

# 1 Einleitung

## 1.1 Löslichkeits- und Bioverfügbarkeitsprobleme

Die Entdeckung neuer Wirkstoffe während der vergangenen Jahrzehnte zeichnete sich durch den Einsatz neuer Technologien aus. Zu diesen Methoden gehörten hauptsächlich die kombinatorische Chemie und das High-Throughput-Screening. Mit diesen beiden Technologien war und ist es bis heute möglich, innerhalb kurzer Zeit, eine große Menge neuer und bereits bekannter Moleküle hinsichtlich ihrer Wirksamkeit an verschiedensten pharmakologischen Zielstrukturen (Rezeptoren und Enzyme) zu untersuchen. Die kombinatorische Chemie und das High-Throughput-Screening führten zu einem rasanten Fortschritt bei der Entdeckung neuer, pharmakologisch wirksamer Moleküle. Die neu entdeckten Substanzen sind jedoch zunehmend lipophil und besitzen ein relativ hohes Molekulargewicht (MW) und einen hohen Schmelzpunkt, was wiederum mit einer sehr schlechten Wasserlöslichkeit und somit auch einer geringen Löslichkeit in physiologischen Flüssigkeiten einhergeht (Yalkowsky 1981; Lipinski 2000). Die ungünstigen physikochemischen Eigenschaften (z.B.: geringe Löslichkeit in wässrigen Medien und hoher LogP-Wert) der neuen Moleküle resultieren unter Anderem aus der experimentellen Durchführung der Methoden zur Wirkstofffindung. Diese finden in wässrigen Verdünnungen organischer Lösungsmittel statt, was verdeutlicht, dass die Löslichkeit dieser Substanzen in wässrigen Medien zu diesem Zeitpunkt in der Erforschung neuer Wirkstoffstrukturen eine eher untergeordnete Rolle spielt. Zur besseren Systematisierung von Wirkstoffen nach deren physikochemischen Eigenschaften (Löslichkeit in wässrigen Medien und Permeabilität durch Membranen), wurde 1995 das Biopharmaceutics Classification System (BCS) eingeführt (Amidon et al. 1995). Dieses System klassifiziert Wirkstoffe anhand ihrer, für die Resorption im menschlichen Gastrointestinaltrakt wichtigsten Eigenschaften in vier Klassen: zum Einen nach der Löslichkeit in wässrigen Medien und zum Anderen nach deren Permeabilität durch physiologische Membranen, den so genannten BCS-Klassen I - IV (siehe Abbildung 1-1).

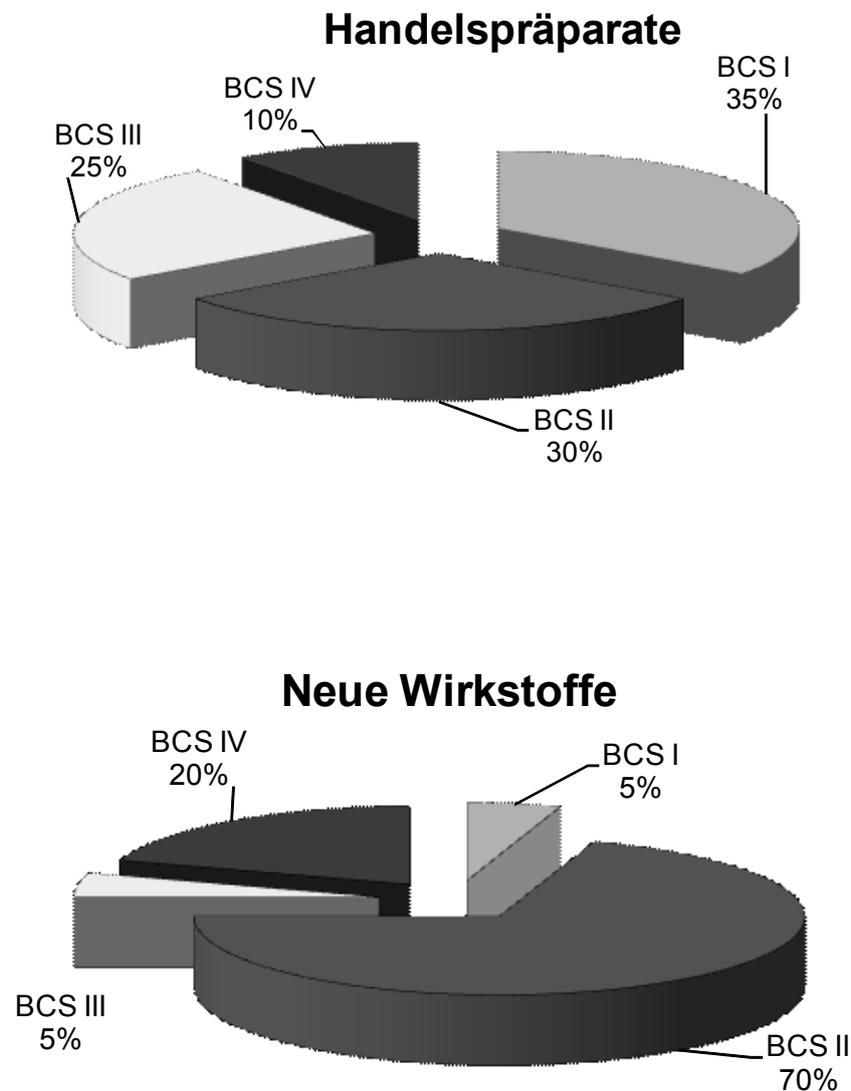
<b>Klasse I</b> <i>Gute Löslichkeit</i> <i>Gute Permeabilität</i>	<b>Klasse II</b> <i>Schlechte Löslichkeit</i> <i>Gute Permeabilität</i>
<b>Klasse III</b> <i>Gute Löslichkeit</i> <i>Schlechte Permeabilität</i>	<b>Klasse IV</b> <i>Schlechte Löslichkeit</i> <i>Schlechte Permeabilität</i>

Abbildung 1-1: Schematische Darstellung der BCS-Klassen

Die Löslichkeit der Arzneistoffe im Rahmen der BCS-Klassifizierung wird wie folgt definiert: Als gut löslich werden Arzneistoffe eingestuft, wenn sich deren höchste Einzeldosis in maximal 250 ml von wässrigen Medien mit drei verschiedenen pH-Werten innerhalb des pH-Bereiches von 1,0 - 7,5 löst. Als gut permeabel gilt eine Substanz, wenn eine Dosis dieser Substanz zu mindestens 90% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wird (FDA 2000).

Gerade die schlechte Löslichkeit in wässrigen Medien stellt bei Wirkstoffen der BCS Klasse II, welche aufgrund ihrer Lipophilie über eine gute Permeabilität durch biologische Membranen verfügen, oft den limitierenden Faktor in Bezug auf die Bioverfügbarkeit dieser Moleküle dar. Daher könnte allein durch die Verbesserung der Löslichkeit der Wirkstoffe der BCS Klasse II deren Bioverfügbarkeit enorm gesteigert werden. Eine Verbesserung der Bioverfügbarkeit könnte wiederum zu einer gesteigerten Wirkung und daraus folgend zu einer Dosisverringerung führen, was mit einer Kostenreduktion einhergehen würde. Des Weiteren könnte durch die Verbesserung der Löslichkeit der BCS-Klasse II Substanzen deren individuelle Variabilität in ihrer Bioverfügbarkeit verringert werden und unter Umständen ein durch Nahrungsaufnahme beeinflusster Effekt auf die Bioverfügbarkeit reduziert und im besten Falle gar eliminiert werden. Dies würde wiederum in einer gesteigerten Patientencompliance resultieren, da die Medikamenteneinnahme unabhängig von der Nahrungsaufnahme wäre. Wie groß die

Notwendigkeit der Löslichkeitsverbesserung ist, soll an Hand der folgenden Abbildung verdeutlicht werden.



**Abbildung 1-2: BCS Klassifizierung von handelsüblichen- und neu entdeckten Wirkstoffen nach der BCS-Klassifizierung (Benet 2006)**

Abbildung 1-2 zeigt, dass sich der Anteil der neu entwickelten Wirkstoffe, welche aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften den BCS-Klassen II und IV angehören (90%) im Vergleich zu den bereits auf dem Markt befindlichen Wirkstoffen (40%), deutlich erhöhte. Aus diesem Grund kommt den Methoden der Löslichkeitsverbesserung

eine immense Bedeutung zu und diese rücken immer weiter in den Fokus der galenischen Entwicklung neuer Darreichungsformen. Auf diesem Gebiet haben sich in den vergangenen Jahrzehnten, getrieben durch den technologischen Fortschritt, bereits einige Methoden etabliert. Tabelle 1-1 zeigt im Überblick die wichtigsten Methoden, mit denen die Löslichkeit von schwer löslichen Substanzen verbessert werden kann.

**Tabelle 1-1: Übersicht über Methoden zur Löslichkeitsverbesserung von Wirkstoffen**

Methoden zur Löslichkeitsverbesserung
- Kristallmodifikationen
- Salzbildung
- Sprüh- oder Gefriertrocknung
- Partikelgrößenreduktion
- Mikronisierung
- Nanonisierung
- Zusatz von Lösungsvermittlern/Solventien
- Wasserstrukturbrecher
- Einschlussverbindung durch Cyclodextrine
- Surfactants
- Lipidformulierungen
- Feste Dispersionen / Lösungen

Bereits durch einfache technologische Verfahren, wie zum Beispiel das Vermahlen von Wirkstoffen und die dabei erzielte Partikelgrößenreduktion (siehe Kapitel 1.2), welche bis zur Nanonisierung des Wirkstoffes reichen kann, können zu einer deutlichen Verbesserung der intrinsischen Löslichkeit von Wirkstoffen führen. Eine ebenfalls etablierte Methode zur Verbesserung der Löslichkeit, sind feste Lösungen (siehe Kapitel 1.3). Insbesondere die Einführung der Schmelzextrusions - Technologie, aus welcher in den letzten Jahren einige Handelspräparate hervorgegangen sind (Leuner and Dressman 2000; Breitenbach 2002), ermöglicht eine reproduzierbare großtechnische Herstellung solcher festen Lösungen. Seit einigen Jahren gewinnen Cyclodextrine (CDs) (Loftsson and Duchene 2007) auf dem Gebiet der Löslichkeitsverbesserung immer mehr an Bedeutung (siehe Kapitel 1.5). CDs, welche eine eigene Hilfsstoffgruppe darstellen, sind  $\alpha$ -1-4 glycosidisch verknüpfte Polysaccharide. Sie sind in der Lage durch Einschlussverbindungen die Löslichkeit von Substanzen enorm zu steigern. Die nachfolgenden Abschnitte sollen die bereits kurz angesprochenen Methoden zur Verbesserung der Löslichkeit von Substanzen näher erläutern.