

Untersuchungen zur Nutzung physiologischer Prinzipien bei der Entwicklung von festen oralen Arzneiformen

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Verwendbarkeit von bei Körpertemperatur festen Lipiden zur Formulierung neuartiger magensaftresistenter Arzneiformen geprüft. Dabei sollte das physiologische Prinzip der Fettverdauung als Liberationsmechanismus genutzt werden. Zur Untersuchung der Fettspaltung wurden Medien des Europäischen Arzneibuchs, enzymhaltige Medien der United States Pharmacopoeia sowie selbst erstellte enzymhaltige Medien verwendet und ihre Eignung anhand der Verdauung von Schweinespeck gezeigt. Anschließend wurden feste Körper aus Lipiden hergestellt und untersucht, inwieweit sie durch fettspaltende Enzyme in Gastrointestinalflüssigkeiten simulierenden Testmedien verdaut werden können. Dabei wurde festgestellt, dass solide Lipidkörper auch nach mehreren Stunden Inkubation in lipasehaltigen Enzymlösungen kaum angegriffen werden.

Um eine größere Angriffsfläche für fettverdauende Enzyme zu schaffen, wurden daraufhin Überzüge entwickelt, bei denen Triglyceride inkorporiert in einer quellbaren Matrix vorliegen. Die erhaltenen Überzüge wurden auf magnetisch markierte Kerne aufgetragen und mit Hilfe eines magnetischen Messsystems in den Testmedien charakterisiert. Dabei zeigt Ethylcellulose sehr gute Eigenschaften. In Kombination mit Glyceroltrimyrat als Vertreter eines festen Triglycerids wiesen die Überzüge hohe Beständigkeit gegenüber 0,1 N Salzsäure sowie Phosphatpufferlösung pH 6,8 USP auf. In dem enzymhaltigen Medium Simulated Intestinal Fluid USP mit Pankreatin (SIF USP) traten durch enzymatische Spaltung des Triglycerids Schäden in Form von Fehlstellen im Überzug der Tabletten auf, die zum Zerfall führten. Die beobachtete Zeitspanne von 120 Minuten bis zum Beginn des Zerfalls ist allerdings deutlich zu lang. Aufgrund dessen wurde zur weiteren Vergrößerung der Oberfläche ein eisenhaltiges Granulat entwickelt, das mit einem Überzug aus Ethylcellulose und Glyceroltrimyrat beschichtet wurde. Nach einer Stunde durchgeführte Freisetzungsbestimmungen ergeben dabei SIF USP eine Freisetzungsrate von annähernd 90%.

Durch die Einarbeitung von schwarzem Eisenoxid konnten sowohl die überzogenen Tabletten als auch aus dem festen Triglycerid Glyceroltrimyrat hergestellte Partikel als Dipol markiert werden und standen so für In-vivo-Untersuchungen mittels Magnetic Marker Monitoring zur Verfügung. Dabei stand die Frage im Vordergrund, inwieweit das eingesetzte Lipid von den humanen intestinalen Lipasen angegriffen werden kann. Die Tabletten zeigten eine Abnahme der magnetischen Induktion. Diese führte jedoch innerhalb mehrerer Stunden nicht zum Zerfall. Die Partikel erwiesen sich als vollständig resistent gegenüber den Einflüssen des Gastrointestinaltrakts. Es wurde festgestellt, dass die zu Verfügung stehende Oberfläche einen wesentlichen Einflussfaktor für die Hydrolyse von festen Lipiden darstellt. Im Zuge dieser Arbeit gelang es damit zu zeigen, dass feste Lipide alleine nicht für die Erstellung einer magensaftresistenten Arzneiform geeignet sind. Durch Einarbeitung in eine geeignete quellbare Matrix kann die Oberfläche ausreichend vergrößert werden, so dass ein Zerfall und eine Arzneistofffreisetzung der Formulierung unter Ausnutzung eines physiologischen Verdauungsprinzips erreicht werden kann, das nicht vom pH-Wert im Gastrointestinaltrakt abhängig ist.

Um Ursachen für die bekannten Variationen in der Zerfallszeit von magensaftresistenten Arzneiformen abzuklären, sollten Informationen über die Menge und die Verteilung von intestinal frei verfügbarer Flüssigkeit nüchtern sowie nach Beeinflussung der intestinalen Funktionen durch Nahrung gewonnen werden. Dazu wurde erstmalig in Untersuchungen an Probanden mittels der Magnetresonanztomographie die frei verfügbare Flüssigkeit im gesamten Gastrointestinaltrakt bestimmt. Zusätzlich wurde der Transport von nacheinander

eingekommenen Markern untersucht, um Aussagen über den Aufenthaltsort sowie die Verteilung der Marker im Zusammenhang mit dem Vorhandensein von umgebender Flüssigkeit zu treffen. Die Untersuchungen zeigen, dass freie Flüssigkeit im Gastrointestinaltrakt ungleichmäßig verteilt in „Nestern“ vorliegt, wobei das Gesamtvolumen durchschnittlich etwa 100 ml beträgt. Nach einer Mahlzeit wurde eine weitere Reduktion des Flüssigkeitsvolumens beobachtet. Aufgrund der Verteilung der Kapseln zwischen Dünn- und Dickdarm muss von einem durch Nahrung induzierten Reflex (Gastro-Ileocecaler Reflex) ausgegangen werden, der den Inhalt des terminalen Ileums in den Dickdarm transportiert. Die Tatsache, dass die Arzneiformen sich während der Untersuchungen nicht in permanentem Kontakt mit Flüssigkeit befanden, zeigt, dass In-vitro-Freisetzungstests nicht die physiologischen Bedingungen *in vivo* widerspiegeln, bei denen die Arzneiform kontinuierlich von einer wässrigen Phase umgeben ist. Nach den Untersuchungsergebnissen ist davon auszugehen, dass die Verteilung intestinaler Flüssigkeit eine wesentliche Ursache für die Variationen in der Zerfallszeit von magensaftresistenten Arzneiformen darstellt. Die Untersuchungen leisten damit einen wichtigen Beitrag zum Verständnis des Verhaltens und des Schicksals von Arzneiformen im Gastrointestinaltrakt und zu der Entwicklung von Arzneiformen sowie realitätsnaher In-vitro-Untersuchungsverfahren.

Christiane Schiller, März 2005