[11] Fuchs, W. S., Jakobs, R., Grunenberg, P. et al., Arzneim.-Forsch./Drug Res. **48 (I)**, 552 (1998)
[12] Merkle, H. P., Zur Mikroverkapselung fester Arzneistoffe mittels Koazervation, Dissertation, Zürich (1972)
[13] European Commission CPMP working party on quality of medicinal products III/3172/91-EN Final, Brüssel (1992)
[14] Tirkkonen, S., Paronen, P., Int. J. Pharm. **92**, 55 (1993)
[15] Singh, J., Robinson, D. H., Drug Dev. Ind. Pharm. **14**, 545 (1988)
[16] Lin, S. Y., Chang, H. N., Wang, S. R. et al., Curr. Ther. Res. **42**, 564 (1987)
[17] Parab, P. V., Oh, C. K., Ritschel, W. A., Drug Dev. Ind. Pharm. **13**, 449 (1987)
[18] Pharmeuropa **8**, 386 (1996)
[19] Sievert, M., Bioäquivalenzbewertung retardierter Theophyllin-Fertigarzneimittel, H. Blume, J. Krämer (Hrsg.), S. 27, Govi Verlag, Frankfurt (1990)
[20] Dietrich, R., Brausse, R., Bautz, A. et al., Arzneim.-Forsch./Drug Res. **38(II)**, 1220 (1988)
[21] Derbin, G. M., Palsson, P. O., Mansfield, J. F. et al., Pharm. Technol. **20**, 70 (1996)
[22] Dressman, J. B., Derbin, G. M., Ismailos, G. et al., J. Contr. Rel. **36**, 251 (1995)
[23] Porter, S. C., Drug Dev. Ind. Pharm. **15**, 1495 (1989)
[24] Ohm, A., Untersuchungen zur Benetzung und Lösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffpartikeln, S. 117, Dissertation, Düsseldorf (1984)
[25] Fuchs, W. S., Weiß, G., von Nieciecki, A. et al., Int. J. Clin. Pharm. Ther. **34**, 558 (1996)

Korrespondenz: Dr. Gerd Weiß, Klinge Pharma GmbH, Abteilung Arzneiformenentwicklung, Postf. 80 10 63, D-81610 München

Pharmakokinetik einer neuen flüssigen Theophyllin-Retardarzneiform

Mikrokapseln als Sachet

Walter Stefan Fuchs[a], Gerd Weiß[a], Alexander von Nieciecki[a], Arnim Laicher[a], Susanne Gay[a], Günther Pabst[b] und Margarete Müller[b]

Klinge Pharma GmbH[a], München, und L.A.B. GmbH & Co.[b], Neu-Ulm

Zusammenfassung

Speziell für Ältere und Kinder wurde eine neuartige Theophyllin (CAS 58-55-9)-Retardformulierung entwickelt. In Wasser suspendierte Mikrokapseln erwiesen sich dabei als geeignete Arzneiform für Patienten mit Schluckbeschwerden. Die Pharmakokinetik zweier Chargen an der unteren (T1) und oberen (T2) In-vitro-Freisetzungsspezifikationsgrenze der neuentwickelten Arzneiform wurden in dieser Studie mit einer konventionellen Pelletformulierung verglichen. Zu diesem Zweck wurde eine Dreifach-crossover-Studie mit einer asymmetrischen Mehrfachdosierung mit 400 mg Theophyllin abends und 200 mg Theophyllin morgens gewählt. Die für die Therapie des Asthma bronchiale notwendigen flachen und sicheren Plasmaspiegelverläufe mit einem hohen und langanhaltenden Theophyllin-Wirkspiegelplateau wurden mit der neuen Arzneiform erreicht. Die vom Dosierungsschema unabhängigen Plateauzeiten reichten von 16,4 h (T1) bis 13,8 h (T2) und deckten damit einen Großteil des 24-stündigen Dosierungsintervalles ab. Maximale Spiegel von 9,6 µg/ml und 10,0 µg/ml wurden 6,6 h und 6,1 h nach der abendlichen Dosierung gemessen und garantieren damit optimale Spiegel zum Zeitpunkt der Asthmasymptomatik zwischen 2 und 6 Uhr morgens. Der nächtliche Konzentrationsüberschuß von 15,5 % (T1) und 17,9 % (T2) ist ebenfalls Garant dafür, daß das asymmetrische Dosierungsschema die Chronopathologie des Asthma bronchiale optimal berücksichtigt.
Zusätzlich konnte Bioäquivalenz der Chargen an der unteren und oberen In-vitro-Spezifikationsgrenze im Vergleich zu sich selbst und zur Referenzformulierung hinsichtlich Ausmaß (AUC_{ss}) und Geschwindigkeit ($C_{max\ ss}$) der Resorption belegt werden. Damit sind nicht nur Wirksamkeit und Sicherheit, sondern auch die In-vitro-Spezifikationsgrenzen der neuen Theophyllin-Retardarzneiform gemäß aktueller EC-Richtlinien belegt.

Summary

Pharmacokinetik Characteristics of a New Liquid Sustained Release Formulation of Theophylline / Microcaps as Sachet

A new sustained release theophylline (CAS 58-55-9) formulation was especially designed for the elderly and children. Microcapsules of theophylline, administered as a suspension in water, proved to be a suitable dosage form for a clientele with impaired or difficult deglutition. Pharmacokinetic characteristics of 2 batches at the lower (T1) and upper (T2) in vitro dissolution specification range of this new formulation and a pellet formulation (R) as a comparator were evaluated in an open, randomised, 3-way, multiple dose, crossover study with an asymmetric dosage regimen of 400 mg and 200 mg theophylline. Smooth and safe plasma concentrations with a high and long-lasting plateau were achieved with this new formulation. Plateau times which are independent of the asymmetric dosage regimen ranged from 16.4 h (T1) to 13.8 h (T2) and could therefore cover sufficient time of the dosage interval. Maximum plasma levels of 9.6 µg/ml and 10.0 µg/ml were attained 6.6 and 6.1 h after dosing of T1 and T2, coinciding perfectly with the time of the critical morning dip at 2–6 a.m. With a nocturnal excess of 15.5 % (T1) and 17.9 % (T2), this circadian-tailored asymmetric dosage regimen proved to take into account the chronopathology of asthma and the chronopharmacokinetics of theophylline sustained release preparations. Bioequivalence of all 3 formulations compared with each other with regard to rate ($C_{max\ ss}$) and extent (AUC_{ss}) of absorption could be established for the 2 batches at the upper and lower in vitro specification range and for both batches of the new formulation compared to the reference. All in all, the safety and efficacy of this new liquid sustained release theophylline preparation could be established. Furthermore, in vitro specifications were justified according to current EC guidelines.

Key words Antiasthmatics · Bronchoretard® Granulat · CAS 58-55-9 · Theophylline, asymmetric dosage, clinical pharmacokinetics, microcapsules, sustained release

Arzneim.-Forsch./Drug Res. **48 (I),** 612–617 (1998)

1. Einleitung

Der Stellenwert einer Theophyllin (CAS 58-55-9)-Therapie bei der Behandlung des Asthma bronchiale wurde im langen und erfolgreichen Lebenszyklus dieser Substanz wiederholt überdacht und neu definiert [1]. Die Entwicklung der Betamimetika in den 60er Jahren und deren Weiterentwicklung zu inhalativen Arzneiformen sowie das Aufkommen inhalativer Steroide haben die Stellung von Theophyllin innerhalb des Stufenplans zur Asthmatherapie in Frage gestellt. In den letzten Jahren rückte allerdings der der Krankheit zugrundeliegende inflammatorische Aspekt immer mehr in den Mittelpunkt des therapeutischen Interesses. Die einzigartige Kombination bronchodilatierender, antiinflammatorischer und immunmodulierender Eigenschaften, die für Theophyllin schon bei geringen Plasmaspiegeln belegbar sind, führen derzeit zu einer Neubewertung einer Theophyllin-Therapie [2].

Darüber hinaus wurde das Problem des engen therapeutischen Bereiches durch die Entwicklung moderner Theophyllin-Retardarzneiformen gelöst. Prinzipiell kann eine kontrollierte und sichere Freisetzung von Theophyllin durch überzogene, multipartikuläre Pelletarzneiformen oder monolithische Matrixtabletten erreicht werden. Gerade die Matrixtechnologie führt allerdings schon bei üblichen Dosierungen zu einer großen Geometrie der Arzneiform und damit verbundenen Schluckbeschwerden bei Älteren und Kindern. Die Kapsel, die in der Regel die Pelletarzneiform umgibt, kann hingegen geöffnet und die Pellets auf weicher Nahrung ohne einen Verlust an Bioverfügbarkeit verabreicht werden. Mit der Kapselöffnung und dem Ausstreuen der Pellets sind allerdings gerade ältere Patienten überfordert. Der beim Zerbeißen einzelner Pellets auftretende bittere Geschmack von Theophyllin verringert zusätzlich die Akzeptanz dieser Dosierungsmöglichkeit bei jüngeren Patienten.

Aufgrund dieser Problematik wurde speziell für dieses Klientel eine „flüssige" Theophyllin-Retardarzneiform entwickelt. Retardierte Mikrokapseln in der Arzneiform Sachet erschienen als geeignet, um die gewünschte genaue Dosierung, einfache Handhabung und einen guten Geschmack sicherzustellen. Darüber hinaus sollten die hohen Standards, die an die Pharmakokinetik von Theophyllin-Retardpräparaten gestellt werden, durch diese neue Arzneiform erfüllt werden.

2. Material und Methoden

2.1. Ethische Aspekte

Die Studie wurde in der Klinik von L.A.B. gemäß den Prinzipien und Empfehlungen der aktuellen Deklaration von Helsinki, der WHO und der FDA durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde sowohl von der Ethikkommission Freiburg als auch von der Landesärztekammer Bayern überprüft und ohne Einwände akzeptiert. Eine umfassende mündliche und schriftliche Information über Ziel und mögliche Risiken der Studie sowie die schriftliche Einwilligungserklärung aller Probanden lag vor Studienbeginn vor.

2.2. Probanden

Insgesamt nahmen 18 ältere, gesunde Freiwillige beider Geschlechter an der Studie teil. Das Alter der 8 männlichen Teilnehmer lag zwischen 57 und 74 Jahre, ihr Gewicht zwischen 59,0 und 69,4 kg. Das Alter der 10 weiblichen Studienteilnehmer betrug 59–70 Jahre, ihr Gewicht lag zwischen 50,0 und 64,8 kg. Der gewünscht gute Gesundheitsstatus der Studienteilnehmer wurde anhand einer Anamnese, einer Eingangsuntersuchung, eines EEG's und anhand von Laboruntersuchungen sichergestellt. Schnelle Theophyllin-Metabolisierer mit einer Coffein-Clearance > 2,5 ml/min/kg wurden nicht in die Studie aufgenommen.

2.3. Studiendesign

Ausmaß und Geschwindigkeit der Resorption zweier Sachet-Testformulierungen am unteren (T1) und oberen (T2) Rand der In-vitro-Spezifikation sollten mit einer Standard-Pelletformulierung (R) verglichen werden. Zu diesem Zweck wurde eine offene, randomisierte, Dreifach-crossover-Studie nach Mehrfachdosierung herangezogen. Die Studienteilnehmer erhielten in asymmetrischer Dosierung abends (20 Uhr) 400 (2 × 200) mg und morgens (8 Uhr) 200 mg der entsprechenden Formulierung, beginnend mit der abendlichen Dosierung. Am 5. Tag dieses Dosierungsschemas wurde ein Pharmakokinetikprofil über 24 h durch Blutentnahmen unmittelbar vor und 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 22, 24 h nach der abendlichen Dosierung gewonnen. Die zweite und dritte Studiensequenz folgten dann ohne Auswaschphase. Jeweils 30 min vor der abendlichen und morgendlichen Gabe wurde ein Abendessen bzw. Frühstück verabreicht, wobei gleiche Mahlzeiten vor der Blutabnahme angeboten wurden. Der Energiegehalt des Abendessens betrug 4276,6 kJ, wobei 36,2 g Proteine, 67,5 g Fett und 55,5 g Kohlenhydrate enthalten waren. Xanthin- und alkoholhaltige Getränke oder Speisen waren ab 24 h vor Studienbeginn verboten. Die Fallzahlschätzung für die gewählte Probandenzahl basierte auf aus der Literatur für Theophyllin-Retardpräparate bekannten Daten CV von 12 % (AUC) und 15 % (C_{max}) [3]. Die gewählte Probandenzahl von 18 Probanden war somit bei einem Probandenrisiko von 5 % ausreichend, das Produzentenrisiko, fälschlicherweise auf Bioäquivalenz zu entscheiden, auf 30 % zu beschränken [4].

2.4. Formulierungen

Die beiden Sachet-Chargen der neuen Formulierung bestanden aus durch Koazervation mit Ethylcellulose überzogenen Theophyllin-Mikrokapseln [5, 6]. Weitere Bestandteile der fertigen Sachets waren Zucker, Gelbildner, Geschmackskorrigentien und Füllstoffe. Besondere Bedeutung kam dem Gelbildner zu, der nach Zugabe von Flüssigkeit durch das Aufquellen des Polymers eine stabile Suspension der Mikrokapseln bildet und damit eine genaue Dosierung ermöglicht [7]. Vor der Dosierung wurde der Sachetinhalt in 100 ml Wasser eingerührt und nach Umrühren verabreicht. Als Referenzformulierung wurde eine ausführlich charakterisierte Pelletformulierung [8–10] herangezogen.

2.5. Analytik

Die gewonnenen Plasmaproben wurden mit einer validierten HPLC-Methodik auf ihre Theophyllin-Konzentration untersucht. Der Meßbereich von 0,2 µg/ml bis 20,0 µg/ml wurde durch 7 Kalibrierungspunkte definiert. Bei den Kalibrierungspunkten war eine Richtigkeit und Präzision von besser 15 %, bei der Bestimmungsgrenze besser 20 % gefordert. Mit einer Richtigkeit von 2,01 % und einer Präzision von 1,81 % an der Bestimmungsgrenze übertraf dieser Assay die Anforderungen internationaler Richtlinien [11].

2.6. Pharmakokinetik

Die modellunabhängige Berechnung der Pharmakokinetikparameter basierte auf allgemein anerkannten Regeln [12, 13] (Tab. 1). Bei Anwendung des additiven Modells für die Parameter $t_{max\ ss(0\text{-}12)}$, $t_{max\ ss(12\text{-}24)}$ und t75 %C_{max} und Nocturnal excess werden im folgenden Text arithmetrische Mittel angegeben, während das geometrische Mittel für alle anderen Parameter berichtet wird. Eine Abschätzung der Eliminationskonstante k_{el} erfolgte über eine loglineare Regressionsgerade beginnend vom Meßzeitpunkt nach 18 Stunden.

2.7. Statistik

Für die Bioäquivalenzentscheidung im Fall des Hauptzielparameters AUC_{ss} wurde der Einschluß der 90 %-Konfidenzintervalle für das Verhältnis der entsprechen-

Tab. 1: Definitionen und Berechnungsgrundlagen der pharmakokinetischen Parameter.

Parameter	Definition	Berechnung
AUC_{ss}	Fläche unter der Kurve im Dosierungsintervall (24 h)	Trapezregel
$C_{max\ ss}$	maximale Konzentration im Dosierungsintervall (24 h)	aus gemessenen Daten
$C_{max\ ss(0-12)}$	maximale Konzentration in den ersten 12 Stunden des Dosierungsintervalls	aus gemessenen Daten
$C_{max\ ss(12-24)}$	maximale Konzentration in den letzten 12 Stunden des Dosierungsintervalls	aus gemessenen Daten
$C_{av\ ss}$	durchschnittliche Konzentration nach Mehrfachdosierung	AUC_{ss}/τ (τ = 24 h)
$C_{av\ ss(2:00-6:00)}$	gewichtete durchschnittliche Konzentration nach Mehrfachdosierung	$\frac{C_{(2:00)} + 2 \times C_{(4:00)} + C_{(6:00)}}{4}$
$C_{min\ ss}$	minimale Konzentration im Dosierungsintervall (24 h)	aus gemessenen Daten
$t_{max\ ss(0-12)}$	Zeitpunkt der maximalen Konzentration in den ersten 12 Stunden des Dosierungsintervalls	aus gemessenen Daten
$t_{max\ ss(12-24)}$	Zeitpunkt der maximalen Konzentration in den letzten 12 Stunden des Dosierungsintervalles	aus gemessenen Daten
PTF	Plasmakonzentrationsfluktuation	$\frac{C_{max\ ss} - C_{min\ ss}}{C_{av\ ss}} * 100$
t75 %C_{max}	Plateauzeit Zeit innerhalb eines Dosierungsintervalles, während der die Plasmakonzentration über 75 % der maximalen Konzentration bleibt	aus gemessenen Daten
Nocturnal excess	nächtlicher Konzentrationsüberschuß	$\frac{C_{av\ ss(2:00-6:00)} - C_{av\ ss}}{C_{av\ ss}} * 100$

den Mittelwerte μT1/μR und μT1/μT2 im Bereich 80–125 % gefordert. Darüber hinaus wurden Konfidenzintervalle auch für die Parameter $C_{max\ ss}$ und t75 %C_{max} berechnet und diskutiert.

3. Ergebnisse

3.1. Nebenwirkungen

Die Studienmedikation wurde insgesamt problemlos vertragen. Bei fünf Probanden traten Hämatome an der Einstichstelle des Katheters auf, bei 8 Probanden wurden die für Theophyllin beschriebenen Nebenwirkungen gastrointestinale Störungen, Kopfschmerz und Schwindel beobachtet. Mit Ausnahme von Kopfschmerz bei zwei Probanden waren die Nebenwirkungen nur von geringer Intensität.

3.2. Pharmakokinetik einer neuen Theophyllin-Sachetarzneiform

Mittlere Plasmakonzentrations-/Zeitprofile von Theophyllin nach zweimal täglicher Gabe von 400 mg und 200 mg Theophyllin sind in Abb. 1 gezeigt. Die errechneten Pharmakokinetikparameter der beiden Sachetchargen und der Pelletformulierung sind in Tab. 2 abgebildet. Mit der neuen Sachetformulierung wurden maximale Spiegel von 9,6 μg/ml (T1) und 10,0 μg/ml (T2) 6,6 (T1) und 6,1 (T2) h nach der abendlichen Gabe von 400 Theophyllin erreicht. Nach der morgendlichen Mehrfachgabe von 200 mg Theophyllin wurden für beide Sachets identische maximale Konzentrationen von 8,8 μg/ml gemessen. Im gesamten Dosierungsintervall waren damit mittlere durchschnittliche Plasmaspiegel von 7,8 μg/ml (T1) und 7,6 μg/ml (T2) verfügbar.

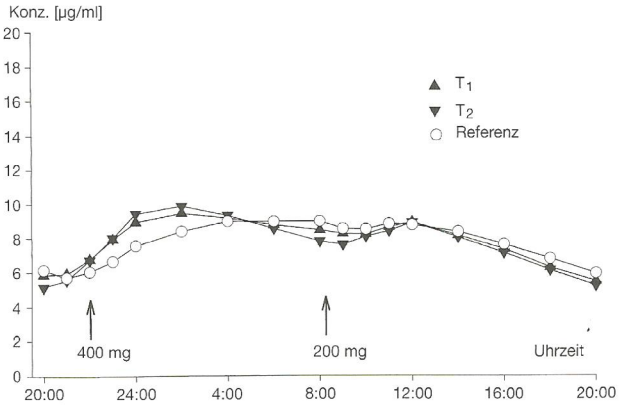

Abb. 1: Theophyllin-Konzentrationen (arith. Mittel, n = 18) im Plasma nach asymmetrischer Mehrfachgabe von 400 mg Theophyllin abends und 200 mg Theophyllin morgens an 18 weiblichen und männlichen Probanden.

Die Minimalwerte lagen bei 4,9 μg/ml und 4,6 μg/ml, während maximale Spiegel von 9,7 μg/ml und 10,1 μg/ml erreicht wurden. Aufgrund der nahezu deckungsgleichen Profile beider Sachet-Chargen wurden mit 186,2 h · μg/ml (T1) und 183,4 h · μg/ml (T2) auch übereinstimmende Flächen unter den Kurven errechnet. Als Plateauzeiten resultierten 16,4 h (T1) und 13,8 h (T2) für die beiden Sachet-Chargen.

Ausmaß und Geschwindigkeit der Resorption der Referenzformulierung waren ebenfalls mit den beiden Sachetchargen vergleichbar. Für diese Formulierung wurden eine Fläche unter der Kurve von 183,2 h · μg/ml und maximale Spiegel von 9,1 μg/ml und 8,8 μg/ml 9,7 h und 14,9 h nach der abendlichen Dosierung erreicht.

Tab. 2: Pharmakokinetische Parameter nach asymmetrischer Mehrfachgabe von 400 mg Theophyllin abends und 200 mg Theophyllin morgens an 18 weiblichen und männlichen Probanden.

Parameter[a, b] (Einheit)	T1	T2	Referenz
AUC_{ss}[a] (μg · h/ml)	186,2	183,4	183,2
$C_{max\ ss}$[a] (μg/ml)	9,7	10,1	9,2
$C_{max\ ss(0-12)}$[a] (μg/ml)	9,6	10,0	9,1
$C_{max\ ss(12-24)}$[a] (μg/ml)	8,8	8,8	8,8
$C_{av\ ss}$[a] (μg/ml)	7,8	7,6	7,6
$C_{min\ ss}$[a] (μg/ml)	4,9	4,6	5,2
$t_{max\ ss(0-12)}$[b] (h)	6,6	6,1	9,7
$t_{max\ ss(12-24)}$[b] (h)	15,3	15,5	14,9
PTF[a] (%)	58,5	69,3	51,8
t75 %C_{max}[b] (h)	16,4	13,8	17,3
Nocturnal excess[b] (%)	15,5	17,9	12,6

[a] Geometrisches Mittel; [b] arithmetisches Mittel.

4. Diskussion

Die Qualität von Theophyllin-Retardarzneiformen unterliegt anspruchsvollen pharmakokinetischen Standards. Gerade im Fall von Theophyllin als Modellsubstanz für ein enges therapeutisches Fenster sollten Ausmaß und Geschwindigkeit der Resorption bei neuen Formulierungen genauestens untersucht werden. Trotz Kontroversen über geeignete und aussagekräftige pharmakokinetische Parameter [14], haben sich die pharmakokinetischen Größen AUC und Plateauzeit als geeignete Parameter zur Charakterisierung von Ausmaß und Geschwindigkeit der Resorption herauskristallisiert [12, 15]. Darüber hinaus kommt dem Parameter Plasmaspiegelfluktuation (PTF) eine wichtige Rolle für die Beurteilung der Produktqualität von Theophyllin-Retardarzneiformen zu [15]. Die Standardparameter C_{max} und C_{min} spielen zusätzlich eine wichtige Rolle, um Wirksamkeit und Sicherheit derartiger Formulierungen zu beurteilen.

Für den allgemein anerkannten Parameter für das Ausmaß der Resorption (AUC_{ss}) wurden für die beiden Testchargen im Vergleich zur Referenzcharge Punktschätzer von 101,6 % und 100,1 % und Konfidenzintervalle von 96,7–106,9 % und 95,2–105,2 % errechnet. Da beide Intervalle vollständig im Bioäquivalenzbereich von 80–125 % lie-

Tab. 3: Ergebnisse der statistischen Tests für AUC_{ss} und $C_{max\ ss}$ nach In-Transformation und $t_{75\%}C_{max}$ (Quotient der jeweiligen Mittel und 90 % Konfidenzbereich).

Test-parameter	T1/Referenz	T2/Referenz	T2/T1
$C_{max\ ss}$	104,6 98,3–111,3	109,1 102,5–116,1	104,3 98,0–111,0
AUC_{ss}	101,6 96,7–106,9	100,1 95,2–105,2	98,5 93,6–103,5
$t75\ \%C_{max}$	94,9 86,5–103,2	79,5 71,1– 87,9	83,8 75,0– 92,6

gen, kann für die beiden Sachetchargen im Vergleich zur Referenzcharge für diesen Parameter auf Bioäquivalenz geschlossen werden (Tab. 3). Gleiches gilt für den Parameter $C_{max\ ss}$, der die Geschwindigkeit der Resorption beschreibt. Auch für diesen Parameter waren Punktschätzer und Konfidenzintervall der jeweiligen Quotienten vollständig im Bereich 80–125 % eingeschlossen. Diese Ergebnisse der beiden Sachetchargen an den Grenzen der In-vitro-Spezifikation lassen den Schluß auf ausreichende Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Arzneiform zu. Darüber hinaus konnte bei einem Vergleich der beiden Grenzchargen untereinander bezüglich beider Parameter Bioäquivalenz attestiert werden. Diese „In-vivo-Verifizierung der In-vitro-Freisetzungsspezifikation" garantiert gleichbleibende Qualität aller freigegebener Chargen und wird als wichtige Grundvoraussetzung für die Qualität von Theophyllin-Retardpräparaten angesehen.

Trotz der guten Übereinstimmung der Parameter für Ausmaß (AUC_{ss}) und Geschwindigkeit ($C_{max\ ss}$) der Resorption ermöglicht der Parameter Plasmaspiegelfluktuation (PTF) eine Unterscheidung von Referenz- und beiden Testformulierungen. Im Vergleich zur Referenzformulierung (51,8 %) wurden für die Sachetformulierungen mit 58,5 % (T1) und 69,3 % (T2) leicht erhöhte Werte festgestellt, wobei manche Autoren für sichere Formulierungen Werte kleiner 50 % bei zweimal täglicher Dosierung fordern [16–18]. Die erhöhten Werte dieser Studie sind allerdings nicht auf die Formulierung selbst, sondern auf die in dieser Studie gewählte asymmetrische Dosierung zurückzuführen. Bei einer dosiskorrigierten symmetrischen Gabe von 2 × 200 mg Theophyllin reduziert sich die Plasmaspiegelfluktuation auf 30 % (T1) und 39 % (T2) für beide Testformulierungen im Vergleich zu 30 % für die Referenzformulierung. Auch unter Berücksichtigung einer möglicherweise verringerten Clearance bei diesem älteren Probandenklientel sollte somit dieser Parameter den kritischen Sicherheitsbereich von 50 % nicht überschreiten.

Bei einem Vergleich der Plateauzeiten der Sachetformulierungen mit der Referenzformulierung waren Punktschätzer und Konfidenzintervall im Fall von T1/R im engen Bioäquivalenzbereich von 80–125 % und für den Quotient T2/R und T2/T1 im erweiterten Bioäquivalenzbereich von 70–143 % enthalten. Prinzipiell sollten die Plateauzeiten einen möglichst langen Zeitraum des Dosierungsintervalles abdecken, um langwirksame Theophyllin-Spiegel zu garantieren. Die mit den getesteten Formulierungen erreichten Plateauzeiten überschreiten aus der Literatur bekannte Daten für die asymmetrische Dosierung von 11,7 h [19] und die mit einer einmal täglichen Dosierung erzielten Zeiten von 11,5 h bei weitem [16]. Die langen Plateauzeiten wurden allerdings nicht auf Kosten des nächtlichen Konzentrationsüberschusses erreicht, der für Asthmapatienten als zwingende Grundvoraussetzung angesehen wird. Während bei einer zweimal täglichen Dosierung ein vollständiger Verlust des nächtlichen Konzentrationsüberschusses in Kauf genommen werden muß, werden bei der Einmalgabe normalerweise Werte von circa 35 % erreicht [16]. Mit der neuen Formulierung wurden nach asymmetrischer Dosierung Werte von 15,5 % und 17,9 % nächtlicher Konzentrationsüberschuß erreicht. Maximale Spiegel traten 6,6 (T1) und 6,1 (T2) h nach der abendlichen Gabe auf und fallen somit in die kritische Zeit der in den Morgenstunden verschlechterten Lungenfunktion.

Insgesamt wurden mit den beiden Sachetformulierungen flache Plasmaspiegelverläufe mit einem langanhaltenden Wirkstoffplateau erreicht, die als Voraussetzung für eine sichere Therapie des Asthma bronchiale im engen therapeutischen Fenster von 5–20 µg/ml bei einer mittleren täglichen Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht gelten. Die vom Dosierungsschema unabhängigen Plateau-Charakteristika der neuen Sachetformulierung bewegten sich zwischen den als optimal angesehenen Werten für die einmal und zweimal tägliche Dosierung. Für die Plasmaspiegelfluktuation wurden die niedrigsten je publizierten Werte gemessen.

Neben den vorteilhaften pharmakokinetischen Grundvoraussetzungen dieser Formulierung können Asthmapatienten mit nächtlichen Anfällen zusätzlich von einem zirkadianen Dosierungsschema mit abends verdoppelter Dosis profitieren. Maximale Plasmaspiegel und somit ein nächtlicher Konzentrationsüberschuß werden exakt während der Verschlechterung der Dyspnoe in den frühen Morgenstunden erreicht.

Die neu entwickelte Arzneiform erfüllt somit alle pharmakokinetischen Anforderungen, die an Theophyllin-Retardarzneiformen gestellt werden. Aufgrund der einfachen Applikation steht eine geeignete Alternative nicht nur für Ältere und Kinder, sondern für alle Patienten mit Schluckbeschwerden zur Verfügung.

5. Literatur

[1] Frew, A. J., Holgate, S. T., Drugs **46**, 847 (1993)

[2] Barnes, P. J., Pauwels, R. A., Eur. Respir. J. **7**, 579 (1994)

[3] Steinijans, V. W., Sauter, R., Hauschke, D. et al., Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. **33**, 427 (1995)

[4] Diletti, E., Hauschke, D., Steinijans, V. W., Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. **29**, 1 (1991)

[5] Powell, T. C., US Patent 3623997 (1971)

[6] Calanchi, M., Gentilini, L., Marconi, M., EP 0222856 (1986)

[7] Weiß, G., Klemm, F.-H., Fuchs, W. S. et al., Arzneim.-Forsch./Drug Res. **48 (I),** 604 (1998)
[8] Pabst, G., Weber, W., Müller, M. et al., Arzneim.-Forsch./Drug Res. **40 (II),** 1218 (1990)
[9] Pabst, G., Weber, W., Müller, M. et al., Arzneim.-Forsch./Drug Res. **44 (I),** 333 (1994)
[10] Wilson, C. G., Washington, N., Greaves, J. L. et al., Arzneim.-Forsch./Drug Res. **41 (II),** 1154 (1991)
[11] Shah, V. P., Midha, K. K., Dighe, S. et al., J. Pharm. Sci. **309,** 309 (1992)
[12] Schulz, H. U., Steinijans, V. W., Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. **29,** 293 (1991)
[13] Steinijans, V. W., Trautmann, H., Johnson, E. et al., Chronobiol. Int. **4,** 331 (1987)
[14] Hauschke, D., Steinijans, V. W., Drug Inform. J. **27,** 903 (1993)
[15] Sauter, R., Steinijans, V. W., Diletti, E. et al., Int. J. Clin. pharmacol. Ther. Toxicol **30** (Suppl. 1), 7 (1992)
[16] Götz, J., Sauter, R., Steinijans, V. W. et al., Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. **32,** 168 (1994)
[17] Keller, A., Tenor, H., Schudt, C. et al., Atemw.-Lungenkrh. **20** (Suppl. 29), 161 (1994)
[18] Ukena, D., Keller, A., Sybrecht, G. W., Med. Klin. **89,** 668 (1994)
[19] Reinhardt, D., Berdel, D., Heimann, G. et al., Chronobiol. Int. **4,** 369 (1987)

Deutsche Fassung der Erstveröffentlichung Fuchs et al. "Pharmacokinetic characteristics of a new liquid sustained release formulation of theophylline designed for the elderly and children: Microcaps as sachet", Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. **34,** Nr. 12, 558–563 (1996).

Korrespondenz: Dr. Alexander von Nieciecki, Klinge Pharma GmbH, Abteilung Biopharmazie & Pharmakokinetik, Postf. 80 10 63, D-81610 München

Untersuchungen zur antiinflammatorischen Wirkung eines oralen retardierten Theophyllin-Präparates

Ergebnisse einer klinischen Pilotstudie mit niedriger Dosierung

Axel Bodner, Claudia Hens, Christoph Moser und Heidi Oster

Klinge Pharma GmbH, München

Zusammenfassung

Zur Frage des antiinflammatorischen Effekts von Theophyllin (CAS 58-55-9) wurde eine Pilotstudie durchgeführt, in die 14 Patienten mit leichtem Asthma aufgenommen wurden. Zu Beginn, während und am Ende der 3monatigen oralen Gabe eines Theophyllin-Retardpräparates sowie während 1 Woche danach wurde der Einfluß auf die bronchiale Hyperreagibilität sowie die ECP (eosinophil cationic protein)-Serumkonzentration untersucht. Als Maß der Atemwegshyperreagibilität wurde die kumulative Metacholindosis angegeben, die FEV_1 um 20 % reduzieren konnte (PD_{20}-FEV_1). Die Daten von 8 Patienten konnten in die Auswertung einbezogen werden.
Bei einer mittleren predose Serumkonzentration von 6,5 mg/l konnte Theophyllin die PD_{20}-FEV_1 von 151 µg Metacholin (zu Beginn der Studie) auf 332·µg (am Ende der Behandlung) erhöhen sowie die mittlere ECP-Serumkonzentration von 34,6 auf 24,5 µg/l reduzieren. Eine Woche nach der Theophyllin-Medikation blieb die bronchiale Hyperreagibilität gegenüber dem Ausgangswert weiterhin reduziert, während die ECP-Serumkonzentration wieder leicht anstieg.