

Die Rekonstruktion der Freisetzungprofile mikroverkapselter Arzneiformen durch den Mittelwert und die Varianz der Freisetzungzeiten

Von D. Brockmeier

Zusammenfassung: Der Einfluß, den die Bioverfügbarkeit eines Arzneimittels auf das Therapieschema nimmt, hat zu einem wachsenden Interesse an In-vitro-Freisetzungsprüfungen und an der quantitativen Interpretation des Freisetzungspröfils geführt. Der Mittelwert und die Varianz der In-vitro-Freisetzungzeiten sind angemessene Parameter, um unterschiedliche Freisetzungspröfils zu differenzieren. In dieser Arbeit wird gezeigt, daß beide Parameter sehr einfach und unmittelbar aus den Meßergebnissen gewonnen werden können. Darüber hinaus wird dargestellt, daß der Mittelwert und die Varianz der individuellen In-vitro-Freisetzungzeiten die Modellparameter eines linearen Transports definieren. Diese Modellgleichung liefert für 5 verschiedene Formulierungen von N-Carboxy-3-morpholinolinosydnominethylester (Molsidomin, Corvaton®) eine einheitliche, gute Beschreibung des Freisetzungspröfils. Sie ist auf eine große Zahl von Freisetzungdaten anwendbar, für die man davon ausgehen muß, daß der Freisetzungspröfils selbst eine Sequenz unabhängiger Ereignisse ist. Die Modellparameter werden auf 2 verschiedenen mathematischen Wegen ermittelt: Durch direkte Berechnung aus dem Mittelwert und der Varianz der Freisetzungzeiten sowie durch nichtlineare Parameterschätzung nach der Methode der kleinsten Quadrate. Die resultierenden Summen der Abweichungsquadrate werden im Varianzvergleich geprüft (F-Test). Der neue, pragmatische, statistische Ansatz erweist sich als ebenso effektiv wie anerkannte Verfahren der Parameterschätzung.

Summary: Reconstruction of Dissolution Profiles of Microcapsulated Formulations by the Mean and Variance of Dissolution Times

The influence of drug bioavailability on therapeutic regimens has increased the interest in in vitro dissolution testing and the quantitative interpretation of dissolution profiles. The mean and variance of in vitro dissolution times are appropriate parameters for discriminating different dissolution profiles. This article demonstrates that both parameters can easily and immediately be derived from dissolution data. Moreover, it is shown that the mean and variance of in vitro dissolution times define the parameters which appear in the model equation of a linear transport process. This model equation is proved to be valid for five formulations of N-carboxy-3-morpholinolinosydnone imine ethyl ester (molsidomine, Corvaton®). It is applicable to dissolution data from a great variety of pharmaceutical formulations, provided that the dissolution process consists of a sequence of independent events. The model parameters are found by two different methods: by direct computation from the mean and variance of the dissolution times and by non-linear least-square parameter estimation. Both methods are compared on the basis of their resulting sum of squares (F-Test). The new pragmatic, statistical approach of data examination proves to be as effective as established routines.

Key words: Corvaton® · Dissolution, profile, time · Microcapsulated formulations · Molsidomine, bioavailability

1. Einleitung

Die Qualität einer Arzneizubereitung wird an ihren pharmazeutischen Eigenschaften und deren Reproduzierbarkeit bemessen. Die Charakterisierung erfolgt durch die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Bioverfügbarkeit.

Die Reproduzierbarkeit dieser Merkmale, soweit sie durch die Zubereitung bestimmt wird, ist durch Haltbarkeitsprüfung und Produktionskontrolle gewährleistet, deren wichtigstes Instrument die Untersuchung des Auflöseverhaltens in vitro ist.

Die mathematische Beschreibung des Zeitprofils der Wirkstofffreisetzung erfolgt stets mit dem Ziel der Objektivierung und Datenreduktion. Mathematisch formulierbare, physikalische Modelle können den Einfluß galenischer Zubereitungstechniken auf das Zeitprofil der Wirkstofffreisetzung erklären [1, 2, 3]. Empirische Funktionen, wie die Weibull-Funktion [4, 5], dienen nur der formalen Beschreibung des Auflöseprofiles. Der Vorteil der Weibullfunktion liegt jedoch in der erfolgreichen Anwendung auf eine gro-

ße Zahl sehr unterschiedlicher Freisetzungskarakteristiken; die physikalische Interpretation wird nicht angestrebt, sie ist jedoch möglich [6].

Es kann nicht immer eine mathematische Funktion angegeben werden, die das Freisetzungspröfils zufriedenstellend beschreibt. Um unterschiedliche Zubereitungen vergleichen zu können, beschränkt man sich auf die Angabe eines Zeitpunktes, zu dem ein bestimmter Prozentsatz des Wirkstoffinhalts gelöst ist [7]. Dabei geht der Verlauf der Freisetzung verloren, sieht man von der linearen oder monoexponentiellen Freisetzung ab.

Die zeitliche Entwicklung der Freisetzung wird eher erfaßt, wenn statt einer isolierten Prozent/Zeit-Angabe die normierte Fläche unter der Auflösseurve [8], die Zeitkoordinate des Schwerpunktes dieser Fläche [9] oder die mittlere Auflöszeit, abgeleitet aus der Fläche über der Kurve [10] angegeben wird; auch diese Charakterisierung ist mit Informationsverlust verbunden.

In der vorliegenden Arbeit wird die Anwendung statistischer Verfahren auf Freisetzungskurven begründet; es

wird ein Modell vorgestellt, mit dem eine große Zahl sigmoider Auflöscharakteristiken beschrieben werden kann; es schließt die monoexponentielle Auflösung ein. Es wird die Beziehung zwischen den Modellparametern und den statistischen Momenten der Freisetzungzeiten aufgezeigt und dargestellt, daß diese zur Schätzung der Modellparameter genutzt werden können.

Für die untersuchten mikroverkapselten Arzneiformen gelingt die vollständige Rekonstruktion der Löseprofile allein durch die Angabe des Mittelwertes und der Varianz der Freisetzungzeiten. Das Verfahren verknüpft den Vorteil eines einfachen Algorithmus mit dem des minimalen Informationsverlustes bei erheblicher Datenreduktion.

2. Charakterisierung des Freisetzungsprofils

2.1. Momente

Das Zeitprofil der Wirkstofffreisetzung fester Arzneiformen wird *in vitro* durch eine Anzahl von Einzelmessungen geprüft. Als Ergebnis wird die gelöste Wirkstoffmenge gegen die Zeit aufgetragen. Gelingt es, das Freisetzungsprofil durch eine mathematische Funktion mit wenigen Parametern zu beschreiben, dann ist die Rekonstruktion und Interpolation des Löseprofils bei gleichzeitiger Datenreduktion möglich.

Wird die gelöste Wirkstoffmenge als Fraktion der insgesamt freigesetzten Menge aufgetragen, dann stellt die Ordinate jedes Meßwertes den Anteil dar, der in jedem Falle früher in Lösung gegangen ist, als der Abszissenwert (Zeitwert) angibt.

Damit ist der Definition nach eine Wahrscheinlichkeit für die Verweilzeiten der Wirksubstanz in der galenischen Zubereitung ausgesprochen: Eine normierte Auflöscurve ist stets auch auf die Verteilungsfunktion für die Verweilzeiten der Moleküle in der galenischen Formulierung im Sinne der mathematischen Statistik.

In allen Fällen, in denen keine mathematische Gesetzmäßigkeit für den Auflösprozeß formuliert werden kann, wird man das Freisetzungsprofil durch bekannte statistische Kenngrößen beschreiben: Mittelwert, Varianz, Schiefe etc. der Freisetzungzeiten, oder die entsprechenden Momente.

Abb. 1 zeigt eine Freisetzungsfunktion $M(t)$ mit der Asymptote M_0 , der insgesamt freigesetzten Wirkstoffmenge. Die mittlere Freisetzungs- oder Verweilzeit, T_{diss} , ist das arithmetische Mittel der individuellen Verweilzeiten t (horizontale Linien) aller Moleküle in der galenischen Zubereitung.

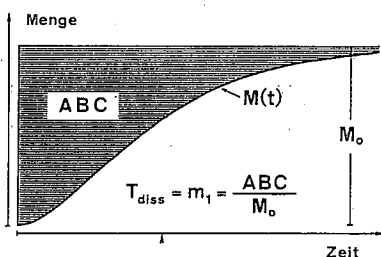


Abb. 1: Jede horizontale Linie stellt die individuelle Verweilzeit einer Fraktion der Wirksubstanz in der galenischen Zubereitung dar. Dadurch entsteht eine kumulative Freisetzungsfunktion $M(t)$. M_0 ist die Wirkstoffmenge, die insgesamt in Lösung geht. Der Quotient aus der Fläche (ABC Area Between the Curves) zwischen der Erscheinungsfunktion $M(t)$ und der Asymptote M_0 ist der Mittelwert T_{diss} der Freisetzungzeiten.

Sie ist bestimmt durch die Fläche zwischen der Auflösfunktion und ihrer Asymptote (ABC: Area Between the Curves) normiert auf den insgesamt freigesetzten Wirkstoffinhalt, M_0 [11, 12]).

$$T_{\text{diss}} = m_1 = \frac{ABC}{M_0} \quad (1)$$

Die mittlere Freisetzungzeit, T_{diss} , ist das erste Moment, m_1 , der Verweilzeiten t . Allgemein wird die folgende Größe als das Moment k . Ordnung der Verweildauer t bezeichnet [13].

```

10: S0 = S1 = S2 = 0
20: FOR I = 2 TO L
30: S0 = S0 + (Y[I]-Y[I-1])
40: S1 = S1 + ((T[I]+T[I-1])/2)*(Y[I]-Y[I-1])
50: S2 = S2 + (((T[I]+T[I-1])/2)^2) * (Y[I]-Y[I-1])
60: NEXT I
70: S1 = S1/S0
80: S2 = S2/S0
90: N = INT ((2*S1*S1-S2) / (S2-S1 * S1) + 0,5)
100: PRINT " N : ",N
110: PRINT " delta : " ,S1/(N+1)
120: END

```

Tafel 1: BASIC Programm zur Schätzung der Modellparameter N und δ eines linearen Transportprozesses aus den Meßwertpaaren einer kumulativen Freisetzungskurve. Die Meßwertpaare t_i, y_i sind in den Feldern $T[I]$ bzw. $Y[I]$ in aufsteigender Zeitfolge gespeichert. L ist die Gesamtzahl der Meßwertpaare.

$$m_k = \frac{\int_0^{\infty} t^k \cdot dM(t)}{\int_0^{\infty} dM(t)} \quad (2)$$

$M(t)$ ist das Zeitprofil der Wirkstofffreisetzung; das Integral im Nenner dient der Normierung.

Aus den diskreten Meßwerten einer Auflöscurve, die bis zur vollständigen Freisetzung vermessen wurde, lassen sich die Momente leicht nach der folgenden Vorschrift abschätzen (s. a. Tafel 1).

$$m_k \approx \frac{i \sum (t_i)^k \cdot \Delta M(t_i)}{i \sum \Delta M(t_i)} \quad (3)$$

t_i ist die Mitte des Zeitintervalls, in dem die Menge $\Delta M(t_i)$ in Lösung gegangen ist. Die Summe im Nenner dient der Normierung.

Sind die Mittelwerte der Verweilzeiten unterschiedlicher Arzneiformen in 2 verschiedenen Auflösmodellen bestimmt worden, so läßt sich über eine einfache Regressionsrechnung die Äquivalenz der experimentellen Anordnung prüfen [14]. Ist die Äquivalenz gegeben, so ist die Regressionsgerade auch Eichgerade für die Zeitachsen der beiden Lösestudien.

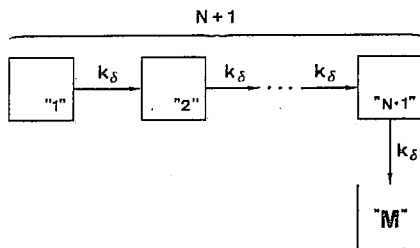
Ebenso läßt sich die Äquivalenz von Lösemodellen zur *In-vivo*-Freisetzung prüfen [10, 15]. Dabei kommt den Mittelwerten der Verweilzeiten insofern besondere Bedeutung zu, als sie allein die Transformation zwischen *In-vitro*- und *In-vivo*-Bedingungen vermitteln.

2.2.1. Transportmodell

Die mathematische Beschreibung des Auflösprozesses ist dann eine Modellfunktion, wenn sie den Einfluß galenischer Zubereitungstechniken auf das Löseprofil zu interpretieren in der Lage ist. Für sigmoide Freisetzungskurven ist die Aufgabe der Interpretation schwierig. Sie treten auch dann auf, wenn auf wirkstoffhaltige Pellets ein Film aufgetragen wird (Mikrokapseln), der während des Freisetzungsvorgangs in seiner Grundstruktur erhalten bleibt.

Ein prinzipielles Merkmal eines solchen Löseprozesses ist der Transport von Wirkstoff aus dem Innenraum der Mikrokapseln in den Außenraum. Der Freisetzungsvorgang beginnt mit der Aus- oder Auflösung der eingelagerten Hilfsstoffe aus der Hüllenstruktur (1. Phase). Erst wenn das Lösungsmittel den wirkstoffhaltigen Kern der Mikrokapseln erreicht, kann Wirksubstanz in Lösung gehen (2. Phase). Als 3. Phase schließt sich der Transport der gelösten Substanz durch die teildurchlässige Hülle in das Lösungsmittelreservoir an.

Obschon eine zeitliche Abgrenzung dieser 3 Phasen nicht möglich ist, sind es doch zeitlich aufeinanderfolgende Prozesse. Dieser Vorstellung folgend wird ein kinetisches Modell vorgeschlagen, das zwar eine stark vereinfachende Beschreibung der Realität ist, aber dennoch wesentlichen Merkmalen dieser Realität gerecht wird.



Schema 1: Kompartimentenmodell für einen gerichteten linearen Massentransport. Die Geschwindigkeitskonstanten (k_δ) der Übertragungsprozesse von einem Element der Kette in das folgende werden als nicht unterscheidbar betrachtet. Dem Meßkompartiment „M“ sind $N+1$ Transportkompartimente vorgeschaltet.

Mit den Filmanteilen der Hüllenstruktur bleiben auch die Transportwege weitgehend unversehrt. Der Transport erfolgt durch Diffusion im Lösungsmedium; der Konzentrationsausgleich zwischen benachbarten Schichten des Transportweges — theoretische Böden — ist gradientenproportional.

Das einfachste Transportmodell (Schema 1) besteht aus einer Kette gleicharteter — nicht unterscheidbarer — linearer Ausgleichsprozesse. Die insgesamt freigesetzte Wirkstoffmenge ist zu Beginn des Transportes im ersten Kompartiment („1“) der Kette enthalten. Sie durchläuft alle N folgenden Kompartimente bevor sie im Meßkompartiment „M“ erscheint. Die mittlere Übertragungszeit δ von einem Element der Kette in das folgende ist gleich dem Kehrwert der Geschwindigkeitskonstante (k_δ). Das im Meßkompartiment registrierbare Freisetzungprofil wird durch die folgenden Gesetzmäßigkeit beschrieben:

$$M(t) = M_0 \cdot \left(1 - \sum_{k=0}^N \frac{1}{k!} \cdot \left(\frac{t}{\delta} \right)^k \cdot e^{-\frac{t}{\delta}} \right) \quad (4)$$

M_0 ist die Asymptote, die insgesamt freigesetzte Wirkstoffmenge, N ist die um eins verminderte Zahl der Transportkompartimente und Summationsgrenze und δ ist die mittlere Übertragungszeit von einem Kompartiment der Kette in das folgende. Die Modellfunktion (4) ist durch 3 Parameter M_0 , N und δ vollständig bestimmt. Dies wird deutlicher, wenn die rechte Seite der Gleichung (4) als Integral dargestellt wird.

$$M(t) = \int_0^t \frac{M_0}{N! \cdot \delta^{N+1}} \cdot (t')^N \cdot e^{-\frac{t'}{\delta}} dt' \quad (5)$$

In dieser Darstellung kann die Freisetzungsfunktion auch für eine gebrochene Zahl von Transportkompartimenten verallgemeinert werden

$$M(t) = \int_0^t \frac{M_0}{\Gamma(x+1) \cdot \delta^{x+1}} \cdot (t')^x \cdot e^{-\frac{t'}{\delta}} dt' \quad (6)$$

$\Gamma(x+1)$ ist das Eulersche Integral zweiter Art, das als Gammafunktion bezeichnet wird. Für ganzzahlige x -Werte gilt die Beziehung $\Gamma(N+1) = N!$

2.2.2. Die Momente der Transportfunktion

Wenn eine mathematische Gesetzmäßigkeit angenommen werden kann, die den Zufallsprozeß der Wirkstofffreisetzung steuert, dann stehen die statistischen Momente in fester Beziehung zu den Modellparametern.

Die Zeit, die ein einzelnes Molekül bis zur Freisetzung in das Meßkompartiment benötigt, ist gleichzusetzen der Zeit, die es für den Transport durch alle N Kompartimente be-

nötigt. Diese Zeit ist eine Zufallsgröße. Die Momente der Freisetzungzeiten sind gleich den Momenten der Transportzeiten. Aus der Modellgleichung (4) berechnen sich nach Gleichung (2) die folgenden Momente:

$$m_1 = (N+1) \cdot \delta \quad \mu_1 = 0 \quad (7a)$$

$$m_2 = (N+1) (N+2) \cdot \delta^2 \quad \mu_2 = (N+1) \cdot \delta^2 \quad (7b)$$

$$m_3 = (N+1) (N+2) (N+3) \cdot \delta^3 \quad \mu_3 = 2(N+1) \cdot \delta^3 \quad (7c)$$

μ_k ist das zentrale Moment k -ter Ordnung [16]. m_1 ist die mittlere Freisetzungszeit, μ_2 ist die Varianz und μ_3 charakterisiert die Schiefe in der Verteilung der Transportzeiten. Aus dem Mittelwert und der Varianz der Freisetzungzeiten (Gl. 7a und 7b) bzw. den beiden ersten Momenten ergeben sich Schätzwerte für die Modellparameter N und δ , denn die Momente können pragmatisch aus den Meßwerten ermittelt werden (Gl. 3).

$$N = \frac{2 m_1^2 - m_2}{m_2 - m_1^2} = \frac{m_2 - 2 \mu_2}{\mu_2} \quad (8)$$

$$\delta = \frac{m_2 - m_1^2}{m_1} = \frac{\mu_2}{m_1} = \frac{m_1}{N+1} \quad (9)$$

Der insgesamt freigesetzte Wirkstoffinhalt M_0 kann anhand einer graphischen Darstellung der Meßwerte geschätzt werden.

2.2.3. Rechnerprogramm

Um die Effizienz des Momenten-Verfahrens zu demonstrieren, erfolgte die Integration entsprechend Gleichung (3) numerisch über die Meßwertpaare nach der Trapezregel. Die einfache aber auch fehleranfällige Trapezregel wurde ihrer Übersichtlichkeiten wegen gewählt.

Der wenig aufwendige Rechengang ist in Tafel 1 anhand entsprechender BASIC Statements (Zeile 10—60) dargestellt. Die Summation kann on line für beliebige, mengenproportionale Meßwerte Y [I] durchgeführt werden. Die Intervallmitte $((T [I] + T [I-1])/2)$ zweier Meßwerte wird zur Berechnung der Momente benutzt. Die Momente der 1. und 2. Ordnung werden in den Zeilen 70 und 80 berechnet.

Die Modellparameter werden nach Gleichung (8) und (9) in Zeile 90—110 bestimmt; wobei der nach Gleichung (8) zu ermittelnde Wert für N auf einen ganzzahligen Wert gerundet wird (Zeile 90). Der freigesetzte Wirkstoffinhalt M_0 wird den Graphiken entnommen. Wird ein Leerwert erhoben [$y(t=0)$] dann kann die Summe S_0 zur Schätzung der freigesetzten Wirkstoffmenge dienen.

3. Anwendung auf eine mikroverkapselte Arzneiform

Die Tragfähigkeit des Modells wird an 5 Molsidomin-Zubereitungsformen geprüft (N-Carboxy-2-morpholinonydoniminethylester (Molsidomin, Corvaton^{®1})).

Auf wirkstoffhaltige Pellets wurde in steigenden Mengen ein Film aufgetragen, der neben Eudragit[®] E30D (Röhm & Haas Pharma GmbH, Darmstadt) auch Talkum und Magnesiumstearat enthielt. Die dadurch erzielten unterschiedlichen Hüllstärken werden im folgenden durch „Prozent Film Trocken Substanz“ (%FTS) gekennzeichnet, wobei sich die Prozentangabe auf das Ausgangsmaterial der wirkstoffhaltigen Pellets bezieht [17].

Die Freisetzungprofile der 5 Zubereitungen wurden im Sartorius[®]-Lösemodell ermittelt. Die Untersuchung dieser Mikrokapseln nach der Freisetzung des Wirkstoffs ergab, daß der aufgeprüfte Film nahezu unversehrt erhalten bleibt und somit die Modellvoraussetzungen erfüllt sind.

¹) Hersteller: Cassella-Riedel Pharma GmbH, Frankfurt/Main.

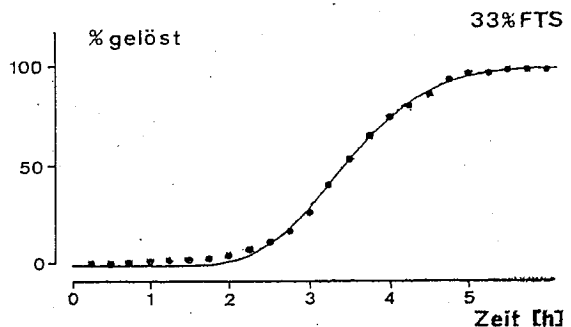
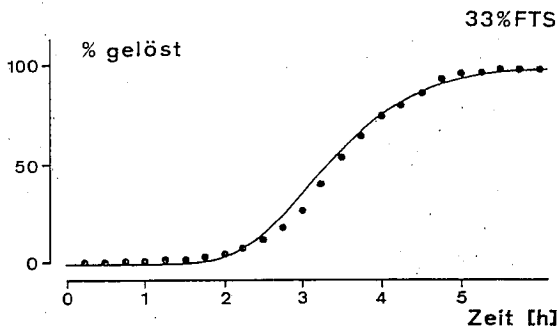
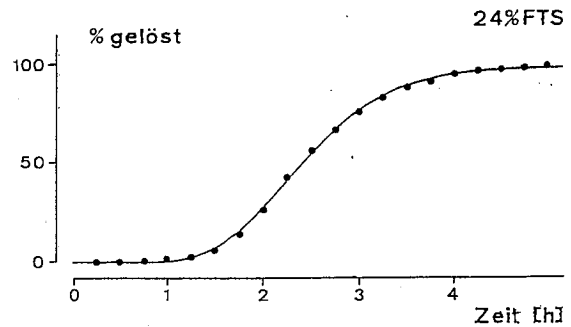
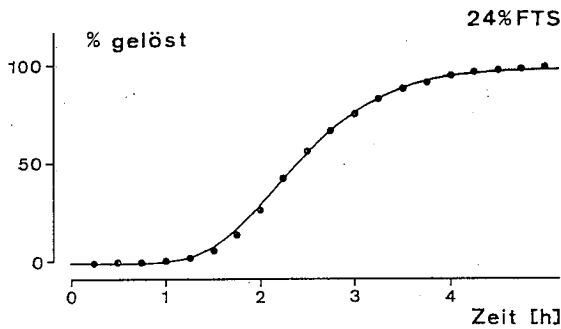


Abb. 2: Mittelwerte (●) aus 6 Freisetzungsprüfungen. Die Prozentangabe für die gelöste Wirksubstanz bezieht sich auf die deklarierte Menge. Die Modellparameter für die Lösefunktion (—) wurden nach dem Momentan-Verfahren (Tafel 1) ermittelt. Für die 24%FTS-Zubereitung (oben) ergibt sich das größte Bestimmtheitsmaß ($100 r^2 = 99,90\%$), für die 33%FTS-Zubereitung (unten) das kleinste ($99,47\%$).

Abb. 3: Mittelwerte (●) derselben Freisetzungsprüfungen wie in Abb. 2. Die Modellfunktion (—) wurde jedoch nach der Methode der kleinsten Quadrate ermittelt. Oben die 24%FTS-Zubereitung mit einem Bestimmtheitsmaß von $99,93\%$. Unten die 33%FTS-Zubereitung mit einer Bestimmtheit von $99,82\%$.

Die insgesamt freigesetzte Menge M_0 wurde der graphischen Darstellung entnommen, die Modellparameter N und δ mit dem Programm in Tafel 1 berechnet (s. a. 2.2.3.).

Um die Qualität der so gewonnenen, funktionalen Beschreibung der Freisetzungprofile beurteilen zu können, erfolgte die Parameterschätzung zusätzlich für alle Datensätze über ein nicht-lineares Anpassungsverfahren. Das eingesetzte, interaktive Programmpaket GIP (Gießener Iterations Programm, ein benutzerorientiertes Programmpaket zur Bearbeitung biomathematischer Fragestellungen für den Tischrechner HP 9825) erlaubt die Schätzung der Parameter einer vom Benutzer zu definierenden Funktion nach dem Prinzip der kleinsten Quadrate [18]. Als Suchverfahren stehen wahlweise der Gauss-Newtonsche Algorithmus [19], die Simplex Methode [20] mit Anlaufrechnung oder ein Stochastisches Verfahren zur Verfügung.

Die Parameterschätzung erfolgte zunächst entsprechend der Modellgleichung (6). Bei dieser Darstellung ist die Kompartimentenzahl ein kontinuierlicher Parameter. Ausgehend von diesem Ergebnis wurden für verschiedene ganzzahlige N -Werte die Parameter δ und M_0 nach Gleichung (4) unter der Bedingung kleinster Quadrate ermittelt.

Die Ergebnisse beider Verfahren wurden im Varianzvergleich (F-Test) auf signifikante Unterschiede geprüft. Die Irrtumswahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art wurde mit 5% vorgegeben.

4. Ergebnisse

In Abb. 2 sind 2 Freisetzungprofile der mikroverkapselten Arzneiform dargestellt. Die kräftigen Punkte sind Meßwerte gelöster Wirksubstanz. Die durchgezogene Linie ist die nach dem Momentenverfahren ermittelte Funktion. Als Beispiel wurden die Zubereitungen ausgewählt, für die nach diesem Verfahren das größte Bestimmtheitsmaß ($100 r^2 = 99,90\%$), also die beste Anpassung, und für die das kleinste Bestimmtheitsmaß ($99,47\%$) und damit die schlechteste Anpassung erzielt wurde. Zum Vergleich sind in Abb. 3 für dieselben Zubereitungen die Ergebnisse aus dem Least-Square-Verfahren dargestellt.

In Tab. 1 sind die Parameter der Modellfunktion (4) getrennt nach dem Ermittlungsverfahren für alle 5 galenischen Formulierungen zusammengestellt. Zusätzlich sind das Bestimmtheitsmaß, die Summe der Abweichungsquadrate

(SAQ), die Freiheitsgrade (f) und das Ergebnis des F-Tests angegeben. Bis auf eine Ausnahme unterscheidet sich die Güte der Parameterbestimmung beider Verfahren nicht signifikant — gemessen an den SAQ-Werten im Varianzvergleich (F-Test). Lediglich für die 33%FTS-Zubereitung besteht ein signifikanter Unterschied ($F = 2,9$), in allen anderen Fällen liegt das SAQ-Verhältnis zwischen $F = 1,2$ und $F = 1,6$. Insgesamt erklären die nach dem Momentenverfahren ermittelten Modellparameter zwischen $99,47\%$ und $99,90\%$ die Varianz der Löseprofile. Mit dem Least-Square-Verfahren wird ein Bestimmtheitsmaß zwischen $99,71\%$ und $99,93\%$ erreicht.

Die Vertrauensbereiche der Modellparameter N und δ sind um so größer, je größer die Zahl der Transportkompartimente ist. Die Erklärung ist in der hohen Korrelation beider Parameter (N und δ) zu finden. Dies soll anhand der Iterationsergebnisse für die 24%FTS-Zubereitung durch Abb. 4 dargestellt werden. Abb. 4a zeigt die Summe der Abweichungsquadrate als Ergebnis der Least-Square-Parameterbestimmung bei Vorgabe fester Werte für N . Für die Vorgaben $N = 8$ bis $N = 12$ unterscheiden sich die SAQ-Werte im Varianzvergleich nicht signifikant ($p = 0,05$). Auch die graphischen Darstellungen der Ausgleichsfunktionen zeigen keinen erkennbaren Unterschied oder Trend. Abb. 4b zeigt die zu jeder fest vorgegebenen Kompartimentenzahl N ermittelten Werte für δ . Ein funktionaler Zusammenhang zwischen N und δ ist deutlich erkennbar.

Die Regression von δ auf N wird durch eine Hyperbel vermittelt:

$$\delta = a/(N + 1)$$

Der Krümmungsparameter a wurde für die dargestellten Punkte bestimmt. Er ist vom Mittelwert der Verweilzeiten m_1 nicht unterscheidbar. $a = 148,6 \pm 1,27$, $m_1 = 147,8$. Mit der Vorgabe von N , zunehmend von $8-12$, ändert sich die mittlere Übertragungszeit δ um 40% ; dagegen ändert sich die mittlere Freisetzungszeit [$m_1 = (N + 1) \cdot \delta$] nur um $2,4\%$! Beide Prozentangaben sind auf die Werte der besten Ausgleichsfunktion ($N = 10$) bezogen.

Tab. 1: Parameter der Modellfunktion (4). M-V: Momenten-Verfahren; LSQ-V: Least-Square-Verfahren.

	9%FTS		16%FTS		24%FTS		33%FTS		46%FTS	
	M-V	LSQ-V	M-V	LSQ-V	M-V	LSQ-V	M-V	LSQ-V	M-V	LSQ-V
Mo (%)	106	107,06	99	99,40	98	97,99	98	99,17	99	98,92
δ (min)	20,51	13,17	10,42	10,54	14,78	13,46	14,58	12,34	22,19	20,97
N	1	2	6	6	9	10	13	16	13	14
100 r ²	99,609	99,708	99,888	99,903	99,904	99,934	99,475	99,819	99,805	99,882
SAQ	38,04	28,35	23,68	20,47	30,30	20,77	198,98	68,65	108,46	65,58
f	9	9	13	13	17	17	21	21	33	33
p = 0,05	n.s.		n.s.		n.s.		sign.		n.s.	

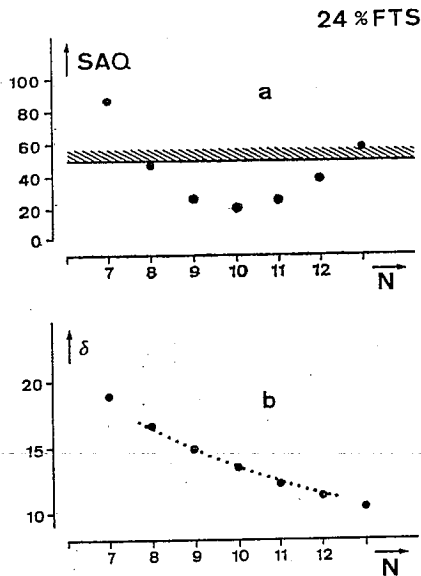


Abb. 4: Die Least-Square-Lösungen für fest vorgegebene Kompartimentenzahl (N + 1). a: Summe der Abweichungsquadrate (●). Die Werte oberhalb der Schraffur unterscheiden sich signifikant vom Minimalwert [(SAQ/SAQ_{min}) > F (0,05, 17, 17)]; b: Mittlere Übertragungszeit δ (●). Die Regression (···) von δ auf N [$\delta = a/(N+1)$] wurde mit dem Programmpaket GIP nach der Methode der kleinsten Quadrate ermittelt. Der Parameter a ist nahezu identisch mit der mittleren Freisetzungzeit.

5. Diskussion

Das Transportmodell (Gl. 4) liefert einheitlich für alle 5 Formulierungen eine gute Beschreibung der sehr unterschiedlichen Freisetzungprofile (Abb. 5); ein Modellwechsel wird nicht notwendig. Im Falle der 33%FTS- und der 46%FTS-Zubereitung ist eine systematische Abweichung der Modellfunktion von den Meßwerten innerhalb der 1. h des Löseprozesses erkennbar. Diese systematischen Abwei-

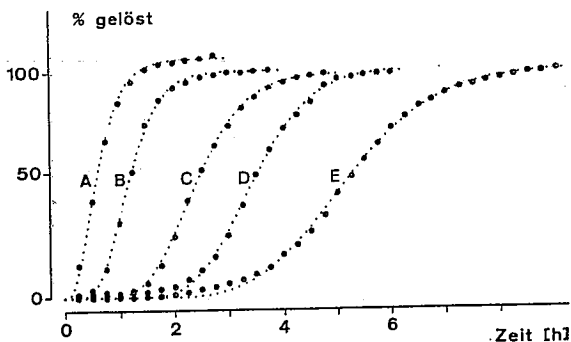


Abb. 5: Mittelwerte (●) aus 6 Freisetzungsprüfungen. Die Prozentangaben für die gelöste Wirksubstanz beziehen sich auf die deklarierten Mengen. Die Parameter der Modellfunktionen (···) wurden nach der Methode der kleinsten Quadrate ermittelt. A: 9%FTS; B: 16%FTS; C: 24%FTS; D: 33%FTS; E: 46%FTS.

chungen verschwinden, wenn ein komplexerer Modellansatz gewählt wird [21]. Das Maximum dieser Abweichungen beträgt 2,8% des Wirkstoffinhalts und darf unter In-vitro wie In-vivo-Bedingungen vernachlässigt werden. Für eine vertiefende Modellaufklärung kommt ihr jedoch Bedeutung zu.

Die Qualität der Beschreibung durch die Transportfunktion ist unabhängig davon, ob die Funktionsparameter nach dem Momenten- oder dem Least-Square-Verfahren ermittelt werden. Der Rechen- und Zeitaufwand des Momentenverfahrens ist bedeutend geringer; es kann bereits bei der Erhebung der Meßwerte angewandt werden.

Zur gleichen Modellfunktion (Gleichung 4) gelangt man mit einem mathematisch statistischen Ansatz über die Berechnung bedingter Wahrscheinlichkeiten für eine Kette unabhängiger Ereignisse. Die mathematische Behandlung wird unter Voraussetzungen möglich, die denen des Kompartimentenmodells entsprechen. In beiden Fällen wird der Erfahrung Rechnung getragen, daß mit zunehmender Zahl²⁾ der Einzelereignisse eine verlässliche Isolierung und Charakterisierung dieser elementarerer Prozesse immer schwieriger wird.

Das Modell sollte über mikroverkapselte Arzneiformen hinaus auf alle Freisetzungsprozesse anwendbar sein, für die eine Kette zeitraubender Ereignisse berücksichtigt werden muß, bevor gelöste Substanz am Ort der Messung registriert werden kann.

Die Qualität, mit der alle Auflöseprofile durch die Modellgleichung beschrieben werden können, rechtfertigt a posteriori die stark vereinfachende Annahme unterscheidbarer Einzelereignisse! Im Mittel werden 99,85% des Freisetzungssprofils durch diesen einheitlichen Ansatz erklärt. Es ist ein in jedem Falle gültiger Ansatz, das normierte Freisetzungprofil als eine Realisation der Verteilungsfunktion für die Verweilzeiten zu betrachten. Bei dieser Betrachtungsweise sind Mittelwert, Varianz und Schiefe usw. der Freisetzungzeiten adäquate Parameter zur Charakterisierung. Offenbar wird der Mittelwert mit größerer Verlässlichkeit geschätzt als die Modellparameter.

Für die Berechnung der Momente aus den Meßwerten wird man Integrationsformeln nach Newton-Cotes der höheren Ordnung wählen [22], um eine größere Genauigkeit zu erzielen. Selbst wenn zur Berechnung der Momente die einfache Trapezregel verwendet wird und aus den Momenten die Modellparameter berechnet werden, können im Mittel 99,74% der Varianz der Auflösekurven erklärt werden. Dieses Vorgehen ist nicht beschränkt auf das vorgeschlagene Transportmodell, sondern läßt sich auf jedes Modell anwenden, für das die Momente aus der Modellgleichung hergeleitet werden können.

Es ist zu vermuten, daß die Rekonstruktion des Freisetzungssprofils nach dem Momentenverfahren nur dann zufriedenstellend gelingt, wenn bei der Herleitung der Mo-

²⁾ „In der mathematischen Statistik macht man überhaupt häufig die Erfahrung, daß 4 schon eine große Zahl ist“ [8, S. 27].

mente aus der Modellgleichung das für den Löseprozess richtige, physikalische Modell zugrunde gelegt wird.

In jedem Falle kann über die Momente schnell und zuverlässig eine Datenreduktion betrieben werden. Wenn anschließend die Parameter der Lösefunktion aus den Momenten berechnet werden, ist der Informationsverlust unbedeutend.

6. Literatur

[1] Wagner, J. G., *J. Pharm. Sci.* **58**, 1253—1257 (1969) — [2] Kitamori, N., Iga, K., *J. Pharm. Sci.* **67**, 1436—1439 (1978) — [3] Pedersen, P. V., Myrick, J. W., *J. Pharm. Sci.* **67**, 1450—1455 (1978) — [4] Langenbucher, F., *J. Pharm. Pharmacol.* **24**, 979—981 (1972) — [5] Behr, M., Dietrich, J., Mehta, P. J., Reher, D., Sucker, H., *Pharm. Ind.* **35**, 210—212 (1973) — [6] Christensen, F. N., Hansen, F. Y., Bechgaard, H., *J. Pharm. Pharmacol.* **32**, 580—582 (1980) — [7] USP XIX, Digoxin Tablets, S. 148ff (1975) — [8] Khan, K. A., *J. Pharm. Pharmacol.* **27**, 48—49 (1975) — [9] Raptis, G., Fuchs, P., Riemann, J., *Pharm. Ind.* **38**, 557—561 (1976) — [10] von Hattingberg, H. M., Brockmeier, D., Voegele, D., A Method for in vivo in vitro correlation using the additivity of Mean Times in biopharmaceutical models, in: N. Rietbrock, B. G. Woodcock, G. Neuhaus (Hrsg.), *Methods in clinical pharmacology*, Vieweg, Braunschweig—Wiesbaden (1980) — [11] von Hattingberg, H. M., Brockmeier, D., A concept for the assessment of bioavailability in complex systems in terms of amounts and rates, Titisee conference: Pharmacokinetics during drug development: Data analysis and evaluation techniques. Oct. 1978, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1981) — [12] von Hattingberg, H. M., Brockmeier, D., Standardisierung von Rechenmodellen zur Prüfung der Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, in: N. Rietbrock, B.

Schnieders (Hrsg.), *Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln*, Gustav Fischer, Stuttgart (1979) — [13] van der Waerden, B. L., *Mathematische Statistik*, 3. Aufl., Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York (1971) — [14] Voegele, D., Lippold, B. C., von Hattingberg, H. M., Korrelation von in vitro und in vivo Verfügbarkeitsdaten unter besonderer Berücksichtigung der mittleren Verweildauer, Skripte APV-Kurs, Düsseldorf (1981/82) — [15] Voegele, D., Brockmeier, D., von Hattingberg, H. M., The meantransit-time as an aid in the development of galenical dosage forms, in: N. Rietbrock, B. C. Woodcock, G. Neuhaus (Hrsg.), *Methods in clinical pharmacology*, Vieweg, Braunschweig—Wiesbaden (1980) — [16] Fisz, M., *Wahrscheinlichkeitsrechnung und mathematische Statistik*, 9. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin (1976) — [17] Higashide, F., Miyagishima, Y., Omura, Y., *J. Pharm. Pharmacol.* **32**, 55—56 (1980) — [18] Gauss, C. F., *Theoria motus corporum coelestium in sectionibus conicis solem ambientium*. Lib. II, Sect. III, Hamburgi Sumtibus Frid. Perthes et I. H. Besser (1809) — [19] Bard, Y., *Nonlinear parameter estimation*, Academic Press Inc., New York (1974) — [20] Nelder, J. A., Mead, R., *Computer J.* **7**, 308—313 (1965) — [21] Brockmeier, D., *Interpretation der Freisetzungsprofile mikroverkapselter Arzneiformen*, in *Vorbereitung* — [22] Stoer, J., *Einführung in die numerische Mathematik I*, 2. Aufl., Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York (1976)

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. H. M. von Hattingberg, Zentrum für Kinderheilkunde, Gießen, und Herrn D. Voegele, Cassella Pharmaforschung, Frankfurt/Main, für anregende Diskussionen und Hinweise, Herrn Voegele überdies für die Bereitstellung seiner Untersuchungsergebnisse.

Anschr. d. Verf.: Dierk Brockmeier, Zentrum für Kinderheilkunde, Feulgenstraße 12, 6300 Gießen