

## **Polysorbat 80-haltige Pelletformulierungen zur Inhibition biologischer Barrieren der oralen Wirkstoffabsorption**

Da die Mehrheit der auf dem Markt verfügbaren Arzneistoffe über die orale Route appliziert wird, stellt die orale Bioverfügbarkeit einen Schlüsselfaktor für den therapeutischen Erfolg dar. Selbst Arzneistoffe, die vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert werden, können infolge biologischer Barrieren, insbesondere intestinalem Metabolismus und Transporterphänomenen, eine stark erniedrigte orale Bioverfügbarkeit aufweisen.

Mit dem Ziel der erhöhten Bioverfügbarkeit solcher Arzneistoffe wurden in der Literatur Studien beschrieben, in denen mit dem applizierten Arzneistoff ein pharmazeutischer Hilfsstoff verabreicht wurde, welcher als Inhibitor dieser biologischen Barrieren fungiert. Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, entgegen literaturbekannten Angaben eine orale an Ratten applizierbare Pelletformulierung zu konzipieren, welche beide Komponenten, den Arzneistoff als Substrat und den pharmazeutischen Hilfsstoff als Inhibitor biologischer Barrieren, enthält und diese zeitlich voneinander entkoppelt freisetzt.

Als Modellsubstrat wurde Ethinylestradiol verwendet, da die Bioverfügbarkeit in der Ratte bedingt durch einen ausgeprägten intestinalen Metabolismus, welcher mit 40 - 50% zum gesamten beobachteten First Pass-Effekt beiträgt, etwa 3% beträgt. Als Modellinhibitor dieses intestinalen Metabolismus diente das nichtionische Tensid Polysorbat 80, welches als pharmazeutischer Hilfsstoff in oralen, parenteralen und topischen Formulierungen Anwendung findet.

Interaktionen von Polysorbat 80 mit der CYP 3A4-, CYP 2C9- und CYP 2C19-vermittelten Hydroxylierung sowie mit der UGT 1A1-katalysierten Glucuronidierung wurden unter Verwendung von Human- und Rattenlebermikrosomen konzentrationsabhängig im Bereich von 0,04 - 10,0 mg/ml untersucht. Aus allen Assays resultierte eine vergleichbar starke, konzentrationsabhängige Inhibition der Enzyme durch Polysorbat 80 mit IC<sub>50</sub>-Werten zwischen 0,1 - 0,7 mg/ml. Die Ergebnisse dieser In vitro-Enzymassays bestätigten, dass in den gewählten Konzentrationsbereichen eine Inhibition des Metabolismus von Ethinylestradiol zu erwarten ist.

Zur Quantifizierung des komplexen Tensidgemisches Polysorbat 80 im In vitro-Freisetzungstest wurde nach Gegenüberstellung der Detektionsprinzipien des Lichtstreu- und Charged Aerosol-Detektors eine Analysenmethode basierend auf chromatographischer Trennung mittels HPLC und anschließender Charged Aerosol-Detektion etabliert und diese hinsichtlich Analysenlaufzeit und Bestimmungsgrenze optimiert. Vorteil gegenüber in der Literatur beschriebener Methoden ist die direkte Bestimmung von Polysorbat 80 aus dem In vitro-Freisetzungstest ohne vorherige, aufwendige Probenaufarbeitung wie z.B. Derivatisierung für eine UV-Detektion oder Esterhydrolyse für eine GC-Bestimmung. Von Bedeutung sind ebenso die kurze Analysenlaufzeit (9 min) und die hohe Empfindlichkeit (LOQ = 0,1 µg) der Methode.

Kritische Parameter, die im In vitro-Freisetzungstest Einfluss auf das Freisetzungsverhalten der Pelletformulierung nehmen, wurden identifiziert und untersucht. In vitro-Freisetzungstests wurden im USP Apparatus 2 unter Verwendung der Paddle-Methode durchgeführt. Nach systematischer Variation der Parameter Vessel-Typ, Probenmenge im Vessel, Rührgeschwindigkeit sowie Zusammensetzung des Freisetzungsmediums wurden die Freisetzungsprofile anhand der Kenngrößen  $f_1$  und  $f_2$  nach Moore und Flanner miteinander

verglichen und auf Grundlage dessen die Bedingungen für den In vitro-Freisetzungstest festgelegt. Es wurde gezeigt, dass unter Verwendung des Peak<sup>TM</sup>-Vessels aufgrund der veränderten hydrodynamischen Bedingungen im Vergleich zum konventionellen Vessel ein Coning der Pelletformulierung verhindert und eine verbesserte Freisetzungseigenschaft erzielt wurde.

Es wurde eine Pelletformulierung etabliert, welche Polysorbat 80 sofort freisetzt, um metabolisierende Enzyme nach oraler Gabe in proximalen Darmabschnitten zu inhibieren. Entkoppelt zur Inhibitorfreigabe zeigte die erarbeitete Formulierung eine zeitlich versetzte Freisetzung des Modellsubstrats Ethinylestradiol. Das Zielprofil wurde in einer dreischichtigen sog. Multilayer-Pelletformulierung realisiert, welche schrittweise in der Wirbelschicht unter Verwendung des Bottom-Spray-Verfahrens aufgebaut wurde. Nach Untersuchung verschiedener Polymerarten, Schichtdicken und Porenbildner-Anteile wurde ein Polyvinylacetat-Coating mit einer Schichtdicke von etwa 3,8 µm als Optimum identifiziert, um die entkoppelte, retardierte Freisetzung des Ethinylestradiols zu erreichen. Der Auftrag des hochviskosen Polysorbat 80 als äußerste Schicht gelang mittels Einbettung in einen HPMC-Film. Die Reproduzierbarkeit des Verfahrens wurde durch Wiederholversuche belegt.

Das vorliegende Formulierungskonzept, bestehend aus einem Substrat und einem Inhibitor basierend auf einem funktionellen pharmazeutischen Hilfsstoff, welches ein zeitlich entkoppeltes Freisetzungsverhalten beider Komponenten zeigt, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit auf viele Problemarzneistoffe, bezogen auf biologische Barrieren der oralen Wirkstoffabsorption, und zahlreiche funktionelle Hilfsstoffe transformiert werden.

Carmen Lobback, geb. Staar, Juli 2008