

PAPER DETAILS

TITLE: COLON TARGETED DRUG DELIVERY SYSTEMS

AUTHORS: Sengel TÜRK CEYDA TUBA,Canan HASIEK

PAGES: 125-148

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/424476>

KOLONA HEDEFLLENEN İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER

COLON TARGETED DRUG DELIVERY SYSTEMS

Ceyda Tuba ŞENGEL-TÜRK, Canan HASÇİÇEK, Nurşin GÖNÜL

Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology, 06100
Tandoğan-Ankara, TURKEY

ÖZET

Kolona hedeflenen ilaç taşıyıcı sistemler, kolona özgü çeşitli lokal hastalıkların tedavisini ve peptit-proteinlerin kolonda sistemik absorpsiyonlarını sağlarlar. Son yıllarda etkin maddelerin kolona hedeflendirilmeleri için ön ilaç (prodrug) 'ların oluşturulması, pH'ya duyarlı polimerlerle kaplama yapılması, kolona özgü biyoparçalanan polimerlerin, zamana bağımlı ve basınç kontrollü etkin madde taşıyıcı sistemlerin kullanılması gibi çeşitli farmasötik yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bu derlemede; kolonun fizyolojisi ve kolona hedeflenen etkin madde taşıyıcı sistemler için kullanılan teknolojiler değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Kolon, Kolona Yönelik İlaç Taşıyıcı Sistemler, Kolona Hedefleme, Peptitler-Proteinler.*

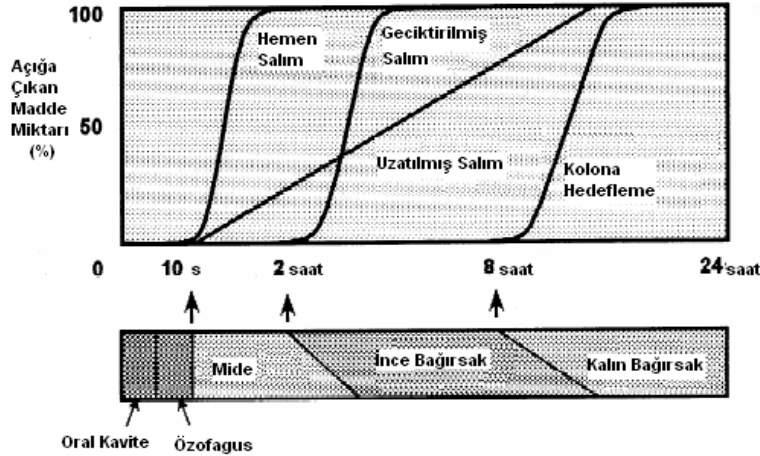
ABSTRACT

Colon targeted drug delivery systems have the potential to deliver drugs for the treatment of a variety of colonic diseases and to deliver proteins and peptides to the colon for their systemic absorption. In recent years, various pharmaceutical approaches have been developed for targeting the drugs to the colon include, formation of prodrugs, coating of pH-sensitive polymers, use of colon specific biodegradable polymers, time depended and pressure controlled drug delivery systems. In this review; physiology of colon and available technologies of colon targeted drug delivery systems were evaluated.

Keywords: *Colon, Colonic Drug Delivery Systems, Colon Targeting, Peptides-Proteins.*

GİRİŞ

Terapötik amaçla kullanılan etkin maddelerin vücutta maksimum etki göstereceği bölgede salımının sağlanması farmasötik teknoloji alanında dozaj formlarının tasarımındaki önemli noktalardan bir tanesidir. Farmakolojik yanıtın en yüksek olduğu bölgeye hedeflendirilmiş dozaj şekilleri ile etkin maddenin sistemik absorpsiyonu ve biyolojik etkinliği artırılmakta, yan etkisi ise azaltılmaktadır. Son yıllarda oral yoldan verilen ve belirli bir bölgeye özgü ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesine yönelik çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Terapötik ajanların vücuda verilmesinde oral yol en geniş uygulama alanına sahip olan ve en fazla tercih edilen yoldur. Ancak oral yol ile uygulanan dozaj formlarından bir kısmı mide asidine ve/veya mide-bağırsak kanalı enzimlerine duyarlı olmaları nedeniyle her zaman istenen terapötik cevap sağlanamamaktadır. Kolon, uygulanan dozaj şeklinin kalış süresinin uzun olması ve enzim aktivitesinin mide-bağırsak sisteminin üst kısımlarına oranla daha az olması nedeniyle etkin maddelerin sistemik absorpsiyonlarının artırılması amacıyla oldukça elverişli bir bölgedir. Kolona hedefleme, oral uygulamayı takiben kolona dozaj şeklinin ulaşması için gerekli zamanın yaklaşık 8 saat olması nedeniyle geciktirilmiş salım olarak sınıflandırılmaktadır (Şekil 1). Tüm bu özellikleri nedeniyle kolona hedeflenen sistemlerin tasarımı son yıllarda giderek artan bir önem kazanmıştır (1-8).



Şekil 1. Oral uygulamayı takiben çeşitli dozaj şekillerinden etkin madde salım profilleri (1).

Kolona hedeflemenin başlıca amaçları:

1. Kolona özgü hastalıkların lokal olarak tedavi edilebilmesi,
2. Peptit-protein tipi etkin maddelerin oral yolla verilebilmesi,

3. Gastrointestinal sistemde ciddi yan etkileri olan etkin maddelerin uygulanabilmesi,
4. Geciktirilmiş salım yapan formülasyonların geliştirilmesi,
5. Absorpsiyon bölgesi kolon olan etkin maddelerin vücuda verilebilmesidir (1-14).

Sindirim sistemi ilaç uygulaması açısından çok kullanılır, ancak bu yolun aşılması gereken önemli zorlukları vardır. Safra kesesinden ince bağırsağa salgılanan ve yağların emülsifiye olmasını sağlayan yüzey etkin özellikteki safra tuzları, sindirime yardımcı enzimlerin etkileri ve değişik pH değerine sahip bölgeler, etkin maddenin parçalanmasına ve biyoyararlanımının azalmasına sebep olabilecek başlıca faktörlerdir (12).

Sindirim sisteminde etkin madde absorpsiyonu açısından kolonun başlıca avantajları şunlardır:

- Hidrolitik enzim aktivitesinin ince bağırsaklara oranla kolonda daha az olması nedeniyle peptit – protein tarzındaki ilaçların absorpsiyonları için kolon daha iyi bir bölgedir.
- Kolon pH'sı nötral pH'a yakın değerdedir ($\text{pH} \sim 5.5 - 7$).
- İlaçların geçiş süreleri kolonda daha uzundur.
- Kolon, absorpsiyon artırıcı maddelere çok daha fazla afinite gösterir.
- Enzim aktivitesinin çeşit ve miktarının az olması nedeniyle kolon çok uygun bir absorpsiyon bölgesidir (9, 13-16).

Sindirim sisteminde etkin madde absorpsiyonu açısından kolonun başlıca dezavantajları ise şunlardır:

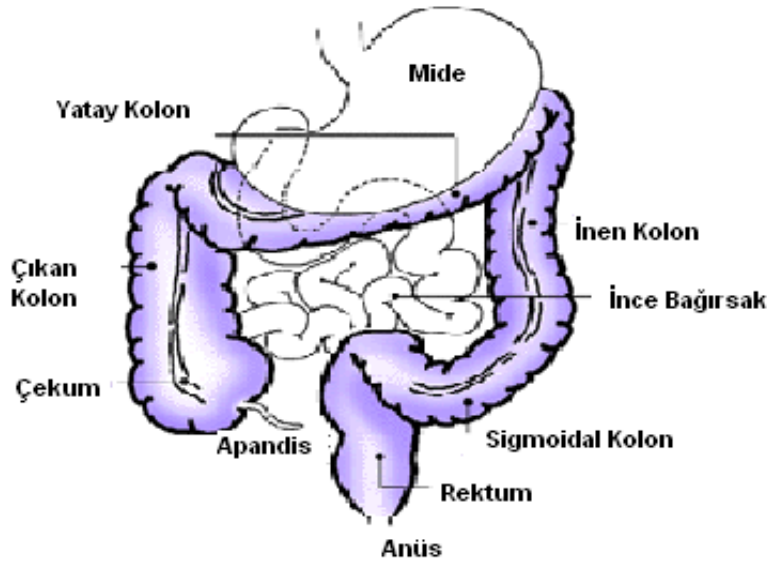
- İnce bağırsaklar ile kıyaslandığında, kolonun su içeriği daha düşüktür.
- İnce bağırsaklara göre kolonun yüzey alanı daha azdır.
- Kolondaki ilaç, lümendeki besin ile ve kolon bakterilerinin ürünleri ile etkileşebilir ve bu etkileşmeler sonucu bağlanan ilacın kolonda kalış süresi uzadığı için parçalanma riski artabilir.
- Epitel yüzeyindeki mukus tabakası bileşenleri etkin maddeyi bağlayabilir, mukus tabakası ile epitel arasında yer alan sulu tabaka özellikle lipofilik moleküller için engelleyici olabilir. Epitel tabakasının aşılması molekülün fizikokimyasal özelliklerine bağlıdır (9, 12-15).

Kolonun Fizyolojisi

Kolon, insan sindirim sisteminin alt kısmıdır ve mide ile anüs arasında kalan bölümdür. İleumun son kısmından anüse kadar uzanmaktadır. Uzunluğu 1.7 m, çapı ortalama 5 cm'dir.

Apandis, çekum, çıkan kolon, yatay kolon, inen kolon, sigmoidal kolon, rektum ve anal kanaldan oluşmaktadır.

İnce bağırsağın aksine kalın bağırsakta kıvrım ve çıkıntılar olmadığından yüzey alanı küçüktür, ayrıca sindirim amaçlı enzim salgılanması da yoktur. Kalın bağırsağın temel görevleri; selüloz, bağırsak sekresyonunun absorplanmayan kısmı, atılan epitel hücreleri ve bakteriler gibi sindirilemeyen materyali elimine etmek, suyu ve elektrolitleri geri absorblamaktır. Böylece çekum ve çıkan kolonda sıvı-yarıkatı olan bağırsak içeriği giderek katılaşmakta ve atılana kadar inen kolonda depolanmaktadır (12, 13).



Şekil 2. Kolonun fizyolojik yapısı (12).

Kolona hedeflenen ilaç taşıyıcı sistemlerden etkin madde salımını etkileyen fizyolojik faktörlerin başlıcaları şunlardır;

- Mide boşalması
- Gastrointestinal kanal pH'sı
- İnce bağırsaktan geçiş süresi
- Kolondan geçiş süresi
- Kolondan absorpsiyon
- Kolon mikroflorası
- Kolon hastalıkları

Gastrointestinal kanal aerobik ve anaerobik mikroorganizmaları kapsayan büyük ve kompleks bir ekosistemden oluşmaktadır. Flora, gastrointestinal sistemin bölgelerine göre farklılık

göstermektedir. Midede aside dayanıklı çoğu gram pozitif aerob olan az sayıda bakteri yaşamaktadır. İnce bağırsağın üst kısımlarında mikroflora midedekine benzemekte, alt kısımlara inildikçe gram negatif bakteri oranı artmaktadır. İleo – çekal bağlantıdan sonra, bakteri konsantrasyonu birden artmakta ve kolon 10^{11} - 10^{12} CFU ml⁻¹ düzeylerinde bir mikrofloraya sahip olmaktadır. Bakteriyel floradaki bu artış, ortam pH'sının nötralleşmesinin ve hareketliliğinin azalmasının bir sonucudur. Kolondaki bakteriyel popülasyonun çoğunluğu anaerob bakterilerden oluşmaktadır. Kolonda farklı bakteriyel türlerden 400'den fazla bakteri bulunmaktadır. Bakteri üremesi kolonda daha çok çıkan kolonda görülür çünkü burada besin kaynakları fazladır. Temel besin maddeleri; karbonhidratlar, nişasta, polisakkaritler (selüloz, hemiselüloz, guar, pektin) ve oligosakkaritler (laktoz, sorbitol, ksilol)'dir. Bakteri kaynaklı polisakkaridaz ve glikozidaz enzimleri bu molekülleri yıkıma uğratmaktadır (7, 9, 12-15).

Kolona Hedeflenen İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Hazırlanışı:

Sindirim sisteminin fizyolojik ve mikrobiyolojik yapısı göz önüne alındığında oral yol ile alınan bir dozaj şeklinin zarar görmeden kolona ulaşması ve içeriğindeki etkin maddeyi orada açığa çıkarmasının sağlanması pek çok zorluğu içermektedir. Bu amaçla bir çok farmasötik yaklaşım geliştirilmiştir. Bunlar;

1. Mikroflora Aktivasyonuna Dayanan Sistemler

a. Önilaç Tasarımı

- Azo Konjugatları
- Siklodekstrin Konjugatları
- Dekstran Konjugatları
- Glukuronit Konjugatları
- Glikozit Konjugatları
- Amino Asit Konjugatları
- Peptit Konjugatları

b. Biyoparçalanan Polimerle Hazırlanan Sistemler

- Azopolimerler
- Polisakkaritler

c. Matriks Şeklindeki Sistemler

2. pH'ya Duyarlı Sistemler

3. Zaman Kontrollü Sistemler

a. Osmotik Sistemler

- b. Şişen Sistemler
- c. Membran Sistemler
- 4. Basınç Kontrollü Sistemler
- 5. pH ve Zaman Kontrollü Sistemler

1. Mikroflora Aktivasyonuna Dayanan Sistemler

Kolon mikroflorasındaki enzim aktivasyonuna dayanan sistemlerdir. Kolon mikroflorasında yer alan başlıca enzimler; azoredüktaz, değişik glukozidazlar, siklodekstrinazlar, esterazlar ve peptidazlardır (1, 3, 12, 17, 18).

a. Önilaç Tasarımı

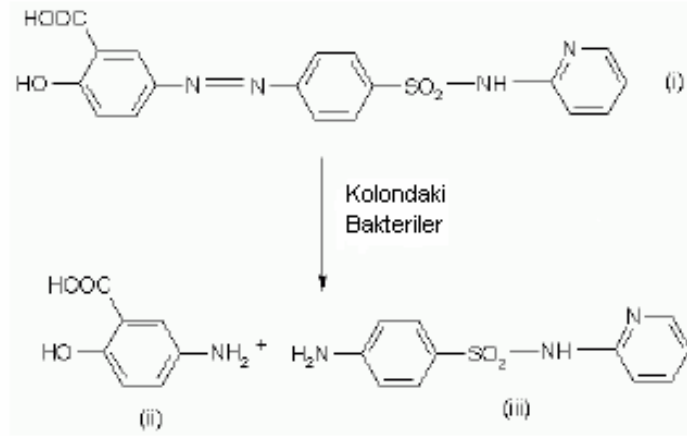
Önilaç, ana etkin madde molekülünün farmakolojik olarak inaktif olan bir türevi, bir başka deyişle etkin madde molekülünün taşıyıcı moleküllerle hazırlanan bir konjugatıdır. In-vivo ortamda spontan olarak enzimatik degradasyon ile ayrılarak etkin maddenin serbestleşmesini sağlamaktadır. Etkin maddelerin kolona hedeflendirilmesinde, önilaçlar, üst gastrointestinal kanalda minimum absorpsiyona ve hidrolize uğramaktadır ve kolona geçince enzimatik hidroliz ile taşıyıcı molekülden ayrılarak etkin madde kısmının açığa çıkabileceği şekilde tasarlanmaktadır.

Önilaçların hazırlanmasındaki başlıca zorluklar; etkin madde molekülünde uygun bir fonksiyonel grup bulunma zorunluluğu ve etkin maddeye özgü sentez yöntemi geliştirme gerekliliğidir. Önilaçların tasarımı sırasında azo konjugatları, amid konjugatları, peptit konjugatları, glikozit konjugatları, glukuronit konjugatları, siklodekstrin konjugatları ve ester konjugatları gibi çeşitli yaklaşımlar mevcuttur (1, 3, 7, 8, 12-21).

Azo Konjugatları

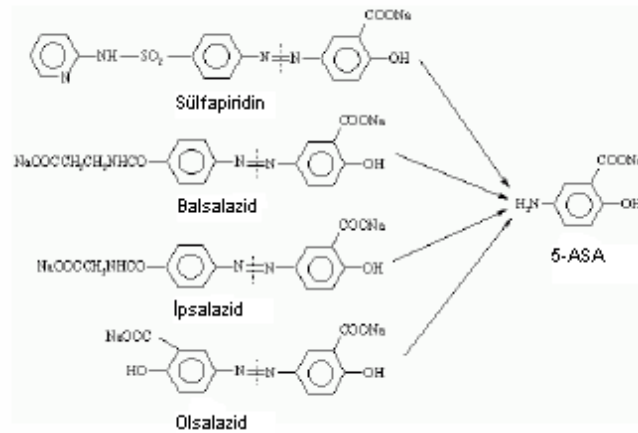
Kolonda yer alan azoredüktazlar tarafından azo bileşiklerin metabolizasyonu en fazla çalışılan bakteriyel metabolik işlemdir. Çünkü azoredüktaz enzimi kolonda diğer enzimlere oranla daha çok bulunmakta ve hem intrasellüler hem de extrasellüler redüksiyon gözlenebilmektedir. Bu tarz konjugatların en tipik örneği sülfasalazindir. 1942'lere kadar sadece romatoid artrit tedavisi için kullanılan sülfasalazin'in enflamasyonlu bağırsak hastalığının tedavisi için de yararlı olabileceği yapılan çalışmalarla ortaya çıkmış ve 1977'de Khon ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sülfasalazinin antienflamatuvar etkili 5-ASA (5-aminosalisilik asit) ile antibakteriyel etkili sülfapiridinin azo bağlarıyla bağlanmasından oluştuğunu saptamışlar ve enflamasyonlu bağırsak hastalığında etkin olan aktif kısmın 5-ASA olduğunu, sülfapiridinin sadece taşıyıcı görevi

gördüğünü belirlemişlerdir (1, 13-15, 21). Yapılan çalışmalar sülfasalazin'in 5-ASA için önilaç etkisinde olduğunu göstermektedir. 5-ASA tek başına kullanıldığında ince bağırsaklarda yüksek oranda ve hızlıca absorbe olmakta ancak etkisini göstermemektedir. Sülfapiridin ise önilaç birlikte oluşturduğu 5-ASA'yı kolona kadar taşımaktadır. 5-ASA ile sülfapiridin arasındaki azo-bağı (- N = N -) kolonda azoredüktaz tarafından parçalanmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3. Sülfalazin'in (i) 5-ASA (ii) ve sülfapiridin'e (iii) hidrolizi (1).

Ancak sülfapiridin ile yapılan çalışmalar kolondan emilen sülfapiridin'in pek çok yan etkiye sahip olduğunu ortaya çıkarmış ve 5-ASA'yı en az yan etki ile kolona taşıyacak yeni taşıyıcıların araştırılmasına yol açmıştır. Böylece ipsalazid, balsalazid ve son olarak olsalazid ortaya çıkmıştır. Tüm bu yapılar 5-ASA için taşıyıcı olarak kullanılmaktadırlar (Şekil 4). Bunların içinden olsalazid ve 5-ASA'nın OLSALAZİNE® adlı ticari piyasa preparatı bulunmaktadır (1).

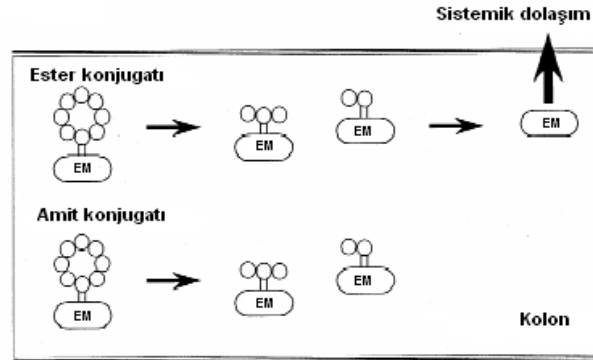


Şekil 4. Sülfapiridin'in, balsalazid'in, ipsalazid'in ve olsalazid'in kimyasal yapıları (1).

Siklodekstrin Konjugatları

Siklodekstrinler siklik oligosakkaritlerdir. 6-8 glukoz ünitesinin α -1-4'-glukozidik bağları ile bağlanması ile oluşmaktadır. İç boşlukları lipofilik, dış kısımları hidrofilik özelliktedir. Hidrofilik yapılarından dolayı midede ve ince bağırsaklarda hidrolize uğramakta ve absorbe olmamaktadır. Bununla birlikte, kolonda yer alan *Bacteriodes*'ler tarafından küçük sakkaritlere parçalanmakta ve kolonda absorbe olmaktadır. Bu özelliklerinden ötürü kolona hedeflemeye etkin madde taşıyıcı olarak kullanılmaktadır (1, 8, 13-15, 22, 23). Bir siklodekstrin kompleksi oral yol ile verildiğinde stabilitesinden dolayı gastrointestinal sıvı içinde hızlıca dağılmaktadır. Bu durum, siklodekstrin komplekslerin kolona hedeflenme açısından uygun olmadığını göstermektedir. Çünkü difüzyon ve/veya inklüzyondan dolayı sistem kolona daha ulaşmadan etkin madde açığa çıkmaktadır. Diğer taraftan, siklodekstrin-etkin madde konjugatlarının fizikokimyasal ve biyofarmasötik özellikleri inklüzyon komplekslerinden büyük ölçüde farklıdır. Bu konjugatlardan siklodekstrin molekülleri etkin maddeye kovalan bağlarla bağlanmakta ve önilaçları oluşturmaktadır. Bu şekilde oluşturulan komplekslerin stabilitesi ve çözünürlükleri de artmaktadır (8).

Hiyorama ve Uekama (1999) yaptıkları çalışmada antienflamatuvar bir etkin madde olan bifenil asetik asit ile β -siklodekstrinin hidroksil grubu arasındaki amit ve ester bağları ile kolona özgü bir önilaç geliştirmişlerdir. Elde ettikleri konjugatları incelediklerinde, amit konjugatının sulu çözeltielerde, biyolojik sıvılarda ve mide-bağırsak kanalı içeriğinde stabil olduğunu ve etkin maddeyi açığa çıkarmadığını saptamışlardır. Bunun nedenini β -siklodekstrin-etkin madde konjugatının amit bağının bakteriyel enzimlere karşı dirençli olmasına ve yüksek hidrofilitesi nedeniyle intestinal kanaldan düşük oranda absorbe olmasına bağlamışlardır. Ester konjugatının ise etkin maddeyi mide ve ince bağırsakta koruduğunu, kolonda açığa çıkardığını gözlemlemişlerdir (Şekil 5). Sonuç olarak ester bağıyla konjugat oluşturan β -siklodekstrinlerin kolona özgü önilaçların hazırlanmasında kullanılabileceğine karar vermişlerdir (8).



Şekil 5. Sıçan çekumunda ve kolonda β -siklodekstrin-etkin madde konjugatından etkin maddenin salın mekanizması (8).

Dekstran Konjugatları

Dekstranın hidroksil grubuna etkin maddenin ester bağı ile bağlanması ile oluşan kimyasal olarak son derece dayanıklı konjugatlardır. Kolonda yer alan endodekstranaz ve eksodekstranaz enzimleri ile dekstranın oligosakkaritlere hidrolizi sonucunda etkin madde açığa çıkmaktadır (1, 7, 13, 24).

Bu alanda yapılan bir çalışmada ester bağı ile naproksen-dekstran konjugatı hazırlanmış ve domuzlarda naproksenin sulu çözeltisi ile dekstran-naproksen konjugatının oral uygulamadan sonraki biyoyararlanımları incelenmiştir. Sulu çözeltisi ile karşılaştırıldığında konjugatın biyoyararlanımının % 100'e yakın olduğu görülmüştür, ancak kan düzeyinde 2-3 saatlik bir gecikme gözlenmiştir (7, 13).

Glukuronit Konjugatları

Kolona hedeflemede kullanılan bir başka konjugat tipi ise glukuronik asidin etkin madde ile oluşturduğu konjugattır. Bu konjugatlar üst gastrointestinal kanalda oldukça stabildirler. Kolonda yer alan glukuronidazlar ile etkin madde-glukuronik asit bağı hidroliz olmakta ve etkin madde kolonda açığa çıkmaktadır (1, 13).

Glikozit Konjugatları

Glukoz, galaktoz ve sellobioz gibi şeker türevleri etkin madde ile glikozitleri oluşturacak şekilde konjuge olmaktadır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, bu glikozitler kolona etkin madde hedeflendirilmesinde avantajlıdır. Çünkü kolonda ve çekumda bulunan glukozidaz, galaktozidaz ve sellobiozidaz enzimleri gibi bakteriyel enzimler tarafından etkin madde-glikozidik bağları seçici olarak hidroliz olmaktadır (1, 13).

Amino Asit Konjugatları

-NH₂ ve -COOH gibi polar gruplar taşıyan amino asit konjugatları kolona özgü etkin madde taşıyıcısı olarak kullanılmaktadır. Nakamura ve arkadaşları (1, 13), kolona hedefleme amacıyla bu amino asitleri kullanarak bir seri önilaç hazırlamışlardır. Bu önilaçlar, üst gastrointestinal kanalda absorbe olmadan kalabilmeleri için hidrofilik yapıda tasarlanmıştır. Bununla birlikte kolonun bağırsak mikroflorası etkin madde-amino asit bağını hidroliz etmekte ve etkin madde kolonun lümeninde açığa çıkmaktadır.

Peptit Konjugatları

Bunlara polimerik konjugatlar ya da polipeptit konjugatları da denir. Bu konjugatların peptit ve ester bağları mide-bağırsak mikroflorasındaki enzimler tarafından parçalanmaktadır. Bu alanda

yapılan ilk çalışma 1995 yılında Leopold ve Friend tarafından gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar dekzametazonu poli(L-aspartik asit)'le amid bağı ile esterleştirmişlerdir. Elde edilen konjugatın ve dekzametazonun sulu çözeltileri sıçanlara uygulandığında kolondaki enzimler tarafından ester hidrolizi sonucunda dekzametazonun açığa çıktığı ve doku/kan konsantrasyonunun önilahta 1.38 g/µg'a arttığı; sulu çözeltinin ise 0.55 g/µg düzeylerinde yer aldığı saptanmıştır (1, 3, 13, 20).

İnsan vücudundaki metabolik yollar gözönüne alındığında, etkin maddelerin kolona özgü taşınmalarında sülfat konjugasyonundan da yararlanılabileceği belirlenmiştir. Rodrigues ve arkadaşları 1995 yılında ursodeoksikolik asidin sülfat konjugatını hazırlamışlar ve sıçanlar üzerinde yaptıkları in-vivo çalışmalar sonucunda bu işlemin, önılacı üst mide-bağırsak kanalındaki absorpsiyondan koruduğunu, bu nedenle kolona özgü bölgesel hedeflemenin gerçekleştirildiğini belirlemişlerdir (13).

b. Biyoparçalanın Polimerlerle Hazırlanan Sistemler

Bu sistemler temel olarak film kaplı dozaj şekillerinden oluşmaktadır. Bu amaçla sentetik ve doğal polimerlerden yararlanılmaktadır. Sentetik polimerlerden akrilatlar ve selüloz türevleri kullanılmakta, bunlara, kolonda biyolojik olarak parçalanabilen ve por oluşumunu sağlayan maddeler ilave edilerek modifikasyonlar yapılmaktadır. Doğal polimerlerden ise özellikle polisakkaritler ve film kaplama özelliğine sahip azopolimerler kullanılmaktadır. Doğal polimerler düşük toksisiteleri, stabil ve biyoparçalanır olmaları nedeniyle özellikle tercih edilmektedir (1, 14, 15, 18, 22, 23, 25-37).

Azopolimerler

Kolona yönelik ilaç taşınmasında yeni yaklaşımlar etkin madde taşıyıcısı olarak azopolimerlerin kullanılması yönündedir. Hem sentetik hem doğal polimerler bu amaçla kullanılabilmektedir. Bu polimerler pH'dan bağımsız olarak kolonda yer alan azoredüktaz enzimi tarafından azo bağlarının kırılması ile yıkıma uğramaktadır. Bu yıkım ya polimerin çapraz bağlanma bölgelerinde olmakta ya da polimer degrade olmaktadır. Polimer degradasyonu azoredüktaz enzimi tarafından indüklenmektedir. Bu şekilde hazırlanan ilk polimerler hidroksietil metakrilatın, divinil azo benzen ile çapraz bağlanması ile hazırlanan azopolimerlerdir ve bunlar insülin ile vazopressinin kolona hedeflendirilmesinde kullanılmıştır. Azoaromatik gruplar ile çapraz bağlı polimerlerle kaplanan kapsüller peptit-protein yapıdaki etkin maddeleri mide ve ince-bağırsakta sindirimden korumuştur. Azopolimerler ile yapılan film kaplama mide ve ince-bağırsak sıvısında çözünmemiş buna karşın kolonda azo bağların yıkıma uğraması ile etkin maddeler açığa çıkmıştır (13, 18, 28-32).

Van den Mooter ve arkadaşları (18), yaptıkları bir çalışmada kolona özgü kaplama hazırlanabilmesi için azo-polimer sentezlemişlerdir. 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) ve metilmetakrilat (MMA) kopolimerleri ile bifonksiyonel bir azo bileşiği olan bis (metakriloamin) azobenzen (BMAAB) sentezlenmiştir. Elde edilen sonuçlar, azo-polimerlerin kolona yönelik salım yapan formülasyonların geliştirilmesinde kullanılabileceğini göstermektedir.

Kolona özgü etkin madde taşıyıcı sistemlere yönelik azo-konjugatına dayalı bir diğer yeni yaklaşım ise azo-hidrojelleridir. Kolona özgünlük, hidrojel yapısı içindeki azo çapraz-bağlı ajanların ve pH'ya duyarlı monomerlerin varlığından kaynaklanmaktadır. Gastrointestinal kanaldan geçişte, hidrojinin şişme kapasitesi pH artışı ile artmakta ve pH 7.4 dolaylarında en yüksek orana ulaşmaktadır. Kolona ulaştınca, hidrojellerin şişme derecesi çapraz bağların arasına azoredüktaz enziminin girebileceği orandadır. Azoredüktaz enziminin çapraz bağların arasına girişi ile hidrojel ağ yapısı çapraz bağlar yarıp açılıncaya kadar devamlı olarak degrade olmakta ve yüklenmiş haldeki etkin madde salınmaktadır. Hidrojellerin şişme karakteristikleri hidrojel yapısı içinde yer alan hidrolizlenebilen kısımların birleşmesi ile kontrol edilebilmektedir. Hidrojel sistemlerin hazırlanabilmesi için farklı sentetik yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bunlar, 4,4'-di(metakriloamino)azobenzen, 4,4'-di(N-metakrilol-6-aminoheksenolamin) ya da 3,3',5,5'-tetrabromo-4,4'-tetrakis(metakrilolamino)azobenzen gibi çapraz bağlayıcı ajanlar ile N-süstitüye(metil)akrilomidlerin, N-tert-butilakriamit ve akrilik asidin çapraz bağlı polimerizasyonu ile elde edilmektedirler (9).

Polisakkaritler

Monosakkaritlerin polimerleridir. Kolay sağlanabilmeleri, yüksek biyoyararlanıma sahip olmaları, ucuz olmaları, kolaylıkla kimyasal ve biyokimyasal olarak modifiye olmaları, yüksek stabiliteleri ve güvenilirlikleri, non-toksik yapıları ve biyoparçalanır olmaları nedeniyle kolona hedeflemeye uzun yıllardır kullanılmaktadır. Polisakkaritlerin, özellikle de bazı bitki türlerinden elde edilenlerinin en büyük dezavantajı hidrofilik yapılarından dolayı sudaki yüksek çözünürlükleridir.

Sindirimlerinde insandaki üst mide-bağırsak kanalı enzimleri yetersiz kalmaktadır. Kolonda ise bu enzimlerin çok yüksek düzeyde bulunmasından dolayı artan enzim aktivitesine bağlı olarak polisakkaritler kolonda hızla parçalanmaktadır.

Kolona etkin madde taşıyıcı sistemlerin hazırlanmasında en çok kullanılan polisakkaritler; kitozan, guar zımkı, inülin, kondroitin sülfat, dekstran, aljinat, amiloz ve pektin'dir. Bunlardan guar zımkı ve inülin bitkisel kaynaklı; kitozan, kondroitin sülfat hayvansal kaynaklı; dekstranlar

ise mikrobiyel kaynaklıdır. Aljinatlar ise alglerden (deniz yosunu) elde edilmektedir (1, 13, 15, 22-29, 33-37).

c. Matris Şeklindeki Sistemler

Kaplama işleminin yapılamadığı durumlarda etkin madde parçalanabilen polimerlerle karıştırılıp matris tipi tabletler hazırlanmaktadır. Bu amaçla kullanılan başlıca polimerler dekstranlar, bir mukopolisakkarit olan kondroitin sülfat, guar zımkı, Na-aljinat, pektin ve inülinin çapraz bağılı türevleridir (1, 7, 11, 12, 38-41, 55). Kolorektal kansere karşı kemoprotektif etkinliğinden dolayı nonsteroidal antienflamatuvar bir etkin madde olan celecoxib'in guar zımkı ile yaş granülasyon yöntemi kullanılarak matris tabletleri hazırlanmıştır. İn-vitro çözünme hızı testleri celecoxib'in mide ve ince bağırsak pH'larında sadece % 2-4 oranlarında salındığını ancak sıçan çekum içeriğı taşıyan kolon ortamında % 20 guar zımkı içeren matris tabletlerden kolona özgü bakteriyel aktiviteye bağılı degradasyon sonucunda % 37 düzeyinde celecoxib açığa çıktığını göstermektedir (11).

2. pH'ya Duyarlı Sistemler

Gastrointestinal kanalın pH'sı midede asidiktir ve ince bağırsaklar ile kolonda ise pH değeri artmaktadır. Gastrointestinal kanalın farklı segmentlerindeki pH çeşitliliğı kolona özgü ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesinde kullanılmaktadır. Etkin madde çekirdeğinin pH'ya duyarlı polimerler örneğın Eudragit®'lerle kaplanması, bu amaçla kullanılan en başarılı yöntemdir. Bu polimerler asidik ortam içinde çözünmezken, pH 6 ve üzerindeki pH değerlerinde çözünür özelliktedir. Bu tarz enterik kaplama ile etkin maddelerin mide ve üst-bağırsak kanalında bozunmadan, korunarak geçişi sağlanabilmektedir. Bu amaçla en çok kullanılan polimerler Eudragit®-S ve Eudragit®-L'dir (10, 12, 14, 15, 42-46, 52).

Etkin maddelerin pH'ya duyarlı polimerler ile enterik kaplama yapıldığı bu sistemler kolona hedefleme teknolojisinde basitliğı, pratikliğı ve maliyetin düşük olması nedeniyle diğer sistemlerden ayrılmaktadır. Ancak, bu sistemler bölgeye özgünlük açısından pek çok sınırlamaya sahiptir. Çünkü bu sistemlerin prensibi gastrointestinal kanaldaki pH farkına dayanmaktadır ama gastrointestinal kanal pH'sı iç ve dış pek çok faktörden (örn: diyet, hastalıklar, yaş, cinsiyet, açlık-tokluk durumu, ortamdaki kısa zincirli yağ asitlerinin, safra asitlerinin, karbondioksit ve fermentasyon ürünlerinin bulunması gibi) etkilenmektedir. Bu gibi faktörler nedeniyle değışkenlik gösteren gastrointestinal kolon pH'sı bu tarz sistemlerin güvenilirliğini zedelemektedir. Ancak formülasyonlarının basitliğı nedeniyle bu yaklaşıma göre hazırlanmış ticari preparatlar mevcuttur. Ülseratif kolit tedavisinde kullanılan 5-ASA'nın Eudragit S ile kaplanmış Asacol® (pH > 7) ve

Eudragit L ile kaplanmış Salofalk® (pH > 6) gibi piyasa preparatları bulunmaktadır (1, 4, 6, 11, 15). Tablo 1’de enterik kaplama için kullanılan bazı polimerler ile duyarlı oldukları pH değerleri verilmektedir.

Tablo 1. Enterik kaplama için kullanılan bazı polimerler ile duyarlı oldukları pH değerleri (1).

Polimer	Duyarlı olduğu pH değeri
Eudragit® L100	6.0
Eudragit® S100	7.0
Eudragit® L-30D	5.6
Eudragit® FS 30D	6.8
Eudragit® L100-55	5.5
Polivinil asetat ftalat	5.0
Hidroksipropil metilselüloz ftalat	4.5-4.8
Hidroksipropil metilselüloz ftalat 50	5.2
Hidroksipropil metilselüloz ftalat 55	5.4
Selüloz asetat trimelliat	4.8
Selüloz asetat ftalat	5.0

Ashford ve arkadaşları 1993 yılında yaptıkları bir çalışmada, Eudragit®S ile kapladıkları tabletlerin kolona yönelik uygunluğunu in-vivo olarak gama sintigrafi yöntemini kullanarak incelemişlerdir. ^{99m}Tc ile işaretlenmiş tabletleri 27 yaş ortalamasına sahip 7 sağlıklı gönüllüye uygulamışlar ve γ -sintigrafi yöntemi ile mide ve üst-bağırsak kanalından 6 saatlik geçişleri sırasında tabletlerin bütünlüğünün bozulmadığını saptamışlardır. İn-vivo dağılıma 6-15 saat arasında değişkenlik göstermiştir (44).

3. Zaman Kontrollü Sistemler:

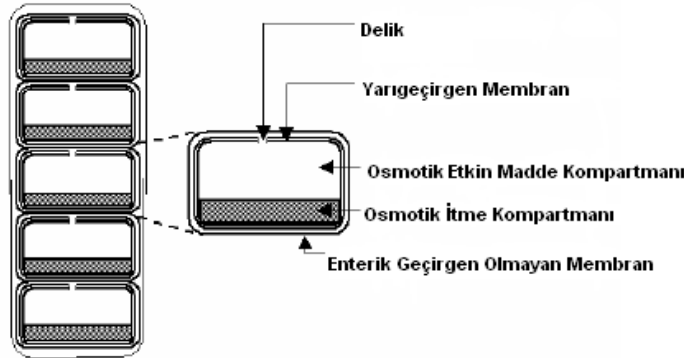
İnsan gastrointestinal sisteminin fizyolojik özelliği ve oral yolla alınan dozaj şekillerinin gastrointestinal kanaldaki davranışları incelendiğinde, bireylerdeki değişik geçiş sürelerinin daha çok mide boşalmasındaki farklılıklardan kaynaklandığı, ince-bağırsaklardan geçişte neredeyse bireyler arasında hiçbir farklılığın olmadığı belirlenmiştir. İşte, zaman kontrollü sistemler ince-bağırsaklardan formülasyonların geçiş sürelerinin hemen hemen sabit olması (yaklaşık 3 ± 1 saat) gerçeğinden hareketle geliştirilmişlerdir. Bu sistemlerin temel yaklaşımı dozaj şeklinin mideyi geçtikten sonra yaklaşık 4-5 saat boyunca etkin madde açığa çıkarmaması üzerine kurulmuştur (1,

5, 7, 12). Zaman kontrollü sistemlerin tasarımı 3 ana prensibe dayanmaktadır (1, 4, 5, 12, 15, 46-51):

- a. Osmotik Sistemler
- b. Şişen Sistemler
- c. Membran Sistemler

a. Osmotik Sistemler

Kolona hedefleme için geliştirilen osmotik sistemler gastrik geçiş zamanından ve bakteriyel flora metabolizasyonundan bağımsızdır. Bu amaçla geliştirilen ilk osmotik pompa sistemi 1990 yılında Theeuwes ve arkadaşları tarafından tasarlanmıştır. OROS-CT adı verilen bu sistem çapı 4 mm olan tabletler şeklinde ya tek bir osmotik üniteden ya da 5-6 tane osmotik üniteden oluşmaktadır. Bu üniteler enterik kaplı push-pull ünitelerdir ve yapılarında bir osmotik itme kompartmanı ve bir etkin madde kompartmanı içermektedir. Her iki kompartman da delik içeren yarı geçirgen bir membran ile çevrelenmiştir. Üniteler jelatin kapsül içine yerleştirilir ve lokal ya da sistemik etki için kullanılmaktadır. Ünite kolona gelince gastrointestinal sıvılar ile enterik kaplama çözünmekte ve bir oso-polimer ve bir osmotik ajan (örn. yüksek molekül ağırlıklı polietilen glikol ve düşük viskoziteli HPMC) içeren osmotik itme kompartmanı şişmektedir. Osmotik itme kompartmanın şişmesi etkin maddenin delikten dışarı çıkmasına neden olmaktadır (Şekil 6) (1, 15).



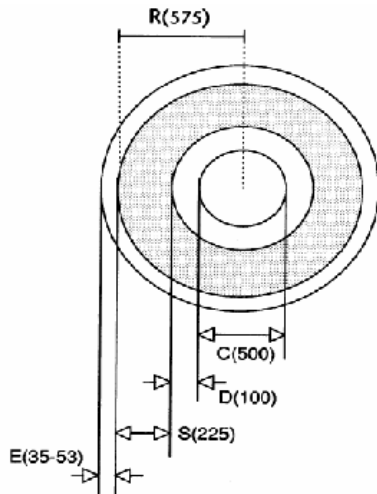
Şekil 6. OROS-CT'nin enine kesiti (1).

b. Şişen Sistemler

Şişen sistemlerin ilki 1990 yılında MacNeil ve Stevens tarafından geliştirilen PULSINCAP®'dir. PULSINCAP® sert jelatin kapsül görünümündedir. Bu kapsül dağılmayan bir gövde ve enterik kaplı bir kapaktan oluşmaktadır. Enterik kaplı kapak ince-bağırsakta çözünmekte ve kap ile kapak arasında bulunan hidrojel tabaka şişmeye başlamaktadır. Belirli bir oranda şişince yerinden ayrılmakta ve dağılmayan kapta bulunan etkin madde açığa çıkmaktadır (15).

Zaman kontrollü patlayan sistem (TES-Time controlled explosion system) ilk defa Ueda ve arkadaşları tarafından 1994 yılında geliştirilmiştir. Sistem, çekirdek, etkin madde tabakası, şişen ajan tabakası ve suda çözünmeyen bir membran olmak üzere 4 kısımdan oluşmaktadır. Çekirdek, önce etkin madde ile kaplanmaktadır. Daha sonra hidroksipropil selüloz (HPC) gibi şişebilen bir ajan ile, en son olarak da etilselüloz (EC) gibi suda çözünmeyen bir polimer ile kaplanmaktadır. TES'in şematik şekli Şekil 7'de yer almaktadır. Suda çözünmeyen polimer tabakasından difüze olan gastrointestinal sıvı HPC tabakasının şişmesine neden olmakta ve sonuçta şişme ve genleşme basınçları etkisiyle sistem yırtılarak etkin madde salınmaktadır. Bu sistemde, hızlı etkin madde salımı dış membranın hasarlanması ve yırtılması ile meydana gelmektedir. Gecikme zamanı dış membran tabakasının kalınlığının değiştirilmesi ile kontrol edilebilmektedir (49).

Zaman kontrollü bir diğer sistem ise Time Clock®'dur. Bu sistem, hidrofobik bir madde, yüzey etkin madde ve suda çözünen bir polimer karışımı ile kaplanan bir tablet çekirdeğinden oluşmaktadır. Yapılan kaplama yavaş yavaş aşınmakta ve önceden belirlenmiş aşınma süresi sonunda çekirdekteki etkin madde salınmaktadır. Aşınma süresi hidrofobik tabakanın kalınlığına bağlı ancak gastrointestinal sistem pH'sından ve sindirim durumundan bağımsızdır. Kaplama karışımı olarak; karnauba mumu, polioksietilen sorbitan mono-oleat (Tween 80), balmumu ve hidroksipropilmetilselüloz (HPMC) kullanılmış ve tabletler ^{153}Sm ile işaretlenmiştir. 6 sağlıklı gönüllü üzerinde γ -sintigrafi ile yapılan in-vivo çalışmalarda tabletlerin kolona ulaşma zamanı 369 dakika olarak belirlenmiştir (47, 51).



Şekil 7. TES'in şematik yapısı (C, çekirdek; D, etkin madde; S, şişen ajan; E, etilselüloz membran) (49).

Time Clock®'un hazırlanış prensibine benzeyen bir diğer zaman kontrollü oral ilaç taşıyıcı sistem Chronopic®'dir. Bu sistemler, etkin maddenin, tablet, mini tablet, granül ya da pelletten

oluşan çekirdeğinin önce HPMC gibi hidrofilik bir polimer, daha sonra da Eudragit® L ile enterik kaplanması ile hazırlanmaktadır. Enterik kaplama çözüldükten sonra ortaya çıkan hidofilik polimer tabakası jelleşmekte ve tabaka kalınlığına bağlı olarak bir süre sonra etkin madde açığa çıkmaktadır (48, 50).

c. Membran Sistemler

Bu sistemler difüzyon mekanizmasına dayalı sistemlerdir. Bu amaçla kaplama materyali olarak selüloz türevlerinden ve poli(metakrilik asit) türevlerinden yararlanılmaktadır. Etkin madde salımı kaplama kalınlığına bağlıdır (4, 5, 41, 46).

Fukui ve arkadaşları (4), yaptıkları bir çalışmada yaş granülasyon yöntemi ile Diltiazem HCl yüklenmiş çekirdek tabletler hazırlamışlar ve bu tabletleri HPC ile basınçla kaplamışlardır. Bu tabakaya zaman kontrollü salım tabakası adını vermişlerdir. Elde ettikleri bu tabletleri daha sonra bir de hidroksipropilmetilselüloz-asetatsüksinat ile enterik kaplamışlardır. Yapılan in-vitro çalışmalar hazırlanan tabletlerden Diltiazem HCl'in 3 saatlik bir gecikme zamanından sonra salındığını, köpekler üzerinde yapılan in-vivo çalışmalar ise tabletlerin oral uygulamayı takiben 7-8 saat sonra kolona ulaştığını göstermektedir. Elde edilen tüm sonuçlar hazırlanan tablet formülasyonlarının asit dirençli, zaman kontrollü salım fonksiyonlu ve kolona hedefleme açısından da oldukça başarılı olduğunu göstermektedir.

4. Basınç Kontrollü Sistemler

Basınç kontrollü sistemler, genel olarak basınç-kontrollü kolona taşıyıcı kapsüller (PCDCs) (Intestinal pressure-controlled colon delivery capsules) olarak adlandırılan ve kolondaki güçlü peristaltik hareketler sonucunda artan luminal basıncın etkisiyle etkin maddeyi açığa çıkaran sistemlerdir (9, 15). Bu amaçla ilk geliştirilen sistemler, Takaya ve arkadaşları (9), tarafından tasarılan, etilselüloz ile kaplanmış, suppozituar şekilli kapsüllerdir. Oral yolla verildiğinde, vücut sıcaklığında yapı eridiğinden PCDCs bir etilselüloz balonu gibi davranmaktadır. Gastrointestinal kanalın üst kısımlarını oluşturan mide ve ince-bağırsaklarda bulunan yeterli düzeydeki sıvı nedeniyle PCDCs luminal basınca direkt olarak maruz kalmamaktadır. Kolonda su reabsorbe olduğundan luminal içeriğin viskozitesi artmaktadır. Sonuç olarak, artan intestinal basınç kolonik peristaltizm yolu ile dozaj şeklini direkt etkilemektedir. Artan basınç ile PCDCs parçalanmakta ve yüklenen etkin madde kolon içine açığa çıkmaktadır. Buna karşılık, yapılan araştırmalar göstermiştir ki bu basınç artışı sınırlıdır. Sağlıklı gönüllülerde bu basınç 14 saniyelik periyot için en yüksek ~ 110 mmHg olmaktadır. Ancak, yürüyüş gibi aktivitelerden ve yemeklerden sonra ya da defakasyon ile basınç düzeyi değişkenlik göstermektedir.

İn-vivo sonuçlara dayanılarak bu sistemlerin performansının, kapsül boyutuna ve etil selüloz kaplamanın kalınlığına bağlı olduğu görülmektedir. Ho ve arkadaşları (9), yaptıkları araştırmalarda sağlıklı gönüllülerde bu sistemin gastrointestinal geçiş karakteristiğini belirlemek için biyomanyetik ölçüm sistemlerinden yararlanmışlar ve oral uygulamayı takiben verilen kapsül formunun 4-5 saat sonra çıkan kolona ulaştığını saptamışlardır.

Takayo ve arkadaşları (53), yaptıkları çalışmada, iç kısmı etil selüloz kaplı jelatin kapsülün basınçla dağılıp içerdiği etkin madde çözeltisini saldıgını, etkin maddenin çözelti halinde olmasının çözünme hızı ve absorpsiyonuna katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir.

Muraoka ve arkadaşları (54), ise yaptıkları çalışma ile basınç kontrollü kolon sistemlerinde jelatin kapsülün iç yüzeyindeki suda çözünmeyen membran kalınlığının önemli olduğunu, ortalama kaplama kalınlığı 40, 44 ve 50 µm olan üç sistemden 50 µm kalınlıkta olanın istenen sonucu verdiğini belirlemişlerdir.

5. pH ve Zaman Kontrollü Sistemler

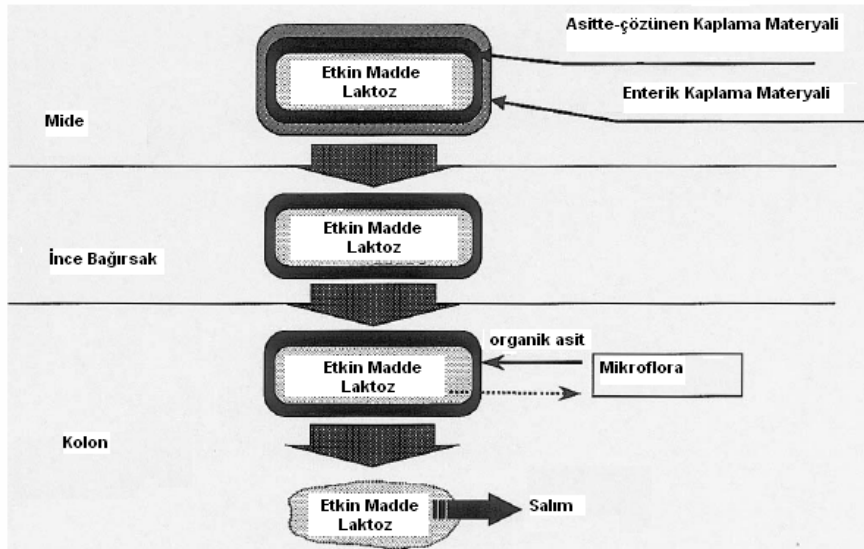
pH'ya duyarlı sistemlerin çoğu kez kolona ulaşmadan önce etkin maddeyi açığa çıkarmaları nedeniyle pH ve zaman kontrollü olma özelliğini birarada taşıyan sistemler geliştirilmiştir.

Bu amaçla yapılan ilk çalışma Rao ve Ritchel'in 1992 yılında yaptıkları çalışmadır. Gastrointestinal kanal boyunca yer alan enzim aktivitesi nedeniyle peptit-protein yapısındaki bileşikler oral yol ile uygulanamamaktadır. Buna karşılık genel olarak ince bağırsaklar peptidaz aktivitesinin en yüksek, kolon ise en düşük olduğu alandır. Yapılan çalışma ile peptit yapılı bir etkin madde olan arginin-vazopresinin oral yol ile verilebilmesi ve absorpsiyonunun artırılması hedeflenmiştir. Bu amaçla, Elanco firmasının yaptığı Minicaps® adı verilen 2 x 8 mm boyutlarındaki mini, şeffaf, sert jelatin kapsülleri kullanmışlardır. Etkin madde yüklü kapsülleri ilk önce Eudragit NE 30D ve Eudragit S100 içeren kaplama çözeltisine, daha sonra selüloz asetat ftalat'ın % 10 ^a/_a çözeltisine daldırarak kaplamışlardır. Hem in-vitro hem de in-vivo çalışmalar, yapılan kaplamalar ile vazopressin'in salımının 6. ve 7. saatler arasında maksimuma ulaştığını göstermiştir. Bu süre sıçanlarda kolona ulaşma zamanıdır (12, 45).

pH ve zaman kontrollü sistemlerden bir diğeri ise CODES™ teknolojisidir. CODES™, pH'ya duyarlı ya da zaman kontrollü sistemlerde ortaya çıkan majör problemlerin giderilmesi amacıyla tasarımılanan, benzersiz, kolona yönelik bir taşıyıcı sistemdir. CODES™'in tasarımında sadece kolondaki bakteriler tarafından degrade olan belirli polisakkaritler kullanılmıştır. Bununla birlikte pH'ya duyarlı bir polimer ile de kaplama yapılmaktadır. Polisakkaritlerin sadece kolonda

yer alan bakteriler tarafından degradasyonu nedeniyle bu sistemin kolona hedefleme kapasitesi çok yüksektir. Şekil 8, CODES™'in şematik tasarımını göstermektedir (9, 16).

CODES™ teknolojisi, etkin madde ve laktoz (Lactulose®) içeren çekirdek bir tablet ve 3 tabaka polimer kaplamadan oluşmaktadır. Laktoz, sentetik bir disakkarit olduğundan oral yol ile uygulandığında gastrointestinal kanalın üst kısımlarında absorbe olmamakta ancak alt kısımlarında özellikle de kolonda enterobakteriler tarafından organik asitlere degrade olmaktadır. Çekirdek tabletin üzerine asitte-çözünen bir polimer (Eudragit E) ile ilk kaplama yapılmaktadır. Dış kaplama ise enterik bir kaplamadır. Bu iki kaplama tabakasının arasında ise zıt yüklü polimerler arasında gelişebilecek herhangi bir etkileşmeyi engellemek için HPMC'den oluşan bir bariyer tabakası yer almaktadır. Midede, enterik kaplama tabakasından dolayı sistemden etkin madde çıkışı olmamaktadır. İnce-bağırsaklara ulaştığında pH 6'nın üzerinde enterik ve bariyer kaplama tabakaları çözünmekte ancak asit-çözünür kaplama tabakasından dolayı hala etkin madde açığa çıkmamaktadır. Çünkü, Eudragit E $\text{pH} \leq 5$ iken çözünmeye başlamaktadır ve iç Eudragit E kaplaması ince-bağırsağa sadece çok az düzeyde geçirgendir ve şişmektedir. Ancak bu çok az düzeyde geçen gastrointestinal sıvılar tablet çekirdeği içindeki laktozun çözünmeye başlamasına neden olmakta ve kolonun üst girişinde bulunan çekirdekteki laktoz tamamen çözünerek asit-çözünür kaplamadan difüze olmaktadır. Kolondaki bakteriler laktozu organik asitlere enzimatik olarak parçalamaktadır. Bu organik asitler de sistemin etrafındaki pH'yı düşürerek asit-çözünür kaplamanın çözünmesine ve etkin maddenin açığa çıkmasına neden olmaktadır (9, 16).



Şekil 8. CODES™'in şematik tasarımı (16).

SONUÇ

Son yıllarda, oral yol ile uygulanan ilaç taşıyıcı sistemlerin kolona hedeflendirilmesi giderek artan bir önem kazanmıştır. İlaçların kolona hedeflendirilmesi lokal hastalıkların direkt tedavisi edilmesinde çok büyük bir avantaj sağlamaktadır. Aynı zamanda, dozaj şekillerinin bu bölgedeki kalış sürelerinin 24 saatten daha uzun olması nedeniyle sistemik tedaviye de olanak sağlamaktadır. Kolona spesifik ilaçlar ile peptit-protein yapısındaki etkin maddelerin kolona hedeflendirilmesi için pH'ya bağımlı, mikroflora aktivasyonuna dayanan, zaman ve basınç kontrollü sistemler gibi bir çok strateji geliştirilmiştir. Her yaklaşım, birbirlerine göre çeşitli avantaj ve dezavantajlara sahiptir ve diyet, çevre koşulları ve hastalık durumundan az veya çok etkilenmektedir. Ancak tüm yaklaşımlar temelde, çeşitli farmasötik ekspilyanlar kullanılarak uygun hazırlama yöntemi ile hazırlanmış, kolonda etkin madde salımının sağlandığı sistemlerdir.

KAYNAKLAR

1. **Chourasia, M.K. and Jain, S.K.** "Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems" *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, **6**, 33-66, (2003).
2. **Sagara, K., Nagamatsu, Y., Yamada, I., Kawata, M., Hiroaki, M., Ogawa, K.** "Bioavailability study of commercial sustained-release preparations of diclofenac sodium in gastrointestinal physiology regulated-dogs" *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 3303-3306, (1992).
3. **Davaran, S., Hanaee, J., Khosravi, A.** "Release of 5-amino salicylic acid from acrylic type polymeric önilaç designed for colon-specific drug delivery" *J. Cont. Rel.*, **58**, 279-287, (1999).
4. **Fukui, E., Miyamura, N., Uemura, K., Kobayashi, M.** "Preparation of enteric coated timed-release press-coated tablets and evaluation of their function by in-vitro and in-vivo tests for colon targeting" *Int. J. Pharm.*, **204**, 7-15, (2000).
5. **Fukui, E., Miyamura, N., Kobayashi, M.** "An in-vitro investigation of the suitability of press-coated tablets with hydroxypropylmethycellulose acetate succinate (HPMCAS) and hydrophobic additives in the outer shell for colon targeting" *J. Cont. Rel.*, **70**, 97-107, (2001).
6. **Gürsoy, A.Z.** "Kontrollü Salım Sistemleri" in *Farmasötik Teknoloji –Temel Konular ve Dozaj Şekilleri-*, Gürsoy, A.Z. (Ed.), Pıksel Bilişim Matbaacılık ve Filmcilik Hizmetleri Ltd. Şti., İstanbul, 409, (2004).

7. **Tuçcu-Demiröz, F. and Acartürk, F.** “Kolona Özgü İlaç Taşıyıcı Sistemler” *FABAD J. Pharm. Sci.*, **27**, 117-134, (2002).
8. **Hirayama, F. and Uekama, K.** “Cyclodextrin-based controlled release system” *Adv. Drug Del. Rew.*, **36**, 125-141, (1999).
9. **Yang, L., Chu, J.S., Fix, J.A.** “Colon-specific drug delivery: new approaches and in-vitro/in-vivo evaluation” *Int. J. Pharm.*, **235**, 1-15, (2002).
10. **Krogars, K., Heinämäki, J., Vesalahti, J., Marvola, M., Antikainen, O., Yliruusi, J.** “Extrusion-spheronization of pH-sensitive polymeric matrix pellets for possible colonic drug delivery” *Int. J. Pharm.*, **199**, 187-194, (2000).
11. **Krishnaiah, Y.S.R., Satyanarayana, V., Kumar, B.D., Karthkeyan, R.S.** “Studies on the development of colon-targeted delivery systems for celecoxib in the prevention of colorectal cancer” *J. Drug Targ.*, **10**, 247-254, (2002).
12. **Dortunç, B.** “Kolona İlaç Taşıyan Sistemler” in *Kontrollü Salım Sistemleri*, Gürsoy, A.Z. (Ed.), Elma Bilgisayar Basım ve Ambalaj San. Tic. Ltd. Şti., İstanbul, 283, (2002).
13. **Sinha, V.R. and Kumria, R.** “Microbially triggered drug delivery to the colon” *Eur. J. Pharm. Sci.*, **18**, 3-18, (2003).
14. **Krishnaiah, Y.S.R., Satyanarayana, V., Rama Prasad, Y.V., Narasimha Rao, S.** “In-vivo evaluation of ^{99m}Tc-DTPA and ^{99m}Tc-Sulphur colloid as tracers in colonic drug delivery systems using gamma scintigraphy in volunteers” *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, **5**, 24-28, (2002).
15. **Sinha, V.R. and Kumria, R.** “Polysaccharides in colon-specific drug delivery” *Int. J. Pharm.*, **224**, 19-38, (2001).
16. **Katsuma, M., Watanabe, S., Kawai, H., Takemura, S., Masuda, Y., Fukui, M.** “Studies on lactulose formulations for colon-specific drug delivery” *Int. J. Pharm.*, **249**, 33-43, (2002).
17. **Xi, M.M., Zhang, S.Q., Wang, X.Y., Fang, K.Q., Gu, Y.** “Study on the characteristics of pectin-ketoprofen for colon targeting in rats” *Int. J. Pharm.*, **298**, 91-97, (2005).
18. **Van den Mooter, G., Samyn, C., Kinglet, R.** “Azo polymers for colon-specific drug delivery” *Int. J. Pharm.*, **87**, 37-46, (1992).

19. **Van Gelder, J., Shafiee, M., De Clercq, E., Penninckx, F., Van den Mooter, G., Kinget, R., Augustijns, P.** "Species-dependent and site-specific intestinal metabolism of ester prodrugs" *Int. J. Pharm.*, **205**, 93-100, (2000).
20. **Leopold, C.S. and Friend, D.R.** "In-vitro study for the assessment of poly(L-aspartic acid) as a drug carrier for colon-specific drug delivery" *Int. J. Pharm.*, **126**, 139-145, (1995).
21. **Schacht, E., Gevaert, A., Kenawy, E.R., Mooly, K., Verstraete, W., Adriaensens, P., Carleer, R., Gelan, J.** "Polymers for colon specific drug delivery" *J. Cont. Rel.*, **39**, 327-338, (1996).
22. **Chourasia, M.K. and Jain, S.K.** "Polysaccharides for colon targeted drug delivery" *Drug Del.*, **11**, 129-148, (2004).
23. **Kosaraju, S.L.** "Colon targeted delivery systems: review of polysaccharides for encapsulation and delivery" *Crit. Rev. in Food Sci. and Nutrit.*, **45**, 251-258, (2005).
24. **Brøndsted, H., Andersen, C., Hovgaard, L.** "Crosslinked dextran-a new capsule material for colon targeting of drugs" *J. Cont. Rel.*, **53**, 7-13, (1998).
25. **Türkoğlu, M. and Uğurlu T.** "In-vitro evaluation of pectin-HPMC compression coated 5-ASA tablets for colonic delivery" *Eur. J. Pharm. and Biopharm.*, **53**, 65-73, (2002).
26. **Krishnaiah, Y.S.R., Satyanarayana, V., Dinesh Kumar, B., Karthikeyan, R. S.** "In-vitro drug release studies on guar gum-based colon targeted oral drug delivery systems of 5-fluorouracil" *Eur. J. Pharm. Sci.*, **16**, 185-192, (2002).
27. **Önder, H. N. and Dortunç, B.** "Pektin'in Farmasötik Teknolojide Kullanımı" *FABAD J. Pharm. Sci.*, **25**, 19-26, (2000).
28. **Samyn, C., Kalala, W., Van den Mooter, G., Kinget, R.** "Synthesis and in vitro biodegradation of poly(ether-ester) azo polymers designed for colon targeting" *Int. J. Pharm.*, **121**, 211-216, (1995).
29. **Van den Mooter, G., Samyn, C., Kinget, R.** "Azo polymers for colon-specific drug delivery. II: Influence of the type of azo polymer on the degradation by intestinal microflora" *Int. J. Pharm.*, **97**, 133-139, (1993).
30. **Yamaoka, T., Makita, Y., Sasatani, H., Kim, S.I., Kimura, Y.** "Linear type azo-containing polyurethane as drug-coating material for colon-specific delivery: its properties, degradation behavior, and utilization for drug formulation" *J. Cont. Rel.*, **66**, 187-197, (2000).

31. **Stubble, B., Maris, B., Van den Mooter, G., De Smedt, S.C., Demeester, J.** “The in vitro evaluation of azo containing polysaccharide gels for colon delivery” *J. Cont. Rel.*, **75**, 103-114, (2001).
32. **Kalala, W., Kinget, R., Van den Mooter, G., Samyn, C.** “Colonic drug-targeting: in-vitro release of ibuprofen from capsules coated with poly(ether-ester) azopolymers” *Int. J. Pharm.*, **139**, 187-195, (1996).
33. **Vervoort, L. And Kinget, R.** “In vitro degradation by colonic bacteria of inulinHP incorporated in Eudragit RS films” *Int. J. Pharm.*, **129**, 185-190, (1996).
34. **Van den Mooter, G., Vervoort, L., Kinglet, R.** “Characterization of methacrylated inulin hydrogels desinged for colon targeting: In-vitro release of BSA” *Pharm. Res.*, **20**, 303-307, (2003).
35. **Maris, B., Verheyden, L., Reeth, V., Samyn, C., Augustijns, P., Kinget, R., Van den Mooter, G.** “Synthesis and characterisation of inulin-azo hydrogels designed for colon targeting” *Int. J. Pharm.*, **213**, 143-152, (2001).
36. **Damian, F., Van den Mooter, G., Samyn, C., Kinget, R.** “In vitro biodegradation study of acetyl and methyl inulins by Bifidobacteria and İnulinase” *Eur. J. Pharm. and Biopharm.*, **47**, 275-282, (1999).
37. **Vervoort, L., Rombaut, P., Van den Mooter, G., Augustijns, P., Kinget, R.** “Inulin hydrogels. II. In vitro degradation study” *Int. J. Pharm.*, **172**, 137-145, (1998).
38. **Krishnaiah, Y.S.R., Bhaskar Reddy, P.R., Satyanarayana, V., Karthikeyan, R.S.** “Studies on the development of oral colon targeted drug delivery systems for metronidazole in the treatment of amoebiasis” *Int. J. Pharm.*, **236**, 43-55, (2002).
39. **Krishnaiah, Y.S.R., Veer Raju, P., Dinesh Kumar, B., Bhaskar P., Satyanarayana, V.** “Development of colon targeted drug delivery systems of mebendazole” *J. Cont. Rel.*, **77**, 87-95, (2001).
40. **Davis, S.S.** “The design and evaluation of controlled release systems for the gastrointestinal tract” *J. Cont. Rel.*, **2**, 27-38, (1985).
41. **Alvarez-Fuentes, J., Fernández-Arévalo, M., Gonález-Rodríguez, M. L., Cirri, M., Mura, P.** “Development of enteric-coated timed-release matrix tablets for colon targeting” *J. Drug Targ.*, **12**, 607-6012, (2004).

42. **Marvola, M., Nykänen, P., Rautio, S., Isonen, N., Autere, A.M.** "Enteric polymers as binders and coating materials in multiple-unit site specific drug delivery systems" *Eur. J. Pharm. Sci.*, **7**, 259-267, (1999).
43. **Villar-López, M.E., Nieto-Reyes, L., Anguiano-Igea, S., Otero-Espinar, F.J., Blanco-Méndez, J.** "Formulation of triamcinolone acetonide pellets suitable for coating and colon targeting" *Int. J. Pharm.*, **179**, 229-235, (1999).
44. **Asfold, M., Fell, J.T., Attwood, D., Sharma, H., Woodhead, P.J.** "An in-vivo investigation into the suitability of pH dependent polymers for colonic targeting" *Int. J. Pharm.*, **95**, 193-199, (1993).
45. **Rao, S.S. and Ritschel, W.A.** "Development and in-vitro/in-vivo evaluation of a colonic release capsule of vasopressin" *Int. J. Pharm.*, **86**, 35-41, (1992).
46. **Goto, T., Tanida, N., Yoshinaga, T., Sato, S., Ball, D.J., Wilding, I.R., Kobayashi, E., Fujimura, A.** "Pharmaceutical design of a novel colon-targeted delivery system using two-layer-coated tablets of different pharmaceutical formulations, supported by clinical evidence in humans" *J. Cont. Rel.*, **97**, 31-4, (2004).
47. **Steed, K.P., Hooper, G., Monti, N., Benedetti, M.S., Fornasini, G., Wilding, I.R.** "The use of pharmacoscintigraphy to focus the development strategy for a novel 5-ASA colon targeting system ("TIME CLOCK[®]" system)" *J. Cont. Rel.*, **49**, 115-122, (1997).
48. **Gazzaniga, A., Sangalli, M.E., Giordano, F.** "Oral Chronotopic[®] drug delivery systems: Achievement of time and/or site specificity" *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **40**, 246-250, (1994).
49. **Murata, S., Ueda, S., Shimojo, F., Tokunaga, Y., Hata, T., Ohnishi, N.** "In-vivo performance of time-controlled explosion system (TES) in gastrointestinal physiology regulated dogs" *Int. J. Pharm.*, **161**, 161-168, (1998).
50. **Sangalli, M.E., Maroni, A., Foppoli, A., Zema, L., Giordano, F., Gazzaniga, A.** "Different HPMC viscosity grades as coating agents for an oral time and/or site-controlled delivery system: a study on process parameters and in-vitro performances" *Eur. J. Pharm. Sci.*, **22**, 469-476, (2004).
51. **Wilding, I.R., Davis, S.S., Pozzi, F., Furlani, P., Gazzaniga, A.** "Enteric coated timed release systems for colonic targeting" *Int. J. Pharm.*, **111**, 99-102, (1994).
52. **Sinha, V.R. and Kumria, R.** "Binders for colon specific drug delivery: an in-vitro evaluation" *Int. J. Pharm.*, **249**, 23-31, (2002).

53. **Takaya, T., Niwa, K., Muraoka, M., Ogita, I., Nagai, N., Yano, R., Kimura, G., Yoshikawa, Y., Yoshikawa, H., Takada, K.** “Importance of dissolution process on systemic availability of drugs delivered by colon delivery system” *J. Cont. Rel.*, **50**, 111-112, (1998).
54. **Muraoka, M., Hu, Z., Shimokawa, T., Sekino, S., Kurogoshi, R., Kuboi, Y., Yoshikawa, Y., Takada, K.** “Evaluation of intestinal pressure-controlled colon delivery capsule containing caffeine as a model drug in human volunteers” *J. Cont. Rel.*, **52**, 119-129, (1998).
55. **Tuğcu-Demiröz, F., Acartürk, F., Takka, S., Konuş-Koyunağa, Ö.** “In-vitro and in-vivo evaluation of meselazine-guar gum matrix tablets for colonic drug-delivery” *J. Drug Target.*, **12**, 105-112, (2004).

Received: 16.05.2006

Accepted: 14.07.2006