INHALTSVERZEICHNIS

1 Einleitung 1
1.1 Löslichkeits- und Bioverfügbarkeitsprobleme 1
1.2 Partikelgrößenreduktion 5
1.3 Feste Lösungen 6
1.3.1 Kontinuierliche feste Lösungen 6
1.3.2 Diskontinuierliche feste Lösungen 6
1.3.2.1 Substitutionelle kristalline feste Lösungen 8
1.3.2.2 Interstitionelle kristalline feste Lösungen 8
1.3.2.3 Glasartige amorphe feste Lösungen 9
1.4 Hydrophile Polymere 10
1.4.1 Polyethylenglycol (PEG) 10
1.4.2 Polyvinylpyrollidon (PVP) 12
1.4.3 Kollicoat IR 13
1.4.3.1 Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) 13
1.5 Cyclodextrine (CDs) 14
1.5.1 Natürliche Cyclodextrine 14
1.5.1.1 Applikation natürlicher Cyclodextrine 17
1.5.2 Cyclodextrin-Derivate 18
1.5.3 Komplexbildung und Gleichgewichtskonstanten 20
1.6 Diabetes mellitus 28
1.6.1 Diabetes Typ-1 29
1.6.2 Diabetes Typ-2 30

2 Ziel dieser Arbeit 33

3 Materialien und Methoden 35
3.1 Wirkstoffe 35
3.1.1 Glibenclamid (Glib) 35
3.1.2 Glipizid (Glip) 36
3.1.3 Glimepirid (Glim) 36
3.2 Materialien 38
3.2.1 Standardmaterialien 38
3.3 Methoden 40
3.3.1 Herstellung von binären CD- Komplexes mittels Solvent-Evaporation-Technik 40
3.3.2 Herstellung von binären CD-Komplexes mittels Gefriertrocknung 41
3.3.3 Herstellung der festen Lösungen 42
3.3.4 Herstellung der ternären Komplexe 43
3.3.5 Physikalische Mischungen (PM) 43
3.4 Gehaltsbestimmung der Formulierungen 43
3.5 Differential Scanning Calorimetry (DSC) 44
3.6 Bestimmung der Löslichkeit 44

3.7 Bestimmung der Komplexbildungskonstanten 46
3.8 Freisetzungsuntersuchungen 47
3.8.1 Freisetzungsmedien 49
3.8.1.1 Medien zur Simulation von nüchternen Magen-Bedingungen 50
3.8.1.2 Medien zur Simulation des Dünndarms 51
3.8.2 Pankreatinhaltige Freisetzungsmedien 55
3.9 HPLC-Analyse 55

4 Ergebnisse und Diskussion 57
4.1 Glibenclamid 57
4.1.1 Zusammensetzung und Wirkstoffgehalt der Glibenclamid Formulierungen 57
4.1.2 DSC-Thermogramme – Hilfsstoffe 58
4.1.3 DSC-Thermogramme - Glibenclamid physikalische Mischungen 59
4.1.4 DSC-Thermogramme - Glibenclamid-CD-Komplexe und festen Lösungen 61
4.1.5 Bestimmung der Löslichkeit von Glibenclamid 64
4.1.6 Bestimmung der Komplexbildungskonstanten von Glibenclamid-HP-β-CD alleine und in Abhängigkeit von hydrophilen Polymeren 68
4.1.7 Freisetzungsuntersuchungen - Glibenclamid 71
4.1.7.1 Glibenclamid als Reinsubstanz 72
4.1.7.2 Euglucon N 3,5 mg 72
4.1.7.3 Freisetzung der physikalischen Mischungen in SIFsp pH 6,8 74
4.1.7.4 Freisetzung der Formulierungen 75
4.1.7.5 Wirkstofffreisetzung aus binären Komplexen 77
4.1.7.6 Wirkstofffreisetzung aus festen Lösungen 81
4.1.7.7 Wirkstofffreisetzung aus ternären Komplexen 85
4.1.8 Präzipitationsinhibition durch Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) 90
4.1.8.1 Freisetzung aus Vcaps-Kapseln in Blank FeSSIF pH 5,0 91
4.1.8.2 Freisetzung aus Gelatine-Kapseln mit HPMC in Blank FeSSIF pH 5,0 93
4.1.8.3 Freisetzung aus Gelatine-Kapseln mit HPMC in pankreatinhaltigem Blank FeSSIF pH 5,095
4.1.8.4 Freisetzung aus Vcaps Plus-Kapseln in Blank FeSSIF pH 5,0 96
4.1.8.5 Einfluss des Kapselmaterials auf die Wirkstofffreisetzung 98
4.1.8.6 Freisetzung weiterer ternärer und binärer Komplexe aus Vcaps Plus-Kapseln in Blank FeSSIF pH 5,0 101
4.1.9 Einfluss des Polymerzusatzes in ternären Glibenclamid-HP-β-CD-Polymer-Komplexen auf das Auflösungsverhalten von Glibenclamid 102
4.1.9.1 Freisetzung der Glibenclamid-HP-β-CD-Kollicoat IR-Komplexe aus Gelatine- und Vcaps Plus-Kapseln in Blank FeSSIF pH 5,0 103
4.1.9.2 Freisetzung der Glibenclamid-HP-β-CD-PVP K30-Komplexe aus Gelatine- und Vcaps Plus-Kapseln in Blank FeSSIF pH 5,0 104
4.1.9.3 Freisetzung der Glibenclamid-HP-β-CD-PEG 6000–Komplexe aus Gelatine- und Vcaps Plus-Kapseln in Blank FeSSIF pH 5,0 106
4.1.9.4 Freisetzung von Glib-HP-β-CD-KIR 10% aus Gelatine- und Vcaps Plus-Kapseln 107
4.1.9.5 Freisetzung von Glib-HP-β-CD-PVP20% aus Gelatine- und Vcaps Plus-Kapseln 111

4.2 Glipizid (Glip) 115
4.2.1 Zusammensetzung und Wirkstoffgehalt der Glipizid Formulierungen 115
4.2.2 DSC-Thermogramme der Glipizid-Formulierungen 116
4.2.3 Bestimmung der Löslichkeit von Glipizid 117
4.2.4 Bestimmung der Komplexbildungskonstante von Glipizid und HP-β-CD 117
4.2.5 DSC-Thermogramme der Glipizid-Formulierungen (1:1) 119
4.2.6 Freisetzungsuntersuchungen Glipizid 120
4.2.6.1 Glipizid als Reinsubstanz 120
4.2.6.2 Luditec 5 mg 121
4.2.6.3 Freisetzung der physikalischen Mischung 122
4.2.6.4 Wirkstofffreisetzung aus einem binären Glipizid-HP-β-CD-Komplex (1:1 mit CD-Überschuss) 123
4.2.6.5 Wirkstofffreisetzung aus einem binären Glipizid-HP-β-CD-Komplex (1:1 ohne CD-Überschuss) 124
4.3 Glimepirid (Glim) 127
4.3.1 Zusammensetzung und Wirkstoffgehalt der Glimepirid Formulierungen 127
4.3.2 DSC-Thermogramme der Glimepirid-Formulierungen 128
4.3.3 Bestimmung der Löslichkeit von Glimepirid 129
4.3.4 Bestimmung der Komplexbildungskonstanten von Glimepirid-HP-β-CD alleine und in Abhängigkeit von hydrophilen Polymeren 131
4.3.5 Freisetzungsuntersuchungen Glimepirid 133
4.3.5.1 Glimepirid als Reinsubstanz 134
4.3.5.2 Amaryl 4 mg 135
4.3.5.3 Freisetzung der physikalischen Mischungen 136
4.3.5.4 Freisetzung der Cyclodextrin-Komplexe 137
4.3.5.5 Wirkstofffreisetzung aus einem binären Glimepirid-HP-β-CD-Komplex 137
4.3.5.6 Wirkstofffreisetzung aus dem Glimepirid-HP-β-CD-Kollicoat IR 10%-Komplex 138
4.3.5.7 Wirkstofffreisetzung aus dem Glimepirid-HP-β-CD- PVP K30 20%-Komplex 140
4.4 Stabilitätsuntersuchungen 146

5 Zusammenfassung 149

6 Anhang 155

7 Literatur 181