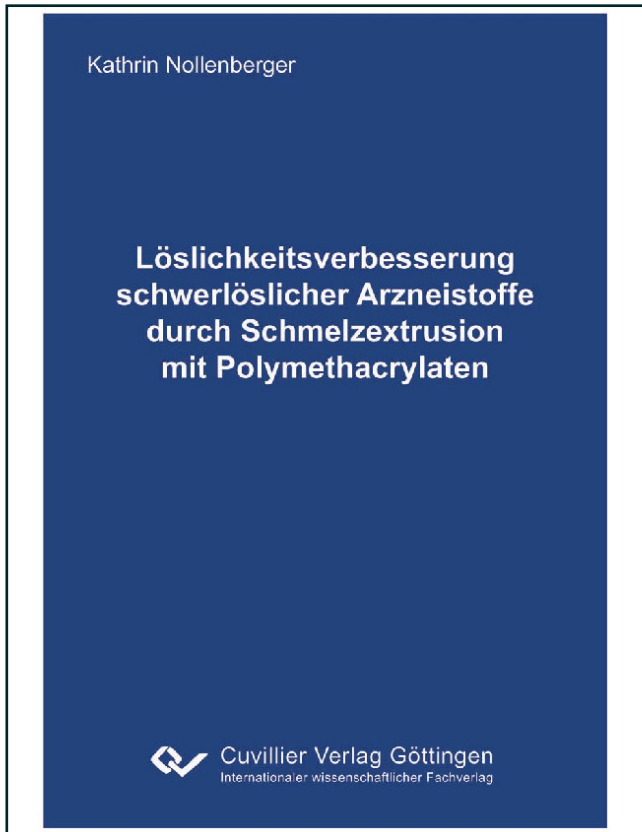




Kathrin Nollenberger (Autor)
**Löslichkeitsverbesserung schwerlöslicher
Arzneistoffe durch Schmelzextrusion mit
Polymethacrylaten**



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/937>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit.....	2
1.2	Formulierung schwerlöslicher Arzneistoffe.....	4
1.2.1	Verringerung der Partikelgröße.....	4
1.2.2	Verwendung solubilisierender Hilfsstoffe.....	5
1.2.3	Veränderung der Kristallform.....	8
1.3	Feste Dispersionen zur Löslichkeitsverbesserung.....	10
1.4	Charakterisierung fester Dispersionen.....	12
1.4.1	Amorpher und kristalliner Zustand.....	12
1.4.2	Analytische Methoden.....	14
1.5	Herstellungsmethoden fester Dispersionen.....	18
1.5.1	Lösemethode.....	18
1.5.2	Schmelzmethode.....	19
1.6	Schmelzextrusion.....	20
1.6.1	Schmelzextrusion zur Herstellung fester Lösungen.....	20
1.6.2	Schmelzextrusionsequipment.....	22
1.6.3	Wichtige Parameter.....	24
1.6.4	Vor- und Nachteile.....	25
1.6.5	Wirkstoffe, Hilfsstoffe und Polymere in der Schmelzextrusion.....	25
1.7	Zielsetzung.....	29
1.7.1	Schmelzextrusion mit Felodipin und einem Polymer als Träger.....	29
1.7.2	Modifizierung der Extrudate durch Zusatz von Hilfsstoffen.....	29
1.7.3	Durchführung einer in-vivo Studie.....	29
1.7.4	Schmelzextrusion mit Simvastatin.....	30
1.7.5	Schmelzextrusion mit Carbamazepin.....	30
2	Material und Methoden.....	31
2.1	Materialien.....	31
2.1.1	Modellarzneistoff Felodipin.....	31
2.1.2	Modellarzneistoff Simvastatin.....	32
2.1.3	Modellarzneistoff Carbamazepin.....	33
2.1.4	Chemikalien.....	36
2.1.5	Zusammensetzung der Medien für Löslichkeits-, Freisetzungs- und Transferuntersuchungen.....	38

2.2	Allgemeine Geräte und Methoden.....	41
2.2.1	Löslichkeitsuntersuchungen der Wirkstoffe	41
2.2.2	Thermogravimetrie	41
2.2.3	Herstellung der Extrudate.....	42
2.2.4	Differential Scanning Calorimetry (DSC)	50
2.2.5	Röntgenpulverdiffraktometrie (XRPD)	51
2.2.6	Infrarotspektroskopie (IR-spektroskopie).....	51
2.2.7	UV Analytik von Carbamazepin	51
2.2.8	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)	51
2.2.9	Gehaltsbestimmung der Extrudate	53
2.2.10	Freisetzungsversuche	54
2.3	Spezielle Methoden für Felodipin	55
2.3.1	Methoden zur Aufklärung der Rekristallisationsinhibition	55
2.3.2	Transfermodell	56
2.3.3	In-vivo Studie ausgewählter Formulierungen in Hunden.....	57
2.4	Spezielle Methoden für Carbamazepin	63
2.4.1	Herstellung der Modifikation I und des Dihydrats.....	63
2.4.2	Herstellung einer Pulvermischung aus Modifikation I und EUDRAGIT® E.....	63
2.4.3	Untersuchung zur Bildung des Dihydrats.....	63
2.4.4	Rasterelektronenmikroskopie (REM).....	64
2.5	Durchführung der Methoden – Kooperationen	65
3	Ergebnisse und Diskussionen - Felodipin	67
3.1	Thermogravimetrie und Differentialthermoanalyse	67
3.2	Löslichkeit und Freisetzung.....	68
3.3	Extrusion von Felodipin mit hydrophilen Polymeren	69
3.3.1	Gehaltsbestimmung	70
3.3.2	Differential Scanning Calorimetry	70
3.3.3	Röntgenpulverdiffraktometrie	72
3.3.4	Freisetzungsuntersuchungen	75
3.3.5	Stabilität der Extrudate mit EUDRAGIT® E	79
3.3.6	Zusammenfassung.....	83
3.4	Modifikation der Extrudate– Zusatz eines weiteren Polymers.....	84
3.4.1	DSC	84
3.4.2	Charakterisierung der Extrudate mit EUDRAGIT® NE	87
3.4.3	Aufklärung des Mechanismus der Rekristallisationsinhibition	89

3.4.4	Zusammenfassung.....	95
3.5	Modifikation der Extrudate - Zusatz von Säuren.....	97
3.5.1	Extrusion mit verschiedenen Säuren.....	98
3.5.2	DSC-Untersuchungen.....	99
3.5.3	Röntgenpulverdiffrakometrie.....	103
3.5.4	Infrarotspektroskopie.....	105
3.5.5	Freisetungsverhalten in magensimulierenden Medien.....	109
3.5.6	Stabilität.....	113
3.5.7	Zusammenfassung.....	117
3.6	In-vivo Studie.....	118
3.6.1	Zusammensetzung der Formulierungen und Begründung für die Auswahl..	118
3.6.2	In-vitro Freisetzungsversuche.....	119
3.6.3	Transfermodell.....	122
3.6.4	Ergebnisse der Hundestudie.....	125
3.6.5	Berechnung der absoluten und relativen Bioverfügbarkeiten.....	130
3.6.6	Zusammenfassung.....	136
4	Ergebnisse und Diskussionen - Simvastatin.....	137
4.1	Differential Scanning Calorimetry und TGA.....	137
4.2	Löslichkeit und Auflösungsgeschwindigkeit.....	137
4.3	Gehaltsbestimmung der Extrudate.....	138
4.4	Extrusion von Simvastatin mit EUDRAGIT® E.....	139
4.4.1	Charakterisierung der Extrudate direkt nach der Herstellung.....	139
4.4.2	Charakterisierung der Extrudate nach der Lagerung.....	143
4.5	Extrusion von Simvastatin mit EUDRAGIT® E und Säure.....	146
4.5.1	Charakterisierung der Extrudate direkt nach der Herstellung.....	146
4.5.2	Charakterisierung der Extrudate nach der Lagerung.....	147
4.5.3	Zusammenfassung.....	150
5	Ergebnisse und Diskussionen - Carbamazepin.....	151
5.1	Thermogravimetrische Analyse.....	151
5.2	Löslichkeit und Auflösungsgeschwindigkeit.....	151
5.3	Gehaltsbestimmung der Extrudate.....	152
5.4	Polymorphie – Charakterisierung der Modifikationen.....	152
5.4.1	Extrudate mit EUDRAGIT® E: Extrusionstemperatur > Schmelzpunkt.....	155
5.4.2	Extrudate mit EUDRAGIT® E bei verschiedenen Extrusionstemperaturen ...	165
5.5	Extrusion mit PVPVA 64 bei verschiedenen Temperaturen.....	168

5.5.1	Charakterisierung der Extrudate.....	168
5.5.2	Untersuchung zur Dihydratbildung	171
5.6	Extrusion mit EUDRAGIT® E – Zusatz von Säuren	173
5.6.1	Charakterisierung nach der Herstellung	173
5.6.2	Stabilität	175
5.6.3	Zusammenfassung.....	176
6	Zusammenfassung	177
7	Anhang	183
8	Literaturverzeichnis	204
9	Lebenslauf.....	212