

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