

University of Groningen

ColoPulse tablets in inflammatory bowel disease

Maurer, Marina

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Maurer, M. (2017). *ColoPulse tablets in inflammatory bowel disease: Formulation, potential application and evaluation*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting

ColoPulse toedieningsvormen zijn tabletten of capsules die omhuld zijn met een extra coating-laag die gevoelig is voor de zuurgraad (pH) van het maag-darmkanaal. Ze zijn ontworpen om op een gecontroleerde manier geneesmiddelen in verderop gelegen delen van de darmen af te geven. Door de speciale coating blijven ze heel in de maag en in het eerste deel van het maag-darmkanaal, omdat de pH op deze plaatsen relatief laag is. De pH neemt vervolgens toe tot 7,5 op de plaats waar de dunne darm overgaat in de dikke darm (het colon) en gaat daarna weer omlaag. De ColoPulse coating is zo ontworpen dat deze opengaat bij een pH vanaf 7,0 waarna vervolgens het geneesmiddel in de buurt van het colon vrijkomt. Een desintegratiemiddel in de coating zorgt ervoor dat het geneesmiddel sneller vrijkomt dan normaal.

De meeste tabletten bevatten geen coating en vallen al in de maag uit elkaar. Het geneesmiddel wordt dan direct in het bloed wordt opgenomen en bereikt het laatste deel van de darmen nauwelijks. Als het laatste deel van de darm toch bereikt moet worden, gebeurt dit meestal door middel van een infuus met daarin het geneesmiddel. Een deel van het geneesmiddel komt dan via de bloedbaan alsnog op de juiste plek terecht. Door ColoPulse tabletten te gebruiken, zouden mogelijk ziektes waarvoor nu alleen behandeling met een infuus beschikbaar is ook met tabletten behandeld kunnen worden. Hierdoor komt er meer werkzame stof op de juiste plek en zou de kans op bijwerkingen op andere plaatsen af kunnen nemen. Daarnaast zijn tabletten over het algemeen prettiger voor de patiënt dan een infuus.

Patiënten met chronische darmontstekingen zoals de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn een groep waarvoor ColoPulse tabletten interessant zouden kunnen zijn. Hun behandeling kan uit diverse geneesmiddelen bestaan, maar een deel van hen krijgt een infuus met daarin het antilichaam infliximab. Infliximab remt de werking van het eiwit TNF-alfa dat een rol kan spelen bij ontstekingen en wordt iedere acht weken toegediend. Hierdoor worden de ontstekingen meestal rustiger. Aan de behandeling met infliximab kunnen ook nadelen zitten. Zo kunnen er infusie-reacties optreden en kan het lichaam antistoffen tegen infliximab maken, waardoor infliximab minder goed werkt. Daarnaast moet de patiënt voor deze behandeling steeds naar het ziekenhuis. Het zou dus een verbetering zijn als infliximab als tablet toegediend zou kunnen worden en de werkzame stof direct op de plek zou komen waar het nodig is, zodat het immuunsysteem minder makkelijk antistoffen tegen infliximab zal maken.

In dit proefschrift worden verschillende onderzoeken beschreven. Deze onderzoeken zijn er uiteindelijk allemaal op gericht om de behandeling van patiënten met chronische darmontstekingen te verbeteren, maar de weg er naar toe is lang. In dit proefschrift worden voornamelijk de farmaceutische aspecten

die van belang zijn voor het ontwikkelen en het testen van ColoPulse tabletten beschreven. Daarnaast ligt de focus op één specifiek geneesmiddel, het antilichaam infliximab.

Hoofdstuk 2 beschrijft een onderzoek waarin de invloed van verschillende factoren op het afgiftepatroon van een ColoPulse tablet systematisch wordt onderzocht. Hierdoor kan het ontwikkelen van ColoPulse tabletten in de toekomst efficiënter verlopen. Uit eerder onderzoek was al bekend dat er van zure stoffen slechts weinig vrijkomt wanneer zij worden verwerkt in ColoPulse tabletten. Mogelijk zijn er nog meer factoren die invloed hebben op de afgifte uit een ColoPulse tablet. Daarom is een aantal factoren op systematische wijze volgens een “quality by design” aanpak onderzocht: pKa van de werkzame stof, de dikte van de coating, tijd blootstelling aan pH 6,8 en type coatvloeistof. Daarnaast is het effect van een 2,7 mg/cm² hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) coating tussen de tabletkern en de ColoPulse coating bestudeerd. Om het afgifteprofiel vast te kunnen stellen, is naar een aantal uitkomsten gekeken. Hiervoor is een verkorte versie van het gastro-intestinaal simuleringssysteem (GISS) gebruikt. Dit is een laboratoriumopstelling waarin zuurgraad en passagetijden van het maag-darmkanaal in vier fases nagebootst worden. Op basis van de resultaten bleek aceton de voorkeur te hebben boven ethanol als coatvloeistof. De extra HPMC coating bleek niet het gewenste effect te hebben. Verder werd geconcludeerd dat zwak zure, neutrale en zwak basische stoffen het meest geschikt zijn om te verwerken in een ColoPulse tablet en dat er nog meer onderzoek nodig is naar stoffen met een pKa van 3-6.

In hoofdstuk 3 wordt de ontwikkeling van een ColoPulse infliximab tablet beschreven. Deze tabletten zijn gemaakt vanuit het poeder voor infusie Remicade®. Voordat de tabletten werden geslagen is infliximab gestabiliseerd door infliximab samen met inuline te vriesdrogen zodat er een suikerglas ontstond. Vervolgens is de houdbaarheid van deze tabletten gedurende 16 maanden bij drie verschillende bewaarcondities onderzocht. Omdat infliximab een complex eiwit is, zijn er meer stabiliteitstesten nodig dan gebruikelijk bij de ontwikkeling van een tablet. Na 4 maanden was er geen verschil in gehalte, biologische activiteit of structuur tussen de verschillende bewaarcondities. Na 16 maanden bewaren bij 25°C, 60% relatieve luchtvochtigheid in een gesloten flacon was de biologische activiteit van de tablet 83% ten opzichte van een infliximab standaard. Tabletten die bewaard werden in een open flacon waren minder stabiel evenals tabletten die bewaard werden bij 40°C, 75% relatieve luchtvochtigheid in een open flacon (respectievelijk 73% en 12% biologische activiteit na 16 maanden). Geconcludeerd werd dat de ontwikkeling van ColoPulse infliximab tabletten technisch haalbaar is. Wel is er nog optimalisatie van bewaarcondities en verpakkingsmateriaal nodig.

In hoofdstuk 4 wordt een farmacokinetiek studie met infliximab beschreven. Deze studie is uitgevoerd omdat ColoPulse infliximab tabletten bedoeld zijn voor patiënten met chronische darmontstekingen in het colon. Bij ziekte op andere plaatsen zal de intraveneuze behandeling nog steeds noodzakelijk zijn. In de praktijk wordt infliximab in vaste doseringen en vaste intervallen toegediend. Omdat infliximab een duur geneesmiddel is, is het wenselijk dat het zo optimaal mogelijk gebruikt wordt. Daarnaast kunnen patiënten antilichamen tegen infliximab ontwikkelen, waardoor het minder goed werkt. In dit onderzoek is daarom gekeken of het mogelijk is om een model te ontwikkelen op basis van gemeten bloedspiegels van 42 patiënten waarmee de dosis en het doseer-interval van infliximab geoptimaliseerd kunnen worden en waarmee daarnaast dalspiegels die gerelateerd zijn aan respons voorspeld kunnen worden. Over het algemeen wordt aangehouden dat de dalspiegel minimaal 3,0 mg/L moet zijn. Op basis van het ontwikkelde model kan geconcludeerd worden dat het voor patiënten zonder antilichamen tegen infliximab mogelijk kan zijn om het infuus iedere twaalf weken te krijgen in plaats van iedere acht weken. De voorspelde dalspiegels waren bij het grootste deel van de vrouwelijke patiënten > 3,0 mg/L, namelijk 81% bij een interval van 12 weken en 92% bij een interval van 8 weken. Voor mannen was dit 56% versus 67%. Omdat bij een deel van de patiënten geen ziekteactiviteit aanwezig was, maar wel dalspiegels < 3,0 mg/L, is het advies om een daadwerkelijk aanpassing van dosering of doseerinterval altijd op basis van ziekteactiviteit uit te voeren. Het ontwikkelde model laat zien dat het mogelijk is om doseeradvies op basis van bloedspiegels te geven, maar het moet worden bevestigd in een prospectieve studie op basis van de gangbare ziekteactiviteit parameters calprotectine of door middel van een endoscopie.

In hoofdstuk 5 wordt een klinisch onderzoek beschreven naar de haalbaarheid van een nieuwe methode om met behulp van twee stabiele isotopen van ureum in één dag het afgifte profiel van colon-specifieke toedieningsvormen te kunnen bepalen. In eerdere studies werd alleen ¹³C-ureum gebruikt en werd afgifteprofiel van een gecoate en een ongecoate ColoPulse capsule op twee verschillende dagen vergeleken. Door ¹⁵N₂-ureum in een ongecoate capsule tegelijk in te nemen met ¹³C-ureum in een ColoPulse capsule kan deze studie op één dag worden uitgevoerd, waardoor kosten en belasting van de proefpersoon omlaag gaan en de betrouwbaarheid wordt vergroot. Dit werkt als volgt: als ¹³C-ureum in het colon vrijkomt, wordt het door bacteriën die alleen daar aanwezig zijn gefermenteerd, opgenomen in bloed en vervolgens als ¹³CO₂ uitgedemd. ¹³C-ureum wat eerder in het maagdarmkanaal vrijkomt, wordt niet gefermenteerd, opgenomen in het bloed en vervolgens uitgescheiden via de urine. Dit laatste geldt voor ¹⁵N₂-ureum in een ongecoate capsule. In deze studie werden de haalbaarheid van deze methode getest in vier gezonde

vrijwilligers. De ratio 13C/15N verschilde initieel tussen de proefpersonen maar bleef constant tussen 12 en 24 uur na inname van de capsules. De hoeveelheid 13C die werd teruggevonden in urine was in alle gevallen veel lager dan de hoeveelheid 15N (11,9% versus 73,1%). De ratio 13C/15N vanaf twaalf uur na inname van de capsules kon gebruikt worden om de vrijgekomen hoeveelheid op $t = 24$ uur te voorspellen. Door combinatie van ademmonsters en één urinemonster kan in principe voldoende informatie worden verkregen om orale colon-specifieke toedieningsvormen te evalueren met daarbij een reductie van kosten en monsters van tenminste 50%.

In hoofdstuk 6 wordt een studie beschreven waarin meer onderzoek gedaan is naar het verband tussen afgifte van een ColoPulse tablet en de pH van het maag-darmkanaal van een proefpersoon. Afgifte vanuit een ColoPulse tablet start wanneer een pH van 7,0 is bereikt. Dit is in eerdere studies, waaronder de studie zoals beschreven in hoofdstuk 5, onderzocht met behulp van stabiele isotopen. Door deze gegevens te koppelen aan data over de pH, kan een nog completer beeld van het functioneren van ColoPulse tabletten worden verkregen. De pH van het maag-darmkanaal kan worden gemeten door middel van een speciale capsule, het IntelliCap systeem®. Deze capsule meet na inslikken iedere 10 seconden de pH. De data worden vervolgens doorgezonden naar een ontvanger. In deze studie namen in totaal 12 proefpersonen gelijktijdig een ColoPulse tablet met 13C-ureum en een IntelliCap® capsule in. Vervolgens werden de 13C-ureum data vergeleken met de pH data. Hieruit bleek dat het tijdstip van de afgifte vanuit de ColoPulse tablet (5:31 uur na inname) gelijk was aan het tijdstip waarop de IntelliCap® het colon bereikte (5:42 uur, $p=0.903$). Op basis van deze gecombineerde data kan geconcludeerd worden dat de afgifte vanuit een ColoPulse tablet daadwerkelijk plaatsvindt in het colon.

Mogelijk is de afgifte vanuit een ColoPulse tablet anders bij patiënten met chronische darmontstekingen dan bij gezonde vrijwilligers. Tot nu toe is het afgiftepatroon van ColoPulse tabletten en capsules alleen maar onderzocht in gezonde vrijwilligers. Verder was de tijd tussen inname van een ColoPulse tablet en een ontbijt altijd tenminste drie uur. Dit is niet praktisch in het dagelijks leven. In hoofdstuk 7 worden de resultaten van een studie in gezonde vrijwilligers en patiënten beschreven. In deze studie werd gebruik gemaakt van ColoPulse tabletten met 13C-ureum en ongecoate tabletten met 15N₂-ureum zoals beschreven in hoofdstuk 5. Op dag 1 werden de ColoPulse tabletten ingenomen en een uur daarna kregen de proefpersonen een zelf gekozen ontbijt. Op dag 2 kregen de proefpersonen 3 uur na inname van de tabletten een gestandaardiseerd ontbijt net als in vorige onderzoeken. Er werd geen verschil gevonden tussen gezonde vrijwilligers en patiënten met de ziekte van Crohn wanneer gekeken werd naar de hoeveelheid vrijgekomen 13C-ureum. Er was

geen verschil in hoeveelheid vrijgekomen ureum tussen gezonde vrijwilligers en patiënten met de ziekte van Crohn. Verder was er geen verschil in hoeveelheid vrijgekomen ureum bij een zelf gekozen ontbijt na 1 uur en een gestandaardiseerd ontbijt na 3 uur. Dit gold zowel voor gezonde vrijwilligers (75,5% versus 83,4%, $p=0,077$) als voor patiënten met de ziekte van Crohn (90,2% vs 91,4%, $p=0,618$). Wel was er een aantal, klinisch niet-relevante, verschillen in afgifte tussen beide groepen, die vooral gerelateerd zijn aan het feit dat voedsel de passagetijd van het maag-darmkanaal beïnvloedt.

In dit proefschrift zijn verschillende onderzoeken beschreven die allemaal een bijdrage leveren aan de farmaceutische en klinische ontwikkeling van ColoPulse tabletten met daarbij een focus op inflammatoire darmziekten. De resultaten van deze onderzoeken hebben de ontwikkeling van een infliximab tablet als alternatief voor parenterale toediening een stap dichterbij gebracht. Vanaf dit punt is nu gestart met de voorbereidingen voor een klinische studie om te onderzoeken of de veronderstelling dat infliximab tabletten in ieder geval even goed werken als een infuus inderdaad klopt.

