

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Die Arzneistoffauflösung im GI-Trakt	3
1.1.1	Einfluss der physikochemischen Eigenschaften des Arzneistoffs auf die Lösungsgeschwindigkeit	4
1.1.1.1	Lipophilie	4
1.1.1.2	Ionisierbarkeit (pK_a -Wert).....	4
1.1.1.3	Kristallform und Schmelzpunkt.....	6
1.1.2	Einfluss der physiologischen Bedingungen im GI-Trakt auf die Lösungsgeschwindigkeit	7
1.1.2.1	Volumen.....	8
1.1.2.2	pH-Wert	9
1.1.2.2.1	Der anazide Magen.....	10
1.1.2.3	Gallensalze und Lecithin	12
1.1.2.4	Nahrungsmittelbestandteile und Verdauungsprodukte	14
1.1.2.5	Gastrointestinale Motilität	15
1.1.2.5.1	Passagezeiten durch den Magen	15
1.1.2.5.2	Passagezeiten durch den Dünndarm.....	16
1.1.2.5.3	Gastrointestinale Hydrodynamik	16
1.1.2.6	Resorption durch die gastrointestinale Mucosa	16
1.2	Arzneistoffpräzipitation im GI-Trakt.....	18
1.2.1	Kristallisation und Kristallisationskinetik	20
1.2.1.1	Übersättigung	20
1.2.1.2	Kristallkeimbildung (Nukleation).....	21
1.2.1.2.1	Homogene und heterogene Kristallkeimbildung	21
1.2.1.2.2	Kinetik der Kristallkeimbildung	22
1.2.1.3	Kristallwachstum.....	23
1.2.1.4	Kristallisationsinitiation und -inhibition.....	24
1.2.2	Beispiele für eine <i>in vivo</i> Kristallisation von Arzneistoffen	26
1.2.3	Einfluss von physiologischen Parametern auf eine Präzipitation von schwachen Basen im Dünndarm	28

1.2.4	Physikalische und galenische Einflüsse auf eine Präzipitation von schwachen Basen im Dünndarm.....	29
1.2.4.1	Präzipitation bei der Verwendung von Arzneistoffsalzen	30
1.2.4.2	Präzipitation bei der Verwendung von amorphem Wirkstoff	31
1.2.4.3	Präzipitation bei der Verwendung von festen Dispersionen.....	31
1.3	Biorelevante <i>in vitro</i> Modelle zur Vorhersage des <i>in vivo</i> Verhaltens von schlecht löslichen Arzneistoffen	31
1.3.1	Das Biopharmaceutics Classification System (BCS).....	32
1.3.2	Biorelevante Dissolution Tests zur Vorhersage der <i>in vivo</i> Performance von schlecht löslichen Arzneistoffen.....	33
1.3.2.1	Biorelevante Dissolutiontests für neutrale und azide Arzneistoffe	33
1.3.2.2	Biorelevante Dissolutiontests für basische Arzneistoffe.....	33
1.3.3	Das Transfer-Modell zur Vorhersage der Präzipitation beim Übergang in den Dünndarm	35
1.4	Zielsetzung.....	37
2	MATERIALIEN UND METHODEN.....	41
2.1	Materialien.....	41
2.1.1	Modellarzneistoff BIXX.....	41
2.1.2	BIXX-Formulierungen.....	41
2.1.3	Chemikalien.....	42
2.1.4	Zusammensetzung der Medien für Löslichkeits-, Freisetzungs- und Transferuntersuchungen	43
2.1.4.1	Medien für Löslichkeitsexperimente	43
2.1.4.2	Medien für Freisetzungs- und Transferexperimente	46
2.2	Methoden.....	46
2.2.1	HPLC-Systeme für die Analytik.....	46
2.2.2	HPLC-Analytik von BIXX.....	47
2.2.3	Löslichkeitsuntersuchungen.....	48
2.2.4	Stabilitätsuntersuchungen von BIXX.....	48
2.2.5	Zerfallstests	49
2.2.6	Freisetzungsuntersuchungen.....	49

2.2.7	Das Anazid-Modell zur Vorhersage der <i>in vivo</i> Performance bei erhöhtem pH-Wert im Magen	50
2.2.8	Übergangsexperimente mit dem Transfer-Modell	50
2.2.8.1	Transfereexperimente mit reinem BIXX Arzneistoff	51
2.2.8.2	Transfereexperimente mit den BIXX Formulierungen	52
2.2.8.3	Änderung der Akzeptorphase bei Zufuhr von SGF_{pH2}	54
2.2.9	Charakterisierung des Präzipitates	54
2.2.9.1	Gewinnung der BIXX Präzipitate	54
2.2.9.2	Elektronenmikroskopische Untersuchungen	55
2.2.9.3	Gehaltsbestimmung des BIXX-Präzipitates	55
2.2.9.4	Differenzthermoanalyse des Präzipitates	55
2.2.9.5	Untersuchung der Lösungsgeschwindigkeit des Präzipitates	56
2.2.10	Statistische Methoden	56
2.2.11	<i>In vitro-in vivo</i> -Korrelationen (<i>IVIVC</i>)	57
2.2.11.1	<i>IVIVC</i> mit oralen Bioverfügbarkeitsdaten im anaziden Zustand	57
2.2.11.2	<i>IVIVC</i> mit oralen Bioverfügbarkeitsdaten im aziden Zustand	60
3	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	63
3.1	Biorelevante <i>in vitro</i> Untersuchungen mit BIXX Arzneistoff	63
3.1.1	Stabilität von BIXX in biorelevanten Medien	63
3.1.2	Löslichkeit von BIXX	66
3.1.2.1	Löslichkeit in Abhängigkeit des pH-Wertes	66
3.1.2.2	Löslichkeit in Abhängigkeit der Gallensalz- und Lecithinkonzentration 67	
3.1.2.3	Dosis-/Löslichkeitsverhältnis von BIXX in biorelevanten Medien	71
3.1.3	Freisetzung von BIXX in biorelevanten Medien	72
3.1.3.1	Freisetzung von BIXX in magensaftsimulierenden Medien	72
3.1.3.2	Freisetzung von BIXX in dünndarmsimulierenden Medien	74
3.1.4	Diskussion der biorelevanten Löslichkeit und Freisetzung im Hinblick auf das <i>in vivo</i> Verhalten von BIXX	76
3.1.5	Untersuchung der Präzipitation von BIXX mit dem Transfer-Modell	77
3.1.5.1	Änderung der physikochemischen Eigenschaften der Akzeptorphase während des Transfers	78
3.1.5.2	Einfluss der Hydrodynamik auf die Präzipitation von BIXX	79

3.1.5.3	Präzipitation von BIXX unter Simulation des nüchternen Zustandes im Dünndarm.....	79
3.1.5.4	Diskussion der <i>in vitro</i> Transferexperimente unter nüchternen Bedingungen im Hinblick auf das <i>in vivo</i> Verhalten von BIXX	84
3.1.5.5	Präzipitation von BIXX unter Simulation des postprandialen Zustandes im Dünndarm.....	85
3.1.5.6	Diskussion der <i>in vitro</i> Transferexperimente unter postprandialen Bedingungen im Hinblick auf das <i>in vivo</i> Verhalten von BIXX	88
3.1.6	Charakterisierung des Präzipitates	88
3.1.6.1	Beobachtungen während der Gewinnung der Präzipitate	88
3.1.6.2	Erscheinung der Präzipitate.....	90
3.1.6.3	Differenzthermoanalyse der Präzipitate	90
3.1.6.4	Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen	94
3.1.6.5	Untersuchung der Lösungsgeschwindigkeit des Präzipitates	95
3.2	Biorelevante <i>in vitro</i> Untersuchungen der BIXX Arzneiformen	98
3.2.1	Zerfallstest der Hartgelatinekapselformulierungen	99
3.2.2	<i>In vitro</i> Charakterisierung von BIXX-A-50	100
3.2.3	<i>In vitro</i> Charakterisierung von BIXX-B-50.....	103
3.2.4	<i>In vitro</i> Charakterisierung von BIXX-C-50.....	106
3.2.5	<i>In vitro</i> Charakterisierung von BIXX-D-50.....	109
3.2.6	<i>In vitro</i> Charakterisierung von BIXX-E-50.....	112
3.2.7	<i>In vitro</i> Charakterisierung von BIXX-F-50.....	115
3.2.8	<i>In vitro</i> Charakterisierung von BIXX-G-50	118
3.2.9	<i>In vitro</i> Charakterisierung von BIXX-A-150.....	121
3.2.10	<i>In vitro</i> Charakterisierung von BIXX-B-150.....	124
3.3	<i>In vitro-in vivo</i>-Korrelation (IVIVC)	127
3.3.1	Korrelation der <i>in vitro</i> Daten aus dem Anazid-Modell mit der relativen oralen Bioverfügbarkeit unter anaziden Bedingungen im Magen	127
3.3.1.1	Korrelation des Anazid-Quotienten für den Zeitraum 0-180 min mit der anaziden Bioverfügbarkeit	131
3.3.1.2	Korrelation der Anazid-Quotienten für den Zeitraum 0-60 min und 0-30 min mit der anaziden Bioverfügbarkeit	132

3.3.1.3	Korrelation der maximalen Freisetzung der BIXX Arzneiformen in Acetatpuffer pH5 und SGF_{pH2} mit der anaziden Bioverfügbarkeit.....	134
3.3.1.4	Fazit: <i>IVIVC</i> mit dem Anazid-Modell	135
3.3.2	Korrelation der <i>in vitro</i> Freisetzungs- und Transferdaten der BIXX Arzneiformen mit der relativen oralen Bioverfügbarkeit unter aziden Bedingungen im Magen.....	138
3.3.2.1	<i>IVIVC</i> mit den Freisetzungsdaten der BIXX Arzneiformen in SGF_{pH2} 139	
3.3.2.2	<i>IVIVC</i> mit den Freisetzungsdaten der BIXX Arzneiformen in FaSSIF 141	
3.3.2.3	<i>IVIVC</i> mit den Transferuntersuchungen der BIXX Arzneiformen....	143
3.3.2.4	Fazit: <i>IVIVC</i> mit dem Transfer-Modell	145
4	ZUSAMMENFASSUNG UND ABSCHLIEßENDE BEWERTUNG DER ARBEIT	147
	APPENDIX: EXPERIMENTELLE DATEN	154
	LITERATURVERZEICHNIS	167