiența siguranței și eliberării substanței. Sistemele de eliberare colonică a substanțelor medicamentoase sunt în principal desemnate să micșoreze interacțiunea dintre încărcarea lor cu substanța activă și fluidele stomacului și intestinului subțire, în scopul de a evita o eliberare prematură a substanței.

În mod obișnuit, substanța medicamentoasă este ancorată la o platformă, fie chimic (ca prodrug sau ca prodrug-polimer), fie fizic (prin acoperire cu polimeri). Acțiunea acestor sisteme depinde de restricțiile fiziologice întâlnite în tractul gastrointestinal. În designul unui sistem cu eliberare colonică sunt implicați următorii factori: timpul de rezidență, pH-ul regional, golirea gastrică, compoziția chimului, vâscozitatea

conținutului, activitatea enzimatică (15). Pentru a face față acestor factori este necesară alterarea mediului biologic înconjurător.

O soluție simplă pentru ca medicamentul să ajungă la nivel colonic poate fi utilizarea administrării pe cale rectală a substanței active sub formă de supozitoare sau clisme. Dar această cale are probleme de complianță. De aceea, cele mai multe strategii s-au orientat spre administrarea pe cale orală, în general acceptată și preferată de pacienți.

### Criteria de selecție a substanțelor medicamentoase

Cele mai bune candidate pentru formele de eliberare colonică (engl. Colonic Drug Delivery System – CDDS) sunt substanțele care expun o absorbție scăzută din stomac sau intestin, inclusiv peptidele.

Substanțele utilizate în tratamentul bolilor inflamatorii ale intestinului (Inflammatory Bowel Disease, abrv. IBD), colite ulcerative, diaree și cancer de colon sunt candidate ideale pentru eliberarea colonică (tabelul 2). Un alt factor care influențează CDDS este „carrier-ul” substanței active.

Selecția „carrier-ului” depinde de natura fizico-chimică a substanței medicamentoase, dar și de boala pentru

care sistemul farmaceutic va fi utilizat.

Factori ca: natura fizico-chimică, stabilitatea, coeficientul de partiție, cât și tipul de promotor de absorbție selectat influențează selecția excipienților acestor forme. Mai mult, selecția excipienților depinde de grupele funcționale ale moleculei de substanță activă.

De exemplu, anilina din gruparea nitro a substanței medicamentoase poate fi utilizată pentru a o lega de alt grup benzenic prin legături azo.

În tabelul 3 sunt prezentate bolile TGI care afectează performanțele acestor forme.

### DESIGNUL SISTEMELOR DE ELIBERARE A SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE ÎN COLON

În ultimii 20 de ani au fost dezvoltate numeroase platforme cu s.m. începând cu prodrug-uri, prodrug-polimeri, polimeri biodegradabili, continuând cu tablete sau capsule acoperite enteric (16-22).

În principal, căile de dezvoltare a formelor farmaceutice cu eliberarea țintită în colon se pot sistematiza în două direcții: metode chimice și farmaceutice (tabelul 4). Tehnologiile care vor fi prezentate în

Tabelul 2. Criteria de selecție a substanțelor medicamentoase (s.m.) pentru CDDS

Criteria	Clasa farmacologică	S.m. non-peptide	S.m. peptide
S.m. utilizate pentru efectele locale în colon contra bolilor TGI	S.m. antiinflamatoare	OXPRENOLOL, METOPROLOL, NIFEDIPINĂ	AMILIN, oligonucleotide antistres
S.m. greu absorbite din TGI	S.m. antihipertensive și antianginoase	IBUPROFEN, IZOSORBID, TEOFILINĂ	CICLOSPORINĂ, DESMOPRESIN
S.m. care se degradează în stomac sau în intestinul subțire	Peptide și proteine	BROMFENIRAMINĂ, 5-FU, DOXORUBICINĂ	GONADRORELINĂ, INSULINĂ, INTERFERONI
S.m. care suferă extensiv „hepatic first pass effect”	Nitroglicerină și corticosteroizi	BLEOMICINĂ, NICOTINĂ	PROTIRELIN, SERMORELIN, SALOATONIN
S.m. pentru țintire specifică	S.m. antiaritmice și antiastmatice	PREDNISOLON, HIDROCORTIZON, ACID 5-AMINOSALICILIC	SOMATROPIN, UROTOILITIN

Tabelul 3. Bolile TGI care afectează performanța sistemelor cu eliberare colon-specifică a substanțelor medicamentoase

Bolile TGI	Efecte asupra absorbției în colon a s.m.
Cancer de colon, boli inflamatoare ale intestinului (boala CROHN și colita ulcerativă)	Diaree, febră, anemie, obstrucția drenajului limfatic, hiperplazia țesutului limfatic, pot afecta și absorbția s.m. Răspunsul inflamator se extinde de la mucoasă la seroase prin peretele intestinului. Micșorarea drenajului limfatic produce malabsorbția grăsimilor și a s.m. lipofile. Îngroșarea mucoasei și submucoasei pot reduce aria suprafeței și obținută difuzia.
Diaree	Hipermotilitatea și pasajul frecvent al fecalelor hipertone fluide afectează semnificativ absorbția și eliberarea s.m.
Asocierea de antibiotice	Multiplicarea de <i>Clostridium difficile</i> și producerea de toxine ale acestuia alterează aria suprafeței mucoasei și pot reduce absorbția.
Constipație	Scăderea mișcării peristaltice a intestinului scade difuzia și disponibilitatea s.m. pentru locul de absorbție. Constipația severă reduce mișcarea intestinului la 1-2 pe săptămână și interferează cu mișcarea formulărilor.
Gastroenterite	Diareea dată de creșterea secreției mucozale poate afecta performanța formulărilor.
Infecții ale TGI	Diareea dată de infecțiile de bacterii și protozoare din colon poate cauza un timp de tranzit extrem de lent și crește producția de mucus, interferând cu localizarea și absorbția s.m. Toxinele pot produce obstrucția procesului de difuzie.

continuare se bazează pe mecanismele de eliberare a substanței medicamentoase din sisteme farmaceutice (tabelul 5).

### **Sisteme cu eliberare colon-specifică, controlată de pH**

În acest caz, metoda de modificare a eliberării s.m. are la bază mecanismul de acoperire enterică, care se va dizolva la un pH mai mare ca 5, cu eliberarea lentă a s.m. (23-25)

Este metoda cea mai comună de a reuși ca substanțele să ajungă în colon, prin utilizarea de tehnologii care să micșoreze absorbția substanțelor de-a lungul

intestinului subțire, permițând descărcarea numai în intestinul gros.

Există o varietate de metode, majoritatea exploatând polimerii pentru acoperire enterică (polimeri care rezistă la pH-ul scăzut și se dizolvă la valori de pH acid moderat sau la pH neutru).

Studiile clinice au demonstrat că o acoperire enterică eficientă, care este destinată dezagregării după un timp de întârziere finit, poate fi utilizată ca o platformă pentru substanța activă până la ileonul distal și colon. Un timp de întârziere de 3-4 ore este considerat a fi suficient pentru eliberarea în colon.

Timpul de întârziere poate fi obținut fie utilizând un strat de acoperire destul de gros, fie prin utilizarea de polimeri

**Tabelul 4. Căi de dezvoltare pentru forme cu eliberarea s.m. în colon (14)**

Metode	Trăsături de bază
<b>I. Metode chimice</b>	
1. Conjugate azo	s.m. este conjugată via legături azo
2. Conjugate cu ciclodextrine	s.m. este conjugată cu ciclodextrina
3. Conjugate glicozidice	s.m. este conjugată cu o glicozidă
4. Conjugate glicuronide	s.m. este conjugată cu acidul glucuronic
5. Conjugate cu dextran	s.m. este conjugată cu dextran
6. Conjugate cu polipeptide	s.m. este conjugată cu polipeptide
7. Prodrug – polimer	s.m. este conjugată cu polimer
<b>II. Metode farmaceutice</b>	
1. Acoperirea cu polimer	
a. cu polimer pH sensibil	formularea acoperită cu polimer eliberează s.m. când pH-ul ajunge la alcalin
b. cu polimer biodegradabil	s.m. este eliberată după degradarea polimerului prin acțiunea bacteriilor din colon
2. Includerea în matrită	s.m. este eliberată prin umflare și acțiunea biodegradabilă asupra polizaharidelor
a. includerea în polizaharide biodegradabile	
b. includerea în matrită sensibile la pH	degradarea polimerului sensibil la pH în TGI eliberează s.m.
3. Sisteme cu eliberare dependentă de timp	
4. Polimeri sensibili la redox	
5. Sisteme bioadezive	s.m. acoperită cu polimer bioadeziv conferă o adeziune selectivă de mucoasa colonului
6. Microparticule acoperite	s.m. este eliberată prin membrana semipermeabilă
7. Eliberare controlată osmotic	presiunea osmotică

**Tabelul 5. Metode utilizate pentru dezvoltarea de forme cu eliberarea s.m. la loc specific, în colon (CDDS)**

<b>I. Metode inițiale pentru CDDS</b>
1. Sisteme cu eliberare în colon a s.m. acoperit enteric, cu polimeri sensibili la pH;
2. Sisteme cu eliberare în colon a s.m. după un timp întârziat (sisteme cu eliberare controlate de timp);
3. Sisteme cu eliberare în colon activată microbiologic (enzime din colon);
4. Sisteme cu prodrug-uri pentru eliberare în colon a s.m.;
5. Sisteme prodrug-uri azo-polimeri;
6. Sisteme de eliberare a s.m. bazate pe polizaharide.
<b>II. Metode noi de dezvoltare pentru CDDS</b>
7. Sisteme de eliberare a s.m. controlate de presiune;
8. Sisteme de eliberare a s.m. cu țintire în colon (CODESTM);
9. Sisteme de eliberare a s.m. controlate osmotic (ORDS-CT; OROS-CT).
<b>III. Sisteme de eliberare a s.m. cu structuri capsulare (13)</b>
10. Sisteme de eliberare în colon a s.m. bazate pe tehnologia orificiului de expandare;
11. Sisteme de eliberare în colon a s.m. din capsule de EC, controlată de timp;
12. Sisteme PULSINCAP®;
13. Sisteme pulsatile bazate pe multiparticule pentru administrare orală cu eliberarea s.m. în colon;
14. Capsula cronofarmaceutică;
15. Sisteme de eliberare în colon a s.m. prin cedare, bruscă, explozie controlată de timp.

care se pot dezagrega la valori de pH mai mari de 7. Cele mai folosite materiale utilizate în eliberarea colonică de ex. a 5-ASA sunt: copolimerii acid metacrilic-metacriilați, cu numele comercial: EUDRAGIT®. Acidul metacrilic conținut în Eudragit L este de 46-50% și el se dizolvă la un pH peste 6.

Acidul metacrilic din Eudragit S este de 28-31% și el se dizolvă la un pH peste 7.

Dacă se aplică o acoperire de aceeași grosime, tabletele acoperite cu Eudragit L vor elibera 5-ASA mai repede ca tabletele acoperite cu Eudragit S. De aceea, folosirea de Eudragit L necesită o acoperire mai groasă pentru a ajunge în colon. (23, 25)

Eliberarea de 5-ASA în colon este eficace când este necesar un tratament local al colitei ulcerative.

În cazul bolii Crohn, în care inflamația este împrăștiată în tot intestinul, o eliberare înceată a 5- ASA, din lumenul întregului intestin, este favorabilă și necesită un design diferit.

O serie de sisteme cu eliberare colonică tipică sunt sistematizate în tabelul 6.

Polimerii sunt în mod obișnuit utilizați ca învelișuri protectoare ale suprafeței formelor solide, sau ca filme cu polimeri biodegradabili (ex. polizaharide) sau coformulate cu polimeri biodegradabili în interiorul particulelor carrier (ex. microsferă) pentru a crește specificitatea pentru colon. O barieră difuzională

pentru a încetini eliberarea substanței active în timp ce traversează colonul poate fi obținută prin acoperire cu un hidrogel gros, biodegradabil ca, de ex. hidroxipropilmetilceluloză (HPMC).

### Sisteme cu eliberare întârziată în colon a substanței medicamentoase

O a doua cale de obținere a CDDS o constituie eliberarea substanței active, controlată de timp – formele cu eliberare întârziată și susținută (engl. Delayed-Release Drug Delivery Systems, Time-Controlled-Release Systems, abrev. TCRS, Sustained-Release Drug Delivery Systems).

Totuși, datorită variațiilor timpului de golire gastrică:

- timpul de sosire în colon a substanței active nu poate fi prevăzut exact;
- rezultă o disponibilitate mică a substanței active în colon;
- pentru ca substanța activă să ajungă în colon, timpul de staționare (lag time) se poate prelungi la 5-6 ore.

Dezavantaje:

- timpul de golire gastrică variabil între subiecți, dependent de tipul și cantitatea de hrană ingerată;
- mișcarea gastrointestinală, peristaltismul sau contracțiile stomacale au ca rezultat schimbarea tranzitului gastrointestinal al substanței active;

**Tabelul 6. Sisteme cu eliberare colonică controlată de pH (modificarea acoperirii enterice)**

Substanța activă	Denumire comercială	Forma farmaceutică	Polimeri enterici
Beclometazonă dipropionat		Capsule gelatinoase	Acoperire cu film de acetoftalat de celuloză (ACF)
5-ASA, 4-ASA, Budesonid		Tablete	Acoperire cu variate produse de Eudragit și amestecurile lor
Diclofenac		Sistem multirezervor = microsferă	Microsferă de chitozan ce sunt închise în microsferă acrilice, toate acoperite cu amestec de Eudragit
5-Fluorouracil		Sferă	Sferă din pectinat de calciu și s.m. acoperite cu film de Eudragit
Teofilină		Film	Film fabricat din 3 polimeri încărcat cu o primă doză. Eliberarea bruscă apare din cauza creșterii gradate a porozității filmului (pectină, chitozan, Eudragit RS)
Prednisolon		Microsferă	Conjugat de prednisolon succinil și chitozan acoperit cu film de Eudragit enteric
Indometacin Teofilină		Film	Inulină, Eudragit film cu proprietăți variate de umflare și permeație
5-ASA	OROS-CT®	Capsule	Conțin pompe miniosmotice sau pompe osmotice acoperite cu Eudragit S
Budesonid		Pompă osmotică	Eudragit L-100
5-ASA Mesalazină	SALOFALK® MESASAL®	Tablete filmate Tablete filmate	Acoperire cu Eudragit L
5-ASA	CLAVERSAL®	Tablete filmate	Acoperire cu Eudragit E
Mesalazină	ASACOL®	Tablete filmate	Acoperire cu Eudragit S
DOFETILID	PULSINCAP®	Capsule	Capsulă umplută cu dop de hidrogel (PEG reticulat) care se umflă după expunere în fluidele TGI, cauzând ejecția s.m. pulsant. Ajungeră în colon depinde de stratul de film ce acoperă capsula (etilceluloză 95% și dietilftalat 5%)
5-ASA Ulei volatil de mentă – Mesalazină Mesalazină	PENTASA® COLPERAMINE® GEOMATRIX® ROWASA® FIVASCI®	Pelete Capsule Comprimate Comprimate filmate Comprimate filmate	Acoperire cu etilceluloză Acoperire enterică cu Eudragit S Cu matriță hidrofilă și straturi multiple (HPMC) Acoperire cu Eudragit Acoperire cu Eudragit

- accelerarea tranzitului prin diferitele regiuni ale colonului, observată la pacienții cu boli inflamatorii ale intestinului (IBD): diaree, colită ulcerativă, sindrom carcinoid. În fig. 2 este redat designul unui comprimat cu eliberare prelungită.

### **Sisteme cu eliberare în colon a substanței medicamentoase activată microbiologic (sisteme cu eliberare colonică dependentă de enzime)**

Eliberarea substanței active, inclusă în polimeri biodegradabili, care se umflă și sunt scindați de enzimele din colon, este controlată microbiologic. Unicul mediu biologic bogat în enzime al lumenului intestinului gros poate fi exploatat pentru a crește specificitatea eliberării colonice.

În loc de aceasta sau în plus, se asociază schimbările de pH ca mecanism de eliberare, se adaugă un component polimeric, desemnat să fie scindat de enzimele care se află numai în colon.

Acești polimeri conțin grupe funcționale care suferă schimbări la locul specific (cel mai comun hidroliză sau reducere) care produc ruperea lanțului polimeric.

Pentru că timpul de rezidență în colon este restrâns la multe ore (8-72 ore), polimerii hidrofilii sunt utilizați în mod obișnuit pentru a permite umflarea, astfel că după sosirea în colon, părțile lor rupte sunt reexpușe la clivajul enzimatic (tabelul 7) (26).

### **Sisteme de eliberare în colon a substanței active din prodrug-uri (controlată de pH și de enzime)**

#### **Prodrug-uri azo-polimerice**

Formele solide (pelete, minicapsule de gelatină sau simple benzi de hârtie) pe bază de copolimeri de stiren și hidroxietilmetacrilat reticulat cu divinilazobenzen sunt capabile să protejeze substanțele proteice încapsulate, în stomac și în partea superioară a intestinului subțire și să se degradeze în colon.

Reducerea grupei azo în colon apare datorită transportorilor de electroni (mediatori redox), ca

**Tabelul 7. Produse industriale preparate ca sisteme cu eliberare colonică controlată microbiologic (de enzime) (polimeri biodegradabili care se umflă și sunt scindați de enzimele produse de microorganismele din colon)**

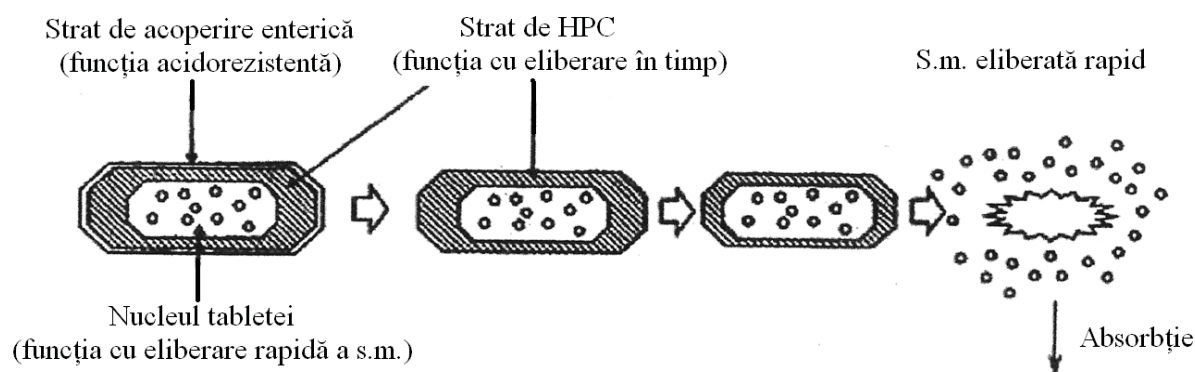
Substanța activă	Denumire comercială	Forma farmaceutică	Polimeri enterici
Sulfa-salazină	SALAZOPYRIN®	Comprimate	5-ASA legat de sulfopiridină prin legături azo ce sunt scindate în colon
Osalazină sodică	DIPENTUM®	Comprimate, capsule	Dimeri de 5-ASA legați prin legături azo ce sunt scindate în microflora din colon
Balsalazidă	COLAZAL® COLAZIDE®	Comprimate Comprimate	Legătura azo este scindată de microflora din colon
Bensalazină/ Bensalazidă	INTESTINOL®	Drajeuri	Legătura azo este scindată de enzimele din colon

flavinmononucleotid (FMN), care acționează ca un carrier între enzimele intracelulare și substrat. Substratul inițial poate fi implicat în transportul de electroni celular ce necesită prezența de NADPH ca sursă de electroni.

Activitatea NADPH depinde de flavoproteine, care acționează ca donor de electroni.

Astfel, treptele determinante ale vitezei în azo-reducția anaerobică sunt raportul între potențialul redox al mediatorului și al substratului, permeabilitatea mediatorului la compartimentul intracelular, afinitatea specifică între enzimele reducătoare ale flavoproteinelor și mediator și factorii sterici și electrostatici.

Eliberarea substanțelor active colon-specifică este o cauză valabilă nu fiindcă un organism particular are reductaze azo-specifice existente în colon, ci din cauza



**Figura 2. Designul unui comprimat ETP (cu eliberarea s.m. în timp)**

mediatorilor electron cu masă moleculară mică, ca NADPH, care sunt prezenți și sunt capabili să difuzeze printr-o matrice polimerică umflată (tabelul 8).

**Tabelul 8. Sisteme de eliberare colon-specifică a s.m. pe bază de prodrug-polimer**

Substanța activă	Polimer	Legătura scindată
NAPROXEN, ACID NALIDIXIC, DEXOMETAZONA, 5-ASA, METILPREDNISOLON	Dextran	Ester Amină
PREDNISOLON, 21-SUCCINĂ, ACID BIFENILACETIC, 5-ASA	$\alpha$ -, $\beta$ - și $\gamma$ -ciclodextrine	Ester sau amidă
5-ASA	Polianhidridă	Amidă
5-ASA	HEMA	Azo
9-AMINOCAMTOTEICIN	HPMA	Aromatic azo
HIALURONAN-DEXORUBICINĂ	HPMA	Hidrazidă

### **Prodrug-uri ale steroizilor cu glicozide și acid glucuronic (eliberare colonică controlată de pH și enzime)**

Prodrug-urile cu 5-ASA au fost deja menționate. Alte cercetări au fost efectuate de FRIEUD și CHANE în scopul obținerii de prodrug-uri glicozidice ale steroizilor, pentru tratamentul topic al colitei ulcerative. Au fost testate *in vitro* prodrug-urile dexametazon- $\beta$ -D-glucozida și budesonid- $\beta$ -D-glucuronida. S-a concluzionat că acești steroizi glicozilați au activitate colon-selectivă, deoarece pot să hidrolizeze ușor în cecumul animalelor, datorită hidrofiliei lor crescute (care reduce absorbția lor în partea proximală a tractului GI) și din cauză că expun un timp de tranzit scurt prin intestinul subțire.

În aceleași teste s-a constatat că prodrug-ul budesonid a fost superior substanței părinte.

În plus, supresia adrenală, care este efectul secundar major al medicamentelor steroidice, nu a fost prezentat în cazul prodrug-ului budesonidului, în timp ce în tratamentul cu budesonid liber, tratamentul produce acest efect secundar nedorit.

### **Prodrug-uri polimerice**

Termenul de prodrug polimeric se referă la carrieri de substanțe medicamentoase în care molecula (moleculele) de s.m. sunt legate direct la catena macromoleculii. Legătura între s.m. și polimer este în așa fel realizată încât să fie susceptibilă la clivajul enzimatic, să elibereze s.m. preferențial și trebuie să se producă

numai după ce s.m. a ajuns în intestinul gros.

În ultimii 15 ani s-au depus mai multe eforturi pentru a îmbunătăți specificitatea 5-ASA, nu numai prin sinteza de noi prodrug-uri, dar și prin fabricarea de polimeri-prodrug-uri ale acestei substanțe.

Avantajul acestui design este capacitatea de a include trăsături adiționale în interiorul carrierului, de exemplu proprietățile de mucoadeziune, care vor crește specificitatea prin prelungirea timpului de rezidență în zona mucozală afectată (27).

Sulfosalazina a fost legată de catena unui polimer macromolecular înalt Danopol. După reducerea grupei azo, este eliberată molecula de 5-ASA din polimer (numit poli-ASA), în care partea de sulfapiridină rămâne atașată la polimer și este excretată prin fecale.

Acest polimer poli-ASA a fost bine tolerat și de pacienții cu intoleranță la sulfasalazină.

Kopecek și colab. au sugerat utilizarea unui copolimer solubil în apă: N-(2-hidroxiopropil)-metacrilamidă (HPMA copolimeri) legat azo la 5-ASA, în care specificitatea crește, datorită proprietăților bioadezive ale polimerului. Motivul dezvoltării de polimeri colon-specifici mucoadezivi de HPMA s-a bazat pe descoperirea că unele bacterii aderă de apiteliul colonic de șobolan, probabil prin interacțiuni specifice între părțile de glucoză și fructoză la lectinele mucoasei. Deoarece în multe cazuri reducerea legăturilor azo ale polimerilor este relativ scăzută, pare mai rezonabil să se crească timpul de rezidență colonic al sistemului de eliberare cât mai mult posibil, pentru a crește eficiența hidrolizei 5-ASA.

Sistemele polimerice sintetizate au fost fabricate din copolimeri HPMA solubili în apă, cu diferite cantități de părți aminozaharidice, ca fucozilamina.

Fucozilamina ancorează polimerul la lectinele mucoasei colonului. În plus, moleculele de 5-ASA au fost legate azo la catena de polimer.

Variați polimeri de acest tip conțin cantități crescute de fucozilină, care au fost testați *in vitro* (tabelul 9).

### **Prodrug-uri ai dextranului**

Datorită linearității lanțurilor polimerice, dextranul poate folosi ca lanț polimeric pentru realizarea de prodrug-uri (28,29).

Unele exemple de acest fel s-au realizat cu: *acid nicotinic*, *acid benzoic*, *cromoglicat* (pentru eliberarea înceată în plămâni), *procainamidă*, *aciclovir și metotrexat*; mulți dintre acești polimeri au fost dezvoltați pentru administrare parenterală i.v. (injectabilă). Recunoscând activitatea dextranozei din intestinul gros uman, Larsen și colab. au sugerat utilizarea prodrug-urilor de dextran în eliberarea colonică.



Ei au sintetizat o serie de prodrug-uri ai dextranului ca: naproxen, ketoprofen, ibuprofen și i-au testat *in vitro* și *in vivo* și au demonstrat că prodrug-urile ca dextranul sunt carrieri cu eliberare colon-specifică. Ele sunt active în colon, fiind hidrolizate de legăturile glicozidice pentru a forma oligomeri prodrug-uri ca lanțuri scurte, de către esterazele colonice, care rup legăturile între substanța activă și oligomerii scindați.

Recent, McLeod și colab. au preparat și testat prodrug-uri de *steroizi cu dextran*. În acest caz, acizii dicarboxilici (succinic sau gluteric) au fost utilizați ca „spacers” (distanțatori) pentru a permite legarea între steroid și dextran. În acest fel, metilprednisolonul și dexametazona au fost atașați la dextranul cu nr. 72600; produsele au fost foarte stabile la hidroliză (probabil cauzată de carboxilesteraza mucozală de tip A) din conținutul intestinului subțire proximal, de șobolan și degradate rapid în conținutul din cecum.

Totuși, conjugatele de steroid-dextran eliberează hemiesteri de steroid (ex. steroizi legați la spacerii de acid dicarboxilic) în conținutul din cecum.

Acești hemiesteri trebuie să treacă mai întâi printr-o altă hidroliză pentru a elibera steroidul liber (27).

Polimerii prodrug-uri studiați au fost mult mai eficace ca steroidul singur după testare în colita indusă la șobolani (29).

### **Sisteme de eliberare în colon a substanței active, bazate pe polizaharide naturale**

Cea mai distinctivă activitate enzimatică a colonului este capacitatea de a hidroliza legăturile glicozidice. Multe polizaharide din plante care scapă digestiei din intestinul subțire sunt consumate eficient în intestinul gros proximal, care poate fi privit ca un fermentator. Bacteriile zaharolitice hidrolizează eficient plante ca mucopolizaharide, pe care le transformă în oligo- și monozaharide, acizi grași cu lanț scurt și CO<sub>2</sub>.

Mai mult, deși epiteliul intestinului subțire exercită o oarecare activitate glucozidazică, hidroliza majoră a legăturilor glicozidice apare în colon.

**Tabelul 9. Sisteme cu eliberare colonică a substanțelor active bazate pe azo-polimeri (biodegradabili, care se umflă și sunt scindați enzimatic)**

Substanța activă	Tip de carrier	Polimeri și modul de aplicare	Testat pe
INSULINĂ, VASOPRESINĂ	Acoperire cu film Acoperire cu film	Polistiren-HEMA reticulat cu DVAB Polimer acrilic reticulat cu DVAB	Șobolan, câine Colită indusă la șobolani, <i>in vitro</i>
TEOFILINĂ	Acoperire cu film	HEMA, MMA și MA, conținând N,N'-bis-(metacriloiloxietil)-oxi-carbonilamino-azobenzen	Șobolani
S.m. experimentală	Acoperire cu film hidrogel	Poliuretani cu grupe aromatice azo	Cultură de floră intestinală șobolani
5-FLUOROURACIL	Hidrogel	HEMA și metacriloiloxiazobenzen	Fluid simulat gastric și intestinal
PREDNISOLON	Hidrogel	Inulină metacrilată, copolimerizată cu bis-(metacriloilamina)-azobenzen și 2-hidroxietil metacrilat sau acid metacrilic	—

DVAB = divinilazobenzen; HEMA = 2 hidroxietil metacrilat;  
MMA = metilmetacrilat; MA = acid metacrilic.

În colonul uman sunt active numeroase enzime pe lângă β-D-glucozidaza, menționate anterior, ca: amilaza, pectinaza, xilanaza, β-D-xilanaza, β-D-xilofidaza și dextranaza.

În funcție de trăsăturile fiziologice, o varietate de polizaharide, din peretele celular al plantelor au fost testate pentru a servi degradării substanțelor active în colon.

Forme solide cu polizaharide fermentabile pot fi utilizate drept carrieri de medicamente, la colon, dacă sunt formulate adecvat, dacă solubilitatea lor în apă a fost redusă în așa fel încât să afecteze degradarea lor specifică, în colonul uman.

Polizaharide care fermentează specific în colonul uman sunt: pectine, guma guar, dextranii, amilaza și mucopolizaharidul: condroitin sulfatul (25). Ei pot fi utilizați ca atare sau după modificare chimică, în scopul de a reduce solubilitatea lor în apă, pentru a se evita pierderea substanței active în intestinul subțire. Reticularea polizaharidelor nu alterează capacitatea polizaharidelor de a fi degradate de microflora colonică.

*Condroitin sulfatul* reticulat cu diamonododecan, pectinat de calciu și guar reticulat au fost testate *in vitro* și *in vivo* pe animale și om folosind o varietate de substanțe antiinflamatoare.

În designul matrițelor pe bază de polizaharide, poate fi luată în considerație activitatea microflorei din colon pentru o biodegradare specifică, eficientă.

Dacă enzimele sunt periplasmic sau nu sunt eliberate liber de bacterii, se poate lua în considerare un contact direct între microfloră și suprafața polizaharidului solid. În unele cazuri aceasta poate conduce la un risc potențial funcțional, datorită formării unui biofilm bacterian. S-a arătat că formarea de biofilm, poate interfera cu biodegradarea enzimatică a filmului de pectină, în cecumul de șobolan.

În absența unei agitări eficiente, atracția bacteriilor pectinolitice se atenuează sau previne eliberarea substanței active de pe suprafața polizaharidei erodate.

O altă trăsătură importantă a matrițelor polizaharidice este proprietatea lor de umflare.

Umflarea creează o barieră difuzională la suprafața formei solide, când ea începe să traverseze tractul GI. În același timp, polimerul hidratat permite penetrarea enzimelor din colon sau a bacteriilor, care vor produce degradarea acestuia (polimerului umflat) într-o etapă ulterioară.

Această umflare esențială poate cauza o eliberare prematură a moleculelor de substanță solubilă în apă și poate limita utilizarea matriței polizaharidice în cazul substanțelor greu solubile (ex. steroizi).

#### *Polimeri zaharidici sintetici*

Un design mult mai sofisticat al sistemelor cu eliberare colonică poate fi combinația de polimer formator de film cu un component biodegradabil, ca polizaharidele. O creștere specifică a porozității unor astfel de filme poate cauza eliberarea spațială a substanței medicamentoase în colon, din forma solidă.

De ex. galactomananele au fost incluse (fizic) în filme de Eudragit-RL pentru a crește specificitatea filmelor acoperite enteric.

Similar, au fost preparate amestecuri fizice din copolimeri ai acidului metacrilic (Eudragit -RS) și  $\beta$ -ciclodextrine, pentru a realiza filme biodegradabile. Porozitatea acestor filme crește semnificativ când sunt analizate „in vitro” în mediu colonic simulat.

În alte studii, oligogalactomananele etilate au fost reticulate cu diizocianat și apoi încorporate în interiorul poliuretanilor.

Aceste produse au bune proprietăți formatoare de film și se degradează „in vitro” în sisteme de fermentație colonică simulate și în prezența de hemiceluloză. În ambele cazuri, în câteva ore a fost observată o reducere semnificativă a rezistenței la tensiune a polimerului, urmată de o reducere a masei moleculare. (26)

Același concept a fost exploatat la fabricarea de filme biodegradabile noi din amiloză și etilceluloză.

Au fost sintetizați și evaluați „in vitro” o serie de polimeri acrilici insolubili în apă conținând dizaharide. A fost preparat un derivat monomer de celoboză monomer al acidului metacrilic, numit H-O- $\beta$ -D-glucopiranozil-1-metilacrilamidă-1-deoxi-D-glucitol. Monomerul acid metacrilic-zaharid a fost apoi polimerizat cu molecule adiționale de acid metacrilic sau cu el însuși pentru a obține o serie de copolimeri sau homopolimeri; aceștia au fost evaluați prin măsurarea conținutului de glucoză clivat după incubare cu  $\beta$ -glucozidază.

S-a constatat că deși homopolimerii conțin mai multe grupe zaharidice, copolimerii s-au degradat mai repede (30).

Aceste observații au fost relatate la proprietățile de hidratare mai bune ale copolimerilor, date de prezența unor catene mai numeroase de acid metacrilic. În tabelele 10 și 11 sunt redate unele sisteme cu eliberare colon-specifică a substanței medicamentoase bazate pe amestecuri de polizaharide unice sau în asociere cu polimeri sintetici (31-33).

---

## CONCLUZII GENERALE

Regiunea colonică a TGI (tractului gastrointestinal) a devenit în prezent un loc important pentru eliberarea și absorbția substanțelor active.

Sistemele cu eliberare a substanței active în colon (engl. Colon-Specific Drug Delivery Systems, abrev. CDDS) oferă pacienților beneficii terapeutice considerabile pentru tratamentul local sau sistemic. Specificitatea colonică este mult mai probabil să fie obținută cu sisteme farmaceutice care utilizează materiale naturale, ce sunt degradate de enzimele bacteriene din colon.

Domeniul eliberării controlate în colon a substanțelor active este un domeniu incitant, în plină schimbare și implică un mare număr de colective de cercetare, care să-și unească eforturile privind medicamentele viitorului.

---

Tabelul 10. Sisteme de eliberare colon-specifică a substanțelor medicamentoase bazate pe polizaharide naturale

Substanța activă	Forma farmaceutică	Polimeri-polizaharide naturale	Testat pe
INDOMETACIN	Comprimate	Condroitin sulfat reticulat	Conținutul cecumului de șobolan
–	Filme	Condroitin sulfat complexat cu chitozan	–
HIDROCORTIZON, ALBUMINĂ SERICĂ (bovină), SALMON CALCITONIN	Capsule, hidrogel	Dextran reticulat	Fluid gastric și intestinal simulat
–	Comprimate	Amidon, amiloză carboximetilate și chitozan	–
TEOFILINĂ	Comprimate	Lauroildextran reticulat cu galactomanan	Fluid gastric și intestinal simulat
TECHNETIUM-EDTA	Comprimate	Pectină	Oameni
INDOMETACIN, INSULINA	Comprimate	Pectinat de calciu	Conținutul cecumului de șobolan, câine
ACETAMINOFEN, CLOROCHIN	Matriță Sfere	Pectine aminate	Șobolani
5-ASA	Capsule	Chitozan	Șobolani
5-FU	Microsfere	Chitozan reticulat	Șobolani
CELECOXIB	Filme	Chitozan și guma guar	Șobolani
DEXAMETAZON, INDOMETACIN	Comprimate	Guma guar	Conținut al cecumului uman și șobolan
HIDROCORTIZON	Comprimate	Guma guar reticulată	Șobolani
SACCMAROMYCES BOULARDII	Microsfere	Sfere de alginat acoperite cu chitozan	Șobolani
ALBUMINĂ SERICĂ (bovină)	Sfere	Amestecuri de alginat-chitozan reticulat	Fluid gastric și intestinal reticulat

Matrițele polizaharidice, în forma lor naturală sau modificată (reticulată = cross linked) au fost utilizate ca geluri uscate sau umede, comprimate sau introduse în filme.

Tabelul 11. Sisteme cu eliberare colon-specifică a substanțelor medicamentoase pe bază de amestecuri dintre polizaharide și polimeri sintetici

Substanța activă	Forma farmaceutică	Polizaharide – amestec cu polimeri sintetici	Testat pe
–	Hidrogel	Inulină reacționată cu glicidilmetacrilat	–
BECLOMETAZONĂ	Hidrogel	Dextran metacrilat și metacrilat- $\alpha,\beta$ -poli (N-2-hidroxietyl)-DL-aspartamidă	Celule caco-2
5-ASA	Film	Amiloză-etilceluloză	Fluid gastric și intestinal simulat
PARACETAMOL, 5-FU	Pelete Comprimate	Pectină și etilceluloză	Câini
INSULINĂ	Hidrogeluri superporoase	Poli-(acrilic acid-co-acrilamidă) / O-carboximetilchitozan	Șobolani
BSA-FITC	Hidrogel	Metacrilat grefat pe condroitin sulfat copolimerizat cu acid acrilic	Fluid gastric și intestinal simulat

## BIBLIOGRAFIE

- Davis S.S.: Formulation strategies for absorption windows. *Drug Discov. Today* 2005, 10: 249-257;
- Streubel A., Siepmann J., Bodmeir R.: Gastroretentive drug delivery systems. Expert opin. *Drug Deliv.* 2006, 3: 217-233;
- Kesisoglu F., Zimmermann E.M.: Novel drug delivery strategies for the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert opin. Drug Deliv.* 2005, 2: 451-463;
- Qin J.: Rational design of oral modified-release drug delivery systems, cp. 20, in: *Developing solid oral dosage forms: Pharmaceutical Technology and Practice*, in: QIN J., ZHANG R., Ed. Elsevier, Burlington, USA, 2009, pg.469-497.
- Nadler Milabuer M., Kam J., Rubinstein A.: Orally administered drug delivery systems to the colon, cap. 14, in: Wen H., Park K.: Oral controlled release formulation design and drug delivery, Ed. Wiley, New Jersey, 2010, pg. 225-243.
- Ciolino H.P., Bass S.E., Mc Donald C.J., Cheng R.Y., Yeh G.C.: Sulindac and its metabolites induce carcinogen metabolizing enzymes in human colon cancer cells. *Int. J. Cancer* 2008, 122: 900-998;
- Arber E., Eagle C.J., Spicak J. Racz I., Dite P., Hajer J., Zavoral M., Lechuga M.J.: Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *New Engl. J. M.* 2006, 355: 885-895;
- Haupt S., Zioni T., Gati I., Kleinstern J., Rubinstein A.: Luminal delivery and dosing consideration of local celecoxib administration to colorectal cancer. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2006, 28: 204-211.
- Li S., Wang N., Liu R.: Oral modified-release drug delivery for water-insoluble drugs, cap. 22, in: Liu R.: Water-insoluble drug formulation, 2nd, CRC Press, Boca Roton, FL, USA, 2008: 609-634.
- Rocca J.G., Park K.: *Drug delivery technology: Oral drug delivery-Prospects & Challenges*, 2nd, ed. M. Dekker Inc., New York 2004;
- Rathbone M.J., Hadgraft J., Michael S.R.: Modified-release drug delivery technology. *Drugs and the pharmaceutical sciences*. Vol. 126., Ed. M. Dekker Inc, New York, 2003, pg. 996-1025;
- Philip A.K., Philip B.: Colon targeted drug delivery systems: a review on primary and novel approaches. *Oman Medieval journal*, 2010, volume 25, issue 1, 1-10;
- Literature review of Modified PULSINCAP Drug Delivery System, M. Pharm, 2011, N=7, e-mail: bibekmahatsingh@gmail.com;

14. Kumar K.V.V., Sivakumar T., Tamizh M.T.: Colon targeting drug delivery systems: a review on recent approaches. *Int. J. Pharm. Biomed. Sci.* 2011, 2, 1, pg. 11-19;
15. Wasnik S., Parmar P.: The design of colon-specific drug delivery systems and different approaches to treat colon disease. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2011, vol. 6,2, pg.167-177;
16. G. Kaur, Jains S., A.K. Tinary: Investigation on microbially triggered system for colon delivery of budesonide. *Asian J. Pharm. Sci.* 2010, 5 96-110;
17. Abraham Rubinstein: Colonic drug delivery, *Drug Discovery Today: Technologies*, Vol 2, Ediția 1, Primăvara 2005, 33-37;
18. Vrum F.J.O., Merchant H.A., Basit A.W.: Oral modified-release formulations in motion: The relationship between gastrointestinal transit and drug absorption, *International J of Pharm*, Volumul 395, Ediție 1-2, 16 august 2010, 26-36;
19. Sinha V.R., Kumria R.: Microbially triggered drug delivery to the colon, *Eur J of Pharmaceutical Sciences*, Volumul 18, Ediția 1, Ianuarie 2003, 3-18;
20. Bowles A., Keane J, Terry E., Clapham D., Teleu C., Specific aspects of gastro-intestinal transit in children for drugs delivery design. *International Journal of Pharmaceutics*, Volumul 395, Edițiile 1-2, 16 August 2010, 37-43;
21. Pinto J.F.: Site-specific drug colon delivery systems within the gastro-intestinal tract: From the mouth to the colon, *International Journal of Pharmaceutics*, Volumul 395, Edițiile 1-2, 16 August 2010, 44-52;
22. Ranade V.V.,Hollonger M.A., *Drug Delivery Systems*, 2<sup>nd</sup> ed., *CRC Press*, Boca Roton, 2004;
23. Uchegbu J.F., Schtzlein A.G., *Polymers in Drug Delivery*, Ed. Taylor & Francis, New York, 2006;
24. Cerejido M., Contreras R.G., Flores-Benites D., Flores-Moldonado C., Larre I., Ruiz A.: New disease derived or associated with the tight jonction. *Anch. Med. Res.* 2007,38, pg 465-478;
25. Mahkan M., New pH-sensitive glycopolymers for colonic drug delivery. *Drug Delivery* 2007, 14,3, pg. 147-153;
26. Nunthanid J.,Huanbutta K., Luangtana M., Sriamornsak P.: Development of time-,pH-, on enzyme controlled colonic drug using spray-dried chitosan acetate and HPMC. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008,68,2: 253-259;
27. Gazzaniga A., Palugan L., Foppoli A., Sangalli M.E.: Oral pulsatile delivery systems based on swellable hydrophilic polymers. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008,68,1: 11-18;
28. Senshang L. YIE W.C.: Drug Delivery-Controlled Release, in: Swarbrick J., Boylan J.C., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3<sup>rd</sup>, Informa Healthcare, New York, 2007, 1:1082-1104;
29. Kendall R.A., Basit A.N., cap. 4: The role of polymers in solid oral dosage forms, in: Uechegbu F., Schatzlein A.G.: *Polymers in Drug Delivery*, ED. Taylor & Francis, New York, 2006;
30. Varum F.J.O., Merchant H.A., Basit A.W.: Oral modified-release formulations in motion. The relationship between gastrointestinal transit and drug absorption. *Int. J. Pharm.*, 2010, 395, 1-2: 26-36;
31. Wen H., Park K.: Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery, Ed. Wiley, New Jersey, 2010;
32. Kuckarni V.S.: Hanbook of non-invasive Drug Delivery Systems, Elsevier, Oxford 2010;
33. Pinto J.F.: Site-Specific drug delivery systems within the gastrointestinal tract: from the mouth to the colon. *Int. J. Pharm.* 2010, 105,1-2: 44-52.