

# Drug-Targeting bei Darmerkrankungen

Claudia S. Leopold

Institut für Pharmazie -Pharmazeutische Technologie-  
Universität Leipzig

Autorenadresse:

Prof. Dr. Claudia S. Leopold  
Universität Leipzig  
Institut für Pharmazie  
-Pharmazeutische Technologie-  
Schönauer Str. 160  
04207 Leipzig

Telefon/Fax: (0341) 9468739  
e-mail: [cleopold@uni-leipzig.de](mailto:cleopold@uni-leipzig.de)

## Zusammenfassung

Neben dem Dünndarm-Targeting hat insbesondere das Dickdarm-Targeting in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen einerseits durch die Möglichkeit der Resorption von Peptidarzneistoffen aus dem Dickdarm aufgrund der dort geringeren Peptidasenaktivität und andererseits durch die Möglichkeit der topischen Therapie von Erkrankungen des Dickdarms. Galenisch betrachtet werden zur Zeit vier Ansätze verfolgt, um ein Dickdarm-Targeting zu erreichen: Die Freisetzungsteuerung über den luminalen pH-Wert, über die Aktivität der bakteriellen Enzyme im Colon, über die Dünndarmtransitzeit sowie über den durch peristaltische Wellen entstehenden Druck im distalen Colon. Die pH- und Zeit-kontrollierte Freisetzung finden auch beim Dünndarm-Targeting Einsatz. Die Diffusions-kontrollierte Freisetzung ermöglicht eine Freisetzung über den gesamten Darmbereich.

## Einleitung

Im Gegensatz zum Dünndarm-Targeting erscheint die gezielte Freisetzung von Arzneistoffen im Dickdarmbereich zunächst nicht sinnvoll, bedenkt man die relativ kleine zur Verfügung stehende Resorptionsfläche und die starken Barriereigenschaften dieses unteren Darmabschnittes. Der Dickdarm hat aber einige Eigenschaften, die ihn als Zielorgan für eine Wirkstofffreisetzung interessant erscheinen lassen. Auf der einen Seite ist die Peptidasenaktivität im Dickdarm geringer ausgeprägt als in Magen und Dünndarm und die Transitzeit deutlich höher als im oberen GI-Trakt, was es erlaubt, empfindliche Peptidarzneistoffe in dieser Region freizusetzen. Auf der anderen Seite kann im Falle von Erkrankungen des Dickdarmes eine topische Behandlung zu Dosisreduktion und Verringerung von Nebenwirkungen führen.

Während das Dünndarm-Targeting relativ leicht realisierbar ist durch Verwendung von magensaftresistenten, sauren Polymerüberzügen, die sich im neutralen Milieu des Dünndarmes auflösen, ist die Entwicklung und das Design dickdarmspezifischer Arzneiformulierungen als eine technologische Herausforderung anzusehen, da letztere intakt den Magen und den Dünndarm passieren müssen, bevor sie dann im Dickdarm den Wirkstoff freigeben. Dieser Artikel gibt einen Überblick über potentielle Möglichkeiten, ein Dickdarm-Targeting zu erzielen. Eine tabellarische Übersicht gibt Tab. 1.

## Zielorgan Dickdarm

Aufgrund der besonderen physiologischen Verhältnisse im Dickdarm kann ein Colon-Targeting auf unterschiedliche Weise erreicht werden. Zur Zeit werden im wesentlichen vier Richtungen verfolgt, um die Wirkstofffreisetzung im Dickdarm zu erzielen.

Der luminale pH-Wert des gesunden distalen Colons ist etwas höher als der des Dünndarms, was zur Entwicklung von Arzneiformen geführt hat, die nur bei diesem höheren pH-Wert den Wirkstoff freisetzen (pH-kontrollierte Freisetzung).

Ein anderes physiologisches Charakteristikum des Colons ist die hohe Konzentration an Mikroorganismen im Darminhalt. Die Mikroflora produziert eine

Reihe von Enzymen, die nicht in Magen oder Dünndarm zu finden sind und die dazu genutzt werden können, die Wirkstofffreisetzung nach enzymatischer Spaltung von Formulierungsbestandteilen oder Wirkstoff-Träger-Bindungen zu induzieren (Enzym-kontrollierte Freisetzung). Es muß berücksichtigt werden, daß durch das niedrige Redoxpotential im Dickdarm enzymatische und chemische Reduktionen begünstigt sind.

Die relativ konstante Transitzeit des Dünndarms von ungefähr drei Stunden ist eine weitere physiologische Größe, die für das Dickdarm-Targeting herangezogen werden kann (Zeit-kontrollierte Freisetzung). Nach der Magenpassage muß eine solche Arzneiform nach einer Verzögerungsphase von frühestens 3-4 Stunden den Wirkstoff freigeben.

Ein anderer Ansatz beruht auf der Nutzung des temporär erhöhten luminalen Druckes, der durch die starken Peristaltikwellen im Dickdarm hervorgerufen wird (Druck-kontrollierte Freisetzung). Druck-empfindliche Arzneiformulierungen sind so konzipiert, daß die Wirkstofffreigabe nach Überschreiten eines bestimmten Druckes induziert wird.

Die vier vorgestellten Strategien werden in den folgenden Kapiteln detaillierter betrachtet.

### pH-kontrollierte Freisetzung

Viele für das Dickdarm-Targeting entwickelte Fertigarzneimittel vertrauen auf den physiologischen pH-Unterschied zwischen Dünndarm und distalem Dickdarm. Beim Gesunden macht dieser pH-Unterschied ungefähr 0,5 pH-Einheiten aus [14, 42]. Es hat sich allerdings herausgestellt, daß dieser pH-Unterschied zwischen Dünndarm und distalem Colon zu gering ist, um eine verlässliche Arzneistofffreisetzung im Dickdarm zu gewährleisten [4, 5, 13]. Außerdem sinkt bei Colitis-Patienten der luminale pH-Wert im Colon auf Werte zwischen 2,5 und 4,7 ab [15, 48].

Magensaftresistente Überzüge schützen nicht nur die Arzneiform vor dem sauren Magenmilieu und erlauben ein Dünndarm-Targeting, sondern sie können auch in Abhängigkeit von ihrem Auflösungs-pH und der applizierten Schichtdicke den Dünndarm passieren, um sich dann erst im Colon voll-

ständig aufzulösen. Viele auf dem Markt befindliche Arzneimittel zur oralen Verabreichung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (e.g. Asacol<sup>®</sup>, Claversal<sup>®</sup>, Salofalk<sup>®</sup>) sind mit pH-abhängig löslichen, magensaftresistenten Polymeren wie Eudragit<sup>®</sup> L oder S überzogen. Letztere sollen eine Freisetzung des Wirkstoffes bewirken, sobald der luminalen Darm-pH Werte von 6 bzw. 7 überschreitet. Studien mit Eudragit<sup>®</sup> S-überzogenen Tabletten an Probanden haben jedoch gezeigt, daß die Arzneistofffreigabe im Colon nicht genügend reproduzierbar ist [4, 5]. Andere Studien belegen die Zuverlässigkeit dieser Targeting-Methode. Ein Grund für diese widersprüchlichen Ergebnisse ist die Erniedrigung des pH-Wertes nach Passage der Ileocaecalklappe aufgrund von mikrobiellem Abbau von nicht resorbierten Oligo- und Polysacchariden zu kurzkettigen Fettsäuren. Nur im distalen Colon wird ein pH-Wert von 7 erreicht, welcher sich vom mittleren pH des Dünndarms (6,5-6,8) allerdings kaum unterscheidet.

Bei schwerer Colitis sinkt der pH-Wert des Dickdarmlumens von normalerweise 6,4-7,0 [14] auf Werte zwischen 2,3 und 4,7 [15, 48], was bedeutet, daß magensaftresistente Polymere in diesem Fall ungeeignete Überzugsmaterialien sind. In diesem speziellen Fall eignen sich Überzüge, die sich bei niedrigem pH-Wert auflösen oder die in saurer Umgebung abgebaut werden. Untersucht werden diesbezüglich die säurelöslichen Polymere Eudragit<sup>®</sup> E und Polyvinylacetaldiethylaminoacetat (AEA "Sankyo") [32, 33].

Auch pH-sensitive Ionenaustauschersysteme können für das Dickdarm-Targeting eingesetzt werden. Die an ein Ionenaustauscherpolymer gebundenen Wirkstoffionen werden dabei entweder pH-abhängig im Dickdarm freigesetzt oder es kann dort im Falle von Prodrugs zu einer mikrobiellen Spaltung der an den Ionenaustauscher gebundenen Prodrugmoleküle kommen, wobei letzterer dann nur dazu dient, eine vorzeitige Resorption des Prodrugs zu verhindern.

### Enzym-kontrollierte Freisetzung

Die enzymkontrollierte Freisetzung beruht auf der Existenz von enzymproduzierenden Mikroorganismen im Colon. Die Dickdarmmikroflora bildet eine

Reihe von Enzymen, deren Aktivität für das Dickdarm-Targeting genutzt werden kann. Diese Enzyme umfassen die Azoreduktase, verschiedene Glykosidasen, Esterasen und Peptidasen. Aufgrund dieser physiologischen Besonderheit des Dickdarmes sind Prodrugs, bioabbaubare Umhüllungsmaterialien, Hydrogele und Einbettungen entwickelt worden.

Prodrugs sind Konjugate von Arzneistoffen mit Trägermolekülen, die im Idealfall inerte Natur sind. Verantwortlich für die Spaltung der Arzneistoff-Trägerbindung sind die mikrobiellen Enzyme im Dickdarm. Eine Reihe von Prodrugs sind synthetisiert worden, hauptsächlich Azoverbindungen, Glykoside, Ester und Amide [31]. Wichtig ist, daß die Prodrugs nicht schon im oberen GI-Trakt durch Verdauungsenzyme gespalten werden oder der chemischen Hydrolyse unterliegen. Darüberhinaus sollte die Prodrugresorption im Dünndarm vernachlässigbar gering sein. Aufgrund dieser Voraussetzungen sind die Hydrophilie, das Molekulargewicht sowie der Ladungszustand der Trägermoleküle als kritische Faktoren anzusehen.

Das Azo-Prodrug Sulfasalazin (Azulfidine<sup>®</sup>, Colo-Pleon<sup>®</sup>), bestehend aus dem Wirkstoff Mesalazin und dem Trägermolekül Sulfapyridin, war das erste Prodrug zur Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. Aufgrund von Nebenwirkungen bedingt durch den pharmakologisch nicht inerten Sulfapyridin-Träger sind andere Trägermoleküle wie Sulfanilsäure, 4-Aminobenzoessäure und ihre Aminosäurederivate (Benzalazin, Ipsalazid, Balsalazid) sowie Mesalazin selbst (Olsalazin, Dipentum<sup>®</sup>) zum Einsatz gekommen. Im Falle der Glykosidprodrugs, welche insbesondere für Corticosteroide entwickelt worden sind, werden Monosaccharide als inerte Trägermoleküle verwendet [16, 17]. Desweiteren sind eine Reihe von inerten, hydrophilen Trägern oligomerer wie polymerer Natur verwendet worden, die zum Teil selbst enzymatisch abbaubar sind und deren Aufgabe es ist, die Prodrugresorption im Dünndarm zu verhindern. Als Beispiele wären hier Dextran [19, 28, 29, 38-40],  $\beta$ -Cyclodextrin [21, 22] und Poly-L-Asparaginsäure [34, 35] zu nennen. Ein Nachteil des Einsatzes von Prodrugs ist, daß sich nur Arzneistoffe mit geeigneten funktionellen Gruppen wie Amino-, Hydroxy- oder Carboxylgrup-

pen für die Prodrugsynthese eignen. In manchen Fällen müssen Spacermoleküle zur Verknüpfung von Arzneistoff und Trägermolekül verwendet werden, eine Maßnahme, die häufig zu komplizierten Freisetzungskinetiken führt. Weiterer Nachteil ist, daß für die Zulassung jedes neu entwickelten Prodrugs mit bekanntem Wirkstoff und Trägermolekül eine neue Toxizitätsstudie erforderlich ist.

Im Colon bioabbaubare Umhüllungsmaterialien umfassen einerseits filmbildende Azopolymere und Polymere mit glykosidischen Bindungen und andererseits konventionelle Retardüberzugsmaterialien auf Acrylat- oder Cellulosebasis mit im Dickdarm bioabbaubaren Porenbildnern. Die Filme dürfen im oberen GI-Trakt nicht abgebaut werden bzw. sich nicht auflösen; sie sollen im Dickdarm leicht abbaubar sein und es dürfen beim Abbau keine toxikologisch bedenklichen Spaltprodukte entstehen.

Vernetzte Azopolymere waren die ersten Überzugsmaterialien, die im Hinblick auf eine potentielle Bioabbaubarkeit im Colon untersucht wurden [55, 56].

Problem bei diesen Polymeren war ihr langsamer Abbau bedingt durch den lipophilen Charakter dieser Verbindungen.

Lineare Azopolymere mit ausreichender Hydrophilie und pH-sensitive Terpolymere auf Acrylatbasis erwiesen sich als geeignetere Überzugsmaterialien [69, 71-73].

Grundsätzlich ist bei Verwendung von Azo-Polymeren mit diversen Problemen zu rechnen, die diese Polymere problematisch erscheinen lassen [36].

Bedingt durch die enzymatische Reduktion zu primären aromatischen Aminen im Dickdarm ist die Toxizität dieser Polymere als kritisch anzusehen.

Desweiteren erfolgt die mikrobielle Reduktion von polymeren Azoverbindungen häufig zu langsam. Die Reduktion kann auf der Stufe der Hydrazoverbindungen stehenbleiben statt bis zu den Aminen zu führen, was aber nicht unbedingt bedeuten muß, daß dadurch keine Wirkstofffreisetzung stattfindet.

Außerdem hängt die Reduktion nicht notwendigerweise von der Anwesenheit der Azoreduktase ab, sondern kann auch chemisch durch das niedrige Redoxpotential im Dickdarm erfolgen. Letzteres gilt auch für den Abbau von Pro-

drugs oder Polymeren mit Disulfidbrücken, der ohne Beteiligung von Enzymen geschieht [59].

Bioabbaubare Polymerüberzüge mit glykosidischen Bindungen beinhalten im wesentlichen Polymere auf Galactomannanbasis [6, 7, 58], Chitosan [60], sowie den hochmolekularen Dextranfettsäureester Lauryldextran [26].

Bioabbaubare Matrixfilme, bestehend aus einem Retardüberzugsmaterial und einem schlecht löslichen, aber abbaubaren Porenbildner, kommen zum Einsatz, wenn der Porenbildner selbst keine guten Filmbildungseigenschaften zeigt. Als Porenbildner wurden verschiedene Oligo- und Polysaccharide untersucht, wie z.B.  $\beta$ -Cyclodextrin [62], Galactomannane [30], glasartige Amylose [41, 63] und Pektin [37, 75, 76].

Bei schlechten Filmbildungseigenschaften des bioabbaubaren Polymers läßt sich die Arzneiform auch als Manteltablette konzipieren, wobei das Polymer als äußere Hülle auf einen arzneistoffhaltigen Kern aufgepreßt wird [53].

Als weitere bioabbaubare Hüllen wären die inzwischen auf dem Markt erhältlichen Hartkapseln aus Chitosan [12, 66] und solche aus vernetztem Dextran [10] zu nennen.

Wenn bioabbaubare Polymere keine guten Filmbildeigenschaften aufweisen oder wenn sie zu gut wasserlöslich sind, können sie in Form von Hydrogelen und Einbettungen Einsatz finden. Hydrogele, bestehend aus vernetzten Polymeren, sind auf Acrylat-, Polyether-ester- und Polysaccharidbasis entwickelt worden. Im Falle der Acrylat- und Polyether-ester-Copolymere werden zur Vernetzung azo-aromatische Verbindungen herangezogen um die Abbaubarkeit im Dickdarm zu gewährleisten [11, 25, 57]. Je höher der Vernetzungsgrad der Polymere, desto geringer die Quellungstendenz und desto langsamer der Abbau durch die Azoreduktase. Längere azo-aromatische Vernetzungsverbindungen führen zu schnellerem Abbau. Grundsätzlich sollte die verwendete Azo-crosslinker-Verbindung ein möglichst hohes Redoxpotential aufweisen, damit der reduktive Abbau schnell genug erfolgt [9].

Bei der Konzeption von Überzügen, Hydrogelen und Einbettungen auf Azopolymerbasis sollte beachtet werden, daß der Gehalt an Azobindungen nicht zu

hoch gewählt wird, da der damit theoretisch schnell erreichte Abbau zu niedermolekularen Verbindungen nicht immer gelingt, bedingt durch die Sättigung des Enzymsystems Azoreduktase [70].

Durch Vernetzung kann die gute Wasserlöslichkeit vieler abbaubarer Polysaccharide erniedrigt werden, eine Voraussetzung für das Dickdarm-Targeting. Dextrane [23], das Mucopolysaccharid Chondroitinsulfat [51, 52], Guar-Galactomannan [49, 50] und Pektin [2, 3, 54, 74] sind in vernetzter Form untersucht worden. Je höher der Vernetzungsgrad, desto niedriger ist die Quellungstendenz dieser Polymere und damit die Abbaurate. Schwerlösliche Arzneistoffe werden in der Regel über einen Erosionsmechanismus freigesetzt.

### Zeit-kontrollierte Freisetzung

Die Zeit-kontrollierte Freisetzung basiert auf der Überwindung der Dünndarmtransitzeit, während der keine Wirkstofffreisetzung stattfinden soll. Erst nach Erreichen des Colons soll die Wirkstofffreigabe beginnen. Erreicht werden kann dieses Ziel durch quellende Verbindungen oder osmotisch aktive Substanzen, die durch Zutritt von Wasser eine Volumenzunahme erfahren und damit einen Druckaufbau bewirken, der nach vorbestimmter Zeit (Lag-Phase) zu einer Wirkstofffreigabe führt. Auch durch langsame Erosion oder Auflösung einer Überzugsschicht kann eine solche Verzögerungszeit erreicht werden.

Eine Quellungs-kontrollierte Freisetzung wird einerseits erreicht durch quellende Polymerschichten auf der Basis von Celluloseethern oder Acrylaten, wobei im letzteren Fall die Quellung pH-abhängig erfolgen kann [1]. Als Beispiele wären das orale Chronotopic<sup>®</sup> Freigabesystem [18], die Zeit-kontrollierte Ethylcellulose-Kapsel [45], das Zeit-kontrollierte Explosionssystem (TES) [67, 68] und das TIME-CLOCK<sup>™</sup>-System [46, 64, 77] aufzuführen.

Quellende Pfröpfe als Verschlüsse für wasserunlösliche Kapselunterteile, wie im Pulsincap<sup>®</sup>-Kapselsystem verwirklicht [8, 20], führen in Abhängigkeit von der Geometrie und der Struktur des Pfropfes zu einer Verzögerung der Arzneistofffreigabe.

Quellende Retardüberzüge auf der Basis von Eudragit<sup>®</sup> NE 30 D [27, 47] oder Eudragit<sup>®</sup> RS [44] führen durch die langsame Quellung der Retardschicht zu einer schichtdickenabhängigen Verzögerung der Freisetzung.

Zwei sich auf dem Markt befindenden Arzneiformulierungen basieren auf dem Prinzip der osmotisch kontrollierten Freisetzung. Das OROS-CT-System (Oral Osmotic System for Colon Targeting) ist eine magensaftresistente Formulierung bestehend aus einem Wirkstoffkompartiment mit osmotisch aktiver Substanz und einem weiteren Kompartiment aus quellendem Polymer. Beide Kompartimente sind von einer semipermeablen Membran überzogen. Das quellende Polymer drückt nach Wasserpenetration den Inhalt des osmotischen Wirkstoffkompartimentes in flüssiger Form durch eine Mikropore im Überzug heraus.

Eine Formulierung, die sich die Colonresorption mancher Wirkstoffe zunutze macht, ist das COER-24 Freigabesystem (Controlled Onset Extended Release). Hier führt eine polymere Verzögerungsschicht zu einer Verzögerung der Arzneistofffreisetzung. Während einer Lag-Phase quillt das osmotische Kompartiment und drückt gegen das Arzneistoffkompartiment. Mikroporen im äußeren semipermeablen Überzug erlauben nach Auflösen und Herausdrücken der darunterliegenden Verzögerungsschicht eine lang andauernde Wirkstofffreigabe.

Für die erosionskontrollierte Freisetzung eignen sich insbesondere Celluloseether, die als äußere Schicht bei Manteltabletten eingesetzt werden können [61]. Die durch die Auflösung einer äußeren Polymerschicht kontrollierte Freisetzung ist meistens pH-abhängig. Basische Polymere wie Chitosan [78] und Eudragit<sup>®</sup> E [24] lösen sich nach Eindringen von Wasser in die Arzneiform durch eine sich im Inneren befindenden Säure auf.

Insgesamt kann die Verzögerungszeit also gesteuert werden über die Penetrationsgeschwindigkeit des Wassers durch einen Überzug oder eine Hülle, über die Quellungsgeschwindigkeit einer Polymerschicht, die osmotische Aktivität von Salzen und Osmopolymeren, über die Erosions- und Lösungsgeschwindigkeit von Polymerschichten sowie die Schichtdicke der Polymerschichten bzw. Überzüge.

## Druck-kontrollierte Freisetzung

Druck-kontrollierte Systeme vertrauen auf den temporär erhöhten luminalen Druck im Colon bei peristaltischen Wellen. Eine für diesen Zweck entwickelte Formulierung basiert auf einer Ethylcellulosekapsel [43, 65]. Das Zerreißen der Ethylcellulosehülle wird durch den intraluminalen Druck induziert. Der Kapselinhalt besteht aus einer Wirkstofflösung, um den eventuell verlangsamten Auflösungsprozeß des Wirkstoffes durch die geringe Flüssigkeitsmenge im eingedickten Dickdarminhalt zu umgehen.

## Abschließende Betrachtung

Alle in dieser Übersicht vorgestellten Methoden zur Erzielung eines Dickdarm-Targetings sind mehr oder weniger anfällig auf Veränderungen in den physiologischen Bedingungen und der Ernährung. Damit wird die Verlässlichkeit und Reproduzierbarkeit der Systeme in Frage gestellt. Außerdem werden die meisten Formulierungen an gesunden Tieren oder Menschen untersucht, obwohl zu erwarten bzw. teilweise schon bekannt ist, daß sich die physiologischen Verhältnisse im Dickdarm im Krankheitszustand nicht unerheblich verändern. Noch ist wenig bekannt über den Einfluß des Krankheitszustandes auf die intestinale Transitzeit, die GI-Trakt-Motilität, den pH, den intraluminalen Druck im Dickdarm sowie der Zusammensetzung der Dickdarmmikroflora.

Die Zeit-kontrollierte Freisetzung, die auf der konstanten Dünndarmtransitzeit basiert, stellt einen vielversprechenden Ansatz dar, da der Dünndarmtransit anscheinend nur wenig von pathologischen Veränderungen im GI-Trakt beeinflusst wird. pH-kontrollierte Systeme sind nur dann als verlässlich anzusehen, wenn der pH-Sprung zwischen Dünn- und Dickdarm genügend stark ausgeprägt ist, eine Voraussetzung, die unter physiologischen Bedingungen häufig nicht erfüllt ist, in bestimmten pathologischen Situationen wie der Colitis ulcerosa jedoch zur Entwicklung geeigneter Targeting-Systeme führen kann. Enzym-kontrollierte Systeme sind abhängig von der Aktivität der mikrobiellen Enzyme im Dickdarm, die sich verändern kann durch Umwelteinflüsse, Änderungen in der Diät oder bei pathologischen Prozessen. Auch bei

Druck-kontrollierten Systemen ist zu erwarten, daß sie Schwankungen der Peristaltik unterliegen und somit nicht als genügend verlässliche Systeme betrachtet werden können.

## Literatur

1. Abramowitz R, Ranadive S, Jain NB, Varia SA. Development of a colonic delivery system. *Pharm Res* 1997; 14:S656.
2. Ashford M, Fell J, Attwood D, Sharma H, Woodhead P. An evaluation of pectin as a carrier for drug targeting to the colon. *J Controlled Release* 1993; 26:213-20.
3. Ashford M, Fell J, Attwood D, Sharma H, Woodhead P. Studies on pectin formulations for colonic drug delivery. *J Controlled Release* 1994; 30:225-32.
4. Ashford M, Fell JT, Attwood D, Sharma H, Woodhead PJ. An in vivo investigation into the suitability of pH dependent polymers for colonic targeting. *Int J Pharm* 1993; 95:193-9.
5. Ashford M, Fell JT, Attwood D, Woodhead PJ. An in vitro investigation into the suitability of pH dependent polymers for colonic targeting. *Int J Pharm* 1993; 91:241-145.
6. Bauer KH. Vernetzte Polysaccharide, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung. Deutsche Patentschrift 42 09 160, 1993.
7. Betzing J, Bauer KH. Synthese von substituierten Galactomannanen als Hilfsstoffe zur Herstellung von dickdarmabbaubaren Arzneiformen. *Pharm Ztg Wiss* 1992; 5/137:131-4.
8. Binns J, Stevens HNE, McEwen J et al. The tolerability of multiple oral doses of Pulsincap™ capsules in healthy volunteers. *J Controlled Release* 1996; 38:151-8.
9. Bragger JL, Lloyd AW, Soozandehfar SH, Bloomfield SC, Marriott C, Martin GP. Investigations into the azo reducing activity of a common colonic microorganism. *Int J Pharm* 1997; 157:61-71.
10. Brøndsted H, Andersen C, Hovgaard L. Crosslinked dextran - a new capsule material for colon targeting of drugs. *J Controlled Release* 1998; 53:7-13.
11. Brøndsted H, Kopecek J. Hydrogels for site-specific drug delivery to the colon: In vitro and in vivo degradation. *Pharm Res* 1992; 9:1540-5.
12. Chen RH, Tsaih ML, Lin WC. Effects of chain flexibility of chitosan molecules on the preparation, physical, and release characteristics of the prepared capsule. *Carbohydr Polym* 1996; 31:141-8.
13. Dew MJ, Ryder REJ, Evans N, Evans BK, Rhodes J. Colonic release of 5-aminosalicylic acid from an oral preparation in active ulcerative colitis. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16:185-7.
14. Evans DF, Pye G, Bramley R, Clark AG, Dyson TJ, Hardcastle JD. Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects. *Gut* 1988; 29:1035-41.
15. Fallingborg J, Christensen LA, Jacobsen BA, Rasmussen SN. Very low intraluminal colonic pH in patients with active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1993; 38:1989-93.
16. Friend DR. Glycoside prodrugs: Novel pharmacotherapy for colonic diseases. *STP Pharma Sci* 1995; 5:70-6.

17. Friend DR, Tozer TN. Drug glycosides in oral colon-specific drug delivery. *J Controlled Release* 1992; 19:109-20.
18. Gazzaniga A, Sangalli ME, Giordano F. Oral Chronotopic<sup>®</sup> drug delivery systems: Achievement of time and/or site specificity. *Eur J Pharm Biopharm* 1994; 40:246-50.
19. Harboe E, Larsen C, Johansen M, Olesen HP. Macromolecular prodrugs. XV. Colon-targeted delivery - Bioavailability of naproxen from orally administered dextran-naproxen ester prodrugs varying in molecular size in the pig. *Pharm Res* 1989; 6:919-23.
20. Hegarty M, Atkins G. Controlled release device construction. International Patent WO 95/10263, 1995.
21. Hirayama F, Minami K, Uekama K. Colon-specific drug delivery based on cyclodextrin prodrug, in vitro and in vivo drug release behaviour from biphenylacetic acid/b-cyclodextrin conjugates in rats. *Proc 2nd World Meeting APGI/APV* 1998; 2:935-6.
22. Hirayama F, Minami K, Uekama K. In-vitro evaluation of biphenyl acetic acid-b-cyclodextrin conjugates as colon-targeting prodrugs: Drug release behaviour in rat biological media. *J Pharm Pharmacol* 1996; 48:27-31.
23. Hovgaard L, Brøndsted H. Dextran hydrogels for colon-specific drug delivery. *J Controlled Release* 1995; 36:159-66.
24. Ishibashi T, Hatano H, Kobayashi M, Mizobe M, Yoshino H. Design and evaluation of a new capsule-type dosage form for colon-targeted delivery of drugs. *Int J Pharm* 1998; 168:31-40.
25. Kakoulides EP, Smart JD, Tsibouklis J. Azocrosslinked poly(acrylic acid) for colonic delivery and adhesion specificity: in vitro degradation and preliminary ex vivo bioadhesion studies. *J Controlled Release* 1998; 54:95-109.
26. Kesselhut JF, Bauer KH. Herstellung und Untersuchung von wasserunlöslichen Dextranfettsäureestern als Umhüllungsmaterialien für das Dickdarm-Targeting. *Pharmazie* 1995; 50:263-9.
27. Kraeling MEK, Ritschel WA. Development of a colonic release capsule dosage form and the absorption of insulin. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1992; 14:199-209.
28. Larsen C, Harboe E, Johansen M, Olesen HP. Macromolecular prodrugs. XVI. Colon-targeted delivery - Comparison of the rate of release of naproxen from dextran ester prodrugs in homogenates of various segments of the pig gastrointestinal (GI) tract. *Pharm Res* 1989; 6:995-9.
29. Larsen C, Jensen BH, Olesen HP. Bioavailability of ketoprofen from orally administered ketoprofen-dextran ester prodrugs in the pig. *Acta Pharm Nord* 1991; 3:71-6.
30. Lehmann KOR, Dreher KD. Methacrylate-galactomannan coating for colon-specific drug delivery. *Proc Int Symp Controlled Release Bioact Mater* 1991; 18:331-2.
31. Leopold CS. Prodrugs für das Dickdarm-Targeting. *Pharm Unserer Zeit* 1997; 26:289-98.

32. Leopold CS, Eikeler D. Basic polymers as coating materials for the pH-controlled drug delivery in inflammatory colonic disorders - An in vitro assessment. Proc 2nd World Meeting APGI/APV 1998; 2:363-4.
33. Leopold CS, Eikeler D. Eudragit<sup>®</sup> E as coating material for the pH-controlled drug release in the topical treatment of inflammatory bowel disease (IBD). J Drug Targeting 1998; :in press.
34. Leopold CS, Friend DR. In vitro study for the assessment of poly(L-aspartic acid) as a drug carrier for colon-specific drug delivery. Int J Pharm 1995; 126:139-45.
35. Leopold CS, Friend DR. In vivo pharmacokinetic study for the assessment of poly(L-aspartic acid) as a drug carrier for colon-specific drug delivery. J Pharmacokinet Biopharm 1995; 23:397-406.
36. Lloyd AW, Martin GP, Soozandehfar SH. Azopolymers: A means of colon specific drug delivery? Int J Pharm 1994; 106:255-60.
37. Macleod GS, Fell JT, Collett JH. Studies on the physical properties of mixed pectin/ethylcellulose films intended for colonic drug delivery. Int J Pharm 1997; 157:53-60.
38. McLeod AD. Dextran prodrugs for colon-specific drug delivery. In: Friend DR, (Hrsg). Oral colon-specific drug delivery, Boca Raton:CRC Press, 1992:213-31.
39. McLeod AD, Fedorak RN, Friend DR, Tozer TN, Cui NR. A glucocorticoid prodrug facilitates normal mucosal function in rat colitis without adrenal suppression. Gastroenterology 1994; 106:405-13.
40. McLeod AD, Tolentino L, Tozer TN. Glucocorticoid-dextran conjugates as potential prodrugs for colon-specific delivery: Steady-state pharmacokinetics in the rat. Biopharm Drug Dispos 1994; 15:151-61.
41. Milojevic S, Newton JM, Cummings JH et al. Amylose, the new perspective in oral drug delivery to the human large intestine. STP Pharma Sci 1995; 5:47-53.
42. Mitsuoka T. Intestinal Bacteria and Health, Tokyo:Harcourt Brace Jovanovich, 1978.
43. Muraoka M, Hu ZP, Shimokawa T et al. Evaluation of intestinal pressure-controlled colon delivery capsule containing caffeine as a model drug in human volunteers. J Controlled Release 1998; 52:119-29.
44. Narisawa S, Nagata M, Danyoshi C et al. An organic acid-induced sigmoidal release system for oral controlled-release preparations. Pharm Res 1994; 11:111-6.
45. Niwa K, Takaya T, Morimoto T, Takada K. Preparation and evaluation of a time-controlled release capsule made of ethylcellulose for colon delivery of drugs. J Drug Targeting 1995; 3:83-9.
46. Pozzi F, Furlani P, Gazzaniga A, Davis SS, Wilding IR. The TIME CLOCK system: A new oral dosage form for fast and complete release of drug after a predetermined lag time. J Controlled Release 1994; 31:99-108.

47. Rao SS, Ritschel WA. Development and in vitro/in vivo evaluation of a colonic release capsule of vasopressin. *Int J Pharm* 1992; 86:35-41.
48. Roediger W, Lawson MJ, Kwok V, Grant AK, Pannall PR. Colonic bicarbonate output as a test of disease activity in ulcerative colitis. *J Clin Pathol* 1984; 37:704-7.
49. Rubinstein A, Gliko-Kabir I. Synthesis and swelling-dependent enzymatic degradation of borax-modified guar gum for colonic delivery purposes. *STP Pharma Sci* 1995; 5:41-6.
50. Rubinstein A, Gliko-Kabir I, Penhasi A, Yagen B. Enzyme dependent release of budesonide from crosslinked guar hydrogels. *Proc Int Symp Controlled Release Bioact Mater* 1997; 24:839-40.
51. Rubinstein A, Nakar D, Sintov A. Chondroitin sulfate: A potential biodegradable carrier for colon-specific drug delivery. *Int J Pharm* 1992; 84:141-50.
52. Rubinstein A, Nakar D, Sintov A. Colonic drug delivery: Enhanced release of indomethacin from cross-linked chondroitin matrix in rat cecal content. *Pharm Res* 1992; 9:276-8.
53. Rubinstein A, Radai R. In vitro and in vivo analysis of colon specificity of calcium pectinate formulations. *Eur J Pharm Biopharm* 1995; 41:291-5.
54. Rubinstein A, Radai R, Ezra M, Pathak S, Rokem JS. In vitro evaluation of calcium pectinate: A potential colon-specific drug delivery carrier. *Pharm Res* 1993; 10:258-63.
55. Saffran M, Kumar GS, Neckers DC, Peña J, Jones RH, Field JB. Biodegradable azopolymer coating for oral delivery of peptide drugs. *Biochem Soc Trans* 1990; 18:752-4.
56. Saffran M, Kumar GS, Savariar C, Burnham JC, Williams F, Neckers DC. A new approach to the oral administration of insulin and other peptide drugs. *Science* 1986; 233:1081-4.
57. 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* 1995; 121:211-6.
58. Sarlikiotis AW, Bauer KH. Synthese und Untersuchung von Polyurethanen mit Galactomannan-Segmenten als Hilfsstoffe zur Freisetzung von Peptid-Arzneistoffen im Dickdarm. *Pharm Ind* 1992; 54:873-80.
59. Schacht E, Wilding I. Process for the preparation of azo- and/or disulfide-containing polymers. *International Patent WO 91/11175*, 1991.
60. Sekigawa F, Onda Y. Coated solid medicament form having releasability in large intestine; tablet having core with chitosan as first coating layer and mixture of cellulose ethers and esters and cellulose ether esters as enteric coating, for delayed drug delivery. *U.S. Patent 5,217,720*, 1993.
61. Shah NH, Phuapradit W, Railkar A. Colon-targeted delivery system. *U.S. Patent 5,482,718*, 1996.

62. Siefke V, Weckenmann H, Bauer K. b-cyclodextrin matrix films for colon-specific drug delivery. *Proc Int Symp Controlled Release Bioact Mater* 1993; 20:182-3.
63. Siew LF, Newton JM. Suitability of mixed amylose/ethylcellulose films as a means of colonic drug delivery. *Pharm Res* 1997; 14:S-658.
64. Steed KP, Hooper G, Monti N, Strolin Benedetti M, Fornasini G, Wilding IR. The use of pharmacoscintigraphy to focus the development strategy for a novel 5-ASA colon targeting system ("TIME CLOCK<sup>®</sup>" system). *J Controlled Release* 1997; 49:115-22.
65. Takaya T, Niwa K, Matsuda K, Danno N, Takada K. Evaluation of pressure-controlled colon delivery capsule made of ethylcellulose. *Proc Int Symp Controlled Release Bioact Mater* 1996; 23:603-4.
66. Tozaki H, Komoike J, Tada C et al. Chitosan capsules for colon-specific drug delivery: Improvement of insulin absorption from the rat colon. *J Pharm Sci* 1997; 86:1016-21.
67. Ueda S, Hata T, Asakura S, Yamaguchi H, Kotani M, Ueda Y. Development of a novel drug release system, Time-controlled Explosion System (TES). I. Concept and design. *J Drug Targeting* 1994; 2:35-44.
68. Ueda S, Ibuki R, Kawamura A et al. Development of a novel drug delivery system, Time-controlled Explosion System (TES). IV. In vivo drug release behavior. *J Drug Targeting* 1994; 2:133-40.
69. Van den Mooter G, Maris B, Samyn C, Augustijns P, Kinget R. Use of azo polymers for colon-specific drug delivery. *J Pharm Sci* 1997; 86:1321-7.
70. Van den Mooter G, Offringa M, Kalala W, Samyn C, Kinget R. Synthesis and evaluation of new linear azo-polymers for colonic targeting. *STP Pharma Sci* 1995; 5:36-40.
71. Van den Mooter G, Samyn C, Kinget R. Azo polymers for colon-specific drug delivery. *Int J Pharm* 1992; 87:37-46.
72. Van den Mooter G, Samyn C, Kinget R. In vivo evaluation of a colon-specific drug delivery system: An absorption study of theophylline from capsules coated with azo polymers in rats. *Pharm Res* 1995; 12:244-7.
73. Van den Mooter G, Samyn C, Kinget R. The relation between swelling properties and enzymatic degradation of azo polymers designed for colon-specific drug delivery. *Pharm Res* 1994; 11:1737-41.
74. Wakerly Z, Fell J, Attwood D, Parkins D. Studies on amidated pectins as potential carriers in colonic drug delivery. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49:622-5.
75. Wakerly Z, Fell JT, Attwood D, Parkins D. Pectin/ethylcellulose film coating formulations for colonic drug delivery. *Pharm Res* 1996; 13:1210-2.
76. Wakerly Z, Fell JT, Attwood D, Parkins D. Studies on drug release from pectin/ethylcellulose film-coated tablets: a potential colonic delivery system. *Int J Pharm* 1997; 153:219-24.

77. Wilding IR, Davis SS, Pozzi F, Furlani P, Gazzaniga A. Enteric coated timed release systems for colonic targeting. *Int J Pharm* 1994; 111:99-102.
78. Yamada A, Wato T, Uchida N, Fujisawa M, Takama S, Inamoto Y. Oral pharmaceutical preparation released at intragastrintestinal tract. U.S. Patent 5,395,628, 1995.