

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Verbesserung der Bioverfügbarkeit schwer wasserlöslicher Arzneistoffe	1
1.2. Feste Kristallsuspensionen	3
1.3. Schmelzextrusion	5
1.4. Verweilzeit in der Extrusion	5
1.5. Tablettierung fester Dispersionen	7
2. Ziele der Arbeit	9
3. Ergebnisse und Diskussion	10
3.1. Xylitol als Trägermaterial	10
3.1.1. Einleitung	10
3.1.2. Vergleich der Extrusionsprozesse mit Xylitol und Mannitol	12
3.1.3. Charakterisierung arzneistoffhaltiger Extrudate	13
3.1.4. Zusammenfassung	16
3.2. Prozessverständnis durch Verweilzeitanalyse	18
3.2.1. Einleitung	18
3.2.2. Entwicklung eines Modells zur Beschreibung der Verweilzeitverteilung eines Schmelzextrusionsprozesses	18
3.2.3. Abschätzung der Modellparameter	21
3.2.4. Systematische Untersuchung der Einflüsse der Pulverdosierrate, der Schneckendrehzahl und der Schmelzviskosität auf die Verweilzeitverteilung	23
3.2.5. Bedeutung der Ergebnisse für die Extrusion mit Xylitol	32
3.2.6. Zusammenfassung	33
3.3. Prozessoptimierung für die Verwendung von Xylitol	35
3.3.1. Einleitung	35
3.3.2. Verbesserung der Trägereigenschaften durch Mannitolzusatz	36
3.3.3. Zusammenfassung	39
3.4. Weiterentwicklung der Formulierung durch Tensidzusatz	40
3.4.1. Einleitung	40
3.4.2. Zusatz von Tensiden – Vorversuche	40
3.4.3. Extrusion mit ausgewählten Tensiden	42
3.4.4. Minimierung der Tensidkonzentration	45
3.4.5. Erhöhung der Scherrate	47
3.4.6. Rolle des hydrophilen Trägermaterials	50
3.4.7. Erhöhung der Arzneistoffkonzentration	51
3.4.8. Natriumlaurylsulfat in der festen Kristallsuspension	51
3.4.9. Zusammenfassung	58
3.5. Tablettierung fester Dispersionen	59
3.5.1. Einleitung	59
3.5.2. Entwicklung einer Tablettiermischung	59

3.5.3.	Tablettierung verschiedener glasartiger fester Lösungen im Vergleich (Soluplus®, Kollidon® VA 64 und Eudragit® EPO)	67
3.5.4.	Zusammenfassung	71
3.6.	Tablettierung fester Kristallsuspensionen	72
3.6.1.	Einleitung	72
3.6.2.	Tabletteneigenschaften	72
3.6.3.	Arzneistofffreisetzung	73
3.6.4.	Tabletten mit festen Kristallsuspensionen im Vergleich zu Tabletten mit festen Lösungen	74
3.6.5.	Tabletten mit festen Kristallsuspensionen mit Griseofulvin	75
3.6.6.	Zusammenfassung	77
3.7.	Bioverfügbarkeitsstudie	78
3.7.1.	Einleitung	78
3.7.2.	Für die Studie verwendete Tabletten	78
3.7.3.	In vivo Studie an Hunden	81
3.7.4.	Zusammenfassung	85
4.	Zusammenfassung	86
5.	Summary	88
6.	Experimenteller Teil	90
6.1.	Materialien	90
6.2.	Methoden	93
6.2.1.	Herstellungsmethoden	93
6.2.2.	Statistische Versuchsauswertung	97
6.2.3.	Analytische Methoden	97
7.	Anhang	107
8.	Literaturverzeichnis	112
9.	Veröffentlichungen	122
10.	Danksagung	124