

De ontwikkeling van budesonidetabletten met nulde-orde-afgifte voor de behandeling van ileo-colonische inflammatoire darmziekten en vergelijking met huidige, commerciële preparaten

Bahez Gareb ^{ab*}, Gerard Dijkstra ^c, Jos G.W. Kosterink ^{ad} en Henderik W. Frijlink ^b

^a Klinische Farmacie en Farmacologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Rijksuniversiteit Groningen.

^b Farmaceutische Technologie en Biofarmacie, Groningen Research Institute of Pharmacy, Rijksuniversiteit Groningen.

^c Maag-, Darm- en Leverziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen, Rijksuniversiteit Groningen.

^d PharmacoTherapy, -Epidemiology and -Economics, Groningen Research Institute of Pharmacy, Rijksuniversiteit Groningen.

* Correspondentie: b.gareb01@umcg.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van B. Gareb.

Dit artikel is een vertaling van: Gareb B, Dijkstra G, Kosterink JGW, Frijlink HW. Development of novel zero-order release budesonide tablets for the treatment of ileo-colonic inflammatory bowel disease and comparison with formulations currently used in clinical practice. *Int J Pharm.* 2019 Jan 10;554:366-375. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.11.019.

Citeer als: Gareb B, Dijkstra G, Kosterink JGW, Frijlink HW. De ontwikkeling van budesonidetabletten met nulde-orde-afgifte voor de behandeling van ileo-colonische inflammatoire darmziekten en vergelijking met huidige, commerciële preparaten. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek.* 2019;4:a1715.

Kernpunten

- Voor een effectieve behandeling met topisch werkzame geneesmiddelen in de darm is het noodzakelijk deze te richten op het gebied dat behandeling vereist.
- *In vitro*- en klinische data laten zien dat de commerciële, orale budesonideformuleringen suboptimaal zijn voor de behandeling van inflammatoire darmziekten in zowel het ileum als colon.
- Een gewenst afgifteprofiel voor de behandeling van ontstekingen in zowel ileum als colon wordt verkregen door de ColoPulse-coating en een tabletkern met gereguleerde afgifte.

Inleiding

De ziekte van Crohn (CD) en colitis ulcerosa (UC) zijn inflammatoire darmziekten (IBD) en

ABSTRACT

Development of novel zero-order release budesonide tablets for the treatment of ileo-colonic inflammatory bowel disease and comparison with formulations currently used in clinical practice

BACKGROUND

In patients with inflammatory bowel disease, the terminal ileum and colon is the most affected region. Oral budesonide is an effective treatment but *in vitro* as well as clinical data suggest that the formulations currently used in clinical practice are suboptimal to treat the entire ileo-colonic region.

OBJECTIVE and DESIGN

The aim of this *in vitro* study was to develop ileo-colonic-targeted zero-order sustained-release tablets containing 3 mg or 9 mg budesonide (ColoPulse 3 mg and 9 mg, respectively).

METHODS

Tablets were tested in a 10 hour gastrointestinal simulation system for site-specific release, zero-order release kinetics ($R^2 \geq 0.95$), release rate, and completeness of release ($\geq 80\%$). Release profiles of the novel formulations were compared with Entocort, Budenofalk, and Cortiment (budesonide MMX).

RESULTS

None of these formulations currently used in clinical practice targeted the entire ileo-colonic region. However, ColoPulse 3 mg and 9 mg were targeted to the ileum, released the entire dose with zero-order release kinetics in the ileo-colonic region, and complied with a 6-month accelerated stability study.

CONCLUSION

Therefore, ColoPulse 3 mg and 9 mg are novel, interesting formulations for the treatment of the entire ileo-colonic region in inflammatory bowel disease.

worden gekenmerkt door perioden van opvlammingen van ontsteking. UC betreft ontsteking van het colon terwijl de ontsteking bij CD in het gehele maagdarmsstelsel (GIT) kan voorkomen. Bij ongeveer 50% van de IBD-patiënten zijn het ileum en colon betrokken [1,2]. De exacte pathogenese is onbekend,

maar verondersteld wordt dat door omgevingsfactoren een afwijkende immuunrespons tegen de commensale microflora ontstaat in patiënten met een genetische gevoeligheid hiervoor. Deze ontsteking geeft aanleiding tot zweren waardoor een grotere blootstelling aan de microflora ontstaat. Hierdoor ontstaat een vicieuze cirkel van de immuunrespons [1,3-5]. Anti-inflammatoire en immunosuppressieve geneesmiddelen zijn derhalve effectief in de behandeling van IBD.

De eerstelijns therapie voor mild-tot-matige CD is orale budesonide. Deze therapie wordt alleen in UC geadviseerd wanneer aminosalicylaatherapie faalt [6,7]. Budesonide is door het grote *first pass*-metabolisme voornamelijk topisch

werkzaam en induceert lokaal een anti-inflammatoire respons. Om lokale budesonideconcentraties in het GIT te verwezenlijken, moet de afgifte gericht en gereguleerd zijn [8-10]. Commerciële preparaten gebruiken verschillende technieken om dit doel te bereiken (tabel 1; [11-13]). Zowel *in vitro*- als klinische data laten zien dat de huidige formuleringen suboptimaal zijn om het hele ileum en colon te behandelen.

De ColoPulse-technologie is een coating die orale formuleringen specifiek kan richten tot het ileum en colon. Dit is aangetoond in zowel *in vitro*- als klinische onderzoeken [14-20].

Het doel van dit *in vitro*-onderzoek was de ontwikkeling

Tabel 1 Overzicht van de huidige, commerciële, orale budesonideformuleringen voor de behandeling van IBD

Formulering	Technologie	Tracht te behandelen	Klinische data	<i>In vitro</i> -data
Entocort 3 mg	met gereguleerde afgifte granulaat gecoat met pH-gevoelige coating (pH-drempel > 5,5)	het ileum en proximale colon	40% geabsorbeerd in het ileum en proximale colon [27]	80-90% afgegeven in jejunum, 10-20% in ileo-colon [28,29]
Budenofalk 3 mg, 9 mg	granulaat gecoat met pH-gevoelige coating (pH-drempel > 6)	het ileum en proximale colon	70% geabsorbeerd in het ileum en proximale colon [30]	95% ineens afgegeven in het distale jejunum en proximale ileum [28]
Cortiment (MMX) 9 mg	tablet met gereguleerde afgifte gecoat met pH-gevoelige coating (pH-drempel > 7)	het hele colon	42% initiële afgifte in het ileum, 96% van de afgegeven dosis geabsorbeerd in colon, maar berekende hoeveelheid afgegeven dosis is variabel en klein [31]	trage en incomplete afgifte, slechts 7-30% afgegeven in het colon [20,29]

IBD: inflammatoire darmziekten, MMX: Multi-Matrix System.

Tabel 2 Gestelde productspecificaties en eisen voor de nieuwe budesonideformuleringen (ColoPulse 3 mg en 9 mg)

Parameter	Eisen
Tabletvorm	biconvex, rond, 9 mm
Ongecoate tabletmassa	300 mg
Gehalte	95-105% gedeclareerde dosis
Gericht tot gehele ileum en colon	≤ 5% afgifte op $t_{240 \text{ min}}$ in GISS (einde gesimuleerd jejunum, begin gesimuleerd ileum)
Afgiftevoldigheid *	≥ 80% afgifte op $t_{600 \text{ min}}$ in GISS (zes uur in gesimuleerd ileo-colon)
Afgiftekinetiek	nulde-orde: $R^2 \geq 0,95$ †
Aangebrachte coating ‡	5 mg/cm ²

Deze eisen gelden ook voor het versnelde stabiliteitsonderzoek (zes maanden bij 40 °C/75% RH).

* Gewenste afgifte was ≥ 80% op $t_{300 \text{ min}}$ in pH 6 voor de ongecoate tabletkernen [32].

† Correlatiecoëfficiënt was arbitrair gezet op ≥ 0,95.

‡ Uitgedrukt als mg Eudragit S100 per cm².

GISS: maag-darmsimulatiesysteem, RH: relatieve luchtvochtigheid.

van budesonidetabletten van 3 mg en 9 mg die specifiek het hele ileum en colon behandelen bij IBD (tabel 2). Deze nieuwe formuleringen werden vergeleken met de huidige, commerciële formuleringen.

Methoden

Onderzoekopzet

Voor een volledige beschrijving van de gebruikte

grondstoffen en experimenten wordt verwezen naar het originele onderzoek [21]. De formulering met het juiste afgifteprofiel en specificaties (tabel 2) werd verkregen door eerst het afgifteprofiel van ongecoate tabletkernen met 9 mg budesonide te optimaliseren in fosfaatbuffer pH 6, de veronderstelde pH van het colon [22-26]. Vervolgens werd 3 mg budesonide aan de formulering toegevoegd. Daarna werden de tabletkernen gecoat met de ColoPulse-coating en werd het

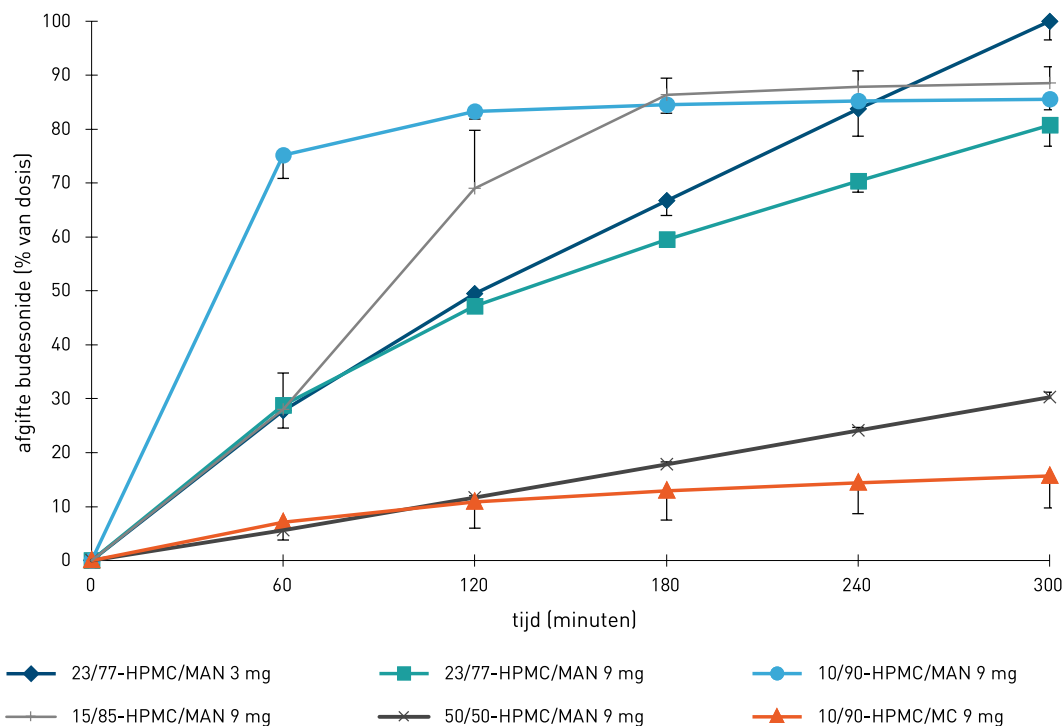
Tabel 3 De componenten van alle ontwikkelde budesonideformuleringen

Formulering	Budesonide (mg)	Hulpstoffen (%)	ColoPulse-coating
10/90-HPMC/MAN 9 mg	9	9,5% HPMC, 89,5% MAN, 1% NSF	-
10/90-HPMC/MC 9 mg	9	9,5% HPMC, 89,5% MC, 1% NSF	-
15/85-HPMC/MAN 9 mg	9	14,5% HPMC, 84,5% MAN, 1% NSF	-
23/77-HPMC/MAN 3 mg	3	22,5% HPMC, 76,5% MAN, 1% NSF	-
23/77-HPMC/MAN 9 mg	9	22,5% HPMC, 76,5% MAN, 1% NSF	-
50/50-HPMC/MAN 9 mg	9	49,5% HPMC, 49,5% MAN, 1% NSF	-
ColoPulse 3 mg	3	22,5% HPMC, 76,5% MAN, 1% NSF	5 mg/cm ²
ColoPulse 9 mg	9	22,5% HPMC, 76,5% MAN, 1% NSF	5 mg/cm ²

ColoPulse-coating is uitgedrukt als mg Eudragit S100 per cm² tabletoppervlak.

HPMC: hydroxypropylmethylcellulose, MAN: mannitol, NSF: natriumstearylfumaraat, MC: microkristallijne cellulose.

Figuur 1 Afgifteprofielen van verschillende tabletkernen in dissolutiemedium van pH 6 (n = 3) *



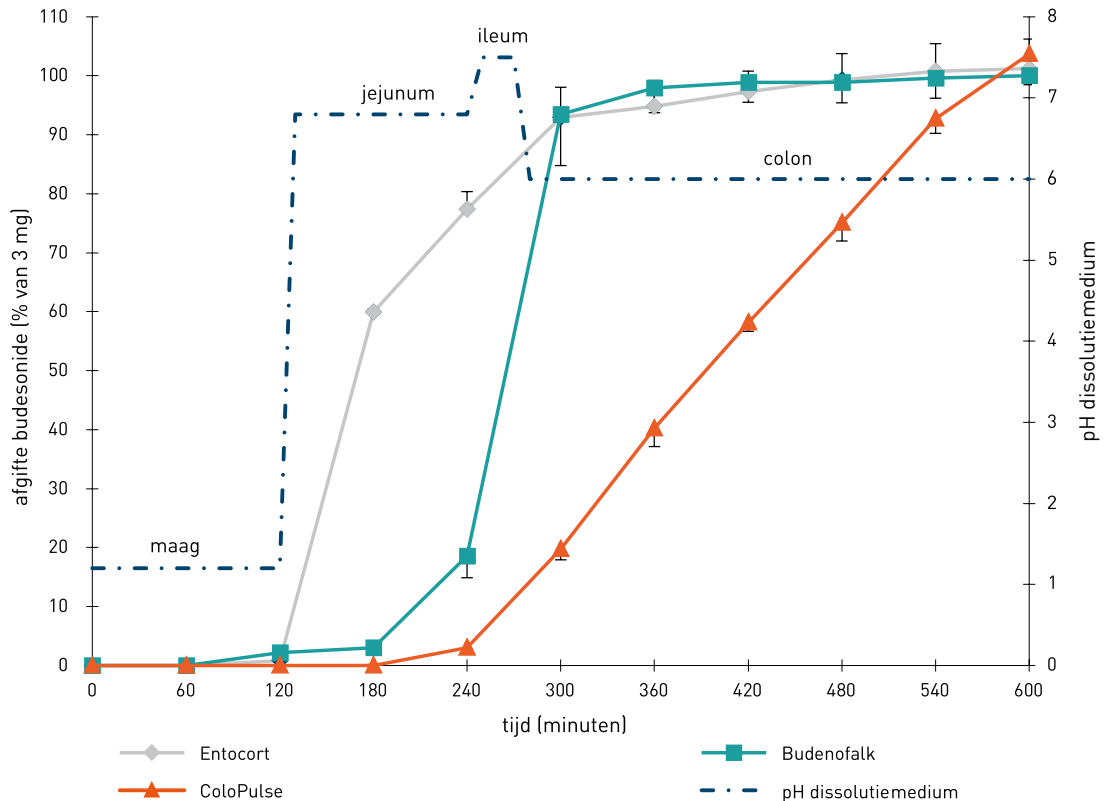
* Afgifte is uitgedrukt als percentage van de dosis (gemiddelde ± standaarddeviatie). Tabel 3 geeft de componenten van de formuleringen weer.

Tabel 4 Samenvatting van de afgifte-eigenschappen van de ontwikkelde budesonideformuleringen

Formulering	R ²	t _{300 min} (%)
10/90-HPMC/MAN 9 mg	0,52	86 ± 2
10/90-HPMC/MC 9 mg	0,886	16 ± 6
15/85-HPMC/MAN 9 mg	0,836	89 ± 3
23/77-HPMC/MAN 3 mg	0,989	100 ± 3
23/77-HPMC/MAN 9 mg	0,954	81 ± 4
50/50-HPMC/MAN 9 mg	1	30 ± 1

De afgifeprofielen zijn weergegeven in figuur 1. t_{300 min} is weergegeven als percentage (gemiddelde ± standaarddeviatie) van de budesonidedosis afgegeven op meetpunt 300 min (n = 3).

R²: correlatiecoëfficiënt.

Figuur 2 Afgifeprofielen van 3 mg Entocort, Budenofalk en ColoPulse in het GISS *

* Voor alle varianten geldt n = 3. De pH-verandering mettertijd is tevens weergegeven. Budesonideafgifte is uitgedrukt als percentage van de dosis (gemiddelde ± standaarddeviatie).

GISS: maag-darmsimulatiesysteem.

afgifeprofiel onderzocht in een maag-darmsimulatiesysteem (GISS) en vergeleken met de commerciële preparaten (tabel 1). Tevens werd een versneld stabiliteitsonderzoek uitgevoerd.

Tabel 3 geeft de samenstelling weer van alle ontwikkelde formuleringen. Hydroxypropylmethylcellulose

(HPMC) werd gebruikt als gelvormer voor de gereguleerde afgifte van budesonide. Mannitol (MAN) en cellulose (MC) werden gebruikt als respectievelijk wateroplosbare en niet-wateroplosbare hulpstoffen. Natriumstearylfumaraat (NSF) werd gebruikt als glijmiddel. De ColoPulse-coating

Tabel 5 Samenvatting van de afgifte-eigenschappen van de budesonideformuleringen die onderzocht werden in het GISS

Formulering	R ²	Maag (%)	Jejunum (%)	Ileum (%)	Colon (%)	Totaal (%)
Entocort 3 mg	0,733	1 ± 0	76 ± 2	16 ± 5	8 ± 4	101 ± 5
Budenofalk 3 mg	0,781	2 ± 2	17 ± 3	74 ± 9	7 ± 3	100 ± 2
ColoPulse 3 mg	0,988	0 ± 0	3 ± 0	17 ± 2	84 ± 3	104 ± 3
Cortiment 9 mg	0,984	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	6 ± 1	6 ± 1
Budenofalk 9 mg	0,798	1 ± 0	12 ± 0	69 ± 7	11 ± 4	93 ± 4
ColoPulse 9 mg	0,98	0 ± 0	2 ± 0	9 ± 1	74 ± 3	85 ± 4

Afgifteprofielen zijn weergegeven in figuur 2 en 3. Budesonideafgifte is uitgedrukt als percentage (gemiddelde ± standaarddeviatie) van de dosis afgegeven in de gesimuleerde maagdarmsgebieden (n = 3).

GISS: maag-darmsimulatiesysteem, R²: correlatiecoëfficiënt.

werd gebruikt om de tabletten te richten tot het ileo-colonische gebied.

GISS

Het GISS simuleert *in vitro* de maagdarmpassage door gebruik te maken van verschillende buffers van verschillende pH's die stapsgewijs aan het dissolutie-medium worden toegevoegd. Het initiële dissolutievolume was 500 mL en het eindvolume was 1000 mL [21,22].

Resultaten

Tabletkernen

Figuur 1 laat de afgifteprofielen zien van de ontwikkelde formuleringen in pH 6 en tabel 4 geeft de afgifte-eigenschappen weer. De afgiftesnelheid kon gereguleerd worden door de hulpstoffen te variëren. De afgifte van 23/77-HPMC/MAN 9 mg voldeed aan de eisen omdat deze compleet (81%) en nulde-orde was (R² = 0,954). Toevoeging van 3 mg budesonide aan deze formulering – 23/77-HPMC/MAN 3 mg – liet tevens een gelijkwaardige, complete (100%) en nulde-orde-afgifte zien (R² = 0,989). Deze formuleringen werden gecoat met de ColoPulse-coating, resulterend in ColoPulse 3 mg en ColoPulse 9 mg.

GISS

Figuur 2 laat de afgifteprofielen zien van ColoPulse 3 mg, Entocort 3 mg en Budenofalk 3 mg en tabel 5 geeft de afgifte-eigenschappen weer. Budesonideafgifte van ColoPulse 3 mg begon in het ileum en budesonide werd volledig afgegeven met nulde-ordekinetiek in het hele ileo-colonische gebied. Van de dosis werd respectievelijk 17% en 84% afgegeven in het ileum en colon. Budesonideafgifte van Entocort 3 mg begon in het jejunum en was niet nulde-orde. Afgifte was compleet (101%), maar slechts 24% werd afgegeven in het ileo-colonische gebied. Budesonideafgifte van Budenofalk 3 mg begon gereguleerd in het jejunum. De afgifte was echter onmiddellijk in het

ileum, waarbij 74% ineens werd afgegeven; er werd geen substantiële afgifte geobserveerd in het colon.

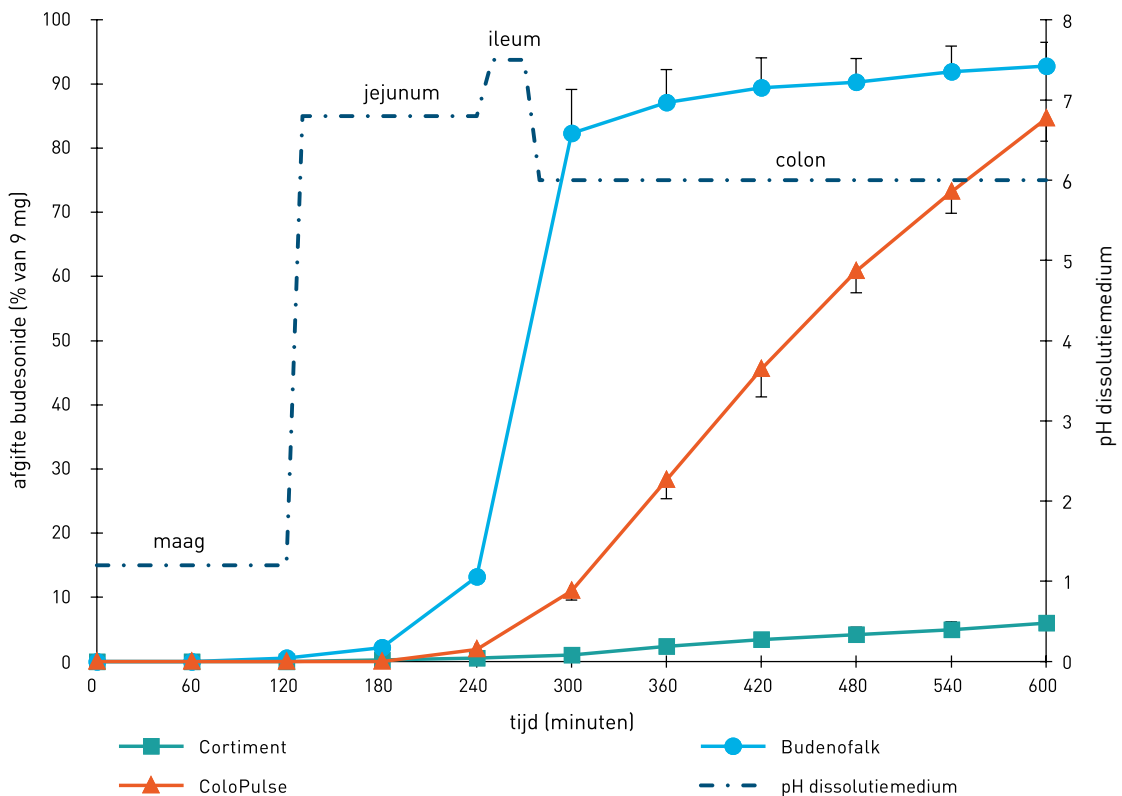
Figuur 3 laat de afgifteprofielen zien van ColoPulse 9 mg, Budenofalk 9 mg en Cortiment 9 mg en tabel 5 geeft de afgifte-eigenschappen weer. Ook de afgifte van ColoPulse 9 mg begon in het ileum, was nulde-orde en compleet. Budenofalk 9 mg had ook een gelijkwaardig afgifteprofiel als de 3 mg-formulering. Cortiment 9 mg had een traag en incompleet afgifteprofiel, alhoewel de afgifte nulde-orde was. Slecht 6% van de dosis werd afgegeven aan het einde van het experiment en 20% na 24 uur in het GISS (gegevens niet getoond).

Versneld stabiliteitsonderzoek

Figuren 4 en 5 laten de afgifteprofielen zien van ColoPulse 3 mg en 9 mg gedurende het versnelde stabiliteitsonderzoek en tabel 6 geeft de afgifte-eigenschappen weer. Beide formuleringen voldeden aan alle eisen voor afgifte en gehalte op t₀, t₃ en t_{6 maanden} (tabel 2).

Beschouwing

ColoPulse 3 mg en 9 mg lieten een gewenst *in vitro*-afgifteprofiel zien met het oog op de behandeling van het ileum en colon. De afgifte uit beide formuleringen was gelijkwaardig en begon in het ileum met een constante, nulde-ordekinetiek totdat de afgifte compleet was. Ook voldeden beide formuleringen aan de eisen van het versnelde stabiliteitsonderzoek. Deze data laten zien dat de ColoPulse 3 mg en 9 mg interessante formuleringen zijn om klinisch te onderzoeken. De formuleringen zijn met name interessant voor linkszijdige UC aangezien de afgiftesnelheid constant was gedurende de passage in het ileum en colon. Linkszijdige UC wordt momenteel behandeld met klysma's en een orale toedieningsvorm verbetert mogelijk de patiëntvriendelijkheid en daarmee de therapietrouw, gezien klysma's zijn geassocieerd met een verlaagde therapietrouw [7].

Figuur 3 Afgifteprofielen van 9 mg Cortiment, Budenofalk en ColoPulse in het GISS *


* Voor alle varianten geldt n = 3. De pH-verandering met tertijs is tevens weergegeven. Budesonideafgifte is uitgedrukt als percentage van de dosis (gemiddelde ± standaarddeviatie).

GISS: maag-darmsimulatiesysteem.

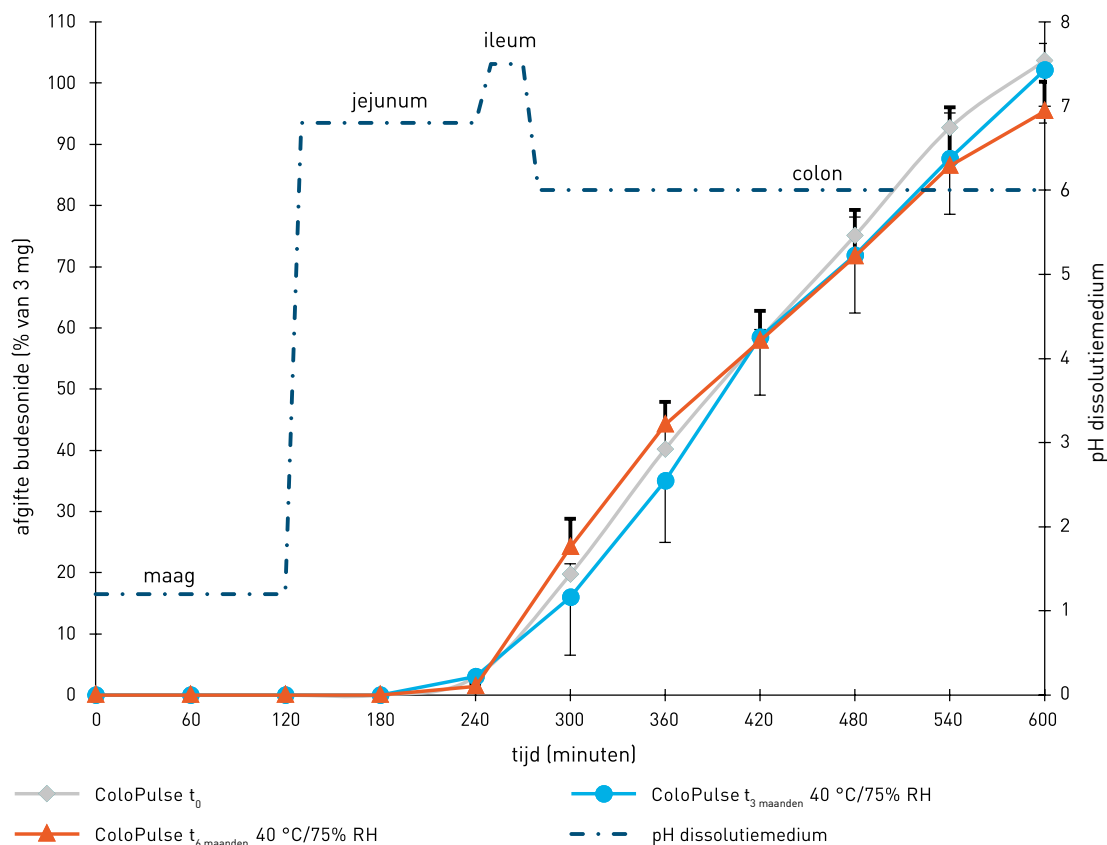
De *in vitro*-data lieten ook zien dat de huidige, commerciële budesonideformuleringen niet geschikt zijn om het hele ileo-colonische gebied te behandelen. Budenofalk 3 mg en 9 mg hadden een gelijkwaardig afgifteprofiel gekenmerkt door substantiële afgifte voor het ileum, waarna het grootste deel van de dosis ineens werd afgegeven in het ileum; afgifte in het colon was verwaarloosbaar. Zowel gelijkwaardige *in vitro*- als klinische data zijn elders beschreven, waardoor deze formulering geschikt is voor de behandeling van het ileum en proximale colon [28,30]. Dit is in overeenstemming met de indicatie.

Het grootste deel van Entocort 3 mg werd afgegeven in het jejunum en slechts een klein deel bereikte het ileum en colon. Deze *in vitro*-data zijn eerder beschreven [28,29]. Klinische data laten echter zien dat 40% van de dosis in het ileum en proximale colon werd geabsorbeerd [27]. Desalniettemin is 40% absorptie in deze delen suboptimaal voor de behandeling van het hele ileo-colonische gebied. Dit suggereert dat Entocort 3 mg geschikt is voor de behandeling van het jejunum, ileum en/of proximale colon, wat deels in overeenstemming is met de indicatie aangezien het niet is geregistreerd voor de behandeling van het jejunum.

De afgifte van Cortiment 9 mg was het traagst en incompleet. Gelijkwaardige *in vitro*-resultaten zijn elders beschreven [29]. Deze formulering bestaat uit lipofiele en hydrofiële componenten (MMX-matrix) om de afgifte te reguleren. Verondersteld wordt dat het zeer lipofiele budesonide in de lipofiele componenten van de tabletkern achterblijft in plaats van oplost in het waterige milieu. Deze veronderstelling wordt ondersteund door data die laten zien dat mesalazine – een goed wateroplosbaar geneesmiddel – wel snel en compleet oplost uit dezelfde MMX-matrix [20].

Cortiment 9 mg tracht het hele colon te behandelen. De langzame, incomplete afgiftesnelheid lijkt onvoldoende om het ontstekingsgebied effectief te behandelen; temeer omdat passagesnelheid in IBD versneld kan zijn. Klinische data laten zien dat in slechts 42% van de gezonde vrijwilligers de afgifte in het ileum begon en dat de geabsorbeerde dosis sterk varieerde en vaak incompleet was [31]. Klinische werkzaamheid is aangetoond in UC, maar in deze studies werd Cortiment 9 mg vergeleken met Asacol, Entocort en placebo [33,34]. De werkzaamheid was bescheiden en afgevraagd kan worden waarom in

Figuur 4 Afgifteprofiel van ColoPulse 3 mg (n = 3) in het GISS op verschillende meetpunten gedurende het versnelde stabiliteitsonderzoek



Budesonideafgifte is uitgedrukt als percentage van de dosis (gemiddelde \pm standaarddeviatie).

GISS: maag-darmsimulatiesysteem, RH: relatieve luchtvochtigheid.

Tabel 6 De afgifte-eigenschappen en gehalten van ColoPulse 3 mg en 9 mg gedurende het versnelde stabiliteitsonderzoek van zes maanden bij 40 °C/75% RH (n = 3)

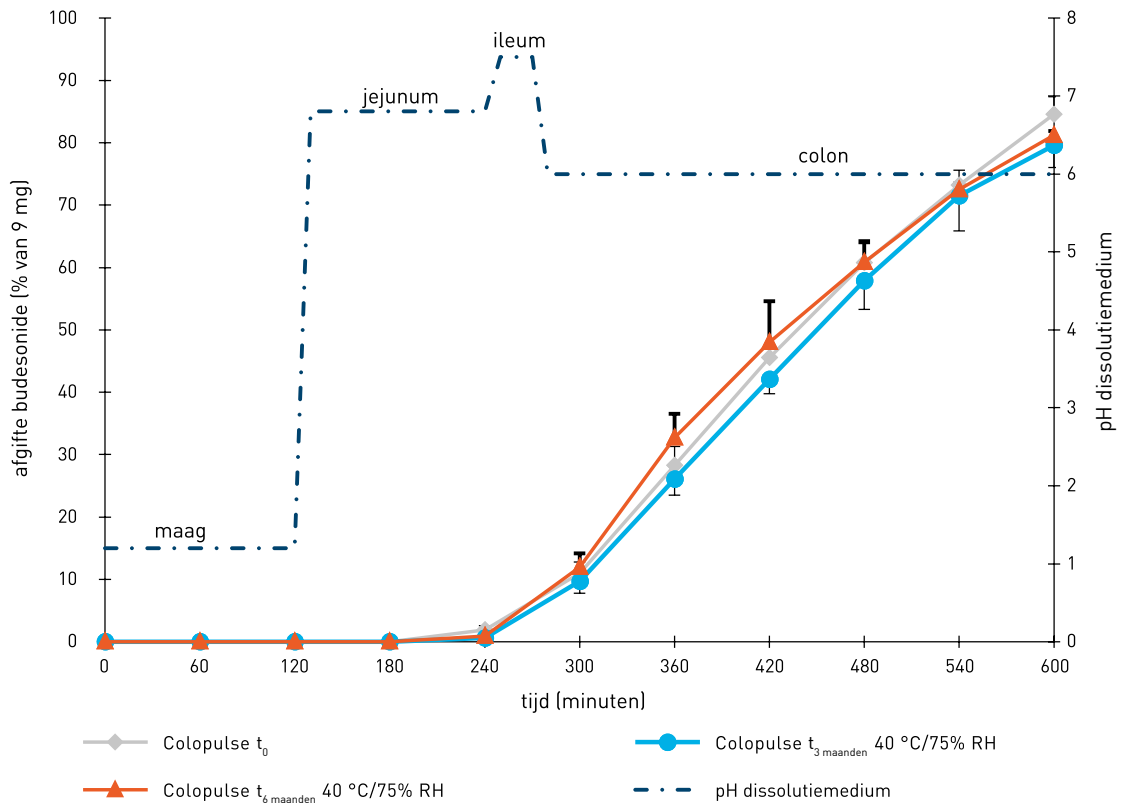
Formulering/meetpunt	Gehalte (%) *	R ²	t _{240 min} (%)	t _{600 min} (%)
3 mg t _{0 maanden}	102 (101-103)	0,988	3 \pm 1	104 \pm 3
3 mg t _{3 maanden}	100 (98-103)	0,984	3 \pm 2	102 \pm 9
3 mg t _{6 maanden}	100 (97-101)	0,984	1 \pm 0	95 \pm 5
9 mg t _{0 maanden}	102 (100-104)	0,98	2 \pm 0	85 \pm 4
9 mg t _{3 maanden}	100 (98-102)	0,975	1 \pm 1	80 \pm 4
9 mg t _{6 maanden}	100 (100-101)	0,979	1 \pm 0	81 \pm 1

t_{240 min}: percentage van budesonidedosis (gemiddelde \pm standaarddeviatie) afgegeven op meetpunt t_{240 min} (einde gesimuleerd jejunum, begin gesimuleerd ileum). t_{600 min}: percentage van budesonidedosis (gemiddelde \pm standaarddeviatie) afgegeven op meetpunt t_{600 min} (einde experiment, zes uur gesimuleerd ileo-colonisch gebied).

* Gemiddelde uitgedrukt als percentage van dosis (bereik).

RH: relatieve luchtvochtigheid, R²: correlatiecoëfficiënt.

Figuur 5 Afgifteprofiel van ColoPulse 9 mg (n = 3) in het GISS op verschillende meetpunten gedurende het versnelde stabiliteitsonderzoek



Budesonideafgifte is uitgedrukt als percentage van de dosis (gemiddelde \pm standaarddeviatie).

GISS: maag-darmsimulatiesysteem, RH: relatieve luchtvochtigheid.

deze studies Cortiment 9 mg werd vergeleken met een lage dosis Asacol – afwijkend van Cochrane-richtlijnen – of een budesonideformulering met een volledig ander afgifteprofiel (figuren 2 en 3; [11,35,36]). Deze formulering lijkt derhalve suboptimaal te zijn voor de behandeling van het hele terminale ileum en colon.

Het GIT is zeer complex en wordt sterk beïnvloed door vele factoren zoals de microflora, leeftijd, geslacht, ziekten, geneesmiddelen en voeding. Passagetijd en compositie van de maag-darmvloeistoffen – en daarmee ook de pH – is zeer variabel [23-26,37-40]. Dit maakt het onmogelijk om de maag-darmpassage accuraat te simuleren met een *in vitro*-model. Derhalve is onze studie gelimiteerd, omdat er gebruik werd gemaakt van een simpel *in vitro*-model.

Dit model weerspiegelt niet accuraat het complexe GIT. Een dergelijk model is echter goed inzetbaar tijdens de eerste fase van formuleringsonderzoek om algemene vergelijkingen te maken.

Conclusie

Gebaseerd op *in vitro*-data zijn de ColoPulse 3 mg en 9 mg nieuwe en interessante budesonideformuleringen voor de behandeling van het hele ileo-colonische gebied in IBD en zijn ze potentieel beter dan commercieel beschikbare budesonideformuleringen voor de behandeling van linkszijdige UC. ■

Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.