

## Sebuah Studi Pengembangan Bentuk Sediaan Obat : Olsalazine Sebagai *Colonic Drug Targeting*

Taufikurrahman<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Program Magister Ilmu Farmasi, Universitas Airlangga Surabaya, Indonesia

\* Penulis koresponden: [taufikurrahman-2022@f.unair.ac.id](mailto:taufikurrahman-2022@f.unair.ac.id). (081703716763)

Keywords	Abstract
Inflammatory bowel disease (IBD) Olsalazine 5-ASA	<p>Inflammatory bowel disease (IBD) is a condition that affects the digestive system and can cause symptoms such as diarrhea, abdominal pain, and weight loss. IBD consists of two types, namely ulcerative colitis and Crohn's disease. Both types of IBD are caused by an inappropriate immune system response to normal gut bacteria and then causing inflammation in the gut. Treatment of IBD depends on the severity and type of disease.</p> <p>Olsalazine, a salicylate prodrug, has been used widely to treat ulcerative colitis and was found to have fewer side effects compared with sulfasalazine, a similar drug. olsalazine is absorbed rapidly in the small intestine and then converted into two molecules of salicylic acid. However, only a small portion of this salicylic acid reaches the large intestine, where ulcerative colitis most often occurs.</p> <p>One of the proposed approaches is to use olsalazine as colonic drug targeting. In this approach, olsalazine is modified with a specific binder for colon epithelial cells, so that the drug can be delivered directly to the affected area. The absorption and excretion of 5-ASA occurs very quickly and intensively so that a high total of 5-ASA is obtained in the urine. The use of 5-ASA (without modification of the compound or formula) as IBD therapy will not be effective because the amount of drug that will reach the colon will be small. Meanwhile, the use of Olsalazine formulated into conventional tablets is effective as IBD therapy because very little olsalazine is absorbed in the stomach and small intestine. Further studies of olsalazine as a colonic drug targeting could open the door to the development of more effective and efficient drugs in the treatment of IBD.</p>
Kata Kunci	Abstrak
Penyakit inflamasi usus (IBD) Olsalazine 5-ASA	<p>Penyakit inflamasi usus (IBD) merupakan kondisi yang mempengaruhi sistem pencernaan dan dapat menyebabkan gejala seperti diare, sakit perut, dan penurunan berat badan. IBD terdiri dari dua jenis yaitu colitis ulserativa dan penyakit Crohn. Kedua jenis IBD disebabkan oleh respon sistem kekebalan tubuh yang tidak tepat terhadap bakteri usus normal dan kemudian menyebabkan peradangan pada usus. Pengobatan IBD tergantung pada tingkat keparahan dan jenis penyakit.</p> <p>Olsalazine, suatu prodrug salisilat, telah digunakan secara luas untuk mengobati colitis ulseratif dan ditemukan memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan sulfasalazine, obat yang serupa. olsalazine diserap dengan cepat dalam usus halus dan kemudian diubah menjadi dua molekul asam salisilat. Namun, hanya sebagian kecil dari asam salisilat ini yang mencapai usus besar, di mana colitis ulseratif paling sering terjadi.</p>

Salah satu pendekatan yang diusulkan adalah dengan menggunakan olsalazine sebagai colonic drug targeting. Pada pendekatan ini, olsalazine dimodifikasi dengan pengikat yang spesifik untuk sel epitel usus besar, sehingga obat tersebut dapat diantarkan langsung ke daerah yang terkena penyakit. Dari absorpsi dan ekskresi 5-ASA terjadi sangat cepat dan intensif sehingga didapatkan total 5-ASA yang tinggi di urin. Penggunaan 5-ASA (tanpa modifikasi senyawa atau formula) sebagai terapi IBD tidak akan efektif karena jumlah obat yang akan sampai ke kolon akan kecil. Sedangkan penggunaan Olsalazine dengan diformulasi menjadi tablet konvensional efektif sebagai terapi IBD karena olsalazine sangat sedikit diabsorpsi di lambung dan usus halus. Kajian selanjutnya tentang olsalazine sebagai colonic drug targeting dapat membuka pintu bagi pengembangan obat yang lebih efektif dan efisien dalam pengobatan IBD.

---

©JIFA: JURNAL ILMIAH FARMASI ATTAMRU  
D 3 Farmasi Universitas Islam Madura

---

## PENDAHULUAN

Penyakit inflamasi usus (IBD) merupakan kondisi yang mempengaruhi sistem pencernaan dan dapat menyebabkan gejala seperti diare, sakit perut, dan penurunan berat badan. IBD terdiri dari dua jenis yaitu colitis ulserativa dan penyakit Crohn. Kedua jenis IBD disebabkan oleh respon sistem kekebalan tubuh yang tidak tepat terhadap bakteri usus normal dan kemudian menyebabkan peradangan pada usus. Pengobatan IBD tergantung pada tingkat keparahan dan jenis penyakit.

Olsalazine, suatu prodrug salisilat, telah digunakan secara luas untuk mengobati colitis ulseratif dan ditemukan memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan sulfasalazine, obat yang serupa. Olsalazine diserap dengan cepat dalam usus halus dan kemudian diubah menjadi dua molekul asam salisilat. Namun, hanya sebagian kecil dari asam salisilat ini yang mencapai usus besar, di mana colitis ulseratif paling sering terjadi.

Kajian tentang targeting obat ke daerah usus yang terkena IBD telah menjadi fokus dalam upaya untuk meningkatkan efektivitas dan mengurangi efek samping obat. Salah satu pendekatan yang diusulkan adalah dengan menggunakan olsalazine sebagai colonic drug targeting. Pada pendekatan ini, olsalazine dimodifikasi dengan pengikat yang spesifik untuk sel epitel usus besar, sehingga obat tersebut dapat diantarkan langsung ke daerah yang terkena penyakit.

Kajian selanjutnya tentang olsalazine sebagai colonic drug targeting dapat membuka pintu bagi pengembangan obat yang lebih efektif dan efisien dalam pengobatan IBD. Oleh karena itu, studi ini akan membahas tentang olsalazine sebagai colonic drug targeting akan membahas tentang konsep dan hasil penelitian terkait penggunaan

olsalazine sebagai obat targeting di usus besar, serta implikasi praktis dari pendekatan ini dalam pengobatan IBD.

## **METODE**

Metode yang digunakan dalam penulisan adalah studi literatur review. Sumber pustaka yang dilakukan dalam menyusun literatur review ini melalui database website jurnal internasional dan nasional seperti PubMed, Science Direct dan Google Scholar, dengan kata kunci atau keyword yang digunakan adalah “Olsalazine Sebagai *Colonic Drug Targeting*”.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

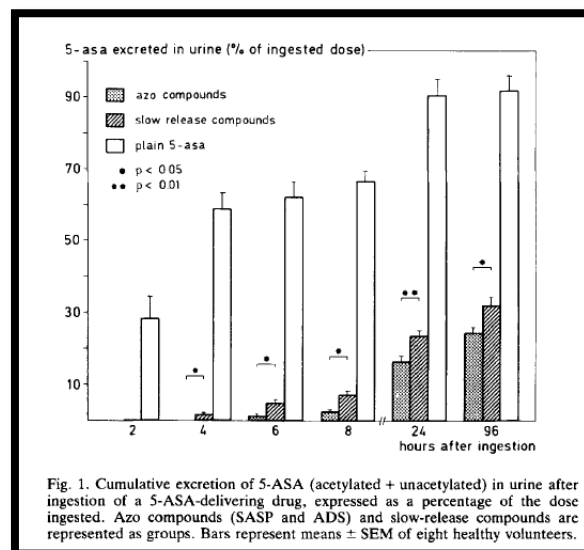
Asam 5-aminosalisilat adalah agen anti-inflamasi, secara struktural terkait dengan salisilat, yang aktif dalam penyakit radang usus. Ini dianggap sebagai bagian aktif dari sulphasalazine (Reynold, 1996).

Mesalamine adalah Aminosalicylate. Klasifikasi kimia mesalamine adalah Asam Aminosalicylic. Mesalamine adalah agen yang berasal dari sulfasalazine, agen antiinflamasi. Mesalamine dapat mengurangi peradangan melalui penghambatan produksi siklooksigenase dan prostaglandin. Setelah pemberian rektal atau oral, hanya sedikit mesalamine yang diserap; sisanya, bertindak secara topikal, mengurangi radang usus, diare, pendarahan dubur dan sakit perut.

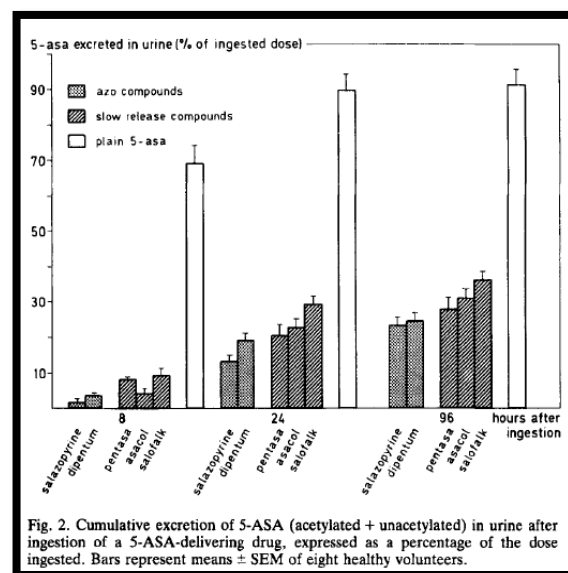
Secara in vitro, mesalamin dan asam N-asetil-5-aminosalisilat (5-ASA) masing-masing sekitar 44-55 dan 80% terikat pada protein plasma. Pengikatan protein asam N-asetil-5-aminosalisilat (5-ASA) tampaknya tidak bergantung pada konsentrasi pada konsentrasi berkisar antara 1-10 ug/mL. Distribusi mesalamine ke dalam jaringan dan cairan tubuh manusia belum sepenuhnya dikarakterisasi. Setelah pemberian mesalamine oral atau IV pada hewan, obat dapat didistribusikan ke ginjal. Setelah pemberian suspensi mesalamine secara rektal pada orang dewasa, obat didistribusikan dari rektum ke usus besar, umumnya mencapai fleksura limpa dan kemungkinan kolon asenden. Setelah pemberian rektal suppositoria mesalamine, obat tersebut didistribusikan sampai batas tertentu di jaringan rektal. Volume distribusi (Vd) obat pada orang dewasa kira-kira 0,2 L/kg (AHFS,2006). Sekitar 10 – 35% diserap dari usus besar; tingkat penyerapan ditentukan oleh lamanya waktu obat dipertahankan dalam usus besar.

Bentuk sediaan unit tunggal 5-ASA dirancang berdasarkan pendekatan yang bergantung pada pH. Dalam banyak penelitian yang berhubungan dengan desain sistem pengiriman kolon 5-ASA, gradien pH GIT telah dianggap sebagai pemicu untuk penargetan pelepasan. obat ke usus besar. Pendekatan ini bergantung pada penggunaan pembawa yang bergantung pada pH yang tidak dapat larut dalam pH lambung tetapi mulai larut dan akibatnya melepaskan obat pada pH ileum terminal. Pembawa yang bergantung pada pH dapat digunakan baik sebagai lapisan pelapis atau sebagai pembentuk matriks dalam formulasi unit tunggal atau sistem pengiriman multi-partikulat. Paragraf berikut menyoroti studi penelitian yang berhubungan dengan penggunaan polimer yang bergantung pada pH untuk desain pengiriman kolon 5-ASA sebagai unit tunggal yang membentuk sage. Pada kondisi tunggal mesalazine melepaskan 5-ASA secara perlahan di seluruh saluran GI, di mana 20% hingga 30% dari dosis diserap sebelum mencapai usus besar. Sedangkan formulasi dan modifikasi mesalazine mengandalkan lapisan enterik yang larut ketika tingkat pH mencapai 7 atau lebih tinggi di ileum terminal, dan 21% sampai 28% dari dosis 5-ASA diserap sebelum mencapai usus besar. Di studi lainnya Prodrug 5-ASA yang berikatan azo memiliki kebergantungan pada bakteri anaerob di usus besar untuk melepaskan obat aktif secara enzimatik dan mengirimkan 99% dosis langsung ke usus besar, misalnya seperti yang dilakukan oleh obat Olsalazine (Shahdadi Sardo et al., 2019).

Pada studi terdahulu, ekskresi kumulatif total 5-ASA (5-ASA ditambah ac-5-ASA) dalam urin, dinyatakan sebagai persentase dari dosis yang tertelan. Dalam gambar berikut ini senyawa azo (SASP dan ADS) dan senyawa lepas lambat disajikan sebagai kelompok.



Plain 5-ASA diekskresikan dengan sangat cepat. Setelah 4 jam 58,9% ditemukan dalam urin, setelah 24 jam 90,0%, dan setelah 96 jam 91,5%. Setelah konsumsi senyawa azo dan senyawa lepas lambat, ekskresi 5-ASA urin secara nyata tertunda dan berkurang. Setelah 8 jam hanya 2,6% dari 5-ASA yang diberikan ditemukan kembali dalam urin setelah menelan senyawa azo, dan 7,3% setelah menelan tablet lepas lambat. Setelah 24 jam persentasenya masing-masing adalah 16,5 dan 23,6, dan pada 96 jam 24,2 dan 32,0%. Pada semua titik waktu perbedaan ekskresi antara kedua kelompok itu signifikan.



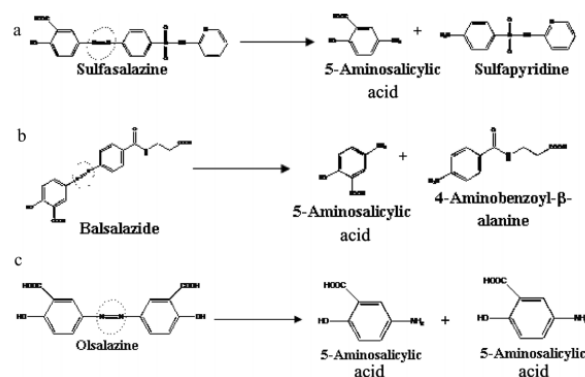
Gambar 2 menunjukkan ekskresi urin kumulatif setelah 8, 24, dan 96 jam untuk semua obat secara terpisah. Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam satu kelompok yang hadir. Ekskresi feses 5-ASA dan ac-5-ASA setelah menelan obat uji ditunjukkan pada Tabel berikut:

	5-ASA	Acetyl-5-ASA	Total 5-ASA	Intact parent molecule
SASP	12.8 $\pm$ 2.2	45.4 $\pm$ 3.4	58.3 $\pm$ 4.8	6.6 $\pm$ 1.8
ADS	8.2 $\pm$ 1.3	39.1 $\pm$ 3.4	47.4 $\pm$ 3.5	4.1 $\pm$ 1.1
Pentasa®	9.0 $\pm$ 1.5	38.4 $\pm$ 2.4	47.3 $\pm$ 2.5	
Asacol®	7.0 $\pm$ 1.4	33.2 $\pm$ 2.3	40.2 $\pm$ 2.0	
Salofalk®	5.2 $\pm$ 1.3	32.1 $\pm$ 4.2	37.3 $\pm$ 4.4	
Plain-5-ASA	0.1 $\pm$ 0.1	15.7 $\pm$ 2.1	15.8 $\pm$ 2.1	
Mean of azo compounds	10.5 $\pm$ 1.6	42.3 $\pm$ 2.7	52.8 $\pm$ 3.5	
Mean of slow-release compounds	7.1 $\pm$ 0.9	34.6 $\pm$ 2.1	41.7 $\pm$ 2.0	

\*  $P < 0.05$ .  
\*\*  $P < 0.01$ .

Pemulihan feses 5-ASA dari senyawa azo secara signifikan lebih tinggi daripada senyawa lepas lambat ( $p < 0,05$ ). Sekali lagi, tidak ada perbedaan signifikan dalam satu kelompok yang ditemukan. Ekskresi feses dari molekul induk utuh adalah 6,4 \* 1,8% setelah menelan SASP dan 4,1 ? 1,1% setelah menelan ADS. Tingkat pemulihan total 5-ASA dari senyawa azo dan senyawa lepas lambat berkisar antara 71,5% (Salofalk) hingga 81,8% (SASP) (Rijk et al., 1988).

Ikatan azo diperkenalkan di struktur untuk menghubungkan bagian 5-ASA ke molekul pembawa; prodrug tidak diserap dari usus bagian atas karena sifat penyerapan yang tidak menguntungkan dari prodrug (berat molekul dan hidrofilitas obat dan adanya eflux trans porter), tetapi kemudian dimetabolisme oleh azoreduktase yang disekresikan oleh bakteri kolon untuk melepaskan 5-ASA di usus besar (Gbr. 1).

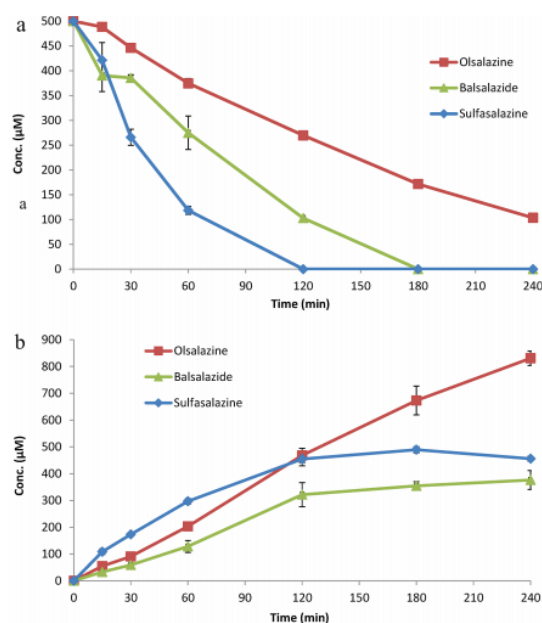


**Figure 1.** Azo reduction of sulfasalazine (a), balsalazide (b), and olsalazine (c).

Berbagai spesies bakteri anaerob terlibat dalam sekresi azoreduktase dalam usus besar manusia, yang memotong ikatan azo melalui mekanisme ping-pong yang melibatkan

NADH sebagai donor elektron melalui zat antara hidrazin (Azadkhan et al., 1982). Perbedaan laju pembelahan prodrug sulfasalazine, olsalazine, dan balsalazide mempengaruhi tingkat munculnya 5-ASA secara lokal di jaringan mukosa yang meradang, dan dapat memengaruhi kemanjuran terapeutik secara keseluruhan dari pelepasan 5-ASA (Ito et al., 2008).

Bakteri anaerob dominan dengan aktivitas azoreduktase yang ditemukan di usus besar manusia terutama adalah *Clostridium lep tum*, *Eubacterium sp.*, *Clostridium clostridiiforme*, *Clostridium paraputrificum*, *Clostridium sp.*, *Clostridium perfringens*, *En terococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Shigella* dan *Staphylococ*. Spesies bakteri yang diisolasi dari mikrobiota usus manusia, genus *Clostridium* menghasilkan azoreduktase dalam jumlah tertinggi.



**Figure 3.** Metabolism of sulfasalazine, balsalazide, and olsalazine in pooled human fecal slurry (a) and the corresponding formation of 5-aminosalicylic acid (b). Each value represents mean  $\pm$  SD ( $n = 3$ ).

Kinetika stabilitas dan degradasi sulfasalazine, olsalazine, dan balsalazide dalam fermentor kolon dari sampel dikumpulkan ditunjukkan pada Gambar 3a. Tingkat dan tingkat metabolisme sulfasalazine ( $k = 0,0211 \pm 0,0004 \text{ min}^{-1}$ ;  $t_{1/2} = 32,8 \pm 0,8$  menit), olsalazine ( $k = 0,0034 \pm 0,000003 \text{ min}^{-1}$ ;  $t_{1/2} = 145,1 \pm 1,7$  menit), dan balsalazide ( $k = 0,0086 \pm 0,0011 \text{ min}^{-1}$ ;  $t_{1/2} = 80,9 \pm 10,9$  menit) berbeda secara signifikan satu sama lain. Gambar 3b menunjukkan pelepasan obat aktif 5-ASA yang sesuai dari prodrug ini. Laju pembentukan aktif berkorelasi terbalik dengan laju degradasi prodrug induk. Pembentukan 5-ASA dari olsalazine lebih tinggi daripada sulfasalazine dan balsalazide,

karena molekul prodrug ini terdiri dari dua molekul 5-ASA yang dihubungkan bersama oleh ikatan azo (Sousa et al., 2014).

### **KESIMPULAN**

Hasil kajian menunjukkan absorpsi dan ekskresi 5-ASA terjadi sangat cepat dan intensif sehingga didapatkan total 5-ASA yang tinggi di urin. Penggunaan 5-ASA (tanpa modifikasi senyawa atau formula) sebagai terapi IBD tidak akan efektif karena jumlah obat yang akan sampai ke kolon akan kecil. Sedangkan penggunaan Olsalazine dengan diformulasi menjadi tablet konvensional efektif sebagai terapi IBD karena olsalazine sangat sedikit diabsorpsi di lambung dan usus halus. Olsalazine akan sampai di kolon dalam jumlah tinggi dan akan di pecah oleh enzim azo reduktase yang dihasilkan oleh bakteri kolon menjadi bentuk aktifnya (5-ASA) yang bekerja lokal sebagai antinflamasi di kolon

### **DAFTAR RUJUKAN**

- AHFS, (2006). AHFS Drug Information, American Society of Health Sistem Pharmacist, Wisconsin, USA.
- Azadkhan, A., Truelove, S., & Aronson, J. (1982). The disposition and metabolism of sulphasalazine (salicylazosulphapyridine) in man. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 13(4), 523–528. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1982.tb01415.x>
- Burisch, J. (2014). Crohn's disease and ulcerative colitis: Occurrence, course and prognosis during the first year of disease in a European population-based inception cohort. *Danish Medical Journal*, 61(1), 1–32.
- Ito, K., Nakanishi, M., Zhi, Y., Sasaki, H., Saigo, K., Kitade, Y., & Tanokura, M. (2008). Expansion of Substrate Specificity and Catalytic Mechanism of Azoreductase by X-ray Crystallography and. <https://doi.org/10.1074/jbc.M710070200>
- Lynne Christensen and Tracie Dalessandro. (2010). Diet, Nutrition, and Inflammatory Bowel Disease. Crohn's & Colitis Foundation of America.
- Murray, A., Nguyen, T. M., Parker, C. E., Feagan, B. G., & MacDonald, J. K. (2020). Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000544.pub5>



- Park, T., Cave, D., & Marshall, C. (2015). Microscopic colitis: A review of etiology, treatment and refractory disease. *World Journal of Gastroenterology*, 21(29), 8903–8911. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8804>
- Rijk, M. C. M., Schaik, A. Van, & Tongeren, J. H. M. V. (1988). Disposition of 5-aminosalicylic acid by 5-aminosalicylic acid-delivering compounds. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 23(1), 107–112. <https://doi.org/10.3109/00365528809093858>
- Rijk, M. C. M., Schaik, A. Van, & Tongeren, J. H. M. Van. (2016). Disposition of 5-Aminosalicylic Acid by 5- Aminosalicylic Acid-Delivering Compounds Disposition of 5-Aminosalicylic Acid by 5-Aminosalicylic Acid-Delivering Compounds. 5521(March). <https://doi.org/10.3109/00365528809093858>
- Shahdadi Sardo, H., Saremnejad, F., Bagheri, S., Akhgari, A., Afrasiabi Garekani, H., & Sadeghi, F. (2019). A review on 5-aminosalicylic acid colon-targeted oral drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 558(November 2018), 367–379. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.022>
- Sousa, T., Yadav, V., Zann, V., Borde, A., Abrahamsson, B., & Basit, A. W. (2014). On the colonic bacterial metabolism of Azo-bonded prodrugs of 5-aminosalicylic acid. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103(10), 3171–3175. <https://doi.org/10.1002/jps.24103>
- Teruel, A. H., Pérez-Esteve, É., González-Álvarez, I., González-Álvarez, M., Costero, A. M., Ferri, D., Gaviña, P., Merino, V., Martínez-Máñez, R., & Sancenón, F. (2019). Double Drug Delivery Using Capped Mesoporous Silica Microparticles for the Effective Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Molecular Pharmaceutics*, 16(6), 2418–2429. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00041>