

Untersuchungen zur Anwendbarkeit des Magnetic Marker Monitoring zur Bestimmung des Zerfalls- und Liberationsverhaltens fester Arzneiformen

Das Ziel der in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen war es zu klären, ob sich das Verfahren des Magnetic Marker Monitoring zur Beschreibung des Zerfalls- und Freisetzungsverhaltens von festen, einzeldosierten Arzneiformen einsetzen lässt.

Für die Untersuchung magnetisch markierter Arzneiformen *in vitro* wurde im Rahmen der Arbeit zunächst ein neuartiges magnetisches Messgerät entwickelt, welches es erlaubt, die Abnahme der magnetischen Induktion der zuvor aufmagnetisierten Formen kontinuierlich zu bestimmen. Anhand der Untersuchungen in der neu entwickelten Magnetfeldapparatur wurden dann unterschiedliche Arzneiformen auf ihr Zerfall- bzw. Liberationsverhalten *in vitro* untersucht werden.

Es wurden verschiedene Rezepturen für schnell freisetzende sowie freisetzungsmodifizierte Arzneiformen entwickelt, die nach den Vorschriften des Europäischen Arzneibuches hinsichtlich des Freisetzungsverhaltens des inkorporierten Modellarzneistoffes geprüft wurden. In den folgenden magnetischen Messungen war zu klären, ob eine Korrelation zwischen der Arzneistofffreisetzung und der Abnahme der magnetischen Induktion der Formulierungen besteht.

Als schnell freisetzende Arzneiformen wurden Tablettenkerne und überzogene Tabletten sowie Hart- und Weichgelatine kapseln untersucht. Der Zerfall der Formulierungen ließ sich durch die Messungen der Abnahme der magnetischen Induktion in der Magnetfeldapparatur sehr gut bestimmen.

Anhand der magnetischen Messdaten war eine mathematische Beschreibung des Zerfalls von schnell freisetzenden Arzneiformen möglich. Dabei zeigte sich eine Abhängigkeit der Zerfallskinetik von den verwendeten Hilfsstoffen. Es konnte zwischen einem exponentiellen und einem linearen Abfall der magnetischen Induktion unterschieden werden. In Bezug auf die einzelnen Prozesse, die zum Abfall der magnetischen Induktion führen, bedeutete das eine vorrangige Beteiligung von Quellvorgängen im Fall des exponentiellen Signalabfalls und einer primären Beteiligung von Erosionsprozessen bei einer linearen Abnahme der magnetischen Induktion. Bei den magensaftresistent überzogenen Arzneiformen war durch die getrennte Einarbeitung der magnetischen Markierung in den Tablettenkern und die Hülle eine Unterscheidung der in Kern und Überzug auftretenden Prozesse möglich.

Durch die Messung der magnetischen Induktion der magnetisch markierten, schnell freisetzenden Arzneiformen kann somit erstmals eine quantitative Beschreibung des Zerfalls der Formulierungen mit hoher zeitlicher Auflösung erfolgen und dabei der Einfluss von verschiedenen Hilfsstoffen näher charakterisiert werden.

Des Weiteren wurden retardierende Formulierungen in Form von selbst entwickelten Matrixtabletten auf HPMC-Basis sowie osmotischen Systemen und Arzneiformen der Firma Egalet a/s in die magnetischen Messungen einbezogen.

Für die Matrixtabletten konnte gezeigt werden, dass eine lineare Korrelation zwischen der Abnahme des magnetischen Signals und der Freisetzung des Modellarzneistoffes Paracetamol aus Matrixsystemen besteht, wobei zudem eine Abhängigkeit von den Herstellungsparametern gefunden werden konnte.

Bei einer stündlichen Remagnetisierung konnte sowohl für die Matrixtabletten mit Paracetamol als auch für die Riboflavin-Tabletten eine lineare Korrelation zwischen Arzneistofffreisetzung und Abnahme der magnetischen Induktion gefunden werden.

Eine lineare Korrelation war bei der Durchführung der magnetischen Messungen der neuartigen Arzneiform Egalet[®] sehr gut möglich, was für eine Anwendbarkeit des MMM zur Durchführung von In vivo-Untersuchungen bei gleichzeitiger Bestimmung freigesetzten Arzneistoffanteils spricht.

Da die Freisetzung eines Arzneistoffes aus osmotischen Systemen stark von dessen ausreichender Löslichkeit im Wasser abhängig ist, gelang die Herstellung eines solchen Systems nur im Fall des gut wasserlöslichen Modellstoffes Kaliumdichromat. Während die Freisetzung der Substanz aus den entwickelten osmotischen Systemen sehr gleichmäßig erfolgte, war die Abnahme des Momentes durch das Einströmen des Wassers in das System limitiert und lieferte bei einer Korrelation kein zufriedenstellendes Ergebnis.

Es wurden weiterhin exemplarisch Messungen von magensaftresistenten Tabletten und Matrixtabletten an Probanden vorgenommen.

Anhand der In vivo-Untersuchungen an vier Probanden nach der nüchternen Gabe einer magensaftresistenten Tablette war es möglich, das Zerfallsverhalten einer solchen Arzneiform im Körper durch MMM-Messungen im Benjamin-Franklin-Klinikum in Berlin näher zu charakterisieren und mit den in vitro erhaltenen Daten zu vergleichen. Parallel wurden Speichelproben entnommen, um die freigesetzte Menge an Paracetamol mittels HPLC zu bestimmen. Bei allen vier Probanden gelang die Ermittlung des Zeitpunktes der Magenentleerung. Diese variierte zwischen den einzelnen Probanden sehr stark. So wurden Zeitpunkte der Magenentleerung von 9-100 min nach der Einnahme der Tabletten bestimmt. Im weiteren Verlauf wurde allerdings kein Zusammenhang zwischen der Magenentleerung und dem Zeitpunkt des beginnenden Zerfalls festgestellt. Die benötigte Zeitspanne des Zerfalls der Tabletten war, spekulativ aufgrund der nicht vorhersehbaren und stark schwankenden Menge an Wasser in den einzelnen Darmabschnitten, im Vergleich zu den In vitro-Untersuchungen drastisch verlängert.

Magnetische Messungen in vivo wurden zusätzlich mit retardierten Matrixtabletten an sechs freiwilligen Probanden durchgeführt. Aus den Daten der magnetischen Induktion kann aufgrund der durch die In vitro-Untersuchungen ermittelten Korrelation die freigesetzte Menge an Paracetamol bestimmt und mit der tatsächlich im Speichel gemessenen Konzentration verglichen werden. Die gemessenen Speichelkonzentrationen schwankten stark zwischen den einzelnen Probanden. Es wurde festgestellt, dass besonders die Magenentleerung großen Einfluss auf das Auftreten an freiem Arzneistoff im Speichel hat. Mit einer numerischen Simulation auf Basis des Einkompartimentenmodells konnte mit der in vitro ermittelten Regressionsgeraden aus den magnetischen Messdaten eine Berechnung bis ca. 60% des freigesetzten Anteils an Paracetamol erfolgen. Anhand der Ergebnisse wurde deutlich, dass eine individuelle Betrachtung der einzelnen Probanden für die genauere Beschreibung des Verhaltens der Matrixtabletten im Gastrointestinaltrakt essentiell ist.

Mit den in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen konnte die Nutzung des Magnetic Marker Monitoring zur Untersuchung des In vivo-Verhaltens von einzeldosierten festen Arzneiformen erstmals gezeigt werden. Es ist nunmehr die Möglichkeit gegeben, anhand dieser nichtinvasiven Untersuchungsmethode neue Einblicke in das Schicksal von festen Arzneiformen im Gastrointestinaltrakt zu erhalten.