

JENNIFER DRESSMAN, INSTITUT FÜR PHARMAZEUTISCHE TECHNOLOGIE

Vorhersage der mahlzeitbedingten Resorption von Arzneistoffen

Neue Arzneistoffe versagen häufig bei der Markteinführung, da sie eine schlechte oder variable Bioverfügbarkeit aufweisen. In vielen Fällen und vor allem mit der Einführung des High-Throughput-Screenings, sind schlechte Bioverfügbarkeiten unter anderem auf die mangelnde Löslichkeit zurückzuführen. Neben geringer Resorption führt auch schlechte Löslichkeit zu einer schwankenden Arzneistoffresorption und/oder zu einem ausgeprägten Nahrungsmiteleinfluß auf die Resorption. Dies kann sowohl Wirkungslosigkeit als auch Toxizität zur Folge haben. Die Vorhersage der peroralen Resorption neuer Arzneistoffe bei Gabe vor oder nach dem Essen ist daher von großer Bedeutung.

Schon 1998 wurden erste sogenannte „biorelevante“ Methoden entwickelt, um das Verhalten schwerlöslicher Arzneistoffe im Magen-Darm-Trakt zu simulieren [1]. Seit dem wurden mehrere Studien veröffentlicht, die die Zusammensetzung des Magen- und Dünndarmsafts untersucht haben (z.B. Ref 2). Basierend auf diesen Ergebnissen wurden die biorelevanten Medien überarbeitet, um noch realistischer den Magen-Darm-Trakt in Freigabeprüfungen simulieren zu können [3]. Separate Medien wurden entwickelt, um nicht nur den Magensaft, sondern auch den Darmsaft im prä- und postprandialen Zustand zu simulieren. Die Auflösung des Arzneistoffes bzw. Freigabe des Arzneistoffes aus Prototypformulierungen wird in diesen Medien untersucht und die Ergebnisse mit einem physiologisch basierten pharmakokinetischen (PBPK) Modell gekoppelt, um die Plasmaspiegelprofile bei Gabe vor und nach dem Essen in Tieren und Menschen zu simulieren [4].

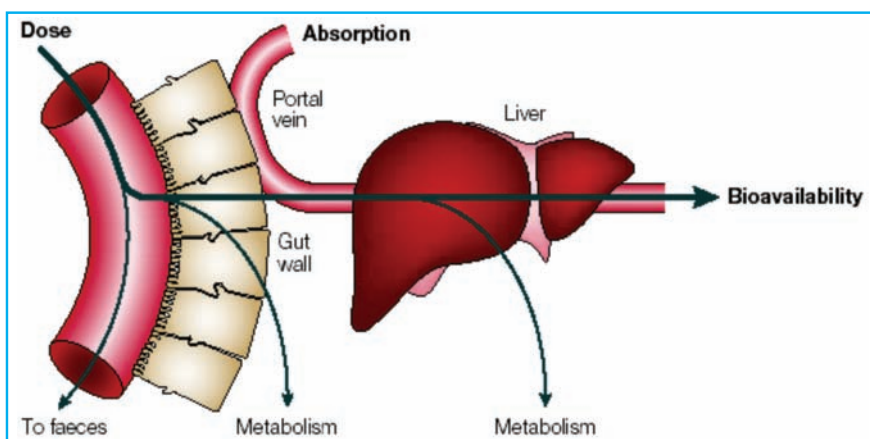


Abb. 1: Resorption von Arzneistoffen aus dem Magen-Darm-Trakt
Fig. 1: Events leading to drug absorption from the gastrointestinal tract

JENNIFER DRESSMAN, INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

Predicting the absorption of poorly soluble drugs in the presence and absence of food

Failure of new chemical entities to succeed to market can often be attributed to poor and/or variable bioavailability by the oral route of administration. In many cases, and particularly since the advent of High-Throughput-Screening (HTS), poor bioavailability characteristics can be attributed to low solubility. As well as a low fraction absorbed, poor solubility often leads to a lot of variability in the amount of drug absorbed and/or a pronounced influence of food on the amount of drug absorbed, leading to ineffectiveness on the one hand or toxicity on the other. It is therefore of great interest to be able to predict the oral absorption of new chemical entities (NCEs) in both the fed and fasted states.

In order to predict behaviour of poorly soluble drugs in the gastrointestinal tract, biorelevant dissolution methods have been evolved. First proposed in 1998 [1], the media have since been further refined according to the results of various studies investigating the composition of the luminal contents of the upper gastrointestinal tract (e.g. Ref.2). Media have been developed to address conditions in the fed and fasted stomach and small intestine [3]. Dissolution of the pure NCE and prototype formulations is carried out in these media and the results coupled with a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model to synthesize the expected plasma profile after administration in preclinical species or in humans [4].

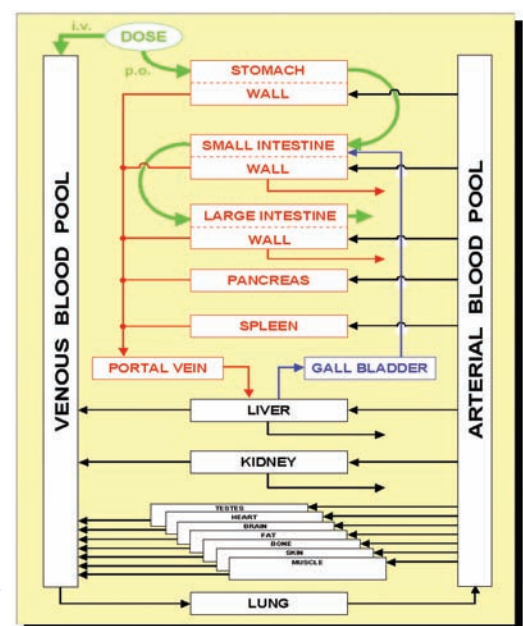


Abb. 2: PBPK-Modell
Fig. 2: PBPK model of oral drug absorption



Bis dato wurde der Ansatz für mehrere Arzneistoffe/ Darreichungsformen bestätigt. Celecoxib stellt ein Beispiel dar, in dem die Übereinstimmung der in vitro/in silico Simulationen mit humanen Daten sehr gut ausfällt. Die Linien (durchgehend und gestrichelt) stellen die simulierten Kurven dar, die Punkte die in vivo Daten (Abb. 3).

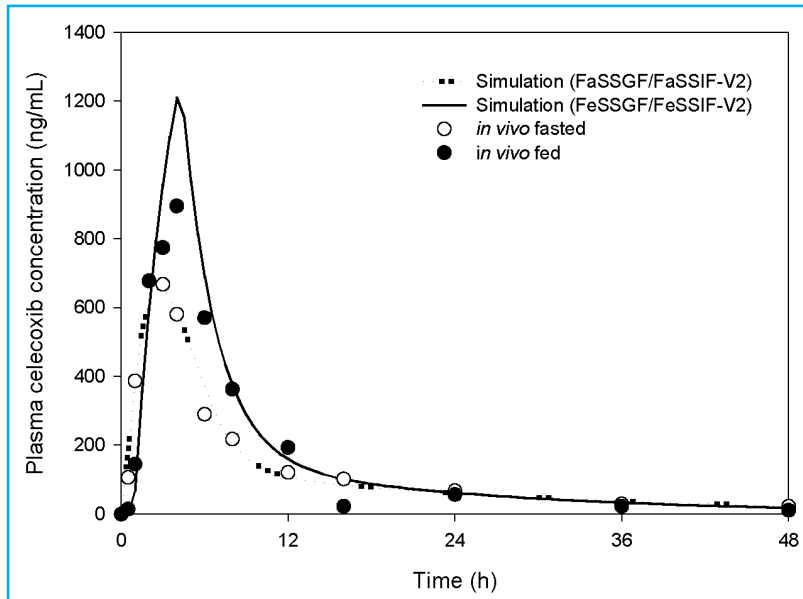


Abb. 3: Vergleich simulierter pharmakokinetischen Profile mit Daten in Probanden

To date, this approach has proved to be successful for several drug/formulation combinations, as exemplified by the results shown below for celecoxib. The lines show the simulated plasma profiles, while the points are the data observed in humans. The simulations show an excellent prediction of in vivo results.

Fig. 3: Comparison of Celecoxib plasma profiles: clinical data with simulated profiles

Das Projekt wird jetzt erweitert, um weitere Arzneistoffe und Darreichungsformen zu berücksichtigen, einschließlich Lipidformulierungen und nanonisierten Arzneistoffen.

Further work is now progressing with other drugs and formulations, including lipid formulations and nanosized drugs.

LITERATUR / REFERENCES

[1] J Dressman, G Amidon, C Reppas, V Shah, Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms, *Pharm. Res.* **15**: 11-22 (1998)
 [2] L Kalantzi, K Goumas, V Kalioras, B Abrahamsson, J Dressman, C Reppas, Characterization of the human upper gastrointestinal contents under conditions simulating bioavailability/bioequivalence studies., *Pharm. Res.* **23**: 165-176 (2006)
 [3] E Jantratid, N Janßen, C Reppas, J Dressman, Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: an update, *Pharm. Res.* **25**: 1663-1676 (2008)
 [4] S Willmann, W Schmitt, J Keldernich, J Dressman, A Physiological Model for the Estimation of the Fraction Dose Absorbed in Humans., *J Med Chem* **47**: 4022-4031 (2004)

KONTAKT / CONTACT:

Prof. Dr. Jennifer Dressman

Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie
 Institut für Pharmazeutische Technologie
 Max-von-Laue-Str. 9
 D-60438 Frankfurt am Main

Tel.: ++49 (0)69 798-29680
 Fax: ++49 (0)69 798-29724
 E-Mail: dressman@em.uni-frankfurt.de
http://www.uni-frankfurt.de/fb/fb14/Pharmazie/PharmTech/ipt_dressman

