

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Die Arzneistoffauflösung im GI-Trakt .....</b>	<b>3</b>
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
<b>1.2</b>	<b>Arzneistoffpräzipitation im GI-Trakt.....</b>	<b>18</b>
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
<b>1.3</b>	<b>Biorelevante <i>in vitro</i> Modelle zur Vorhersage des <i>in vivo</i> Verhaltens von schlecht löslichen Arzneistoffen .....</b>	<b>31</b>
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
<b>1.4</b>	<b>Zielsetzung.....</b>	<b>37</b>
<b>2</b>	<b>MATERIALIEN UND METHODEN.....</b>	<b>41</b>
<b>2.1</b>	<b>Materialien.....</b>	<b>41</b>
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
<b>2.2</b>	<b>Methoden.....</b>	<b>46</b>
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
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE UND DISKUSSION .....</b>	<b>63</b>
<b>3.1</b>	<b>Biorelevante <i>in vitro</i> Untersuchungen mit BIXX Arzneistoff .....</b>	<b>63</b>
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
<b>3.2</b>	<b>Biorelevante <i>in vitro</i> Untersuchungen der BIXX Arzneiformen .....</b>	<b>98</b>
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
<b>3.3</b>	<b><i>In vitro-in vivo</i>-Korrelation (IVIVC) .....</b>	<b>127</b>
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
<b>4</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND ABSCHLIEßENDE BEWERTUNG DER ARBEIT .....</b>	<b>147</b>
	<b>APPENDIX: EXPERIMENTELLE DATEN .....</b>	<b>154</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>167</b>