

## **Anwendungen der magnetischen Markierung hydroxypropylmethylcellulosebasierender Retardtabletten zur Aufklärung ihres Verhaltens in vivo**

Verlängert freisetzende Arzneiformen halten sich prinzipiell über längere Zeit im Gastrointestinaltrakt auf und setzen dort ihren Wirkstoff frei. Die gastrointestinale Motilität, der Aufenthaltsort der Arzneiform sowie Änderungen in Medienzusammensetzung und -volumen können dabei ihr Verhalten beeinflussen. Hinzu kommen Effekte durch die Aufnahme von Nahrungsmitteln, welche unter anderem die zuvor genannten Größen deutlich verändern können. Die Mechanismen, die hinter der Beeinflussung der Wirkstofffreisetzung, der Wirkstoffabsorption und der Entwicklung von Plasmaspiegeln stehen, sind zu einem großen Teil nicht völlig verstanden oder nur unzureichend belegt.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte die Passage einer magnetisch markierten Arzneiform durch den menschlichen Gastrointestinaltrakt verfolgt und gleichzeitig die Freisetzung eines enthaltenen Wirkstoffes bestimmt werden. Daraus erhofften wir uns neue Erkenntnisse insbesondere über die Beeinflussung des Arzneimittelverhaltens durch die menschliche Physiologie und die Aufnahme von Nahrung. Diese beiden Faktoren werden als bedeutende Einflussgrößen gesehen, über die dahinter stehenden Mechanismen ist allerdings wenig bekannt.

Zur magnetischen Markierung wurde in eine auf Hydroxypropylmethylcellulose basierende, Felodipin enthaltende Retardtablette während der Herstellung schwarzes Eisenoxid (E172) homogen eingearbeitet und diese mittels eines äußeren Magnetfeldes aufmagnetisiert. Wir konnten zeigen, dass diese Tablette während der Wirkstofffreisetzung eine stabile Korrelation zwischen der Abnahme ihres magnetischen Momentes und der Freisetzung des Wirkstoffes aufweist. Durch den Einsatz des Magnetic Marker Monitoring, eines Verfahrens zur Echtzeitlokalisierung magnetischer Dipole mit hohem zeitlichem und örtlichem Auflösungsvermögen, konnten wir den Aufenthaltsort der magnetisch markierten Arzneiform während ihrer Passage durch den menschlichen Gastrointestinaltrakt verfolgen und gleichzeitig aufgrund der stabilen Korrelation die Wirkstofffreisetzung in vivo bestimmen.

Diese in dieser Form erstmalig im Rahmen einer größeren Studie gewonnenen Informationen und der Vergleich mit der aus den Plasmaspiegeln mittels Dekonvolution berechneten Invasionsrate ermöglichten ein besseres und umfangreiches Verständnis der Ursachen für die Entwicklungen der Plasmaspiegel der einzelnen Probanden. Es zeigte sich, dass auftretende Unregelmäßigkeiten in der Entwicklung der Plasmaspiegel und insbesondere eine durch die Aufnahme von Nahrung mit der Tablette provozierte Zunahme der Plasmaspiegelinhomogenität nicht auf Änderungen im Freisetzungsverhalten der Arzneiform zurückzuführen sind. Vielmehr bestimmt hier die Lage der Arzneiform im Gastrointestinaltrakt und dabei besonders der Aufenthaltsort im Magen darüber, ob die Anflutung des Wirkstoffes unmittelbar durch die Freisetzung des Wirkstoffes gesteuert wird, oder ob sich freigesetzter Wirkstoff im nicht als Resorptionsort fungierenden Magen sammelt und dessen Entleerungsmotilität Geschwindigkeit und Ausmaß der Wirkstoffanflutung bestimmt. Es lässt sich im Rahmen dieser Studie grundsätzlich feststellen, dass die Entwicklungen von Wirkstoffanflutung und Plasmaspiegeln bei pylorusnahen Lagen und schnell erfolgenden Magenentleerungen stark von der Freisetzung aus der Arzneiform bestimmt werden, während späte Magenentleerungen in Verbindung mit langen Aufenthalten im Magenfundus zu einer stärkeren Bedeutung der Magenmotilität führen. Ob und welche Nahrung eingenommen wird, beeinflusst dabei die Lage der Arzneiform und somit nur mittelbar die tatsächliche Freisetzung.

Besonders hervorzuheben ist dabei, dass diese Einblicke in aller Klarheit nur anhand der individuellen Datensätze gewonnen werden können. Anhand der bevorzugten Lage der Arzneiform in Abhängigkeit vom Nahrungsregime und den damit verbundenen Unterschieden in der mechanischen Belastung und dem Medienkontakt können wir Abweichungen in der mittleren Wirkstofffreisetzung gut begründen und durch diese die gemittelten Plasmaspiegel prinzipiell erklären. Für ein Verständnis der deutliche Schwankungen zeigenden Einzelplasmaspiegel reicht dieses aber nicht aus, hierfür ist erst die Einbindung der jeweiligen Einzellokalisationen und -freisetzungen zielführend.

Weiterhin wollten wir Erkenntnisse zu den Gegebenheiten im menschlichen Körper aufgreifen und neuartige In vitro-Methoden entwickeln, die die Abschätzung des Verhaltens von Arzneiformen in vivo und damit unser Verständnis von den Ursachen dieses Verhaltens verbessern sollten. Das Grundprinzip des neuentwickelten „Stress Simulating Dissolution Tester“ (SSDT) ermöglicht uns, sich ändernde Gegebenheiten während einer Gastrointestinalpassage nachzuahmen. Dadurch können wir den Einfluss von diskontinuierlicher Bewegung und Medienkontakt einer Arzneiform und damit die Empfindlichkeit gegenüber einer kurzfristig bestehenden Belastungssituation untersuchen.

Bei den exemplarisch untersuchten das Natriumsalz des Diclofenac enthaltenden zwei Matrix- und einer Pelletformulierung zeigten sich aus dem Aufbau der jeweiligen Arzneiform resultierende deutliche Unterschiede in der Reaktion auf die Untersuchungssituation. Auf diesen Unterschieden aufbauend konnten Modelle entworfen werden, die Entwicklungen von Plasmaspiegeln in mit denselben Präparaten durchgeführten In vivo-Studien plausibel zu erklären vermögen.

Zusätzlich war es möglich, in einem „proof of concept“ die homogene Markierung von Retardtabletten mit einem magnetischen Marker zu nutzen, um die Entwicklung der Makroviskosität und damit in einem bestimmten Umfang auch der Stabilität der sich bei hydrokolloidbasierenden Matrices ausbildenden Quellungsschicht verfolgen zu können. Weiterhin konnten wir zeigen, dass der Einsatz einer nach dem Prinzip eines Massekomparators entwickelten magnetischen Waage sich zur schnellen und verlässlichen Bestimmung des Abbaus von homogen magnetisch markierten Matrices unabhängig von der Zusammensetzung der untersuchten Tablette eignet.

Der Einsatz einer magnetischen Markierung unter Verwendung unterschiedlichster Messsysteme, einschließlich In vitro-Untersuchungen in speziell auf die Simulation des Medienkontaktes und der Belastungssituation in vivo ausgerichteten Apparaturen, erweist sich somit als wertvolle Hilfe, um das Verhalten von Arzneiformen in vivo besser zu verstehen. Insbesondere konnten wir unser Verständnis von der Bedeutung der Nahrungsaufnahme, der auch davon beeinflussten Physiologie des Menschen und damit möglicherweise unsere Möglichkeiten bei der Entwicklung neuer Arzneiformen bedeutend verbessern.

Ralph-Steven Wedemeyer, Februar 2007