

Jana Grass
Dr. med.

Abhängigkeit der Bioverfügbarkeit von bukkal appliziertem mikrodosiertem Midazolam von der Verweildauer in der Mundhöhle

Fach/Einrichtung: Klinische Pharmakologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Gerd Mikus

Midazolam ist ein bekanntes kurzwirksames Benzodiazepin, das zur akuten Behandlung von Krampfanfällen, perioperativen Sedierung oder bei Schlafstörungen in verschiedenen Darreichungsformen eingesetzt wird. Mikrodosiertes Midazolam spielt als *in vivo* Markersubstanz für die CYP3A4-Aktivität eine wichtige Rolle in der Überwachung und Phänotypisierung von Enzymaktivitäten in klinischen Arzneimittelstudien. Dies ermöglicht bei Substanzen mit geringer therapeutischer Breite die Kontrolle des patientenindividuellen Arzneimittelstoffwechsels, liefert Daten zu Arzneimittelwechselwirkungen und über den Metabolismus in vulnerablen Populationen, wie Kindern oder kritisch kranken Patienten.

Mehrere Studien zeigten eine maximale bukkale Bioverfügbarkeit von 74.5 % bis zu 100 %, was auf einen direkten Zugang zum systemischen Kreislauf unter Umgehung der First-Pass-Degradation in Darm und Leber schließen lässt. Die Durchblutungsrate der bukkalen Schleimhaut wird im Allgemeinen nicht als limitierender Faktor bei der Arzneimittelabsorption angesehen.

Derzeit sind keine bukkalen oder oralen mikrodosierten Formulierungen kommerziell erhältlich, weshalb die Aktivitätsbestimmung aufgrund der hohen Anforderungen an Personal, Zeitintensivität und Kosten bisher nur speziellen Zentren vorbehalten ist. Dort wird bisher die intravenöse Midazolamlösung auf die erforderliche Dosis zur oralen Verabreichung verdünnt. Um dies zu vereinfachen, wurde ein bukkaler Film mit 30 µg entwickelt, der eine praktische, gebrauchsfertige Darreichungsform zur einfachen CYP3A-Phänotypisierung darstellen könnte. Die publizierten Expositionsdaten stehen allerdings nicht in Übereinstimmung mit entsprechenden bisherigen Daten.

Um eine zuverlässige und im klinischen Alltag reproduzierbare Methode zur nicht-invasiven Phänotypisierung zu etablieren, ist es wichtig, den Einfluss der Midazolam-Expositionszeit in der Mundhöhle auf den First-Pass-Metabolismus von Midazolam zu untersuchen. Ziel dieser Studie war es, die absolute Bioverfügbarkeit von mikrodosiertem Midazolam nach bukkaler Verabreichung in Abhängigkeit von der bukkalen Expositionszeit zu bestimmen und mit der oralen Verabreichung zu vergleichen.

An 12 gesunden männlichen und weiblichen Probanden wurde deshalb eine prospektive, offene, monozentrische Phase I Studie durchgeführt.

Dabei durchliefen 2 Probanden die Pilotphase zur Definition der besten Expositionszeiten für die Hauptstudie, in der dann 10 Probanden teilnahmen. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg und vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte genehmigt.

Die Studienteilnehmer erhielten je eine Mikrodosis von 10 µg Midazolam als intravenöse Referenz, in aufsteigender bukkaler Verweildauer von 15 bis 150 s und zuletzt als orale Trinklösung.

Die Probanden wurden angewiesen während der bukkalen Expositionszeit nicht zu schlucken und durften erst nach Ablauf der Zeit den Mund mit Wasser spülen und alles schlucken. An jedem Expositionstag erfolgten zahlreiche Blutentnahmen und eine 24 h Urinsammlung zur Bestimmung der Pharmakokinetik.

Die Verweildauer hat einen starken Einfluss auf die systemische Bioverfügbarkeit. Nach 100 s Expositionszeit konnte eine maximale Bioverfügbarkeit von 66.1 % erzielt werden, mit entsprechender Reduktion der gesamten Clearance und metabolischen Clearance. Alle bukkalen Expositionszeiten zeigten sich im Vergleich zur oralen Referenz statistisch signifikant. Eine längere Verweildauer über 100 s hinaus konnte die Bioverfügbarkeit nicht weiter steigern. Erstmals wurde in dieser Studie mittels Hill-Gleichung eine Zeit-zu-Bioverfügbarkeit Kurve der bukkalen Applikation ermittelt. Diese zeigte einen schnellen Anstieg der Bioverfügbarkeit innerhalb der ersten 60 s, mit Erreichen der halbmaximalen Steigerung (ET_{50}) der Bioverfügbarkeit nach nur 15.9 s. Der Datensatz der 100 s Expositionszeit korreliert stark mit dem intravenösen Datensatz, weshalb die bukkale Applikation in Zukunft durchaus als Möglichkeit zur *in vivo* Phänotypisierung der lebereigenen CYP3A4 genutzt werden könnte.

Zusätzlich wurde in dieser Studie die Limited Sampling Strategie mit 4 Konzentrationsbestimmungen zwischen 2 und 4 h nach Applikation für eine Mikrodosis von 10 μg validiert. Die zuvor errechnete eCL_{met} korrelierte stark mit der tatsächlich gemessenen mCL_{met} . Die Limited Sampling Strategie ist somit auch in Studien mit mikrodosiertem Midazolam anwendbar, sollte jedoch aufgrund der geringen Stichprobengröße in weiteren Studien mit größerer Probandenzahl bestimmt werden.

Diese Ergebnisse sind wichtige Voraussetzungen zur Etablierung einer standardisierten bukkalen Anwendung von mikrodosiertem Midazolam in der *in vivo* Phänotypisierung der CYP3A4 Aktivität.