



Улогата на интестиналните транспортери во унапредување на биорасположливоста на лековите

Доц. Александар **Цветковски** д-р сци.^{*1}
вон. проф. Катарина **Смилков** д-р сци.¹
вон. проф. Даринка **Горгиева-Ацкова** д-р сци.¹
вон. проф. Елена **Дракалска** д-р сци.¹
доц. Сотирија **Дувлис**¹ д-р сци.²
ред. проф. Бистра **Ангеловска** д-р сци.¹

¹Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“, Штип, Република С. Македонија

²Институт за јавно здравство, Скопје, Република С. Македонија

*Контакт: aleksandar.cvetkovski@ugd.edu.mk

Вовед

Опсегот на апсорпција на лековите во гастроинтестиналниот тракт (ГИТ) се смета за клучен критериум за проценка на нивната биорасположливост. Биорасположливоста на орално

администрираните лекови се должи на оној дел на апсорбираната фракција на лекот кој корелира на постигнатата концентрација во плазма, притоа не земајќи ја предвид онаа фракција која подлежи на истовремен метаболизам и елиминација. Биорасположливоста на лековите, администрирани по перорален пат, зависи од соодносот на физичко-хемиските и биофармацевтските фактори на лекот со физиолошките услови во ГИТ. И покрај корелацијата на вредноста за растворливост на лековите во однос на нивната пермеација, утврдена во Биофармацевтскиот систем за класификација на лековите (BCS),¹ претставен во табела 1, за постигнување на ефикасна апсорпција на лекови, од исклучително значење е влијанието на транспортерите за лекови што претставуваат физиолошки фактор.

Табела 1. Биофармацевтски систем на класификација на лекови (1)

Класа	Растворливост / Пермеабилност	Одлучувачки критериум за постигнување апсорпција	IVIVC – in vitro/ in vivo корелација
Класа 1	висока/висока	Празнење на желудник	IVIVC се очекува ако степенот на дисолуција е помал од степенот на празнење на желудник.
Класа 2	Ниска/ висока	Дисолуција	IVIVC се очекува ако степенот на дисолуција in vitro е сличен со степенот на дисолуција in vivo, освен кога дозата е премногу висока
Класа 3	висока / ниска	Пермеабилност	Апсорпцијата е ограничена или нема IVIVC со дисолуција
Класа 4	ниска/ниска	Различно за секој лек	Ограничена или отсуствува IVIVC.

Поврзаност на Биофармацевтскиот систем за класификација на лековите со нивната апсорпција низ ГИТ

Оптимизацијата на биорасположливоста на орално-администрираните лекови е најважната цел во развој на нови формулации. Апсорпцијата на лековите низ ГИТ и нивната целосна биорасположливост зависат од обемот на транспортот на масата на лековитата супстанција низ мукозните мембрани. Лековитите супстанции со мала молекуларна маса и липофилни по својата природа, лесно минуваат низ интестиналните бариери, но транспортот на макромолекулите е ограничен од интестиналната епителна бариера, што резултира со намалена биорасположливост. Лековитите супстанции од класа 3 од Биофармацевтскиот систем за класификација (види во табела 1), се предизвик за развој на формулации бидејќи и покрај високата растворливост што ја постигаат, степенот на пермеација е многу низок. Лековите имаат мала пермеабилност веројатно поради нивната ниска липофилност или присуство на цвитер-јон во физиолошка рН, или поради влијанието на молекуларната маса.

Улога на интестинални транспортери во апсорпција на лекови

По перорална администрација на фармацевтската дозирана форма и ослободување на лековитата супстанција од неа, молекулите од растворливата фракција на лекот во процесот на перорална апсорпција ги поминуваат биолошките мембрани или преку механизмот на пасивна дифузија или на активен транспорт. Пасивната дифузија опфаќа два патишта: парацелуларниот пат, во кој лекот дифундира преку водените пори во оклудентните зони помеѓу ентероцитите во цревата и трансцелуларниот (липофилен) пат, во кој лекот дифундира низ липидните

структури распоредени низ клеточната мембрана на ентероцитите. Активниот транспорт се одвива со посредство на транспортери (табела 2) и се одвива во насока на активен инфлукс и ефлукс.² Во кој обем се постигнува ефикасност на апсорпција при двата механизми зависи од физичко-хемиските својства на лековитата супстанција, како и нејзиниот афинитет за поврзување со различни транспортни протени, што пак е директно зависен од молекуларната структура на самата лековита супстанција.³



Табела 2. Преглед на интестинални транспортери одговорни за транспорт на лекови кај човекот (2)

Тип на транспортен протеин	Група транспортери	Пат на пренос на маса	Пример на лекови
P-gp/MDR1	ABCB1	Апикален ефлукс	Актиномицин, церивастатин, колхицин, циклоспорин А, даунорубицин, дигоксин, доцетаксел, доксирубицин, еритромицин, етопозид, фексофенадин, иматиниб, индинавир, иринотекан, ивермектин, лапатиниб, лоперамид, лосартан, нелфинавир, оселтамивир, паклитаксел, кинидин, ритонавир, сакинавир, спарфлоксацин, тамоксифен, терфенадин, топотекан, верапамил, винбластин, винкристин.
BCRP	ABCG2	Апикален ефлукс	Абакавир, цiproфлорксацин, дантролен, дипиридамола, енрофлорксацин, ерлотиниб, етопосид, фуросемид, гефитиниб, генистеин, глибурид, грепафлорксацин, хидрохлоротиазид, иматиниб, иринотекан, ламивудин, лапатиниб, метотрексат, митоксантрон, празосин, росувастатин, тамоксифен, триамтерен, зидовудин
MPR1	ABCC1	Базола-терален ефлукс	Даунорубицин, доксорубицин, епирубицин, грепафлорксацин, метотрексат, винкристин
MPR2	ABCC2	Апикален ефлукс	Индинавир, метотрексат, ритонавир, сакинавир, винбластин
MPR3	ABCC3	Базола-терален ефлукс	Етопозид, метотрексат
MPR4	ABCC4	Апикален ефлукс	Цефтизоксим, топотекан
Pept1	SLC15A1	Апикално навлегу-вање	Ампицилин, бестатин, каптоприл, цефалексин, еналаприл, фосиноприл, оселтамивир, валцикловир
OATP 1A2	SLCO1A2	Апикално навлегу-вање	Фексофенадин, левофлорксацин, метотрексат, росувастатин, сакинавир
OATP 2B1	SLCO2B1	Апикално навлегу-вање	Аторвастатин, босентан, флувастатин, глибурид, питавастатин, правастатин, монтелукаст, росувастатин
MCT1	SLC16A1	Апикално навлегу-вање	Арбаклофен плакарбил, кариндацилин, габапентин, енакарбил, кетопрофен, напроксен, пенецилин, пропицилин
SMVT	SLC5A6	Апикално навлегу-вање	Габапентин, енакарбил
OCTN1	SLC22A4	Апикално навлегу-вање	Кинидин, верапамил
OCTN2	SLC22A5	Апикално навлегу-вање	Цефалоридин, иматиниб, ипратропиум, тиотропоум, кинидин, верапамил
CNT1	SLC28A1	Апикално навлегу-вање	Цитарабин, гемцитабин, зидовудин
CNT2	SLC28A2	Апикално навлегу-вање	Клофарабин, флуороуридин, рибавирин
ENT1	SLC29A1	Базола-терален ефлукс	Кладрибин, клофарабин, цитарабин, гемцитабин, рибавирин
ENT2	SLC29A2	Базола-терален ефлукс	Клофарабин, гемцитабин, зидовудин

Caveda[®]
tadalafil

**ДА
ДРЖИТЕ
СÉ
ПОД
КОНТРОЛА**



Caveda[®]
5 mg

ДВЕ СОСТОЈБИ = ЕДНА ТЕРАПИЈА

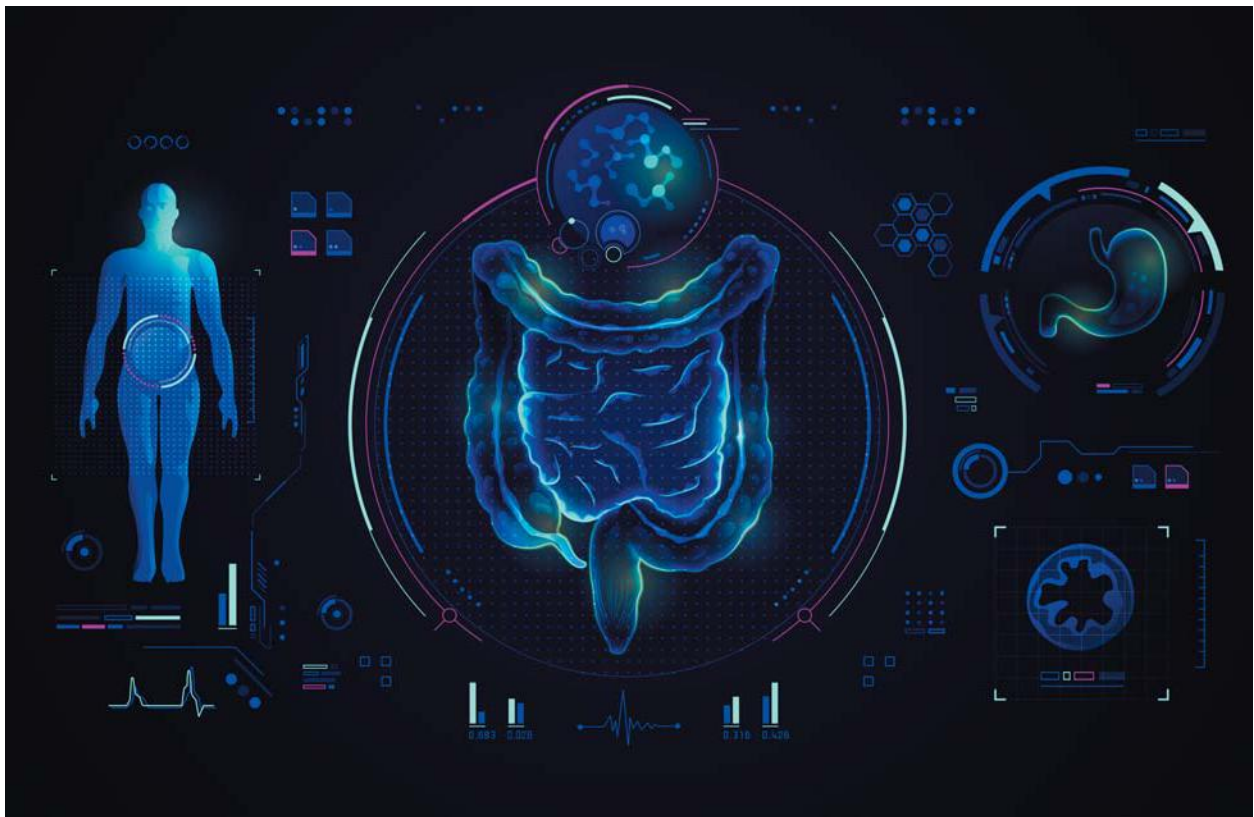
ВНР
симптоми на долниот уринарен
тракт повзани со бенигна
хиперплазија на простатата

ЕД
еректилна
дисфункција

Caveda[®]
10 mg
20 mg

Лекување на еректилна дисфункција

**Дозирање према потреба
пред планираната полна активност**



Транспортерите за орално администрирани лекови (ТОАЛ), во зависност од хемиската природа на нивните супстрати и природата на интеракциите што се воспоставуваат помеѓу нив, се класифицирани во следните најзначајни фамилии:

Група на трансмембрански протеини за поврзување на аденозин трифосфат (АТФ) или АВС (ATP-binding cassette transporter) во улога на преносни траки за активен транспорт

- Транспортери со попептидна молекуларна структура
- Транспортери за органски анјони,
- Транспортери за органски катјони,
- Транспортери што дејствуваат како подобрувачи на ефлукс, т.е. количеството на маса што се пренесува,
- Транспортери за монокарбоксилни киселини и
- транспортери за нуклеозиди.

Генетскиот код на ентероцитите ја детерминира експресијата на групата трансмембрански транспортери, позната како аденозин трифосфат (АТФ) врзувачката лента (АВС транспортери – ATP binding cassette). Само неколку групи на носачи, што припаѓаат на суперфамилија на преносни носачи (SLC – solute carrier) имаат значајна улога како транспортери во активен транспорт на лекови во процесот на нивната интестинална апсорпција. АВС-транспортерите се карактеризираат со

две места за поврзување на нуклеотиди што се во нивен состав и две места за поврзување во состав на нивните протеински поединици што се трансмембрански поставени. Примарната структура на местото за кое се поврзуваат молекулите на АТФ е строго конзервирана секвенца која како локус за поврзување на фосфатните групи има форма на лента или касета од каде и потекнува името на овие транспортери. Хидролиза на АТФ-единица во состав на местото за поврзување на нуклеотиди, поединица на овие транспортери, води до конформациска промена на трансмембранските протеински поединици што резултира со овозможување на еднонасочен транспорт на голем број разновидни супстрати (аминокиселини, шеќери, нуклеозиди, витамини, соли или координативни соединенија на метали со органски лиганди како што се пептиди или полисахариди) низ липидниот двослој на клеточните мембрани. АВС транспортерите кои се експресирани во цревата ги вклучуваат Р-гликопротеинот (Р-рр; ABCB1), BCRP – breast cancer resistance protein (ABCG2), multidrug resistance proteins (MRP1-6, ABCC1-6). Р-рр, BCRP, MRP2 и MRP4 се локализирани во апикалната мембрана, додека пак другите MRP-и се експресирани на базолатералните мембрани на ентероцитите. Овие ефлукс транспортери функционално го лимитираат нивото на супстратите на ентероцитите преку намалување на инфлуксот, а со олеснување на ефлуксот.

Друга група на носачи, SLC (solute carrier) – суперфамилија на преносни носачи, се примарни активни носачи (Na^+/K^+ -ATPase, Na^+/H^+ -ATPase) што функционираат преку искористување на разликата на потенцијали што се формира на површините на надворешната и внатрешната страна на клеточните мембрани (градиент или разлика во концентрации на проток на водороден протон, како и на натриумови и калциумови катјони).⁴ Од SLC транспортерите, како релевантни на апикалната површина на клетки се: пептидниот транспортер (PePT1, SLC15A1), органските анјонски полипептидни транспортери (OATP1A2, SLCO1A2; OATP2B1, SLCO2B1), монокарбоксилатните транспортери (MCT1; SLC16A1), натриум-мултивитамински транспорт (SMVT; SLC5A6) и органските катјонски/цвистерјонски транспортери (OCTN1, SLC22A4; OCTN2, SLC22A5). Неколку други SLC транспортери, вклучувајќи органски анјонски или катјонски транспортери (OATs, OCTs; SLC22), се идентификувани во цревата, но имаат помала улога во апсорпција на лекови низ ГИТ.⁵

P-гликопротеин (P-gp) (MDR1, ABCB1) е значаен интестинален транспортер на лекови и истиот претставува АТФ-зависна трансмембранска ефлукс пумпа која припаѓа на ABC суперфамилијата и има афинитет кон различни супстрати.⁶ Имунохистохемиските анализи со употреба на моноклонални антитела покажале дека P-gp е локализиран во поголем број на ткива, особено во епителните клетки на долниот гастроинтестинален тракт, капиларните ендотелни клетки во мозокот и тестисите, површината на хепатоцитите и апикалната површина на проксималните тубули во бубрезите.⁷ Овој транспортер функционира како биохемиска бариера за влез на лекови низ тенкото црево и мозокот, како и за излез на лекови од тенкото црево, црниот дроб, бубрезите итн. Клинички важни лекови кои се супстрати на P-gp се антрациклини (пр. доксорубицин и даунорубицин итн.), алкалоиди (пр. резерпин, винкристин, винбластин, пиперин, итн.), специфични пептиди (пр. валиномицин, циклоспорин), стероидни хормони (пр: алдостерон, хидрокортизон) и локални анестетици (пр: дибукаин), антихипертензивни (пр: верапамил).⁸

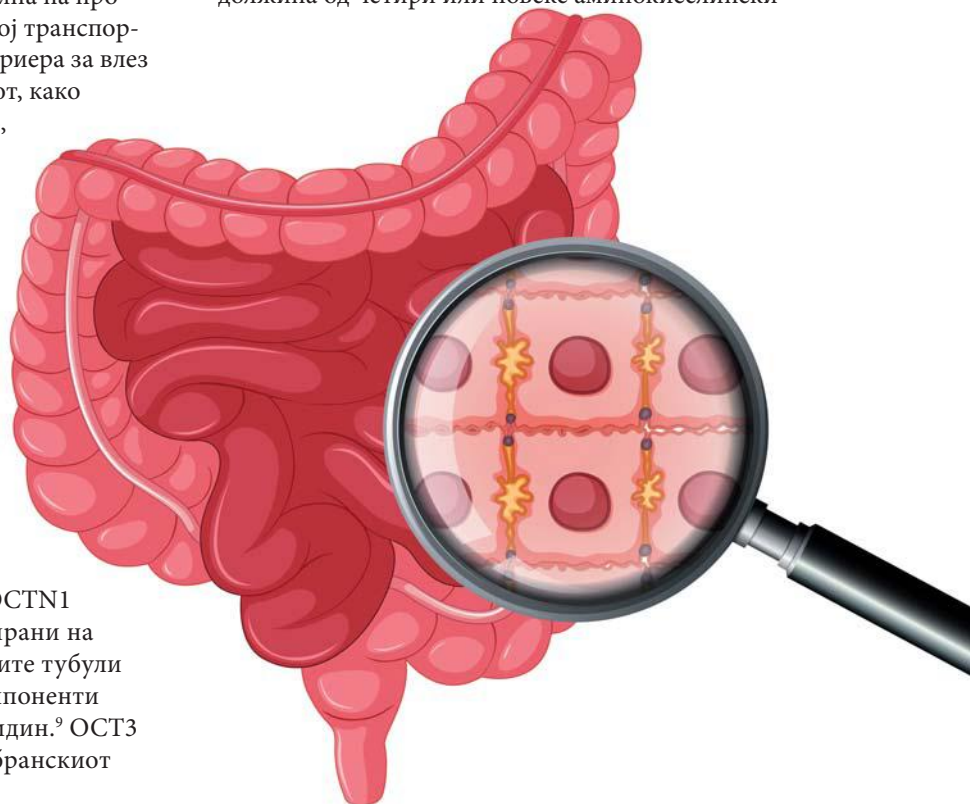
До денес, изолирани се пет различни транспортери за органски катјони, OCT: OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1 и OCTN2. OCT1 и OCT2 се локализирани на базолатералните мембрани на реналните тубули и имаат слична специфичност за компоненти како никотин, тиамин, холин и гванидин.⁹ OCT3 се транспортери управувани од мембранскиот

потенцијал. OCTN1 го транспортира тетраетил амониумот (TEA), и ваквиот транспорт може да биде инхибиран од циметидин, прокаиnamид и верапамил. OCTN2 транспортира цвистерјони, карнитин и тетраетил амониум, а може да биде инхибиран од органски катјони како холин и циметидин, и деривати на карнитин. Трендот во истражувањата на транспортерите за органските катјони е насочен кон генетските испитувања, со цел да се детерминира и контролира механизмот за кодирање на нивната експресија во епителните клетки, вклучувајќи ги бубрезите, црниот дроб и цревата.¹⁰

Најмногу транспортери на органски анјони се наоѓаат во бубрезите и црниот дроб и се класифицирани во две фамилии: фамилија на транспортери за органски анјони (OAT) и транспортери за органски полипептидни анјони (OATP). Повеќето транспортери за органски анјони се експресирани во бубрезите, а од веќе идентификуваните, ниеден не е експесиран во тенкото црево, па нивната функција во интестиналната апсорпција на лекови е незначајна.

Ефлукс транспортерите функционираат како апсорптивна бариера и ја ограничуваат биорасположливоста на повеќе лекови што се администрираат по перорален пат. Во оваа група спаѓаат ABC транспортерите како P-гликопротеинот, BCRP, MRP (multidrug resistance associated protein) и органските јонски транспортери.

Дипептидите и трипептидите многу ефикасно се апсорбираат во тенкото црево, но пептидите со должина од четири или повеќе аминокиселински





секвенци, тешко се апсорбираат без присуство на носач. Носачот кој е одговорен за интестинална апсорпција на пептиди е познат како пептиден транспортер 1 (PEPT1).

Заклучок

Искористувањето на функцијата на интестиналните транспортери, преку модификација на молекулската структура на лековите, без притоа да се наруши нивната фармаколошка активност, може значително да придонесе и да ја зголеми нивната биорасположливост. Веројатноста за зголемување на биорасположливоста на овој начин е поголема во споредба со употребата на досега користените засилувачи на апсорпција на лекови низ ГИТ.

Користена литература

1. Shah, V. P., & Amidon, G. L. (2014). G.L. Amidon, H. Lennernas, V.P. Shah, and J.R. Crison. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, *Pharm Res* 12, 413-420, 1995--backstory of BCS. *The AAPS journal*, 16(5), 894–898.
2. Ayman El-Kattan and Manthena Varma (2012). Oral Absorption, Intestinal Metabolism and Human Oral Bioavailability, pp.5-6 in *Topics on Drug Metabolism*, Dr. James Paxton (Ed.), ISBN: 978-953-51-0099-7
3. Thomas V.H., Bhattachar S., Hitchingham L., Zocharski P., Naath M., Surendran N., Stoner C.L., El-Kattan A. (2006) The road map to oral bioavailability: an industrial perspective. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, Vol.2, No.4, pp. 591-608
4. Tamai I., Saheki A., Saitoh R., Sai Y., Yamada I., Tsuji A. (1997) Nonlinear intestinal absorption of 5-hydroxytryptamine receptor antagonist caused by absorptive and secretory transporters. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 283:108-115.
5. Englund G., Rorsman F., Ronnblom A., Karlbom U., Lazorova L., Grasjo J., Kindmark A., Artursson P. (2006). Regional levels of drug transporters along the human intestinal tract: co-expression of ABC and SLC transporters and comparison with Caco-2 cells. *Eur J Pharm Sci*, Vol.29, No.3-4, pp. 269-277
6. Juliano R. L., Ling L. (1976). A surface glycoprotein on modulating drug permeability in chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim. Biophys. Acta*, Vol.555, pp. 152-162.
7. Thiebut F., Tsuruo T., Hamada H., Gottesman M.M., Pastan I. (1987) Cellular localisation of the multidrug resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc. National. Acad. Sci. USA*, Vol.84, pp. 7735-7738
8. Takano M., Yumoto R., Murakami T. (2006) Expression and function of efflux drug transporters in the intestine. *Pharmacol Ther*, Vol.109, No.1-2, pp. 137-161.
9. Urakami Y., Okuda M., Masuda S., Saito H., Inui K.I. (1998) Functional characteristics and membrane localization of rat multispecific organic cation transporters, OCT1 and OCT2, mediating tubular secretion of cationic drugs. *J. Pharmacol Exp. Ther.*, 287,800-805.
10. Karch H., Kricke J., Meyer-Wentrup E, Gorboulev V., Volk C., Loffing-Cueni D., Kaissling B., Bachmann S., Koepsell H. (2000) Localization of organic cation transporters OCT1 and OCT2 in rat kidney. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 279, F679-F687.