

Verbeterde formuleringen voor vitamine K-profylaxe

Alle pasgeborenen krijgen direct na de geboorte vitamine K toegediend. Dit beoogt baby's te beschermen tegen vitamine K-deficiëntiebloedingen die kunnen leiden tot overlijden of levenslange invaliditeit. Bestaande orale formuleringen bieden geen bescherming bij pasgeborenen met cholestase, maar dierproeven met nieuwe formuleringen laten veelbelovende resultaten zien.

Auteurs **T. Roimans, F. Sun, H. Vromans, W.E. Hennink, P.M. van Hasselt** en **C.F. van Nostrum**

14

Pharm weekbl 24 mei 2019;154-21

Vitamine K is essentieel voor het correct functioneren van de stollingscascade [1]. Aangezien vitamine K gedurende de zwangerschap nauwelijks de placenta passeert, zijn de voorraden bij geboorte beperkt [2]. Om deze reden is toediening van vitamine K direct na de geboorte voor alle pasgeborenen geïndiceerd.

Vitamine K is een extreem lipofiel molecuul (LogP~10). De aanwezigheid van galzouten in de darm spelen derhalve een essentiële rol in de absorptie [3]. Galzouten worden geproduceerd in de lever, opgeslagen en geconcentreerd in de galblaas en uitgescheiden via de centrale galgang in het duodenum. Indien er geen galafvoer plaatsvindt, spreekt men van cholestase; dit kan anatomisch, metabool, genetisch en medicamenteus van aard zijn. Bij pasgeborenen is galgangatresie (5,2:100.000 geboortes) de meest voorkomende oorzaak van cholestatische leveraandoeningen [4]. Het risico op bloedingen is bij deze groep zeer hoog. Bij de geboorte valt niet te voorspellen welke pasgeborenen tot deze risicogroep behoren. Onderzoekers aan de Universiteit Utrecht en het Wilhelmina Kinderziekenhuis werken al geruime tijd samen aan de ontwikkeling van nieuwe vitamine K-formuleringen, met als doel de ontwikkeling van een orale formulering die cholestatische pasgeborenen beschermt tegen vitamine K-deficiëntiebloedingen.

Mixed micelles

Vitamine K-formuleringen op oliebasis kunnen door ouders bij de drogist of apotheek vrij worden verkregen.

DE BLOOTSTELLING VAN DE NIEUWE FORMULERING WAS MEER DAN VIJFTIENMAAL ZO HOOG

Gezondheidsprofessionals maken ook wel gebruik van Konakion MM, een preparaat op waterbasis dat in de huidige vorm sinds de jaren negentig beschikbaar is. Het bestaat uit vitamine K, lecithine ((fosfo)lipide) en glycocholzuur (galzout) in water, die samen een colloïdale dispersie in de vorm van *mixed micelles* vormen [5]. Gezien bovenstaande is het niet verrassend dat de opname uit een product op oliebasis onder cholestatische condities ernstig wordt beperkt. Minder voor de hand liggend is dat de opname vanuit het galzoutbevattende Konakion MM onder cholestatische condities ook zeer onvoorspelbaar – en vaak laag – is. Na een eenmalige orale gift van dit preparaat ligt de mediane vitamine K-plasmaconcentratie na 24 uur op 0,95 ng/ml (<0,15-111,3) bij cholestatische pasgeborenen (n = 24) versus 77,2 ng/ml (10,8-262,8) bij gezonde pasgeborenen (n = 14; p<0,001) [6]. Het galzout (glycocholzuur) in Konakion MM heeft een pKa van ~4 en is derhalve bij neutrale pH negatief geladen; in deze vorm is glycocholzuur werkzaam als een surfactant. Bij de lage pH van de maag zal de carboxylaatgroep van glycocholzuur echter geprotoneerd zijn waardoor de oppervlakte-actieve werking verloren gaat. De formulering is hierdoor instabiel en aggregeert in de maag [7,8]. Na passage van de maag vindt hervorming van het complex niet of onvoldoende plaats door het gebrek aan endogene galzouten. Ter onderbouwing hebben we eerder laten zien dat in een cholestatisch ratmodel zowel C_{max} als AUC significant hoger zijn bij duodenale versus intragastrale toediening van Konakion MM (p<0,001) [8].

Stabilisatie

Om de colloïdale stabiliteit bij lage pH te verbeteren, zijn twee verschillende strategieën toegepast: incorporatie van polyethyleenglycol (PEG) in de *mixed micelles* en het vervangen van glycocholzuur door taurocholzuur. PEGylering

Alternatief toediening in spier

Alle pasgeborenen krijgen in Nederland direct na de geboorte oraal vitamine K toegediend. Voor pasgeborenen die flesvoeding krijgen volstaat deze eenmalige dosis. Voor borstgevoede pasgeborenen (risicogroep) niet, zij krijgen daarom vervolgdoses orale vitamine K. Dit beleid stamt uit 2011 en heeft geleid tot een veel beperktere daling van het aantal late vitamine K-deficiëntiebloedingen dan beoogd.

Door het ontbreken van een goed oraal alternatief adviseerde de Gezondheidsraad in 2017 om alle pasgeborenen uit de risicogroep na de geboorte intramusculair vitamine K toe te dienen. Bij pasgeborenen van ouders die deze injectie weigeren, wordt aangeraden een oraal alternatief aan te bieden. Het draagvlak voor dit herziene advies lijkt echter vooralsnog beperkt, de landelijke implementatie laat nog op zich wachten.

zorgt voor een sterische barrière aan het oppervlak van de micel, waardoor aggregatie wordt voorkomen. Taurocholzuur heeft een pKa van ~1,5 en zal daardoor ook bij lage pH nog een negatieve lading dragen. Beide strategieën lieten bij lage pH een goede colloïdale stabiliteit zien. Tegelijkertijd hebben deze veranderingen in samenstelling niet tot een beperking in de kinetiek van de *in vitro*-vitamine K-opname vanuit *mixed micelles* geleid [9].

Na uitgebreid *in vitro*-onderzoek zijn nieuwe formuleringen in een cholestatisch ratmodel onderzocht. De formuleringen werden oraal toegediend en vergeleken met het com-

mercieel verkrijgbare Konakion MM. Onder cholestatische condities werden alle formuleringen significant minder opgenomen; dit effect was het meest uitgesproken in de groep welke Konakion MM ontving. Opmerkelijk was de onvoorspelbare opname vanuit Konakion MM onder cholestatische condities, opname werd bij slechts 40% van de dieren waargenomen.

Van de nieuw ontwikkelde formuleringen gaf de formulering gestabiliseerd door middel van PEGylering én taurocholzuur het beste resultaat ten opzichte van Konakion MM. De blootstelling ($AUC_{0-6 \text{ uur}}$) was meer dan vijftienmaal zo hoog. De resultaten laten zien dat orale opname van vitamine K ook onder cholestatische condities mogelijk is, mits de juiste formuleringstrategie wordt toegepast.

Orale toediening van Konakion mm is onvoldoende effectief gebleken bij cholestatische pasgeborenen. Het onderzoek naar nieuwe orale vitamine K-formuleringen, die ook onder cholestatische condities resulteren in adequate blootstelling, laat in initiële dierstudies veelbelovende resultaten zien. Deze nieuwe formuleringen zouden een goed oraal alternatief kunnen bieden. ■

Feilong Sun promoveerde op 6 juni 2018 aan de Universiteit Utrecht op het proefschrift *Lipid based mixed micelles for oral delivery of vitamin K*. Hij is evenals Thijs Roommans, Herman Vromans, Wim Hennink, en René van Nostrum verbonden aan de afdeling Biofarmacie en Farmaceutische Technologie, departement Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht. Roommans en Vromans zijn tevens gelieerd aan de afdeling research en development van Tiofarma. Peter van Hasselt is verbonden aan de afdeling Metabole ziekten van het Wilhemina Kinderziekenhuis.

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.

