Dr. Hagen Trommer, Leipzig

Biopharmazeutische Kenngrößen und ihre Bedeutung für die Arzneimittelwirkung

Abstrakt

Jede Arzneistoffzubereitung ist nur dann in der Lage effektiv zu wirken, wenn es mit ihr gelingt, am Wirkort innerhalb eines bestimmten zeitlichen Intervalls eine ausreichende Konzentration des Therapeutikums bereitzustellen. Arzneimittelwirkungen von spezifisch wirksamen Arzneistoffen resultieren allerdings stets aus Arzneistoff-Rezeptor-Interaktionen. Somit sind die Wirkorte der meisten als Arzneistoff genutzten Substanzen Rezeptoren, mit denen diese Wirkstoffe in Wechselwirkung treten müssen. Da jedoch an den Rezeptoren schwerlich Messungen der Wirkstoffkonzentration möglich sind, ist es unerlässlich, die Wirkprofile von Arzneistoffen mit Hilfe biopharmazeutischer Parameter zu charakterisieren, die durch Bestimmungen in relativ einfach zugänglichen Körperflüssigkeiten (z.B. Blut, Urin, Speichel) erfasst werden. Dieser Beitrag gibt einen Überblick über die biopharmazeutischen Größen, derer man sich zu diesem Zweck bedient und unterstreicht die enorme Bedeutung ihrer Kenntnis und korrekten Interpretation zur Evaluierung der Wirkung von Arzneimitteln.

Entdeckung der Bedeutung biopharmazeutischer Parameter

Die Erkenntnisse über biopharmazeutische Kenngrößen und das Bewusstwerden ihrer Bedeutung für die Arzneimittelwirkung sind eng mit der Entwicklung der Biopharmazie als wissenschaftlicher Zweig innerhalb der Pharmazie verbunden. Dabei kann die Biopharmazie als Hybrid-Disziplin gesehen werden, die in der Lücke zwischen pharmazeutischer Technologie und Pharmakologie vor allem seit den 1960er Jahren stetig gewachsen ist [1]. Auslöser dieser Entwicklung waren verschiedene Ereignisse, die verdeutlichten, dass die Arzneimittelwirkung eben nicht allein vom Arzneistoff und dessen Dosierung abhängt, sondern dass der Arzneiformung eine ebenso wichtige Funktion zukommt [2].

Als Geburtsstunde der Nutzung biopharmazeutischer Parameter könnte man das Jahr 1885 ansehen. In diesem Jahr stellte der Arzt William Erastus Upjohn in Hastings (Michigan) erste Überlegungen zum Bioverfügbarkeitskonzept an. Sein Ziel war es, eine Pille zu entwickeln, die im Gastrointestinaltrakt mit Sicherheit zerfallen würde, dadurch den Arzneistoff zur Absorption freigeben könnte und somit seine Bioverfügbarkeit und damit auch den therapeutischen Erfolg gewährleisten würde [2].

Ein entscheidender Meilenstein für die Entwicklung der wissenschaftlichen Biopharmazie war die Publikation des Buches „Der Blutspiegel“ im Jahre 1953 durch den Pädiater Friedrich Hartmut Dost, auf den das bedeutsame Dostsche Plasmaspiegelgesetz der korrespondierenden Flächen zurückgeht [3].

Weitere wichtige Ereignisse, die das Wissen um die Bedeutung biopharmazeutischer Kenngrößen vorangetrieben haben, sind in der Tabelle zusammengefasst [1, 2].

Ein Ereignis auf dem Weg zum Verständnis der Bioverfügbarkeit soll besonders erwähnt werden – der so genannte „Phenytoin-Zwischenfall“, der sich in Australien ereignete und der von der Arbeitsgruppe um Professor John Howard Tyrer an der University of Queensland eingehend analysiert wurde [4, 5]. 1968 traten in der australischen Stadt Brisbane schwere Fälle offensichtlicher Intoxikationen mit dem Antiepileptikum Phenytoin auf, die insgesamt 51 Personen betrafen und sich in den typischen klinischen Symptomen äußerten. Die Verwendung von Lactose als Kapselhilfsstoff anstatt des bisher eingesetzten Calciumsulfats führte durch Steigerung der Bioverfügbarkeit zu ca. vierfach erhöhten Phenytoin-Blutspiegeln, die dadurch im toxischen Bereich lagen. Der Zwischenfall lenkte die Aufmerksamkeit auf mögliche Wechselwirkungen zwischen Arznei- und Hilfsstoffen und deren Konsequenzen auf die Bioverfügbarkeit, und es wurde deutlich, dass die Betrachtung von Hilfsstoffen als inerte Substanzen in Arzneistoffzubereitungen, die man beliebig austauschen kann, nicht haltbar ist.

Die absolute und die relative Bioverfügbarkeit und ihre Zielgrößen

Eine zentrale Rolle unter allen biopharmazeutischen Kenngrößen spielt die bereits mehrfach erwähnte Bioverfügbarkeit. Unter der Bioverfügbarkeit eines Arzneimittels versteht man in der modernen Biopharmazie die Geschwindigkeit und das Ausmaß, mit denen der Wirkstoff aus der Zubereitung absorbiert wird und die systemische Zirkulation erreicht. Die Bioverfügbarkeit besitzt zwei Aspekte: einen stofflichen Aspekt (das Ausmaß entspricht der Menge des resorbierten Arzneistoffes) und einen zeitlichen Aspekt (die Geschwindigkeit als die Zeit, die für den Transport zum Wirkort benötigt wird).

Unter der absoluten Bioverfügbarkeit versteht man die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Arzneistoffresorption aus einer nichtsystemisch (extravasal) zugeführten Testzubereitung im Vergleich zu einer

$$BV_{abs} = \frac{m_{ev}}{m_{iv}} * 100\% = \frac{AUC_{ev}}{AUC_{iv}} * 100\%$$

Gleichung 1

systemisch (intravenös) applizierten Referenzzubereitung [6].

Zahlenmäßig lässt sich die absolute Bioverfügbarkeit (BV_{abs}) entsprechend Gleichung 1 beschreiben. Sie errechnet sich als Quotient der Arzneistoffmengen im Blut nach extravasaler und intravasaler Applikation (m_{ev}, m_{iv}) bzw. als Quotient der Flächen (AUC_{ev}, AUC_{iv}) unter den Blutkonzentrations-Zeit-Kurven (AUC - area under the curve).

$$BV_{rel} = \frac{m_{Test}}{m_{Standard}} * 100\% = \frac{AUC_{Test}}{AUC_{Standard}} * 100\%$$

Gleichung 2

Abbildungen: H. Trommer

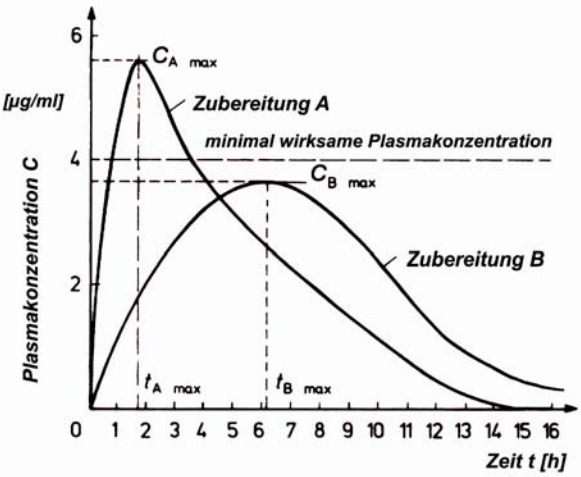

Abbildung 1: ***Plasmaspiegel-Zeit-Kurven zweier Tablettenzubereitungen mit gleichen Wirkstoffmengen, aber unterschiedlichen Freisetzungs- und Resorptionsprofilen des Wirkstoffs - modifiziert nach [7]***

Im Gegensatz dazu ist unter der relativen Bioverfügbarkeit die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Arzneistoffresorption aus einer Testzubereitung relativ zu einer Standardzubereitung zu verstehen, wobei beide Zubereitungen auf dem gleichen Applikationsweg verabreicht wurden [6].
Die Berechnung der relativen Bioverfügbarkeit (BV_{rel}) erfolgt entsprechend Gleichung 2, wobei die Quotienten hierbei aus den Arzneistoffmengen im Blut (m_{Test}, $m_{Standard}$) bzw. den AUC - Werten (AUC_{Test}, $AUC_{Standard}$) von Testzubereitung und Standardzubereitung gebildet werden.

Schließlich soll an dieser Stelle noch einmal auf den oben schon erwähnten zeitlichen Aspekt des biopharmazeutischen Parameters Bioverfügbarkeit eingegangen und dessen Wichtigkeit betont werden. Diese Seite der Bioverfügbarkeit unterstreicht, dass es nicht nur darauf ankommt, welcher Anteil des Arzneistoffes (Ausmaß) resorbiert wird, sondern dass von ebenso großer Bedeutung ist, in welcher Zeit (Geschwindigkeit) dieser Prozess vonstatten geht. Abbildung 1 illustriert diesen Sachverhalt [7]. Abgebildet sind die Plasmaspiegel-Zeit-Kurven zweier Tablettenformulierungen A und B mit gleichen Wirkstoffmengen (also gleichen AUC-Werten), aber unterschiedlichen Freisetzungs- bzw. Resorptionsgeschwindigkeiten des Wirkstoffes. Diese Unterschiede bedingen unterschiedliche Werte der maximalen Plasmakonzentration ($c_{A\ max}$, $c_{B\ max}$) nach Einnahme der beiden Formulierungen und unterschiedliche Zeiten, in denen diese Maxima erreicht werden ($t_{A\ max}$, $t_{B\ max}$). Während mit Zubereitung A nach weniger als 2 Stunden die maximale Plasmakonzentration im Blut erreicht wird, ist dies mit Zubereitung B erst nach ca. 6 Stunden der Fall. Weiterhin ist festzustellen, dass die mit Zubereitung B erreichbare Maximalkonzentration unterhalb der minimal wirksamen Plasmakonzentration liegt und die Formulierung damit unwirksam ist. Daher ist bei vergleichenden Bioverfügbarkeitsuntersuchungen stets die Angabe aller drei Bioverfügbarkeitsparameter nötig: AUC, c_{max} und t_{max}. Sie werden aus diesem Grunde auch als Zielgrößen der Bioverfügbarkeit bezeichnet. Untersuchungen bestimmter Arzneimittel erfordern die Erweiterung der genannten Zielgrößen um zusätzliche Parameter, die an entsprechender Stelle noch erläutert werden.

Beeinflussung biopharmazeutischer Parameter

Faktoren, die in der Lage sind, Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Arzneistoffen zu beeinflussen, kann man grundsätzlich einteilen in: 1. Physiologische Faktoren, 2. Wirkstoffspezifische physikalisch-chemische Eigenschaften, 3. Faktoren der Arzneiformung (pharmazeutisch-technologische Einflüsse).

Physiologische Faktoren

Die physiologischen Faktoren lassen sich wiederum unterteilen in solche mit Einfluss auf die Absorptionsgeschwindigkeit, auf die Verteilung, die Geschwindigkeit der Metabolisierung und auf die Ausscheidungsgeschwindigkeit. Zu den physiologischen die Absorptionsgeschwindigkeit beeinflussenden Faktoren zählen die pH-Verhältnisse im Magen-Darm-Trakt. Da die meisten Arzneistoffe schwache Basen oder schwache Säuren sind, die je nach pH-Wert in der ionisierten und damit besser wasserlöslichen Form oder in ihrer nichtionischen und damit besser membrangängigen Form vorliegen, kann der pH-Wert als bedeutender Einflussfaktor wirken. Die Motilität des Magen-Darm-Traktes, die daraus resultierende Passagezeit, der Füllungszustand des Magens sowie die Durchblutung der absorbierenden Schleimhäute als Determinante des Konzentrationsgefälles sind weitere physiologische Faktoren mit Wirkung auf die Geschwindigkeit der Absorption. Die enzymatische Aktivität und die Bakterienflora des Resorptionsortes sowie die Wechselwirkung mit Nahrungsbestandteilen können eine wichtige Rolle spielen und bereits vor der Resorption mit Arzneistoffen interagieren. Die Durchblutung und die biochemische Aktivität der Leber können die Metabolisierungsgeschwindigkeit beeinflussen. Die Potenz von Ausscheidungsorganen, wie zum Beispiel die Nierenleistung, ist ebenfalls als Einfluss in Betracht zu ziehen und erlangt besondere Bedeutung bei der Verabreichung von Wirkstoffen, die ausschließlich über die entsprechenden Systeme ausgeschieden werden, wie zum Beispiel das Herzglykosid Digoxin über die Niere. Die Möglichkeit einer toxischen Kumulation dieses Problemarzneistoffes bei der Gabe an niereninsuffiziente Patienten wird dabei sehr deutlich. Letztlich sind der Wasserhaushalt des Körpers, das Blutvolumen und mögliche Arzneistoff-Plasmaprotein-Interaktionen als Einfluss nehmende physiologische Faktoren zu nennen.

Physikochemische Wirkstoffeigenschaften

Die Hydrat- und Solvatbildung (Anlagerung von Wasser oder anderen Lösungsmitteln) bei Wirkstoffen haben einen Einfluss auf die Arzneistofflöslichkeit und werden in Anlehnung an das Vorkommen in verschiedenen Modifikationen (echte Polymorphie) als Phänomene der Pseudopolymorphie bezeichnet. Die Kristallformen bzw. das Vorliegen als amorphe Substanzen sind weitere Kriterien mit Einfluss auf die Löslichkeit am Absorptionsort.
Erhebliche Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit kann auch die Partikelgröße des Arzneistoffs haben. Das Standardbeispiel aus der moderneren Therapie für den Einfluss der Teilchengröße des Wirkstoffes auf die Bioverfügbarkeit ist das Antimykotikum Griseofulvin. Hier war es durch Mikronisierung und die damit verbundene sechsfache Vergrößerung der spezifischen Oberfläche möglich, die absorbierte Wirkstoffmenge auf das Zweieinhalbfache zu erhöhen und damit die Dosis zu halbieren [8].
Als abschließendes Beispiel der Beeinflussung der Bioverfügbarkeit durch Variation der physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes soll auf die Möglichkeit der Salzbildung verwiesen werden. Allgemein kann durch die Salzbildung die Bioverfügbarkeit schwacher Säuren verbessert werden, wie durch Vergleiche der Salicylat-Blutspiegel verschiedener Zubereitungen von Acetylsalicylsäure gezeigt werden konnte [9].

Die Beeinflussung der Bioverfügbarkeit durch die pharmazeutische Technologie

Die Möglichkeiten der Arzneiformung als dritte große auf die Bioverfügbarkeit einflussnehmende Gruppe sind vielfältig. Der Einfluss allein der verwendeten Arzneiform ist bereits maßgeblich. Grundsätzlich kann davon ausgegangen werden, dass die Bioverfügbarkeit von Lösungen höher ist als jene von Suspensionen und diese wiederum

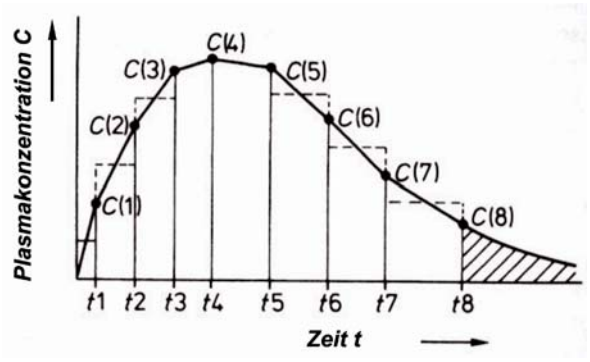

Abbildung 2: ***Die zur AUC-Ermittlung verwendete Flächenbestimmung nach der Trapezregel - modifiziert nach [7]***

höher, wenn man mit festen Arzneiformen, wie Tabletten oder Kapseln, vergleicht. Die Herstellungsverfahren können die letztendlich erreichte Bioverfügbarkeit in mannigfacher Weise beeinflussen. Beispiele dafür sind das im Einzelfall verwendete Mischverfahren, der bei der Formgebung eingestellte Tablettenpressdruck, die Trocknungsart, die bei den pressfertigen Mischungen gewählt wurde, die Korngröße und die Art des Lösungsmittels, das bei einer Feuchtgranulation Anwendung fand, sowie viele weitere Parameter.
Die Einflussnahme von Hilfsstoffen auf die Bioverfügbarkeit wurde bereits am Beispiel des eingangs erwähnten „Phenytoin-Zwischenfalls“ deutlich. Tenside, Sprengmittel, Bindemittel und viele andere Komponenten können hierbei von Bedeutung sein.
Um Ereignisse wie den „Phenytoin-Zwischenfall“ und andere Arzneimittelzwischenfälle aufgrund unbeabsichtigter Beeinflussung der Bioverfügbarkeit auszuschließen, existieren Regularien, die bei galenischen Veränderungen von Arzneimitteln nach erfolgter Zulassung zu beachten sind.

Bestimmungsmöglichkeiten der Bioverfügbarkeit

Bei der Bestimmung der Bioverfügbarkeit lassen sich zwei generelle Möglichkeiten unterscheiden. Zum einen kann sie durch die Messung pharmakologischer Effekte erfolgen. Dabei können Intensität und Dauer quantifizierbarer Effekte, wie zum Beispiel Pupillendurchmesser, Speichelfluss, Herzfrequenz, Blutdruck und Blutzucker bestimmt werden. Durch die hohe Variabilität dieser Effekte ist jedoch ein großer Aufwand zur statistischen Absicherung der erzeugten Messdaten nötig. Anderseits - und darin ist der Hauptnachteil zu sehen - fehlen quantifizierbare Effekte oft gänzlich und können somit auch nicht zur Bioverfügbarkeitsermittlung herangezogen werden.
Daher ist die zweite Möglichkeit der Bestimmung der Bioverfügbarkeit die Methode der Wahl - Arzneistoffkonzentrations- bzw. -mengenbestimmungen in biologischen Flüssigkeiten. Verwendung dafür finden leicht zugängliche Körperflüssigkeiten, wie Blut (Plasma, Serum oder Vollblut), Harn und seltener auch Speichel.

Die Blutspiegelbestimmungen der Zielgrößen der Bioverfügbarkeit AUC, c_{max} und t_{max} erfolgen entsprechend dem Dostschen Plasmaspiegelgesetz der korrespondierenden Flächen, welches besagt, dass die AUC proportional der im Körperkreislauf auftretenden Arzneistoffmenge ist, unabhängig vom zeitlichen Verlauf und der Art der Invasion in den Körperkreislauf. Um diese Menge zu quantifizieren, bedarf es der Integration der Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeitkurve, die heutzutage meist durch entsprechende Computerprogramme erfolgt. Grundsätzlich ist jedoch auch das etwas antiquierte Verfahren der Wägung nach Ausschneiden sowie die Berechnung nach der sogenannten Trapezregel möglich. Bei dieser erfolgt, wie in Abbildung 2 illustriert, eine Zerlegung der AUC-Fläche in ein Start-Dreieck, eine Anzahl n Trapeze und eine weitere, nach entsprechender Extrapolation erhaltene, terminale Fläche. Diese Endfläche soll allerdings mit nicht mehr als 20 % zur Gesamtfläche beitragen, ansonsten ist die Aufnahme weiterer Messpunkte im terminalen Zweig der Plasmaspiegelkurve nötig, um diese Bedingung zu erfüllen. Vereinfacht lässt sich die Bestimmung der AUC, wie in Gleichung 3 angegeben, darstellen.

$$AUC = AUC(0 - t_n) + \frac{c_n}{\beta}$$

Gleichung 3

Hierbei symbolisiert der erste Term AUC(O-t_n) die Gesamtfläche von t_0 bis zur letzten Probenahmestelle (in Abbildung 2 liegt diese bei t_8). Die Konzenration c_n aus dem zweiten Term repräsentiert den Messwert zum Zeitpunkt der letzten Probenahme und β den terminalen linearen Abfall der Blutspiegel-Zeit-Kurve (terminale Eliminationskonstante) im halblogarithmischen Maßstab [7].
Abbildung 2 zeigt einen typischen Plasmaspiegelverlauf nach einmaliger Dosierung. Die Besonderheiten nach Mehrfachdosierung werden noch detailliert erläutert.

Bioverfügbarkeitsstudien und Bioäquivalenzstudien

Bioverfügbarkeitsstudien gehören entsprechend der internationalen Einteilung von klinischen Prüfungen zu den frühen Phase I - Studien, deren Ziel es ist, nach sorgfältiger präklinischer Beurteilung der Verträglichkeit im Tierversuch das potentielle Arzneimittel erstmals humanpharmakologisch anzuwenden und zu testen [10]. Mit Hilfe dieser pharmakologischen Studien erhält man anhand der im vorherigen Abschnitt beschriebenen Blutspiegelbestimmungen Informationen zur Verträglichkeit bei ein- oder mehrmaliger Gabe und zur Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung der Substanz [11].
Vergleichende Bioverfügbarkeitsstudien, die auch als Bioäquivalenzstudien oder Surrogatstudien bezeichnet werden, können während der klinischen Entwicklungsphase eines neuen Arzneimittels erforderlich werden, wenn Änderungen der galenischen Formulierung des Prüfpräparates im Vergleich zu dem Präparat, das zur Erhebung der bisherigen klinischen Daten diente, durchgeführt wurden bzw. ebenso bei Änderungen im normalen Herstellungs- und Produktionsprozess.

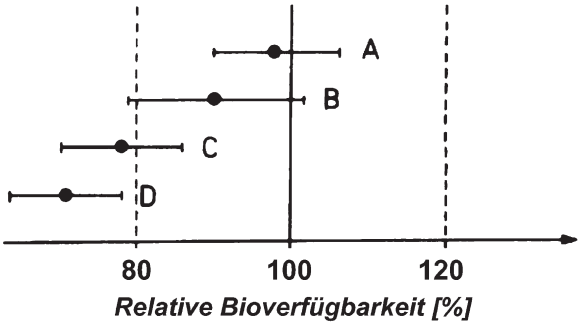

Abbildung 3: ***Bioäquivalenzentscheidung durch den Vergleich der 90%-Konfidenzintervalle der Präparate A, B, C und D mit einem Standardpräparat (Daten nicht log-transformiert) - A bioäquivalent, B und C Bioäquivalenz nicht bewiesen, D nicht bioäquivalent - modifiziert nach [2]***

Abbildungen: H. Trommer

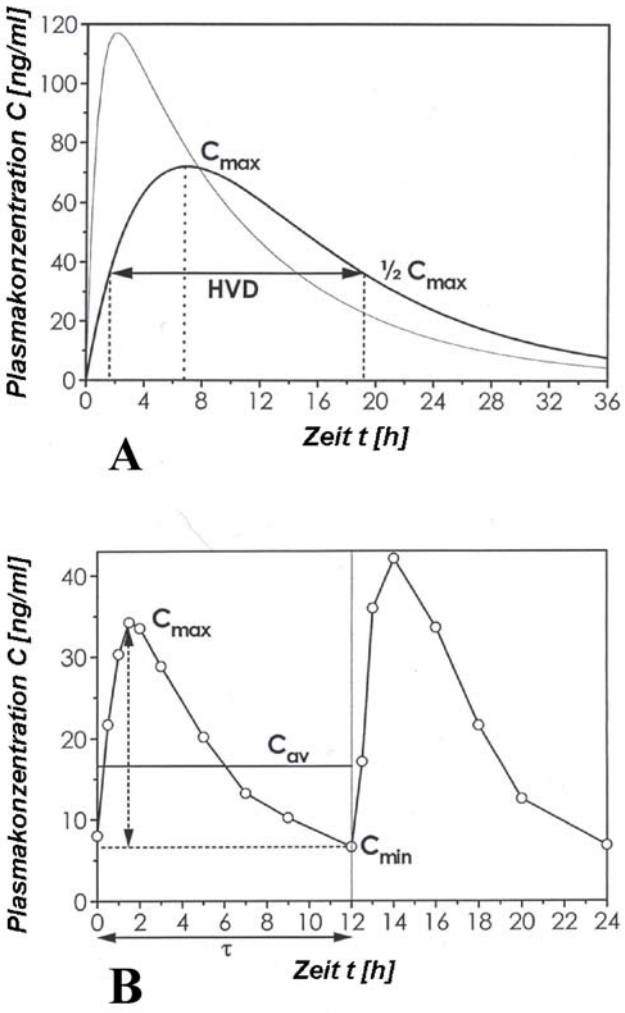

Abbildung 4: ***Zusätzlich verwendete Zielgrößen der Bioverfügbarkeit zur Charakterisierung der Retardierung und des Steady-State-Zustandes - modifiziert nach [13]***

A) Darstellung der Halbwertsdauer HVD (Half Value Duration) als Maß der Retardierung

B) Darstellung der zur Bestimmung der Peak Trough Fluctuation (PTF) als Zielgröße im Steady-State benötigten Parameter

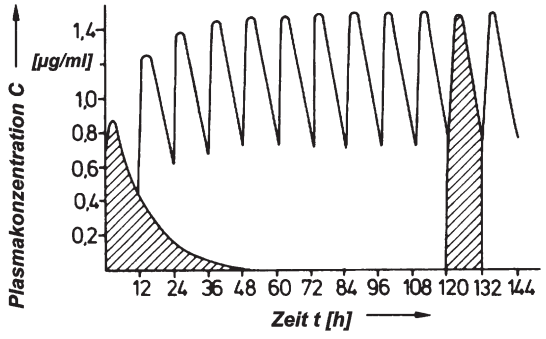

Abbildung 5: ***Die zur AUC-Ermittlung verwendete Flächenbestimmung im Steady-State-Zustand nach Mehrfachdosierung - modifiziert nach [7]***

$$PTF = \frac{c_{max} - c_{min}}{c_{av}} * 100$$

Gleichung 4

Außerdem werden Bioäquivalenzstudien zum Nachweis der wesentlichen Gleichheit (Essential Similarity), worunter die gleiche qualitative und quantitative Zusammensetzung, die gleiche Darreichungsform und die gleiche Bioverfügbarkeit innerhalb definierter Grenzen zu verstehen ist, im Sinne eines dadurch vereinfachten Zulassungsverfahrens, durchgeführt.

Die Auswertung von Bioäquivalenzstudien wird unter Verwendung von entsprechenden statistischen Methoden vorgenommen. Dabei werden in den meisten Fällen die 90%-Konfidenzintervalle der Stichprobenmittelwerte mit dem Umfang n über die Standardabweichung gebildet [12]. Als bioäquivalent werden entsprechend der sogenannten Inklusionsregel Präparate angesehen, die sich um nicht mehr als 20% relativer Bioverfügbarkeit vom Referenzpräparat unterscheiden (Abbildung 3). Das Konfidenzintervall muss dabei vollständig innerhalb dieser Grenzen, die auf einen Vorschlag von Westlake zurückgehen, liegen. Überschreitet das Konfidenzintervall einen der beiden Grenzwerte, ist die Bioäquivalenz nicht bewiesen. Liegt das Konfidenzintervall außerhalb der Grenzwerte des Bioäquivalenzbereiches, ist nachgewiesen, dass die Präparate nicht bioäquivalent sind. Bei Grenzfällen wird die endgültige Entscheidung von einer Versuchswiederholung abhängig gemacht [2].

Biopharmazeutische Parameter bei Retardformulierungen und nach Mehrfachgabe

Alle bisher erläuterten Beispiele beziehen sich auf Bioverfügbarkeitsuntersuchungen von Formulierungen mit nicht modifizierter Freisetzung (IR - immediate release) nach Einmalgabe der Arzneimittel (Single-Dose-Studien).

Bei Retardformulierungen sollte die Möglichkeit bestehen, Aussagen zum Grad der Retardierung treffen zu können. Das ist mit den bisher besprochenen Zielgrößen der Bioverfügbarkeit (AUC, c_{max}, t_{max}) nur bedingt möglich. Daher wird bei entsprechenden Bioverfügbarkeitsuntersuchungen eine weitere Zielgröße bestimmt - die Halbwertsdauer (HVD - Half value duration). Die Halbwertsdauer entspricht der Zeit, in der sich der Plasmaspiegel über 1/2 cmax befindet (Abbildung 4A). Je größer der Retardeffekt ist, umso größer wird demnach auch die eine Art Plateauzeit repräsentierende HVD sein, die damit eine recht gute Zielgröße für das Ausmaß einer mit der Arzneiformulierung erreichten Retardierung darstellt [13].

Die Einmalgabe von Arzneimitteln stellt in der Praxis einen Spezialfall der Therapie dar. Die Mehrfachgabe von Formulierungen ist dadurch gekennzeichnet, dass sich nach einer gewissen Zeit ein Gleichgewichtszustand - Steady-State - einstellt [14]. Das Steady-State-Fließgleichgewicht stellt sich nach ausreichender Aufdosierung in einer Aufsättigungsphase von ca. 4 - 5 Eliminationshalbwertszeiten des Wirkstoffs ein und verlangt modifizierte Auswerteverfahren zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit. Es wird, wie in Abbildung 5 dargestellt, ein Trapezsegment der Steady-State-Kurve zur AUC_{ss}-Ermittlung (AUC im Steady-State) herangezogen [7]. Dieses Segment entspricht der Fläche unterhalb der Plasmaspiegelkurve innerhalb eines Dosierungsintervalles τ und ist gleich der entsprechenden Fläche unter der Kurve (AUC), die nach Einzeldosisgabe bestimmbar wäre. Das Entfallen der erläuterten unsicheren Extrapolationen von Restflächen auf Basis von Konzentrationsdaten im Bereich der Erfassungsgrenze ist dabei von Vorteil [15].

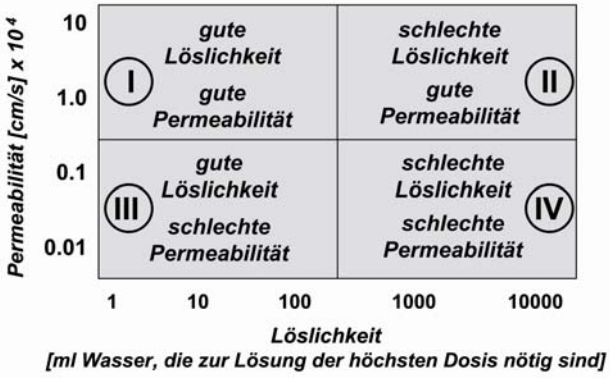

Abbildung 6: ***Die Einteilung von Arzneistoffen entsprechend der Parameter Permeabilität und Löslichkeit im Biopharmaceutics Classification System (BCS) - nach [6]***

Ein Beispiel für eine Zielgröße, die bei Multiple-Dose-Studien zur Charakterisierung der Bioverfügbarkeit im Steady-State herangezogen werden kann, illustriert Abbildung 4B. Die Peak-Trough-Fluctuation (PTF) ist der Quotient aus der Differenz der maximalen und minimalen Plasmakonzentration im Steady State und dem durchschnittlichen Steady-State-Plasmaspiegel c_{av}, wie in Gleichung 4 angegeben [13].

Das Biopharmaceutics Classification System und Biowaiver

Das Biopharmaceutics Classification System (BCS) ist ein in den USA entwickeltes Konzept der Kategorisierung von Arzneistoffen [16]. Diese lassen sich durch Charakterisierung von zwei ihnen eigenen, im Hinblick auf die Bioverfügbarkeit kritischen physikochemischen Parametern, die man jeweils wiederum in zwei Zustände unterteilt, in eine der dadurch entstehenden vier Kategorien einordnen [17]. Die der Einteilung zugrunde liegenden Parameter sind die Löslichkeit der Arzneistoffe und ihre intestinale Permeabilität. Beide stofflichen Größen werden entsprechend ihrem jeweiligen Betrag - wie in Abbildung 6 illustriert - als hoch bzw. gut und als gering bzw. schlecht eingestuft [18]. Dabei entstehen vier Klassen im BCS. Klasse I repräsentiert die gut löslichen und gut permeablen Wirkstoffe, Klasse II die schlecht löslichen und gut permeablen Substanzen. In Klasse III findet man die gut löslichen und schlecht permeablen Arzneistoffe und in Klasse IV schließlich jene mit schlechter Löslichkeit und auch schlechter Permeabilität [19].

Ziel der Etablierung eines derartigen Systems war der Versuch, Bioäquivalenzstudien auf ein notwendiges und sinnvolles Maß zu begrenzen [20] und auf Studien mit zweifelhaftem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn verzichten zu können. Laut FDA-Berechnungen liegt hier ein Einsparpotential von 22 bis 38 Mio Euro pro Jahr [6]. Die Ersparnis soll realisiert werden durch die Regelung, dass für Klasse I-Substanzen keine Bioverfügbarkeitsstudien nötig sind, wenn gezeigt werden kann, dass die Freisetzung rasch und vollständig erfolgt und mit ähnlicher Geschwindigkeit wie bei einem bereits zugelassenen Vergleichspräparat. Sowohl die Art als auch die Menge der verwendeten Hilfsstoffe muss sich dabei im üblichen Rahmen bewegen. Besondere Vorsicht ist geboten bei epithelschädigenden und prokinetisch wirkenden Hilfsstoffen, bereits bekannten Food-Effects sowie Arzneistoff-Hilfsstoff-Interaktionen [6]. Der Verzicht einer Bioverfügbarkeitsstudie aufgrund der Verwendung eines Klasse I-Wirkstoffes wird Biowaiver genannt [21]. Dabei vereinfacht sich, wie beschrieben, der Nachweis der Bioäquivalenz auf die Durchführung einer in vitro-Dissolutions-Studie anstatt der viel aufwendigeren pharmakokinetischen in vivo-Untersuchung. Biowaiver sind grundsätzlich nicht mög-

Jahr	Ereignis
1885	**William Erastus Upjohn** stellt erste Überlegungen zum Bioverfügbarkeitskonzept an und lässt seine „Friable Pills“ patentieren, die im Magen-Darm-Trakt sicher zerfallen und Wirkstoffe zur Absorption freigeben sollen.
1945	**Oser** prägt den „Verfügbarkeits“-Begriff nach Vitamin-Resorptions-Studien, in denen er die renal eliminierte Menge einer Testdosis mit der einer wässrigen Lösung als Vergleichsdosis in Beziehung setzt.
Seit 1948	Zerfallstests für Tabletten werden in den **Arzneibüchern** vorgeschrieben (Brit.Ph., USP, NF).
1953	Der Pädiater **Friedrich Hartmut Dost**, der den Begriff Pharmakokinetik prägte, veröffentlicht sein grundlegendes biopharmazeutisches Werk „Der Blutspiegel“.
Seit 1960	Fundamentale Arbeiten auf dem Gebiet der Bioverfügbarkeit und der allgemeinen Biopharmazie erfolgen durch **Levy, Wagner, Nelson, Garrett, Ritschel, Riegelman** und weitere Wissenschaftler.
1963	**Campagna und Mitarbeiter** präsentieren die unterschiedliche Wirksamkeit von Prednisontabletten verschiedener Herkunft aufgrund von Differenzen in den Lösungsgeschwindigkeiten des Wirkstoffs.
1967	**Aguiar und Mitarbeiter** publizieren Daten zur unterschiedlichen Wirksamkeit von Chloramphenicolpalmitat-Suspensionen. Von mehreren Modifikationen erweisen sich nur wenige als ausreichend schnell spaltbar.
1969	**Brice und Hammer** weisen auf die therapeutische „Nichtäquivalenz“ verschiedener Oxytetracyclin-Kapseln hin. Von 16 Produkten erreichten 7 nicht die minimale therapeutische Wirkstoffkonzentration im Blut.
1970	Publikation und Analyse der Daten aus dem **„Phenytoin-Zwischenfall“** von 1968 in Australien. Durch den Austausch des Hilfsstoffes Calciumsulfat gegen Lactose in Phenytoin-Kapseln erfolgt eine Steigerung der Bioverfügbarkeit zu toxisch überhöhten Blutspiegeln.

Tabelle: ***Ausgewählte Meilensteine bei der Erkenntnis der Bedeutung biopharmazeutischer Kenngrößen***

Abbildung: H. Trommer

lich bei Problemarzneistoffen und solchen, die im Gastrointestinaltrakt instabil sind oder ein Missbrauchspotential besitzen.
Mittlerweile gibt es Überlegungen, die auf der BCS-Einteilung beruhende Biowaiver-Regelung zu erweitern [22] und damit eine rationale Optimierung der Arzneimittelentwicklung anhand der BCS-Klassifizierung weiter voranzutreiben [23].

Biopharmazeutische Kenngrößen - wichtige Parameter zur Charakterisierung von Arzneimittelwirkungen

Die Ausführungen dieses Beitrages zeigen, dass die Parameter der Biopharmazie sehr wichtige, stets zu berücksichtigende Größen sind, da ihre Beträge letztendlich die Arzneimittelwirkungen determinieren. Eine besondere Bedeutung kommt der Beachtung der Bioverfügbarkeit zu, wie schon die entsprechenden Beispiele aus der Historie eindrucksvoll belegen.

Vergleichende Bioverfügbarkeitsstudien sind wichtige Instrumente zur Beurteilung der therapeutischen Äquivalenz analog zusammengesetzter Fertigarzneimittel und damit entscheidende Werkzeuge zur Gewährleistung der pharmazeutischen Qualität der untersuchten Präparate.

Die Klassifizierung von Wirkstoffen in einem biopharmazeutischen System entsprechend wichtiger biopharmazeutischer Eigenschaften und die daraus folgenden Konsequenzen für die Zulassung der Präparate sollen die Arzneimittelentwicklung bei gleichbleibend hoher Arzneimittelsicherheit optimaler und effektiver gestalten. An der Weiterentwicklung und Ausweitung dieses Klassifizierungssystems wird gearbeitet.

Literatur

[1] Ritschel WA: Angewandte Biopharmazie. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1973
[2] Pfeifer S, Pflegel P, Borchert HH: Biopharmazie. Pharmakokinetik - Bioverfügbarkeit - Biotransformation. Berlin, Ullstein Mosby, 1995
[3] Dost FH: Der Blutspiegel. Leipzig, Georg Thieme Verlag, 1953
[4] Tyrer JH, Eadie MJ, Sutherland JM, Hooper WD Outbreak of anticonvulsant intoxication in an Australian city. Br Med J 1970;4:271-273
[5] Tyrer JH, Eadie MJ, Hooper WD Further observations on an outbreak of diphenylhydantoin intoxication. Proc Aust Assoc Neurol 1971;8:37-41
[6] Langguth P, Fricker G, Wunderli-Allenspach H.: Biopharmazie. Weinheim, Wiley-VCH, 2004
[7] Bauer KH, Frömming KH, Führer C: Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2006
[9] Leonards JR Are all aspirins alike? Aust N Z J Med 1976;6 Suppl 1:8-13
[10] Stapff M: Arzneimittelstudien. Ein Handbuch zur Durchführung von klinischen Prüfungen für Ärzte und medizinisches Assistenzpersonal. München, W. Zuckerschwerdt Verlag, 2004
[11] Eberhardt R, Söhngen M: Monitoring und Management klinischer Studien mit ICH, AG und EU-Richlinien. Aulendorf, Editio Cantor Verlag, 2004
[12] Lippold BC: Biopharmazie. Eine Einführung zu den wichtigsten Arzneiformen. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1984
[13] Landesapothekerkammer Hessen: Dokumentation Weiterbildung: Biopharmazie, Pharmakokinetik. Kongresshalle Gießen, 25. - 27.05.2000
[14] Derendorf H, Garrett ER: Pharmakokinetik. Einführung in die Theorie und Relevanz für die Arzneimitteltherapie. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1987
[15] Gibaldi M.: Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. Philadelphia, Lea & Febiger, 1991
[16] Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm Res 1995;12:413-420
[17] Dressman J, Butler J, Hempenstall J, Reppas C The BCS: Where do we go from here? Pharm Tech 2001;25:68-76
[18] Rinaki E, Valsami G, Macheras P Quantitative biopharmaceutics classification system: the central role of dose/solubility ratio. Pharm Res 2003;20:1917-1925
[19] Blume H, Schug B, Tautz J, Erb K Neue Richtlinien für die Beurteilung der Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2005;48:548-555
[20] Lindenberg M, Kopp S, Dressman JB Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. Eur J Pharm Biopharm 2004;58:265-278
[21] Khan MZ, Rausl D, Radosevic S, Filic D, Danilovski A, Dumic M, Knezevic Z Classification of torasemide based on the Biopharmaceutics Classification System and evaluation of the FDA biowaiver provision for generic products of CLASS I drugs. J Pharm Pharmacol 2006;58:1475-1482
[22] Yu LX, Amidon GL, Polli JE, Zhao H, Mehta MU, Conner DP, Shah VP, Lesko LJ, Chen ML, Lee VH, Hussain AS Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. Pharm Res 2002;19:921-925
[23] Lobenberg R, Amidon GL Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. Eur J Pharm Biopharm 2000;50:3-12

Der Autor

Dr. Hagen Trommer

studierte in Halle/Saale Pharmazie. Nach Approbation und Diplom wurde er dort 2002 zum Dr. rer. nat. promoviert. Von 1998 bis 2002 war er wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Martin-Luther-Universität mit Forschungsschwerpunkt „Biomolekülschädigungen der Humanhaut durch UV-induzierten oxidativen Stress“, zu dem zahlreiche Veröffentlichungen vorliegen. Von 2002 bis 2006 war Dr. Trommer bei Bayer Healthcare tätig. Seit 2007 ist er als Leiter Galenik und Herstellungsleiter für die Fertigung klinischer Prüfmuster in der Entwicklungsabteilung von Almirall Hermal beschäftigt. Der ausgebildete Fachapotheker für Pharmazeutische Technologie sowie für Pharmazeutische Analytik engagiert sich als Referent in der Fachapotheker-Weiterbildung und als Gastdozent in der universitären Pharmazeuten-Ausbildung.

Korrespondenz
Dr. Hagen Trommer,
B.-Kellermann-Str. 16,
04279 Leipzig
E-mail: trommer@pharmazie.uni-halle.de

Fortbildungs-Fragebogen 7-8/2008

Hier finden Sie die Fortbildungsfragen zum Hauptartikel. Bei Beantwortung und Faxantwort erhalten Sie einen Fortbildungspunkt auf dem Postweg. Sie erhalten den Fortbildungspunkt für die Kategorie „Bearbeiten von Lektionen“ (rezertifiziert durch die Bundesapothekerkammer, Veranstaltungs-Nr.: BAK 2006/36). Es ist pro Aufgabe nur eine Antwort richtig. Die Lösungen werden Ihnen zusammen mit dem Fortbildungspunkt mitgeteilt. Bitte tragen Sie unbedingt Ihre Postanschrift und Ihre Telefon-Nummer (für evtl. Rückfragen) in das Faxformblatt ein!

Faxnummer: 02 08 / 6 20 57 41

1. Was bewies der „Phenytoin-Zwischenfall“ von 1968?

A) ☐ Einen erhöhten Wirkstoff-Abbau in Antiepileptika
B) ☐ Das Auftreten von Arzneistoff-Hilfsstoff-Interaktionen
C) ☐ Das Suchtpotential in der australischen Bevölkerung
D) ☐ Möglichkeiten der Stabilisierung von Phenytoin in Kapseln

2. Welche beiden Arten der Bioverfügbarkeit können unterschieden werden?

A) ☐ Die absolute und die relative Bioverfügbarkeit
B) ☐ Die wahre und die scheinbare Bioverfügbarkeit
C) ☐ Die echte und die virtuelle Bioverfügbarkeit
D) ☐ Die große und die kleine Bioverfügbarkeit

3. Welche Größen sind definitionsgemäß Ausdruck des stofflichen und des zeitlichen Aspekts der Bioverfügbarkeit?

A) ☐ Art und Zeitpunkt der Liberation
B) ☐ Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption
C) ☐ Höhe und Verlauf der Retardierung
D) ☐ Amplitude und Betrag der Elongation

4. Welche biopharmazeutischen Parameter bezeichnet man generell als Zielgrößen der Bioverfügbarkeit?

A) ☐ ABC, $t_{1/2}$ und $m_{Standard}$
B) ☐ HVD, c_{av} und τ
C) ☐ AUC, c_{max} und t_{max}
D) ☐ MRT, D_{Test} und $U_{\infty Standard}$

5. Welche Faktoren zur Beeinflussung biopharmazeutischer Parameter gibt es grundsätzlich?

A) ☐ Hinge-Faktor, Von-Willebrand-Faktor und KE-Faktor
B) ☐ Globale, laterale und nasale Faktoren
C) ☐ Liberation, Extinktion und Aberration
D) ☐ Physiologische Faktoren, Physikochemische Wirkstoffeigenschaften und Pharmazeutische Technologie

6. Durch die Gültigkeit welcher Gesetzmäßigkeit kann aus der graphisch bestimmten AUC auf den Wirkstoffgehalt im Körperkreislauf geschlossen werden?

A) ☐ Dostsches Plasmaspiegelgesetz
B) ☐ Ostwaldsches Verdünnungsgesetz
C) ☐ Gesetz der großen Zahlen
D) ☐ Mooresches Gesetz

7. Welcher biopharmazeutische Parameter kann als Maß für die Retardierung eines Wirkstoffes in einer Formulierung herangezogen werden?

A) ☐ Lower Plasma Volume (LPV)
B) ☐ Upper Limit Height (ULH)
C) ☐ Mean Residence Time (MRT)
D) ☐ Half Value Duration (HVD)

8. Wann kann entsprechend der BCS-Klassifizierung auf Bioäquivalenz-Studien verzichtet werden?

A) ☐ Bei schlechter Löslichkeit und guter Permeabilität (Klasse II)
B) ☐ Bei schlechter Löslichkeit und schlechter Permeabilität (Klasse IV)
C) ☐ Bei guter Löslichkeit und guter Permeabilität (Klasse I)
D) ☐ Bei guter Löslichkeit und schlechter Permeabilität (Klasse III)

Berufsbezeichnung: ☐ **Apotheker/in** ☐ **PTA**

BITTE UNBEDINGT IHRE POSTANSCHRIFT HIER EINTRAGEN!

Apothekenstempel

Ja, ich möchte das Apotheken-Magazin regelmäßig erhalten! ☐

Bitte ankreuzen

Lösen Sie – exklusiv für Abonnenten – den ABO-Fragebogen in dieser Ausgabe und Sie erhalten einen zusätzlichen Fortbildungspunkt!

Ich abonniere das Apotheken-Magazin zum Jahresvorzugspreis von 25,– EUR (10 Ausgaben inkl. MwSt. und Versand, Inland). Das Abonnement gilt für ein Jahr und kann danach jederzeit gekündigt werden. Wichtig: Dieses Angebot gilt nur in der Bundesrepublik Deutschland. **Gebr. Storck** GmbH & Co. Verlags-oHG · Duisburger Straße 375 (C-Gebäude) 46049 Oberhausen · **Telefon 02 08-8 48 02 24 · Fax 02 08-8 48 02 42**

Faxnummer: 02 08 / 6 20 57 41