



Kolon kao terapijska meta - formulacione strategije i biofarmaceutski izazovi

Nemanja B. Todorović¹, Dušica P. Bosiljić², Aleksandra D. Čoškov¹,
Boris Ž. Milijašević³, Mladena N. Lalić-Popović¹

¹Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad, Katedra za farmaciju, Novi Sad, Srbija; ²Galenska laboratorija Benu, Novi Sad, Srbija; ³Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad, Katedra za farmakologiju i toksikologiju, Novi Sad, Srbija

XVII Nedelja bolničke kliničke farmakologije, 27-28 dec 2025
Sekcija za kliničku farmakologiju "dr Srdjan DjaniMarković"
Srpsko lekarsko društvo



01 Uvod

- Kolon kao ključni organ probavnog sistema predstavlja važnu terapijsku metu za brojne lokalne i sistemske bolesti.
- Isporuka lekova u debelo crevo može se postići oralnim ili rektalnim putem. Iako je direktniji, rektalni put je ograničen varijabilnošću distribucije, što oralni put čini poželjnijim zbog njegove jednostavnosti, isplativosti i udobnosti pacijenta.
- Efikasnom lokalnom isporukom lekova u kolon može se povećati terapijski učinak, smanjiti sistemski neželjeni efekti i poboljšati bezbednost pacijenta.



02 Ciljevi

1

Prikazati biofarmaceutske izazove u postizanju ciljne koncentracije lekova u kolonu.

2

Analizirati strategije za kolon specifičnu isporuku lekova.

3

Analizirati primere naprednih formulacionih tehnologija za poboljšanje terapijskog efekta i smanjenje nuspojava lekova sa ciljnom isporukom u kolon.

03 Materijal i metode



- U cilju istraživanja, sproveden je narativni pregled relevantnih izvora naučne i stručne literature, usmereno ka analizi dokumentacije i naučnih radova koji obuhvataju oblast kolon-specifičnih sistema u vremenskom okviru od 2020. do 2025. godine.
- Pretraživanjem baza podataka *Google Scholar*, *PubMed*, *SCIndeks*, kao i analizom sadržaja zvaničnih veb-sajtova regulatornih tela, prikupljeni su podaci na engleskom i srpskom jeziku. Pretraga je vršena korišćenjem ključnih reči i njihovih kombinacija: "gastrointestinal tract colon delivery", "colon-specific systems", "colonic drug delivery", "microencapsulation", "pH-sensitive polymers" i slično.

04 Rezultati i diskusija

Faktori koji utiču na koncentraciju leka u kolonu



Tranzit kroz gastrointestinalni trakt

Vremenski zasnovani kolon-specifični sistemi oslanjaju se na unapred definisanu fazu kašnjenja nakon gutanja.

Prolazak kroz gastrointestinalni trakt može značajno da varira među pacijentima, pod uticajem bolesti, operacija, lekova i ishrane, što može dovesti do preranog ili odloženog oslobađanja aktivnog farmaceutskog sastojka i time nepredvidive isporuke.



pH vrednost

Promenljiva pH vrednost duž gastrointestinalnog trakta može predstavljati barijeru za uspešno dopremanje aktivnog farmaceutskog sastojka do kolona.



Prisustvo mikrobne flore

Velike interindividualne razlike u mikrobiomu mogu uticati na metabolizam lekova, promenu njihove farmakokinetike, a samim tim delovati i na efikasnost terapijskog odgovora.



Enzimsko razlaganje

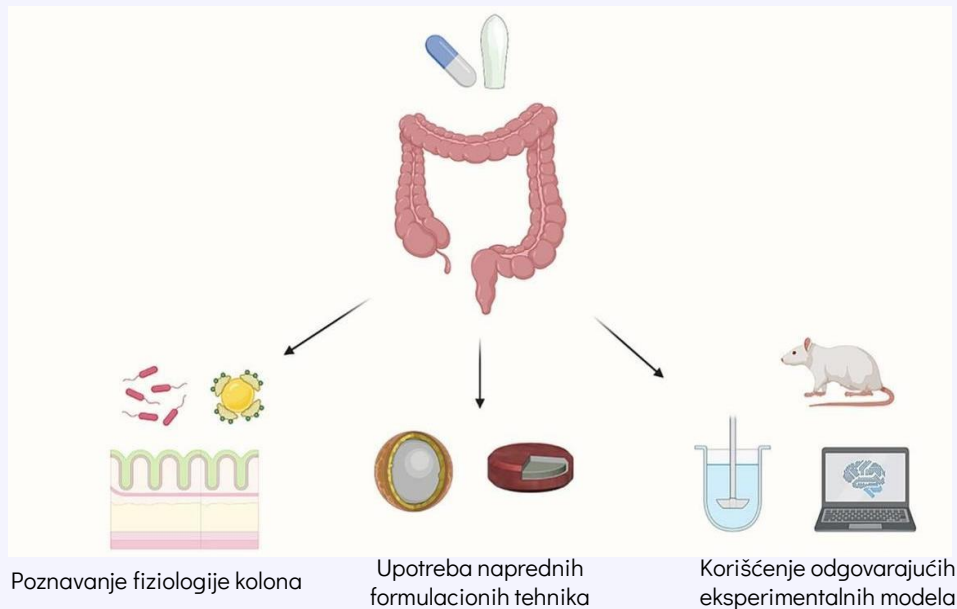
Prisustvo velikog broja enzima kroz gastrointestinalni trakt može dovesti do prerane degradacije farmaceutskog oblika, a sledstveno i do nemogućnosti dostizanja aktivne farmaceutske supstance do ciljnog mesta.

Osim toga, mnogi enzimi prisutni samo u kolonu mogu biti osnova za oslobađanje aktivne farmaceutske supstance iz veze sa nosačem (sulfasalazin).

+ Strategije za ciljanu isporuku

Tradicionalne oralne formulacije često ne mogu da obezbede preciznu i kontrolisanu isporuku u distalni deo creva.

Za prevazilaženje izazova u ciljanom oslobađanju, primenjuju se različite strategije kroz napredne formulacione tehnike, uključujući pH-osetljive polimere, mikroenkapsulaciju, sisteme sa kontrolisanim oslobađanjem i formulacije otporne na digestivne enzime.



Slika 1. Razvoj lekova sa ciljanom isporukom u kolon [2].

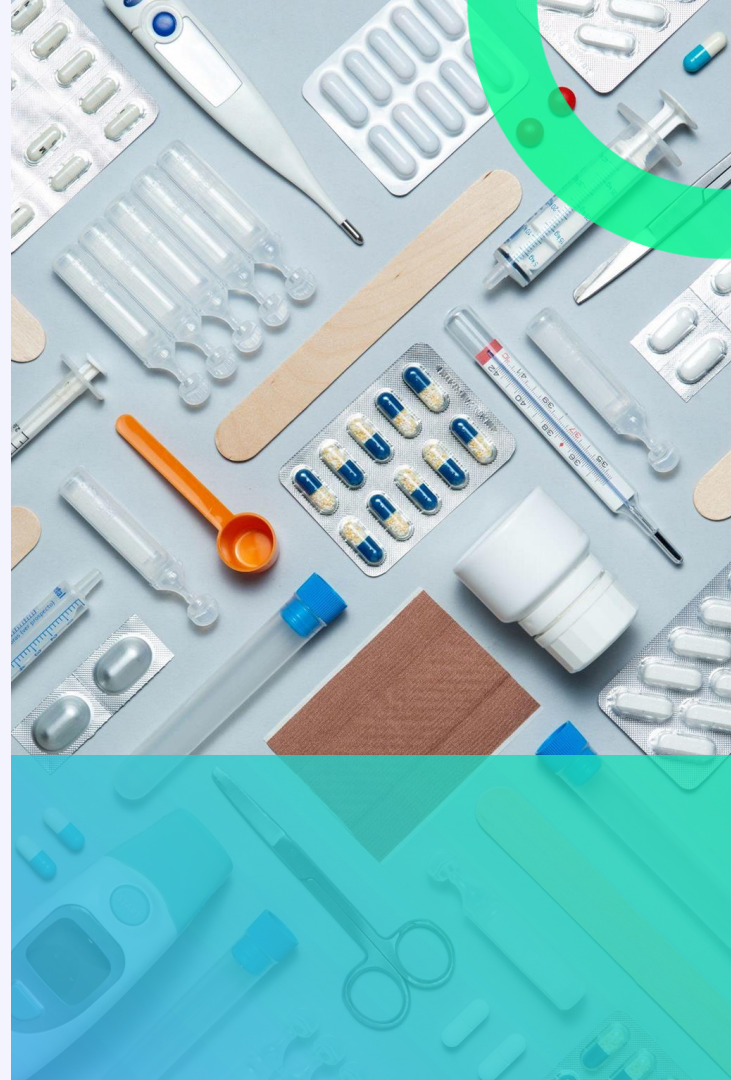
pH-osetljivi polimeri

- Jedna je od najefikasnijih strategija oralno primenjenih lekova usmerenih na kolon.
- Polimerom otpornim na kiselu sredinu, premazuju se pripremljene nanočestice.
- Na taj način, sprečava se prerano oslobađanje leka u želucu i gornjem delu gastrointestinalnog trakta.
- Po dolasku u debelo crevo, zbog promene pH vrednosti, dolazi do rastvaranja polimera i sledstveno oslobađanja leka.
- Primeri polimera: Eudragit®-S100, Eudragit® L100, hidroksipropil-metilceluloza acetat-sukcinat.



Mikroenkapsulacija

- Mikročestice- sferne čestice veličine od 1 do 1000 μm .
- Mikrokapsule predstavljaju heterogene čestice kod kojih omotač okružuje čvrsto ili tečno jezgro, unutar koga je inkapsulirana jedna ili više aktivnih farmaceutskih supstanci.
- Mikročestice mogu se dobiti uz pomoć različitih tehnika, ali i velikog broja prirodnih i sintetskih sirovina.
- Mnogi sistemi za dopremanje lekova do kolona koriste prirodne polimere poput polisaharida (alginati, skrob, hijaluronska kiselina itd.) i proteina (albumin, želatin).
- Sintetski polimeri uključuju poli(laktid-ko-glikolid) (PLGA), 3-hidroksibutirat-ko-3-hidroksivalerat, (PHBV) i poli(ϵ -kaprolakton).
- Primer: Razvijen je sistem za ciljanu isporuku ciklosporina A u kolon pomoću alginatnih mikročestica obloženih Eudragitom S 100. Istraživanje je pokazalo da ovaj sistem smanjuje sistemske neželjene efekte i pokazuje poboljšanu antiinflamatornu aktivnost u modelu ulceroznog kolitisa kod miševa.



Sistemi sa kontrolisanim oslobađanjem

- Kontrolisano oslobađanje leka predstavlja još jednu strategiju isporuke koja omogućava postepeno oslobađanje aktivnih farmaceutskih sastojaka tokom definisanog vremenskog perioda.
- Ova tehnika je dizajnirana da optimizuje kinetiku oslobađanja leka, omogućavajući održavanje stabilnih koncentracija leka u sistemske cirkulaciji i poboljšanje terapijskih ishoda.
- Primer: Primena i ciljane isporuke natrijum-henodeoksiholata (CDC) pokazuje kliničku efikasnost u lečenju iritabilnog sindroma creva sa opstipacijom, ali formulacije sa odloženim oslobađanjem često izazivaju nagle kontrakcije i abdominalne bolove usled lokalno visokih koncentracija CDC.
- Istraživači su razvili dvoslojne formulacije sa hidroksipropilmetilcelulozom koje omogućavaju kontrolisano i postepeno oslobađanje CDC u kolonu, čime se smanjuju neželjeni efekti.
- Eksperimentalni rezultati in vitro i in vivo kod svinja pokazali su da ove formulacije poboljšavaju farmakokinetiku i mogu povećati terapijsku efikasnost i toleranciju na lek.



05 Zaključak

Različiti biofarmaceutski izazovi čine ciljanu isporuku do kolona veoma složenom.

Postojanje velikog broja strategija i naprednih formulacionih tehnologija omogućava isporuku leka u kolon, smanjuje sistemske neželjene efekte i poboljšava terapijsku efikasnost.

Ipak, i dalje je potreban opsežan istraživački rad kako bi se optimizovale formulacije, razumela interakcija lek-mikrobiota i razvili inovativni sistemi koji obezbeđuju sigurnu i efikasnu terapiju za bolesti kolona.



Literatura

1. Awad A, Madla CM, McCoubrey LE, Ferraro F, Gavins FK, Buanz A et al. Clinical translation of advanced colonic drug delivery technologies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2022;181:114076.
2. McCoubrey LE, Favaron A, Awad A, Orlu M, Gaisford S, Basit AW. Colonic drug delivery: Formulating the next generation of colon-targeted therapeutics. *JCR.* 2023;353:1107-26.
3. Jena GK, Patra CN, Rahman M, Beg S. Recent Advances in the Development of Modified Release Oral Dosage Forms. In: *Pharmaceutical Drug Product Development and Process Optimization*. Beg S, Robaian M, Rahman M, Imam S, Alruwaili N, Panda S, editors. New York: Apple Academic Press; 2020. p. 79-96.
4. Kassem AM, Almukainzi M, Faris TM, Ibrahim AH, Anwar W, Elbahwy IA, et al. A pH-sensitive silica nanoparticles for colon-specific delivery and controlled release of catechin: Optimization of loading efficiency and in vitro release kinetics. *EJPS.* 2024;192:106652.
5. Łętocha A, Miastkowska M, Sikora E. Preparation and Characteristics of Alginate Microparticles for Food, Pharmaceutical and Cosmetic Applications. *Polymers.* 2022; 14(18):3834.
6. Oshi MA, Lee J, Kim J, Hasan N, Im E, Jung Y, et al. pH-responsive alginate-based microparticles for colon-targeted delivery of pure cyclosporine a crystals to treat ulcerative colitis. *Pharmaceutics.* 2021;13(9):1412.
7. Steiger C, Phan NV, Sun H, Huang HW, Hess K, Lopes A, et al. Controlled delivery of bile acids to the colon. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(12):e00229.

Hvala na pažnji!

CREDITS: This presentation template was created by [Slidesgo](#), and includes icons by [Flaticon](#) and infographics & images by [Freepik](#)

