

Diss. ETH

**Feste perorale Arzneiformen
mit erhöhter Magenverweildauer
bei kontrollierter Wirkstoff-
freisetzung**

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels eines
Doktors der Naturwissenschaften
der
Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich

vorgelegt von

GEORG KOKKINIS

eidg. dipl. Apotheker
geb. am 27. Februar 1957
von Rorschach

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. P. Speiser, Referent
Prof. Dr. M. Soliva, Korreferent



1987



6. Zusammenfassung

Für viele Arzneistoffe sind perorale Arzneiformen mit erhöhter Magenverweildauer von Vorteil, insbesondere wenn der Wirkstoff verzögert freigesetzt werden soll.

In der vorliegenden Arbeit wurden 4 Arzneiformen konzipiert, die eine potentiell erhöhte Magenverweildauer aufweisen und den eingearbeiteten Wirkstoff kontinuierlich freigeben. Die Formen wurden für Diethylaminpersilat, eine lokal im Magen wirksame Substanz, realisiert. Die Auflösungsverzögerung des Wirkstoffes in - vitro betrug 5 Stunden.

Die 4 Formen umfassen:

- Mikrotabletten mit hoher Dichte
- eine Schwimmkapsel
- Hydrokolloidkapseln mit Quellung
- Haftpellets

Von der Wirksubstanz war bekannt, dass die relative Bioverfügbarkeit aus einer schnelllöslichen Kapsel gegenüber einer Lösung deutlich erhöht war. Daraus wurde die Hypothese eines Absorptionsfensters in den obersten Gastrointestinalabschnitten abgeleitet.

Unter dieser Voraussetzung wurde anhand kompartmentaler Modelle der Einfluss der galenischen Massnahmen auf das Absorptionsverhalten abgeschätzt.

Dieses wurde in einer orientierenden in - vivo Untersuchung mit 6 Probanden überprüft. Es wurden die Urinausscheidungsgeschwindigkeiten des Wirkstoffes nach Verabreichung der 4 Formen und einer Lösung als Referenzform bestimmt.

Dabei zeigten sich folgende Ergebnisse:

- * Das Ausmass der Bioverfügbarkeit aus den Arzneiformen war gegenüber der Lösung nicht erhöht.
- * Die Hypothese eines Absorptionsfensters konnte nicht gestützt werden.
- * Die Grösse der in - vivo Auflösungsverzögerung konnte nicht bestimmt werden. Dies kann auf eine eventuell langsame Invasionsgeschwindigkeit des polaren Wirkstoffes zurückgeführt werden, die auch bei den verzögert freisetzenden Formen geschwindigkeitsbestimmend bleibt.
- * Ein Rückschluss auf die Magenverweildauer der Formen kann-

te aufgrund des nicht bestätigten Absorptionsfensters ebenfalls nicht gezogen werden.

Die Möglichkeiten einer Erhöhung der Magenverweildauer werden diskutiert, wobei insbesondere auf die Bedeutung für Arzneistoffe mit ungenügender Absorption eingegangen wird. Für derartige Wirkstoffe werden Vorschläge zur Abklärung des Absorptionsverhaltens gemacht. Aus solchen Abklärungen lassen sich die Chancen einer Verbesserung der Bioverfügbarkeit über eine Erhöhung der Magenverweildauer der Arzneiformen abschätzen.

Abstract

Solid oral dosage forms with increased gastric residence and controlled release

For many drugs, it is advantageous to have oral dosage forms with an increased residence time in the stomach, particularly if the active substance must have a prolonged release pattern.

In the presented work 4 technologically different dosage forms were prepared, which demonstrate a potentially increased residence time in the stomach and release the incorporated medicament continuously. These were achieved with diethylamine persilate, a drug which is locally active in the stomach. In - vitro the delayed dissolution of the active agent was around 5 hours.

The 4 dosage forms were:

- * microtablets with an increased density
- * "swimming" - capsules
- * hydrocolloid-filled swelling capsules
- * adhesive pellets

The relative bioavailability of the drug was clearly increased from a fast-dissolving gelatin capsule compared to a solution. Therefore the hypothesis of an absorption window in the upper portion of the gastrointestinal tract can be deduced. On this assumption the influence of the drug delivery system on the absorption behaviour in relation to a compartment model is discussed. This was tested in an orientative in - vivo investigation with 6 volunteers. The urinary excretion rate of the medicament was determined after administration of the 4 dosage forms and a solution as reference.

Results:

- The extent of bioavailability with the 4 dosage forms is not increased relative to the solution.
- The hypothesis of an absorption window cannot be supported.
- The dissolution prolongation cannot be measured in - vivo due to a unknown invasion rate. The invasion may be the rate-determining step for the prolonged release forms.

- a conclusion on the residence time in the stomach of the various dosage forms can also not be drawn on the basis of the absorption window not being demonstrated.

The possibility of increasing the residence time in the stomach and in particular the meanings for drugs with insufficient absorption is discussed. For this type of substance, suggestions were made for the elucidation of the absorption behaviour. This clarification allows estimation of the chances for improvement of the bioavailability through an increased residence time in the stomach.