

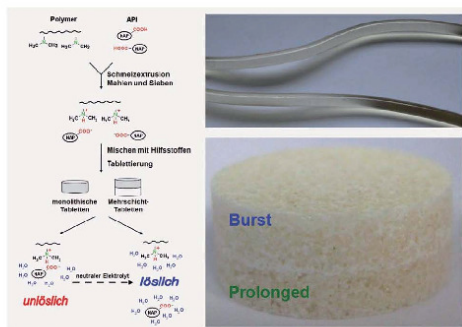


Christoph Kindermann (Autor)

# Polyelektrolytkomplexe aus schwer löslichen Arzneistoffen und basischen Polymeren zur gezielten Arzneistofffreisetzung

Christoph Kindermann

## Polyelektrolytkomplexe aus schwer löslichen Arzneistoffen und basischen Polymeren zur gezielten Arzneistofffreisetzung



Cuvillier Verlag Göttingen  
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/139>

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>

# Inhalt

Inhalt .....	iii
Abkürzungsverzeichnis .....	vii
1. Einleitung.....	1
1.1. Verbesserung der Bioverfügbarkeit schwer löslicher Arzneistoffe .....	1
1.2. Feste Dispersionen .....	4
1.3. Polyelektrolytkomplexe.....	8
1.4. Gezielte Freisetzung von Wirkstoffen durch Elektrolyteinflüsse.....	9
2. Ziele der Arbeit .....	11
3. Ergebnisse und Diskussion .....	13
3.1. Wirkstoff-Polyelektrolytkomplexe – freisetzungsauslösende Faktoren.....	13
3.1.1. Vorüberlegungen und Voruntersuchungen .....	13
3.1.1.1. Einleitung .....	13
3.1.1.2. Theoretische Ansätze .....	14
3.1.1.3. Praktische Ansätze im Kleinstmaßstab .....	14
3.1.1.4. Schlussfolgerungen der Vorhersagemethoden.....	20
3.1.2. Bildung von Wirkstoff-Polyelektrolytkomplexen .....	22
3.1.2.1. Extrusion.....	22
3.1.2.2. Mahlen und Sieben der Extrudate .....	24
3.1.3. Charakterisierung des Schmelzextrudates .....	26
3.1.3.1. Analyse der Feststoffeigenschaften .....	26
3.1.3.2. Wirkstoff-Polymer-Interaktion .....	27

3.1.4.	Prozessbeobachtung der Komplexbildung .....	31
3.1.4.1.	Wirkstoff-Polyelektrolytkomplex-Bildung .....	31
3.1.4.2.	In-situ FT-IR-Spektroskopie .....	31
3.1.4.3.	Raman-Spektroskopie .....	33
3.1.5.	Thermoanalytische Untersuchungen.....	38
3.1.6.	Lagerstabilität der Naproxen-EUDRAGIT® E PO-Extrudate .....	44
3.1.7.	Naproxen-EUDRAGIT® E PO-Komplexe in wässrigen Medien.....	48
3.1.7.1.	Elektrolyt-gesteuerte Wirkstoff-Freigabe .....	48
3.1.7.2.	Einfluss der Elektrolytkonzentration auf die Komplexstabilität .....	51
3.1.7.3.	Maßgeschneiderte Freisetzungsprofile .....	53
3.1.7.4.	Einfluss verschiedener Elektrolyte auf die Komplexstabilität .....	54
3.1.7.5.	Analyse des Freisetzungsmechanismus .....	57
3.1.8.	Weitere Arzneistoffe im Rahmen des Konzeptes .....	63
3.1.9.	Weitere Polymere im Rahmen des Konzeptes .....	75
3.2.	Arzneiformen auf Basis von Polyelektrolytkomplexen .....	79
3.2.1.	Rolle der Schmelzextrusion .....	79
3.2.2.	Einfluss von Puffermedien .....	80
3.2.3.	Verarbeitung zu Arzneiformen .....	81
3.2.4.	Tablettenformulierung mit modifizierter Wirkstofffreisetzung .....	83
3.2.5.	Polyelektrolytkomplex im Vergleich zu Naproxen-Natrium .....	93
3.3.	Ausblick .....	102
4.	Zusammenfassung.....	104
5.	Conclusion .....	106
6.	Experimenteller Teil.....	108
6.1.	Materialien .....	108
6.1.1.	Wirkstoffe.....	108

---

6.1.2.	Polymere.....	109
6.1.3.	Elektrolyte .....	110
6.1.4.	Tablettierhilfsstoffe .....	111
6.1.5.	Weitere Substanzen.....	111
6.2.	Methoden .....	113
6.2.1.	Herstellungsmethoden .....	113
6.2.1.1.	Schmelzextrusion.....	113
6.2.1.2.	Herstellung der Schmelzen .....	114
6.2.1.3.	Mahlen und Sieben der Extrudate und Schmelzen.....	115
6.2.1.4.	Tablettieren .....	115
6.2.2.	Analytische Methoden.....	116
6.2.2.1.	Dynamische Differenzleistungskalorimetrie .....	116
6.2.2.2.	Röntgen-Pulverdiffraktometrie.....	116
6.2.2.3.	Gordon-Taylor-Gleichung.....	116
6.2.2.4.	Fourier-Transform-Infrarot-Spektroskopie (FT-IR).....	117
6.2.2.5.	Raman-Spektroskopie.....	117
6.2.2.6.	Karl-Fischer-Titration.....	118
6.2.2.7.	Heiztischmikroskopie .....	118
6.2.2.8.	Laserdiffraktometrie .....	118
6.2.2.9.	Rasterelektronenmikroskopie (REM).....	118
6.2.2.10.	Bildgebende Nahinfrarotspektroskopie .....	119
6.2.2.11.	Feuchtesorption.....	119
6.2.2.12.	Ringscherzelle .....	119
6.2.2.13.	Sättigungslöslichkeit .....	120
6.2.2.14.	Druckfestigkeit.....	120
6.2.2.15.	Zerfall .....	120
6.2.2.16.	Freisetzung.....	121
6.2.2.17.	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) .....	122
6.2.2.18.	Lagerung und Stabilitätsuntersuchungen.....	122

7. Literaturverzeichnis .....	123
8. Danksagung .....	136