

INHALTSVERZEICHNIS

DANKSAGUNG	I
INHALTSVERZEICHNIS	II
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
1 EINLEITUNG	1
1.1 Einführung	1
1.2 Löslichkeit	3
1.2.1 Thermodynamische Betrachtung der Löslichkeit.....	3
1.2.1.1 Enthalpie	4
1.2.1.2 Entropie.....	5
1.2.1.3 Temperatur	6
1.2.1.4 LogP.....	6
1.2.1.5 Schmelzpunkt	6
1.2.2 Polymorphismus.....	6
1.2.3 pH-Wert.....	7
1.2.4 Einflussnahme auf die Löslichkeit	8
1.2.5 Berechnungsalgorithmen	10
1.2.5.1 Computerprogramme.....	11
1.2.5.1.1 WSKOWWIN	11
1.2.5.1.2 ACD/Solubility DB	11
1.2.5.1.3 Artificial Neural Network	11
1.2.5.1.4 HYBOT	11
1.2.5.1.5 ABSOLV	12
1.2.6 Methoden der Löslichkeitsmessung	12
1.2.6.1 Shake-Flask	12
1.2.6.2 Potentiometrische Titration	13
1.2.6.3 Turbidimetrie	16
1.3 Arzneistoff-Resorption unter physiologischen Bedingungen	18
1.3.1 Magen	19
1.3.2 Dünndarm	20
1.3.2.1 Freisetzung	21
1.3.2.2 Wirkstoffaufnahme.....	23
1.4 Einfluss der Gallenkomponenten auf die Resorption.....	25
1.4.1 Gallensalze	25
1.4.2 Lezithin.....	27

1.4.3	Verbesserte Resorption.....	29
1.4.4	Verschlechterte Resorption	30
1.5	Biopharmaceutics Classification System.....	31
2	ZIELSETZUNG	34
3	MATERIAL UND METHODEN	36
3.1	Materialien.....	36
3.1.1	Untersuchungssubstanzen.....	36
3.1.1.1	Substanzauswahl.....	36
3.1.1.2	Physikochemische Eigenschaften	37
3.1.1.3	Verwendete Chargen.....	38
3.1.1.4	Struktur der Untersuchungssubstanzen	39
3.1.1.5	Indikationen der Untersuchungssubstanzen	43
3.1.2	Verwendete Geräte	44
3.1.3	Labormaterialien.....	45
3.1.4	Gallensalze	46
3.1.5	Lezithin	46
3.2.1	Untersuchungsmedien	48
3.2.2.1	Methodenentwicklung	49
3.2.2.1.1	Thermomixer	49
3.2.2.1.2	Vectaspin	50
3.2.2.1.3	Bohdan-Syntheseautomat	51
3.2.2.1.4	Mikrotiterplatten	52
3.2.2.1.5	Whatman UniPrep/MiniPrep	53
3.2.2.2	Verwendete Shake-Flask Methode	55
3.2.2.3	HPLC-Methoden	58
3.2.3	pSol-Methode (potentiometrische Titration)	60
3.2.3.1	Aufbau des Gerätes.....	60
3.2.3.2	Blank-Titration.....	61
3.2.3.3	Versuchsdurchführung.....	61
3.2.3.4	Messung unter Zugabe eines Kosolvenz	62
3.2.3.5	Auswertung der Messung	62
3.2.4	Messung des Verteilungskoeffizienten Oktanol/ Wasser.....	63
3.2.4.1	Verwendete Geräte.....	63
3.2.4.2	Verwendete Chemikalien.....	63
3.2.4.3	HPLC- Bedingungen.....	64
3.2.4.4	Messungen	65
3.2.4.5	Auswertung.....	65
3.2.5	Berechnung des logD-Werts	67

3.2.6	Fehlerbetrachtungen	68
4	ERGEBNISSE	70
4.1	Methodenvergleich - potentiometrische Titration versus Shake-Flask	70
4.1.1	Vergleich der Methoden nach Zeitaufwand	77
4.1.2	Vergleich der Methoden nach Substanzverbrauch	79
4.1.3	Vergleich nach Genauigkeit	80
4.1.4	Universalität der Methoden	80
4.1.5	Erstellung eines pH-Profiles	80
4.1.6	Verwendbare Untersuchungsmedien	82
4.1.7	Vorteile des pSol-Gerätes	83
4.1.8	Vorteile der Shake-Flask Methode	83
4.1.9	Zusammenfassung	84
4.2	Korrelation zwischen gemessenen und berechneten Löslichkeiten	85
4.3	Solubilisierender Effekt von Gallensalzen	89
4.3.1	Neutralsubstanzen	89
4.3.1.1	Danazol	89
4.3.1.2	Phenytoin	93
4.3.1.3	Felodipin	95
4.3.1.4	Beclometasondipropionat	97
4.3.1.5	Dexamethason	97
4.3.1.6	Betamethason	99
4.3.1.7	Griseofulvin	100
4.3.1.8	Testosteronpropionat	102
4.3.1.9	Dronabinol	102
4.3.2	Säuren	106
4.3.2.1	Glibenclamid	106
4.3.2.2	Mefenaminsäure	108
4.3.2.2	Niclosamid	111
4.3.2.4	Hydrocortison-Hemisuccinat	112
4.3.3	Ampholyt - Levothyroxin	113
4.3.4	Basen	114
4.3.4.1	Ketoconazol	114
4.3.4.2	Miconazolnitrat	118
4.3.4.3	Dipyridamol	120
4.3.4.4	Albendazol	122
4.3.4.5	Itraconazol	123
4.3.4.6	Amiodaronhydrochlorid	125

4.4	Gallensalzabhängiges Dosis-Löslichkeitsverhältnis	128
5	AUSWERTUNG	130
5.1	Löslichkeitsverhältnis Gallensalzmizelle-Wasser	130
5.1.1	Berechnung von logSR	130
5.1.1.1	Fehlerrechnung.....	131
5.1.2	Allgemeine Betrachtung der logSR-Werte.....	132
5.1.3	Das Löslichkeitsverhältnis für Neutralstoffe.....	134
5.1.3.1	Berechnung der Löslichkeit von Neutralstoffen in NaTC/Lezithin Mizellen.....	137
5.1.4	Das Löslichkeitsverhältnis für ionisierbare Verbindungen	139
5.1.4.1	Die Basen Dipyridamol, Ketoconazol und Miconazol.....	141
5.1.4.2	Die Säuren Glibenclamid, Mefenaminsäure und Niclosamid	143
5.1.4.3	Der Ampholyt: Levothyroxin.....	148
5.1.4.4	Zusammenfassung	149
6	ZUSAMMENFASSUNG	151
6.1	Löslichkeitsbestimmung mit der miniaturisierten Shake-Flask Methode ...	151
6.2	Löslichkeitssteigerung durch Gallensalze	152
6.3	Adaption des BCS für die Entwicklung	154
6.4	Relevanz für Drug-Design	154
	ANHANG	156
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	171
	TABELLENVERZEICHNIS	174
	LITERATURVERZEICHNIS	178
	CURRICULUM VITAE	187