

Selbst-Mikroemulgierende Systeme zur Erhöhung der peroralen Bioverfügbarkeit von hoch lipophilen Problemarzneistoffen

Aus den modernen Screeningverfahren für neue Wirkstoffe kommen in zunehmender Anzahl hoch lipophile, schlecht wasserlösliche Substanzen in die Arzneimittelentwicklung. Die Resorption dieser potentiellen Arzneistoffe aus dem Gastrointestinaltrakt stellt einen sehr komplexen Vorgang dar. Zum einen müssen diese Substanzen eine ausreichende Löslichkeit in den gastrointestinalen Flüssigkeiten aufweisen, zum anderen zeigen neuere Untersuchungen, dass aktive Transportmechanismen und ein prähepatischer Metabolismus in den Epithelzellen des Darms eine Aufnahme von Wirkstoffen vermindern können. Entsprechend gibt es große Probleme mit der oralen Bioverfügbarkeit dieser Substanzen.

Eine Möglichkeit, diesen gewachsenen Anforderungen zu begegnen, ist die Entwicklung von Selbst-Mikroemulgierenden Systemen (SMES). Diese flüssigen bis halbfesten Formulierungen, die in Form einer Kapsel appliziert werden können, bestehen aus einem Lipid, einem Emulgator und einem Hilfsemulgator oder –solvens. Sie bilden nach Auflösung in den Flüssigkeiten des Gastrointestinaltrakts eine klare Dispersion mit Teilchengrößen von ≤ 100 nm aus. In der vorliegenden Arbeit wurden SMES entlang der Strategie entwickelt, dass Mischungen, die sich schrittweise mit wässriger Phase transparent verdünnen lassen, ebenso klare Dispersionen nach Auflösung in einem Überschuss an hydrophiler Phase ausbildet (250 ml), entsprechend den physiologischen Bedingungen im Gastrointestinaltrakt.

Die aufgestellte Formulierungsstrategie traf nur für Systeme zu, die einen hydrophilen und wasserlöslichen Emulgator wie Cremophor[®] EL beinhalten. Mischungen, denen ein hydrophiler, aber wasserunlöslicher Emulgator wie das Estax[®] 54 zugesetzt wurde, zeigten diese Übereinstimmung nicht. Diese Formulierungen wiesen starke Schwankungen im Phasenverhalten in Abhängigkeit der Temperatur und der Zusammensetzung auf. Die Beobachtung wurde mit einer Änderung des effektiven hydrophilen-lipophilen Gleichgewichts (HLB-Wert) in der Grenzschicht in Verbindung gebracht.

Eine qualitative Beurteilung *in vitro* emulgierter/ dispergierte S(M)ES erfolgt in der Regel auf der Basis von Teilchengrößenvermessungen oder eines subjektiven visuellen Benotungssystems. In dieser Arbeit wurde mittels Bestimmung der Transmission der resultierenden Systeme ein weiteres, objektives Qualitätskriterium zur Beurteilung von S(M)ES untersucht. Diese Methode zeigte eine besonders gute Übereinstimmung bei Systemen mit hydrophilen und wasserlöslichen Emulgatoren.

In die entwickelten Trägersysteme konnten drei hoch lipophile ($\log P$ 4,0–5,9) und praktisch unlösliche (1,0 $\mu\text{g/ml}$ –17,9 $\mu\text{g/ml}$) Modellarzneistoffe in hohen Konzentrationen (bis zu 500 mg pro Gramm) transparent eingearbeitet werden. Es wurden dafür die Arzneistoffe Estradiol und zwei neuartige Antiestrogene verwendet. Die Aufnahmefähigkeit der Systeme orientierte sich an den Löslichkeiten der Wirkstoffe in den Einzelkomponenten und lässt sich somit durch Variation der Zusammensetzung kontrollieren. Diese wirkstoffhaltigen Formulierungen dispergierten in sehr ähnlicher Weise wie die entwickelten wirkstofffreien Präkonzentrate. Die Strategie, SMES zunächst wirkstofffrei zu entwickeln, und erst in einem zweiten Schritt einen Wirkstoff einzuarbeiten, erwies sich damit als erfolgreich. Diese wirkstofffreien Trägersysteme lassen sich somit ebenso für zukünftige hoch lipophile Wirkstoffkandidaten verwenden, und könnten die Entwicklungszeit weiterer wirkstoffhaltiger SMES erheblich verkürzen. Durch die Verwendung eines SMES konnte eine bis zu 40 fache Löslichkeitsverbesserung in Wasser für die eingesetzten Wirkstoffe erzielt werden.

Des Weiteren wurde der Einfluss von Selbst-Mikroemulgierenden Systemen auf intestinale Proteine wie Effluxtransporter (P-glycoprotein) und metabolisierende Enzyme (prähepatischer Metabolismus) untersucht.

Im *in vitro* Modell zeigten pharmazeutische Hilfsstoffe, die zur Formulierung von SMES verwendeten wurden, deutliche Auswirkungen auf die Aktivität des P-glycoproteins (Pgp). So unterbanden insbesondere die oberflächenaktiven Stoffe in relevanten Konzentrationen einen Pgp-gesteuerten Transport aus MATU/ADR-Zellen. Als Wirkmechanismus der beobachteten Beeinflussung scheint ein Angriff auf die Integrität der Zellmembranen mit steigender Konzentration an Emulgatoren wahrscheinlich.

Die Beeinflussung eines prähepatischen Metabolismus wurde anhand der Oxidation eines 17 β -Hydroxysteroides zum entsprechenden 17-Keton untersucht. Diese Verstoffwechslung wird von dem intestinalen Enzym 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 2 (17 β -HSD 2) katalysiert und stellt eine große Barriere der oralen Resorption dar.

In Mikrosomen intestinalen Ursprungs inhibierte der Zusatz eines SMES dosisabhängig den Abbau eines der untersuchten Antiestrogene mit sekundärer 17 β -Hydroxyfunktion zum 17-Keton. Dabei verringerte sich das Ausmaß der Ketonentstehung von 21% der eingesetzten Wirkstoffkonzentration ohne Zusatz auf 3% nach Zugabe von 0,3% (M/V) der SMES. Eine solche Konzentration entspricht ungefähr den Konzentrationen im Darmlumen nach Gabe eines SMES.

Diese Beeinflussung der 17 β -HSD 2 am *in vitro* Modell konnte in einer Rattenstudie an fünf weiblichen Wistar Ratten bestätigt werden. In diesem Experiment zeigte sich gegenüber einer Referenzlösung eine deutlich reduzierte intestinale Metabolisierungsrate des Arzneistoffes bei Verwendung eines SMES als Wirkstoffträger. Dieser Effekt führte zu einer Erhöhung der peroralen Bioverfügbarkeit um 26%. Da der Wirkstoff in beiden oralen Formulierungen in gelöster Form vorlag, ist die beobachtete Erhöhung der Bioverfügbarkeit einer Beeinflussung intestinaler Proteine zuzuordnen.

Enterale metabolische Enzyme sind innerhalb der Enterozyten am endoplasmatischen Retikulum lokalisiert. Die Ergebnisse zeigen damit, dass pharmazeutische Hilfsstoffe nicht nur an lumenständigen Proteinen (z.B. Pgp) einen pharmakokinetischen Effekt ausüben können, sondern dass inhibitorisch aktive Bestandteile auch durch die Membran permeieren und innerhalb des Enterozyts eine Wirkung entfalten können. Es kann mit diesen Ergebnissen die von Mountfield et al. aufgestellte Frage, ob pharmakokinetisch aktive Hilfsstoffe eine biologische Membran durchdringen können, positiv beantwortet werden. Sollten sich diese Erkenntnisse bestätigen, wäre die an Hilfsstoffe gestellte Forderung, inerte Zusätze von Arzneimitteln zu sein, zumindest für oberflächenaktive Substanzen nicht weiter aufrecht zu halten.

Philip Lienau, 2002