

Aus dem Institut für Pharmakologie
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

Prof. Dr. Mladen V. Tzvetkov

Auswirkungen der Körperposition auf die Magenentleerung
und Pharmakokinetik von oralen Arzneiformen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doctor medicinae

(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2023

vorgelegt von Marthe Maria Rosenbaum

geboren am 16. April 1998 in Herne

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter: Prof. Dr. Mladen V. Tzvetkov

2. Gutachter: Prof. Dr. Anne Seidlitz

Ort: Greifswald

Datum der Disputation: 02. November 2023

Zusammenfassung

Kenntnisse über die Physiologie des humanen GITs und dessen Einfluss auf orale Arzneiformen sind essenziell für die Sicherheit der Pharmakotherapie. Das Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss unterschiedlicher Körperpositionen auf das Anfluten von Koffein als Modell für eine Substanz der BCS Klasse I bei der Einnahme als Tablette und Kapsel sowie die Magenentleerung des mitgetrunkenen Wassers zu untersuchen und untereinander zu vergleichen. Die Erhebung der Daten erfolgte durch Speichelproben von 12 gesunden Probanden nach Einnahme von jeweils 240 mL Wasser zusammen mit einer Koffein enthaltenden Eiskapsel als Markierung für das Wasser, sowie je einer ebenfalls Koffein enthaltenden Hartkapsel und einer Tablette in aufrechter Körperposition, Rückenlage, Rechts- und Linksseitenlage im Crossover-Design. Zur Unterscheidung wurde für die Eiskapsel $^{13}\text{C}_3$ -isotopenmarkiertes Koffein, für die Kapsel $^{13}\text{C}_1$ -isotopenmarkiertes Koffein und für die Tablette natürliches (^{12}C) Koffein verwendet.

Die Magenentleerung von Wasser im nüchternen Zustand ist abhängig von dem hydrostatischen Druck, der auf den Pylorus drückenden Wassersäule. Abhängig von der Körperposition wird demnach unterschiedlich viel zusätzliche mechanische Arbeit des Magens benötigt, um das Wasser gegen die Schwerkraft zu transportieren. Da diese Arbeit in allen Positionen in Abhängigkeit des MMC ohnehin durch aktive Kontraktionen und Motilität aufgebracht wird, ist bei zusätzlich vorliegendem hydrostatischen Druck die Wasserentleerung schneller. Die Magenentleerung von Wasser ähnelt sich in aufrechter Körperposition und Rechtsseitenlage, da in diesen Körperpositionen keine zusätzliche mechanische Arbeit benötigt wird, um das Wasser gegen die Schwerkraft zu transportieren. Im Gegensatz dazu entleert der Magen in Rückenlage und in Linksseitenlage langsamer Wasser, da in diesen Körperpositionen das Wasser gegen die Schwerkraft aus dem Pylorus herausgedrückt werden muss. So war in Linksseitenlage statistisch signifikant die AUC_{0-61} um 25% und die C_{max} um 18% kleiner als in aufrechter Körperposition. Auch in Rückenlage war die AUC_{0-61} und die C_{max} im Trend kleiner als in aufrechter Körperposition. Das durchschnittliche t_{max} wurde in Rückenlage und Linksseitenlage im Trend erst später erreicht.

Die Ergebnisse der Tablette und Kapsel spiegelten größtenteils die Ergebnisse der Wasserentleerung wider, wodurch die enorme Bedeutung der Magenentleerung als geschwindigkeitsbestimmender Schritt der Pharmakokinetik verschiedener schnell zerfallender Darreichungsformen abermals belegt wurde. Die durchschnittliche AUC_{0-61} in

Linksseitenlage war um 33% und statistisch signifikant kleiner als in aufrechter Körperposition. Auch die AUC_{0-61} in Rechtsseitenlage war signifikant größer als in Linksseitenlage. Im Trend wurde das durchschnittliche t_{max} nach Einnahme der Hartkapsel in Linksseitenlage erst später erreicht und das durchschnittliche C_{max} war kleiner. Im Trend flutete die Hartkapsel in Rückenlage langsamer an als in aufrechter Körperposition und Rechtsseitenlage und schneller als in Linksseitenlage.

Die Tablette flutete, im Gegensatz zur Magenentleerung von Wasser, im Trend geringgradig schneller in Rechtsseitenlage an als in aufrechter Körperposition. Der Grund für diese besonders schnelle Wirkstoffanflutung in Rechtsseitenlage war vermutlich, dass die Tablette direkt ins Antrum fiel, aufgrund der Motilität dort schneller desintegrierte oder sogar in den Dünndarm entleert wurde, was wiederum zu noch steileren Profilen führte. Statistisch war die durchschnittliche AUC_{0-61} dementsprechend in Rechtsseitenlage signifikant größer als in Rücken- und Linksseitenlage. Auch die maximal erreichte Konzentration (C_{max}) war statistisch signifikant höher in Rechtsseitenlage als in Linksseitenlage. Die AUC_{0-61} in Linksseitenlage war ebenfalls statistisch signifikant um durchschnittlich 41% kleiner als in aufrechter Körperposition. Das durchschnittliche t_{max} wurde in Rücken- und Linksseitenlage im Trend später erreicht als in aufrechter Körperposition und Rechtsseitenlage.

Die Daten der Studie zeigten, dass auch die Lag time von Darreichungsformen körperpositionsabhängig waren. Statistisch war die durchschnittliche Lag time nach Einnahme der Tablette in Rechtsseitenlage signifikant kürzer als in Linksseitenlage.

Die Daten zeigten außerdem, dass die Körperposition vor allem für Darreichungsformen mit langer Desintegrationszeit einen wichtigen Einflussfaktor auf das Anflutungsverhalten hatte, da zum Zeitpunkt des Starts der Desintegration bereits vermehrt Wasser aus dem Magen entleert wurde. Besonders bei schlechter löslichen Arzneistoffen könnte demnach der Einfluss der Körperposition noch deutlich gravierender ausfallen. Die Daten zeigten dennoch, dass auch gut lösliche Arzneistoffe teilweise über Stunden im Magen verweilen und zu Doppelpeaks führen können.

Für biopharmazeutische Modellierungen, wie beispielsweise PBPK Modelle, ist der Unterschied zwischen der Magenentleerung in aufrechten Körperposition und in Rückenlage besonders von Bedeutung, da die Modelle häufig auf MRT Daten basieren, welche in Rückenlage akquiriert werden. Die durchschnittliche AUC_{0-61} nach Einnahme der Hartkapsel war in aufrechter Körperposition um 24% größer als in Rückenlage. Die durchschnittliche

AUC_{0-61} nach Einnahme der Tablette war in aufrechter Körperposition um 52% größer als in Rückenlage. Da die im Rahmen dieser Arbeit gemessenen Unterschiede den potenziell enormen Einfluss der Körperposition für Modellierungen bei der Arzneimittelentwicklung sowie für die klinische Praxis mit liegenden Patienten unterstreichen, ist eine weitere Abklärung des Einflusses der Körperposition unter anderem auch im postprandialen Zustand empfehlenswert.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis.....	8
Tabellenverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis.....	13
1 Einleitung.....	14
2 Theorie.....	15
2.1 Grundlagen des Gastrointestinaltraktes	15
2.1.1 Embryologie, Anatomie und Physiologie des Magens.....	15
2.1.2 Darm	18
2.2 Resorption von Arzneistoffen und BCS System	18
2.3 Oral eingenommene Arzneiformen und ihre Dichte.....	19
2.4 Modellarzneistoff Koffein.....	20
2.5 Isotopenmarkierte Substanzen in der Medizin	23
2.6 LC-MS/MS.....	24
3 Zielstellung	26
4 Material und Methoden	27
4.1 Vehikel mit pharmakologischer Markersubstanz	27
4.1.1 Eiskapsel.....	27
4.1.2 Hartkapsel.....	29
4.1.3 Tablette.....	31
4.2 Studiendesign und Randomisierung	32
4.3 Ethik.....	33
4.3.1 Ethische Aspekte.....	33
4.3.2 Ethikkommission.....	34
4.3.3 Probandenversicherung	35
4.3.4 Datenschutz	35
4.4 Pharmakokinetischer Studientag	35
4.5 LC-MS/MS.....	38
4.6 Statistische Auswertung der pharmakokinetischen Studientage	39

4.7	MRT.....	40
4.7.1	Radiologischer Studientag.....	40
4.7.2	Auswertung der MRT-Daten.....	43
4.8	Probandenauswahl	43
5	Ergebnisse.....	45
5.1	Allgemeines.....	45
5.2	Wasserentleerung	47
5.3	Hartkapsel	51
5.4	Tablette	55
5.5	Körperpositionen	60
5.5.1	Aufrechte Körperposition.....	61
5.5.2	Rückenlage	62
5.5.3	Rechtsseitenlage.....	63
5.5.4	Linksseitenlage	64
6	Diskussion	66
6.1	Magenentleerung von Wasser	68
6.2	Magenentleerung der Hartkapseln und der Tabletten.....	71
6.3	Ausblick.....	79
7	Schlussfolgerung.....	83
8	Literaturverzeichnis	84
9	Anhang	92
9.1	Verwendete Geräte und Chemikalien.....	92
9.2	Teilnahmebedingungen an der klinischen Studie	94
9.3	Ergebnistabellen.....	96
9.4	Einzelprofile.....	101

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Embryonale Magendrehung und Magenkipfung	15
Abbildung 2: Schematischer Magen mit Beschriftung	16
Abbildung 3: Biopharmazeutisches Klassifikationssystem	19
Abbildung 4: Strukturformel von ¹² C-Koffein	22
Abbildung 5: Strukturformeln der drei Koffeinspezies	24
Abbildung 6: Aufbau Triple-Quadrupol-Massenspektrometer	24
Abbildung 7: Silikon-Negativ für die Herstellung der Eiskapsel	28
Abbildung 8: Links: hohle Eiskapsel ohne Koffeinfüllung. Rechts: fertige Eiskapsel	29
Abbildung 9: Befüllte Hartkapsel (A) und Tablette von oben (B) und der Seite (C) fotografiert.	30
Abbildung 10: Die vier untersuchten Körperpositionen	37
Abbildung 11: Trapezregel	39
Abbildung 12: Schnittebenen durch den humanen Körper	42
Abbildung 13: Gemittelte Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven mit Standardabweichung nach Einnahme der Eiskapsel	46
Abbildung 14: Spaghetti-Plots aller Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven nach Einnahme der Eiskapsel	47
Abbildung 15: Gemittelte Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven nach Einnahme der Eiskapsel (¹³ C ₃ -Koffein) in aufrechter Körperposition (A), in Rückenlage (B), in Rechtsseitenlage (C) und in Linksseitenlage (D) (n=12).	48
Abbildung 16: AUC ₀₋₆₁ und t _{max} nach Einnahme der Eiskapsel	50
Abbildung 17: Spaghetti-Plots aller Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven nach Einnahme der Hartkapsel	51
Abbildung 18: Gemittelte Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven nach Einnahme der Hartkapsel	52
Abbildung 19: AUC ₀₋₆₁ und t _{max} nach Einnahme der Hartkapsel	54

Abbildung 20: Spaghetti-Plots aller Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven nach Einnahme der Tablette	55
Abbildung 21: Gemittelte Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven nach Einnahme der Tablette	56
Abbildung 22: Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven von Proband 9 nach Einnahme der Tablette in Rechtsseitenlage (links) und von Proband 4 nach Einnahme der Tablette in Linksseitenlage (rechts).	58
Abbildung 23: AUC_{0-61} und t_{max} nach Einnahme der Tablette	59
Abbildung 24: Gemittelte Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven	60
Abbildung 25: AUC_{0-61} und t_{max} in aufrechter Körperposition.....	61
Abbildung 26: AUC_{0-61} und t_{max} in Rückenlage.....	62
Abbildung 27: AUC_{0-61} und t_{max} in Rechtsseitenlage	63
Abbildung 28: AUC_{0-61} und t_{max} in Linksseitenlage	65
Abbildung 29: Physikalische Definition mechanische Arbeit.....	68
Abbildung 30: Schematischer Magen mit Flüssigkeitsfüllung	69
Abbildung 31: Transversale T2 gewichtete MRT-Bildgebung des Magens	69
Abbildung 32: Schematischer Magen mit möglicher Position der eingenommenen Hartkapsel und Tablette	72
Abbildung 33: MRT-Bildgebung des Magens mit Auslöschungsartefakt der Tablette	74
Abbildung 34: Schematischer Magen in Rechtsseitenlage mit verschiedenen Tablettenpositionen	76
Abbildung 35: Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven des Probanden 1	101
Abbildung 36: Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven des Probanden 2	102
Abbildung 37: Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven des Probanden 3	102
Abbildung 38: Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven des Probanden 4	103
Abbildung 39: Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven des Probanden 5	103
Abbildung 40: Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven des Probanden 6	104
Abbildung 41: Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven des Probanden 7	104

Abbildung 42: Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven des Probanden 8	105
Abbildung 43: Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven des Probanden 9	105
Abbildung 44: Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven des Probanden 10	106
Abbildung 45: Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven des Probanden 11	106
Abbildung 46: Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven des Probanden 12	107

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Durchschnittliche Koffeingehälter in Lebensmitteln	21
Tabelle 2: Zusammensetzung Eiskapsel	27
Tabelle 3: Zusammensetzung Hartkapsel	30
Tabelle 4: Zusammensetzung Tablette	31
Tabelle 5: Definierte Körperpositionen für die pharmakokinetischen Studienarme	32
Tabelle 6: Definierte Körperposition für die radiologischen Studientage	33
Tabelle 7: Ablauf eines pharmakokinetischen Studientags	36
Tabelle 8: Ablauf eines radiologischen Studientages	41
Tabelle 9: Sequenz-Parameter	41
Tabelle 10: Probandendaten.	44
Tabelle 11: Fehlende Daten durch Fehler der LC-MS/MS-Analytik und vergessene Speichelproben.	45
Tabelle 12: Pharmakokinetische Parameter nach Einnahme der Eiskapsel	49
Tabelle 13: Pharmakokinetische Parameter nach Einnahme der Hartkapsel	53
Tabelle 14: Pharmakokinetische Parameter nach Einnahme der Tablette.....	57
Tabelle 15: Pharmakokinetische Parameter in aufrechter Körperposition	61
Tabelle 16: Pharmakokinetische Parameter in Rückenlage	62
Tabelle 17: Pharmakokinetische Parameter in Rechtsseitenlage	63
Tabelle 18: Pharmakokinetische Parameter in Linksseitenlage	64
Tabelle 19: Gesamtübersicht der erhobenen, statistisch signifikanten Unterschiede	67
Tabelle 20: Verwendete Geräte.	92
Tabelle 21: Verwendete Chemikalien.....	93
Tabelle 22: Gesamtübersicht aller AUC ₀₋₆₁ -Werte	96
Tabelle 23: Gesamtübersicht aller t _{max} -Werte	97

Tabelle 24: Gesamtübersicht aller C_{\max} -Werte.....	98
Tabelle 25: Gesamtübersicht aller Lag time-Werte	99
Tabelle 26: Gesamtübersicht aller $AUC_{0-\text{last}}$ -Werte	100

Abkürzungsverzeichnis

AMG	Arzneimittelgesetz
APCI	Atmospheric Pressure Chemical Ionisation
AUC	Fläche unter der Kurve
BCS	Biopharmazeutisches Klassifizierungssystem
C_{\max}	Maximalkonzentration
EFSA	European Food Safety Administration
ESI	Elektrospray Ionisation
FDA	Food and Drug Administration
FDDS	floating drug delivery systems
GIT	Gastrointestinaltrakt
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
k_e	Eliminationskonstante
LC	Flüssigchromatographie
LLOQ	Lower Limit of Quantification
MMC	Migrating Motor Cycle
MPG	Medizinproduktegesetz
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Massenspektrometrie
MW	Mittelwert
PBPK	Physiologie-basierte Pharmakokinetik
ROI	Region of interest
SD	Standardabweichung
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
t_{\max}	Zeit von der Verabreichung eines Arzneimittels bis zum Erreichen der Maximalkonzentration

1 Einleitung

Eine grundlegende Basis in der medizinischen Versorgung von Patienten ist die Arzneimitteltherapie. Das Arzneimittelgesetz (AMG) definiert Arzneimittel als Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, welche zur Anwendung im oder am menschlichen Körper bestimmt sind und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind.¹ Orale Arzneiformen stellen dabei die weitverbreitetste Art der Arzneimittelabgabe dar.² Vorteilhaft gegenüber anderen Arzneiformen ist, dass orale Arzneiformen vergleichsweise schnell, günstig, lagerstabil und in hoher Stückzahl produzierbar sind, was sie in der Pharmakotherapie unerlässlich macht. Die Sicherheit und Wirksamkeit einer oralen Arzneimitteltherapie wird jedoch durch pharmakokinetische Profilschwankungen stark vermindert. Das Verständnis des Zusammenspiels zwischen Gastrointestinaltrakt (GIT) und seinen äußeren Einflussfaktoren ist daher von zentraler Bedeutung für die Sicherheit der oralen Arzneimitteltherapie. Besonders in klinischen Bioäquivalenz- und Bioverfügbarkeitsstudien sind definierte charakterisierte Einflussfaktoren essentiell. Hierfür nutzt man modellunabhängige Parameter wie die Maximalkonzentration (C_{max}), die Zeit, welche bis zum Erreichen der Maximalkonzentration vergeht (t_{max}), sowie die Fläche unter der Kurve (AUC).³ Der Magen stellt keinen Hauptresorptionsort für Arzneimittel dar, ist jedoch auf Grund seiner physiologischen Speicher- und Entleerungsfunktion ein großer Einflussfaktor auf die Verweilzeit oraler Darreichungsformen, die Entleerungskinetiken von Flüssigkeiten und gelösten Arzneistoffen und damit unweigerlich auch auf die Pharmakokinetik von oralen Arzneiformen.

Auf Grund der sackförmigen, asymmetrischen Morphologie des menschlichen Magens ist besonders das Magenentleerungsverhalten in verschiedenen Körperpositionen interessant und wurde zum Teil bereits untersucht. So ist es denkbar, dass Patienten je nach Erkrankung und Pflegebedürftigkeit ihre Arzneimittel in verschiedenen Körperpositionen einnehmen. Auch in klinischen Studien ist die Körperposition häufig vorgegeben, spiegelt aber nicht zwangsläufig die häufige Arzneimittelanwendung wider. Insbesondere biopharmazeutisch relevante Daten über Flüssigkeitstransfer mithilfe der Magnetresonanztomographie oder gastrointestinaler Arzneistoffkonzentrationen mithilfe der Aspiration werden in Rückenlage akquiriert. Inwieweit sich das auf die Pharmakinetik von schnellzerfallender Darreichungsformen unterschiedlicher Dichte, sowie die Magenentleerung von Wasser auswirkt, ist bisher weitgehend unbekannt.

2 Theorie

2.1 Grundlagen des Gastrointestinaltraktes

Der GIT verläuft als ein durchgehendes Rohr durch den menschlichen Körper und lässt sich grob in die folgenden fünf Abschnitte einteilen: Mund-Rachen-Raum, Speiseröhre, Magen, Dünndarm und Dickdarm. In jedem der Abschnitte herrschen unterschiedlichste physiko-chemische und mechanische Bedingungen, denen auch eine orale Darreichungsform ausgesetzt ist. Neben der Verdauung von Nahrung, leistet der GIT unter anderem immunologische Abwehr und homöostatische Prozesse. Mit seinem eigenen sogenanntem enterischen Nervensystem steht der GIT im bidirektionalen Austausch mit dem zentralen Nervensystem.⁴

2.1.1 Embryologie, Anatomie und Physiologie des Magens

Der asymmetrische Magenaufbau resultiert aus der embryonalen Magenentwicklung (Abbildung 1), einem mehrstufigen Prozess der Embryogenese. Die Magenentwicklung beginnt mit einer spindelförmigen Erweiterung des distalen Vorderdarms bei dem der dorsale Anteil der Magenanlage schneller wächst als der anteriore Anteil. Anschließend dreht sich die Magenanlage um 90° im Uhrzeigersinn entlang der Längsachse, sodass der dorsale und konvexe Anteil nach links zeigt und die große Kurvatur bildet. Als letztes erfolgt die Magenkipfung, bei welcher die Kardia nach unten links und der Pylorus nach oben rechts verlagert wird.^{5,6}

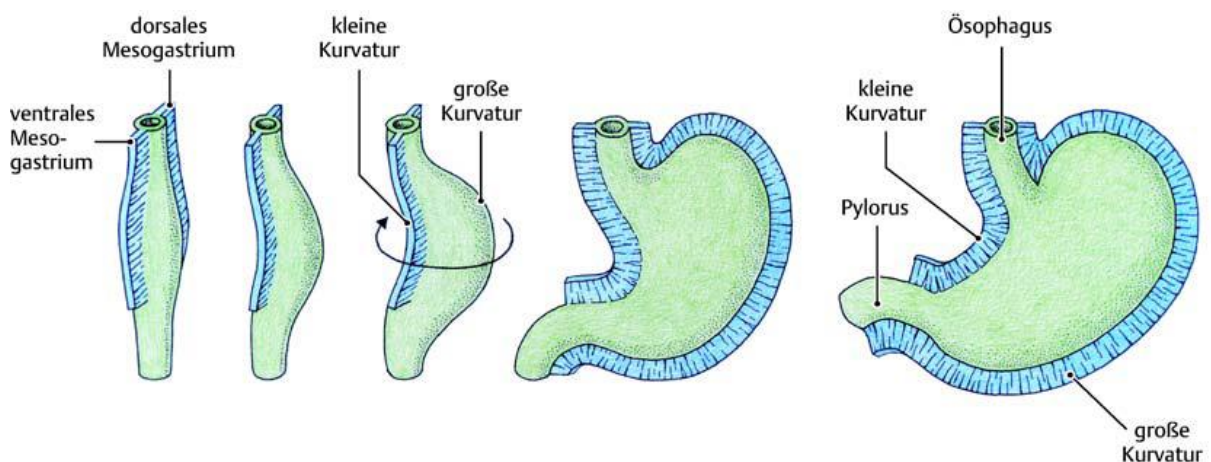


Abbildung 1: Embryonale Magendrehung und Magenkipfung⁷.

Der Magen liegt als ein asymmetrisch aufgebautes, muskuläres, sackförmig erweitertes Hohlorgan intraperitoneal im linken oberen Quadranten des Abdomens. Der Magen hat

zahlreiche Funktionen wie die Verdauung von Nahrung, Immunabwehr, sowie die hormonelle Regulation der metabolischen Homöostase.⁸ Anatomisch lässt sich der Magen in die Abschnitte Kardie, Fundus, Korpus, Antrum und Pylorus einteilen, siehe Abbildung 2.

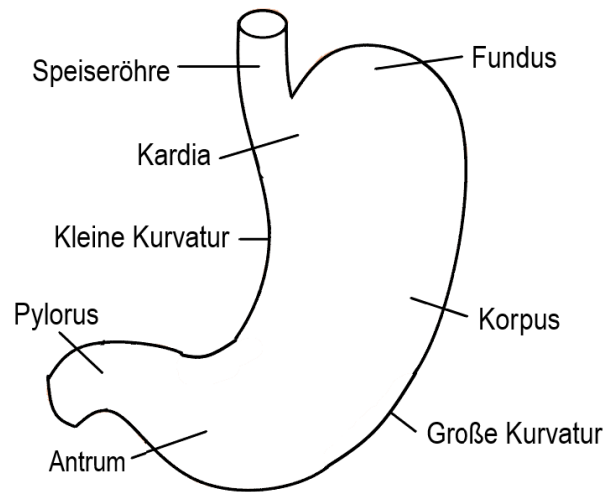


Abbildung 2: Schematischer Magen mit Beschriftung.

Die Kardie ist der proximalste Abschnitt des Magens, an dem die Speiseröhre in den Magen mündet. An die Kardie schließt sich der Korpus sowie der Fundus des Magens an, welche jeweils eine physiologische Reservoir-Funktion für unverdaute Nahrungsbestandteile haben. Im nüchternen Zustand ist das Mageninhaltsvolumen mit Mengen von 10 bis 50 mL relativ klein.⁹⁻¹¹ Im Allgemeinen kann der Magen deutlich mehr als einen Liter Mageninhalt aufnehmen, wobei diese maximale Kapazität von mehreren Faktoren wie der Nahrungsmenge und der individuellen Physiologie abhängt.¹²⁻¹⁴

Der Korpus verbindet den Fundus mit dem Antrum. Im Antrum erfolgt postprandial die Zerkleinerung des Mageninhaltes durch peristaltische Wellen, welche durch den Plexus myentericus, einem Teil des enterischen Nervensystems, generiert werden. Das distal gelegene Antrum drückt unter massivem Druckanstieg den zerkleinerten Mageninhalt portionsweise aus dem geschlossenen Pylorus heraus in den Dünndarm. Die Magenentleerung ist insgesamt ein sehr komplexes Zusammenspiel von antralen und duodenalen Kontraktionen und der Pylorusaktivität.¹⁵

Die Geschwindigkeit der Magenentleerung ist abhängig von der Kaloriendichte des den Magen verlassenden Inhalts ab und beträgt 2-4 kcal/min.¹⁶⁻¹⁸ Akalorische Flüssigkeiten können dementsprechend deutlich schneller aus dem Magen entleert werden als kalorische Flüssigkeiten und feste, kaloriendichte Nahrungspartikel. Im postprandialen Zustand kommt

es zu einer größen- und dichteabhängigen Separation der einzelnen Mageninhaltsbestandteile, sodass feste, kaloriendichte Nahrungspartikel mit hoher Dichte auf den Magengrund sinken und ein kalorienärmerer Flüssigkeitsüberstand entsteht. Aufgrund der Magengeometrie mit der erhöhten Lage des Pylorus kann es so zu einer vergleichsweisen schnellen Dekantierung des kalorienärmeren Flüssigkeitsüberstandes kommen, sodass flüssige und feste Bestandteile nacheinander den Magen verlassen. Diesen Vorgang nennt man gastric sieving. So zeigt sich, dass nach Einnahme einer festen Speise mit Wasser, der Magen signifikant schneller schrumpft und das Hungergefühl signifikant schneller erneut auftritt als nach Einnahme der gleichen, jedoch als Suppe pürierten Speise.¹⁹

Zu große, unverdauliche Gegenstände können den Pylorus nicht überwinden und haben eine verlängerte Aufenthaltsdauer im Magen. Um selbst große, nicht disintegrierende Objekte wie Matrixtabletten zu entleeren, müssen sogenannte Housekeeping waves auftreten. Die Housekeeping waves sind ein Teil des Migrating Motor Cycle (MMC) bei denen höhere Kräfte von der Magenwand angewendet werden um auch größere Objekte zu entleeren.²⁰

Der MMC ist ein zyklisches motorisches Muster im GIT, welches im interdigestiven Zustand in Menschen und anderen Tieren auftritt.²¹ Die physiologische Wichtigkeit des MMC besteht in der mechanischen und chemischen Reinigung des Magens in Vorbereitung auf das nächste Nahrungsaufnahme.²² Nur im nüchternen Zustand tritt der Magen in den MMC ein, er unterteilt sich in vier Phasen. Die Phase I ist eine Ruhephase des Magen ohne Kontraktionen. In Phase II kommt es zu unregelmäßigen, intermittierenden Kontraktionen mit niedriger Amplitude. In der Phase III sind die peristaltischen Wellen sehr intensiv und können Drücke von bis zu 300 mbar erzeugen.²³ Phase III-Kontraktionen treten alle 90 bis 120 Minuten bei Menschen auf.²² Phase IV stellt eine Rückbildungsphase zur Phase I dar.

Der Magen stellt keinen Hauptabsorptionsort für Arzneistoffe dar, ist jedoch auf Grund seiner Speicherungs- und Entleerungsfunktion trotzdem hoch relevant für die Resorption der Arzneistoffe im Darm. So limitiert die Magenentleerung für schnell resorbierbare Arzneistoffe die systemische Absorption.²⁴ Bei präprandial eingenommenen Flüssigkeiten ist die Magenentleerung abhängig von der Kaloriendichte der Flüssigkeit. Kalorische Flüssigkeiten werden dabei deutlich langsamer, kaloriendichte-abhängig und weitgehend nach Kinetik nullter Ordnung entleert.²⁵ Akalorische Flüssigkeiten wie Wasser hingegen werden nach Kinetik erster Ordnung mit einer Halbwertszeit von 5 bis 20 Minuten entleert, wobei die Variabilität der Entleerungsgeschwindigkeit bei größerer Trinkmenge kleiner ausfällt als bei

kleinen Volumina.²⁶ Akalorische Flüssigkeiten wie Wasser können, wenn sie während einer Mahlzeit aufgenommen wurden, über die Magenstraße schneller aus dem Magen transportiert werden.²⁷

Die Triebkraft für die Magenentleerung akalorischer Flüssigkeiten wie Wasser ist abhängig vom gastroduodenalen Druckgradienten und damit vom hydrostatischen Druck der Flüssigkeitssäule – Die Magenentleerung akalorischer Flüssigkeit ist damit lageabhängig.²⁸ Eine Beschleunigung der Magenentleerung kann unter anderem durch propulsive Peristaltik, wie in MMC Phase III, hervorgerufen werden. So ist die MMC Phase eines Individuums ein entscheidender Einflussfaktor auf die Magenentleerung.

Mithilfe von Physiologie-basierten Pharmakokinetik (PBPK) Modellierungen wird versucht die Pharmakokinetik von verschiedensten Darreichungsformen, abhängig von zahlreichen Faktoren vorherzusagen. Für diese *in silico* Tools für Biopharmazie ist die Magenentleerung ein sehr wichtiger Parameter für die Vorhersage der Anflutung von oralen Darreichungsformen. Die Daten, welche zur Simulation der Magenentleerung in *in silico* Tools genutzt werden, entstammen meist Szintigraphie- und MRT-Studien, bei denen die Probanden in Rückenlage liegen. Die Nutzung der Magenentleerung in Rückenlage als Standard für die allgemeine Magenentleerung in *in silico* Tools scheint fragwürdig im Hinblick auf die Übertragbarkeit auf klinischen Bioäquivalenz- und Bioverfügbarkeitsstudien, sowie den Real-life-Intake.

2.1.2 Darm

Der Magen entleert seinen Inhalt in den Dünndarm. Er ist ein bis zu sieben Meter langes schlauchförmiges muskuläres Hohlorgan. Er lässt sich in Zwölffingerdarm, Krummdarm und Leerdarm unterteilen. Im Dünndarm werden Nahrung, Flüssigkeit und Arzneimittel auf einer Oberfläche von 30m² resorbiert.²⁹

2.2 Resorption von Arzneistoffen und BCS System

Für die systemische Wirkung eines oralen Arzneistoffs, muss er zuerst aus der Darreichungsform freigesetzt und anschließend im Darm resorbiert werden. Neben der Entleerungsgeschwindigkeit des Mageninhalts hat auch die Arzneistoffkonzentration als mögliche treibende Kraft für die Resorption im Darm einen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit.³⁰ Weiterer Einflussfaktoren für die zu erwartende orale Bioverfügbarkeit sind die Löslichkeit und die Permeabilität eines Arzneistoffes. Das biopharmazeutische

Klassifizierungssystem (BCS) kategorisiert Arzneistoffe aufgrund ihrer Löslichkeit und Permeabilität in vier verschiedene Klassen, siehe Abbildung 3. Anhand von physikochemischen Parametern lässt sich so die Bioverfügbarkeit abschätzen. Aufgrund der hohen Löslichkeit und der hohen Permeabilität gehört Koffein in Klasse I des BCS.³¹ Bei BCS I Substanzen kann angenommen werden, dass die Absorptionsrate quasi ausschließlich durch die Geschwindigkeit der Magenentleerung bestimmt wird. Je schneller ein Arzneistoff also aus dem Magen entleert wird, desto mehr Arzneistoff steht zur Resorption und schließlich zur Anflutung zur Verfügung. Nach oraler Einnahme eines Medikaments ist die gastrointestinale Flüssigkeitsverteilung im Dünndarm, abhängig von der Zusammensetzung der zum Medikament eingenommenen Flüssigkeit, ein ebenfalls nicht zu vernachlässigender Einflussfaktor auf die Arzneimittelabsorption.³²

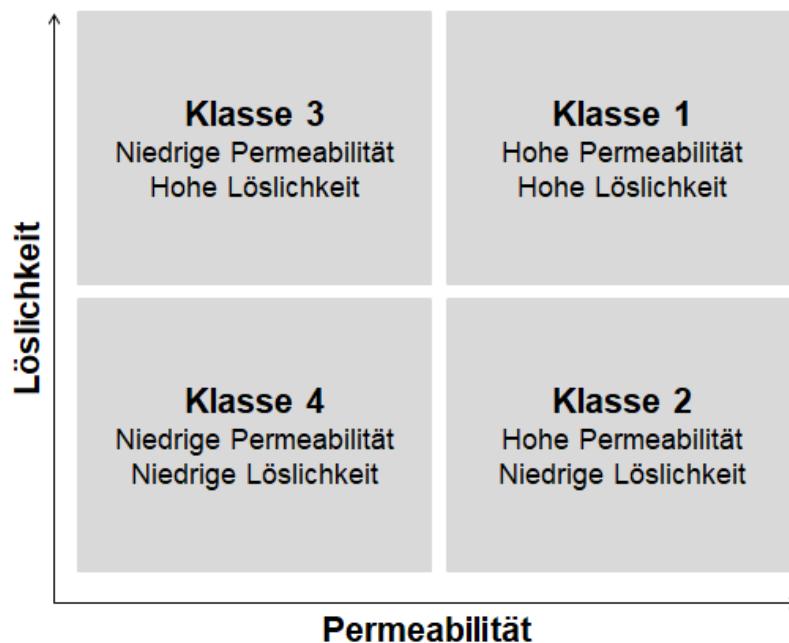


Abbildung 3: Biopharmazeutisches Klassifikationssystem.

2.3 Oral eingenommene Arzneiformen und ihre Dichte

Hartkapseln und Tabletten gehören in die Gruppe der festen oralen Arzneiformen. Tabletten bestehen aus Arzneistoffen und möglichen Hilfsstoffen, wie beispielsweise Füll-, Binde-, Fließ-, Schmier- und Sprengmitteln. Durch Verpressung werden portionierte Granulate, Pulver oder Substrate in die Form einer Tablette gepresst. Tabletten können mit einer oder mehreren Polymerschichten überzogen werden und werden dann als Filmtabletten oder überzogene Tabletten bezeichnet. Tabletten können je nach Pressdruck und

Zusammensetzung unterschiedliche Dichten aufweisen, in der Regel ist diese jedoch größer als 1g/mL.

Hartkapseln bestehen aus einer Kapselhülle und einer Füllung. Die Hülle besteht aus zwei ineinander steckbaren Einzelteilen, welche unter anderem aus tierischer Gelatine, aber auch pflanzlichen Alternativen wie Hydroxypropylmethylcellulose, bestehen können. Die Füllung der Hartkapsel kann unter anderem aus Pulvern, Granulaten, Pellets und Mikrotablets bestehen. Ebenso wie bei den Tabletts besteht die Füllung einer Kapsel meistens neben dem Wirkstoff noch aus Fließ-, Füll- und Sprengmitteln. Aufgrund der Beladung der Hartkapsel, den Inhaltsstoffen der Füllung und der Kapselhülle kann auch bei den Hartkapseln die Dichte variieren.

Auf Grund der variablen Dichte können Darreichungsformen in Abhängigkeit vom flüssigen Medium und dessen Viskosität oben aufschwimmen oder im Medium Richtung Boden sinken. Durch diese Dichte-Abhängige Charakteristik können Darreichungsformen unterschiedliche Lokalisationen im Magen einnehmen.

Klar von den schnellzerfallenden Hartkapseln unterschieden werden müssen retardierte floating drug delivery systems (FDDS). Auf Grund ihrer geringen Dichte sollen diese dem Mageninhalt aufschwimmen, den propulsiven Kontraktionswellen des Antrums ausweichen und so gastroretentiv wirken.^{33,34} Dieses Konzept scheint auf den ersten Blick sinnvoll zu sein, wenn man jedoch das realistische Volumen und die Zusammensetzung des Mageninhalts bedenkt wird deutlich, dass besonders unter nüchternen Bedingungen die Wahrscheinlichkeit einer Gastroretention der schwimmenden Darreichungsform in proximalen Anteilen des Magens eher gering ausfällt.³⁵

2.4 Modellarzneistoff Koffein

Koffein findet sich originär oder als Zusatz in Lebens-, Nahrungsergänzungs- aber auch Arzneimitteln und wird in Dosen von 50-200 mg verwendet. Die European Food Safety Authority (EFSA) hat in einer Untersuchung aus dem Jahre 2015 durchschnittliche Koffeingehälter in Nahrungsmitteln bestimmt, in der Tabelle 1 sind die Ergebnisse dieser Untersuchung aufgeführt. Im Rahmen einer Risikobewertung kam die EFSA zu dem Schluss, dass eine einmalige Dosis von bis zu 200 mg Koffein kein Risiko für gesunde Probanden darstellt.³⁶

Tabelle 1: Durchschnittliche Koffeingehälter in Lebensmitteln (Modifiziert nach EFSA).

Lebensmittel	Portionseinheit	Koffein pro Portion
Filterkaffee	200 mL	90 mg
Energy Drink	250 mL	80 mg
Espresso	60 mL	80 mg
Schwarzer Tee	200 mL	45 mg
Grüner Tee	200 mL	30 mg
Cola	330 mL	35 mg
Kakao-Getränk	200 mL	8 bis 35 mg
Zartbitterschokolade	50 g	25 mg
Vollmilchschokolade	50 g	10 mg

Koffein ist das am meisten konsumierte zentralnervös-wirkende Stimulanz.^{37–39} Die erwarteten Effekte des Koffeins unterscheiden sich stark nach akuter oder chronischer Einnahme, der Höhe des eingenommenen Koffeins und der Toleranzentwicklung ab.⁴⁰ Die Hauptwirkung von Koffein ist die Verringerung von Müdigkeit und die Steigerung der geistigen Leistungsfähigkeit.³⁸ Die erregungsfördernden Eigenschaften von Koffein hängen von seiner Fähigkeit ab, die schlaffördernden Effekte des Adenosins zu antagonisieren.^{41–44}

Therapeutisch hat Koffein signifikante Auswirkungen auf die wichtigsten akuten neonatalen Morbiditäten wie Frühgeborenenapnoe, ein persistierender Ductus arteriosus, bronchopulmonale Dysplasie und postoperative Apnoe.⁴⁵ Deshalb wird es beispielsweise auf Grund seiner atemanregenden Wirkung bei Frühgeborenen gegen Frühgeborenenapnoe als Therapeutikum der Wahl eingesetzt.⁴⁶ Ein übermäßiger Koffeinkonsum führt allerdings zu einem Rauschzustand, der als Koffeinismus bezeichnet wird und durch Unruhe, Erregung, Aufregung, schweifendes Denken und Sprechen sowie Schlaflosigkeit gekennzeichnet ist. Diese Symptome überschneiden sich deutlich mit denen vieler psychiatrischer Erkrankungen.³⁸ So kann durch übermäßigen Koffeinkonsum auch Migräne getriggert werden.⁴⁷

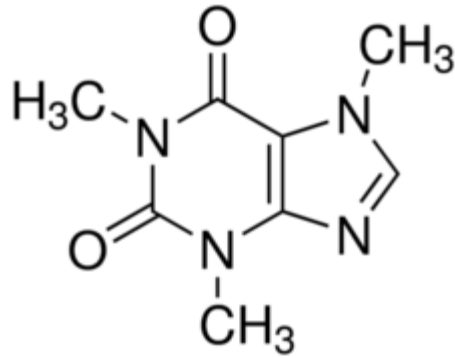


Abbildung 4: Strukturformel von ^{12}C -Koffein.⁴⁸

Zuerst isoliert wurde Koffein von Apotheker und Chemiker Friedlieb Ferdinand Runge aus Kaffeebohnen im Jahre 1819, woraufhin es seinen Namen erhielt. Strukturell gehört Koffein neben Theophyllin und Theobromin zu den Xanthin-Derivaten, siehe Abbildung 4. Nach pharmazeutisch-biologischen Gesichtspunkten wird Koffein in die Gruppe der Alkaloide eingeordnet.

Die Pharmakokinetik von Koffein im Blut sowie im Speichel sind in diversen Studien sehr gut untersucht, wodurch es als pharmakokinetischer Marker gut geeignet ist. Newton et. al. bestimmten nach oraler Gabe von 50 mg Koffein eine Eliminationskonstante (k_e) von $0,163 \text{ h}^{-1} \pm 0,081 \text{ h}^{-1}$ und eine Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von 5,7 h (Spannweite 2,7 – 12,4 h) im Blutplasma und eine k_e von $0,189 \text{ h}^{-1}$ und eine $t_{1/2}$ von 3,7 h (Spannweite 2,8 – 5,7 h) im Speichel.⁴⁹ Zylber-Katz et. al. beschrieben vergleichbare Konzentrations-Zeit-Profile im Vergleich von Speichel zu Plasma mit einem Verhältnisfaktor von 0,75 zu 1.⁵⁰

Sager et. al. zeigten, dass die Koffeinkonzentration im Speichel und die durch MRT bestimmte Magenentleerung nach einer Einnahme von Wasser mit einem R^2 -Wert von $0,912 \pm 0,055$ korreliert, womit sich Koffein als Tracersubstanz für die Magenentleerung von Wasser eignet.²⁴ Der große Vorteil der Erstellung von pharmakokinetischen Profilen durch Koffeinkonzentrationsmessung des Speichels ist die kostengünstige, schnelle, nicht invasive Methode der Speichelgewinnung, welche eine engmaschige Bestimmung der Pharmakokinetik ermöglicht.

Darüber hinaus zeigten Sager et al., dass bei schnell freisetzenden Kapseln sich nach Zerfall der Arzneiform der Wirkstoff erst einmal lösen muss, was zu einer Wirkstoffwolke um den sedimentierten Inhalt führt. Diese Wirkstoffwolke muss sich dann im Nüchternzustand

verteilen, bis der Wirkstoff in den Dünndarm entleert wird, wo er dann resorbiert werden kann. Dabei können mehrere Minuten vergehen.⁵¹

Der Zerfall einer Arzneiform im Dünndarm hingegen führt zu einer schnellen Resorption großer Mengen des Markers Koffein und damit einem rapiden Anstieg des pharmakokinetischen Profils. Der Abstand der Arzneiform vom Ort der Resorption und damit auch der intragastrale Abstand zum Pylorus als Ort der Entleerung können daher einen relevanten Einfluss auf die Anflutung haben.^{24,51} Koffein kann somit im Speichel als Tracersubstanz für die *in vivo* Desintegration von Immediate-Release Darreichungsformen genutzt werden.⁵¹

2.5 Isotopenmarkierte Substanzen in der Medizin

Elemente liegen als Isotope vor. Das bedeutet, dass ein Element immer dieselbe Ordnungszahl und damit Protonenzahl besitzen, aber sich anhand von ihrer Neutronenzahl im Kern und damit in ihrer Atommasse und so auch ihrem Molekulargewicht unterscheiden. Ein Element liegt folglich als ein Isotopengemisch vor, dessen prozentuale Aufteilung je nach Element variiert.

Das meist vorliegende Kohlenstoffisotop ist das ^{12}C , es tritt zu einem Anteil von 98,89% in der Umwelt auf und ist stabil, was bedeutet, dass es nicht über die Zeit zerfällt und deshalb keine radioaktive Strahlung abgibt. Das ^{13}C Kohlenstoffisotop ist ebenfalls stabil, kommt jedoch mit einem natürlichen Anteil von nur 1,1% in der Umwelt viel seltener vor.⁵²

Seltene stabile Isotope lassen sich in der Wissenschaft und in der Medizin als Markierungen von Molekülen nutzen, welche beispielsweise bereits endogen vorkommen, da sich die Moleküle mit seltenen Isotopen massenspektrometrisch von den Molekülen ohne seltene Isotope unterscheiden. Die physiko-chemischen Eigenschaften dieser markierten Moleküle ändern sich quasi nicht, da die minimale Änderung der relativen Masse bis auf wenige Ausnahmen keine relevanten Änderungen der Physikochemie und der pharmakologischen Eigenschaften hervorruft.

Ein Beispiel für eine medizinische Anwendungsmöglichkeit von Markierungen durch Isotope ist der ^{13}C -Harnstoff-Test zum Nachweis des Bakteriums *Helicobacter pylori* im Magen. Hierbei wird den Patienten ^{13}C -Harnstoff in Tablettenform verabreicht. Das von *Helicobacter pylori* synthetisierte Enzym Urease hydrolysiert den ^{13}C -Harnstoff, sodass $^{13}\text{CO}_2$ entsteht,

welches über die Lunge abgeatmet wird. Mittels massenspektrometrischer Messung wird das $^{13}\text{C}_2$ in der Ausatemluft nachweisbar und damit das Bakterium im Magen nachgewiesen.

Die in dieser Studie genutzten Koffeinspezies waren einfach, dreifach oder gar nicht mit einer ^{13}C -Methylgruppe markiert, siehe hierzu Abbildung 5. Die genutzten Koffeinspezies hatten einen Reinheitsgehalt von über 99%, ohne messbare Verunreinigungen, sodass sie als besonders ungefährlich eingeschätzt werden können und das Risikoprofil auch der isotopenmarkierte Koffeinspezies dem von natürlich vorkommendem Koffein entspricht.

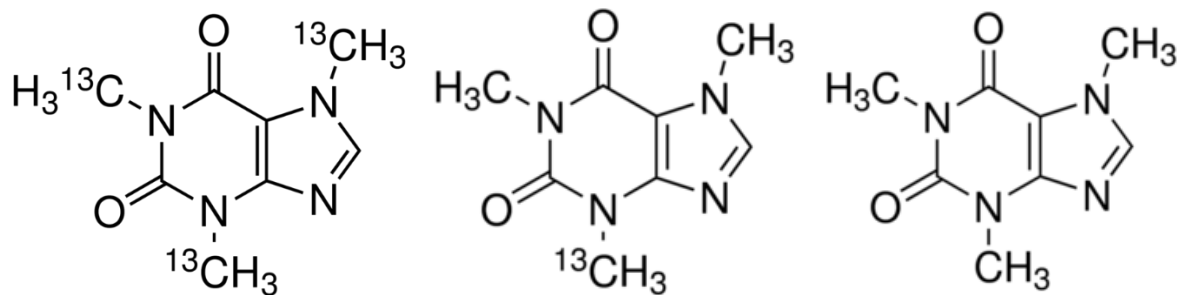


Abbildung 5: Strukturformeln der drei Koffeinspezies; $^{13}\text{C}_3$ -Koffein (in Eiskapseln verwendet)⁵³, $^{13}\text{C}_1$ -Koffein (in Hartkapseln verwendet)⁵⁴ und ^{12}C -Koffein (in Tabletten verwendet)⁴⁸.

2.6 LC-MS/MS

Zur selektiven Quantifizierung von Wirkstoffmengen und Identifizierung von Substanzen in komplexen Medien, wie etwa Speichel, können moderne, analytische Detektionsverfahren wie die Kopplung von Flüssigkeitschromatographie an zwei Massenspektrometer (MS) genutzt werden. Eine häufige Kombination stellt dabei eine HPLC-Anlage gekoppelt an eine Triple-Quadrupol-MS dar. In Abbildung 6 sieht man den Aufbau eines Triple-Quadrupol-Massenspektrometers.

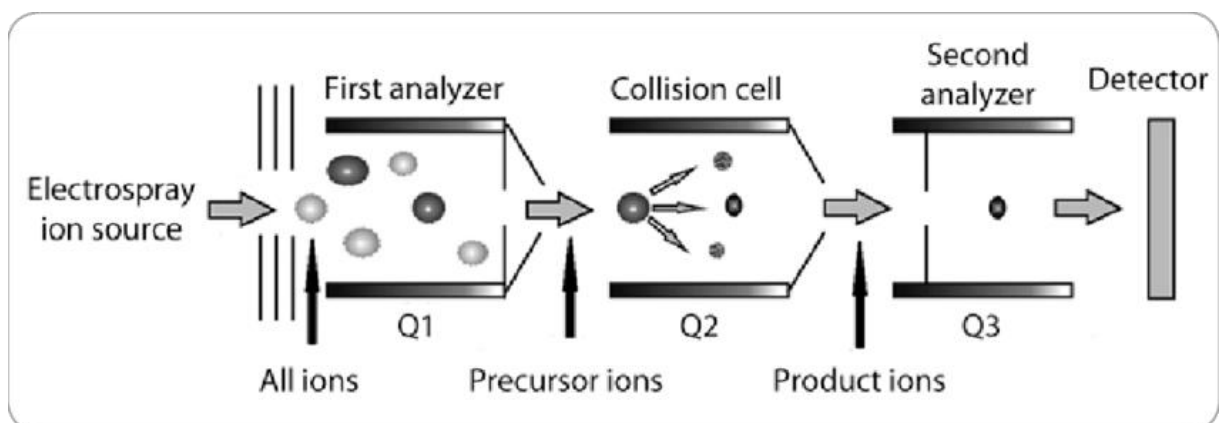


Abbildung 6: Aufbau Triple-Quadrupol-Massenspektrometer.⁵⁵

Die Flüssigchromatographie ist ein chromatographisches Trennsystem, welches genutzt wird, um die in den Proben enthaltenen Analyten aufzutrennen. Mit unterschiedlichen Ionisations-Methoden wie z.B. der Elektrospray Ionisation (ESI) oder der Atmospheric Pressure Chemical Ionisation (APCI) werden die Analyten durch Ionisierung zu Quasi-Molekülonen.

Im ersten Quadrupol werden die ionisierten Ziel-Moleküle isoliert. Der zweite Quadrupol fungiert als Stoßkammer, in ihm werden die Quasi-Molekülonen mit Hilfe eines Stoßgases, bestehend aus Argon oder Stickstoff, fragmentiert. Im dritten Quadrupol werden die Zielfragmente zuerst isoliert und danach detektiert. Genauso gut ist es möglich, dass im dritten Quadrupol keine Separation mehr stattfindet und nur Molekülfragmente detektiert werden. Bei einem bekannten Analyten ist die Detektion sehr empfindlich und der Analyt kann selektiv quantifiziert werden.

3 Zielstellung

Das Ziel dieser Dissertation war die Untersuchung des Einflusses von Körperpositionen auf die Magenentleerung von Wasser, sowie der Einfluss von Körperpositionen auf das Anflutungsverhalten einer gut löslichen Modellschubstanz aus typischen schnell zerfallenden Hartkapseln und Tabletten.

Zunächst sollte der Einfluss der vier Körperpositionen aufrechtes Sitzen, Rückenlage, Rechtsseitenlage und Linksseitenlage auf die Magenentleerung des nüchternen Magens von Wasser mittels Konzentrationsmessung von Isotopen-markiertem Koffein im Speichel analysiert werden. Die asymmetrische Geometrie des Magens gekoppelt mit den unterschiedlichen Körperpositionen machte ein unterschiedliches Entleerungsverhalten von akalorischen Flüssigkeiten wahrscheinlich. Da die Magenflüssigkeit in jeder der Körperpositionen der Schwerkraft folgend eine andere Lokalisation im Magen einnimmt und somit in unterschiedlichen Lageverhältnissen zum Pylorus steht, muss wahrscheinlich unterschiedlich viel Energie aktiv aufgewendet werden, um die Flüssigkeit aus dem Magen zur Resorption in den Dünndarm zu befördern. Auch eine Änderung der Variabilität der Magenentleerung schien wahrscheinlich.

Darauf aufbauend sollte simultan zum Wasser die Analyse des Anflutungsverhaltens von schnell zerfallenden Hartkapseln und Tabletten in den vier Körperpositionen im nüchternen Magen mittels Konzentrationsmessung von verschiedenen Isotopen-markierten Koffeinspezies im Speichel erfolgen. Mit der Wahl der schwimmenden Hartkapsel und der sinkenden Tablette sollte der Einfluss der Dichte von Darreichungsformen auf das Entleerungs- und Anflutungsverhalten des Magens in den vier Körperpositionen bestimmt werden. Davis et al. fanden zwar heraus, dass die Dichte von Arzneiformen keinen oder wenn nur wenig Einfluss auf das Magenentleerungsverhalten darstellt.⁵⁶ In der Studie ließen Davis et al. jedoch die Körperposition außer Acht. Abhängig von der Dichte lokalisierten sich die verschiedenen Darreichungsformen nämlich konträr zueinander im asymmetrischen Magen, was in den unterschiedlichen Körperpositionen einen Unterschied zwischen dem Magenentleerungsverhalten der beiden Darreichungsformen wahrscheinlich machte.

Die Ziele dieser Studie sollten mit MRT-Bildgebungen des Magens in Rücken-, Rechtsseiten- und Linksseitenlage unterstützt werden, um intraindividuelle Unterschiede der pharmakokinetischen Ergebnisse zu erklären; welche bei variablen Magengeometrien auftraten.

4 Material und Methoden

4.1 Vehikel mit pharmakologischer Markersubstanz

4.1.1 Eiskapsel

Die Idee der Eiskapsel ist, die eingenommene Flüssigkeit mit Koffein zu markieren, um dessen Magenentleerung charakterisieren zu können, ohne den Mundraum für die anschließende Speichelprobengewinnung zu kontaminieren. Dies ist durch die schnelle Auflösung der Eiskapsel und durch die hohe Bioverfügbarkeit und Absorption des Koffeins durch Resorption im Dünndarm möglich. Sager et al. zeigten, dass nach Einnahme der Eiskapsel die Speichelkoffeinkonzentration mit der Magenentleerung von akalorischer Flüssigkeit aus dem nüchternen und gefüllten Magen stark korreliert.²⁴ Aufgebaut ist die Eiskapsel wie ein kleiner Eiswürfel mit einem Kern aus Koffein-Saccharin-Natrium-Lösung. Ummantelt wird der Kern komplett von einer Eisschicht aus VE-Wasser, dies ist notwendig, um einer Kontamination des Mundraums beim Schluckvorgang vorzubeugen.

Tabelle 2: Zusammensetzung Eiskapsel.

Funktion	Stoff	Hersteller und Charge	Masse pro Eiskapsel
Modellarzneistoff	¹³ C ₃ -Koffein	Sigma Aldrich (St. Luis, Vereinigte Staaten); #MBBC7963	25 mg
Geschmacksindikator und Löslichkeitsverbesserer	Saccharin-Natrium	Caesar & Loretz GmbH (Hilden, Deutschland); #16221002	250 mg

Mithilfe einer zweiteiligen sterilisierten Silikon-Negativform (Abbildung 7), welche mit 650 µL VE-Wasser befüllt und anschließend bei -10°C für mindestens vier Stunden eingefroren wurde, entstand eine hohle Halbkapsel aus Eis.

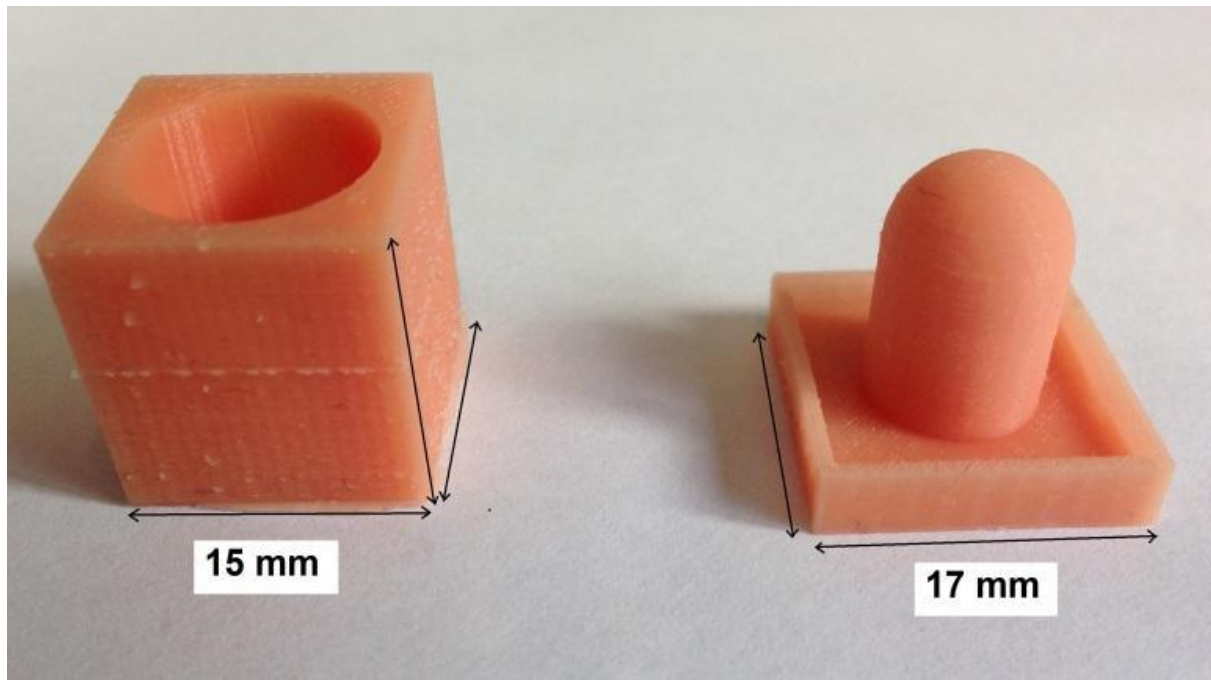


Abbildung 7: Silikon-Negativ für die Herstellung der Eiskapsel.²⁴

In diese Halbkapsel wurden 500 μL einer gekühlten $^{13}\text{C}_3$ -Koffein-Saccharin-Natrium-Lösung pipettiert und für zehn Minuten bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ eingefroren, dies entsprach einer Beladung von 25 mg $^{13}\text{C}_3$ -Koffein und 250 mg Saccharin-Natrium pro Eiskapsel. Für die Zusammensetzung der Eiskapsel siehe Tabelle 2. Das Saccharin-Natrium wurde der Koffein-Lösung beigefügt, da die Löslichkeit des Koffeins in einer Saccharin-Natrium-Lösung um ein Vielfaches höher ist, als in Wasser allein und nur so die erforderliche Dosis in dem kleinen Volumen erreicht werden kann. Für die komplette Ummantelung des gefrorenen Koffeinkerns wurde noch ein Deckel aus 300 μL VE-Wasser auf das offene Ende der bereits durchgefrorenen Halbkapsel pipettiert und wieder zehn Minuten bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ eingefroren. Abbildung 8 zeigt die hohle und fertige Eiskapsel.

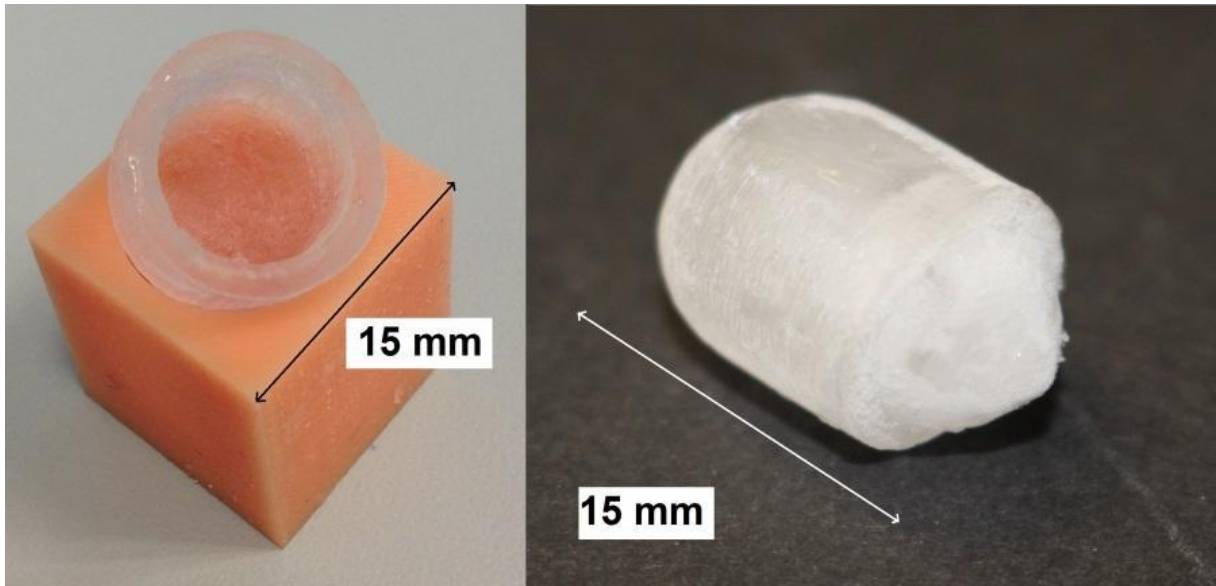


Abbildung 8: Links: hohle Eiskapsel ohne Koffeinfüllung. Rechts: fertige Eiskapsel.²⁴

Gelagert wurden die fertigen Eiskapseln bis zur Einnahme bei -10°C , damit es bei den Probanden zu keinen Kälteverbrennungen im Mundraum kommen konnte und die Schluckbarkeit der Eiskapsel gewährleistet war.

Mit einem Durchmesser von 12 mm, einer Höhe von 15 mm, einer sehr glatten Oberfläche und abgerundeten Ecken ist das Schlucken der Eiskapsel vergleichbar mit dem Schlucken einer großen Hartkapsel

4.1.2 Hartkapsel

Die verwendete Gelatine-Hartkapsel war eine kommerziell erhältliche Hartkapsel (Coni-Snap® HGC der Größe 0 (Lonza Capsules & Health Ingredients, Colmar/ Strasbourg, Frankreich). Die Hartkapsel wurde mit einer Verreibung auf einer Feinwaage Typ LE324S (Sartorius AG, Göttingen, Deutschland) mit dem Zielgewicht 350 mg befüllt, was einer Beladung von 25 mg $^{13}\text{C}_1$ -Koffein pro Hartkapsel entspricht. Ein Foto der fertig beladenen Hartkapsel ist in Abbildung 9 zu sehen. Siehe Tabelle 3 für die Zusammensetzung der Beladung der Hartkapsel.

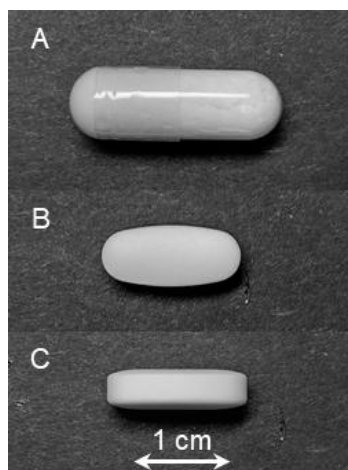


Abbildung 9: Befüllte Hartkapsel (A) und Tablette von oben (B) und der Seite (C) fotografiert.

Tabelle 3: Zusammensetzung Hartkapsel.

Funktion		Stoff	Hersteller und Charge	Anteil
Modellarzneistoff		$^{13}\text{C}_1$ -Koffein	Cambridge Isotope Laboratories, Inc. (Andover, MA, USA); #P-9450	7,14%
Hilfsstoffe	Füllmittel	Lactose Monohydrat	DFE pharma, (Goch, Deutschland); #10294TR	12,27%
	Sprengmittel	Croscarmellose-Natrium	JRS Pharma GmbH & Co.KG (Rosenberg, Deutschland); #07G19-N06	80,59%

4.1.3 Tablette

Tabelle 4: Zusammensetzung Tablette.

Funktion		Stoff	Hersteller und Charge	Anteil
Modellarzneistoff		¹² C-Koffein	Caesar & Loretz GmbH (Hilden, Deutschland); #15375002	7,14%
Hilfsstoffe	Füllmittel	Lactose-Monohydrat	Caesar & Loretz GmbH (Hilden, Deutschland); #100NSWF	76,59%
	Sprengmittel	Croscarmellose-Natrium	Caesar & Loretz GmbH (Hilden, Deutschland); #7540L	12,27%
	Bindemittel	PVP 90	Fagron GmbH & Co. KG (Barsbüttel, Deutschland); #94787336W0	2%
	Fließmittel	Siliciumdioxid, hochdispers	Fagron GmbH & Co. KG (Barsbüttel, Deutschland); #07L14-N04	1%
	Schmiermittel	Magnesiumstearat	Fagron GmbH & Co. KG (Barsbüttel, Deutschland); #33051174	1%

Die verwendete Darreichungsform ist eine mit 25 mg natürlich vorkommendem Koffein beladene oval-bikonvexe (14x6 mm) schnell freisetzende Tablette mit einem Gesamtgewicht

von 350 mg. Die Zusammensetzung der Tablette ist der Tabelle 4 zu entnehmen. Die Tabletten wurden mit einer Rundläufertablettenpresse (Riva Piccola, Hampshire, UK) mit einer Presskraft von etwa 6,7 kN gepresst. Die Tablette weist eine mittlere Bruchfestigkeit von 87 N (n=10), in einem Bereich von 76 bis 100 N auf. Die Tablette wurde mit einem Massezuwachs von 5 % mit einer 7,5%igen Dispersion aus Hydroxypropylmethylcellulose K4M (Fagron GmbH & Co. KG, Deutschland) mit Hilfe eines Trommel-Coaters (Glatt, Deutschland) überzogen, um einer Kontamination des Mundraumes vorzubeugen. Für ein Foto der Tablette siehe erneut Abbildung 9.

4.2 Studiendesign und Randomisierung

Die klinische Studie mit dem Titel

„Auswirkungen der Körperposition auf die Magenentleerung und Pharmakokinetik von oralen Arzneiformen“

war eine randomisierte Cross-over-Studie bestehend aus vier pharmakokinetischen Studienarmen (Tabelle 5) und 4 MRT-Messtagen. Bei jedem der vier pharmakokinetischen Studienarme wurden jeweils Hartkapsel, Eiskapsel und Tablette eingenommen. Da alle Probanden diese vier Studienarme durchliefen, wurde nur die Reihenfolge der Studienarme A, B, C und D randomisiert. Die definierten Körperpositionen mit dem zugehörigen Studienarm sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Definierte Körperpositionen für die pharmakokinetischen Studienarme.

Pharmakokinetischer Studienarm	Definierte Körperposition (für die erste Stunde nach Vehikeleinnahme)
A	Aufrechte Körperposition
B	Rückenlage
C	Rechtsseitenlage
D	Linksseitenlage

Dafür wurde eine Randomisierungsliste mit allen 24 möglichen Reihenfolgemöglichkeiten der vier Studientage notiert und jede Reihenfolge durchnummeriert, sodass jeder Zahl zwischen eins und 24 eine unterschiedliche Reihenfolge der Studientage zugeordnet werden konnte (1 = ABCD, 2 = ABDC, 3 = ACBD, 4 = ACDB, 5 = ...).

Die radiologischen Studienarme (Tabelle 6) wurden nicht randomisiert und während der Auswaschphasen des Koffeins durchgeführt. Sie dienten der Bestimmung der Magenmorphologie der Probanden in Abhängigkeit der Körperlage. So sollten ggf. Abhängigkeiten bestimmter Trends von bestimmten Magenformen geprüft werden. Aufgrund der räumlichen Beschaffenheit des genutzten Magnetresonanztomographen ist die Bestimmung der Magengeometrie in aufrechter Position technisch nicht möglich gewesen.

Tabelle 6: Definierte Körperposition für die radiologischen Studientage.

Radiologischer Studienarm	Definierte Körperposition während MRT-Aufnahme
1	Rückenlage
2	Rechtsseitenlage
3	Linksseitenlage

4.3 Ethik

4.3.1 Ethische Aspekte

Insbesondere für die Biopharmazie sind *in vivo* Studien zum Verständnis des GITs unumgänglich, da die komplexen Vorgänge durch *in vitro* Modelle noch nicht ausreichend darstellbar sind. Auch die Prädiktivität von *in silico* Modellen ist durch das unvollständige Wissen über den GIT nach wie vor limitiert. Doch *in vivo* Studien sind mit einem Risiko für den Probanden verbunden. Die Risiken der vorliegenden klinischen Studie bestanden aus der Koffein-Einnahme und den MRT-Untersuchungen. Die Hauptwirkung von Koffein ist die Verringerung von Müdigkeit und die Steigerung der geistigen Leistungsfähigkeit.³⁸ Eine übliche Koffein-Dosierung entspricht einer Menge von 50 mg bis zu 200 mg. In der vorliegenden Studie wird durch die drei Darreichungsformen zusammen eine Menge von 75 mg erreicht, was die Koffeinmenge einer durchschnittlichen Tasse Kaffee unterschreitet (Tabelle 1).

Auch MRT-Untersuchungen sind unter bestimmten Voraussetzungen mit einem Risiko für den Probanden verbunden. Potenziell kann es bei ferromagnetischen Objekten im oder am Körper zu Dislokationen und Erhitzungen kommen. Während der MRT-Untersuchung besteht bei einer vorliegenden Klaustrophobie die Möglichkeit einer Panikattacke. Außerdem ist zu sagen, dass die Wirkung von solch starken Magnetfeldern wie im MRT auf Organismen bisher noch nicht gänzlich erforscht ist, jedoch besteht laut den Richtlinien der FDA kein

gesundheitsschädliches Risiko für Untersuchungen an Menschen mit Systemen von bis zu 8,0 Tesla.

Daher wurde das Studienrisiko einschließlich Vehikeleinnahe und Bildgebung als gering eingeschätzt. Das Risiko wurde durch strikte Ein- und Ausschlusskriterien, die Auswahl von anamnestisch gesunden Probanden und der geringstmöglichen Anzahl an MRT- Aufnahmen weiter minimiert.

Die Probanden wurden ausführlich über den Studienablauf und potenzielle Risiken aufgeklärt. Vor Beginn musste jede weibliche Probandin einen Schwangerschaftstest durchführen, auch während der laufenden Studie musste während der Studie entweder durch sexuelle Abstinenz oder ein Kontrazeptivum mit Versagensquote von <1% pro Jahr eine mögliche Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Die Probanden wurden aufgeklärt, dass Sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden können. Antworten auf aufkommende Fragen zum Studienablauf wurden jederzeit erteilt. Die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig und nach ausreichender Bedenkzeit. Die Probanden erhielten für ihren Aufwand bei der Studienteilnahme eine Entschädigung in Höhe von 200 Euro.

Die Grundsätze der Deklaration von Helsinki in der aktuellen Revision (2013, Fortaleza, Brasilien) sowie der §23b Medizinproduktegesetz (MPG) und die Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte (geändert 2018 in Erfurt, Deutschland) wurden in der Studie berücksichtigt.

4.3.2 Ethikkommission

Zu Beginn der klinischen Studie mit dem Studientitel

„Auswirkung der Körperposition auf die Magenentleerung und Pharmakokinetik von oralen Arzneiformen“

lag die zustimmende Bewertung (*2019/05 Ethik BB 066/19) der Ethikkommission der Universitätsmedizin Greifswald vor, welche am 28. Mai 2019 unter Bedingung einer abzuschließenden Probanden-, Wege- und Unfallversicherung erteilt wurde. Darüber hinaus wurde von jedem Probanden vor Studienbeginn eine freiwillige Einverständniserklärung zur Studienteilnahme eingeholt und schriftlich dokumentiert.

4.3.3 Probandenversicherung

Eine Probandenversicherung, sowie eine Wege- und Unfallversicherung wurde für jeden Probanden abgeschlossen. Der Versicherungsträger Probandenversicherung mit der Nummer AS-9876331067 war die Allianz Versicherungs-Aktiengesellschaft, wohingegen die Wege- und Unfallversicherung unter der Nummer 50077930551 bei der Sparkassen-Versicherung abgeschlossen wurde.

4.3.4 Datenschutz

Um den Datenschutzbestimmungen gerecht zu werden, bekam jeder Proband ein Pseudonym und eine Probandennummer zugeteilt. Nur die angefertigte Probandenidentifikationsliste ermöglicht einen Rückschluss auf die Person. Diese ist nur internen Prüfteammitgliedern zugänglich. Auf Grundlage dessen sind die erhobenen Daten der Studie in pseudonymisierter Form gespeichert worden.

Messungen und Auswertungen wurden als Datensätze auf den Rechnern des Instituts für Pharmazie Abteilung Biopharmazie und Pharmazeutische Technologie der Universität Greifswald vor unbefugtem Zugriff passwortgeschützt gespeichert. Die Veröffentlichung findet ausschließlich in anonymisierter Form statt.

Gesundheitsbezogene erhobene Daten, die CRFs und weitere Daten wurden in Papierform am Institut für Pharmazie Abteilung Biopharmazie und Pharmazeutische Technologie der Universität Greifswald vor unbefugtem Zugriff geschützt archiviert.

Alle Probandendaten und alle Ursprungsdaten werden für mindestens 10 Jahre aufbewahrt, Die Identifikationscodes der Probanden werden für mindestens 15 Jahre aufbewahrt.

4.4 Pharmakokinetischer Studientag

Die Freiwilligen, deren Eignung zur Teilnahme an der Studie bestätigt wurde, fanden sich am Morgen des Studientags in der Probandenstation der klinischen Pharmakologie der Universitätsmedizin Greifswald ein. Die Probanden wurden vor Beginn des Studientages nach Einhalten der Restriktionen, hinsichtlich der zehnstündigen Nüchternphase, des 24-stündigen Alkohol- und des 72-stündigen Koffeinverzichts, befragt. Einen Studientag antreten durften die Probanden nur bei Einhaltung der Restriktionen und komplettem Wohlbefinden, weshalb auch dies abgefragt wurde.

An einem Studientag wurden über acht Stunden verteilt 44 Speichelproben der Probanden in 2 mL Mikroreagiergefäßen (SafeSeal Reagiergefaß 2 mL, PP; Sarstedt AG & Co.; Nümbrecht, Deutschland) gesammelt. Die genauen Zeitpunkte zur Abnahme der Speichelproben sind der Tabelle 7 zu entnehmen.

Tabelle 7: Ablauf eines pharmakokinetischen Studientags.

Zeitpunkt (hh:mm)	Maßnahmen
-00:20	Ankunft Probandenstation
-00:05	Blindspeichelprobe
00:00 bis 00:01	Einnahme der Vehikel mit 240 mL Leitungswasser und Einnahme Körperposition
00:01 bis 01:01	Speichelproben in Körperposition (zu den Zeitpunkten 00:03, 00:05, 00:07, 00:09, 00:11, 00:13, 00:15, 00:17, 00:19, 00:21, 00:26, 00:31, 00:36, 00:41, 00:46, 00:51, 00:56, 01:01)
01:02	Entlassung von der Probandenstation
01:03 bis 01:59	Speichelproben (zu den Zeitpunkten 01:11, 01:21, 01:31, 01:46, 01:59)
02:00	Einnahme von 240 mL Leitungswasser
02:01 bis 04:29	Speichelproben (zu den Zeitpunkten 02:06, 02:11, 02:16, 02:21, 02:31, 02:46, 03:01, 03:16, 03:31, 03:46, 04:01, 04:16, 04:29)
04:30 bis 04:45	Einnahme der standardisierten Mahlzeit mit 240 mL Leitungswasser
05:00 bis 08:00	Speichelproben (zu den Zeitpunkten 05:00, 05:30, 06:00, 06:30, 07:00, 07:30, 08:00)
08:01	Ende des Studientages für den Probanden

Die erste Stunde der Speichelprobenentnahme wurde jeweils in einer der vier Körperpositionen auf der Probandenstation verbracht, siehe Abbildung 10.

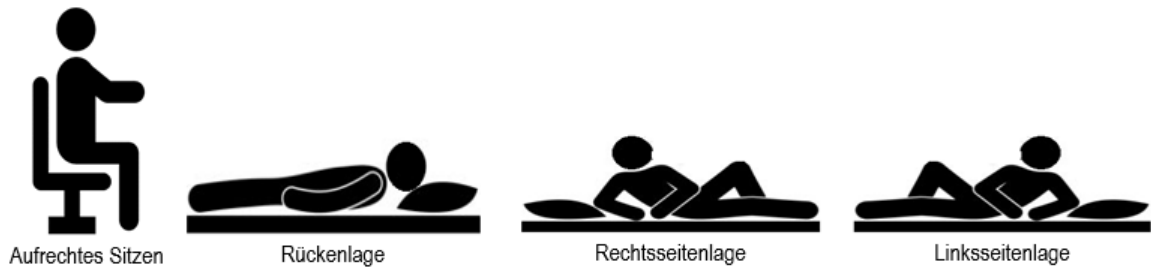


Abbildung 10: Die vier untersuchten Körperpositionen.

Die weiteren sieben Stunden konnten beliebig verbracht werden, solange die Probenentnahmen zuverlässig gewährleistet werden konnten. Normale körperliche Aktivität, wie beispielsweise spazieren gehen, waren erlaubt während eines Studientags.

Fünf Minuten vor Beginn der Studie wurde eine Blindspeichelprobe abgegeben. Sie diente als Referenzwert, um im Speichel noch potenziell vorhandenes Koffein auszuschließen. Die Studie begann mit Einnahme der drei Vehikel mit 240 mL Leitungswasser. Die Probanden nahmen in aufrecht sitzender Körperposition erst die Hartkapsel, danach die Eiskapsel und zuletzt die Tablette ein. Die Reihenfolge der Vehikeleinnahme war standardisiert, da Hartkapseln auch bei gesunden jungen Probanden in der Speiseröhre hängenbleiben können, selbst wenn sie mit ausreichend Wasser eingenommen werden. Die große, schwere und feste Eiskapsel, die danach eingenommen wurde, sollte dieses Risiko minimieren, indem eine potenziell adhärenzte Gelatine kapsel durch sie weitergestoßen wird. Die Eiskapsel wurde nicht als letztes genommen, da sie mit dem eingenommenen Wasser zusammen den Magen erreichen soll, um möglichst zeitnah zu schmelzen und das eingenommene Volumen quantitativ mit Koffein zu markieren. Nur so ist eine robuste Bestimmung der Magenentleerung der Flüssigkeit sichergestellt. Unmittelbar nach Einnahme des letzten Vehikels mussten die Probanden ihren Mundraum dreimal mit frischem Leitungswasser ausspülen und danach die dem Studienarm zugeteilte Körperposition einnehmen. Der Zeitraum von Beginn der Vehikeleinnahme bis zum Einnehmen der zugeteilten Körperposition durfte bei den Probanden maximal eine Minute betragen.

In der zugeteilten Körperposition verharrten die Probanden bis zu Beendigung der ersten Stunde. Danach durften sie die Probandenstation verlassen und mussten eigenständig Proben sammeln. Nach 02:00 Stunden tranken die Probanden 240 mL Leitungswasser.

Zum Mittagessen wurde nach 04:30 Stunden 470 g Spaghetti Bolognese (Apetito AG; Deutschland), entsprechend der Herstellungshinweisen zubereitet, mit zwei leicht gehäuften

Esslöffeln Hartkäse (Grana Padano, Lovilio; Bozzollo, Italien) und 240 mL Leitungswasser serviert.

Das standardisierte Mittagessen musste innerhalb von 15 Minuten von den Probanden verspeist werden. Die Probanden mussten sich nach dem Essen dreimal mit Leitungswasser den Mund ausspülen, um makroskopischen Überreste der Spaghetti Bolognese aus dem Mundraum zu entfernen.

Nach Beendigung des Studientages wurden die Probanden nach ihrem körperlichen Befinden und unerwünschte Nebenwirkungen befragt. Die Speichelproben wurden bei -80°C eingelagert. Bis nach Beendigung des Studientages durften die Probanden keinerlei andere Lebensmittel inklusive Flüssigkeiten zu sich nehmen, ausgenommen der in der Studie vorgesehenen standardisierten Mahlzeiten und Getränken.

4.5 LC-MS/MS

Um die gefrorenen Speichelproben für die High Performance Liquid Chromatography (HPLC) Analytik vorzubereiten, wurden sie eine Stunde bei Raumtemperatur aufgetaut. Mit der Zentrifuge SIGMA 3-30KHS und dem Rotor 12370 wurden sie bei 18000G und 20°C für 15 Minuten zentrifugiert. In 1,5 mL Mikroreagiergefäße wurde jeweils 200 μL Acetonitril und 6% Ameisensäure vorgelegt. Für die Proteinausfällung wurden 100 μL des Überstandes aus den Mikroreagiergefäßen aufgenommen und in das vorbereitete 1,5 mL Mikroreagiergefäß transferiert. Anschließend wurden die aufbereiteten Proben mechanisch geschüttelt bzw. homogenisiert (VORTEX 2, IKA-Werke GmbH & CO.KG, Staufen, Deutschland) und erneut zentrifugiert (18000G, 20°C , 15 Minuten). In ein 300 μL Vial wurden 150 μL des Zentrifugats vorlegt und mit 150 μL Wasser in LC-MS-Qualität mit 4% Ameisensäure verdünnt und erneut eine Minute homogenisiert.

Mit einem Agilent 1100 HPLC-System (Agilent Technologies, Waldbronn, Deutschland) wurden die Speichelproben aufgetrennt und mit einer Elektrospray-Ionisierungsquelle Turbo VTM an eine Triple-Quadrupol-MS API 4000 QTRAP zur spezifischen Isolation des Zielmoleküls gekoppelt. Die Steuerung der LC-MS/MS-Anlage erfolgte mit der Software Analyst 1.6 (AB Sciex, Darmstadt, Deutschland). Durch isokratische Elution mit einer Mischung aus Ammoniumacetatpuffer (5 mM; pH 3,8) und Methanol als mobile Phase wurde das Koffein von hydrophilen Speichelkomponenten wie Mucinen und anderen Glykoproteinen getrennt. Als stationäre Phase wurde eine XTerra-MS Umkehrphasen-C18-Säule (3.5 m, 2.1 x 100 mm; Waters, Dublin, Irland) unter folgenden Parametern verwendet:

Flussrate 250 µl/min, T(Säulenofen): 40° C, Injektionsvolumen 20 µl. Zur Verringerung von Partikelverunreinigungen wurde das Gemisch von Elutionsmittel und zu analysierender Flüssigkeit vor der Ionisierung durch ESI (Turbo VTM-Ionisationsquelle, positiver Ionisationsmodus) durch einen 0,5 µm Filter (PEEK, Supelco, Taufenkirchen, Deutschland) mikrofiltriert. Zur Fragmentierung von Molekülen wurde als Stoßgas Stickstoff bei einer Temperatur von 550 °C, Spannung von 4 kV und einem Druck von 60 psi genutzt. Die Chromatogramme wurden ebenfalls mittels der Software Analyst 1.6 unter Verwendung der internen Standardmethode und der Punkt-Flächen-Verhältnisse analysiert.

Die Methode wurde gemäß der FDA-Leitlinie "Bioanalytical Method Validation" (Ausgabe: Mai 2001) hinsichtlich Linearität, Genauigkeit, Präzision, Selektivität, Frost- und Auftau-Stabilität validiert. Die untere Bestimmungsgrenze Lower Limit of Quantitation (LLOQ) betrug 5 ng/ml im Speichel.

4.6 Statistische Auswertung der pharmakokinetischen Studientage

Für die Auswertung der pharmakokinetischen Daten wurden die pharmakokinetischen Profile jedes Probanden sowie die gemittelten Speichel-Konzentrations-Zeit-Kurven, nach Darreichungsform und Körperposition aufgeschlüsselt, mit dem Statistikprogramm Graph Pad Prism 5.01 (Graphpad Software Inc., San Diego, USA) erstellt.

Es erfolgte außerdem die Berechnung der arithmetischen Mittelwerte und deren Standardabweichung für die pharmakokinetischen Parameter C_{max} , t_{max} , Lag time und die gesamte Area under the Curve ($AUC_{0-tlast}$), sowie die Area under the Curve im Zeitraum der standardisierten Körperlage ($AUC_{0-61min}$).

C_{max} ist die höchste gemessene Arzneistoffkonzentration C die nach Verabreichung einer Arzneiform erreicht wurde. t_{max} ist der Zeitpunkt t, an dem die höchste gemessene Arzneistoffkonzentration C nach Verabreichung einer Arzneiform erreicht wurde. Für die klinische Studie wurden die AUCs unter Verwendung der Trapezformel (Abbildung 11) vom Zeitpunkt 0 bis zum Zeitpunkt 61 Minuten bzw. 480 Minuten verwendet. Diese entsprechen dem jeweiligen Zeitintegral der Arzneistoffkonzentration C.

$$AUC = F(t) = \frac{f(t_1) + f(t_2)}{2} + \frac{f(t_2) + f(t_3)}{2} + \frac{f(t_3) + f(t_4)}{2} \dots + \frac{f(t_{last-1}) + f(t_{last})}{2}$$

Abbildung 11: Trapezregel.

Bei nicht vorliegenden Speichelprobandaten eines bestimmten Zeitpunkts, wurde der jeweilige Zeitpunkt übersprungen und ein Trapez vom Zeitpunkt vor der nicht abgegebenen Speichelprobe bis zum nächsten gemessenen Zeitpunkt berechnet.

Bei den am Ende der Studientage nicht vorhandenen Speichelproben konnte entsprechend die $AUC_{0-t_{last}}$ nicht bis zum Zeitpunkt 480 Minuten errechnet werden. Bei den vergleichenden gepaarten statistischen Untersuchungen der $AUC_{0-t_{last}}$ wurden deshalb bei den jeweiligen Probanden in den anderen Studienarmen oder bei den anderen Arzneiformen die $AUC_{0-t_{last}}$ ebenfalls nur bis zur letzten gemeinsamen Probe verglichen, um die Ergebnisse nicht zu verfälschen.

Für die vergleichende Statistik wurden die Gesamtdaten der pharmakokinetischen Parameter entsprechend mittels gepaartem Friedman-Test (nichtparametrische ANOVA) und Dunn's Multiple Comparison Test auf signifikante Unterschiede geprüft. Hierfür wurde ebenfalls das Statistikprogramm Graph Pad Prism 5.01 (Graphpad Software Inc., San Diego, USA) genutzt.

Der Friedman-Test ist ein statistischer Test zur Untersuchung der Gleichheit des Lageparameters von mehreren gepaarten Stichproben. Er setzt keine Normalverteilung voraus, weshalb er zu den nicht parametrischen Testverfahren gehört. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ gewählt. Die Normalverteilung der Daten wurde durch den Kolmogorov-Smirnov-Test, sowie den Shapiro Wilk Test mit jeweils $p < 0,05$ zur Annahme einer Normalverteilung geprüft.

Der Dunn's Multiple Comparison Test untersucht bei gegebenen signifikanten Unterschieden zwischen mehreren Gruppen, zwischen welchen Gruppen dieser signifikante Unterschied besteht.

4.7 MRT

4.7.1 Radiologischer Studientag

Vor Beginn der MRT-Studientage muss der Proband seit 24 Stunden auf Alkohol verzichtet haben und seit 10 Stunden nüchtern sein. Ein Koffeinverzicht ist nicht notwendig, weshalb die MRT-Studientage meist in den Auswaschphasen der pharmakokinetischen Studientage stattfanden.

Die Messungen wurden im Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie Greifswald mit einem Tomograph des Types MAGNETOM Avanto (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) mit einer Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla durchgeführt.

Im Tomographen in zugeteilter Körperposition liegend, wurde mit einer Localizer-Sequenz, welche zur individuellen anatomischen Orientierung in jedem einzelnen Probanden diente, gestartet. Nach der Fokussierung auf das obere Abdomen der Probanden wurde mit einer nüchternen Referenzmessung gestartet.

Auf dem MRT-Tisch aufrecht sitzend mussten die Probanden zehn Minuten später 240 mL Leitungswasser trinken, sich wieder in die zugeteilte Körperposition begeben, sodass die Messung mit gefülltem Magen genau zwei Minuten nach Beginn der Wassereinnahme starten konnte. In Tabelle 8 ist der Ablauf des radiologischen Studientages aufgeführt.

Tabelle 8: Ablauf eines radiologischen Studientages.

Zeitpunkte (hh:mm)	Maßnahme
-00:10	Nüchternmessung MRT (HASTE + TRUFI) in vorgegebener Körperposition
00:00	Einnahme von 240 mL Leitungswasser in aufrecht sitzender Position, direkt Einnahme der vorgegeben Körperposition
00:02	MRT-Messung (HASTE + TRUFI) in vorgegebener Körperposition
	Zusätzliche Messungen (falls nötig)

Tabelle 9: Sequenz-Parameter.

Parameter	HASTE Sequenz	TRUFI Sequenz
TR (Repetitionszeit)	1000 ms	3,55 ms
TE (Echozeit)	198 ms	1,48 ms
Schichtdicke	5 mm	5 mm
Zwischenschichtabstand	1 mm	0,75 mm
Auflösung	256x256	512x512
Flip-Winkel	180° (dynamisch angepasst)	63°

Für die Volumetrierung und 3D-Rekonstruktion des Magens wurde eine T2-gewichtete HASTE-Sequenz genutzt. Die Parameter der beiden genutzten Sequenzen finden sich in der Tabelle 9.

Die HASTE-Sequenz erzeugt Bilder der Transversalebene und die TRUFI-Sequenz erzeugt Bilder der Frontalebene, unter der Voraussetzung, dass die Probanden in Rückenlage im MRT liegen. Aus der anatomischen Lage und Geometrie des Magens resultiert deshalb, dass nur circa 15 Schnittbilder benötigt werden, um den Magen in einer TRUFI-Sequenz-Aufnahme komplett zu erfassen. Liegen die Probanden jedoch in Rechts- oder Linksseitenlage im MRT, werden bis zu über 40 Schnittbilder pro Aufnahme benötigt, um den gefüllten Magen komplett darzustellen, da bei der TRUFI-Sequenz dann die Sagittalebene der Probanden aufgenommen wird. In Abbildung 12 sind die Schnittebenen durch den menschlichen Körper gezeigt.

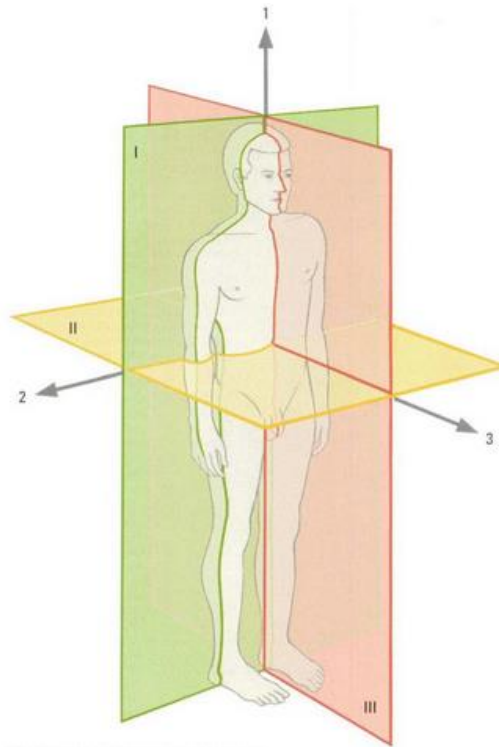


Abbildung 12: Schnittebenen durch den humanen Körper.⁵⁷

I: Frontalebene, II: Transversalebene, III: Sagittalebene.

Während der Messungen mussten die Probanden die Luft anhalten, da Atembewegungen des Thorax durch die Verschiebung des Zwerchfells auch zu Bewegungsartefakten im Bereich des Abdomens führen. Bewegungsartefakte, schwankende Signalintensitäten, inkomplette Magen Aufnahmen durch falsche Fokussierung und andere Störfaktoren konnten die Auswertbarkeit der Studienziele eingeschränkt möglich oder unmöglich machen, weshalb es

in der Verantwortung des Prüfteams lag, die MRT-Sequenzen gegebenenfalls anzupassen oder zu wiederholen.

4.7.2 Auswertung der MRT-Daten

Die Auswertung der gewonnenen MRT-Aufnahmen wurden mit der Freeware HOROS v2.2.0 (The Horos Project) analysiert. Manuell wurden in jedem Schnittbild der Übergang zwischen Magenmukosa und Mageninneren markiert. Durch die gewählten T2-gewichteten Sequenzen erschien der wässrige Mageninhalt als helle, fast weiße Blase umrandet von dunklem Gewebe, was die Auswertung vereinfachte. Die markierten Flächen werden Regions of interest (ROIs) genannt und ließen sich zu einem 3D-Modell des Mageninnenvolumens zusammensetzen. Aus Schichtdicke und Größe der ROIs konnten mit einem integrierten Software-Tool zum einen die Magenvolumina bestimmt und zum anderen eine Beurteilung der Geometrie vorgenommen werden.

4.8 Probandenauswahl

Es wurden insgesamt zwölf gesunde Probanden in die Studie eingeschlossen. Dies waren sieben weibliche und fünf männliche Freiwillige kaukasischer Abstammung zwischen 21 und 32 Jahren und einem BMI im Bereich von 19,7 bis 28,7 kg/m² (Tabelle 10). Sie wurden vom Prüfarzt als gesund bewertet.

Eine Akut- oder Dauermedikation bestand bei keinem der Probanden, mit Ausnahme von oralen Kontrazeptiva. Zwei der sieben Probandinnen nahmen während der Studie orale hormonelle Kontrazeptiva ein.

Des Weiteren erfüllten die Probanden alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien. Die vollständige Liste mit den Ein- und Ausschlusskriterien befindet sich im Anhang.

Vor Studienbeitritt erhielten alle Probanden eine Probandeninformation und wurden vom Prüfarzt über Risiken, potenzielle Nebenwirkungen, den geplanten Ablauf der Studie, mögliche Zufallsbefunde und deren Konsequenzen aufgeklärt. Es konnten jederzeit Fragen gestellt werden. Nach ausreichender Bedenkzeit wurde von den Freiwilligen eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt, ihnen wurden Probandennummern zugeteilt und sie wurden in der Probandenidentifikationsliste aufgelistet.

Tabelle 10: Probandendaten.

Probandennummer	Geschlecht	Alter (Jahre)	Körpergröße (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
001	M	25	2,06	90,0	21,2
002	W	21	1,87	69,0	19,7
003	M	24	1,79	74,0	23,1
004	W	27	1,71	75,5	25,8
005	W	32	1,69	67,0	23,5
006	W	29	1,70	83,0	28,7
007	W	23	1,68	63,0	22,3
008	W	28	1,72	62,8	21,3
009	M	24	1,90	93,0	25,8
010	M	24	1,88	78,0	22,1
011	W	23	1,75	61,0	19,9
012	M	25	1,84	73,0	21,6
MW ± SD	7 W; 5 M	25 ± 3	1,80 ± 0,11	74,1 ± 10,0	23,0 ± 2,6

5 Ergebnisse

5.1 Allgemeines

Alle gescreenten Probanden konnten in die Studie eingeschlossen werden und auch während der Studie gab es keine Dropouts. Während der Studie traten keine unerwünschten Ereignisse oder Zwischenfälle bei der MRT-Bildgebung auf.

Tabelle 11: Fehlende Daten durch Fehler der LC-MS/MS-Analytik und vergessene Speichelproben.

Studienarm	Probandennummer	Zeitpunkt (min)	Fehlende Vehikel
Aufrecht	5	450	Eiskapsel, Hartkapsel, Tablette
Aufrecht	5	480	Eiskapsel, Hartkapsel, Tablette
Aufrecht	10	166	Eiskapsel, Hartkapsel, Tablette
Aufrecht	11	7	Tablette
Rückenlage	2	21	Tablette
Rückenlage	9	3	Eiskapsel
Rückenlage	11	269	Tablette
Rechtsseitenlage	1	450	Eiskapsel
Rechtsseitenlage	1	450	Hartkapsel
Rechtsseitenlage	5	119	Tablette
Rechtsseitenlage	6	5	Hartkapsel
Rechtsseitenlage	10	5	Eiskapsel
Rechtsseitenlage	10	7	Tablette
Linksseitenlage	4	166	Tablette
Linksseitenlage	12	480	Tablette

Dennoch konnten nicht alle Datenpunkte per Protokoll akquiriert werden. Gründe hierfür waren das Vergessen des Sampelns durch die Probanden, sowie Ausfälle in der LC-MS/MS-

Analytik (Tabelle 11). Bei den vergessenen Speichelproben konnten somit keine der drei Koffeinspezies für den Zeitpunkt analysiert werden.

Die interindividuelle Varianz der einzelnen Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven ist sehr hoch, daher werden im Folgenden die gemittelten Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven dargestellt, um eine Vergleichbarkeit der Darreichungsformen und Körperpositionen zu ermöglichen. Nach Einnahme der drei Darreichungsformen gibt es eine Darreichungsform-abhängige Lag Time, gefolgt von einer schnellen meist linearen Anflutung bis t_{\max} mit anschließendem Abfall ähnlich einer Kinetik erster Ordnung. Die einzelnen Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven für jeden Probanden befinden sie sich im Anhang und werden teilweise in der Diskussion aufgegriffen. Aufgrund der Glättung durch die gemittelten Einzelwerte der Kurven, unterscheiden sich die Werte damit wieder leicht, aber nicht relevant von denen der arithmetischen Mittel von C_{\max} und t_{\max} , siehe hierzu immer die zugehörigen Tabellen.

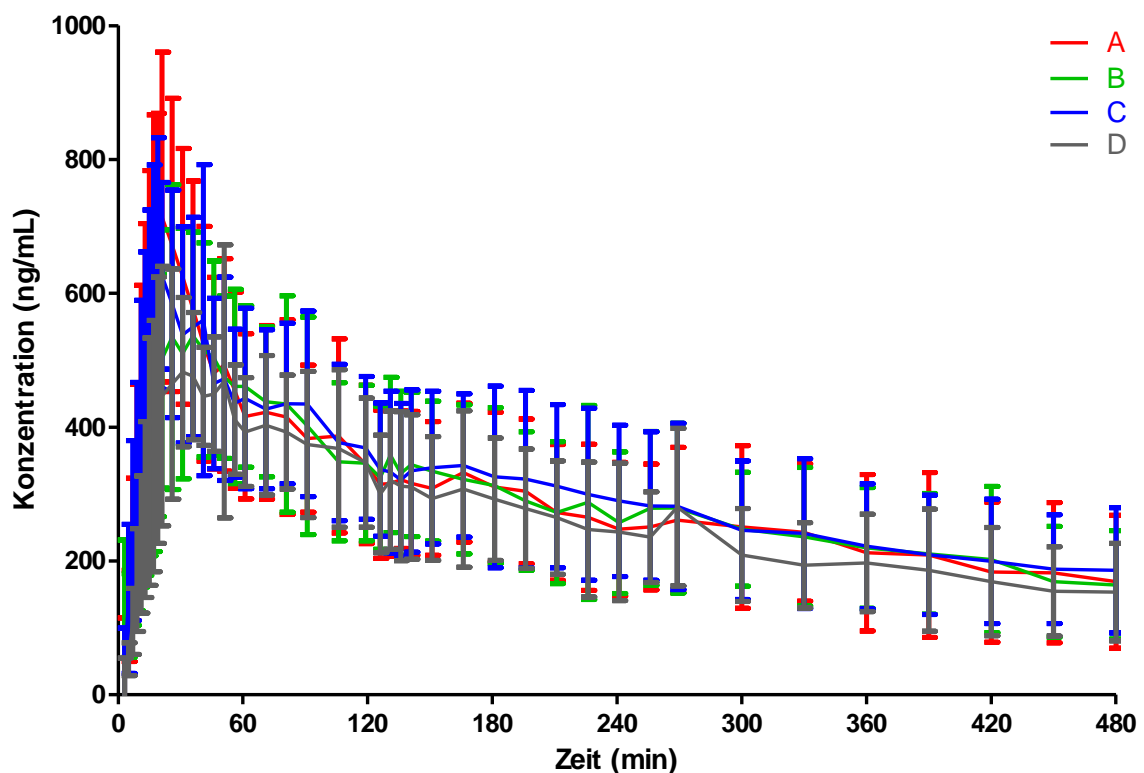


Abbildung 13: Gemittelte Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven mit Standardabweichung nach Einnahme der Eiskapsel ($^{13}\text{C}_3$ -Koffein) in aufrechter Körperposition (A), in Rückenlage (B), in Rechtsseitenlage (C) und in Linksseitenlage (D) (n=12).

Normalerweise werden gemittelte Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven mit Standardabweichung dargestellt, dies ist in Abbildung 13 beispielhaft erfolgt. Um die

Übersichtlichkeit zu wahren, wird in den folgenden Abbildungen jedoch auf die Darstellung mit Standardabweichung verzichtet. Dafür wurden sogenannte Spaghetti-Plots mit allen Einzelprofilen erstellt und an entsprechender Stelle im Ergebnisteil eingefügt, um die Streuung der Kurven in den einzelnen Körperpositionen darzustellen. Die Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven von jedem einzelnen Probanden sind im Anhang zu finden.

5.2 Wasserentleerung

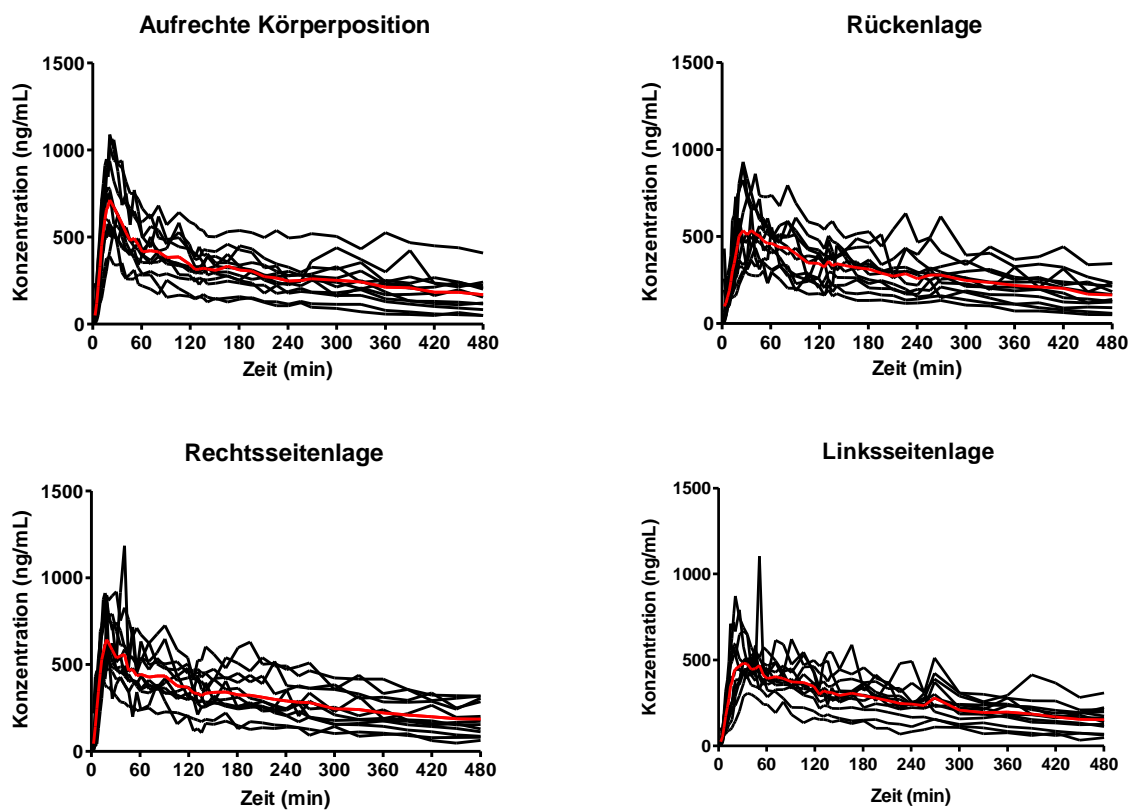


Abbildung 14: Spaghetti-Plots aller Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven nach Einnahme der Eiskapsel inklusive gemittelter Speichelkonzentrations-Zeit-Kurve (rot eingezeichnet) in aufrechter Körperposition, Rückenlage, Rechtsseitenlage und Linksseitenlage (je n=12).

Die Abbildung 14 zeigt Spaghetti-Plots aller Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven nach Einnahme der Eiskapsel aufgliedert nach den Körperpositionen. Die rot eingezeichneten Kurven entsprechen den gemittelten Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven der jeweiligen Körperposition.

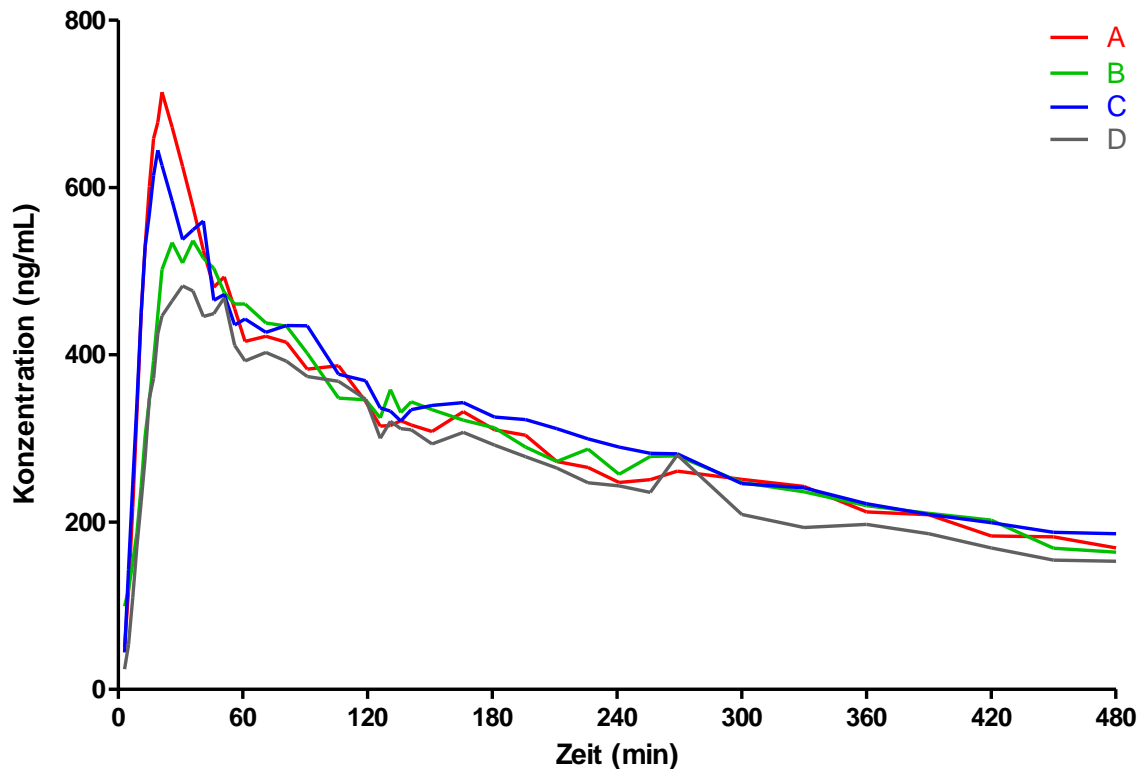


Abbildung 15: Gemittelte Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven nach Einnahme der Eiskapsel ($^{13}\text{C}_3$ -Koffein) in aufrechter Körperposition (A), in Rückenlage (B), in Rechtsseitenlage (C) und in Linksseitenlage (D) (n=12).

Die Abbildung 15 zeigt alle gemittelten Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven nach Einnahme der Eiskapsel mit 240mL Wasser im nüchternen Zustand in aufrechter Körperposition, in Rückenlage, in Rechtsseitenlage und in Linksseitenlage. Auffällig ist, dass die gemittelten Kurven direkt ansteigen. Die gemittelte Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven nach Einnahme der Eiskapsel in aufrechter Körperposition und in Rechtsseitenlage zeigen einen ähnlich steilen Anstieg, während der Anstieg der gemittelten Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven in Rücken- und in Linksseitenlage im Vergleich dazu flacher ausfällt. Die höchste C_{\max} der gemittelten Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven nach Einnahme einer Eiskapsel wird in aufrechter Körperposition erzielt. In Rechtsseitenlage, Rückenlage und Linksseitenlage werden geringere C_{\max} in absteigender Reihenfolge erreicht.

Zum Zeitpunkt 269 Minuten, was dem Zeitpunkt unmittelbar vor Einnahme des Mittagessens entspricht, ist in der gemittelten Speichelkonzentrations-Zeit-Kurve nach Einnahme der Eiskapsel in Linksseitenlage ein erneuter Peak zu erkennen.

Die genauen Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) von AUC_{0-61} , t_{max} , C_{max} , Lag time und $AUC_{0-tlast}$ sind Tabelle 12 zu entnehmen.

Tabelle 12: Pharmakokinetische Parameter nach Einnahme der Eiskapsel ($^{13}C_3$ -Koffein) in aufrechter Körperposition, in Rückenlage, in Rechts- und in Linksseitenlage (n=12); Die Buchstabenpaaren markieren, welche Wertepaare sich signifikant ($p < 0,05$) unterscheiden; Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich jeweils auf den Wert, der in aufrechter Körperposition erreicht wurde.

MW \pm SD	Aufrecht	Rückenlage	Rechtsseitenlage	Linksseitenlage
AUC_{0-61} (min· μ g/mL)	30,1 \pm 8,6 ^A (100%)	25,4 \pm 6,6 (84%)	28,6 \pm 7,3 (95%)	22,6 \pm 5,2 ^A (75%)
t_{max} (min)	23 \pm 6	37 \pm 20	22 \pm 8	32 \pm 10
C_{max} (ng/mL)	748 \pm 222 ^B (100%)	661 \pm 187 (88%)	721 \pm 203 (96%)	615 \pm 207 ^B (82%)
Lag time (min)	4 \pm 1	3 \pm 1	3 \pm 1	3 \pm 1
$AUC_{0-tlast}$ (min· μ g/mL)	140,7 \pm 52,2	139,3 \pm 46,4	146,2 \pm 49,6	126,4 \pm 37,3

Die durchschnittliche AUC_{0-61} nach Einnahme der Eiskapsel ist in aufrechter Körperposition am höchsten, die durchschnittliche AUC_{0-61} nach Einnahme einer Eiskapsel ist in Rechtsseitenlage im Trend nur 5% kleiner als nach Einnahme der Eiskapsel in aufrechter Körperposition ist damit ähnlich groß. Die durchschnittliche AUC_{0-61} nach Einnahme der Eiskapsel in Rückenlage ist im Trend 16% kleiner als die AUC_{0-61} nach Einnahme in aufrechter Körperposition. Die durchschnittliche AUC_{0-61} nach Einnahme der Eiskapsel in Linksseitenlage ist statistisch signifikant um 25% kleiner als in aufrechter Körperposition.

Das durchschnittliche t_{max} nach Einnahme der Eiskapsel wird ähnlich schnell in aufrechter Körperposition und in Rechtsseitenlage erreicht. Deutlich später wird das t_{max} nach Einnahme der Eiskapsel in Linksseitenlage erreicht. Das durchschnittlich späteste t_{max} wird in Rückenlage erreicht.

Die durchschnittlich höchste C_{max} nach Einnahme der Eiskapsel wird in aufrechter Körperposition erreicht, gefolgt von der Einnahme der Eiskapsel in Rechtsseitenlage und dann der Rückenlage. Die durchschnittliche C_{max} nach Einnahme der Eiskapsel in Linksseitenlage ist statistisch signifikant um 18% kleiner als in aufrechter Körperposition.

Für die durchschnittliche Lag time nach Einnahme der Eiskapsel gibt es keine relevanten oder signifikanten Unterschiede zwischen den Körperpositionen.

Für die durchschnittliche $AUC_{0-t_{last}}$ nach Einnahme der Eiskapsel gibt es keine relevanten oder signifikanten Unterschiede zwischen den Körperpositionen.

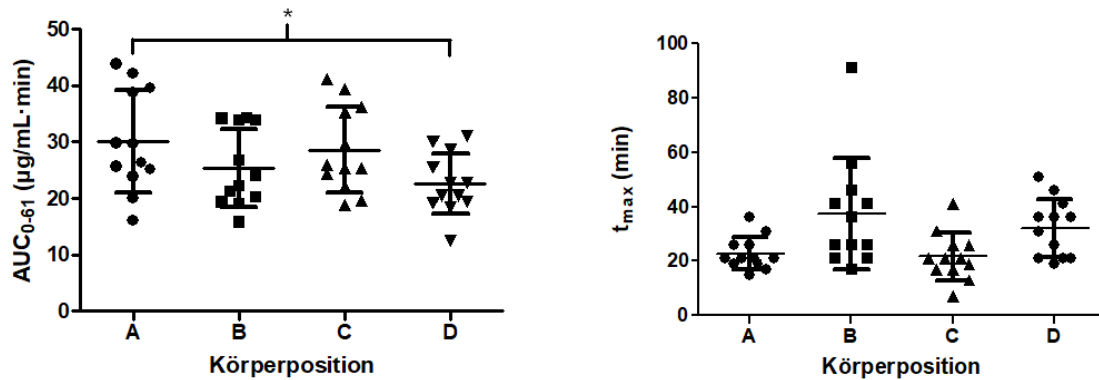


Abbildung 16: AUC_{0-61} und t_{max} nach Einnahme der Eiskapsel ($^{13}\text{C}_3$ -Koffein) in aufrechter Körperposition (A), in Rückenlage (B), in Rechtsseitenlage (C) und in Linksseitenlage (D) ($n=12$, $MW \pm SD$); * signifikant ($p < 0,05$).

Die Abbildung 16 gibt einen Überblick über die Lage und die Streuung der pharmakokinetischen Parameter AUC_{0-61} und t_{max} .

5.3 Hartkapsel

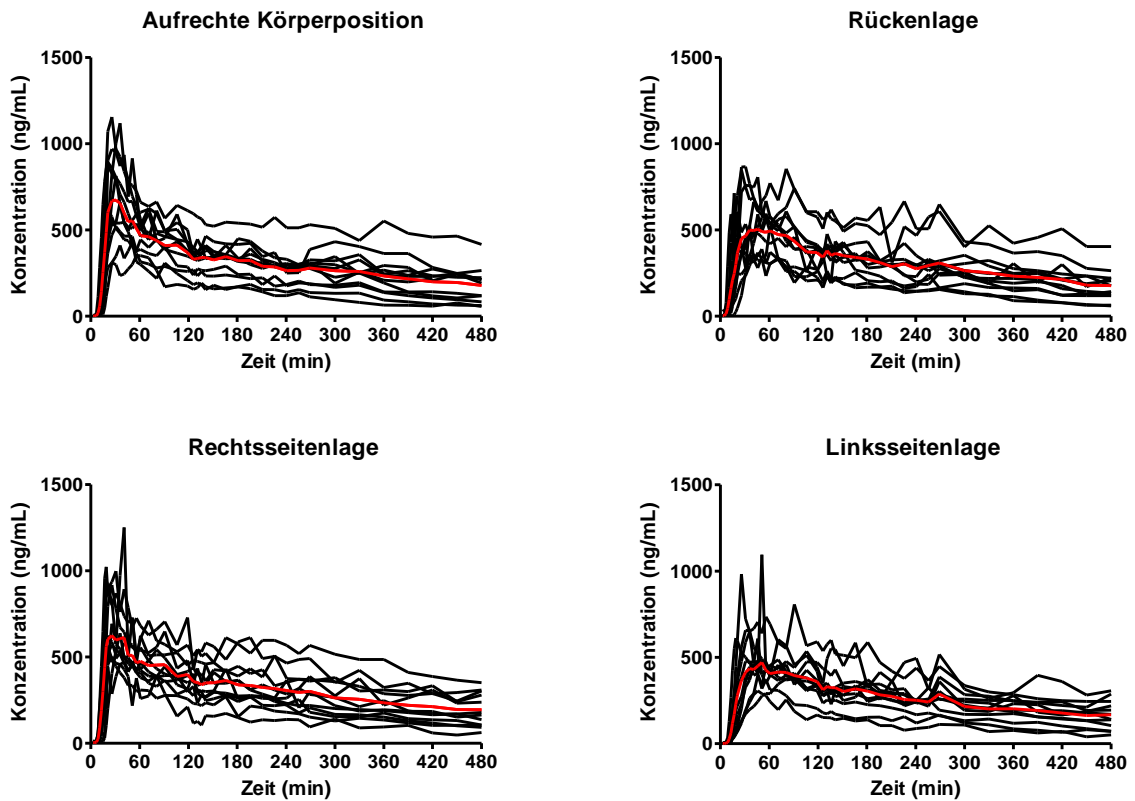


Abbildung 17: Spaghetti-Plots aller Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven nach Einnahme der Hartkapsel inklusive gemittelter Speichelkonzentrations-Zeit-Kurve (rot eingezeichnet) in aufrechter Körperposition, Rückenlage, Rechtsseitenlage und Linksseitenlage (je n=12).

Die Abbildung 17 zeigt Spaghetti-Plots aller Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven nach Einnahme der Hartkapsel aufgliedert nach den Körperpositionen aufrechte Körperposition, Rückenlage, Rechtsseitenlage und Linksseitenlage. Die rot eingezeichneten Kurven entsprechen den gemittelten Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven der jeweiligen Körperposition.

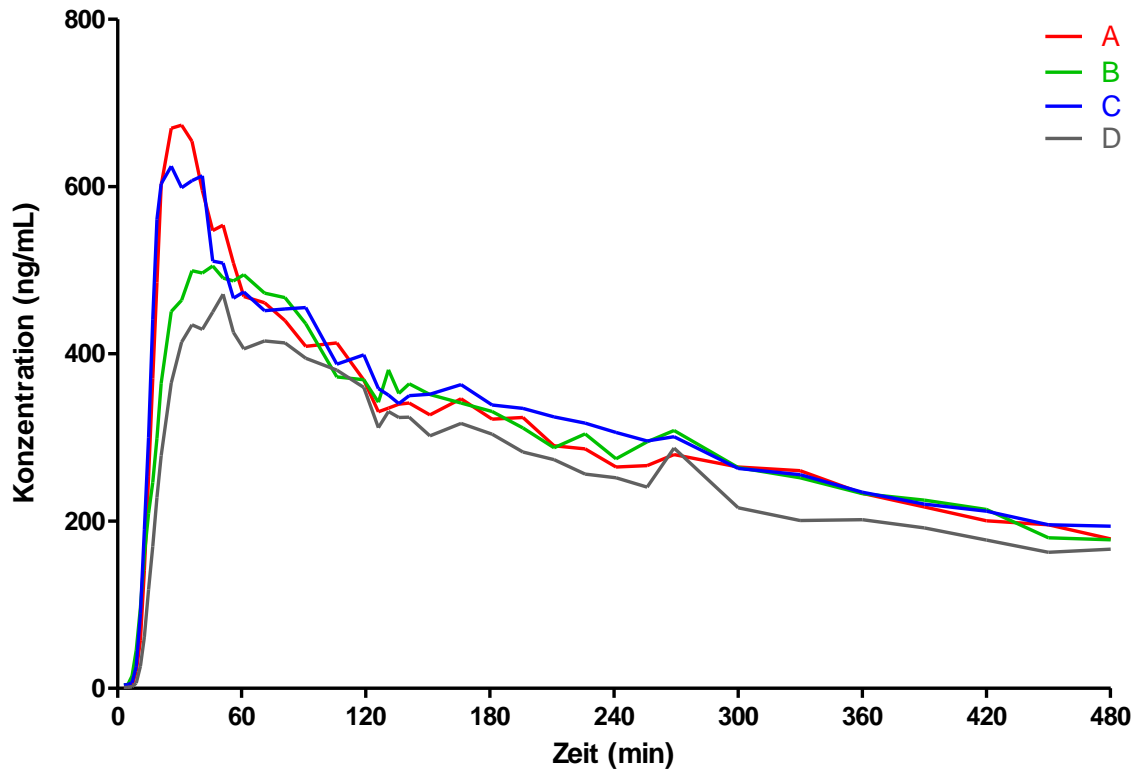


Abbildung 18: Gemittelte Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven nach Einnahme der Hartkapsel ($^{13}\text{C}_1$ -Koffein) in aufrechter Körperposition (A), in Rückenlage (B), in Rechtsseitenlage (C) und in Linksseitenlage (D) (n=12).

Die Abbildung 18 zeigt alle gemittelten Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven nach Einnahme der Hartkapsel mit 240mL Wasser im nüchternen Zustand in aufrechter Körperposition, in Rückenlage, in Rechtsseitenlage und in Linksseitenlage in einem Graphen. Die Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven in aufrechter Körperposition und in Rechtsseitenlage zeigen einen ähnlich steilen Anstieg, während der Anstieg der Kurven in Rücken- und Linksseitenlage im Vergleich dazu etwas flacher ausfällt. Diese Ergebnisse sind genauso bei der gemittelten Speichelkonzentrations-Zeit-Kurve nach Einnahme der Eiskapsel zu beobachten. Die höchste C_{\max} der gemittelten Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven nach Einnahme einer Hartkapsel in nüchternen Zustand wird in aufrechter Körperposition erzielt, in absteigender Reihenfolge folgt die C_{\max} der Rechtsseitenlage, der Rückenlage und der Linksseitenlage, genau wie bei den gemittelten Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven nach Einnahme der Eiskapsel.

Auffällig ist außerdem, dass, im Gegensatz zur Wasserkinetik, zusätzlich zur Linksseitenlage die Rücken- und Rechtsseitenlage einen erneuten, wenn auch nicht so stark ausgeprägten, Peak zeigen zum Zeitpunkt 269 Minuten, siehe Abbildung 18.

Im Gegensatz zu den Kurven der Wasserkinetik weisen die gemittelten Kurven nach Einnahme der Hartkapsel in jeder Position eine Lag time auf.

Die genauen MW und SD von AUC_{0-61} , t_{max} , C_{max} , Lag time und $AUC_{0-tlast}$ sind Tabelle 13 zu entnehmen.

Tabelle 13: Pharmakokinetische Parameter nach Einnahme der Hartkapsel ($^{13}C_1$ -Koffein) in aufrechter Körperposition, in Rückenlage, in Rechts- und in Linksseitenlage (n=12); Die Buchstabenpaaren markieren, welche Wertepaare sich signifikant ($p < 0,05$) unterscheiden; Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich jeweils auf den Wert, der in aufrechter Körperposition erreicht wurde.

MW \pm SD	Aufrecht	Rückenlage	Rechtsseitenlage	Linksseitenlage
AUC_{0-61} (min· μ g/mL)	27,0 \pm 8,7 ^A (100%)	21,7 \pm 5,8 (80%)	26,2 \pm 7,3 ^B (97%)	18,2 \pm 6,2 ^{A, B} (67%)
t_{max} (min)	31 \pm 11	43 \pm 23	27 \pm 7	45 \pm 19
C_{max} (ng/mL)	755 \pm 248 (100%)	665 \pm 166 (88%)	731 \pm 231 (97%)	589 \pm 225 (78%)
Lag time (min)	10 \pm 2	9 \pm 4	8 \pm 3	11 \pm 2
$AUC_{0-tlast}$ (min· μ g/mL)	145,0 \pm 52,0	143,3 \pm 48,6	150,1 \pm 51,8	125,8 \pm 40,1

Die durchschnittliche AUC_{0-61} nach Einnahme der Hartkapsel ist in aufrechter Körperposition am höchsten, die durchschnittliche AUC_{0-61} nach Einnahme der Hartkapsel in Rechtsseitenlage ist nur geringfügig kleiner als nach Einnahme der Hartkapsel in aufrechter Körperposition und ist damit ähnlich groß. Die durchschnittliche AUC_{0-61} nach Einnahme der Hartkapsel in Rückenlage ist dagegen etwa 20% niedriger als nach Einnahme der Hartkapsel in aufrechter Körperposition. Die durchschnittliche AUC_{0-61} nach Einnahme der Hartkapsel in Linksseitenlage ist um etwa 33% kleiner als in aufrechter Körperposition. Damit ist die durchschnittliche AUC_{0-61} nach Einnahme der Hartkapsel in Linksseitenlage statistisch signifikant kleiner als in aufrechter Körperposition und in Rechtsseitenlage .

Das durchschnittliche t_{max} wird im Trend ähnlich schnell in aufrechter Körperposition und in Rechtsseitenlage erreicht, gefolgt von der Rückenlage und zuletzt der Linksseitenlage. Die Ergebnisse ähneln damit der Wasserkinetik.

Die durchschnittlich höchste C_{\max} wird in aufrechter Körperposition erzielt, gefolgt von der durchschnittlichen C_{\max} der Rechtsseitenlage, der Rückenlage und zuletzt der Linksseitenlage, genau wie in der gemittelten Speichelkonzentrations-Zeit-Kurve der Wasserkinetik nur ohne statistische Signifikanzen.

Die Lag time zu Beginn der Freisetzung der Hartkapsel beläuft sich auf 9 ± 3 Minuten. Zwischen den einzelnen Körperpositionen gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Lag time. Auffällig ist dennoch, dass die Lag time in Rechtsseitenlage im Trend kürzer ist als in Linksseitenlage.

Für die durchschnittliche $AUC_{0-t_{\text{last}}}$ nach Einnahme der Hartkapsel gibt es keine relevanten Unterschiede zwischen den Körperpositionen.

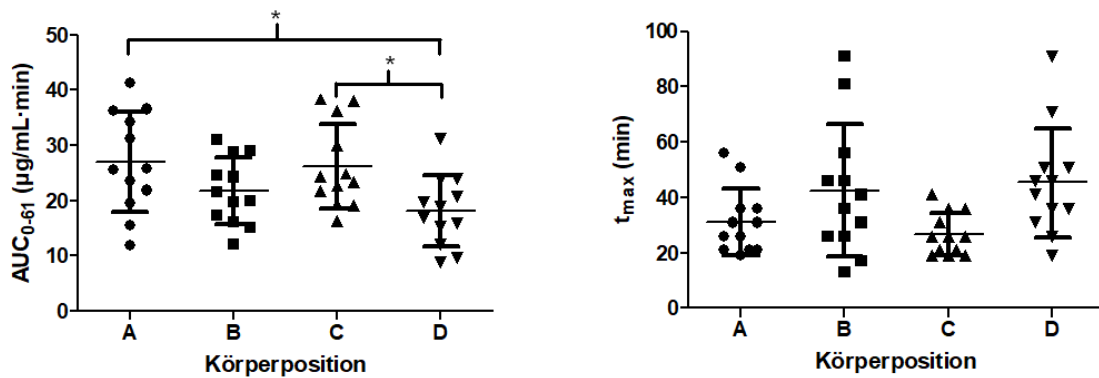


Abbildung 19: AUC_{0-61} und t_{\max} nach Einnahme der Hartkapsel ($^{13}\text{C}_1$ -Koffein) in aufrechter Körperposition (A), in Rückenlage (B), in Rechtsseitenlage (C) und in Linksseitenlage (D) ($n=12$, $MW \pm SD$); * signifikant ($p<0,05$).

Die Abbildung 19 gibt einen Überblick über die Lage und die Streuung der pharmakokinetischen Parameter AUC_{0-61} und t_{\max} nach Einnahme der Hartkapsel.

5.4 Tablette

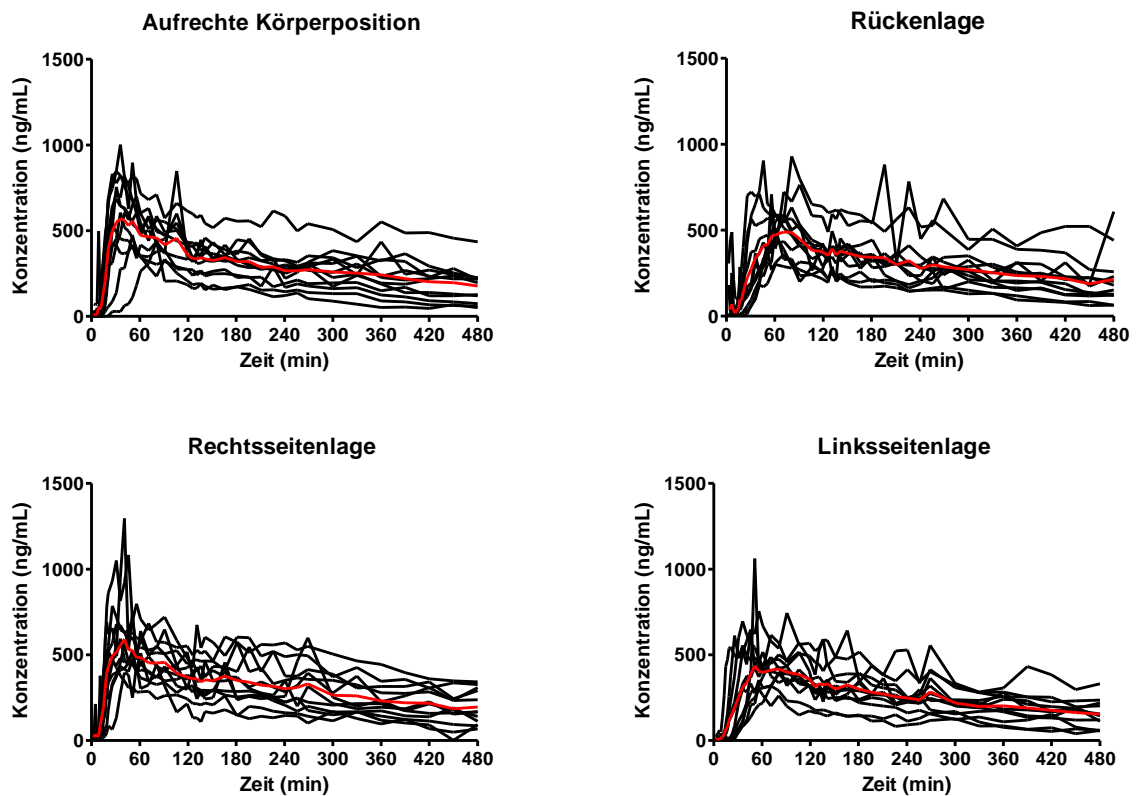


Abbildung 20: Spaghetti-Plots aller Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven nach Einnahme der Tablette inklusive gemittelter Speichelkonzentrations-Zeit-Kurve (rot eingezeichnet) in aufrechter Körperposition, Rückenlage, Rechtsseitenlage und Linksseitenlage (je n=12).

Die Abbildung 20 zeigt Spaghetti-Plots aller Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven nach Einnahme der Tablette aufgliedert nach aufrechter Körperposition, Rückenlage, Rechtsseitenlage und Linksseitenlage. Die rot eingezeichneten Kurven entsprechen den gemittelten Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven der jeweiligen Körperposition.

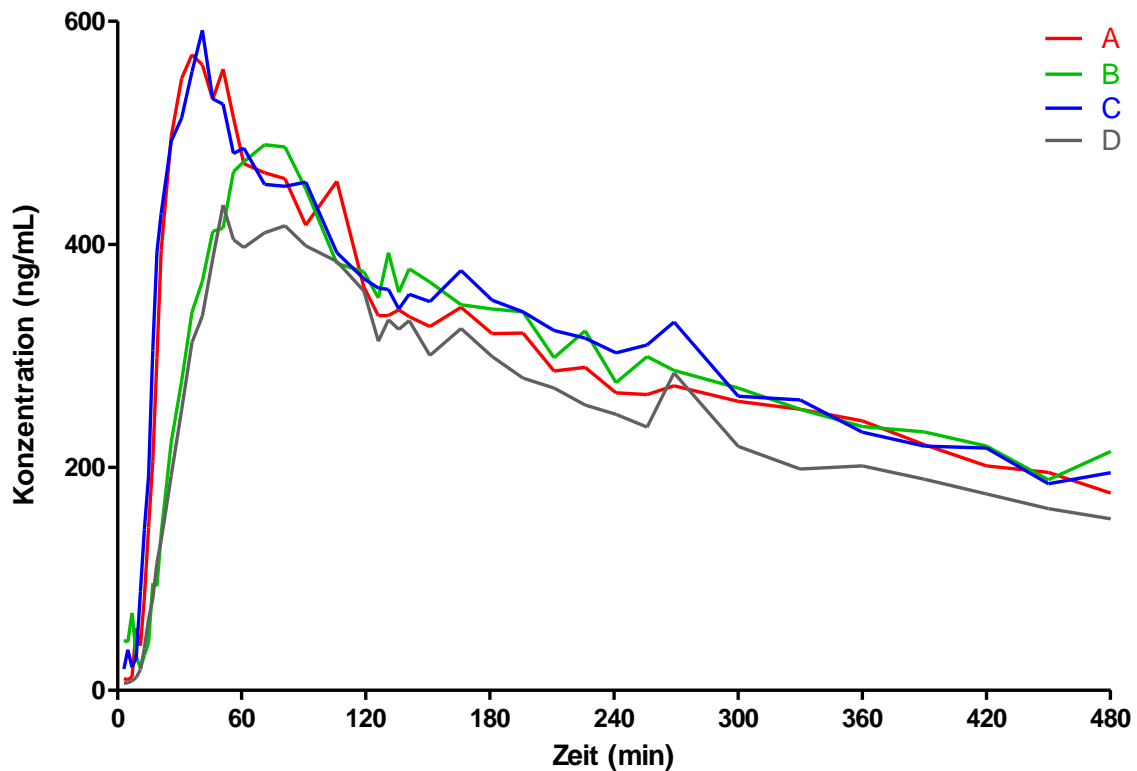


Abbildung 21: Gemittelte Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven nach Einnahme der Tablette (^{12}C -Koffein) in aufrechter Körperposition (A), in Rückenlage (B), in Rechtsseitenlage (C) und in Linksseitenlage (D) (n=12).

Die Abbildung 21 zeigt alle gemittelten Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven nach Einnahme der Tablette mit 240mL Wasser im nüchternen Zustand in aufrechter Körperposition, in Rückenlage, in Rechtsseitenlage und in Linksseitenlage in einem Graphen. In aufrechter Körperposition und in Rechtsseitenlage zeigen die Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven einen ähnlich steilen Anstieg, während der Anstieg der Kurven in Rücken- und in Linksseitenlage im Vergleich dazu etwas flacher ausfällt. Diese Ergebnisse sind genauso bei den gemittelten Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven nach Einnahme der Eiskapsel und der Hartkapsel zu beobachten. Die höchste C_{\max} der gemittelten Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven nach Einnahme einer Tablette im nüchternen Zustand wird in Rechtsseitenlage erzielt, in absteigender Reihenfolge folgt die C_{\max} in aufrechter Körperposition, in Rückenlage und in Linksseitenlage. Nach Einnahme der Eiskapsel und der Hartkapsel erreichte dagegen die gemittelte Speichelkonzentrations-Zeit-Kurve in aufrechter Körperposition anstelle der Rechtsseitenlage das höchste C_{\max} .

Wie auch bei den Kurven der Hartkapsel weisen die Kurven nach Einnahme der Tablette eine deutliche Lag time auf, allerdings ist diese länger als nach Einnahme der Hartkapseln. In der

theoretischen Lag Phase direkt nach Einnahme der Tablette sieht man vor allem in Rücken- und Rechtsseitenlage kleine Peaks.

Ebenfalls auffällig ist, dass nach Einnahme der Tablette in Rechts- und Linksseitenlage ein erneuter Peak zum Zeitpunkt 269 Minuten auftritt, siehe Abbildung 21. Nach Einnahme der Eiskapsel war bereits ein Peak zum Zeitpunkt $t=269$ Minuten in Linksseitenlage und nach Einnahme der Hartkapsel waren ebenfalls in Linksseitenlage und in Rückenlage Peaks zum Zeitpunkt $t=269$ Minuten aufgefallen.

Die genauen MW und SD von AUC_{0-61} , t_{max} , C_{max} , Lag time und $AUC_{0-tlast}$ sind Tabelle 14 zu entnehmen.

Tabelle 14: Pharmakokinetische Parameter nach Einnahme der Tablette (^{12}C -Koffein) in aufrechter Körperposition, in Rückenlage, in Rechts- und in Linksseitenlage (n=12); Die Buchstabenpaaren markieren, welche Wertepaare sich signifikant ($p<0,05$) unterscheiden; Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich jeweils auf den Wert, der in aufrechter Körperposition erreicht wurde.

MW \pm SD	Aufrecht	Rückenlage	Rechtsseitenlage	Linksseitenlage
AUC_{0-61} (min $\cdot\mu$ g/mL)	23,3 \pm 9,2 ^A (100%)	15,3 \pm 6,4 ^B (66%)	23,7 \pm 7,7 ^{B, C} (102%)	13,8 \pm 7,1 ^{A, C} (59%)
t_{max} (min)	45 \pm 24	71 \pm 41	61 \pm 65	60 \pm 21
C_{max} (ng/mL)	690 \pm 189 (100%)	616 \pm 193 (89%)	688 \pm 245 ^D (100%)	549 \pm 204 ^D (79%)
Lag time (min)	12 \pm 5	13 \pm 5	9 \pm 3 ^E	16 \pm 8 ^E
$AUC_{0-tlast}$ (min $\cdot\mu$ g/mL)	141,9 \pm 52,9	140,6 \pm 50,1	149,0 \pm 50,8	120,5 \pm 40,5

Die durchschnittliche AUC_{0-61} nach Einnahme der Tablette ist in Rechtsseitenlage am höchsten und die durchschnittliche AUC_{0-61} nach Einnahme der Tablette ist in aufrechter Körperposition ähnlich groß. Die durchschnittliche AUC_{0-61} nach Einnahme der Tablette in Rückenlage ist im Trend 34% niedriger als nach Einnahme der Tablette in aufrechter Körperposition. Die durchschnittliche AUC_{0-61} nach Einnahme der Tablette ist in aufrechter Körperposition statistisch signifikant etwa 41% größer als in Linksseitenlage. Die durchschnittliche AUC_{0-61} nach Einnahme der Tablette ist in Rechtsseitenlage jeweils

statistisch signifikant um etwa 35% bzw. um etwa 42% größer als in Rücken- bzw. Linksseitenlage.

Das früheste durchschnittliche t_{max} wird als erstes nach Einnahme der Tablette in aufrechter Körperposition erreicht. Mit zeitlichem Abstand folgend wird in Rechts- und in Linksseitenlage das durchschnittliche t_{max} erreicht. Als letztes wird das t_{max} nach Einnahme der Tablette in Rückenlage erreicht. Auffällig ist, dass besonders in Rechtsseitenlage, aber auch in Rückenlage die SD der t_{max} besonders hoch ausfällt. Es ist auffällig, dass das t_{max} nach Einnahme der Tablette insgesamt eine deutlich erhöhte Variabilität aufweist (Abbildung 23), wodurch auch die gemittelte Speichelkonzentrations-Zeit-Kurve verglichen mit den Kurven nach Einnahme der Hartkapsel oder der Wasserkinetik nach Einnahme der Eiskapsel deutlichere Schwankungen aufweist. Vergleiche dazu Abbildung 15, Abbildung 18 und Abbildung 21.

Die durchschnittlich höchste C_{max} nach Einnahme einer Tablette wird in aufrechter Körperposition erzielt. In Rechtsseitenlage wird eine fast genauso hohe durchschnittliche C_{max} erreicht. Die aufrechte Körperposition, gefolgt von der Rückenlage und der Linksseitenlage erreichen eine absteigend geringere durchschnittliche C_{max} .

Die Lag time nach Einnahme der Tablette beläuft sich auf 13 ± 6 Minuten. Die Lag time ist abhängig von den Körperpositionen. Am kürzesten ist die Lag time in Rechtsseitenlage und am längsten in Linksseitenlage, dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

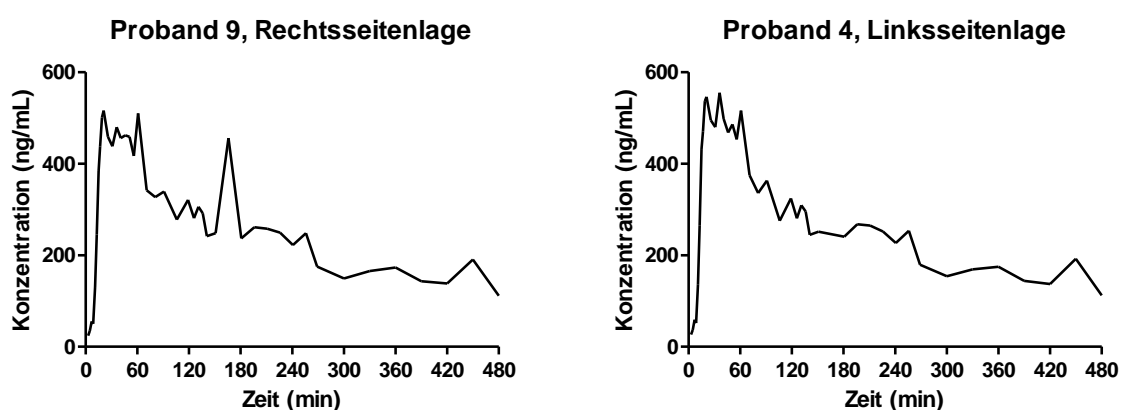


Abbildung 22: Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven von Proband 9 nach Einnahme der Tablette in Rechtsseitenlage (links) und von Proband 4 nach Einnahme der Tablette in Linksseitenlage (rechts).

Auffällig ist, dass bei Proband 9 nach Einnahme der Tablette das Koffein in Rechtsseitenlage bereits zum Zeitpunkt $t=3$ anflutet und dass das Koffein bei Proband 4 nach Einnahme der Tablette in Linksseitenlage ebenfalls bereits zum Zeitpunkt $t=3$ angeflutet ist, siehe Abbildung 22.

Für die durchschnittliche $AUC_{0-t_{last}}$ nach Einnahme der Hartkapsel gibt es keine relevanten Unterschiede zwischen den Körperpositionen.

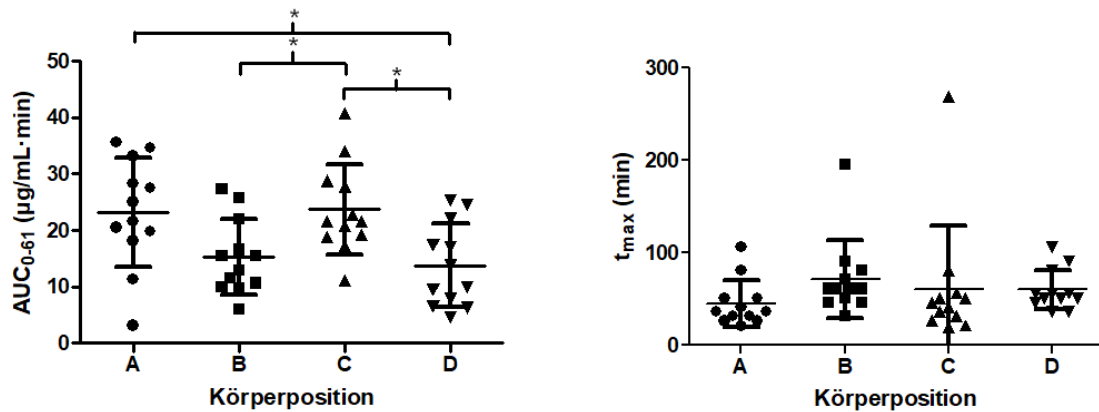


Abbildung 23: AUC_{0-61} und t_{max} nach Einnahme der Tablette (^{12}C -Koffein) in aufrechter Körperposition (A), in Rückenlage (B), in Rechtsseitenlage (C) und in Linksseitenlage (D) ($n=12$, $MW \pm SD$); * signifikant ($p<0,05$).

Die Abbildung 23 gibt einen Überblick über die Lage und die Streuung der pharmakokinetischen Parameter AUC_{0-61} und t_{max} nach Einnahme der Hartkapsel.

5.5 Körperpositionen

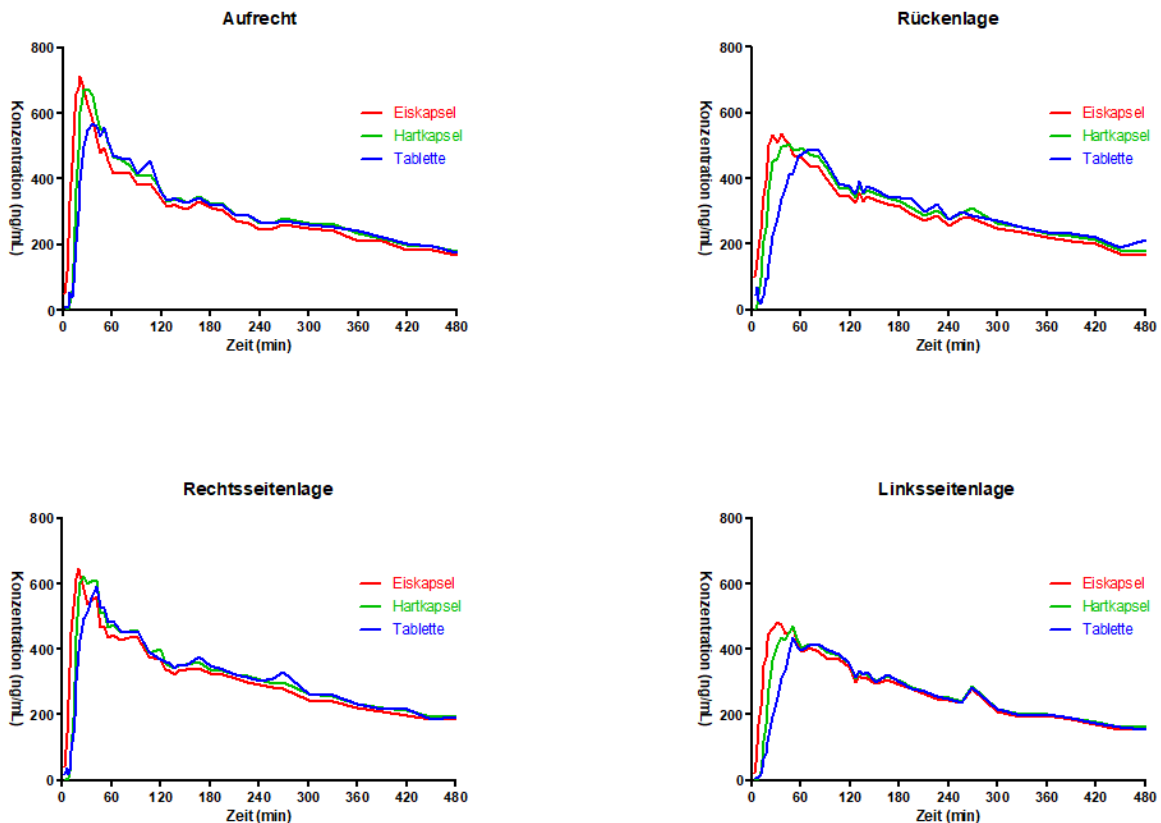


Abbildung 24: Gemittelte Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven in aufrechter Körperposition, Rückenlage, Rechtsseitenlage und Linksseitenlage nach Einnahme der Eiskapsel ($^{13}\text{C}_3$ -Koffein), der Hartkapsel ($^{13}\text{C}_1$ -Koffein) und der Tablette (^{12}C -Koffein) (n=12).

Die Abbildung 24 zeigt alle in der Studie ermittelten Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven aufgliedert nach Körperpositionen. Auffällig ist, dass in jeder Körperposition der steilste Anstieg durch die Wasserkinetik erzielt wird, gefolgt von der Hartkapsel-Kinetik und zuletzt der Tabletten-Kinetik. Das t_{\max} und auch die C_{\max} der gemittelten Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven wird ebenfalls in der gleichen absteigenden Reihenfolge erreicht. Auffällig ist, dass es trotz der verschiedenen Darreichungsformen nicht zu großen Unterschieden der pharmakokinetischen Parameter gekommen ist in den verschiedenen Körperpositionen.

Zum Zeitpunkt $t=269$ Minuten, was dem Zeitpunkt unmittelbar vor Einnahme des Mittagessens entspricht, ist in relativ vielen gemittelten Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven ein erneuter Peak zu erkennen. Der Peak zum Zeitpunkt $t=269$ Minuten trat vor allem in oder in Kombination mit den Körperpositionen und Darreichungsformen auf, die für eine besonders langsame Anflutung stehen, wie beispielsweise besonders die Tablette und die

Linksseitenlage. So ist sogar bei der Wasserkinetik in Linksseitenlage ein erneuter Peak bei $t=269$ Minuten zu sehen.

5.5.1 Aufrechte Körperposition

Tabelle 15: Pharmakokinetische Parameter in aufrechter Körperposition nach Einnahme der Eiskapsel ($^{13}\text{C}_3$ -Koffein), der Hartkapsel ($^{13}\text{C}_1$ -Koffein) und der Tablette (^{12}C -Koffein) ($n=12$); Die Buchstabenpaaren markieren, welche Wertepaare sich signifikant ($p<0,05$) unterscheiden.

MW \pm SD	Eiskapsel	Hartkapsel	Tablette
AUC_{0-61} ($\text{min} \cdot \mu\text{g/mL}$)	$30,1 \pm 8,6^{\text{A}}$	$27,0 \pm 8,7$	$23,3 \pm 9,2^{\text{A}}$
t_{max} (min)	$23 \pm 6^{\text{B}}$	31 ± 11	$45 \pm 24^{\text{B}}$
C_{max} (ng/mL)	748 ± 222	755 ± 248	690 ± 189
$\text{AUC}_{0-\text{tlast}}$ ($\text{min} \cdot \mu\text{g/mL}$)	$140,7 \pm 52,2$	$145,0 \pm 52,0$	$141,9 \pm 52,9$

Die durchschnittliche AUC_{0-61} nach Einnahme der Eiskapsel ist statistisch signifikant größer als nach Einnahme der Tablette. Ebenso erreicht die Eiskapsel statistisch signifikant früher ihr t_{max} als die Tablette. Siehe Tabelle 15 für die genauen Werte.

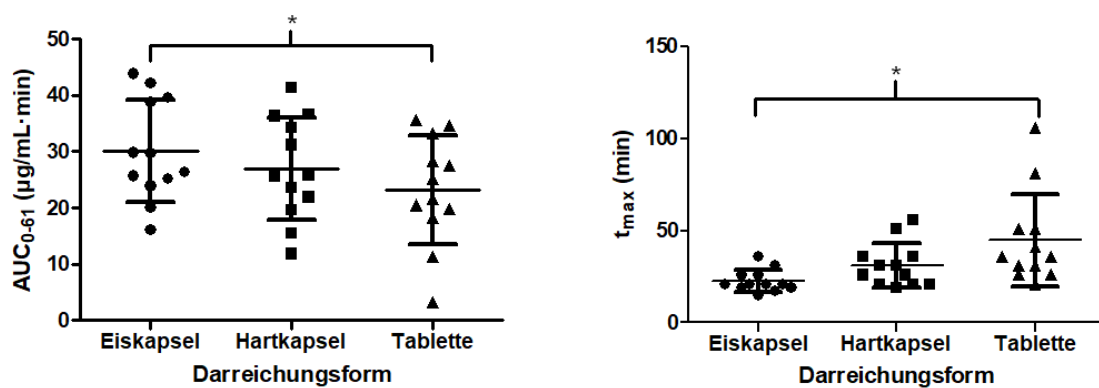


Abbildung 25: AUC_{0-61} und t_{max} in aufrechter Körperposition nach Einnahme der Eiskapsel ($^{13}\text{C}_3$ -Koffein), Hartkapsel ($^{13}\text{C}_1$ -Koffein) und Tablette (^{12}C -Koffein) ($n=12$, MW \pm SD).

Die Abbildung 25 gibt einen Überblick über die Lage und die Streuung der pharmakokinetischen Parameter AUC_{0-61} und t_{max} in aufrechter Körperposition.

5.5.2 Rückenlage

Tabelle 16: Pharmakokinetische Parameter in Rückenlage nach Einnahme der Eiskapsel ($^{13}\text{C}_3$ - Koffein), der Hartkapsel ($^{13}\text{C}_1$ - Koffein) und der Tablette (^{12}C -Koffein) (n=12); Die Buchstabenpaaren markieren, welche Wertepaare sich signifikant ($p < 0,05$) unterscheiden.

MW \pm SD	Eiskapsel	Hartkapsel	Tablette
AUC ₀₋₆₁ (min· $\mu\text{g/mL}$)	25,4 \pm 6,6 ^A	21,7 \pm 5,8 ^B	15,3 \pm 6,4 ^{A, B}
t _{max} (min)	37 \pm 20 ^C	43 \pm 23 ^D	71 \pm 41 ^{C, D}
C _{max} (ng/mL)	661 \pm 187	665 \pm 166	616 \pm 193
AUC _{0-tlast} (min· $\mu\text{g/mL}$)	139,3 \pm 46,4	143,3 \pm 48,6	140,6 \pm 50,1

Die durchschnittliche AUC₀₋₆₁ nach Einnahme der Eiskapsel und der Hartkapsel in Rückenlage sind statistisch signifikant größer als die durchschnittliche AUC₀₋₆₁ nach Einnahme der Tablette. Ebenso sind die durchschnittliche t_{max} nach Einnahme der Eiskapsel und nach Einnahme der Hartkapsel in Rückenlage statistisch signifikant kleiner als das t_{max} nach Einnahme der Tablette. Siehe Tabelle 16 für die genauen Werte.

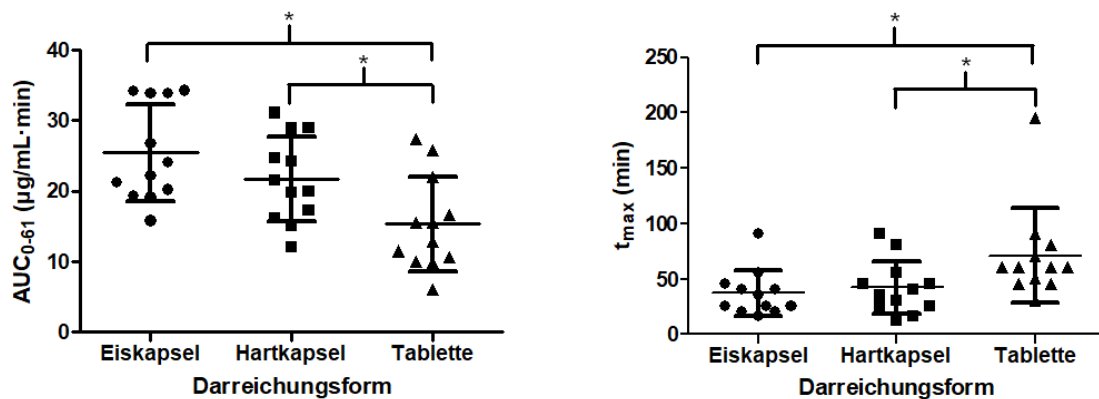


Abbildung 26: AUC₀₋₆₁ und t_{max} in Rückenlage nach Einnahme der Eiskapsel ($^{13}\text{C}_3$ -Koffein), Hartkapsel ($^{13}\text{C}_1$ -Koffein) und Tablette (^{12}C -Koffein) (n=12, MW \pm SD); * signifikant ($p < 0,05$).

Die Abbildung 26 gibt einen Überblick über die Lage und die Streuung der pharmakokinetischen Parameter AUC₀₋₆₁ und t_{max} in Rückenlage.

5.5.3 Rechtsseitenlage

Tabelle 17: Pharmakokinetische Parameter in Rechtsseitenlage nach Einnahme der Eiskapsel ($^{13}\text{C}_3$ -Koffein), der Hartkapsel ($^{13}\text{C}_1$ -Koffein) und der Tablette (^{12}C -Koffein) (n=12); Die Buchstabenpaaren markieren, welche Wertepaare sich signifikant ($p < 0,05$) unterscheiden.

MW \pm SD	Eiskapsel	Hartkapsel	Tablette
AUC ₀₋₆₁ (min· $\mu\text{g/mL}$)	28,6 \pm 7,3 ^{A, B}	26,2 \pm 7,3 ^A	23,7 \pm 7,7 ^B
t _{max} (min)	22 \pm 8 ^C	27 \pm 7	61 \pm 65 ^C
C _{max} (ng/mL)	721 \pm 203	731 \pm 231	688 \pm 245
AUC _{0-last} (min· $\mu\text{g/mL}$)	146,2 \pm 49,6	150,1 \pm 51,8	149,0 \pm 50,8

In Rechtsseitenlage ist die AUC₀₋₆₁ nach Einnahme der Hartkapsel und der Tablette statistisch signifikant kleiner als nach Einnahme der Eiskapsel. In Rechtsseitenlage erreicht die Eiskapsel statistisch signifikant schneller ihr t_{max} als die Tablette. Siehe Tabelle 17 für die genauen Werte.

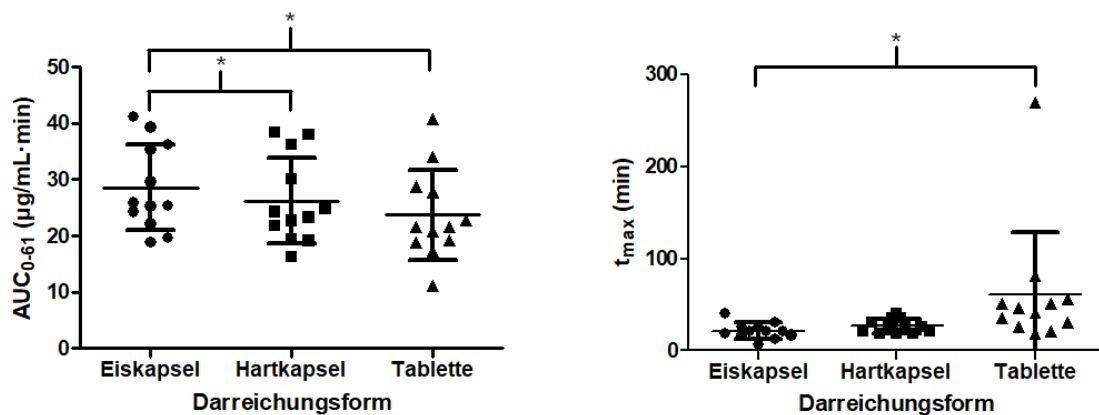


Abbildung 27: AUC₀₋₆₁ und t_{max} in Rechtsseitenlage nach Einnahme der Eiskapsel ($^{13}\text{C}_3$ -Koffein), Hartkapsel ($^{13}\text{C}_1$ -Koffein) und Tablette (^{12}C -Koffein) (n=12, MW \pm SD); * signifikant ($p < 0,05$).

Die Abbildung 27 gibt einen Überblick über die Lage und die Streuung der pharmakokinetischen Parameter AUC₀₋₆₁ und t_{max} in Rechtsseitenlage. Die starke Streuung der t_{max}-Werte nach Einnahme der Tablette ist besonders auffällig in Rechtsseitenlage.

5.5.4 Linksseitenlage

Tabelle 18: Pharmakokinetische Parameter in Linksseitenlage nach Einnahme der Eiskapsel ($^{13}\text{C}_3$ -Koffein), der Hartkapsel ($^{13}\text{C}_1$ - Koffein) und der Tablette (^{12}C -Koffein) (n=12); Die Buchstabenpaaren markieren, welche Wertepaare sich signifikant ($p < 0,05$) unterscheiden.

MW \pm SD	Eiskapsel	Hartkapsel	Tablette
AUC ₀₋₆₁ (min· $\mu\text{g/mL}$)	22,6 \pm 5,2 ^A	18,2 \pm 6,2	13,8 \pm 7,1 ^A
t _{max} (min)	32 \pm 10 ^B	45 \pm 19 ^C	60 \pm 21 ^{B,C}
C _{max} (ng/mL)	615 \pm 207 ^D	589 \pm 225	549 \pm 204 ^D
AUC _{0-tlast} (min· $\mu\text{g/mL}$)	126,4 \pm 37,3 ^E	125,8 \pm 40,1	120,5 \pm 40,5 ^E

Die durchschnittliche AUC₀₋₆₁ ist nach Einnahme der Eiskapsel in Linksseitenlage statistisch signifikant größer als nach Einnahme der Tablette. Das durchschnittliche t_{max} nach Einnahme der Eiskapsel und der Hartkapsel wird in Linksseitenlage statistisch signifikant früher erreicht als nach Einnahme der Tablette. Ebenfalls statistisch signifikant ist, dass die durchschnittliche C_{max} nach Einnahme der Eiskapsel in Linksseitenlage größer ist als nach Einnahme der Tablette. Die AUC_{0-tlast} nach Einnahme der Eiskapsel in Linksseitenlage ist statistisch signifikant größer als nach Einnahme der Tablette. Siehe Tabelle 18 für die genauen Werte.

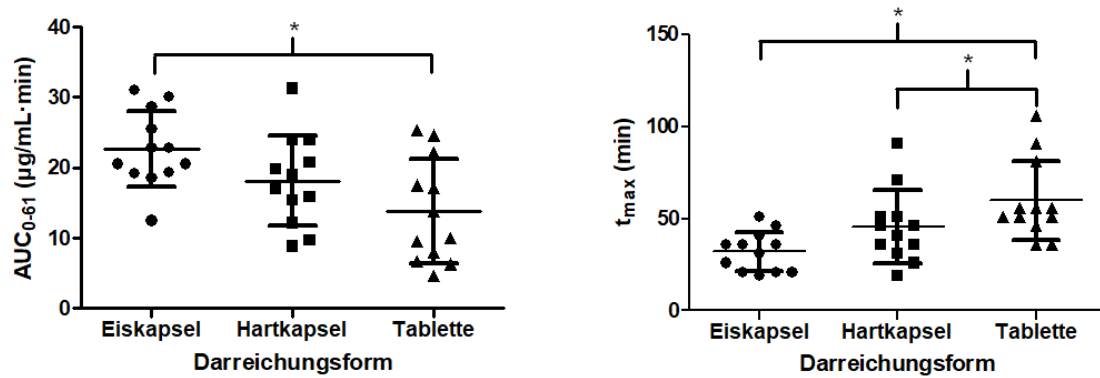


Abbildung 28: AUC₀₋₆₁ und t_{max} in Linksseitenlagenach Einnahme der Eiskapsel (¹³C₃- Koffein), Hartkapsel (¹³C₁- Koffein) und Tablette (¹²C-Koffein) (n=12, MW ± SD); * signifikant (p<0,05).

Die Abbildung 28 gibt einen Überblick über die Lage und die Streuung der pharmakokinetischen Parameter AUC₀₋₆₁ und t_{max} in Linksseitenlage.

6 Diskussion

Das Ziel dieser Studie war, die vier verschiedene Körperpositionen aufrechte Körperposition, Rückenlage, Rechtsseitenlage und Linksseitenlage als Einflussfaktor auf das Magenentleerungsverhalten von akalorischen Flüssigkeiten, sowie das pharmakokinetische Anflutungsverhalten von schwimmenden und sinkenden schnell freisetzenden Darreichungsformen zu charakterisieren und untereinander zu vergleichen. Eine Charakterisierung der Körperpositionen als Einflussfaktor ermöglicht eine Skalierung der pharmakokinetischen Parameter zwischen den verschiedenen Körperpositionen z.B. in *in silico* Modellen.

Der Einfluss der Körperposition auf physiologische Eigenschaften und Pharmakokinetik wird schon seit mehreren Jahrzehnten untersucht.⁵⁸ Der *in vivo* Einfluss von verschiedenen Körperpositionen auf die Magenentleerung von akalorischen Flüssigkeiten, schwimmenden und sinkenden Darreichungsformen wurde jedoch noch nie im Zusammenhang untersucht, sodass die Frage der Übertragbarkeit zwischen den einzelnen Körperpositionen im Anflutungsverhalten der verschiedenen Darreichungsformen bisher nicht beantwortet werden konnte.

Im Rahmen der Entwicklung neuer oraler Arzneimittel und Arzneiformen wird PBPK Modelling angewandt, die dort implementierten Entleerungsdaten basieren in der Regel jedoch auf MRT-Daten der Magenentleerung in Rückenlage. So stellt sich die Frage, wie prädiktiv die PBPK Modelle den Real-life-Intake überhaupt darstellen. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind somit wichtig, um besonders Bioäquivalenz- und Bioverfügbarkeitsstudien hinsichtlich der Körperposition zu standardisieren und die Übertragbarkeit der Daten solcher Studien in die praktische Pharmakotherapie z.B. bettlägeriger Patienten und damit möglicherweise entstehende Risiken zu bewerten.

Bei den erhobenen Daten handelte es sich um Speichelkonzentrations-Zeit-Profile nach Einnahme von drei unterschiedlichen Darreichungsformen in vier verschiedenen Körperpositionen. Zur Markierung des Wassers, der Hartkapsel sowie der Tablette wurden drei verschiedene Koffeinspezies genutzt. Die Verwendung von natürlichem ¹²C Koffein, einfach ¹³C isotoopenmarkiertem Koffein, sowie dreifach ¹³C markiertem Koffein erlaubte die parallele Gabe und anschließende Messung mithilfe der LC-MS/MS. Um eine Kontamination des Mundraums und damit des Speichels nach Gabe von markiertem Wasser zu vermeiden, wurde die Methode der Eiskapsel gemäß Sager et al. genutzt.⁵⁹ So wurden keine relevanten

Kontaminationen an natürlichem Koffein nach Einnahme des Wassers und der Arzneiformen beobachtet. Die erhobenen Profile ähneln klassischen Plasmakonzentrations-Zeit-Profilen nach Gabe einer schnell freisetzenden Arzneiform bzw. einer Arzneistofflösung. Dies ist auf den guten linearen Zusammenhang der Koffeinkonzentration im Speichel mit der Konzentration im Blut zurückzuführen.⁵⁰

Tabelle 19: Gesamtübersicht der erhobenen, statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einzelnen pharmakokinetischen Parametern im Rahmen dieser Studie.

Darreichungsform	Pharmakokinetischer Parameter	Signifikanter Unterschied $p < 0,05$
Eiskapsel	AUC_{0-61}	Aufrecht > Linksseitenlage
	C_{max}	Aufrecht > Linksseitenlage
Hartkapsel	AUC_{0-61}	Aufrecht > Linksseitenlage
		Rechtsseitenlage > Linksseitenlage
Tablette	AUC_{0-61}	Aufrecht > Linksseitenlage
		Rückenlage < Rechtsseitenlage
		Rechtsseitenlage > Linksseitenlage
	C_{max}	Rechtsseitenlage > Linksseitenlage
	Lag time	Rechtsseitenlage < Linksseitenlage
Körperposition	Pharmakokinetischer Parameter	Signifikanter Unterschied $p < 0,05$
Aufrecht	AUC_{0-61}	Eiskapsel > Tablette
	t_{max}	Eiskapsel < Tablette
Rückenlage	AUC_{0-61}	Eiskapsel > Tablette
		Hartkapsel > Tablette
	t_{max}	Eiskapsel < Tablette
		Hartkapsel < Tablette
Rechtsseitenlage	AUC_{0-61}	Eiskapsel > Hartkapsel
		Eiskapsel > Tablette
	t_{max}	Eiskapsel < Tablette
Linksseitenlage	AUC_{0-61}	Eiskapsel > Tablette
	t_{max}	Eiskapsel < Tablette
		Hartkapsel < Tablette
	C_{max}	Eiskapsel > Tablette
	$AUC_{0-tlast}$	Eiskapsel > Tablette

In jedem Profil wurden die pharmakokinetischen Parameter AUC_{0-61} , t_{max} , C_{max} , Lag time und $AUC_{0-tlast}$ ermittelt. Die signifikanten Unterschiede zwischen den pharmakokinetischen Parametern sind in Tabelle 19 aufgelistet.

6.1 Magenentleerung von Wasser

Für die Magenentleerung wird ein gastroduodenaler Druckgradient benötigt. Dieser Druckgradient kann auf verschiedene Arten generiert werden. Der Magen selbst entleert ähnlich einer Druckpumpe über den Muskeltonus des Magens.²⁸ Eine weitere Entstehungsmöglichkeit für einen gastroduodenalen Druckgradienten ist in einigen Körperpositionen der hydrostatische Druck auf den Pylorus aufgrund der Schwerkraft. Abhängig von der Körperposition wird so unterschiedlich viel aktive mechanische Arbeit des Magens benötigt, um Flüssigkeit aus dem Magen in den Dünndarm zu transportieren. Die Effekte der Gravitation auf die Magenentleerung sind hochkomplex und beeinflussen neben dem Aufbau eines gastroduodenalen Druckgradienten noch weitere Prozesse. Anvari et al. zeigten beispielsweise, dass der Effekt der Gravitation auf die Magenentleerung von akalorischer Flüssigkeiten mit einer Modifikation der antropylorischen Motilität mit assoziiert ist.⁵⁸

Mechanische Arbeit ist physikalisch definiert als Kraft mal Weg (Abbildung 29). Wenn ein Körper also gegen die Schwerkraft transportiert wird, dann ist damit die mechanische Arbeit proportional zu der Höhendifferenz, den der Körper gegen die Gravitation transportiert wird.

$$W = F \cdot r = \Delta E \rightarrow \text{Arbeit} = \text{Kraft} \cdot \text{Strecke} = \text{Energieänderung}$$

Abbildung 29: Physikalische Definition mechanische Arbeit

Diese physikalischen Gesetze gelten auch für die akalorische Flüssigkeit im Magen. In Abbildung 30 ist die akalorische Flüssigkeit in den verschiedenen Körperpositionen der Gravitation folgend schematisch eingezeichnet.

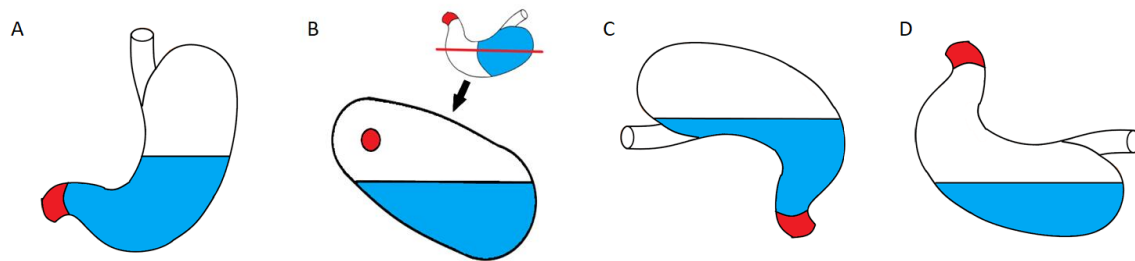


Abbildung 30: Schematischer Magen mit Flüssigkeitsfüllung in Frontalebene in aufrechter Körperposition (A), Rechtsseitenlage (C) und Linksseitenlage (D), sowie in Transversalebene für die Rückenlage (B); Blau: Flüssigkeit mit Spiegelbildung; Rot: Pylorus.

Diese schematische Spiegelbildung aus Abbildung 30 ist in Abbildung 31 *in vivo* mit einer transversalen MRT-Bildgebung dargestellt.

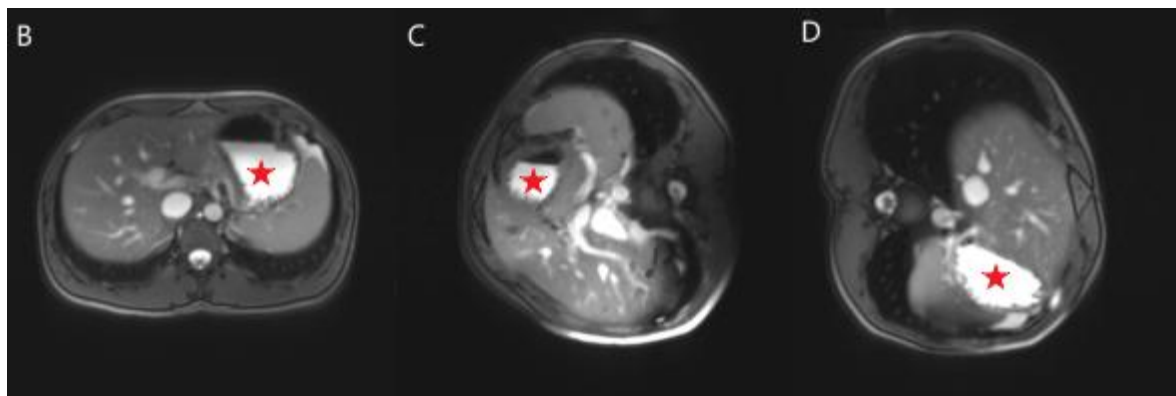


Abbildung 31: Transversale T2 gewichtete MRT-Bildgebung des Magens: Proband 3 in Rückenlage (B), in Rechtsseitenlage (C) und in Linksseitenlage (D) nach Einnahme von 240 mL Wasser (roter Stern) mit Spiegelbildung im Magen.

Durch die asymmetrische Magengeometrie sammelt sich die Flüssigkeit in jeder Körperposition in verschiedenen Magenabschnitten an, wodurch die Flüssigkeit in jeder Position eine andere Lage zum Pylorus einnimmt. Bereits Horowitz et al. fanden heraus, dass die Schwerkraft einen großen Einfluss auf die intragastrische Verteilung hat.⁶⁰ In aufrechter Körperposition und Rechtsseitenlage liegt der Pylorus unterhalb des Flüssigkeitsspiegels. Konträr dazu liegt in Rückenlage der Pylorus knapp über dem Flüssigkeitsspiegel. In Linksseitenlage liegt der Pylorus deutlich über dem Flüssigkeitsspiegel.

In Körperpositionen, in denen der Pylorus unterhalb des Flüssigkeitsspiegels gelegen ist, führt ein einfaches Erschlaffen des Pylorus zu einem passiven Ausstrom durch den hydrostatischen Druck der Magenflüssigkeit ins Duodenum. Je größer die Flüssigkeitssäule auf dem Pylorus desto höher ist der Druck und die damit verbundene Entleerungsgeschwindigkeit. Steingötter

et al. zeigten bereits, dass in sitzender Position der hydrostatische Druck, weiter moduliert durch den Magentonus, die Magenentleerung bestimmt.⁶¹ Durch den Höhenverlust der Flüssigkeit ist dieser Prozess energiefreisetzend. Eine Hubarbeit des Magens ist in diesen Fällen nicht explizit notwendig, um die Magenflüssigkeit gegen die Schwerkraft aus dem Pylorus zu drücken. So zeigt sich als Korrelat für die energieunabhängige Magenentleerung eine steilere Anflutung in den gemittelten Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven nach Einnahme der Eiskapsel in aufrechter Körperposition und in Rechtsseitenlage. Folglich waren auch höhere AUC_{0-61} -, frühere t_{max} - und höhere C_{max} -MW als in Rückenlage und Linksseitenlage festzustellen. Die Flüssigkeitssäule und somit der hydrostatische Druck, welcher auf dem Pylorus lastet, ist aufgrund der asymmetrischen Magengeometrie in aufrechter Körperposition geringgradig höher als in Rechtsseitenlage. Das erklärt auch die in dieser Studie gemessenen pharmakokinetischen Parameter, die auf eine sehr geringfügig und nicht signifikant schnellere Magenentleerung in aufrechter Körperposition hinweisen.

In Rücken- und Linksseitenlage ist die Magenentleerung von akalorischer Flüssigkeit energieabhängig, da wie bereits erwähnt der Pylorus oberhalb des Flüssigkeitsspiegels liegt, siehe erneut Abbildung 30. Steingötter et al zeigten bereits, dass die Magenentleerung in auf dem Kopf stehender Körperposition durch eine kontinuierliche Anpassung des Magentonus vermittelt wird.²⁸ Aktive Hubarbeit des Magens muss geleistet werden, um die Flüssigkeit gegen die Gravitation zu transportieren. Anvari et al. kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die anatomischen Gegebenheiten in Linksseiten- und Rückenlage die Gravitation nicht zur schnelleren Entleerung beisteuert.⁵⁸ Die Ergebnisse der langsameren Magenentleerung zeigen sich in den Ergebnissen anhand von flacher ansteigenden gemittelten Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven und ein im Trend späteres t_{max} , ein niedrigeres C_{max} und eine durchschnittliche AUC_{0-61} in Rückenlage, die im Trend um 16% geringer und in Linksseitenlage sogar statistisch signifikant um 25% geringer als in aufrechter Körperposition ausfällt, siehe Tabelle 19. Der Weg, den der Mageninhalt gegen die Schwerkraft transportiert werden muss und die damit benötigte Hubarbeit ist in Rückenlage geringer als in Linksseitenlage, siehe erneut Abbildung 30. Das erklärt auch die in dieser Studie gemessenen pharmakokinetischen Parameter, die auf eine nochmal deutlich langsamere Magenentleerung in Linksseitenlage als in Rückenlage hinweisen. Die besonders langsame, energieabhängige Magenentleerung spiegelt sich in den statistisch signifikant kleineren durchschnittlichen AUC_{0-61} - und C_{max} -Werten im Vergleich zu der besonders schnellen, energieunabhängigen Magenentleerung in aufrechter Körperposition wider. Die Ergebnisse dieser Studie bestärken die Ergebnisse von

Anvari et al., die zeigten, dass 150 mL isotone Kochsalzlösung in aufrechter Körperposition schneller entleert werden als in Linksseitenlage.⁵⁸

Eine Erhöhung des Magentonus, z.B. durch tonische Kontraktionen während des MMC, führt in allen untersuchten Körperpositionen zu einer schnelleren Flüssigkeitsentleerung. Die relative Größe der AUC_{0-61} -SD in Bezug auf den zugehörigen AUC_{0-61} -MW der Wasserkinetik (Tabelle 12) zeigt, dass tonische Kontraktionen in allen Körperpositionen eine gleichgroße Einflussgröße der Magenentleerung von akalorischer Flüssigkeit darstellen. Die Variabilität der Magenentleerung von Wasser ist demnach nicht körperpositionsabhängig.

Die klinische Relevanz, den Einflussfaktor Körperposition auf die Magenentleerung zu kennen, besteht darin, dass das Entleerungsverhalten einen teils immensen Einfluss auf das Anflutungsverhalten von Arzneistoffen darstellt. Vor allem für gut lösliche und permeable Arzneistoffe (BCS Klasse 1), wie Koffein, ist die Magenentleerung anflutungslimitierend. Allerdings ist der genaue Einfluss der Körperposition auf das Anflutungsverhalten auch Darreichungsform-abhängig. Besonders relevante feste orale Darreichungsformen stellen in der klinischen Praxis Hartkapseln und Tabletten dar. Daher wurde das Anflutungsverhalten der beiden Darreichungsformen in Abhängigkeit zur Körperposition ebenfalls analysiert.

6.2 Magenentleerung der Hartkapseln und der Tabletten

Die Positionen, die die beiden Darreichungsformen nach Einnahme mit Wasser im Magen einnehmen, sind aufgrund ihrer unterschiedlichen Dichte gegensätzlich zueinander. In der Flüssigkeit sinkt die Tablette aufgrund der hohen Dichte nach unten und die Hartkapsel schwimmt aufgrund der geringen Dichte dem Wasser oben auf. Erst wenn die Hartkapsel beginnt zu zerfallen, sedimentiert die pulverförmige Füllung in Richtung der gegenüberliegenden Magenwand. Wahrscheinliche Positionen der Hartkapsel und der Tablette im Magen in aufrechter Körperposition, Rückenlage, Rechts- und Linksseitenlage sind in Abbildung 32 dargestellt.

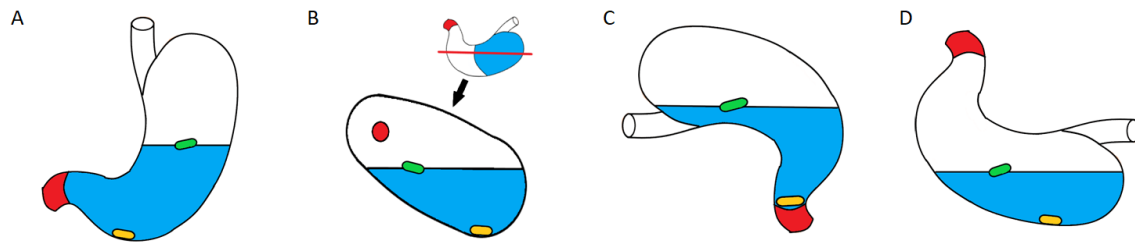


Abbildung 32: Schematischer Magen mit möglicher Position der eingenommenen Hartkapsel und Tablette in Frontalebene bei den Körperpositionen A-D; Blau: Flüssigkeit mit Spiegelbildung; Rot: Pylorus; Grün: Hartkapsel; Orange: Tablette.

Die jeweils gegensätzlichen Positionen der schnellfreisetzenden zerfallenen Arzneiformen unterschiedlicher Dichte lassen ein verschiedenes Magenentleerungsverhalten vermuten. Mögliche Gründe für eine Variabilität des Magenentleerungsverhalten könnten z.B. die mechanischen Belastungen in den verschiedenen Magenregionen sein. Ein unterschiedlicher Abstand zum Pylorus könnte ebenfalls zu verschiedenen langen Lag Times führen, da nach Freisetzung des Arzneistoffes die gebildete Lösung durchmischt und/oder transportiert werden muss um aus dem Magen entleert zu werden. Ebenfalls denkbar ist die Entleerung einer noch nicht zerfallenen Darreichungsform als intakter Monolith, wenn die Darreichungsform in unmittelbarer Nähe zum Pylorus liegt, wie beispielsweise in Abbildung 32 für die Tablette in Rechtsseitenlage dargestellt. Bei der Entleerung eines intakten Monolithen käme es zu einem Zerfall der Darreichungsform im Dünndarm und so zu einer extrem steilen Anflutung. So ist auch die Zerfallszeit der Darreichungsformen ein wichtiger Einflussfaktor auf das Anflutungsverhalten, da bei langen Zerfallszeiten das Wasser größtenteils bereits den Magen verlassen hat und nur wenig Wasser zur Lösung des Arzneistoffes zurückbleibt. Eine weitere Möglichkeit ist, dass durch das Schrumpfen des Magens Reste der Darreichungsformen in den Falten der Magenschleimhaut zurückbleiben und nicht entleert werden können.

Das Anflutungsverhalten der Hartkapsel ähnelt sehr den Daten der Magenentleerung des Wassers. Ergebnis der großen Ähnlichkeit ist unter anderem die relative Reihenfolge der erzielten pharmakokinetischen Parametern in den einzelnen Körperpositionen der beiden Darreichungsformen. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die intragastrische Lokalisation durch das Aufschwimmen der Hartkapsel keine Rolle bei dem Anflutungsverhalten spielt. Erst nach Desintegration der Hartkapsel und Lösung des Koffein-haltigen Inhalts wird es mit der Magenflüssigkeit aus dem Magen in den Darm zu Resorption transportiert.

In Bezug auf die Lag time unterscheiden sich die Wasserkinetik und die Hartkapsel-Kinetik stark voneinander, da diese Darreichungsform-abhängig ist. Die Hartkapsel hat durch ihre Zerfallszeit im Vergleich zur Eiskapsel eine deutlich messbare Lag time. Im Falle der Eiskapsel war das Nichtvorhandensein der Lag time wichtiges Auswahlkriterium, da nur eine Darreichungsform ohne relevante Lag time eine Markierung des kompletten, eingenommenen Wassers ermöglicht. Die Hartkapsel dagegen muss erst desintegrieren, der Koffein-haltige Inhalt muss gelöst und in den Darm entleert werden. Die Lag time in Rechtsseitenlage ist im Trend kleiner als in Linksseitenlage. Im Falle einer schwimmenden Darreichungsform könnte man das Gegenteil erwarten, da die Hartkapsel in Linksseitenlage näher am Pylorus ist als in Rechtsseitenlage. Ein möglicher Erklärungsansatz ist, dass die Hartkapsel zwar bis zur Desintegration der Flüssigkeit aufschwimmt, dann jedoch selbst absinkt, oder die feste Füllung herausfällt und sedimentiert. Im Falle der Rechtsseitenlage sinkt die Hartkapsel oder ihre Füllung ins Antrum und eine schnellere Anflutung als in Linksseitenlage lässt sich erklären.

Die Ergebnisse nach Einnahme der Tablette ähneln ebenfalls den Ergebnissen der Wasserkinetik und der Hartkapselkinetik. Die relative Reihenfolge der erzielten pharmakokinetischen Parameter nach Einnahme der Tablette zwischen den einzelnen Körperpositionen und die Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven variieren nur in einigen Punkten von den Kinetiken der beiden anderen Darreichungsformen. So ist die AUC_{0-61} nach Einnahme der Tablette am durchschnittlich größten in Rechtsseitenlage und nicht in aufrechter Körperposition. Auch die gemittelte Speichelkonzentrations-Zeit-Kurve erreicht ihr durchschnittlich höchstes C_{max} in Rechtsseitenlage. Eine mögliche Erklärung ist, dass der tiefst mögliche Punkt in Rechtsseitenlage das Antrum ist. Eine sinkende Darreichungsform kann also direkt ins Antrum vor den Pylorus sinken und dort wirkt mehr mechanischer Stress auf die Tablette ein oder sie wird direkt entleert und desintegriert im Dünndarm, mit lokal hohen Konzentrationen und einer steilen Anflutung. In aufrechter Körperposition ist der tiefste mögliche Punkt des Magens im Corpus auf der großen Krümmung. Mit hoher Wahrscheinlichkeit wird die sinkende Darreichungsform sich dort im Magen lokalisieren. Siehe erneut Abbildung 32. In Abbildung 33 ist die Tablette in MRT Bildgebung im Probanden 3 in Rückenlage, Rechtsseitenlage und in Linksseitenlage markiert.

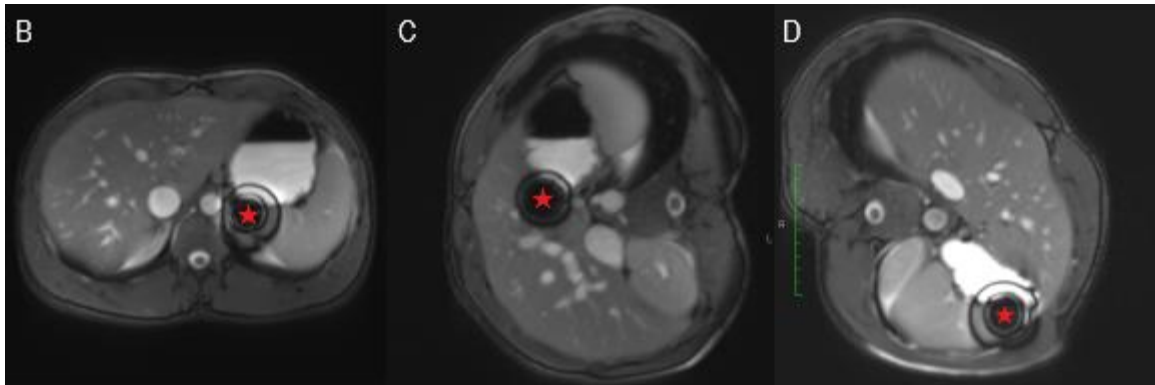


Abbildung 33: MRT-Bildgebung des Magens mit Auslöschungsartefakt der Tablette (roter Stern) und Spiegelbildung im Magen in Transversalebene in Rückenlage (B), Rechtsseitenlage (C) und Linksseitenlage (D) nach Einnahme von 240mL Wasser (Proband 3).

Verglichen zu den gemittelten Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven der Wasser- und Hartkapsel-Kinetik verläuft die gemittelte Kurve der Tabletten-Kinetik in jeder Körperposition im Trend flacher. Ein Erklärungsansatz ist, dass sich das Freisetzungsverhalten der verwendeten Hartkapseln und Tabletten unterscheiden. Unterschiede in der Desintegration der beiden Darreichungsformen resultieren in einem flacher verlaufendem Profil, einer deutlichen größeren Lag time von 13 ± 6 Minuten, einer späteren t_{\max} nach Einnahme der Tablette von 59 ± 43 Minuten und einer im Trend kleineren AUC_{0-61} und $AUC_{0-t_{\text{last}}}$. Die Lag times nach Einnahme der Tablette unterscheiden sich teils signifikant zwischen den einzelnen Körperpositionen. In Rechtsseitenlage dauert die Lag time 9 ± 3 Minuten und ist statistisch signifikant kürzer als in Linksseitenlage mit 16 ± 8 Minuten. In Rechtsseitenlage flutet daher statistisch gesehen Koffein früher an als in Linksseitenlage. Das liegt unter anderem am Zerfall, der sich in Rechtsseitenlage aufgrund der mechanischen Kräfte, die im Antrum auf die Tablette wirken, schneller vollzieht. Aber auch die Verzögerung zwischen beginnender Freisetzung, Vermischung und Absorption des Koffeins im Dünndarm, die von der Distanz zwischen Tablette und Pylorus abhängig ist, beeinflusst das Anflutungsverhalten. So zeigten Imai et al., dass die relative Position des Mageninhalts aufgrund der antralen Rezirkulation in aufrechter Körperposition, Bauchlage und Rechtsseitenlage zu einer besseren Durchmischung als in der Rückenlage und Linksseitenlage führt.⁶² Die Ergebnisse der Lag time nach Einnahme der Tablette ähneln also genauso den Ergebnissen nach Einnahme der Hartkapsel, nur dass sie im Fall der Tablette, möglicherweise, aufgrund einer längeren Desintegrationszeit der Tablette, zu größeren und signifikanteren Unterschieden kommt. Insgesamt ist die Variabilität der Lag time bei der Tablette besonders hoch. Bei der Tablette ist auf Grund der langen Desintegrationszeit bereits

eine erhebliche Menge Wasser aus dem Magen entleert, wenn diese beginnt größere Mengen Koffein freizusetzen. Grimm et al. zeigten, dass der Magen 240 mL Wasser in Rückenlage innerhalb von 15 bis 60 Minuten komplett entleert.⁶³ Zum Zeitpunkt $t=14$ Minuten nach Einnahme von 240 mL in Rückenlage waren noch $145,9 \pm 64,4$ mL im Magen vorhanden, das minimale Volumen nach 14 Minuten belief sich auf 27,7 mL und das maximale Volumen auf 244,8 mL.⁶³ Im Vergleich dazu sind zum Zeitpunkt $t=11$ Minuten nach Einnahme von 240 mL Wasser noch $172,1 \pm 58,5$ mL Magenflüssigkeit im Magen vorhanden, das minimale Volumen nach 11 Minuten belief sich auf 58,2 mL und das maximale Volumen auf 250,2 mL.⁶³ Der Koffeininhalt der Hartkapsel kann sich dementsprechend mit einer Lag time von 9 ± 3 Minuten in deutlich mehr Magenflüssigkeit auflösen als die Tablette mit einer Lag time von 13 ± 6 Minuten. Wenige Minuten Unterschied in der Zerfallszeit können daher eine unterschiedliche Empfindlichkeit für Veränderungen der Magenentleerung bedingen. Möglicherweise sind demnach zum etwas späteren Zerfallsbeginn der Tablette nur noch wenige Milliliter Flüssigkeit im Magen zur Lösung des Koffeins vorhanden. Außerdem ist die Freisetzungszeit von Tabletten deutlich länger als bei Hartkapseln, sodass zum Ende des Zerfalls zusätzlich noch weniger Flüssigkeit im Magen zum Lösen zur Verfügung steht. Das könnte den stärkeren Einfluss der Körperposition auf die Tablettenkinetik erklären.

Kleinere Volumina akalorischer Flüssigkeiten werden insgesamt variabler aus dem Magen entleert als große Volumina. Ausschlaggebend für diesen Unterschied zwischen den Entleerungen ist die stärkere Stimulation der Dehnungsrezeptoren in der Magenwand nach Einnahme eines größeren Flüssigkeitsvolumens.²⁶ Die lange Freisetzungszeit der Tablette kann erklären, warum die t_{\max} nach Einnahme der Tablette nochmals deutlich breiter gestreut ist als nach Einnahme der Hartkapsel oder der Eiskapsel. Möglicherweise ist auch die Zerfallszeit der Tabletten generell variabler als die Zerfallszeit der HPMC Kapseln. Sager et al. zeigten, dass die Zerfallszeit von Tabletten generell schon *in vitro* variabler sind als Gelatinehartkapsel und Gelatinekapseln *in vivo* sehr gleichförmig im Zerfall sind.⁶⁴

Zusätzlich fällt eine im Trend kleinere AUC_{0-61} besonders in Linksseitenlage und nach Einnahme der Tablette auf, was möglicherweise ebenfalls aus noch im Magen befindlichen Koffein-Residuen resultiert. Ein weiterer möglicher Grund für eine kleinere AUC_{0-61} bei spätentleerenden Körperpositionen und Darreichungsformen ist, dass die Messintervalle zwischen den einzelnen Speichelproben im fortschreitenden zeitlichen Verlauf eines Studienarms zunehmen und so zu möglichen verpassten Koffeinkonzentrations-Peaks führen. So ist beispielsweise die AUC_{0-61} und sogar die $AUC_{0-t_{\text{last}}}$ nach Einnahme einer Tablette in

Linksseitenlage signifikant kleiner als nach Einnahme der Eiskapsel in Linksseitenlage, siehe Tabelle 19. Die Kombination aus besonders langsam-entleerer Körperposition und besonders langsam-freisetzender Darreichungsform mit verzögerter Magenentleerung, wo die Tablette am weitesten entfernt vom Pylorus lokalisiert ist, führt anscheinend zu einer besonders kleinen $AUC_{0-t_{last}}$, ebenfalls aus den oben aufgeführten Gründen. Eine wirklich verringerte Bioverfügbarkeit von Koffein bei Gabe als Tablette in Linksseitenlage erscheint hingegen extrem unwahrscheinlich.

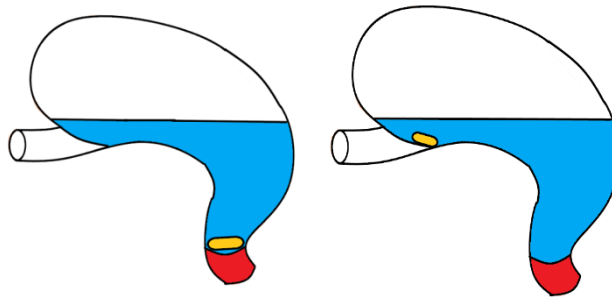


Abbildung 34: Schematischer Magen in Rechtsseitenlage mit verschiedenen Tablettenpositionen in Frontalebene.

Nach Einnahme der Tablette sticht besonders die hohe Streuung der t_{max} -Werte in Rechtsseitenlage hervor. Proband 3 erreicht das t_{max} nach Einnahme der Tablette in Rechtsseitenlage erst zum Zeitpunkt $t=269$ Minuten. Ein möglicher Grund für diese sehr späte Entleerung der Tablette in Rechtsseitenlage ist, dass die Tablette nicht ins Antrum gerutscht ist, sondern in der Kardia liegengeblieben ist, da diese Stelle in Rechtsseitenlage eine Art horizontales Plateau im Magen bildet, siehe hierzu Abbildung 34. Ebenso könnte die Tablette im Ösophagus hängengeblieben sein.

Ein möglicherweise begünstigender Einflussfaktor für das Auftreten solcher Events ist die vorgegebene Einnahmereinfolge der Darreichungsformen. Aufgrund von verschiedenen Gründen sollte die Tablette als letzte von den drei Darreichungsformen eingenommen werden. Direkt nach Beendigung der Einnahme musste sich der Proband direkt in die Körperposition des jeweiligen Studientags begeben. Die ösophageale Phase des Schluckaktes dauert zwischen 4 und 20 Sekunden.⁶⁵ Dieser Zeitraum ist durchaus lang genug, sodass sich der Proband in Rechtsseitenlage hinlegt und die ösophageale Phase des Schluckaktes noch nicht beendet ist, sodass sie dort verbleiben könnte. Der Überzug der Tablette könnte dabei die Adhäsion an die Schleimhaut sogar fördern. Wenn die in Rechtsseitenlage eingenommene Tablette schlussendlich im Magen zu liegen kommt, bleibt sie in der Kardia liegen.

Nicht nur bei Proband 3 nach Einnahme der Tablette in Rechtsseitenlage treten zum Zeitpunkt $t=269$ Minuten Koffein-Peaks auf. In den Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven einiger Probanden, sowie in den gemittelten Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven sind erneute Peaks zum Zeitpunkt $t=269$ Minuten sichtbar, was auf einer erneuten Magenentleerung koffeinhaltiger Magenresiduen einige Minuten vor Beginn des Mittagessens ($t=270$ Minuten) hindeutet. Auffällig ist, dass die erneuten Koffein-Peaks gehäuft auftreten, wenn die Einflussfaktoren oder Kombinationen an Einflussfaktoren, welche mit einer besonders langsamen Magenentleerung assoziiert sind gegeben sind. In Linksseitenlage ist beispielsweise bei jeder gemittelten Speichelkonzentrations-Zeit-Kurve ein erneuter Koffein-Peak zu erkennen. Die Einflussfaktoren Linksseitenlage sowie die Einnahme einer Tablette haben sich als mit einer besonders späten Magenentleerung assoziiert herausgestellt. Die Wahrscheinlichkeit von noch im Magen vorhandenen Koffein-Residuen bis mindestens viereinhalb Stunden nach Einnahme ist durch die langsamere und späte Magenentleerung erhöht.

Ein möglicher Erklärungsansatz ist das Auftreten einer Phase III des MMCs im Magen der Probanden. Die Regulation des MMCs ist komplex und involviert verschiedene GIT-Hormone und Aktivierung des Parasympathicus und des enterischen Nervensystems.²¹ Die Peptidhormone Motilin und Ghrelin und der Nervus Vagus scheinen wichtige Regulatoren für die Phase III Kontraktionen zu sein.²¹ Exogen zugeführtes Motilin kann Phase III Kontraktionen auslösen.²¹ Die Motilin-Konzentration ist positiv mit der Ausprägung des Hungergefühls in interdigestiven Phasen korreliert.^{66,67} Das alleinige Betrachten von Essensbildern beeinflusst außerdem die Konzentration von mehreren Appetit-regulierenden Hormonen.⁶⁸ So führt das Wissen, der Anblick und wahrscheinlich auch weitere sensorische Eindrücke zu einer erneuten Entleerung im Zuge einer Phase III des MMC in den nüchternen Probanden. Zusätzlich wird in der kephalen Phase vor Essenseinnahme die Magensaftproduktion durch visuelle, olfaktorische, auditorische und imaginative Stimulation des Nervus vagus angeregt. Möglicherweise ist der erneute Koffeinpeak zum Zeitpunkt $t=269$ Minuten also ein Ergebnis einer MMC Phase III, bei der zurückgebliebene Koffeinresiduen aus dem Magen herausbefördert wird. Eine gezielte, weiterführende und vertiefende Studie zur Verifizierung diesem Phänomen wäre sehr spannend.

Wenn die Hypothese zur Magenentleerung von Koffeinresiduen zum Zeitpunkt $t=269$ Minuten zutrifft, stellt sich jedoch die Frage, warum nach dem Trinken von 240 mL Wasser zum Zeitpunkt $t=120$ Minuten kein Peak einer erneuten Koffeinanflutung in den

gemittelten Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven zu diesem Zeitpunkt ersichtlich ist. Eigentlich müsste dieses Wasser im Magen verbliebene Koffeinresiduen herauspülen. Die einzelnen Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven der Probanden zum Zeitpunkt $t=120$ Minuten verlaufen relativ unruhig und mit Schwankungen. Ein möglicher Erklärungsansatz ist, dass durch die orale Einnahme der 240 mL Wasser eine erneute Koffeinanflutung durch eine Speichelverdünnung maskiert wird und somit kein Äquivalent einer erneuten Koffeinanflutung in Form eines Peaks ersichtlich ist. Im zeitlichen Verlauf eines Studientages verlaufen die einzelnen Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven deutlich ruhiger und mit weniger Schwankungen, was unter anderem auch an den größeren zeitlichen Intervallen zwischen den Speichelproben liegt. Ein weiterer Grund für einen eher ruhigeren Kurvenverlauf ist, dass zu einem späteren Zeitpunkt auch weniger Koffein im Magen noch vorhanden ist. Das „Grundrauschen“ ist demnach zum Zeitpunkt $t=269$ Minuten deutlich geringer als zum Zeitpunkt $t=120$ Minuten, sodass eine erneute Entleerung von Koffeinresiduen zu späteren Zeitpunkten stärker auffällt. Tendenziell deutet der Fakt, dass die Koffeinpeaks zum Zeitpunkt $t=269$ Minuten nicht in allen, sondern nur in einigen Probandenprofilen auftreten, auf eine erneute Koffeinentleerung aus dem Magen hin.

Ein anderer Erklärungsansatz für den Konzentrationsanstieg vor dem Essen zum Zeitpunkt $t=269$ ist, dass in der kephalen Phase die intestinale Durchblutung stark zunimmt und das noch im Darm bzw. den Enterozyten befindliche Koffein abtransportiert wird. Jedoch ist das Anflutungsverhalten von BCS I Substanzen vorrangig abhängig von der Magenentleerungsgeschwindigkeit, weshalb im Darm sehr wahrscheinlich keine relevanten Koffeinresiduen zurückbleiben unabhängig von der Stärke der intestinalen Durchblutung.

Eine durch Stimulation des Speichelflusses hervorgerufene Erhöhung der Koffeinkonzentration im Speichel erscheint unwahrscheinlich, denn dann müsste das immer auftreten und es ließe sich keine Häufung bei Studientagen mit langsamerem Anfluten finden.

Weitere kleinere Koffein-Peaks sind in den gemittelten Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven und auch in den individuellen Profilen nach Einnahme der Tablette direkt zu Beginn der Messung, noch in der theoretischen Lag time gelegen zu erkennen. Siehe beispielsweise erneut Abbildung 21. Diese Verunreinigungen sprechen stark für eine Koffeinkontamination des Mundraums, durch das anscheinend in geringen Mengen auf den Tabletten haftendes Koffein. Im Falle dieser Koffeinkontamination flutet das Koffein scheinbar erst an und fällt kurz darauf im Verlauf wieder ab, bis es zur erneuten und diesmal studienbedingten

Anflutung, durch das im GIT absorbierte Koffein kommt. In drei Speichelprofilen ist die Diskriminierung der Koffeinkontamination von der studienbedingten Koffeinanflutung nicht gelungen, sodass eine Bestimmung der Lag time für diese Profile unmöglich war und sie nicht in die Statistik miteingehen konnten. Für folgende Studien empfiehlt sich demnach, dass noch penibler auf die Vermeidung einer Koffeinkontamination geachtet werden sollte.

Die frühe Koffeinanflutung ist jedoch nicht in allen Fällen der Koffeinkontamination des Mundraumes geschuldet. Die schnelle und kontinuierliche Anflutung der Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven von Proband 9 in Rechtsseitenlage und Proband 4 in Linksseitenlage nach Einnahme der Tablette (Abbildung 22) deutet daraufhin, dass die Tabletten in beiden Fällen direkt aus dem Magen entleert wurde. Ergebnis der Entleerung einer intakten Tablette ist, dass nach einer geringen Desintegrationszeit die Koffeinkonzentration schlagartig ansteigt. In Rechtsseitenlage ist eine sehr schnelle, möglicherweise sogar die Entleerung der intakten Tablette in den Darm aufgrund der Nähe zum Pylorus einfach zu erklären, siehe erneut Abbildung 32. Im Falle des Probanden 4 nach Einnahme der Tablette in Linksseitenlage ist die Entleerung der intakten Tablette vor allem direkt bei Einnahme der Darreichungsform in aufrechter Körperposition zu erklären.

6.3 Ausblick

Das pharmakokinetische Anflutungsverhalten von Koffein aus handelsüblichen schnellfreisetzenden Gelatine-Hartkapseln und Tabletten wurde nun in aufrechter Körperposition, Rückenlage, Rechtsseitenlage und Linksseitenlage in nüchternen, jungen und gesunden Probanden charakterisiert. Durch diese Studie konnte gezeigt werden, dass die Körperposition aufgrund des Zusammenspiels von Schwerkraft und Magengeometrie einen Einflussfaktor auf das Magenentleerungsverhalten von Wasser, sowie die Anflutung aus immediate release Hartkapseln und immediate release Tabletten darstellt. Aufgrund der großen inter- und intrasubject Variabilität in den Ergebnissen, wäre eine größere Probandenzahl für die Studie wünschenswert gewesen, da viele deutliche Trends des Magenentleerungsverhaltens und Anflutungsverhalten zwar erkenntlich werden, aber teilweise nur sehr knapp keine statistische Signifikanz erreichen.

Verdeutlicht wird die Einflusskraft der Schwerkraft auf die Magenentleerung dadurch, dass bei Raumfahrtmissionen aufgefallen war, dass bei den an Übelkeit und Erbrechen erkrankten Astronauten nach Einnahme von Scopolamin/Dextroamphetamin-Tabletten im Vergleich zu in Schwerkraft erhobenen Daten unberechenbare Speichelkonzentrations-Zeit-Profile mit

hoher inter- sowie intraindividuellen Variabilität festgestellt wurden.⁶⁹ Auch Gandia et al. untersuchten das Anflutungsverhalten von Arzneistoffen am Beispiel Paracetamol in simulierter Schwerelosigkeit im zeitlichen Verlauf.⁷⁰ Die Simulation der Schwerelosigkeit wurde in dieser Studie mit einer Rückenlage 6°-Kopftieflage bei Schwerkraft simuliert. Diese Körperposition imitiert recht genau die Effekte der Schwerelosigkeit in Bezug auf das Herz-Kreislauf-System und das muskuloskeletale System.⁷¹ Bei Probanden die bereits 80 Tage in simulierter Schwerelosigkeit verbrachten, zeigte sich eine schnellere Anflutung als am ersten Tag. Gandia et al. führten die schnellere Anflutung jedoch nicht auf eine Veränderung der Magenentleerung, sondern auf einen erhöhten intestinalen Blutfluss bei längeren Aufenthalten in der Schwerelosigkeit zurück.⁷⁰

Queckenberg et al. kam zu dem Schluss, dass in klinisch pharmakokinetischen Studien, wie z. B. Bioäquivalenzstudien, die genaue Festlegung und Einhaltung der Körperhaltung ein geeigneter Ansatz zur Verringerung der intra- und intersubject Variabilität ist.⁷² Die durchschnittliche AUC_{0-61} nach Einnahme der Tablette ist in aufrechter Körperposition um 52% größer als in Rückenlage, was die These der Studie unterstützt und verdeutlicht, dass das Magenentleerungsverhalten von Wasser und das Anflutungsverhalten von Hartkapseln und Tabletten in *in silico* Modellen und PBPK Modellen nicht dem Real-Life-Intake gerecht werden. Lee et al. untersuchten das Anflutungsverhalten von Tabletten in aufrechter Körperposition, 45° Rechtsseitenlage, 45° Linksseitenlage und 45° Rückenlage mittels *in silico* Magenentleerungssimulator. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Schwerkraft die Magenentleerung nicht beeinflusst, sondern die antrale Kontraktion die primäre Determinante für die Magenentleerung ist und die sei in den Körperpositionen gleich.⁷³ Die antrale Kontraktion mag einen Einfluss auf die Magenentleerung haben, dennoch legen die Ergebnisse der durchgeführten *in vivo* Studie im Gegensatz zu der genannten Simulation nahe, dass die Schwerkraft und der hydrostatische Druck einen wichtigen Einfluss auf die Magenentleerung ausüben. Des weiteren kamen Lee et al. zu dem Ergebnis, dass die gemittelte Wirkstoffanflutung innerhalb der ersten 20 Sekunden nach Einnahme in Rechtsseitenlage 3,25 mal und in Rückenlage 1,5 mal so hoch sei, wie in aufrechter Körperposition und in Linksseitenlage wurde innerhalb der ersten 20 Sekunden nach Einnahme der Tablette keine Wirkstoffanflutung im Modell registriert.⁷³ Auch diese Ergebnisse stimmen nicht mit den Ergebnissen dieser *in vivo* Studie überein. Natürlich stimmen die gewählten Positionen nicht komplett mit denen unserer Studie überein, nichtsdestotrotz zeigen die Ergebnisse von Lee et al.⁷³ umso mehr, dass *in silico* Modellen

noch erhebliche Daten fehlen, um dem Real-life-Intake von oralen Darreichungsformen gerecht zu werden bzw. diesen zu simulieren.

Ohne Skalierung lassen sich etablierte und mittlerweile oft genutzte PBPK Modelle nicht in andere Körperpositionen übertragen. Die vorgestellte *in vivo* Studie kommt zu demselben Ergebnis wie Queckenberg et al., dass der Körperposition eines Patienten eine wirksame Methode zur Beschleunigung oder Verzögerung der Arzneimittelabsorption darstellt.⁷² Besonders für alte und bettlägerige Patienten stellt die Körperposition einen Einflussfaktor dar, welcher in der Dosierung nicht berücksichtigt wird. Zur Verbesserung der Lebensqualität dieser Patienten sind mehr Wissen und mehr Studien zur Pharmakokinetik erforderlich, um individualisierte Dosierungsrichtlinien zu entwickeln.⁷⁴ Außerdem hat die Körperposition bei diesen Patienten natürlich auch weitere Auswirkungen auf orale Arzneimittel, wie z.B. den ösophagealen Transit und die Gefahr der Retention.

Im Falle dieser Studie konnten keine großen interindividuellen Unterschiede in der Magengeometrie in der MRT-Bildgebung entdeckt und demnach keinem pharmakokinetischen Trend zugeordnet werden, was möglicherweise an der Probandenauswahl der Studie lag. Im Falle von betagten, multimorbiden und/oder am GIT operierten Patienten sind möglicherweise eher Unterschiede in der Magengeometrie vorhanden und mit pharmakokinetischen Trends assoziiert. Auch die Charakterisierung der Magenentleerung bei Menschen mit gastrointestinalen oder systemischen Erkrankungen oder Operationen, wie einer Magen-Sleeve-Resektion bei Adipositas, ist klinisch relevant. Beispielsweise ist die Magenpouch-Entleerung bei Patienten mit Roux-en-Y-Magenbypass ebenfalls körperpositionsabhängig.⁷⁵ Der bei einer Roux-en-Y-Operation entstehende Magenpouch entleert 50 g Glukose in 150 mL Wasser in aufrechter Körperposition signifikant schneller als in Rückenlage. Ein Dumping-Syndrom kann dementsprechend durch das Einnehmen einer Rückenlage vermindert werden.⁷⁵

Ebenfalls von Interesse wäre, das Magenentleerungsverhalten von Wasser und das Anflutungsverhalten von Darreichungsformen im postprandialen Zustand in Abhängigkeit zu der Körperposition zu untersuchen. Grimm et al. zeigten, dass das Phänomen der Magenstraße für Medikamente, die zusammen mit der Nahrung verabreicht werden von großer Bedeutung ist, da sie eine Abkürzung durch den gefüllten Magen darstellt und ein schnelles Einsetzen der Plasmaspiegel ermöglicht.⁷⁶ Fraglich ist demnach, ob das Phänomen der Magenstraße in jeder Körperposition auftritt, da die Körperposition die Verteilung der Mahlzeit im Magen

beeinflusst.⁷⁷ Vor allem in Rechtsseitenlage könnte die eingenommene Nahrung den Pylorus durch Speisebrei verlegen, was zum Abriss oder Ausbleiben der Magenstraße führen könnte.

Ebenfalls von großem Interesse wäre der Einfluss von verschiedenen Körperpositionen auf andere Darreichungsformen, wie Pellets, Granulate oder andere monolithische und im Magen nicht desintegrierende Darreichungsformen zu untersuchen. Besonders das Anflutungsverhalten von schwimmenden, monolithischen Darreichungsformen wäre von Interesse, da die in dieser genutzten Studie immediate release Hartkapsel nach Desintegration vermutlich gesunken ist und damit dem Anflutungsverhalten einer immediate release Tablette ähnelt. Ein weiteres Augenmerk sollte daher auf Darreichungsformen mit längeren Desintegrationszeiten gelegt werden, da diese mit hoher Wahrscheinlichkeit eher statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Körperpositionen provozieren, da bis zur Beendigung einer langen Desintegrationszeit nur eine geringere Flüssigkeitsmenge im Magen zurückbleibt. Daraus ergibt sich, dass die durchschnittliche AUC_{0-61} nach Einnahme der Hartkapsel in Linksseitenlage statistisch signifikant um etwa 33% kleiner ist und in Rückenlage im Trend um etwa 20% kleiner als in aufrechter Körperposition. Nach Einnahme der Tablette ist die durchschnittliche AUC_{0-61} in Linksseitenlage bereits statistisch signifikant 41% kleiner und in Rückenlage im Trend um etwa 34% kleiner als in aufrechter Körperposition. Auch für die anderen pharmakokinetischen Parameter treten vermehrt statistisch signifikante Unterschiede mit zunehmender Anflutungsverzögerung auf, da die Entleerung des Wassers sich mit der Zeit immer weiter verlangsamt und damit auch der Transfer von zu diesen Zeitpunkten freigesetzten Stoffen in den Dünndarm verzögert wird. Arzneistoffe, mit anderen physikochemischen Eigenschaften als das gut lösliche und gut permeable Koffein, könnten ebenfalls drastischere pharmakokinetische Unterschiede zwischen dem Anflutungsverhalten in verschiedenen Körperpositionen begünstigen. Bei Arzneistoffen mit schlechterer Wasserlöslichkeit mit wenig intragastrischer Flüssigkeit wäre zum Beispiel ein drastischerer pharmakokinetischer Unterschied zwischen den Körperpositionen zu beobachten als nach derselben Darreichungsform, die mit Koffein beladen ist, da nicht nur dessen Transfer sondern auch dessen Auflösung in dem reduzierten Volumen verlangsamt ist.

7 Schlussfolgerung

Die Körperposition stellt einen Einflussfaktor auf das Magenentleerungsverhalten von Wasser dar. Körperpositionsabhängig befindet sich der Pylorus aufgrund der asymmetrischen Magengeometrie über oder unter den durch die Einnahme von Wasser entstandenen Flüssigkeitsspiegel. Abhängig von der Körperposition erfolgt die Magenentleerung von Wasser passiv durch einen hydrostatischen Druck auf den Pylorus oder durch aktive Kontraktionen bzw. Magenwandspannung um das Wasser ggf. auch gegen die Schwerkraft aus dem Pylorus zu drücken. Der Unterschied der Wasserentleerung zwischen Rückenlage und aufrechter Position ist jedoch nicht signifikant und mit durchschnittlich 16% nicht sehr ausgeprägt. Ob daher PBPK Modelle, deren physiologische Daten zur Magenentleerung in der Regel aus liegenden Untersuchungen (MRT) kommen, auf die meist aufrechte Einnahme zu skalieren sind, ist vermutlich arzneimittelspezifisch zu überlegen. In den meisten Fällen ist eine Anpassung möglicherweise nicht notwendig und die bereits erhaltenen Daten zur Magenentleerung bleiben ausreichend aussagekräftig.

Die Anflutung und die Lag time (Zeitpunkt bis zum Beginn der Absorption von Arzneistoff) von schnell zerfallenden Arzneiformen ist ebenfalls körperpositionsabhängig wird primär durch die Entleerung des Wassers bestimmt. Die Dichte einer Darreichungsform scheint weniger relevant für das körperpositionsabhängige Anflutungsverhalten. Eine längere Zerfallszeit einer Darreichungsform ist mit größeren Effekten auf das Anflutungsverhalten assoziiert, da bei längerer Zerfallszeit weniger Wasser zur Lösung der Arzneiform zur Verfügung steht. Die Wasserentleerung bestätigt sich damit erneut als enorm wichtiger Parameter für die Pharmakokinetik von oralen Darreichungsformen. Die Unterschiede zwischen aufrechter und liegender Position sind daher auch arzneiformenbezogen nicht gravierend und eine drastische Beschleunigung der Pharmakokinetik ist entgegen anderslautenden Vermutungen auch in Rechtsseitenlage nicht zu erwarten. Es ist vor allem die Linksseitenlage die zu deutlichen Verzögerungen der Wasserentleerung und der Anflutung aus schnell zerfallenden oralen Arzneiformen führt und daher ggf. zu vermeiden ist.

Die in dieser Studie gemessenen Effekte auf das Anflutungsverhalten mit einer BCS I Substanz mag für die klinische Praxis oft nicht relevant sein. Bei Stoffen, die empfindlicher auf Volumen- und Konzentrationsänderungen reagieren, könnten die Effekte deutlich ausgeprägter und klinisch relevant nicht nur auf die Geschwindigkeit, sondern sogar auf die Bioverfügbarkeit sein. Für Bioäquivalenz- und Bioverfügbarkeitsstudien empfiehlt sich daher die Beachtung der Körperposition in Studienprotokollen.

8 Literaturverzeichnis

1. Rehmann WA, Greve K. *Arzneimittelgesetz (AMG)*. 5th ed. Verlag C.H. Beck; 2020.
2. Talattof A, Price JC, Amidon GL. Gastrointestinal Motility Variation and Implications for Plasma Level Variation: Oral Drug Products. *Mol Pharm*. 2016;13(2):557-567. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.5b00774
3. Weitschies, W. Mehnert W. *Arzneimittelwechselwirkungen Mit Der Nahrung - Einnahme Vor, Mit Oder Nach Der Mahlzeit?* 1st ed. Govi-Verlag; 2015.
4. Bhatia V, Tandon RK. Stress and the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(3):332-339. doi:10.1111/j.1440-1746.2004.03508.x
5. Sadler TW, Drews U, Brand-Saberi B, Langman J. *Taschenlehrbuch Embryologie*. 12th ed. Thieme; 2014.
6. Hafferl A. *Lehrbuch Der Topographischen Anatomie*. 3rd ed. Springer Verlag Berlin Heidelberg GmbH; 2014.
7. Ulfig N. *Kurzlehrbuch Embryologie*. 2nd ed. (Brand-Saberi B, Ulfig N, eds.). Georg Thieme Verlag; 2017. doi:10.1055/b-005-143645
8. McCracken KW, Wells JM. Mechanisms of embryonic stomach development. *Semin Cell Dev Biol*. 2017;66:36-42. doi:10.1016/j.semcdb.2017.02.004
9. Goetze O, Treier R, Fox M, et al. The effect of gastric secretion on gastric physiology and emptying in the fasted and fed state assessed by magnetic resonance imaging. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21(7):725-734. doi:10.1111/j.1365-2982.2009.01293.x
10. Fidler J, Bharucha AE, Camilleri M, et al. Application of magnetic resonance imaging to measure fasting and postprandial volumes in humans. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21(1):42-51. doi:10.1111/j.1365-2982.2008.01194.x
11. Schiller C, Fröhlich CP, Giessmann T, et al. Intestinal fluid volumes and transit of dosage forms as assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(10):971-979. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02683.x
12. Geliebter A, Guss JL. Gastric distension and capacity in normal, obese and bulimic women. *Appetite*. 1995;24(2):167. doi:10.1016/S0195-6663(95)99388-6

13. Chial HJ, Camilleri C, Delgado-Aros S, et al. A nutrient drink test to assess maximum tolerated volume and postprandial symptoms: effects of gender, body mass index and age in health. *Neurogastroenterol Motil.* 2002;14(3):249-253. doi:10.1046/j.1365-2982.2002.00326.x
14. Geliebter A. Gastric distension and gastric capacity in relation to food intake in humans. *Physiol Behav.* 1988;44(4-5):665-668. doi:10.1016/0031-9384(88)90333-2
15. Hywel D. Williams, Kevin P. Nott, David A. Barrett, Rob Ward, Ian J. Hardy CDM. Drug Release from HPMC Matrices in Milk and Fat-Rich Emulsions. *J Pharm Sci.* 2012;101(7):2271-2280. doi:10.1002/jps.22689
16. Buckton G, Beezer AE, Chatham SM, Patel KK. In vitro dissolution testing of oral controlled release preparations in the presence of artificial foodstuffs. II. Probing drug/food interactions using microcalorimetry. *Int J Pharm.* 1989;51(3):245-251. doi:10.1016/0378-5173(89)90198-1
17. Ashby LJ, Beezer AE, Buckton G. In vitro dissolution testing of oral controlled release preparations in the presence of artificial foodstuffs. I. Exploration of alternative methodology: microcalorimetry. *Int J Pharm.* 1989;51(3):245-251. doi:10.1016/0378-5173(89)90198-1
18. Jantratid E, Dressman J. Biorelevant Dissolution Media Simulating the Proximal Human Gastrointestinal Tract: An Update. *Dissolution Technol.* 2009;16(3):21-25. doi:10.14227/DT160309P21
19. Marciani L, Hall N, Pritchard SE, et al. Preventing Gastric Sieving by Blending a Solid/Water Meal Enhances Satiation in Healthy Humans. *J Nutr.* 2012;142(7):1253-1258. doi:10.3945/jn.112.159830
20. Fadda HM, McConnell EL, Short MD, Basit AW. Meal-Induced Acceleration of Tablet Transit Through the Human Small Intestine. *Pharm Res.* 2009;26(2):356-360. doi:10.1007/s11095-008-9749-2
21. Deloose E, Janssen P, Depoortere I, Tack J. The migrating motor complex: control mechanisms and its role in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(5):271-285. doi:10.1038/nrgastro.2012.57

22. Takahashi T. Mechanism of interdigestive migrating motor complex. *J Neurogastroenterol Motil.* 2012;18(3):246-257. doi:10.5056/jnm.2012.18.3.246
23. Van Den Abeele J, Schilderink R, Schneider F, et al. Gastrointestinal and Systemic Disposition of Diclofenac under Fasted and Fed State Conditions Supporting the Evaluation of in Vitro Predictive Tools. *Mol Pharm.* 2017;14(12):4220-4232. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.7b00253
24. Sager M, Jedamzik P, Merdivan S, et al. Low dose caffeine as a salivary tracer for the determination of gastric water emptying in fed and fasted state: A MRI validation study. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018;127:443-452. doi:10.1016/j.ejpb.2018.03.011
25. Lavin J, French S, Read N. Comparison of oral and gastric administration of sucrose and maltose on gastric emptying rate and appetite. *Int J Obes.* 2002;26(1):80-86. doi:10.1038/sj.ijo.0801828
26. Goetze O, Treier R, Fox M, et al. The effect of gastric secretion on gastric physiology and emptying in the fasted and fed state assessed by magnetic resonance imaging. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21(7):725-e42. doi:10.1111/j.1365-2982.2009.01293.x
27. Koziolak M, Grimm M, Garbacz G, Kühn J-P, Weitschies W. Intra-gastric Volume Changes after Intake of a High-Caloric, High-Fat Standard Breakfast in Healthy Human Subjects Investigated by MRI. *Mol Pharm.* 2014;11(5):1632-1639. doi:10.1021/mp500022u
28. Steingoetter A, Fox M, Treier R, et al. Effects of posture on the physiology of gastric emptying: A magnetic resonance imaging study. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(10):1155-1164. doi:10.1080/00365520600610451
29. Helander HF, Fändriks L. Surface area of the digestive tract – revisited. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49(6):681-689. doi:10.3109/00365521.2014.898326
30. Koziolak M, Grimm M, Schneider F, et al. Navigating the human gastrointestinal tract for oral drug delivery: Uncharted waters and new frontiers. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;101:75-88. doi:10.1016/j.addr.2016.03.009
31. Smetanova L, Stetinova V, Kholova D, Kvetina J, Smetana J, Svoboda Z. Caco-2 cells and Biopharmaceutics Classification System (BCS) for prediction of transepithelial

- transport of xenobiotics (model drug: caffeine). *Neuroendocrinol Lett.* 2009;30(1):101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20027153>
32. Grimm M, Koziolok M, Saleh M, et al. Gastric Emptying and Small Bowel Water Content after Administration of Grapefruit Juice Compared to Water and Isocaloric Solutions of Glucose and Fructose: A Four-Way Crossover MRI Pilot Study in Healthy Subjects. *Mol Pharm.* 2018;15(2):548-559. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.7b00919
 33. Streubel A, Siepmann J, Bodmeier R. Gastroretentive drug delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv.* 2006;3(2):217-233. doi:10.1517/17425247.3.2.217
 34. Lopes CM, Bettencourt C, Rossi A, Buttini F, Barata P. Overview on gastroretentive drug delivery systems for improving drug bioavailability. *Int J Pharm.* 2016;510(1):144-158. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.05.016
 35. Schneider F, Koziolok M, Weitschies W. In Vitro and In Vivo Test Methods for the Evaluation of Gastroretentive Dosage Forms. *Pharmaceutics.* 2019;11(8):416. doi:10.3390/pharmaceutics11080416
 36. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the safety of caffeine. *EFSA J.* 2015;13(5). doi:10.2903/j.efsa.2015.4102
 37. Nehlig A, Daval J-L, Debry G. Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Res Rev.* 1992;17(2):139-170. doi:10.1016/0165-0173(92)90012-B
 38. Winston AP, Hardwick E, Jaber N. Neuropsychiatric effects of caffeine. *Adv Psychiatr Treat.* 2005;11(6):432-439. doi:10.1192/apt.11.6.432
 39. Benowitz NL. Clinical Pharmacology of Caffeine. *Annu Rev Med.* 1990;41(1):277-288. doi:10.1146/annurev.me.41.020190.001425
 40. Hammond DC. The Effects of Caffeine on the Brain: A Review. *J Neurother.* 2003;7(2):79-89. doi:10.1300/J184v07n02_07
 41. Porkka-Heiskanen T, Strecker R., McCarley R. Brain site-specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: an in vivo microdialysis study. *Neuroscience.* 2000;99(3):507-517. doi:10.1016/S0306-4522(00)00220-7

42. Huang Z-L, Urade Y, Hayaishi O. Prostaglandins and adenosine in the regulation of sleep and wakefulness. *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7(1):33-38.
doi:10.1016/j.coph.2006.09.004
43. Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. Adenosine and sleep–wake regulation. *Prog Neurobiol*. 2004;73(6):379-396. doi:10.1016/j.pneurobio.2004.06.004
44. Ferré S, Diamond I, Goldberg SR, et al. Adenosine A2A receptors in ventral striatum, hypothalamus and nociceptive circuitry. *Prog Neurobiol*. 2007;83(5):332-347.
doi:10.1016/j.pneurobio.2007.04.002
45. Aranda J V., Beharry K, Valencia GB, Natarajan G, Davis J. Caffeine impact on neonatal morbidities. *J Matern Neonatal Med*. 2010;23(sup3):20-23.
doi:10.3109/14767058.2010.517704
46. Nieber K. Koffein und Schmerz. *Zeitschrift für Phyther*. 2017;38(02):59-64.
doi:10.1055/s-0043-103243
47. Nowaczewska M, Wiciński M, Kaźmierczak W. The Ambiguous Role of Caffeine in Migraine Headache: From Trigger to Treatment. *Nutrients*. 2020;12(8):2259.
doi:10.3390/nu12082259
48. Sigma-Aldrich. Coffein. sigmaaldrich.com. Published 2022.
<https://www.sigmaaldrich.com/DE/de/product/sial/c0750>
49. Newton R, Broughton LJ, Lind MJ, Morrison PJ, Rogers HJ, Bradbrook ID. Plasma and salivary pharmacokinetics of caffeine in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1981;21(1):45-52. doi:10.1007/BF00609587
50. Zylber-Katz E, Granit L, Levy M. Relationship between caffeine concentrations in plasma and saliva. *Clin Pharmacol Ther*. 1984;36(1):133-137.
doi:10.1038/clpt.1984.151
51. Sager M, Grimm M, Jedamzik P, et al. Combined Application of MRI and the Salivary Tracer Technique to Determine the in Vivo Disintegration Time of Immediate Release Formulation Administered to Healthy, Fasted Subjects. *Mol Pharm*. 2019;16(4):1782-1786. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.8b01320
52. Parnell A. Nuclear waste. In: *Waste Policy*. Vol 14. Edward Elgar Publishing;

2018:195-205. doi:10.4337/9781784715885.00012

53. Sigma-Aldrich. Coffein-trimethyl-13C3. sigmaaldrich.com. Published 2022.
<https://www.sigmaaldrich.com/DE/de/product/aldrich/485365>
54. Sigma-Aldrich. Coffein-13C1. sigmaaldrich.com. Published 2022.
<https://www.sigmaaldrich.com/DE/de/product/aldrich/588598>
55. Faktor J, Dvorakova M, Maryas J, Struharova I, Bouchal P. Identification and characterisation of pro-metastatic targets, pathways and molecular complexes using a toolbox of proteomic technologies. *Klin Onkol.* 2012;25(Suppl2):2S70-2S77.
56. Davis SS, Stockwell AF, Taylor MJ, et al. The effect of density on the gastric emptying of single- and multiple-unit dosage forms. *Pharm Res An Off J Am Assoc Pharm Sci.* 1986;3(4):208-213. doi:10.1023/A:1016334629169
57. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. *Waldeyer - Anatomie Des Menschen.* 18th ed. (Waldeyer AJ, Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R, eds.). De Gruyter; 2009. doi:10.1515/9783110911190.fm
58. Anvari M, Horowitz M, Fraser R, et al. Effects of posture on gastric emptying of nonnutrient liquids and antropyloroduodenal motility. *Am J Physiol Liver Physiol.* 1995;268(5):G868-G871. doi:10.1152/ajpgi.1995.268.5.G868
59. Sager M, Jedamzik P, Merdivan S, et al. Low dose caffeine as a salivary tracer for the determination of gastric water emptying in fed and fasted state: A MRI validation study. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018;127:443-452. doi:10.1016/j.ejpb.2018.03.011
60. Horowitz M, Jones K, Edelbroek MAL, Smout AJPM, Read NW. The effect of posture on gastric emptying and intragastric distribution of oil and aqueous meal components and appetite. *Gastroenterology.* 1993;105(2):382-390. doi:10.1016/0016-5085(93)90711-K
61. Steingoetter A, Fox M, Treier R, et al. Effects of posture on the physiology of gastric emptying: A magnetic resonance imaging study. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(10):1155-1164. doi:10.1080/00365520600610451
62. Imai Y, Kobayashi I, Ishida S, Ishikawa T, Buist M, Yamaguchi T. Antral recirculation in the stomach during gastric mixing. *Am J Physiol Liver Physiol.* 2013;304(5):G536-

- G542. doi:10.1152/ajpgi.00350.2012
63. Grimm M, Koziolok M, Kühn JP, Weitschies W. Interindividual and intraindividual variability of fasted state gastric fluid volume and gastric emptying of water. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018;127:309-317. doi:10.1016/j.ejpb.2018.03.002
 64. Sager M, Schick P, Mischek M, et al. Comparison of In Vitro and In Vivo Results Using the GastroDuo and the Salivary Tracer Technique: Immediate Release Dosage Forms under Fasting Conditions. *Pharmaceutics.* 2019;11(12):659. doi:10.3390/pharmaceutics11120659
 65. Bartolome G. Neurorehabilitation des Schluckens. *NeuroGeriatric.* 2014;11(2):79-90.
 66. Deloos E, Verbeure W, Depoortere I, Tack J. Motilin: from gastric motility stimulation to hunger signalling. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(4):238-250. doi:10.1038/s41574-019-0155-0
 67. Deloos E, Biesiekierski JR, Vanheel H, Depoortere I, Tack J. Effect of motilin receptor activation on food intake and food timing. *Am J Clin Nutr.* 2018;107(4):537-543. doi:10.1093/ajcn/nqx044
 68. Duszka K, Gregor A, Reichel MW, Baiertl A, Fahrngruber C, König J. Visual stimulation with food pictures in the regulation of hunger hormones and nutrient deposition, a potential contributor to the obesity crisis. Gao Z, ed. *PLoS One.* 2020;15(4):e0232099. doi:10.1371/journal.pone.0232099
 69. Cintron NM, Putsch L, Chen YM, Vanderploeg JM. *Results of the Life Sciences DSOs Conducted Aboard the Space Shuttle 1981-1986.* 1st ed. National Aeronautics and Space Administration; 1987.
 70. Gandia P, Bareille MP, Saivin S, et al. Influence of Simulated Weightlessness on the Oral Pharmacokinetics of Acetaminophen as a Gastric Emptying Probe in Man: A Plasma and a Saliva Study. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(11):1235-1243. doi:10.1177/0091270003257229
 71. Ganse B. Weltraummedizin: Medizinische Herausforderungen von Missionen ins All. *Dtsch Arztebl.* 2018;115(23):A-1118 / B-940 / C-936.
 72. Queckenberg C, Fuhr U. Influence of posture on pharmacokinetics. *Eur J Clin*

- Pharmacol.* 2009;65(2):109-119. doi:10.1007/s00228-008-0579-2
73. Lee JH, Kuhar S, Seo J-H, Pasricha PJ, Mittal R. Computational modeling of drug dissolution in the human stomach: Effects of posture and gastroparesis on drug bioavailability. *Phys Fluids*. 2022;34(8):081904. doi:10.1063/5.0096877
74. Franken LG, de Winter BCM, van Esch HJ, et al. Pharmacokinetic considerations and recommendations in palliative care, with focus on morphine, midazolam and haloperidol. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(6):669-680. doi:10.1080/17425255.2016.1179281
75. Nguyen NQ, Debreceni TL, Burgstad CM, et al. Effects of Posture and Meal Volume on Gastric Emptying, Intestinal Transit, Oral Glucose Tolerance, Blood Pressure and Gastrointestinal Symptoms After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg*. 2015;25(8):1392-1400. doi:10.1007/s11695-014-1531-4
76. Grimm M, Scholz E, Koziol M, Kühn J-P, Weitschies W. Gastric Water Emptying under Fed State Clinical Trial Conditions Is as Fast as under Fasted Conditions. *Mol Pharm*. 2017;14(12):4262-4271. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.7b00623
77. Doran S, Jones KL, Andrews JM, Horowitz M. Effects of meal volume and posture on gastric emptying of solids and appetite. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 1998;275(5):R1712-R1718. doi:10.1152/ajpregu.1998.275.5.R1712

9 Anhang

9.1 Verwendete Geräte und Chemikalien

Tabelle 20: Verwendete Geräte.

	Geräte	Produktname	Fabr. Nr.	Hersteller
Eiskapseln	4-stellige Waage	LE324S	19011105	Sartorius AG (Göttingen, Deutschland)
Hartkapseln	3-stellige Waage	MC1 Analytic AC 120 S	10604868	Sartorius AG (Göttingen, Deutschland)
	4-stellige Waage	LE324S	19011105	Sartorius AG (Göttingen, Deutschland)
Tabletten	Rundläufer- tablettenspresse	Piccola	RGB1761	Riva S.A. (Buenos Aires, Argentina)
	Trommel- Coater	GMPC 1Mini Coater	11328	Glatt GmbH, (Binzen, Deutschland)
Speichelproben	Zentrifuge	SIGMA 3-30KHS	10379	Sigma Laborzentrifuge n GmbH (Osterode am Harz, Deutschland)
	HPLC	Agilent 1100 HPLC-System	DE43601231	Agilent Technologies, (Waldbronn, Deutschland)
	MS	API 4000 QTRAP	V06770410	AB Sciex (Darmstadt, Deutschland)

Tabelle 21: Verwendete Chemikalien.

	Name	Charge	Hersteller
Eiskapseln	¹³ C ₃ -Koffein	MBBC7963	Sigma Aldrich (St. Luis, Vereinigte Staaten)
	Saccharin-Natrium	07G19-N06	Caesar & Loretz GmbH (Hilden, Deutschland)
Hartkapseln	¹³ C ₁ -Koffein	P-9450	Cambridge Isotope Laboratories, Inc. (Andover, Massachusetts, USA)
	Croscarmellose-Natrium	07G19-N06	JRS PHARMA GmbH & CO. KG (Rosenberg, Deutschland)
	Lactose Monohydrat	10294TR	DFE pharma (Goch, Deutschland)
	Coni-Snap® HGC Größe 0	10618091	Capsugel Holdings Inc (Colmar/ Strasbourg, Frankreich)
Tabletten	¹² C-Koffein	15375002	Caesar & Loretz GmbH (Hilden, Deutschland)
	Lactose Monohydrat	100NSWF	Caesar & Loretz GmbH (Hilden, Deutschland)
	Croscarmellose-Natrium	7540L	Caesar & Loretz GmbH (Hilden, Deutschland)
	PVP90	94787336W0	Fagron GmbH & Co. KG (Barsbüttel, Deutschland)
	Siliciumdioxid, hochdispers	07L14-N04	Fagron GmbH & Co. KG (Barsbüttel, Deutschland)
	Magnesiumstearat 1%	33051174	Fagron GmbH & Co. KG (Barsbüttel, Deutschland)

9.2 Teilnahmebedingungen an der klinischen Studie

Einschlusskriterien:

- Alter zwischen 18-55 Jahren
- Männliches oder weibliches Geschlecht
- Kaukasische Abstammung
- Normalgewicht ($18 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$)
- Durch die Befunde der Voruntersuchung und Befragung nach ärztlichem Ermessen als gesund beurteilt
- Schriftliche Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

- Gewicht unter 50 kg
- Uneignung für liegende tomographische Untersuchungen z.B. Klaustrophobie, Neigung zu orthostatischen Dysregulationen, Ohnmachtsanfällen und Blackouts (gemäß Anamnese)
- gastrointestinale Erkrankungen und/oder pathologische Veränderungen, die mit dem Schluckvorgang sowie der Magen-, Gallenblasen- oder Darmentleerung interferieren könnten
- metallhaltige Implantate und (Zahn-) Prothesen (außer Retainer), Gefäßclips, nicht entfernbare Piercings, metallhaltige Tätowierungen, nicht entfernbare Pflaster (TTS)
- bekannte Allergien oder Unverträglichkeiten gegenüber Koffein, den Bestandteilen der Kapselhüllen oder den Bestandteilen der Standardmahlzeit
- implantierte oder portable elektromechanische Medizinprodukte, wie Herzschrittmacher, Hirnschrittmacher, Defibrillator, Infusionspumpe oder großflächige Tätowierungen
- Alkohol- oder Drogenabhängigkeit
- Rauchen von 10 oder mehr Zigaretten pro Tag (oder Äquivalent)
- übermäßiger Tee- oder Kaffeegenuss (>1 Liter / Tag)
- Essstörungen wie Anorexie, Bulimie in den letzten 12 Monaten
- Patienten, die bestimmte Ernährungsgewohnheiten pflegen, welche die gastrointestinale Motilität beeinflussen (Vegetarier, Veganer)
- positiver Schwangerschaftstest bzw. Gravidität
- bestehender Verdacht oder Gewissheit über mangelnde Bereitschaft oder Unfähigkeit des Probanden, mit dem Studienpersonal zu kooperieren
- Unfähigkeit des Probanden, schriftliche und mündliche Anweisungen zu verstehen, insbesondere unter Berücksichtigung studienbedingter Risiken und Einschränkungen der

täglichen Lebensweise

-weniger als 14 Tage nach der letzten akuten Erkrankung

-OPs am GIT in den letzten 12 Monaten

-Teilnahme an einer anderen klinischen Studie nach AMG vor weniger als 1 Monat (oder weniger als 5 Halbwertszeiten des verabreichten Wirkstoffs)

-systemische Einnahme von Medikamenten, die die gastrointestinalen Funktionen beeinflussen (z.B. Laxantien, Antidiarrhoika, prokinetische Antiemetika, Arzneistoffe mit ausgeprägt anticholinergen Effekten wie Neuroleptika und Antidepressiva, Opioid-Analgetika, Antibiotika, Antazida, Protonenpumpenhemmer, H₂-Antihistaminika, Calciumantagonisten, Betablocker, Nitrate) oder Kontrastmitteln innerhalb von 1 Woche vor dem geplanten Studienbeginn oder innerhalb der 10-fachen Halbwertszeit

9.3 Ergebnistabellen

Tabelle 22: Gesamtübersicht aller AUC₀₋₆₁-Werte.

Darreichungsform	Eiskapsel				Hartkapsel				Tablette			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
Studienarm	25,7	20,2	19,7	12,5	21,9	19,8	19,4	9,7	19,8	12,9	18,8	7,9
Proband 1	42,2	21,2	35,3	19,2	34,3	16,2	30,1	12,2	34,6	9,8	28,8	6,3
Proband 2	23,9	33,9	24,3	20,5	25,8	24,3	21,8	15,9	27,6	15,5	17,3	9,6
Proband 3	38,8	34,3	25,3	25,5	36,6	28,9	19,2	24,0	28,4	22,0	20,8	24,6
Proband 4	29,8	33,9	41,2	30,1	31,2	29,0	38,4	20,8	25,1	25,8	40,8	17,1
Proband 5	26,3	22,2	25,9	20,5	23,6	20,0	23,3	15,4	20,5	10,0	21,6	6,7
Proband 6	29,7	19,4	36,2	28,6	25,6	15,1	36,2	23,9	21,6	10,7	27,8	22,1
Proband 7	39,6	34,2	39,3	31,0	36,3	31,1	38,0	31,3	33,2	27,4	34,1	25,3
Proband 8	16,1	15,8	25,4	19,4	15,5	17,3	22,7	8,9	11,3	11,5	22,8	4,7
Proband 9	20,0	19,1	18,9	18,5	11,9	12,1	16,3	17,0	3,2	6,1	11,1	10,0
Proband 10	43,8	24,1	29,6	22,8	41,3	21,6	24,9	19,8	35,7	15,5	21,7	17,5
Proband 11	25,2	26,8	22,1	22,8	19,6	24,7	24,3	19,0	18,2	16,6	19,2	13,8
Proband 12	30,1	25,4	28,6	22,6	27,0	21,7	26,2	18,2	23,3	15,3	23,7	13,8
MW	8,6	6,6	7,3	5,2	8,7	5,8	7,3	6,2	9,2	6,4	7,7	7,1
SD	16,1	15,8	18,9	12,5	11,9	12,1	16,3	8,9	3,2	6,1	11,1	4,7
Max	43,8	34,3	41,2	31,0	41,3	31,1	38,4	31,3	35,7	27,4	40,8	25,3

Tabelle 23: Gesamtübersicht aller t_{\max} -Werte.

Darreichungsform	Eiskapsel				Hartkapsel				Tablette			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
Studienarm	36	21	7	36	36	13	21	46	36	46	19	51
Proband 1	21	56	26	46	36	56	26	71	36	61	26	106
Proband 2	31	41	21	36	31	81	26	46	31	81	269	56
Proband 3	21	26	26	21	26	31	36	19	51	61	36	36
Proband 4	19	26	31	21	21	46	31	36	106	46	46	46
Proband 5	15	46	13	41	19	46	26	41	26	71	31	81
Proband 6	21	36	17	31	21	36	19	31	41	61	51	36
Proband 7	17	26	41	26	21	26	41	26	31	31	41	56
Proband 8	21	21	21	21	51	26	19	91	51	61	21	91
Proband 9	26	41	21	36	56	41	36	36	81	91	81	56
Proband 10	26	91	19	51	26	91	19	51	26	196	51	51
Proband 11	19	17	17	19	31	17	21	51	21	51	56	51
Proband 12	23	37	22	32	31	43	27	45	45	71	61	60
MW	6	20	8	10	11	23	7	19	24	41	65	21
SD	15	17	7	19	19	13	19	19	21	31	19	36
Min	36	91	41	51	56	91	41	91	106	196	269	106
Max												

Tabelle 24: Gesamtübersicht aller C_{\max} -Werte.

Darreichungsform	Eiskapsel				Hartkapsel				Tablette			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
Studienarm	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
Proband 1	564	507	465	306	660	591	492	306	606	429	531	306
Proband 2	1020	606	792	531	1119	669	918	486	1002	588	786	507
Proband 3	627	861	603	504	813	855	693	483	756	930	600	483
Proband 4	1089	930	624	594	969	867	639	612	897	588	594	555
Proband 5	786	918	921	873	873	807	999	648	849	906	1083	636
Proband 6	606	528	552	516	633	591	570	465	531	582	552	390
Proband 7	756	651	912	669	642	525	942	657	606	510	711	696
Proband 8	948	825	1185	792	894	849	1251	984	846	723	1296	756
Proband 9	390	327	603	444	429	408	570	384	474	468	516	408
Proband 10	558	435	585	513	351	360	459	480	441	315	444	354
Proband 11	1059	609	858	1104	1155	741	612	1095	831	882	630	1062
Proband 12	576	729	549	528	519	714	624	465	435	471	507	429
MW	748	661	721	615	755	665	731	589	690	616	688	549
SD	222	187	203	207	248	166	231	225	189	193	245	204
Min	390	327	465	306	351	360	459	306	435	315	444	306
Max	1089	930	1185	1104	1155	867	1251	1095	1002	930	1296	1062

Tabelle 25: Gesamtübersicht aller Lag time-Werte (in den dunkelgrau hinterlegten Kästchen konnten die Daten nicht ermittelt werden).

Darreichungsform	Eiskapsel				Hartkapsel				Tablette			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
Studienarm												
Proband 1	3	3	3	3	3	9	5	7	13	7	11	9
Proband 2	3	3	3	3	11	17	17	11	9	7	26	15
Proband 3	3	3	3	3	5	9	3	13	13	13	9	26
Proband 4	5	3	3	3	3	9	13	11	7	15	11	3
Proband 5	5	3	3	3	3	9	7	9	13	9	13	9
Proband 6	3	3	3	3	3	9	7	9	13	11	15	26
Proband 7	3	3	3	3	3	9	9	3	7	15	11	11
Proband 8	3	3	3	3	3	7	9	5	11	9	9	11
Proband 9	5	5	5	5	11	11	9	7	13	13	11	26
Proband 10	5	3	3	3	15	15	11	5	11	26	13	26
Proband 11	3	3	3	3	3	9	3	9	11	9	9	13
Proband 12	3	3	3	3	13	13	9	9	9	9	13	11
MW	4	3	3	3	10	10	9	8	11	12	13	16
SD	1	1	1	1	2	2	4	3	2	5	5	8
Min	3	3	3	3	7	7	3	3	7	7	9	3
Max	5	5	5	5	15	15	17	13	13	26	26	26

Tabelle 26: Gesamtübersicht aller $AUC_{0-t_{last}}$ -Werte (Rot hinterlegt: $t=480$ nicht vorhanden ($AUC_{0-t_{last}}$ -Berechnung angepasst)).

Darreichungsform	Eiskapsel				Hartkapsel				Tablette			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
Studienarm												
Proband 1	106,4	98,9	77,9	56,1	102,1	99,2	92,3	53,7	104,9	93,8	84,0	55,3
Proband 2	159,0	133,0	155,1	134,5	153,4	133,6	151,1	129,0	152,2	125,1	151,8	127,9
Proband 3	128,7	227,0	130,6	127,7	157,6	227,8	134,3	127,2	177,4	224,5	133,8	115,5
Proband 4	192,2	144,2	110,3	119,6	197,6	140,7	109,7	117,9	176,9	139,7	108,2	116,5
Proband 5	120,5	159,3	232,7	150,9	139,4	158,5	228,5	138,0	132,6	167,9	235,2	134,7
Proband 6	107,3	101,1	122,1	112,4	107,1	123,3	123,8	114,9	100,6	119,4	127,0	100,1
Proband 7	159,7	127,0	217,7	163,0	159,4	118,8	247,5	147,7	159,9	119,4	232,6	153,1
Proband 8	182,8	179,1	194,8	170,7	179,4	172,4	193,8	200,4	173,9	166,8	189,9	184,6
Proband 9	65,7	65,4	117,7	90,3	75,6	78,7	110,8	85,6	72,2	76,1	116,1	82,2
Proband 10	66,0	81,6	73,6	74,4	63,8	76,6	71,0	74,4	54,8	75,5	71,5	66,4
Proband 11	257,1	201,2	185,4	185,8	260,4	234,5	179,6	183,2	260,2	239,9	182,9	192,0
Proband 12	143,1	153,3	136,8	131,8	144,6	154,9	159,1	137,2	137,0	138,7	154,9	117,3
MW	140,7	139,3	146,2	126,4	145,0	143,3	150,1	125,8	141,9	140,6	149,0	120,5
SD	52,2	46,4	49,6	37,3	52,0	48,6	51,8	40,1	52,9	50,1	50,8	40,5
Min	65,7	65,4	73,6	56,1	63,8	76,6	71,0	53,7	54,8	75,5	71,5	55,3
Max	257,1	227,0	232,7	185,8	260,4	234,5	247,5	200,4	260,2	239,9	235,2	192,0

9.4 Einzelprofile

Proband 1

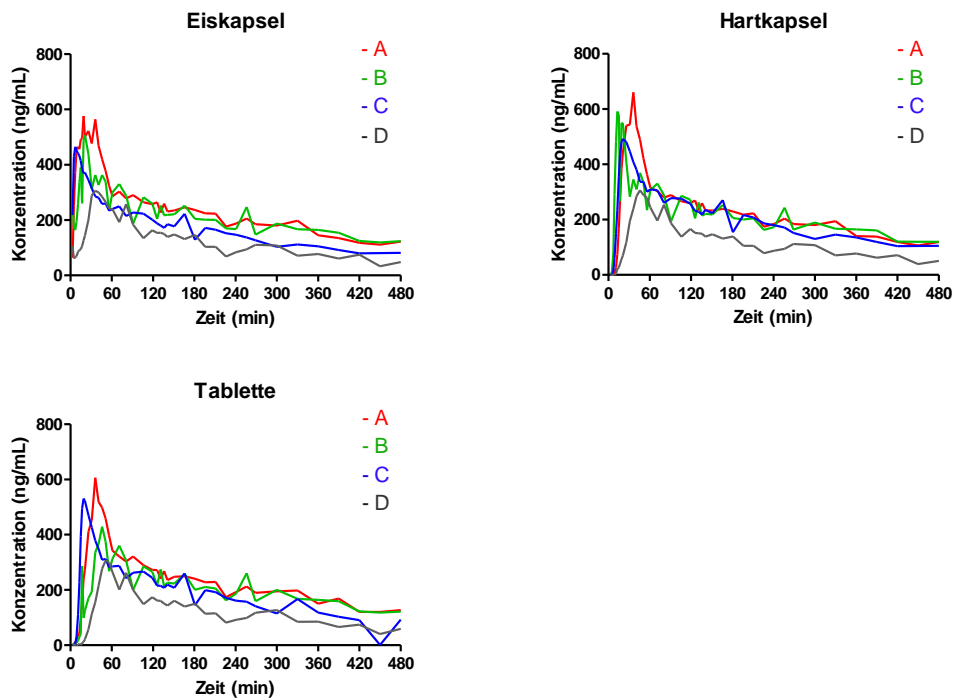


Abbildung 35: Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven des Probanden 1 nach Einnahme der Eiskapsel, der Hartkapsel und der Tablette in aufrechter Körperposition (A), Rückenlage (B), Rechtsseitenlage (C) und Linksseitenlage (D).

Proband 2

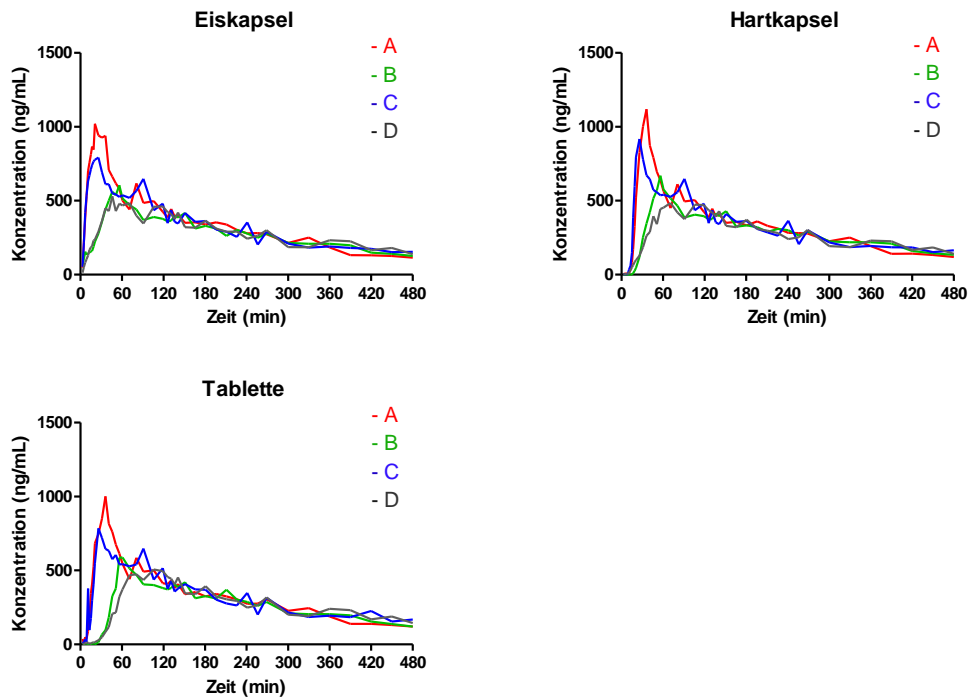


Abbildung 36: Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven des Probanden 2 nach Einnahme der Eiskapsel, der Hartkapsel und der Tablette in aufrechter Körperposition (A), Rückenlage (B), Rechtsseitenlage (C) und Linksseitenlage (D).

Proband 3

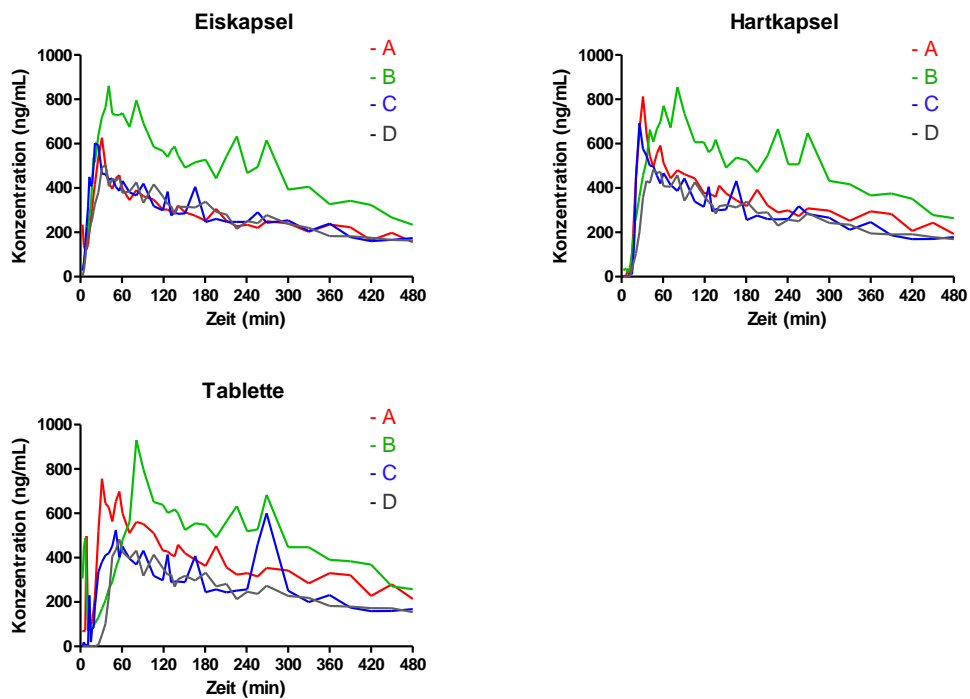


Abbildung 37: Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven des Probanden 3 nach Einnahme der Eiskapsel, der Hartkapsel und der Tablette in aufrechter Körperposition (A), Rückenlage (B), Rechtsseitenlage (C) und Linksseitenlage (D).

Proband 4

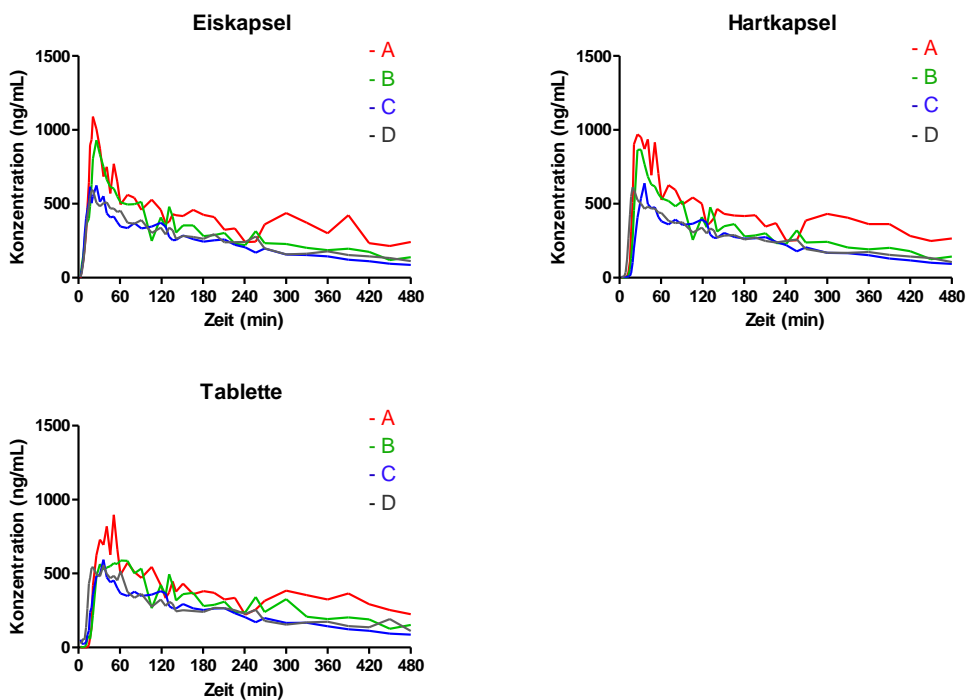


Abbildung 38: Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven des Probanden 4 nach Einnahme der Eiskapsel, der Hartkapsel und der Tablette in aufrechter Körperposition (A), Rückenlage (B), Rechtsseitenlage (C) und Linksseitenlage (D).

Proband 5

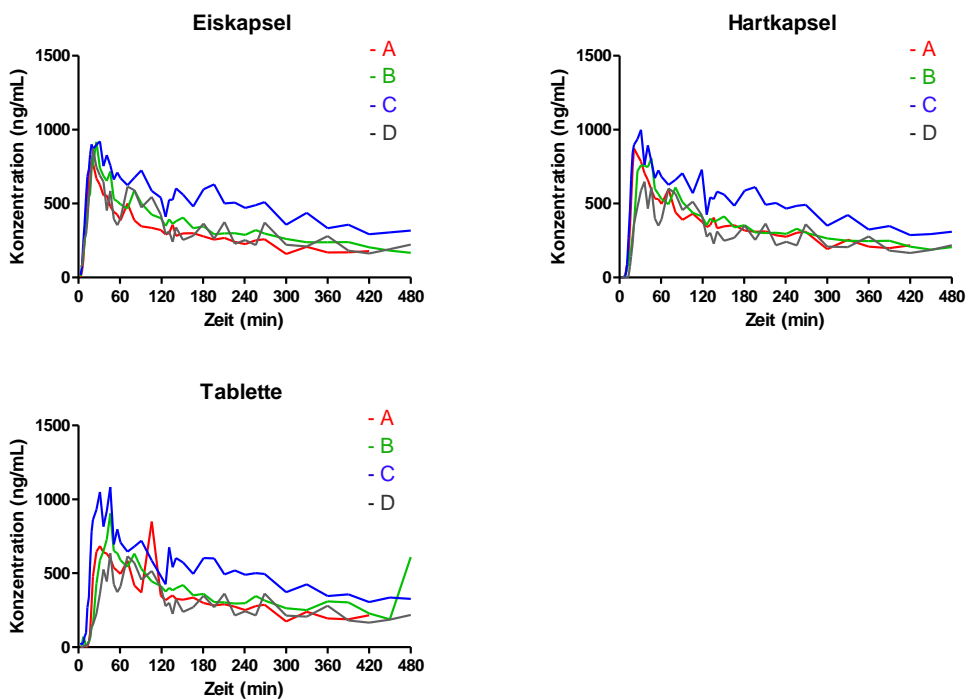


Abbildung 39: Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven des Probanden 5 nach Einnahme der Eiskapsel, der Hartkapsel und der Tablette in aufrechter Körperposition (A), Rückenlage (B), Rechtsseitenlage (C) und Linksseitenlage (D).

Proband 6

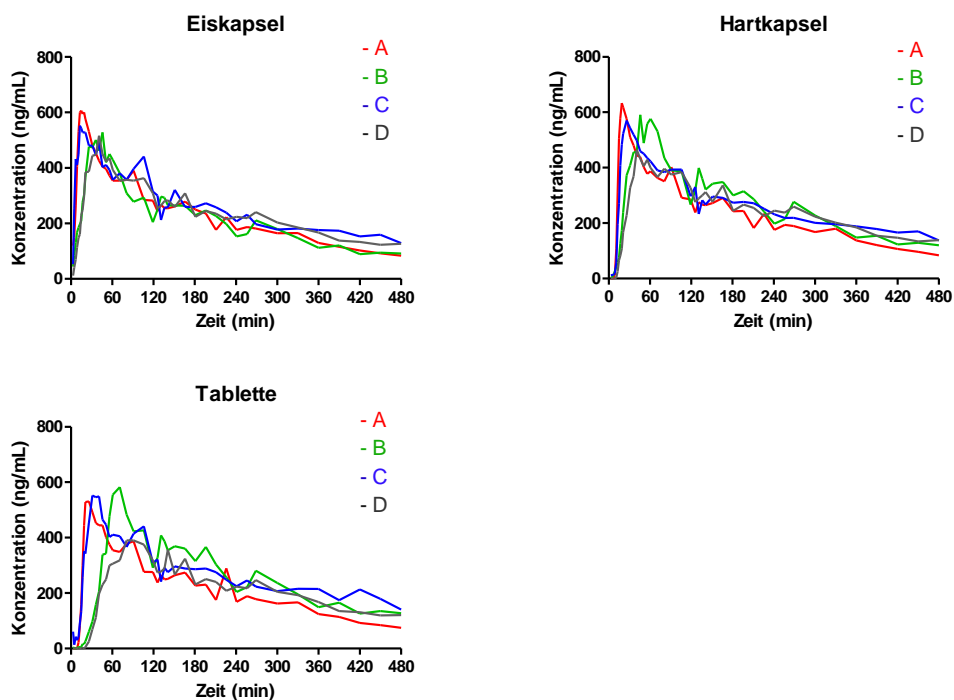


Abbildung 40: Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven des Probanden 6 nach Einnahme der Eiskapsel, der Hartkapsel und der Tablette in aufrechter Körperposition (A), Rückenlage (B), Rechtsseitenlage (C) und Linksseitenlage (D).

Proband 7

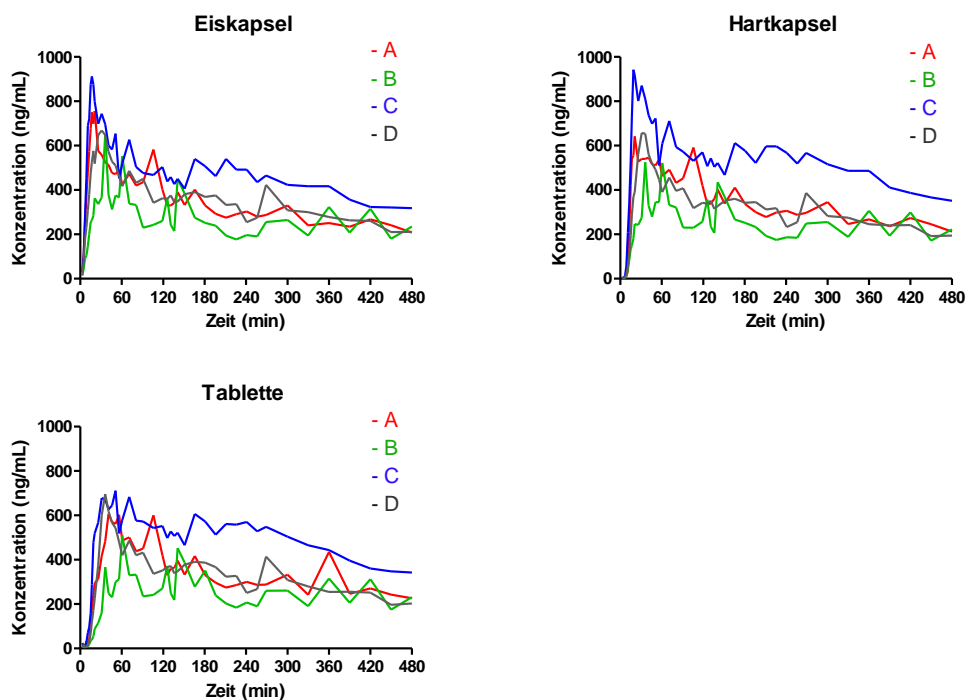


Abbildung 41: Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven des Probanden 7 nach Einnahme der Eiskapsel, der Hartkapsel und der Tablette in aufrechter Körperposition (A), Rückenlage (B), Rechtsseitenlage (C) und Linksseitenlage (D).

Proband 8

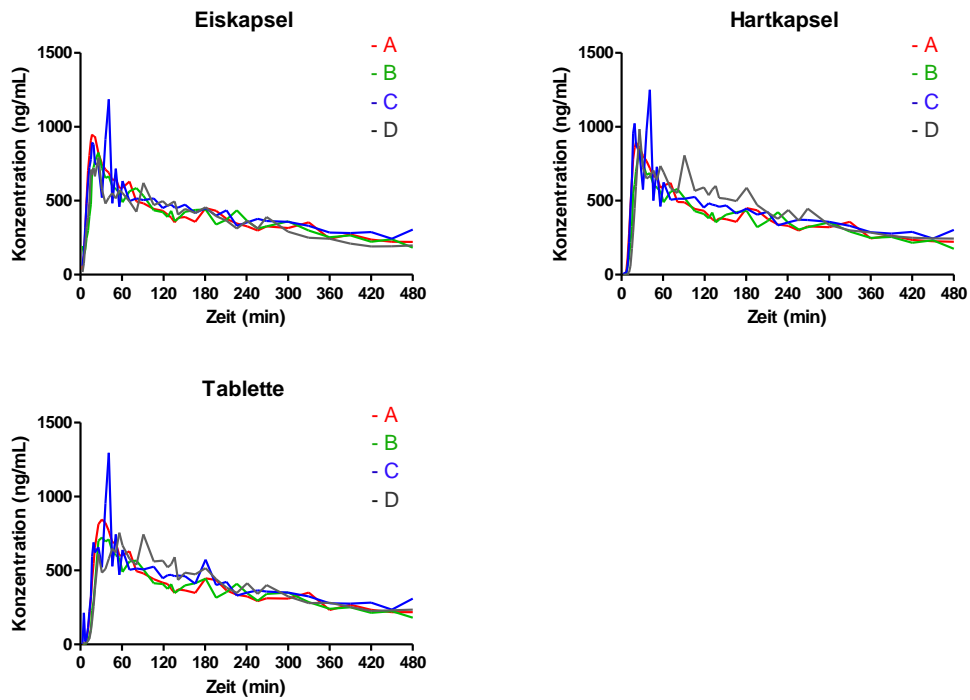


Abbildung 42: Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven des Probanden 8 nach Einnahme der Eiskapsel, der Hartkapsel und der Tablette in aufrechter Körperposition (A), Rückenlage (B), Rechtsseitenlage (C) und Linksseitenlage (D).

Proband 9

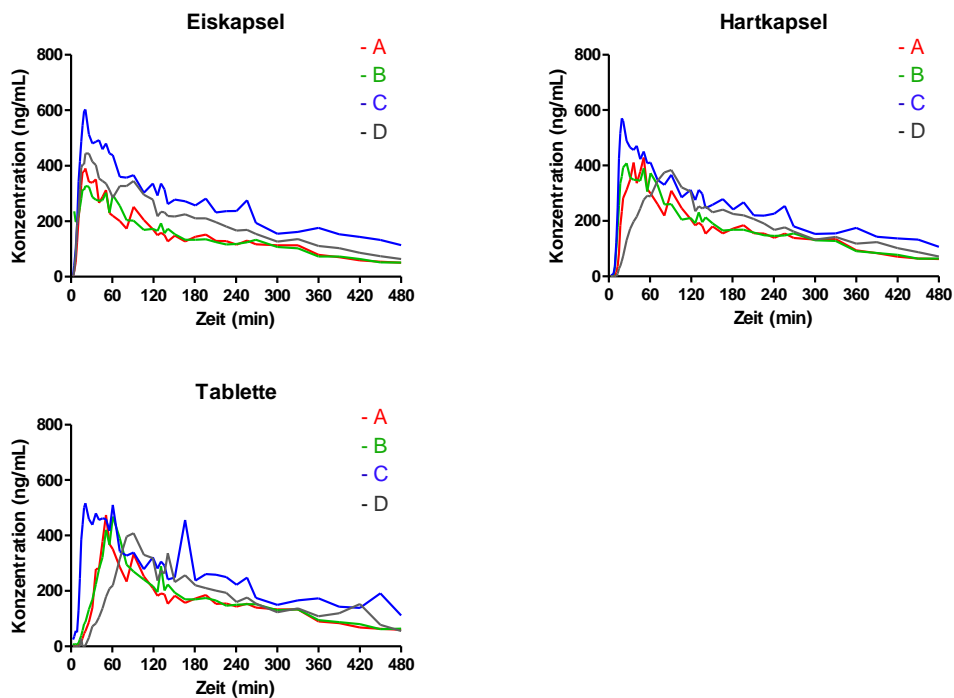


Abbildung 43: Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven des Probanden 9 nach Einnahme der Eiskapsel, der Hartkapsel und der Tablette in aufrechter Körperposition (A), Rückenlage (B), Rechtsseitenlage (C) und Linksseitenlage (D).

Proband 10

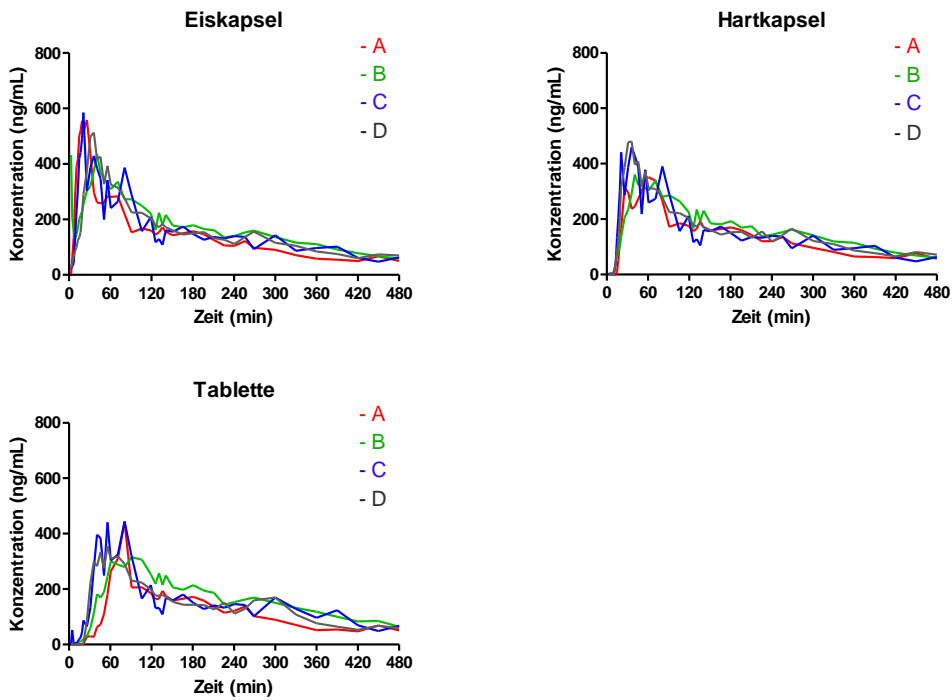


Abbildung 44: Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven des Probanden 10 nach Einnahme der Eiskapsel, der Hartkapsel und der Tablette in aufrechter Körperposition (A), Rückenlage (B), Rechtsseitenlage (C) und Linksseitenlage (D).

Proband 11

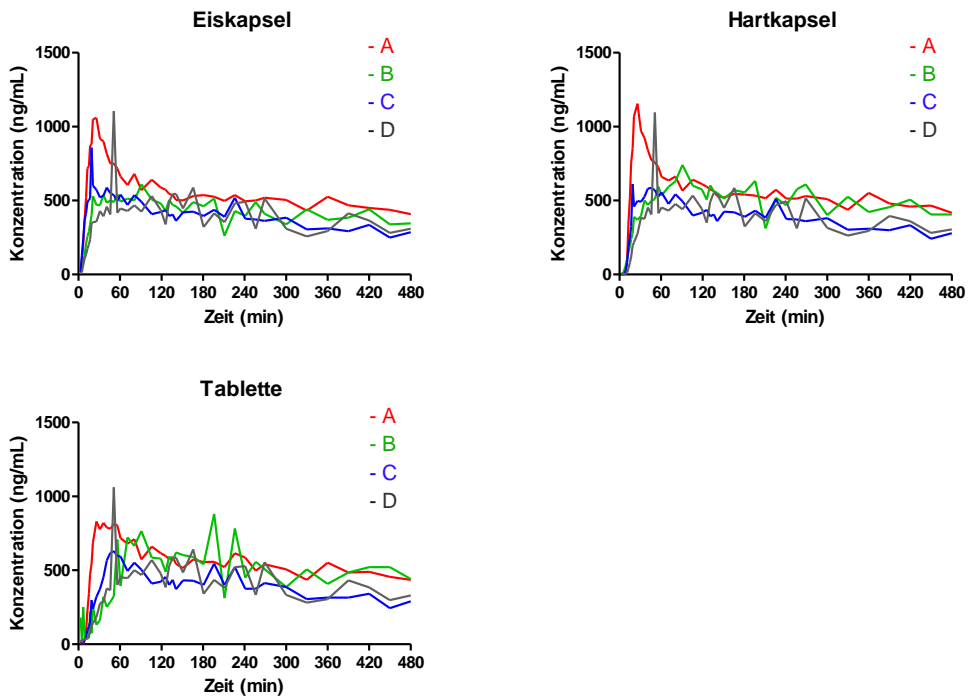


Abbildung 45: Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven des Probanden 11 nach Einnahme der Eiskapsel, der Hartkapsel und der Tablette in aufrechter Körperposition (A), Rückenlage (B), Rechtsseitenlage (C) und Linksseitenlage (D).

Proband 12

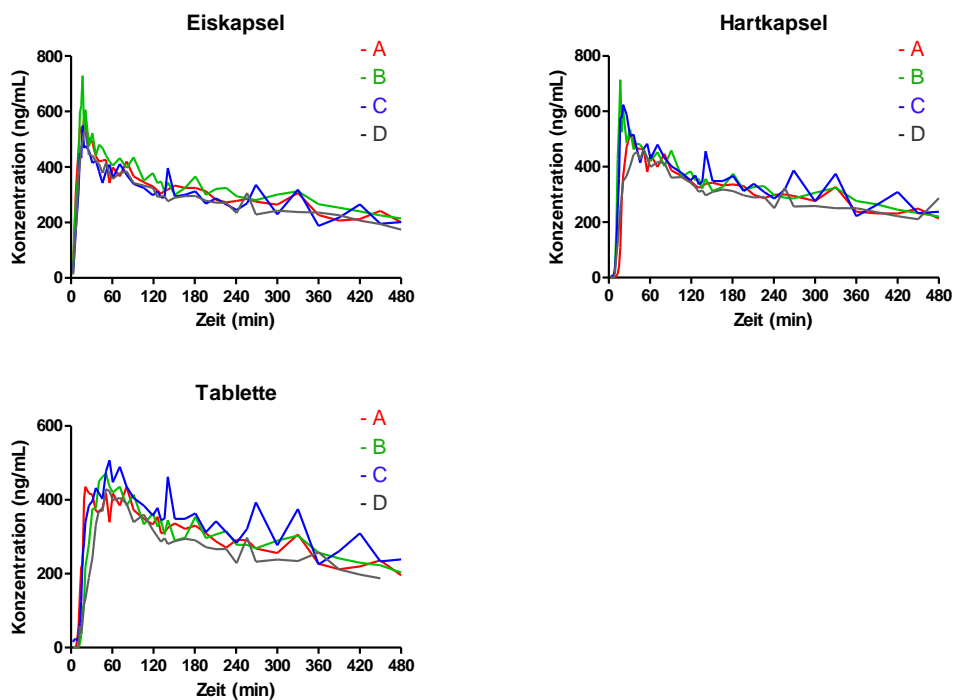


Abbildung 46: Speichelkonzentrations-Zeit-Kurven des Probanden 12 nach Einnahme der Eiskapsel, der Hartkapsel und der Tablette in aufrechter Körperposition (A), Rückenlage (B), Rechtsseitenlage (C) und Linksseitenlage (D).