

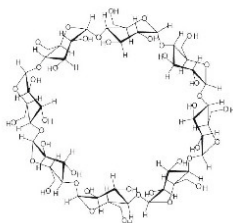


Thomas Zöller (Autor)

# Verbesserung des Auflösungsverhaltens von schwer löslichen schwachen Säuren durch feste Lösungen und Cyclodextrin-Komplexe

Thomas Zöller

**Verbesserung des Auflösungsverhaltens von  
schwer löslichen schwachen Säuren durch  
feste Lösungen und Cyclodextrin-Komplexe**



**Cuvillier Verlag Göttingen**  
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/334>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany  
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: [info@cuvillier.de](mailto:info@cuvillier.de), Website: <https://cuvillier.de>

## 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	Interstitialle 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	Polyvinylpyrrolidon (PVP) .....	12
1.4.3	Kollocoat 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- $\beta$ -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- $\beta$ -CD-Polymer- Komplexen auf das Auflösungsverhalten von Glibenclamid .....	102
4.1.9.1	Freisetzung der Glibenclamid-HP- $\beta$ -CD-Kollocoat IR-Komplexe aus Gelatine- und Vcaps Plus-Kapseln in Blank FeSSIF pH 5,0 .....	103
4.1.9.2	Freisetzung der Glibenclamid-HP- $\beta$ -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- $\beta$ -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- $\beta$ -CD-KIR 10% aus Gelatine- und Vcaps Plus-Kapseln .....	107
4.1.9.5	Freisetzung von Glib-HP- $\beta$ -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- $\beta$ -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- $\beta$ -CD-Komplex (1:1 mit CD-Überschuss)	123
4.2.6.5	Wirkstofffreisetzung aus einem binären Glipizid-HP- $\beta$ -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- $\beta$ -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- $\beta$ -CD-Komplex	137
4.3.5.6	Wirkstofffreisetzung aus dem Glimepirid-HP- $\beta$ -CD-Kollocoat IR 10%-Komplex	138
4.3.5.7	Wirkstofffreisetzung aus dem Glimepirid-HP- $\beta$ -CD- PVP K30 20%-Komplex	140
4.4	Stabilitätsuntersuchungen	146
5	Zusammenfassung	149
6	Anhang	155
7	Literatur	181