

Isomerisierung und biologische Verfügbarkeit von β - und α -Acetyldigoxin*

N. Rietbrock, H.-F. Vöhringer, J. Kuhlmann und K. Maertin

Institut für Klinische Pharmakologie, Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin

Isomerisation and Bioavailability of β - and α -Acetyldigoxin

Summary. Bioavailability of acetylated derivatives of digoxin tablets have been studied in healthy subjects after a single oral and intravenous dose as well as during maintenance therapy. α -acetyldigoxin shows a lower bioavailability than β -acetyldigoxin even if the α -acetylated derivative is incorporated in a matrix of aerosil (SiO_2). Moreover, β -acetyldigoxin can be transferred to α -acetyldigoxin in alkaline solutions. This isomerisation leads to a decrease of the bioavailability of such fixed preparations which contain β -acetyldigoxin and the hygroscopic salts of potassium-magnesium-aspartate. A prevention of the isomerisation is attained by isolating β -acetyldigoxin from potassium-magnesium-aspartate. The bioavailability of a such new formulation is comparable to that of β -acetyldigoxin alone. The experiments show the bioavailability of acetylated derivatives of digoxin to be influenced by the physico-chemical properties of a drug and its preparation.

Key words: α -Acetyldigoxin — β -Acetyldigoxin — Isomerisation — Bioavailability — In vivo Method — In vitro Method.

Zusammenfassung. An gesunden Versuchspersonen wurde die biologische Verfügbarkeit der Acetylderivate des Digoxins nach einmaliger wie nach mehrfacher Applikation bestimmt. Die relative Verfügbarkeit von α -Acetyldigoxin (Dioxanin®) ist um 30% geringer als die von β -Acetyldigoxin (Novodigal®). Auch eine Inkorporation von α -Acetyldigoxin in eine Aerosilmatrix als Trägersubstanz bewirkt keine signifikante Veränderung der biologischen Verfügbarkeit gegenüber dem β -Acetyldigoxin. In alkalischem Medium wird

die Acetylgruppe aus der β -Position in die α -Position verlagert. Diese Isomerisierung führt zu einer Abnahme der biologischen Verfügbarkeit bei solchen Kombinationspräparaten, die β -Acetyldigoxin und hygroskopische Salze des Kalium-Magnesium-Aspartats (z.B. Gladixol®) enthalten. Nach Abisolierung des β -Acetyldigoxinanteils vom Kalium-Magnesium-Aspartat in der Tablette wird eine dem Monopräparat (Novodigal®) vergleichbare biologische Verfügbarkeit erreicht und damit auch eine gleiche therapeutische Äquivalenz. Die Untersuchungen zeigen, daß die biologische Verfügbarkeit entscheidend von den physiko-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes und seiner galenischen Zubereitung beeinflußt werden kann.

Schlüsselwörter: α -Acetyldigoxin — β -Acetyldigoxin — Isomerisierung — Biologische Verfügbarkeit — In vivo Methode — In vitro Methode.

Einleitung

Für die Therapie der Herzinsuffizienz mit Digoxin und verwandten Verbindungen ist die therapeutische Äquivalenz der Präparate eine unabdingbare Forderung an die Hersteller. Bei der Fülle der in Deutschland vertriebenen Präparate sollte sowohl die qualitative wie quantitative Gleichwertigkeit der Kombinationen bezüglich der Monopräparate als auch die chemische Stabilität solcher Kombinationspräparate nachgewiesen werden [13]. Für Digoxin und seine verschiedenen Kombinationen kann die biologische Verfügbarkeit und therapeutische Äquivalenz als gesichert angenommen werden [10, 13]. Problematisch aber sind Kombinationen mit dem relativ instabilen β -Acetylderivat des Digoxins, die gleichzeitig das hygroskopische, alkalisch reagierende Salz des Kalium-

* Mit Unterstützung des Ministeriums für Jugend, Familie und Gesundheit

Magnesium-Aspartats in einer Mischung enthalten (z.B. Lani-Longoral®, Gladixol®). Bei feuchter Lagerung und alkalischem Milieu kann eine allmähliche Umlagerung der Acetylgruppe aus ihrer β -Position in die α -Position stattfinden, die zu einer Abnahme der biologischen Verfügbarkeit solcher Kombinationen gegenüber dem stabilen Monopräparat Novodigal® [12] führen kann.

Die einzig sichere Aussage über die biologische Verfügbarkeit erhält man aus dem in-vivo-Versuch. Unser Hauptaugenmerk galt daher der Frage, ob sich die Acetylderivate des Digoxins in ihrer Verfügbarkeit unterscheiden und wenn ja, welche Diskrepanzen sich in der Verfügbarkeit bei Isomerisierung in Gegenwart von inkompatiblen Salzen ergeben.

Methodik

Folgende Digoxinspezialitäten standen zur Verfügung:

1. Novodigal®-Tabletten, Chargen-Nr.: 213392 und 304070, deklarierter β -Acetyldigoxingehalt 0,2 mg.

Novodigal®-Ampullen, deklarierter Digoxingehalt 0,25 mg, zur Registrierung angemeldet.

2. Dioxanin®-Tabletten, Charge-Nr.: 204561, deklarierter α -Acetyldigoxingehalt 0,2 mg.

Dioxanin® „neu“-Tabletten (AAD/D), Charge-Nr.: 50617, deklarierter α -Acetyldigoxingehalt 0,2 mg.

3. Gladixol®-Tabletten, Charge-Nr.: 4 C 59, deklarierter β -Acetyldigoxingehalt 0,1 mg. Mono-Kalium-D, L-aspartat 175 mg, mono-Magnesium-D, L-aspartat 175 mg.

Gladixol® „neu“-Tabletten, Charge-Nr.: GF 1663, deklarierter β -Acetyldigoxingehalt 0,1 mg. Mono-Kalium-D, L-aspartat 175 mg, mono-Magnesium-D, L-aspartat 175 mg.

In-vitro gewonnene, analytische Daten wie der spektralfluorimetrisch gemessene Gesamtglykosidgehalt dieser Tabletten, ihre Isomerisierung (in K/Na-Phosphatpuffer, pH 7,4, 37° C) und die Lösungsgeschwindigkeit des Glykosids (dissolution time) in künstlichem Magen- bzw. Darmsaft (nach Vorschrift der USP XVIII) sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Die Untersuchungen zur biologischen Verfügbarkeit wurden an freiwilligen Versuchspersonen beiderlei Geschlechts im Alter von 20–30 Jahren mit einem Körpergewicht von 60–75 kg durchgeführt. Jeder Proband wurde vor Beginn der Untersuchung genau über die Art und den Zweck der Versuchsreihe und über Nebenwirkungen der Medikamente aufgeklärt. In allen Fällen bestanden keine klinisch-chemischen Hinweise auf eine Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion.

Einmalige Glykosidapplikation

4 Versuchspersonen erhielten morgens nüchtern je 0,5 mg β -Acetyldigoxin (Novodigal®, Charge-Nr. 304070) per os. Nach 14-tägigem Zeitintervall erfolgte dieselbe Digoxinmedikation (0,5 mg) in Form des α -Acetyldigoxin (Dioxanin®, Charge-Nr.: 204561) per os. 4 h nach der jeweiligen Glykosideinnahme nahmen die Probanden ihre erste Mahlzeit ein. Jeweils vor und 15, 30, 45, 60, 90 min und 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12 und 24 h nach der Glykosidgabe wurden 6 ml venöses Blut entnommen. Nach Zentrifugation des heparinierten Blutes wurden je 2 mal 1 ml Plasma abpipettiert und bei –20° C bis zur Bestimmung aufbewahrt.

Tabelle 1. Glykosidgehalt, prozentualer Anteil von β - und α -Acetyldigoxin und Lösungsgeschwindigkeit von Präparaten mit acetyliertem Digoxin

Präparat	Gehalt (mg)	β -Acetyldigoxin (%)	α -Acetyldigoxin (%)	Lösungsgeschwindigkeit in %/min
Novodigal® (Charge-Nr. 304070)	0,1965	93,0	7,0	92/15
Dioxanin® (Charge-Nr. 204561)	0,1790	11,4	88,6	91/15
Dioxanin „neu“ (AAD/D; Charge-Nr. 50617)	0,1960	2,8	94,8	74/15
Gladixol® (Charge-Nr. 4C 59)	0,1010	70,0	30,0	9/15
Gladixol® „neu“ (Charge-Nr. GF 1663)	0,1018	98,1	1,9	83/10

In einem zweiten Versuch erhielten 5 gesunde Versuchspersonen einmalig in einem Zeitabstand von je 14 Tagen nacheinander 0,5 mg Digoxin mit physiologischer Kochsalzlösung auf 10 ml verdünnt über 2 min intravenös injiziert (Novodigal®), 0,5 mg α -Acetyldigoxin per os (Dioxanin®, Charge-Nr.: 204561) und 0,5 mg α -Acetyldigoxin per os in Form der AAD/D-Tabletten (Charge-Nr.: 50617). Die AAD/D-Tabletten unterschieden sich von den handelsüblichen Dioxanin®-Tabletten in ihrer galenischen Zubereitung, indem das α -Acetyldigoxin auf Aerosil aufgezogen war. Die Abfolge war randomisiert. Von jedem Probanden wurde nach der Applikation des Pharmakons der Harn in 24 h-Portionen über 6 Tage gesammelt. Nach der Volumenbestimmung jeder Portion wurde ein Aliquot entnommen und bis zur Analyse bei –20° C aufbewahrt.

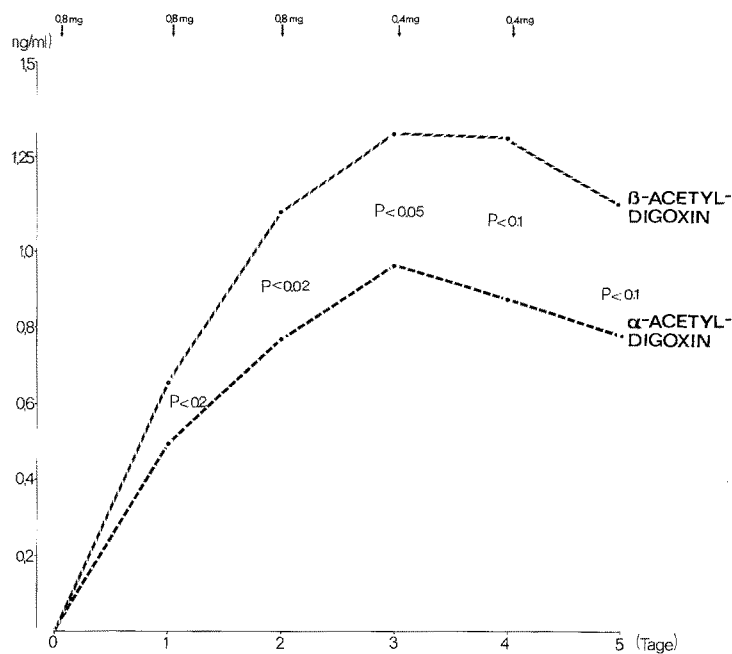
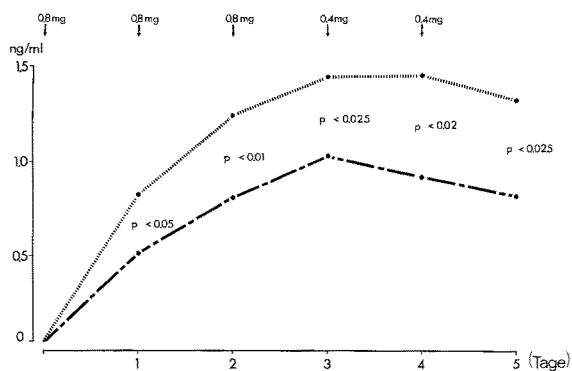
Mehrmalige Glykosidapplikation

6 Versuchspersonen erhielten morgens nach dem Frühstück per os je 0,8 mg β -Acetyldigoxin (Novodigal®, Charge-Nr.: 304070) an 3 aufeinanderfolgenden Tagen und anschließend je 0,4 mg des gleichen Glykosids an 2 weiteren Tagen. Nach 14-tägigem Zeitintervall, während dem keine Medikamente eingenommen wurden, erfolgte in gleicher Dosierung die Medikation mit α -Acetyldigoxin (Dioxanin®, Charge-Nr. 204561). Nach dem gleichen Dosierungsschema wurden 6 weitere Probanden im „cross over“ 0,8 mg bzw. 0,4 mg β -Acetyldigoxin (Novodigal®, Charge-Nr.: 213392) und 0,8 mg bzw. 0,4 mg β -Acetyldigoxin in Form des Gladixol® (Charge-Nr.: 4 C 59) verabfolgt. — In beiden Versuchsreihen wurden jeweils vor und 24 h nach der letzten Digoxineinnahme 6 ml Blut entnommen. Mit dem Blut wurde ebenso verfahren wie oben beschrieben.

Zur langsamen Aufsättigung wurde 5 Versuchspersonen im „cross over“ täglich zur gleichen Zeit über 14 Tage 0,5 mg Digoxin (Novodigal®) mit physiologischer Kochsalzlösung auf 10 ml verdünnt über 2 min intravenös injiziert. Nach einer Zeitspanne von 4 Wochen erhielten dieselben Probanden 0,5 mg β -Acetyldigoxin in Form von 5 Tabletten Gladixol® der neuen Charge GF 1663 täglich ebenfalls über 14 Tage. Bei dieser neuen galenischen Zubereitung war das β -Acetyldigoxin streng vom Kalium-Magnesium-Aspartat getrennt. Jeweils vor und 24 h nach jeder Glykosideinnahme erfolgten Blutentnahmen. Darüber hinaus wurde vom 1.–

Tabelle 2. Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{\max}), maximale Plasmakonzentration (c_{\max}) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve (FA) von 0–24 h nach einmaliger oraler Gabe von je 0,5 mg Novodigal® (N) und Dioxanin® (D) an 4 gesunde Versuchspersonen. (Gepaarte Versuchsanordnung)

	C.N.		V.G.		N.T.		B.E.		$\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$	
	N	D	N	D	N	D	N	D	N	D
t_{\max} (h)	1,5	0,75	1,0	0,75	0,75	0,75	1,0	0,75	1,1	0,75
c_{\max} (ng/ml)	2,36	1,71	2,36	2,59	2,75	2,42	3,15	3,58	2,66 \pm 0,19	2,58 \pm 0,39 (N.S.)
FA (ng/ml \times h)	15,9	9,5	13,2	12,0	16,1	8,6	17,4	13,7	15,65 \pm 0,88	10,95 \pm 1,17 ($p < 0,05$)

**Abb. 1.** Mittlere Digoxinplasmakonzentrationen bei 6 gesunden Versuchspersonen nach oraler Gabe von je 0,8 mg β -Acetyldigoxin (Novodigal®, 304070) und α -Acetyldigoxin (Dioxanin®, 204561) an 3 aufeinanderfolgenden Tagen und je 0,4 mg an 2 weiteren Tagen. Gepaarte Versuchsanordnung)**Abb. 2.** Mittlere Digoxinplasmakonzentrationen von 2 β -Acetyldigoxinpräparaten (Zusammensetzung s. Methodik) bei 6 gesunden Versuchspersonen nach oraler Gabe von je 0,8 mg Novodigal® (213392) und Glädixol® (4C59) an 3 aufeinanderfolgenden Tagen und je 0,4 mg an 2 weiteren Tagen. (Gepaarte Versuchsanordnung)

14 Tag für jede Versuchsreihe die Urinmenge von jeder Versuchsperson gesammelt, nach gründlichem Mischen das Volumen bestimmt und ein Aliquot bei -20°C aufbewahrt.

Glykosid – Konzentrationsbestimmung

Die Bestimmung der Digoxinkonzentration im Plasma erfolgte radioimmunologisch nach dem von Larbig und Kochsiek [7] angegebenen Verfahren. Die Bindungskapazität des Kaninchen-Antikörpers betrug bei einer Endverdünnung von 1:140000 50%, die spezifische Aktivität von ^3H -Digoxin (NEN, Boston) 8 Ci/mmol. Untere Nachweisgrenze der Methode im Plasma: 0,2 ng/ml. Die Analyse der Urinproben erfolgten ebenfalls radioimmunologisch. Vor der Bestimmung wurden die Proben im Verhältnis 1:100 mit Pufferlösung verdünnt. Ein Digoxin-Scheinwert ließ sich bei der gewählten Verdünnung in digoxinfreiem Urin nicht feststellen. Die Herstellung der Eichreihe erfolgte unter Verwendung der Pufferlösung. Im weiteren war die Ermittlung der Glykosidkonzentration im Urin der Bestimmung im Plasma analog. Unter Berücksichtigung der

Tabelle 3. Kumulative Glykosidausscheidung im Harn über 6 Tage nach einmaliger i.v. Gabe von 0,5 mg β -Acetyldigoxin (Novodigal®) und nach einmaliger p.o. Gabe von je 0,5 mg von 2 galenischen Zubereitungen des α -Acetyldigoxins (Dioxanin® und Dioxanin „neu“). (Gepaarte Versuchsanordnung)

Tage	Novodigal® i.v. $\mu\text{g} \pm \text{S.D.}$	Dioxanin® p.o. (204561) $\mu\text{g} \pm \text{S.D.}$	Dioxanin „neu“ p.o. (50617) $\mu\text{g} \pm \text{S.D.}$
1	157 \pm 11	75 \pm 7	90 \pm 23
2	61 \pm 9	43 \pm 12	46 \pm 11
3	43 \pm 8	30 \pm 2	30 \pm 6
4	26 \pm 8	23 \pm 4	24 \pm 4
5	19 \pm 11	17 \pm 6	14 \pm 5
6	11 \pm 7	9 \pm 4	11 \pm 2
Digoxin- Gesamtausscheidung im Urin (μg)	317 \pm 34	197 \pm 22	216 \pm 42
Variationskoeffizient	10,9%	11,1%	19,5%
Biologische Verfügbarkeit	100%	62%	68%

entsprechenden Harnvolumina wurden die über 6 und 14 Tage mit dem Urin ausgeschiedenen Glykosidmengen errechnet. Untere Nachweisgrenze der Methode im Urin: 5 $\mu\text{g/l}$ [8].

Die statistische Analyse der Daten wurde mit Hilfe des Student-t-Tests für gepaarte Proben durchgeführt, wobei eine Irrtums-

wahrscheinlichkeit von $p=5\%$ zugelassen wurde. Die Bestimmung der Flächen unter den Konzentrations-Zeit-Kurven erfolgte mittels eines Polarplanimeters.

Ergebnisse

1. Relative biologische Verfügbarkeit von Dioxanin® und Gladixol® mit Novodigal® als Referenzsubstanz

Maximale Digoxinkonzentrationen im Plasma werden bei 4 Versuchspersonen nach oraler Applikation von 0,5 mg Novodigal® nach 60 min mit 2,66 ng/ml und nach Applikation von 0,5 mg Dioxanin® nach 45 min mit 2,58 ng/ml erreicht (Tabelle 2).

Der Flächenvergleich der Konzentrationskurven von 0–24 h ergibt für Dioxanin® eine relative Verfügbarkeit von 70%. Ganz analog ergeben sich niedrigere Glykosidkonzentrationen nach Dioxanin® im Plasma, wenn beide Glykoside an 4 Versuchspersonen repetiert verabfolgt werden. Die Differenz der Konzentrationen beträgt am 3. Tag nach täglicher Gabe von je 0,8 mg Novodigal® und Dioxanin® maximal 0,4 ng/ml und bei Dosisreduzierung auf je 0,4 mg am 5. Tag 0,35 ng/ml (Abb. 1). Den Plasmaspiegeln entsprechend liegt die relative biologische Verfügbarkeit

Tabelle 4. Glykosidkonzentrationen im Plasma und kumulative Glykosidausscheidung im Harn bei 5 gesunden Versuchspersonen. Tägliche Gabe von je 0,5 mg Novodigal® i.v. und Gladixol® „neu“ p.o. über 14 Tage. (Gepaarte Versuchsanordnung)

Tage	Novodigal® i.v. ng/ml \pm S.D.	Gladixol® „neu“ p.o. (GF 1663) ng/ml \pm S.D.
1	0,48 \pm 0,13	0,45 \pm 0,10
2	0,77 \pm 0,18	0,79 \pm 0,20
3	1,09 \pm 0,18	0,77 \pm 0,11
4	1,14 \pm 0,28	0,88 \pm 0,12
5	1,25 \pm 0,21	1,11 \pm 0,21
6	1,25 \pm 0,22	1,02 \pm 0,22
7	1,33 \pm 0,10	1,04 \pm 0,16
8	1,25 \pm 0,18	1,10 \pm 0,24
9	1,28 \pm 0,05	1,02 \pm 0,16
10	1,32 \pm 0,21	1,02 \pm 0,18
11	1,36 \pm 0,28	1,14 \pm 0,21
12	1,37 \pm 0,36	0,99 \pm 0,21
13	1,51 \pm 0,28	1,18 \pm 0,13
14	1,47 \pm 0,28	0,99 \pm 0,22
Digoxin-konzentration im Fließgleichgewicht (6. – 14. Tag)	1,35 \pm 0,23 (VK 17,0%)	1,06 \pm 0,19 VK 17,7%)
Digoxin-Gesamt- ausscheidung im Urin (μg) (1. – 14. Tag)	3654 \pm 558 (VK 15,2%)	2727 \pm 217 (VK 7,9%)
Biologische Verfügbarkeit	100%	79%

von Dioxanin® auch bei mittelschneller Sättigung bei etwa 70%. Abbildung 2 zeigt die Glykosidkonzentrationen im Plasma von 6 Versuchspersonen, die bei Einlegen eines 14tägigen glykosidfreien Intervalls an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 0,8 mg Novodigal® und Gladixol® und je 0,4 mg der beiden Präparate an zwei weiteren Tagen erhielten. Diese zur Zeit der Untersuchungen im Handel erhältlichen Gladixol®-Tabletten hatten entgegen der Deklaration einen α -Acetyldigoxinanteil von 30%. Wie zu erwarten war, ergab sich eine eindeutige Dissoziation der Konzentrationskurven entsprechend einer relativen Verfügbarkeit der Gladixol®-Tabletten von etwa 70% gegenüber dem nur in Spuren mit α -Acetyldigoxin verunreinigten Monopräparat Novodigal®.

2. Absolute biologische Verfügbarkeit von Dioxanin „alt“, Dioxanin „neu“ und Gladixol „neu“

Es ist bekannt, daß die biologische Verfügbarkeit von Digoxin durch Inkorporierung in eine Aerosilmatrix ganz erheblich verbessert werden kann [13]. Derartige Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit durch eine analoge Änderung der Galenik ließen sich bei der neuen Charge (50617) von Dioxanin-Tabletten nicht feststellen. Im Vergleich zu dem auf dem Markt befindlichen Dioxanin® (Charge-Nr.: 204561) stieg die absolute Verfügbarkeit, gemessen mit Hilfe der kumulativen Glykosidausscheidung im Harn über 6 Tage nach einmaliger Applikation, nur geringfügig von 62% auf 68% bei der neuen Formulierung an (Tabelle 3).

Diskussionen über die biologische Verfügbarkeit von Herzglykosiden setzen immer herstellungsabhängige Faktoren wie z.B. die Stabilität des Glykosids in der galenischen Zubereitung voraus. Eine Instabilität kann zu Dosierungsungenauigkeiten bei solchen Präparaten führen, die β -Acetyldigoxin und die alkalisch reagierenden Salze des Kalium-Magnesium-Aspartats in einer Mischung enthalten. Für Gladixol® wurde inzwischen die „Content uniformity“ erbracht. Die neue Formulierung verhindert durch Abisolierung des β -Acetyldigoxin vom Kalium-Magnesium-Aspartat eine Umwandlung in α -Acetyldigoxin. Die Prüfung der biologischen Verfügbarkeit mit Hilfe der „steady-state“-Konzentrationen von Digoxin im Plasma sowie der kumulativen Digoxinausscheidung im Harn (Tabelle 4) bestätigte die erfolgreiche Änderung der Galenik. Mit 75% – 79% ist die Verfügbarkeit von β -Acetyldigoxin im Gladixol® dem β -Acetyldigoxin von Novodigal® vergleichbar und damit auch in der Anwendung dem Monopräparat therapeutisch äquivalent.

Diskussion

Die biologische Verfügbarkeit von β - und α -Acetyldigoxin in wässrig-alkoholischen Lösungen ist nahezu identisch, da beide Glykoside in einem solchen Medium eine optimale molekulardisperse Verteilung erreichen [11, 13]. Hingegen ergibt der Vergleich der Glykosidkonzentrationen im Plasma und der kumulativen Glykosidausscheidung im Harn nach einmaliger und repetierter oraler Applikation von Novodigal® und Dioxanin® eine relative biologische Verfügbarkeit von Dioxanin von etwa 70%. Die Ursachen dieser unterschiedlichen Verfügbarkeit nach oraler Gabe der beiden Glykoside sollten daher zunächst in der galenischen Zubereitung zu suchen sein. Bei Anwendung fester Arzneiformen von Digitalisglykosiden muß das wenig polare Glykosid erst in Lösung gehen, bevor es aufgenommen werden kann. Die Lösungsgeschwindigkeit selbst kann modifiziert werden. Mikronisiertes Digoxin wird umso schneller resorbiert, je feiner der Zerteilungsgrad, je größer also die Gesamtoberfläche der Digoxinpartikel ist [3, 4, 14]. Eine weitere Steigerung der Resorptionsquote kann durch Bildung eines Copräzipitates von Digoxin und Polyvinylpyrrolidon, durch Inkorporierung von Digoxin in eine Aerosilmatrix als Trägersubstanz [13] und ferner durch Lösungsvermittlung von Digoxin in Polyäthylenglycol und Propylenglykol [2, 9] erzielt werden, wobei letztere Zubereitung in Form von Weichgelatinekapseln verabfolgt werden kann.

Diese experimentellen Ergebnisse lassen sich jedoch nicht auf die Resorption des Acetylesters des Digoxins übertragen und damit zu einer universell gültigen Hypothese vereinen, nach der die Vergrößerung der Gesamtoberfläche der Digoxinpartikel der entscheidende Faktor für die Lösungsgeschwindigkeit und damit für die Resorption darstellt. Bei optimalen Zerfallszeiten von 2 – 4 min ist β - und α -Acetyldigoxin aus Novodigal®- und Dioxanin®-Tabletten in vitro nach 15 min zu mehr als 90% in Lösung gegangen. Eine ähnlich hohe Freisetzung von α -Acetyldigoxin erfolgte aus einer Aerosilmatrix (AAD/D Versuchscharge). Trotz hoher Lösungsgeschwindigkeit von Novodigal® und Dioxanin® (Charge 204561 und 50617) liegt aber die absolute Verfügbarkeit von Dioxanin®-Tabletten mit 62 und 68% deutlich niedriger als die von Novodigal®-Tabletten mit 80 – 85% [1, 13].

Wie aus diesen Untersuchungen überzeugend hervorgeht, sind die bisher üblichen und auch weiterhin notwendigen Testverfahren wie Zerfallszeitbestimmung und Freisetzungsgeschwindigkeit kein Ersatz für die Ermittlung der biologischen Verfügbarkeit in vivo. Offensichtlich werden mit der in vitro Methode ein oder mehrere physiologische Faktoren nicht erfaßt. So wäre möglich, daß im physiologischen Me-

dium die molekulare Dispersion von Digoxin nicht das gleiche Ausmaß aufzeigt wie in dem in vitro Versuch.

Neben der unterschiedlichen Kristallform des α -Acetyldigoxin und des β -Acetyldigoxin ist die Unbeständigkeit des Acetylesters für die biologische Verfügbarkeit und die klinische Wirksamkeit wichtig. Die Acetylgruppe wird aus der β -Position in die α -Position verlagert [5, 15]. Da das Gleichgewicht dieser Reaktion auf der Seite des α -Acetyldigoxin liegt, ist die Isomerisierung praktisch nur für das β -Acetyldigoxin von klinischer Bedeutung. In frisch angesetzten Lösungen von β -Acetyldigoxin steigt bei 4° C der α -Acetyldigoxinanteil von 4% innerhalb von 28 Tagen auf 23% an. Dagegen bleibt bei gleicher Versuchsanordnung der β -Acetyldigoxinanteil einer α -acetylhaltigen Lösung mit 6% über den gesamten Zeitraum nahezu konstant [6]. Eine Erhöhung des pH-Wertes der Lösung oder auch ihre Erwärmung führt zu einer weiteren Steigerung dieser Umlagerungsvorgänge. Diese Isomerisierung ist für die Bioäquivalenz solcher Präparate, die β -Acetyldigoxin und hygroskopische Salze des Kalium-Magnesium-Aspartat enthalten, von erheblicher Bedeutung. Da der Gehalt an β -Acetyldigoxin im Gladixol® (4C 59) und Lani-Longoral® nicht dem angegebenen Inhalt entspricht, sondern diese Arzneimittel bis zu 50% α -Acetyldigoxin enthalten [13], ist zu vermuten, daß solche Kombinationspräparate keine Garantie für eine biologische und therapeutische Gleichwertigkeit bieten. Die Inkompatibilität von β -Acetyldigoxin und Kalium-Magnesium-Aspartat ist bislang nur beim Gladixol® behoben worden. Bei der seit einigen Monaten auf dem Markt befindlichen Gladixolcharge (GF 1663) ist der β -Acetyldigoxinanteil streng vom Kalium-Magnesium-Aspartat getrennt worden. Diese Charge weist die gleiche biologische Verfügbarkeit wie das Monopräparat und somit die Voraussetzung gleicher therapeutischer Äquivalenz auf.

Literatur

1. Flasch, H.: Die biologische Verfügbarkeit von β -Acetyldigoxin und Digoxin. *Klin. Wschr.* **53**, 873 (1975)
2. Johnson, B.F., Jones, G., Sabey, G.A., Dartford, U.K.: Comparative pharmacokinetics of β -methyl-digoxin and digoxin administered as tablets or encapsulated solution. *Brit. J. clin. Pharmacol.* **3**, 349 (1976)
3. Jounela, A.J., Sothmann, A.: Bioavailability of digoxin. *Lancet* **I**, 202 (1973)
4. Jounela, A.J., Pentikäinen, P.J., Sothmann, A.: Effect of particle size on the bioavailability of digoxin. *Europ. J. clin. Pharmacol.* **8**, 365 (1975)
5. Kaiser, F., Schaumann, W.: Stoffwechsel von Derivaten des Helveticosids und Helveticosols. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. exp. Path.* **262**, 87 (1969)
6. Kuhlmann, J., Abshagen, U., Rietbrock, N.: Cleavage of glycosidic bonds of digoxin and derivatives as function of pH and time. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **276**, 149 (1973)
7. Larbig, D., Kochsiek, K.: Radioimmunchemische Bestimmung von Digoxin im menschlichen Serum. *Klin. Wschr.* **49**, 1031 (1971)
8. Maertin, K., Rietbrock, N.: Radioimmunologische Bestimmung von Digoxin im Urin. *Klin. Wschr.* (1977), im Druck
9. Mallis, I., Schmidt, D.H., Lindenbaum, J.: Superior bioavailability of digoxin solution in capsules. *Clin. Pharmacol. Ther.* **18**, 761 (1975)
10. Ochs, H., Bodem, G., Dengler, H.J.: Die biologische Verfügbarkeit von Digoxin aus Kombinationspräparaten. *Klin. Wschr.* **52**, 637 (1974)
11. Rietbrock, N., Abshagen, U.: Stoffwechsel und Pharmakokinetik der Lanataglykoside beim Menschen. *Dtsch. med. Wschr.* **98**, 117 (1973)
12. Rietbrock, N., Kuhlmann, J.: Isomerisation of β -Acetyldigoxin in a buffered alkaline solution. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **279**, 413 (1973)
13. Rietbrock, N.: Therapeutische Gleichwertigkeit und Ungleichwertigkeit chemisch identischer Stoffe. *Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.)* **26**, 135 (1976)
14. Shaw, T.R.D., Carless, J.E., Howard, M.R., Raymond, K.: Particle size and absorption of digoxin. *Lancet* **II**, 209 (1973)
15. Stoll, A., Kreis, W.: Acetyldigitoxin, Acetylgitoxin und Acetyldigoxin. *Helv. chim. Acta* **17**, 592 (1934)

Prof. Dr. N. Rietbrock
Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Hindenburgdamm 30
D-1000 Berlin 45