

1 EINLEITUNG

Wann immer möglich wird für die Markteinführung eines Arzneimittels mit systemischer Wirkung eine feste, orale Formulierung angestrebt. Das liegt daran, dass die Herstellung einer festen oralen Standardformulierung vergleichsweise einfach und preiswert ist und darüber hinaus orale Darreichungsformen wegen der einfachen Art der Applikation von den meisten Patienten bevorzugt werden. Eine perorale Applikation setzt voraus, dass der Arzneistoff aus der Arzneiform freigesetzt wird und am Resorptionsort in gelöster Form vorliegt. Der gelöste Arzneistoff muss durch die Darmwand permeieren können und über den systemischen Kreislauf in ausreichender Konzentration an den Wirkort gelangen. Die Arzneistoffresorption kann jedoch auf unterschiedlichen Ebenen behindert werden [Macheras, 1995]:

- I. der Arzneistoff wird während der Passage durch den GI-Trakt nicht ausreichend aus der Arzneiform freigesetzt
- II. der Arzneistoff ist im gastrointestinalen Milieu schlecht löslich (z.B. hoch lipophile Arzneistoffe wie Ketoconazol oder Griseofulvin)
- III. der Arzneistoff wird im GI-Trakt chemisch oder enzymatisch abgebaut (z.B. Penicillin-Abbau durch Penicillinasen)
- IV. der Arzneistoff bildet mit Chymusbestandteilen einen schlecht resorbierbaren Komplex (z.B. Tetrazycline mit zweiwertigen Ionen)
- V. der Arzneistoff kann die Darmschleimhaut nicht ausreichend permeieren
- VI. der Arzneistoff wird nach erfolgter Resorption aktiv aus der Schleimhaut ins Darmlumen zurücktransportiert (z.B. P-Glykoprotein-Efflux bei Digoxin)
- VII. der Arzneistoff unterliegt einem hohen first pass-Metabolismus in der Darmschleimhaut oder der Leber

In den letzten 20 Jahren hat sich die Arzneistofffindung in der pharmazeutischen Industrie grundlegend geändert. Die Strategie bestand früher darin, endogene Botenstoffe oder pharmakologisch aktive Pflanzeninhaltsstoffe zu derivatisieren, um neue oder stärker wirksame Pharmaka zu erhalten. Heutzutage werden Leitstrukturen für Pharmaka prinzipiell über zwei unterschiedliche Verfahren gefunden. Beim *High Throughput Screening*-Verfahren (HTS), werden in hocheffizienten biologischen Enzym- oder Rezeptorzellassays täglich zehntausende

chemische Substanzen auf ihre potentielle Wirksamkeit an pharmakologischen Targets getestet. Die forschenden Pharmaunternehmen verfügen z.T. über Substanzbibliotheken mit über einer Million unterschiedlichen Molekülen, aus denen sich mittels HTS mit hohem Durchsatz aktive Leitstrukturen identifizieren lassen. Bei Pfizer leiten sich in den letzten Jahren etwa 50% aller Arzneistoffkandidaten von ursprünglich über HTS identifizierten Leitstrukturen ab [Lipinski, 2000]. Beim eher traditionellen Verfahren, dem sogenannten *Rational Drug Design*, das z.B. von der Firma Merck USA verfolgt wird, werden ausgehend vom natürlichen Liganden des Targets analoge Strukturen, sogenannte Peptidomimetika, synthetisiert. Hierbei zeigt sich ein Trend hin zu größeren Molekülen mit einer höheren Anzahl an Wasserstoffbrückenakzeptoren und -donatoren, weil i.d.R. eine Verbesserung der Bindungsaffinität an das pharmakologische Target mit einer Zunahme der H-Brücken-Bindungen einhergeht [Lipinski, 2000]. Der HTS-Ansatz favorisiert dementsprechend eher lipophile und schlechter lösliche Verbindungen. Der Ansatz des *Rational Drug Design* führt eher zu größeren Strukturen mit einer höheren Anzahl an H-Brücken-Bindungen, was tendenziell die Permeabilität der Substanz verschlechtert. Die effiziente Identifizierung von hochpotenten Wirkstoffen wird daher in vielen Fällen mit einer schlechten Löslichkeit oder einer unzureichenden Permeabilität der Substanz erkaufte. So sehen sich die Forschungs- und Entwicklungsabteilungen der pharmazeutischen Industrie seit Mitte der neunziger Jahre mit neuen Herausforderungen konfrontiert: die Pipeline ist in der Regel gut gefüllt, aber die Entwicklung vieler Arzneistoffe aufgrund von pharmakokinetischen Problemen ist erschwert. Es wird geschätzt, dass mindestens 30% der potentiellen Arzneistoffkandidaten aufgrund unzureichender pharmakokinetischer Eigenschaften bei der Entwicklung zum Arzneimittel scheitern [Gaviraghi, 2001]. Oft wird erst während der Humanprüfung erkannt, dass eine orale Applikation aufgrund von Bioverfügbarkeitsproblemen äußerst schwierig ist, bzw. dass Formulierungsschwierigkeiten die Entwicklungskosten schlecht absorbierbarer Arzneistoffe in nicht mehr rentable Höhen schnellen lassen [Avdeef, 2001]. Ob sich ein Kandidat zu einer Markteinführung entwickelt lässt, hängt demnach nicht allein von der pharmakodynamischen Aktivität ab. Vielmehr ist für eine erfolgreiche Entwicklung zum Arzneimittel eine ausgewogene Balance an Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit, sowie pharmakokinetischen Eigenschaften, Formulierbarkeit und Herstellungsaufwand entscheidend. Dementsprechend gewinnen *in vitro* und *in silico*

Methoden zur Vorhersage von pharmakokinetischen Eigenschaften an Bedeutung, um bereits in der frühen Entwicklungsphase aus der Masse der potentiellen Arzneistoffe die „entwickelbaren“ Kandidaten selektieren zu können [Gaviraghi, 2001].

1.1 Die Arzneistoffauflösung im GI-Trakt

Da nur gelöster Arzneistoff resorbiert werden kann, ist eine Auflösung der Arzneistoffdosis während der Passage durch den GI-Trakt notwendige Voraussetzung für eine ausreichende Aufnahme in den systemischen Kreislauf. Die Kinetik der Auflösung lässt sich nach Noyes-Whitney mit folgendem Modell beschreiben [Noyes, 1897]: Von der äußersten Schicht der Feststoffoberfläche der Substanz lösen sich fortlaufend Moleküle in eine von der Hydrodynamik unbeeinflusste Grenzschicht und bilden dort eine gesättigte Lösung. Geschwindigkeitsbestimmender Schritt der Auflösung ist der Transport der Moleküle durch die hydrodynamisch unbeeinflusste Grenzschicht, der über Diffusion erfolgt. Wenn h die Dicke der Diffusionsschicht und D der Diffusionskoeffizient der Substanz in dieser Diffusionsschicht ist, lässt sich die Lösungsgeschwindigkeit mit der von Nernst-Brunner und von Levich modifizierten Noyes-Whitney Gleichung beschreiben [Levich, 1962; Nernst, 1904; Noyes and Whitney, 1897]:

$$\frac{dX_d}{dt} = \frac{A \cdot D}{h} \left(C_s - \frac{X_d}{V} \right) \quad (1)$$

A bezeichnet die effektiv für die Auflösung vorhandene Oberfläche der Substanz, X_d die momentan gelöste Menge des Arzneistoffes, V steht für das zur Verfügung stehende Volumen und C_s für die Sättigungskonzentration des Arzneistoffs im Medium. Wie schnell sich ein Arzneistoff im GI-Trakt auflöst hängt im Wesentlichen von den physikochemischen Eigenschaften des Arzneistoffs und den physiologischen Gegebenheiten im GI-Trakt ab. Dies soll in den folgenden Kapiteln diskutiert werden.

1.1.1 Einfluss der physikochemischen Eigenschaften des Arzneistoffs auf die Lösungsgeschwindigkeit

1.1.1.1 Lipophilie

In Kapitel 1 wurde erläutert, dass bedingt durch automatisierte Screening-Verfahren häufig lipophile Leitstrukturen identifiziert werden. Mit zunehmender Lipophilie wird ein Molekül in der Regel in wässrigem Milieu schlechter löslich (C_s). Auch die Benetzbarkeit wird schlechter, was sich negativ auf die für die Auflösung zur Verfügung stehende Oberfläche (A) auswirkt. Allerdings sind lipophile Arzneistoffe i.d.R. gut permeabel. Durch den raschen Abtransport aus dem Darmlumen bleibt bei hoher Permeabilität ein hoher Konzentrationsgradient ($C_s - X_d/V$) als treibende Kraft der Auflösung erhalten. In der Summe wirkt sich eine hohe Lipophilie jedoch meist negativ auf die Lösungsgeschwindigkeit einer Substanz aus. Die Lipophilie einer Substanz wird i.d.R. durch die Verteilung zwischen Oktanol und Wasser bestimmt und als dekadischer Logarithmus ($\log P$) dieses Verhältnisses angegeben.

1.1.1.2 Ionisierbarkeit (pK_a -Wert)

Schwache Elektrolyte können in wässrigen Lösungen dissoziiert und undissoziiert vorliegen. Die ionisierte Form ist um ein Vielfaches besser wasserlöslich als die ungeladene Form (i.d.R. um drei bis vier Größenordnungen [Avdeef, 2000]). Die Löslichkeit hängt somit von dem Verhältnis zwischen dissoziierter (A^-) und undissoziierter Form (HA) ab, welches durch die Dissoziationskonstante der Substanz (K_a) und die Protonenkonzentration in Lösung (pH-Wert bzw. $[H^+]$) gegeben ist:

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} \quad (2)$$

Die Gesamtlöslichkeit der Substanz (S_{tot}) ergibt sich am Beispiel einer schwachen Säure aus der Summe der Konzentrationen der undissoziierten (HA) und der dissoziierten Form (A^-):

$$S_{tot} = [HA] + [A^-] \quad (3)$$

Die intrinsische Löslichkeit (S_{int}) eines Elektrolyten ist per Definition die Löslichkeit der undissoziierten Form. Damit ergibt sich für die gesamte Löslichkeit eines Elektrolyten:

$$S_{tot} = S_{int} (1 + \alpha) \quad (4)$$

Einsetzen von Gleichung (2) in Gleichung (4) ergibt:

$$S_{tot} = S_{int} \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right) \quad (5)$$

Basierend auf der Definition des pH- und pK_a -Wertes lässt sich Gleichung (5) auch folgendermaßen darstellen:

$$S_{tot} = S_{int} \left(1 + 10^{pH - pK_a} \right) \quad (6)$$

Für schwache Basen lautet die entsprechende Gleichung:

$$S_{tot} = S_{int} \left(1 + 10^{pK_a - pH} \right) \quad (7)$$

Aus Gleichung (7) kann man ableiten, dass die Löslichkeit einer schwachen Base mit Absinken des pH-Wertes unter den pK_a -Wert der Base stark zunimmt, wobei bis zum Erreichen der Sättigungslöslichkeit der dissoziierten Form ein linearer Zusammenhang zwischen dem Logarithmus der Löslichkeit und dem pH-Wert besteht (siehe Abbildung 1). Die Löslichkeit der ionisierten Form liegt i.d.R. etwa 3 bis 4 Größenordnungen über der intrinsischen Löslichkeit [Avdeef, 2000]. Wenn der pH-Wert im Milieu gleich dem pK_a -Wert ist, entspricht die Löslichkeit genau der doppelten intrinsischen Löslichkeit der Base.