

# Simulierte Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen

Durch Laborversuche mit Freisetzungstestern lässt sich auf die In-vivo-Bioverfügbarkeit von Pharma-Wirkstoffen schließen -unverzichtbar für F&E und die Qualitätssicherung

**Schnell, kostengünstig und standardisiert – In-vitro-Freisetzungstests sind ein zentraler Punkt bei der Qualitätssicherung von Pharmaprodukten. Die Software LABS/DS der iCD. GmbH ermöglicht dabei die Automatisierung der Versuche und die regelkonforme Dokumentation der Ergebnisse. Einsatz findet die Software bei der Qualitätssicherung in der Pharmaproduktion, aber auch in der Forschung & Entwicklung von Arzneimitteln.**

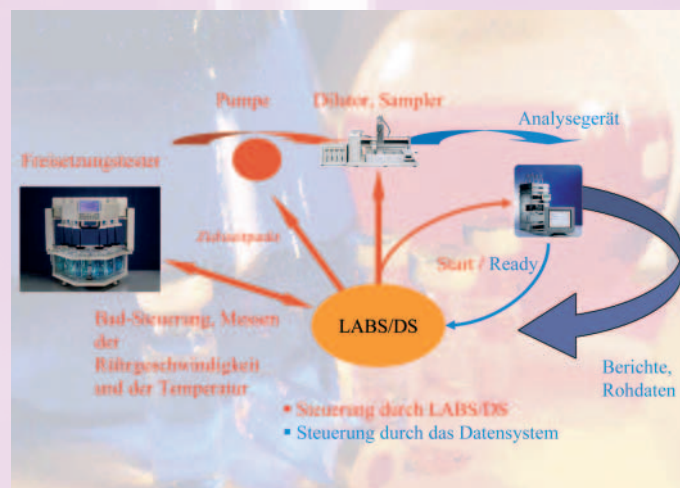
Bei akuten Schmerzen soll eine Schmerztablette möglichst schnell wirken. Will man trotz Schmerzen eine ruhige Nacht verbringen, muss der Wirkstoff mehrere Stunden lang dem Körper kontinuierlich zur Verfügung stehen. Neben Faktoren wie etwa der Nahrungsaufnahme und der individuellen Konstitution des Patienten spielt die Wirkstofffreisetzung der Arzneiform dabei für das Erreichen des therapeutischen Ziels eine entscheidende Rolle.

Im Gegensatz zu aufwändigen In-vivo-Tests bieten standardisierte In-vitro-Freisetzungstests die Möglichkeit kostengünstig auf die Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffes unter wiederholbaren Bedingungen zu schließen. Neben der Entwicklung geeigneter Darreichungsformen sind solche Freisetzungstests wichtig, um die Qualität der hergestellten Produkte zu beurteilen. Es muss zum Beispiel sichergestellt sein, dass Tabletten mit hoher Dosis ihren Wirkstoff auch unter ungünstigen Bedingungen (beispielsweise beim versehentlichen Zerbeißen) nur langsam abgeben, um eine gefährliche Überdosierung zu vermeiden.

In-vitro-Freisetzungstests stellen daher einen zentralen Qualitätsaspekt von Arzneimitteln dar. Das gemessene Freisetzungsverhalten ist ein wichtiges Kriterium bei



Typischer Freisetzungstester für den In-vitro-Freisetzungstest von Wirkstoffen: Im Freisetzungsmedium wird das Medikament bei 37 °C aufgelöst, das Medium mit einem „Paddel“ gerührt. Die Abmessungen des Gefäßes, die Volumina, Temperatur und Rührgeschwindigkeit müssen strikt eingehalten werden (Foto: Varian)



Wirkstoffversuche planen, steuern und dokumentieren: Das LABS/DS koordiniert alle Komponenten und erfasst relevante Daten der Freisetzungsversuche. Die Rohdaten werden zusammen mit den Analyseergebnissen in einer zentralen Datenbank archiviert, die Freisetzungsläufe werden einzeln oder zusammen in einem Test-Bericht ausgewertet und dokumentiert.

der Bewertung des Herstellungsprozesses in der Entwicklung und Produktion von Tabletten, Kapseln oder anderer Arzneiformen wie Kaugummis oder Implantaten. Die In-vitro-Freisetzungsprüfungen sind Bestandteil der Routineprüfung von Tablettenchargen in der pharmazeutischen Industrie.

## Freisetzungssysteme – manuell oder automatisiert

Geräte zum Testen der Wirkstofffreisetzung für verschiedene Darreichungsformen sind in den Arzneibüchern detailliert beschrieben. Ein typisches System für feste orale Darreichungsformen besteht aus einem Temperaturbad mit 37 °C und sechs oder acht Gefäßen mit 900 ml Freisetzungsmedium. In diesen Gefäßen werden Tabletten, Kapseln etc. der jeweils zu testenden Charge aufgelöst. Das Freisetzungsmedium wird mit einem so genannten Paddel gerührt. Vorgeschriebene geometrische Abmessungen, Volumina, Rührgeschwindigkeit und Temperatur sind strikt einzuhalten.

Typische Freisetzungssysteme bestehen aus dem Freisetzungstester, einer Probeentnahmeeinheit (manuell oder automatisch) und einem Analysegerät (UV, HPLC etc.). In den Freisetzungstest-Bericht fließen Daten aus heterogenen Quellen (manuelle Eingaben mit Gegencheck und/oder Analysedaten aus Softwareprogrammen). Durch amtliche Vorgaben der Toleranzen von Freisetzungparametern (freigesetzte Menge, Temperatur, Rührgeschwindigkeit, Entnahmezeiten, pH-Wert des Freisetzungsmediums, Parameter der analytischen Methode etc.) besteht Dokumentationspflicht dieser Daten. Bei mehreren Ziehzeitpunkten müssen Faktoren wie Verdunstung und/oder Wirkstoffentnahme bei der Bestimmung des Freisetzungsverhaltens rechnerisch berücksichtigt werden. Freisetzungstests, insbesondere bei lang freisetzenden Darreichungsformen, sind sehr zeitaufwändig.

Neben der Vorbereitung des Freisetzungstesters mit Freisetzungsmedium und Arzneiprobe, müssen Proben nach einem festgelegten Zeitplan gezogen und anschließend analysiert werden. Automatisierte Systeme, die selbstständig nach einem vorgegebenen Zeitschema gleichzeitig Proben der sechs oder acht Gefäße nehmen, reduzieren den Aufwand und halten die Kosten niedrig.

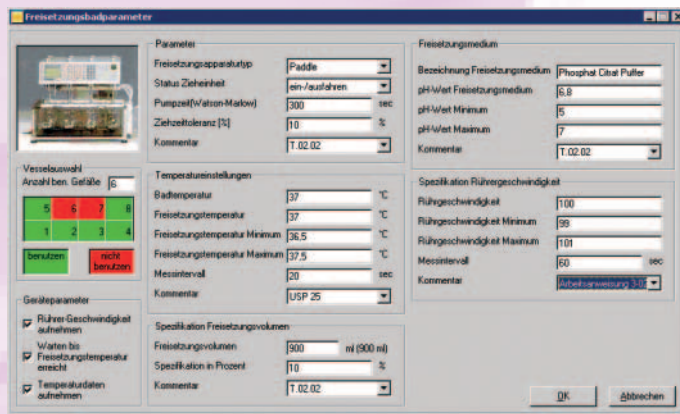
## LABS/DS plant, steuert und dokumentiert

Die Software-Entwickler der iCD. GmbH haben in Zusammenarbeit mit der Bayer HealthCare AG das Programm LABS/DS entwickelt. Mit diesem Programm – das „DS“ steht für Dissolution Software Package – lassen sich Freisetzungsmethoden planen, automatisierte Freisetzungssysteme vollständig steuern und alle durchgeführten Läufe umfangreich dokumentieren und auswerten.

Das LABS/DS-Freisetzungssystem koordiniert alle Komponenten und erfasst relevante Daten wie Rührgeschwindigkeit und Badtemperatur sowie die genauen Ziehzeitpunkte. Diese Rohdaten werden zusammen mit den Analyseergebnissen und den entsprechenden Chromatogrammen in einer zentralen Datenbank archiviert. Freisetzungsläufe können einzeln oder zusammen (Stufenkonzept) in einem Test-Bericht ausgewertet und dokumentiert werden.

Ziel der Entwickler war es, ein System zu schaffen, das ein vorhandenes Chromatografiedatensystem wie etwa Galaxie von Varian oder Cerity von Agilent zum Steuern der Analysegeräte und zum Auswerten der Proben verwendet. Voraussetzung dafür ist, dass das Datensystem Schnittstellen zum Erstellen von zum Beispiel HPLC-Sequenzen und zum Auswerten von Berichten (HTML-Bericht, XML, Datenbankschnittstellen etc.) zur Verfügung stellt. Der entscheidende Vorteil ist, dass der Aufwand für den Methodentransfer der analytischen Methode auf das Freisetzungssystem bei gleichem Datensystem und Analysegerät minimal ist.

Das Programm führt vor dem eigentlichen Freisetzungslauf einen automatischen „System Suitability Test“ (SST) des Freisetzungssystems und des angeschlossenen



Analysesystems durch. Ist dieser Test erfolgreich bestanden, beginnt der eigentliche Freisetzungstest mit dem Einwurf der Tabletten.

Das Programm lässt sich in drei Modi betreiben, wenn die Analysezeiten kurz genug sind, um alle Proben eines Ziehzeitpunktes vor der nächsten Ziehung zu analysieren, kann das System im Online-Modus alle Proben direkt analysieren. Der Bericht liegt dann unmittelbar nach der letzten Probenahme vor. Bei längeren Analysezeiten können die Proben nacheinander, parallel zum eigentlichen Freisetzungslauf analysiert oder im reinen Offline-Modus für die spätere Analyse vorbereitet werden.

Neben der gleichzeitigen Untersuchung mehrerer Wirkstoffe sind manuelle Eingaben, wie etwa die Bestätigung, dass das vorgeschriebene Volumen des Freisetzungsmediums verwendet wurde, Bestandteil der LABS/DS-Testberichte.

## Berechnung der freigesetzten Wirkstoffmenge

Die Freisetzung eines Wirkstoffes wird typischerweise als relative Freisetzung zu der in der Arzneiform spezifizierten Wirkstoffmenge als [% Freisetzung] in Abhängigkeit des Ziehzeitpunktes nach dem Tabletteneinwurf dargestellt. Durch die mehrfache Probenentnahme während eines Freisetzungslaufes sind die Messwerte in der Regel mit systematischen Fehlern behaftet. Mit jeder Ziehung wird dem Freisetzungsmedium Wirkstoff in Form der Probe entzogen, wodurch nachfolgende Messungen fehlerhafte Werte liefern. Durch Verdunstung verlorenes Medium kann wieder zugeführt werden. Geschieht das nicht, muss der Verdunstungseffekt rechnerisch berücksichtig

werden. Zwar kann auch der durch die Entnahme verursachte Verlust an Medium durch Rückfüllung ausgeglichen werden, das rückgefüllte Medium enthält aber keinen Wirkstoff und führt daher zu einer Verdünnung der Wirkstoffkonzentration des Freisetzungsmediums.

In den Arzneibüchern sind mathematische Verfahren beschrieben, mit denen die typische Messgröße [% Freisetzung] unter Berücksichtigung des jeweils betrachteten systematischen Fehlers korrigiert werden kann. Eine gleichzeitige Betrachtung aller drei Fehler ist mit den angegebenen Formeln nicht möglich, auch werden verschiedene Rückfüllvolumina oder Probenvolumina sowie der zeitliche Ablauf nicht entsprechend berücksichtigt. Liefert die Analysemethode des Datensystems als Ergebnis den Wert in [% Freisetzung], muss dieser Wert um die bekannten systematischen Fehler korrigiert werden.

Dies kann üblicherweise nicht innerhalb des Berichts des Datensystems geschehen, da alle vorangegangenen Messwerte eines Laufes des gleichen Gefäßes berücksichtigt werden müssen. Oft wird hierfür ein separates Excel-Sheet verwendet. Dieses muss zur Kalkulation der Ergebnisse alle Analyseergebnisse des betrachteten Laufes sowie alle Entnahmen, Rückfüllungen sowie den Verdunstungsausgleich bzw. Verlust berücksichtigen. Die Übernahme der Daten in das Excel-Sheet muss dokumentiert, das Excel-Sheet selber validiert werden.

LABS/DS dagegen kontrolliert alle entnommenen und zugeführten Volumina sowie den zeitlichen Ablauf von Probenentnahme und Rückfüllung oder Verdunstungsaus-

gleich. Daher kann auf Basis der entnommenen Wirkstoffmenge, die sich aus der gemessenen Konzentration und dem Volumen einer jeden Probe sowie der Wirkstoffkonzentration im bekannten Volumen des Freisetzungsmediums der tatsächliche Wert der freigesetzten Wirkstoffmenge direkt bestimmt werden.

## Automatische Berichte inklusive

Layout und Inhalte der Berichte können durch den Anwender bestimmt werden. Alle Bestandteile eines Freisetzungsbereiches können von dem System automatisch erstellt werden. Dies bietet die Möglichkeit, bei entsprechenden Benutzerrechten einen Freisetzungsbereich mit dem System zu erstellen, elektronisch zu signieren und zusammen mit allen Rohdaten in einem integrierten Dokumentenmanagement-System zu archivieren. Neben der Archivierung aller Rohdaten erfüllt das System auch alle Anforderungen der 21 CFR Part 11 in Bezug auf die Speicherung elektronischer Aufzeichnungen und elektronischer Unterschriften.

**Dr. Christoph Henrich**  
iCD. Institut für Consulting  
und Datenverarbeitung GmbH  
Augustinusstraße 9d  
50226 Frechen-Königsdorf  
chenrich@icd-gmbh.de  
www.icd.biz