

Dr. Hagen Trommer, Leipzig

VON DER WIRKSTOFFKLASSIFIZIERUNG ZUM KLINISCHEN PLASMASPIEGELPROFIL

Die biopharmazeutischen Grundlagen von Arzneimittelwirkungen und Arzneimittelvergleichsstudien

Arzneistoffzubereitungen sind nur dann wirksam, wenn es mit ihrer Hilfe gelingt, am Wirkort innerhalb eines bestimmten zeitlichen Intervalls eine ausreichende Konzentration der Therapeutika zur Verfügung zu stellen. Arzneimittelwirkungen von spezifisch wirksamen Arzneistoffen resultieren allerdings stets aus Arzneistoff-Rezeptor-Interaktionen. Somit sind die Wirkorte der meisten als Arzneistoffe genutzten Substanzen Rezeptoren, mit denen diese Wirkstoffe in Wechselwirkung treten müssen. Da jedoch an den Rezeptoren schwerlich Messungen der Wirkstoffkonzentrationen 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. Darüber hinaus werden kurz die darauf basierenden Grundlagen vergleichender klinischer Bioverfügbarkeitsstudien erläutert.

Kurzgeschichte der Biopharmazie

Die Erkenntnisse über biopharmazeutische Kenngrößen und das Bewusstsein 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 Dr. William Erastus Upjohn in Hastings (Michigan, USA) erste Überlegun-

gen zum Bioverfügbarkeitskonzept an. Sein Ziel war es, eine Tablette zu entwickeln, die im Gastrointestinaltrakt definitiv zerfallen würde (Abbildung 1), dadurch den Arzneistoff vollständig zur Absorption freigeben könnte und somit seine Bioverfügbarkeit und damit auch den therapeutischen Erfolg sicherstellen würde [2, 3].

Ein weiterer entscheidender Meilenstein für die Entwicklung der wissenschaftlichen Biopharmazie war die Publikation des Fachbuchs „Der Blutspiegel“ im Jahre 1953 durch den Pädiater Dr. Friedrich Hartmut Dost, auf den das bedeutsame Dostsche Plasmaspiegelgesetz der korrespondierenden Flächen zurückgeht [4].

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

Ein Ereignis auf dem Weg zum Verständnis der Bioverfügbarkeit soll besonders erwähnt werden – der sogenannte „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 [5, 6]. 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.

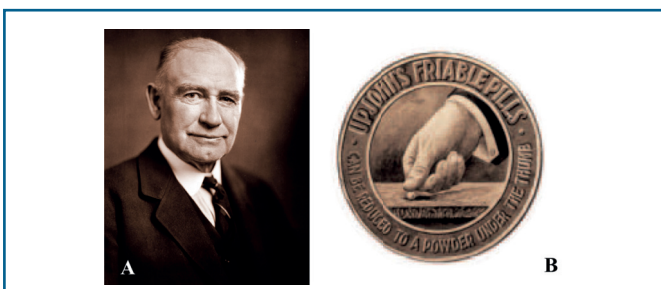


Abb. 1A: William Erastus Upjohn – modifiziert nach [3]

Abb. 1B: Das Markenzeichen der von Upjohn entwickelten „Friable Pills“ – der eine Tablette zerdrückende Daumen – modifiziert nach [3]

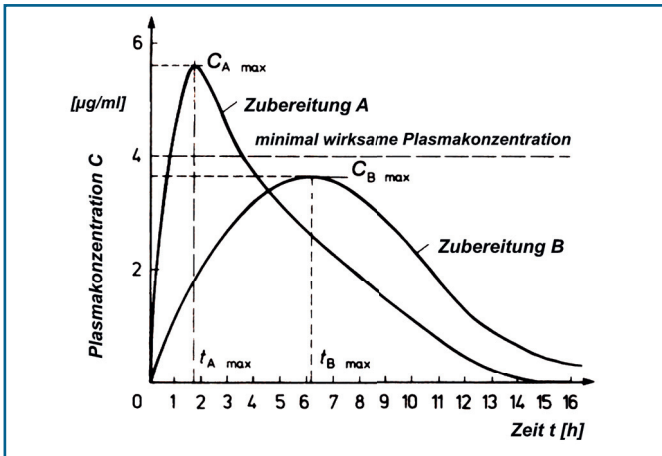


Abb. 2: Plasmaspiegel-Zeit-Kurven zweier Tablettenzubereitungen mit gleichen Wirkstoffmengen, aber unterschiedlichen Freisetzungs- und Resorptionsprofilen des Wirkstoffs – modifiziert nach [8]

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

Gleichung 1

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

Gleichung 2

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 explizit 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 2 illustriert diesen Sachverhalt [8]. 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 (z.B. Retardpräparate oder in kurzen Dosierungsintervallen einzunehmende Präparate) erfordern die Erweiterung der genannten generellen Zielgrößen um zusätzliche Parameter.

Die Zielgrößen der absoluten und relativen Bioverfügbarkeit

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 systemisch (intravenös) applizierten Referenzzubereitung [7]. 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).

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 [7].

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 weiterer 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 1: Ausgewählte Meilensteine bei der Erkenntnis der Bedeutung biopharmazeutischer Kenngrößen

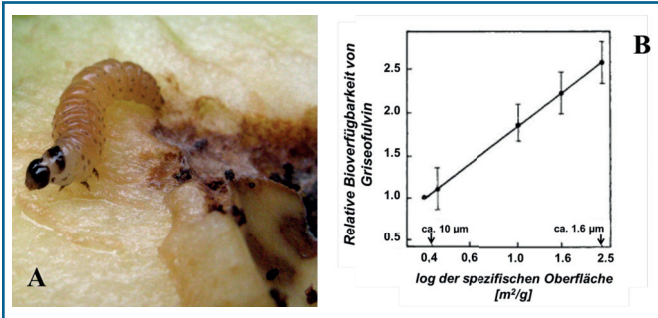


Abb. 3: Einfluss der Partikelgröße auf die Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen

A) Apfelwicklerlarve an einem Apfelkerngehäuse – historisches Medium der Entdeckung des Einflusses der Mikronisierung von Phenothiazin-Derivaten auf ihre Wirksamkeit als Insektizide – modifiziert nach [10]

B) Abhängigkeit der Bioverfügbarkeit des Antimykotikums Griseofulvin von seiner Teilchengröße bzw. spezifischen Oberfläche – modifiziert nach [12]

Wie lassen sich biopharmazeutische Parameter beeinflussen?

Faktoren, die in der Lage sind, Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Arzneistoffen zu beeinflussen, kann man grundsätzlich einteilen in physiologische Faktoren, wirkstoffspezifische physikochemische Eigenschaften und Faktoren der Arzneiformung (pharmazeutisch-technologische Einflüsse). Im Rahmen dieser Übersicht soll lediglich auf die letztgenannten beiden Möglichkeiten etwas detaillierter eingegangen werden.

Beeinflussung der Bioverfügbarkeit durch physikochemische Wirkstoffeigenschaften

Die Hydrat- und Solvatbildungen (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 Absorptionort.

Erhebliche Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit kann auch die Partikelgröße des Arzneistoffs haben.

Dies wurde bereits in einer Untersuchung von 1939 festgestellt, bei der eine Proportionalität zwischen der Toxizität von Phenothiazin-Derivaten auf die Larven des Apfelwickler-Falters (*Cydia pomonella*) und der Teilchengröße der Wirkstoffe beschrieben wurde (Abbildung 3A) [9, 10]. Die Präparate mit 4 µm Teilchengröße erwiesen sich im Vergleich zu den 35 µm-Präparaten als mehr als doppelt so toxisch auf die Larven des Obstschädling [9].

Das Standardbeispiel aus der moderneren Therapie für den Einfluss der Teilchengröße des Wirkstoffes auf die Bioverfügbarkeit ist jedoch das Antimykotikum Griseofulvin. Hier war es durch Mikronisierung und eine damit verbundene ca. sechsfache Vergrößerung der spezifischen Oberfläche möglich, die absorbierte Wirkstoffmenge auf das Zweieinhalbfache zu erhöhen, was letztendlich eine Halbierung der Dosis erlaubte [11]. Abbildung 3B illustriert diesen Sachverhalt eindrucksvoll [12].

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 [13].

Beeinflussung der Bioverfügbarkeit mit Hilfe galenischer Möglichkeiten

10 Die Möglichkeiten der Arzneiformung, Einfluss auf die Bioverfügbar-

keit zu nehmen, sind überaus vielfältig. Allein die verwendete Arzneiform hat maßgebliche Bedeutung. Grundsätzlich kann davon ausgegangen werden, dass die Bioverfügbarkeit von Lösungen höher ist als jene von Suspensionen und diese wiederum 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 „Phenytoln-Zwischenfalls“ deutlich. Tenside, Sprengmittel, Bindemittel und viele andere Komponenten können hierbei von Bedeutung sein.

Um Ereignisse wie den „Phenytoln-Zwischenfall“ und andere Arzneimittelzwischenfälle aufgrund unbeabsichtigter Beeinflussung der Bioverfügbarkeit auszuschließen, existieren Regularien, die bei galenischen Veränderungen von Arzneimitteln nach erfolgter Zulassung zu beachten sind.

Bestimmung der Bioverfügbarkeit

Bei der Bestimmung der Bioverfügbarkeit lassen sich zwei generelle Möglichkeiten unterscheiden. Zum einen kann dies 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. Andererseits – 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 Abbildung 4 entnommen werden kann, 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

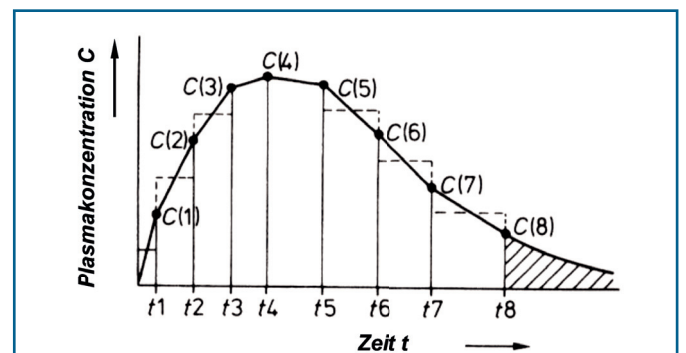


Abb. 4: Die zur AUC-Ermittlung verwendete Flächenbestimmung nach der Trapezregel – modifiziert nach [8]

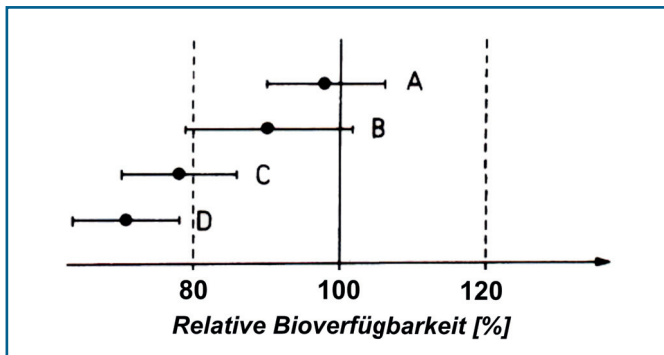


Abb. 5: Bioäquivalenzentscheidung durch den Vergleich der 90%-Konfidenzintervalle der Präparate A, B, C und D mit einem Standardpräparat (Daten nicht log-transformiert) – A bioäquivalent, B und C Bioäquivalenz nicht bewiesen, D nicht bioäquivalent – modifiziert nach [2]

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 $AUC(0-t_n)$ die Gesamtfläche von t_0 bis zur letzten Probenahmestelle (in Abbildung 4 liegt diese bei t_8). Die Konzentration 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 [8].

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 [14]. 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 [15]. 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. 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 für Generika 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 [16, 17]. Als bioäquivalent werden entsprechend der sogenannten Inklusionsregel Präparate angesehen, die sich um nicht mehr als 20% relativer Bioverfügbarkeit vom Referenzpräparat unter-

scheiden (Abbildung 5). Das Konfidenzintervall muss dabei vollständig innerhalb dieser Grenzen, die auf einen Vorschlag von W.J. 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].

Anforderungen an Bioverfügbarkeitsstudien und mögliche Studien-Designs

Generelle Anforderungen, die an die Anlage und Durchführung von Bioverfügbarkeits- und Bioäquivalenzstudien gestellt werden müssen, sind konstante Bedingungen während der gesamten Studie, um sogenannte „Periodeneffekte“ als systematische Unterschiede zwischen den Studienphasen auszuschließen. Darüber hinaus darf kein Präparat gegenüber einem anderen bevorzugt werden. Als spezielle Studienanforderungen können ein ausgewogener Belastungsplan, geeignete Messzeitpunkte, standardisierte Applikationsbedingungen und eine optimale bzw. optimierte Analytik gefordert werden [17].

Bei der Wahl des Studiendesigns bei Bioäquivalenzstudien hat man grundsätzlich zwei Möglichkeiten. Das Crossover-Design ist dadurch gekennzeichnet, dass die Probanden nacheinander jeweils Test- und Referenzpräparat bekommen. Dadurch wird die interindividuelle Variabilität in den Hintergrund gerückt, da jeder Proband beide Präparate einnehmen muss und somit ein intraindividuell Vergleich erfolgt. Eine weitere Möglichkeit der Studiendurchführung ist das Parallelgruppen-Design, bei dem eine Probandengruppe das Testpräparat und die andere Probandengruppe das Referenzpräparat erhält. Dieses Verfahren ist immer zweite Wahl und wird nur dann angewendet, wenn Substanzen mit einer langen Halbwertszeit von beispielsweise 2-3 Wochen zu testen sind und dadurch ein Crossover-Design nicht mehr praktikabel ist [18]. Die Auswaschphase sollte mindestens das Vierfache der Halbwertszeit der Muttersubstanz bzw. relevanter Hauptmetabolite betragen, besser jedoch das Fünf- bis Zehnfache, um sogenannte „Carry over“-Effekte, das Vorhandensein von Resten einer vorangegangenen Applikation im Blutkreislauf, sicher ausschließen zu können. Die Bioäquivalenzprüfung zweier Präparate nach dem Crossover-Design wird auch als Zweifach-Crossover-Design (Tabelle 2A) bezeichnet, währenddessen man bei mehreren Testpräparaten vom Mehrfach-Crossover- bzw. Changeover-Design (Tabelle 2B) spricht. Die Zuordnung der Probanden zu den einzelnen Sequenzen eines Belastungsplanes erfolgt jeweils randomisiert nach der Methode der lateinischen Quadrate (Latin Square Design). Dabei ist ein lateinisches Quadrat die kleinste Grundeinheit des Belastungsplanes, die im einfachsten Fall den Vergleich von zwei Präparaten bei zwei Probanden an zwei Perioden (Studientagen) umfasst. Beim Zweifach-Crossover-Design werden dabei an allen Versuchstagen Test- und Referenzpräparat jeweils gleich häufig appliziert. Changeover-Belastungspläne sollten, soweit möglich, so ausgewogen sein, dass jedes Prüfpräparat gleich häufig vor und gleich häufig nach jedem anderen der getesteten Arzneimittel appliziert wird [17]. In Tabelle 2C ist ein Belastungsplan angegeben, bei dem zusätzlich zu den lateinischen Quadraten der Einfluss eines zweiten Behandlungsfaktors untersucht wird. Im angegebenen Beispiel handelt es sich um eine überlagerte sogenannte Food-Effect-Studie, bei der der Einfluss einer Nahrungsgabe (fed: unter Nahrungsgabe; fasted: ohne Gabe von Nahrung) abgeschätzt wird. Man spricht bei zusätzlicher Verteilung eines weiteren Faktors auf die Behandlungen und Perioden eines Latin-Square-Design-Belastungsplanes von griechisch-lateinischen Quadraten [7]. Die Blutabnahme- bzw. Messzeitpunkte müssen in ausreichend großer Zahl (mindestens 13 bis 15) sinnvoll platziert sein, so dass alle Phasen (Absorption, Maximum und Elimination) mit 3-5 Messpunkten abgedeckt sind. Eine engmaschigere Probenahme sollte im Bereich des Maximums erfolgen, um sicherzustellen, dass die gemessenen Maximalwerte den realen Werten möglichst nahe kommen. Auf die besondere Bedeutung des letzten Messpunktes und die Anforderungen an die Größe der extrapolierten Restfläche wurde bereits hinge-

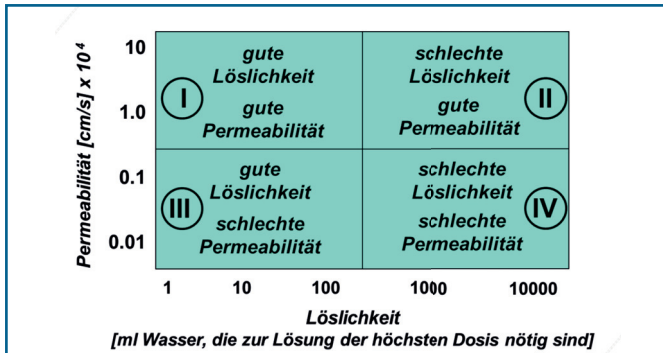


Abb. 6: Die Einteilung von Arzneistoffen entsprechend der Parameter Permeabilität und Löslichkeit im Biopharmaceutics Classification System (BCS) – modifiziert nach [7]

wiesen. Als Besonderheiten sollen hier die sogenannten „Long half life drugs“ mit sehr langen Eliminationszeiten erwähnt werden, bei denen jedoch der hintere Anteil des Eliminationsgraphen nicht mehr von der Arzneiform, sondern nur noch vom Wirkstoff abhängt. Daher kann man die Messungen in diesem Fall nach definierter Zeit beenden und die ermittelte Fläche als „Truncated area“, z.B. AUC(089), angeben und damit kennzeichnen, dass die Messung nach 89 h beendet wurde. Bei Substanzen mit extrem langer Freisetzung ist allerdings eine vollständige Charakterisierung des Profils unumgänglich, da diese Effekte vorwiegend formulierungsabhängig sind [18]. Die für die Bestimmungen eingesetzte Analytik sollte selektiv sein

Tabelle 2: Beispiele für Belastungspläne nach der Latin-Square-Methode (lateinische Quadrate sind jeweils unterlegt) – modifiziert nach [7] und [17]

Proband	Periode	
	1	2
1	A	B
2	B	A
3	A	B
4	B	A

A) Zweifach-Crossover-Design zur Bioäquivalenzprüfung der Präparate A und B

Proband	Periode			
	1	2	3	4
1	A	B	D	C
2	D	A	C	B
3	C	D	B	A
4	B	C	A	D

B) Vierfach-Crossover-Design (Changeover-Design) zur Bioäquivalenzprüfung der Präparate A, B, C und D

Proband	Periode	
	1	2
1	A, fasted	B, fed
2	B, fed	A, fasted
3	A, fed	B, fasted
4	B, fasted	A, fed

C) Zweifach-Crossover-Design zur Bioäquivalenzprüfung der Präparate A und B und zusätzliche Untersuchung des Parameters Nahrung

und keine Interferenzen mit Metaboliten oder Plasmakomponenten zeigen und eine Bestimmungsgrenze von wenigstens 1/10 der maximalen Plasmakonzentration besitzen. Die Methode muss validiert sein und mit hoher Präzision und Reproduzierbarkeit arbeiten.

Das Biopharmaceutics Classification System und Biowaiver

Das Biopharmaceutics Classification System (BCS) ist ein in den USA entwickeltes Konzept der Kategorisierung von Arzneistoffen [19]. 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 [20]. 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 dargestellt – als hoch bzw. gut und als gering bzw. schlecht eingestuft [21]. 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 [22].

Ziel der Etablierung eines derartigen Systems war der Versuch, Bioäquivalenzstudien auf ein notwendiges und sinnvolles Maß zu begrenzen [23] 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 [7]. 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 und mit ähnlicher Geschwindigkeit wie bei einem bereits zugelassenen Vergleichspräparat erfolgt. 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 Nahrungseinflüssen sowie Arzneistoff-Hilfsstoff-Interaktionen [7]. Der Verzicht auf eine Bioverfügbarkeitsstudie aufgrund der Verwendung eines Klasse I-Wirkstoffes wird Biowaiver genannt [24]. Dabei vereinfacht sich, wie beschrieben, der Nachweis der Bioäquivalenz auf die Durchführung einer in vitro-Dissolutions-Studie anstatt der viel aufwändigeren pharmakokinetischen in vivo-Untersuchung. Biowaiver sind grundsätzlich nicht möglich bei Problemarmen und solchen, die im Gastrointestinaltrakt instabil sind oder ein Missbrauchspotential besitzen.

Seit Etablierung des BCS gibt es vielfältige Überlegungen und Diskussionen, die auf der BCS-Einteilung beruhende Biowaiver-Regelung unter bestimmten Voraussetzungen zu erweitern [25] und damit eine rationale Optimierung der Arzneimittelentwicklung anhand der BCS-Klassifizierung weiter voranzutreiben [26]. Darüber hinaus wurden diverse Modifikationen bzw. Alternativen zum BCS vorgeschlagen [27, 28, 29], von denen jedoch bis heute keine geeignet scheint, das behördlich akzeptierte und in den Guidelines der Zulassungsbehörden verankerte BCS-Modell zu ersetzen [30]. Weiterhin existieren Vorschläge, die für perorale, schnellfreisetzende Formulierungen auf Basis der BCS-Klassifizierung eingeführten Biowaiver-Regelungen analog auch für topisch applizierte Arzneimittel zu etablieren [31].

Biopharmazeutische Kenngrößen – wichtige Parameter zur Charakterisierung von Arzneimittelwirkungen

Die Ausführungen dieses Beitrages verdeutlichen, 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 ständig gearbeitet.

Literatur

- [1] Ritschel WA: Angewandte Biopharmazie. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1973
- [2] Langner A, Borchert HH, Mehnert W: Biopharmazie. Pharmakokinetik - Bioverfügbarkeit - Biotransformation. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2010
- [3] Trommer H Bioverfügbarkeit – Die alles bestimmende Größe. PZ Prisma 4 2007, 217-229
- [4] Dost FH: Der Blutspiegel. Leipzig, Georg Thieme Verlag, 1953
- [5] Tyrer JH, Eadie MJ, Sutherland JM, Hooper WD Outbreak of anti-convulsant intoxication in an Australian city. Br Med J 4 1970, 271-273
- [6] Tyrer JH, Eadie MJ, Hooper WD Further observations on an outbreak of diphenylhydantoin intoxication. Proc Aust Assoc Neurol 8 1971, 37-41
- [7] Langguth P, Fricker G, Wunderli-Allenspach H.: Biopharmazie. Weinheim, Wiley-VCH, 2004
- [8] Bauer KH, Frömming KH, Führer C: Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2012
- [9] Siegler, E.H.; Goodhue L.D.: Effect of particle size of some insecticides on their toxicity to the codling moth larvae. J. Econom. Entomology 32 1939, 199-203
- [10] https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:2006-10-21,02,_Larve_Apfelwickler.jpg
- [11] Atkinson, R.M.; Bedford, C.; Child, K.J.; Tomich, E.G.: Effect of particle size on blood griseofulvin-levels in man. Nature 193 1962, 588-589
- [12] Münzel K.: Der Einfluß der Formgebung auf die Wirkung eines Arzneimittels. Fortschr Arzneimittelforsch. 10 1966, 204-359
- [13] Leonards JR Are all aspirins alike? Aust N Z J Med 6 Suppl 1 1976, 8-13
- [14] Stapff M: Arzneimittelstudien. Ein Handbuch zur Durchführung von klinischen Prüfungen für Ärzte und medizinisches Assistenzpersonal. München, W. Zuckerschwerdt Verlag, 2004
- [15] Eberhardt R, Söhngen M: Monitoring und Management klinischer Studien mit ICH, AG und EU-Richtlinien. Aulendorf, Editio Cantor Verlag, 2004
- [16] Lippold BC: Biopharmazie. Eine Einführung zu den wichtigsten Arzneiformen. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1984
- [17] Blume, H.: Vergleichende Bewertung analog zusammengesetzter Fertigarzneimittel. In: Gebler, H.; Kindl, G. (Hrsg.): Pharmazie für die Praxis. Ein Lehrbuch für den 3. Ausbildungsabschnitt. Ein Handbuch für die Apotheke. Stuttgart 2000, 224 - 253
- [18] Landesapothekerkammer Hessen: Dokumentation Weiterbildung: Biopharmazie, Pharmakokinetik. Kongresshalle Gießen, 25. – 27.05.2000
- [19] 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 12 1995, 413-420
- [20] Dressman J, Butler J, Hemenstall J, Reppas C The BCS: Where do we go from here? Pharm Tech 25 2001, 68-76
- [21] Rinaki E, Valsami G, Macheras P Quantitative biopharmaceutics classification system: the central role of dose/solubility ratio. Pharm Res 20 2003, 1917-1925
- [22] Blume H, Schug B, Tautz J, Erb K Neue Richtlinien für die Beurteilung der Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 48 2005, 548-555
- [23] Lindenbergh 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 58 2004, 265-278
- [24] 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 bio-waiver provision for generic products of CLASS I drugs. J Pharm Pharmacol 58 2006, 1475-1482
- [25] 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 bio-waiver extensions. Pharm Res 19 2002, 921-925
- [26] Lobenberg R, Amidon GL Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. Eur J Pharm Biopharm 50 2000, 3-12
- [27] Wu CY, Benet LZ Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/ elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. Pharm Res 22 2005, 11-23
- [28] Fagerholm U Evaluation and suggested improvements of the Biopharmaceutics Classification System (BCS). J Pharm Pharmacol 59 2007, 751-757
- [29] Varma MV, Steyn SJ, Allerton C, El-Kattan AF Predicting Clearance Mechanism in Drug Discovery: Extended Clearance Classification System (ECCS). Pharm Res 2015 [Epub ahead of print]
- [30] Food and Drug Administration (FDA), Department of Health and Human Services Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, Draft Guidance for Industry 2015
- [31] Shah VP, Yacobi A, Rădulescu FŞ, Miron DS, Lane ME A science based approach to topical drug classification system (TCS). Int J Pharm 491 2015, 21-25



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. Von 2007 bis 2011 war er als Leiter Galenik und Herstellungsleiter für die Fertigung klinischer Prüfmuster in der Entwicklungsabteilung von Almirall Hermal beschäftigt. Seit Anfang 2012 ist er als Leiter des Bereiches Forschung und Entwicklung bei der Acino Pharma AG in Basel/Schweiz für die Entwicklung fester Arzneiformen verantwortlich. Der ausgebildete Fachapotheker für Pharmazeutische Technologie, Pharmazeutische Analytik sowie Arzneimittelinformation engagiert sich als Referent in der Fachapotheker-Weiterbildung und als Gastdozent in der universitären Pharmazeuten-Ausbildung.

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