

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

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften

vorgelegt beim Fachbereich
Biochemie, Chemie und Pharmazie
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
in Frankfurt am Main

von
Thomas Zöller
aus Torgau

Frankfurt am Main, 2010

(D30)

Vom Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie
der Johann Wolfgang Goethe - Universität als Dissertation angenommen.

Dekan: Prof. Dr. Dieter Steinhilber

1. Gutachter: Prof. Dr. Jennifer B. Dressman

2. Gutachter: Prof. Dr. Sandra Klein

Datum der Disputation: 03.12.2010

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Angestellter am Institut für pharmazeutische Technologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main.

Besonders danken möchte ich meiner Doktormutter, Frau Professor Jennifer B. Dressman für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung und das Erlernen des wissenschaftlichen Arbeitens während meiner Zeit am Institut und für die Möglichkeit auf internationalen Kongressen meine Arbeit vorzustellen.

Außerdem gilt mein besonderer Dank Frau Prof. Sandra Klein, welche wesentlich zum Erfolg meiner Arbeit beigetragen hat und mich tatkräftig in allen Belangen meiner Arbeit unterstützt hat und mir eine unvergessliche Zeit bereitet hat.

Weiterhin möchte ich mich sehr herzlich bei den Mitarbeitern des Institutes für pharmazeutische Technologie danken, insbesondere meinen ehemaligen Kollegen der Arbeitsgruppe: Marcel Arnt, Dr. Corina Becker, Marc Berlin, Dieter Bischoff, Dr. Julia Boni, Marc Hugo, Dr. Ekarat Jantratid, Niels Janssen, Dr. Kevin Kiehm, Murat Kilic, Dr. Marc Lindenberg, Anita Nair, Dr. Kathrin Nollenberger, Dr. Frank Seiler, Thomas Taupitz, Christian Wagner.

Mein besonderer Dank gilt meinem Laborpartner Daniel Jünemann und meinen guten Freunden Anna Christine Petereit und Stefanie Strauch ohne deren unkomplizierte Art der Laboralltag nicht halb so schön gewesen wäre. Durch Eure Freundschaft wurde diese Zeit unvergesslich für mich.

Weiterhin möchte ich mich bei Birgit Johann bedanken, welche mich nicht nur tatkräftig unterstützt hat, sondern stets ein offenes Ohr und einen guten Rat für mich hatte.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder (Dreas), ohne deren Unterstützung während des Studiums und der Promotion ich dieses Ziel nicht erreicht hätte.

Bettina Thieme danke ich für Ihre Liebe und ihre Unterstützung während der letzten Jahre, welche mir stets zur Seite stand und mich mit großer Geduld und Sorgfalt beim Abschluss dieser Arbeit unterstützt hat.

Das Fehlen einer besonderen Kennzeichnung oder eines entsprechenden Hinweises auf ein Warenzeichen, ein Gebrauchsmuster oder einen Patentschutz lässt nicht den Schluss zu, dass über die in dieser Arbeit angegebenen Dinge frei verfügt werden kann.

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- 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-Kollocoat 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-Kollocoat 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

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1-1: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER BCS-KLASSEN	2
ABBILDUNG 1-2: BCS KLASIFIZIERUNG VON HANDELSÜBLICHEN- UND NEU ENTDECKTEN WIRKSTOFFEN NACH DER BCS-KLASSIFIZIERUNG (BENET 2006)	3
ABBILDUNG 1-3: PHASENDIAGRAMM EINER DISKONTINUIERLICHEN FESTEN LÖSUNG (LEUNER AND DRESSMAN 2000).....	7
ABBILDUNG 1-4: SUBSTITUTIONELLE KRISTALLINE FESTE LÖSUNG	8
ABBILDUNG 1-5: INTERSTITIONELLE KRISTALLINE FESTE LÖSUNG	9
ABBILDUNG 1-6: GLASARTIGE AMORPHE FESTE LÖSUNG.....	9
ABBILDUNG 1-7: CHEMISCHE STRUKTUR VON PEG	11
ABBILDUNG 1-8: CHEMISCHE STRUKTUR VON PVP	12
ABBILDUNG 1-9: CHEMISCHE STRUKTUR VON KOLLIKOAT IR (BÜHLER 2007)	13
ABBILDUNG 1-10: CHEMISCHE STRUKTUR VON HPMC	13
ABBILDUNG 1-11: CHEMISCHE STRUKTUR DER NATÜRLICHEN CYCLODEXTRINE, α -, β - UND γ -CD.....	15
ABBILDUNG 1-12: 3-D STRUKTUR UND ABMESSUNGEN DES β -CD-MOLEKÜLS (SZEJTLI 1998)	16
ABBILDUNG 1-13: SCHEMATISCHE STRUKTURFORMEL AUSGEWÄHLTER β -CYCLODEXTRIN-DERIVATE: β -CD (R=-H), METHYL- β -CD (R=-H ODER -CH ₃) UND 2-HYDROXYPROPYL- β -CD (R=-H ODER - CH ₂ CHOHCH ₃)	19
ABBILDUNG 1-14: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER ENTSTEHUNG EINER CD-WIRTS-GAST-BEZIEHUNG MIT CYCLODEXTRINEN	20
ABBILDUNG 1-15: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINES 1:1 (A) UND EINES 1:2 (B) W:CD-KOMPLEXES	21
ABBILDUNG 1-16: LÖSLICHKEITS-DIAGRAMME VOM A-TYP UND B-TYP (NACH HIGUCHI UND CONNORS) (HIGUCHI AND CONNORS 1965).....	22
ABBILDUNG 3-1: CHEMISCHE STRUKTUR VON GLIBENCLAMID	35
ABBILDUNG 3-2: CHEMISCHE STRUKTUR VON GLIPIZID	36
ABBILDUNG 3-3: CHEMISCHE STRUKTUR VON GLIMEPIRID	36
ABBILDUNG 3-4: UNIPREP-FILTER: UNTERTEIL, DECKEL, HOHLES OBERTEIL MIT FILTERMEMBRAN AM UNTEREN ENDE, POSITION WÄHREND DER EQUILIBRIERPHASE (V.L.N.R.).....	45
ABBILDUNG 4-1: DSC-THERMOGRAMME DER VERWENDETEN HILFSSTOFFE: β -CD (A), M- β -CD (B), HP- β - CD (C), KOLLIKOAT IR (D), PVP K30 (E), PEG 6000 (F)	59
ABBILDUNG 4-2: DSC-THERMOGRAMME VON GLIBENCLAMID (A) UND DESSEN PHYSIKALISCHE MISCHUNGEN: GLIB- β -CD (B), GLIB-M- β -CD (C), GLIB-HP- β -CD (D), GLIB-KIR (E), GLIB-PVP (F), GLIB-HP- β -CD-KIR (G), GLIB-HP- β -CD-PEG 6000 (H), GLIB-HP- β -CD-PVP K30 (I)	60
ABBILDUNG 4-4: DSC-THERMOGRAMME VON GLIBENCLAMID (A) UND DESSEN FESTE LÖSUNGEN: GLIB- KOLLIKOAT IR (B), GLIB-PVP K30 (C)	62
ABBILDUNG 4-5: DSC-THERMOGRAMME VON GLIBENCLAMID (A) UND DESSEN TERNÄRE KOMPLEXE MIT 5% POLYMERZUSATZ: GLIB-HP- β -CD-KIR (B), GLIB-HP- β -CD-PVP K30 (C), GLIB-HP- β -CD-PEG 6000 (D).....	63
ABBILDUNG 4-6: LÖSLICHKEIT VON GLIBENCLAMID, GLIPIZID UND GLIMEPIRID IN VERSCHIEDENEN TESTMEDIEN, * < BG; (N=3 \pm STABW)	64
ABBILDUNG 4-7: LÖSLICHKEIT VON GLIBENCLAMID UND AUSGEWÄHLTEN FORMULIERUNGEN IN VERSCHIEDENEN TESTMEDIEN BEI 37 \pm 0,5°C; (N=3 \pm STABW)	66

ABBILDUNG 4-8: LÖSLICHKEITS-DIAGRAMM VON GLIBENCLAMID IN ABHÄNGIGKEIT VON HP- β -CD UND DER KONZENTRATION VERSCHIEDENER HYDROPHILER POLYMERE IN SIFSP PH 6,8; (N=3 \pm STABW)	68
ABBILDUNG 4-9: LINEARISIERTE DARSTELLUNG VON ABBILDUNG 4-8	70
ABBILDUNG 4-10: FREISETZUNG VON GLIBENCLAMID (GLIB) - REINER ARZNEISTOFF 3,5 MG AUS EINER GELATINE-KAPSEL IN COMPENDIALEN UND BIORELEVANTEN MEDIEN; (N=3 \pm STABW).....	72
ABBILDUNG 4-11: FREISETZUNG VON GLIBENCLAMID AUS EUGLUCON N 3,5 MG IN COMPENDIALEN UND BIORELEVANTEN MEDIEN; (N=3 \pm STABW)	73
ABBILDUNG 4-12: FREISETZUNG VON GLIBENCLAMID (GLIB) AUS PHYSIKALISCHEN MISCHUNGEN AUS GELATINE-KAPSELN IN SIFSP PH 6,8; (N=3 \pm STABW).....	75
ABBILDUNG 4-13: FREISETZUNG VON GLIBENCLAMID (GLIB) AUS DEN BINÄREN GLIB-CYCLODEXTRIN-KOMPLEXEN IN ACETAT-PUFFER PH 5,0; (N=3 \pm STABW).....	77
ABBILDUNG 4-14: FREISETZUNG VON GLIBENCLAMID (GLIB) AUS DEN BINÄREN GLIB-CYCLODEXTRIN-KOMPLEXEN IN BLANK FESSIF PH 5,0; (N=3 \pm STABW).....	78
ABBILDUNG 4-15: FREISETZUNG VON GLIBENCLAMID (GLIB) AUS DEN BINÄREN GLIB-CYCLODEXTRIN-KOMPLEXEN IN BLANK FASSIF PH 6,5; (N=3 \pm STABW)	80
ABBILDUNG 4-16: FREISETZUNG VON GLIBENCLAMID (GLIB) AUS FESTEN LÖSUNGEN IN ACETAT-PUFFER PH 5,0; (N=3 \pm STABW)	82
ABBILDUNG 4-17: FREISETZUNG VON GLIBENCLAMID (GLIB) AUS FESTEN LÖSUNGEN IN BLANK FESSIF PH 5,0; (N=3 \pm STABW)	83
ABBILDUNG 4-18: FREISETZUNG VON GLIBENCLAMID (GLIB) AUS FESTEN LÖSUNGEN IN BLANK FASSIF PH 6,5; (N=3 \pm STABW).....	84
ABBILDUNG 4-19: FREISETZUNG VON GLIBENCLAMID (GLIB) AUS TERNÄREN GLIB-HP- β -CD-POLYMER-KOMPLEXEN IN ACETAT-PUFFER PH 5,0; (N=3 \pm STABW).....	86
ABBILDUNG 4-20: FREISETZUNG VON GLIBENCLAMID (GLIB) AUS TERNÄREN GLIB-HP- β -CD-POLYMER-KOMPLEXEN IN BLANK FESSIF PH 5,0; (N=3 \pm STABW).....	87
ABBILDUNG 4-21: FREISETZUNG VON GLIBENCLAMID (GLIB) AUS TERNÄREN GLIB-HP- β -CD-POLYMER-KOMPLEXEN IN BLANK FASSIF PH 6,5; (N=3 \pm STABW)	89
ABBILDUNG 4-22: FREISETZUNG VON GLIBENCLAMID (GLIB) AUS VCAPS-KAPSELN IN BLANK FESSIF PH 5,0 (ZUM VERGLEICH IM HINTERGRUND DIE ENTSPRECHENDEN KURVEN IN BLANK FESSIF PH 5,0 AUS ABBILDUNG 4-14 UND ABBILDUNG 4-20 IN FORM GESTRICHELTER LINIEN); (N=3 \pm STABW)	92
ABBILDUNG 4-23: FREISETZUNG VON GLIBENCLAMID (GLIB) AUS GELATINE-KAPSELN MIT HPMC-ZUSATZ IN BLANK FESSIF PH 5,0; (N=3 \pm STABW).....	94
ABBILDUNG 4-24: FREISETZUNG VON GLIBENCLAMID (GLIB) AUS GELATINE-KAPSELN MIT HPMC-ZUSATZ IN BLANK FESSIF PH 5,0 MIT UND OHNE (GESTRICHELTE LINIEN) PANKREATIN; (N=3 \pm STABW).....	95
ABBILDUNG 4-25: FREISETZUNG VON GLIBENCLAMID (GLIB) AUS VCAPS PLUS-KAPSELN IN BLANK FESSIF PH 5,0; (N=3 \pm STABW)	98
ABBILDUNG 4-26: FREISETZUNG VON GLIBENCLAMID (GLIB) AUS VCAPS PLUS-, VCAPS (---)- UND GELATINE (···)-KAPSELN IN BLANK FESSIF PH 5,0; (N=3 \pm STABW)	99
ABBILDUNG 4-27: FREISETZUNG VON GLIBENCLAMID (GLIB) AUS DEM TERNÄREN HP- β -CD-PVP K30-KOMPLEX AUS GELATINE-KAPSELN UND VCAPS PLUS-KAPSELN IN BLANK FESSIF PH 5,0; (N=3 \pm STABW)	101
ABBILDUNG 4-28: FREISETZUNG VON GLIBENCLAMID (GLIB) AUS TERNÄREN KOLLIKOAT IR-KOMPLEXEN IN GELATINE- UND VCAPS PLUS-KAPSELN IN BLANK FESSIF PH 5,0; (N=3 \pm STABW).....	103

ABBILDUNG 4-29: FREISETZUNG VON GLIBENCLAMID (GLIB) AUS TERNÄREN PVP K30-KOMPLEXEN IN GELATINE- UND VCAPS PLUS-KAPSELN IN BLANK FESSIF PH 5,0; (N=3 ±STABW).....	104
ABBILDUNG 4-30: FREISETZUNG VON GLIBENCLAMID (GLIB) AUS TERNÄREN PEG 6000-KOMPLEXEN IN GELATINE- UND VCAPS PLUS-KAPSELN IN BLANK FESSIF PH 5,0; (N=3 ±STABW).....	106
ABBILDUNG 4-31: FREISETZUNG VON GLIB-HP-B-CD-KIR 10% AUS GELATINE-KAPSELN IN COMPENDIALEN UND BIORELEVANTEN MEDIEN; (N=3 ±STABW).....	108
ABBILDUNG 4-32: FREISETZUNG VON GLIB-HP-B-CD-KIR 10% AUS VCAPS PLUS-KAPSELN IN COMPENDIALEN UND BIORELEVANTEN MEDIEN; (N=3 ±STABW).....	110
ABBILDUNG 4-33: FREISETZUNG VON GLIB-HP-B-CD-PVP20% AUS GELATINE-KAPSELN IN COMPENDIALEN UND BIORELEVANTEN MEDIEN; (N=3 ±STABW).....	111
ABBILDUNG 4-34: FREISETZUNG VON GLIB-HP-B-CD-PVP20% AUS VCAPS PLUS-KAPSELN IN COMPENDIALEN UND BIORELEVANTEN MEDIEN; (N=3 ±STABW).....	112
ABBILDUNG 4-35: DSC-THERMOGRAMME VON GLIPIZID (A), DESSEN PHYSIKALISCHE MISCHUNGEN: GLIP-HP-β-CD (B) UND DESSEN BINÄRER KOMPLEX: GLIP-HP-β-CD (1:2) (C).....	116
ABBILDUNG 4-36: LÖSLICHKEIT VON GLIPIZID UND GLIP-HP-β-CD (1:2) IN DEN ANGEGEBENEN MEDIEN BEI 37 ± 0,5°C; (N=3 ±STABW).....	117
ABBILDUNG 4-37: LÖSLICHKEITS-DIAGRAMM VON GLIPIZID IN SIFSP PH 6,8; (N=3 ±STABW).....	118
ABBILDUNG 4-38: DSC-THERMOGRAMME VON GLIPIZID (A) UND DESSEN BINÄRER KOMPLEX: GLIP-HP-β-CD (1:1) (B).....	119
ABBILDUNG 4-39: FREISETZUNG VON GLIPIZID (GLIP) – REINER ARZNEISTOFF 5 MG AUS EINER GELATINE-KAPSEL IN COMPENDIALEN UND BIORELEVANTEN MEDIEN; (N=3 ±STABW).....	120
ABBILDUNG 4-40: FREISETZUNG VON GLIPIZID AUS LUDITEC 5 MG IN COMPENDIALEN UND BIORELEVANTEN MEDIEN; (N=3 ±STABW).....	121
ABBILDUNG 4-41: FREISETZUNG DER PHYSIKALISCHEN MISCHUNG AUS GLIPIZID UND HP-β-CD UND GLIPIZID – REINER ARZNEISTOFF IN SIFSP PH 6,8; (N=3 ±STABW).....	122
ABBILDUNG 4-42: FREISETZUNG VON GLIPIZID (GLIP) AUS DEM BINÄREN GLIP-HP-β-CD-KOMPLEX (1:1 MIT CD-ÜBERSCHUSS) IN COMPENDIALEN UND BIORELEVANTEN MEDIEN; (N=3 ±STABW).....	123
ABBILDUNG 4-43: FREISETZUNG VON GLIPIZID (GLIP) AUS DEM BINÄREN GLIP-HP-β-CD-KOMPLEX (1:1) IN AUSGEWÄHLTEN TESTMEDIEN; (N=3 ±STABW).....	125
ABBILDUNG 4-44: DSC-THERMOGRAMME VON GLIMEPIRID (A) UND DESSEN PHYSIKALISCHE MISCHUNGEN: GLIM-HP-β-CD (B), GLIM-HP-β-CD-KIR (C) UND GLIM-HP-β-CD-PVP K30 (D).....	128
ABBILDUNG 4-45: DSC-THERMOGRAMME VON GLIMEPIRID (A), DESSEN BINÄRER CYCLODEXTRIN-KOMPLEX: GLIM-HP-β-CD (B) UND DESSEN TERNÄRE KOMPLEXE: GLIM-HP-β-CD-KIR 10% (C) UND GLIM-HP-β-CD-PVP K30 20% (D).....	128
ABBILDUNG 4-46: LÖSLICHKEIT VON GLIMEPIRID UND AUSGEWÄHLTEN FORMULIERUNGEN IN VERSCHIEDENEN TESTMEDIEN, * < BG BEI 37 ± 0,5°C; (N=3 ±STABW).....	130
ABBILDUNG 4-47: LÖSLICHKEITS-DIAGRAMM VON GLIMEPIRID IN ABHÄNGIGKEIT VON HP-β-CD UND DER KONZENTRATION VERSCHIEDENER HYDROPHILER POLYMERE IN SIFSP PH 6,8; (N=3 ±STABW).....	131
ABBILDUNG 4-48: LINEARISIERTE DARSTELLUNG VON ABBILDUNG 4-47.....	132
ABBILDUNG 4-49: FREISETZUNG VON GLIMEPIRID (GLIM) - REINER ARZNEISTOFF 4 MG AUS EINER GELATINE-KAPSEL IN COMPENDIALEN UND BIORELEVANTEN MEDIEN; (N=3 ±STABW).....	134
ABBILDUNG 4-50: FREISETZUNG VON GLIMEPIRID (GLIM) AUS AMARYL 4 MG IN COMPENDIALEN UND BIORELEVANTEN MEDIEN; (N=3 ±STABW).....	135

ABBILDUNG 4-51: FREISETZUNG VON GLIMEPIRID (GLIM) AUS PHYSIKALISCHEN MISCHUNGEN AUS GELATINE-KAPSELN IN SIFSP PH 6,8; (N=3 ±STABW).....	136
ABBILDUNG 4-52: FREISETZUNG VON GLIMEPIRID (GLIM) AUS EINEM BINÄREN GLIM-HP-β-CD-KOMPLEX IN BLANK FESSIF PH 5,0 UND BLANK FASSIF PH 6,5; (N=3 ±STABW)	137
ABBILDUNG 4-53: FREISETZUNG VON GLIMEPIRID (GLIM) AUS DEM TERNÄREN GLIM-HP-β-CD-KIR 10%-KOMPLEX IN BLANK FESSIF PH 5,0 UND BLANK FASSIF PH 6,5; (N=3 ±STABW)	139
ABBILDUNG 4-54: FREISETZUNG VON GLIMEPIRID (GLIM) AUS DEM TERNÄREN GLIM-HP-β-CD-KIR 10%-KOMPLEX AUS GELATINE- UND VCAPS PLUS-KAPSEL IN BLANK FESSIF PH 5,0 (N=3 ±STABW)	140
ABBILDUNG 4-55: FREISETZUNG VON GLIMEPIRID (GLIM) AUS DEM TERNÄREN GLIM-HP-β-CD-PVP K30 20%-KOMPLEX IN BLANK FESSIF PH 5,0 UND BLANK FASSIF PH 6,5; (N=3 ±STABW).....	141
ABBILDUNG 4-56: FREISETZUNG VON GLIMEPIRID (GLIM) AUS DEM TERNÄREN GLIM-HP-β-CD-PVP K30 20%-KOMPLEX AUS GELATINE- UND VCAPS PLUS-KAPSEL IN BLANK FESSIF PH 5,0; (N=3 ±STABW)	142
ABBILDUNG 4-57. FREISETZUNG VON GLIMEPIRID (GLIM) AUS DEM TERNÄREN GLIM-HP-β-CD-PVP K30 20%-KOMPLEX AUS GELATINE-KAPSELN IN COMPENDIALEN UND BIORELEVANTEN MEDIEN; (N=3 ±STABW)	143
ABBILDUNG 4-58: FREISETZUNG VON GLIMEPIRID (GLIM) AUS DEM TERNÄREN GLIM-HP-β-CD-PVP K30 20%-KOMPLEX AUS VCAPS PLUS-KAPSELN IN COMPENDIALEN UND BIORELEVANTEN MEDIEN; (N=3 ±STABW)	144
ABBILDUNG 4-59: DSC-THERMOGRAMME VON GLIBENCLAMID (A), GLIB-HP-β-CD (B), GLIB-HP-β-CD-PVP K30 20% (C) UND GLIB-HP-β-CD-KIR 10% (D)	147
ABBILDUNG 4-60: DSC-THERMOGRAMME VON GLIPIZID (A) UND GLIP-HP-β-CD (B).....	147
ABBILDUNG 4-61: DSC-THERMOGRAMME VON GLIMEPIRID (A), GLIM-HP-β-CD (B), GLIM-HP-β-CD-PVP K30 20% (C) UND GLIM-HP-β-CD-KIR 10% (D).....	148
ABBILDUNG 6-1: STANDARD-KALIBRIER-GERADEN GLIBENCLAMID	168
ABBILDUNG 6-2: STANDARD-KALIBRIER-GERADEN GLIPIZID	173
ABBILDUNG 6-3: STANDARD-KALIBRIER-GERADEN GLIMEPIRID	180

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1-1: ÜBERSICHT ÜBER METHODEN ZUR LÖSLICHKEITSVERBESSERUNG VON WIRKSTOFFEN	4
TABELLE 1-2: EIGENSCHAFTEN DER VERSCHIEDENEN PEGs (H.P.FIEDLER 2007).....	11
TABELLE 1-3: ÜBERBLICK ÜBER AUSGEWÄHLTE TYPISCHE EIGENSCHAFTEN VERSCHIEDENER KOLLIDON - TYPEN (BÜHLER 2003).....	12
TABELLE 1-4: STOFFEIGENSCHAFTEN DER NATÜRLICHEN CYCLODEXTRINE (BREWSTER AND LOFTSSON 2007)	16
TABELLE 1-5: EIGENSCHAFTEN HANDELSÜBLICHER CYCLODEXTRIN-DERIVATE.....	19
TABELLE 1-6: EINFLUSSMÖGLICHKEITEN AUF DIE BILDUNG VON GAST-CD-KOMPLEXEN IN LÖSUNGEN (LOFTSSON ET AL. 2003; LOFTSSON AND MASSON 2004).....	24
TABELLE 1-7: DIABETES TYPEN (WORLD HEALTH ORGANIZATION 1999).....	29
TABELLE 1-8: ÜBERSICHT ÜBER ORALE ANTIDIABETIKA UND DEREN WIRKMECHANISMEN (MUDALIAR AND HENRY 2001; HANEFELD 2007).....	30
TABELLE 3-1: PHYSIKOCHEMISCHE EIGENSCHAFTEN DER UNTERSUCHTEN SULFONYLHARNSTOFFE	37
TABELLE 3-2: HANDELSPRÄPARATE DER VERWENDETEN WIRKSTOFFE	37
TABELLE 3-3: STANDARDCHEMIKALIEN.....	38
TABELLE 3-4: WIRKSTOFFE.....	39
TABELLE 3-5: STANDARDGERÄTE	39
TABELLE 3-6: STANDARD HPLC-SYSTEM	40
TABELLE 3-7: STANDARD DSC-SYSTEM.....	40
TABELLE 3-8: VERHÄLTNIS WIRKSTOFF/POLYMER IN DEN HERGESTELLTEN FESTEN LÖSUNGEN	42
TABELLE 3-9: HANDELSPRÄPARATE	47
TABELLE 3-10: BINÄRE WIRKSTOFF-CYCLODEXTRIN-KOMPLEXE.....	47
TABELLE 3-11: FESTE LÖSUNGEN	48
TABELLE 3-12: TERNÄRE WIRKSTOFF-CYCLODEXTRIN-POLYMER-KOMPLEXE	48
TABELLE 3-13: ÜBERSICHT DER VERWENDETEN FREISETZUNGSMEDIEN.....	50
TABELLE 3-14: ZUSAMMENSETZUNG VON SGFSP PH 1,2 (USP 31-NF 26 2009).....	51
TABELLE 3-15: ZUSAMMENSETZUNG VON ACETAT-PUFFER PH 5,0 (PH. EUR. 6.5 2009).....	51
TABELLE 3-16: ZUSAMMENSETZUNG VON ACETAT-PUFFER PH 4,5 (PH. EUR. 6.5 2009; USP 31-NF 26 2009)	52
TABELLE 3-17: ZUSAMMENSETZUNG VON SIFSP PH 6,8 (USP 31-NF 26 2009).....	52
TABELLE 3-18: ZUSAMMENSETZUNG VON BLANK FESSIF PH 5,0 (GALIA ET AL. 1998).....	53
TABELLE 3-19: ZUSAMMENSETZUNG VON FESSIF PH 5,0 (ZOELLER T. AND KLEIN S. 2007).....	53
TABELLE 3-20: ZUSAMMENSETZUNG VON BLANK FASSIF PH 6,5 (GALIA ET AL. 1998)	54
TABELLE 3-21: ZUSAMMENSETZUNG VON FASSIF PH 6,5 (ZOELLER T. AND KLEIN S. 2007)	54
TABELLE 3-22: BESTIMMUNGSGRENZEN VON GLIBENCLAMID, GLIPIZID UND GLIMEPIRID.....	56
TABELLE 4-1: WIRKSTOFFGEHALT DER BINÄREN KOMPLEXE	57
TABELLE 4-2: WIRKSTOFFGEHALT DER FESTEN LÖSUNGEN.....	57
TABELLE 4-3: WIRKSTOFFGEHALT DER TERNÄREN KOMPLEXE	58
TABELLE 4-4: LINEARISIERUNG DER DATEN AUS ABBILDUNG 4-8.....	69

TABELLE 4-5: BILDUNGSKONSTANTEN FÜR 1:1 UND 1:2 GLIBENCLAMID-HP- β -CD-KOMPLEXE IN GEGENWART VON HYDROPHILEN POLYMEREN.....	70
TABELLE 4-6: ÜBERSICHT DER UNTERSUCHTEN TERNÄREN KOMPLEXE.....	85
TABELLE 4-7: ÜBERSICHT ÜBER TERNÄRE GLIBENCLAMID-HP- β -CD-POLYMER-KOMPLEXE UNTER VERWENDUNG VON KOLLIcoat IR, PVP K30 UND PEG 6000 ALS HYDROPHILE POLYMERE	102
TABELLE 4-8: ZUSAMMENSETZUNG DES BINÄREN GLIMEPIRID-HP- β -CD-KOMPLEXES UND DER TERNÄREN GLIMEPIRID-HP- β -CD-POLYMER-KOMPLEXE	127
TABELLE 4-9: LINEARISIERUNG DER DATEN AUS ABILDUNG 4-47.....	132
TABELLE 4-10: KOMPLEXBILDUNGSKONSTANTEN VON GLIMEPIRID.....	133
TABELLE 6-1: LÖSLICHKEIT (μ G/ML) VON GLIBENCLAMID, GLIPIZID UND GLIMEPIRID IN VERSCHIEDENEN FREISETZUNGSMEDIEN; N=3.....	155
TABELLE 6-2: LÖSLICHKEIT (μ G/ML), GLIBENCLAMID-FORMULIERUNGEN IN VERSCHIEDENEN FREISETZUNGSMEDIEN; N=3.....	155
TABELLE 6-3: LÖSLICHKEITSUNTERSUCHUNGEN: GLIBENCLAMID-HP-B-CD ALLEINE UND IN ABHÄNGIGKEIT VON HYDROPHILEN POLYMEREN; N=3.....	155
TABELLE 6-4: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), REINER WIRKSTOFF; N=3.....	155
TABELLE 6-5: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), REINER WIRKSTOFF; N=3.....	156
TABELLE 6-6: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), EUGLUCON N 3,5 MG; N=3.....	156
TABELLE 6-7: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), EUGLUCON N 3,5 MG; N=3.....	156
TABELLE 6-8: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), PHYSIKALISCHE MISCHUNGEN IN SIFSP PH 6,8; N=3.....	157
TABELLE 6-9: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), PHYSIKALISCHE MISCHUNGEN IN SIFSP PH 6,8; N=3.....	157
TABELLE 6-10: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), REINER WIRKSTOFF UND BINÄRE CD-KOMPLEXE IN ACETAT-PUFFER PH 5,0; N=3.....	157
TABELLE 6-11: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), REINER WIRKSTOFF UND BINÄRE CD-KOMPLEXE IN BLANK FESSIF PH 5,0; N=3.....	158
TABELLE 6-12: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), REINER WIRKSTOFF UND BINÄRE CD-KOMPLEXE IN BLANK FASSIF PH 6,5; N=3.....	158
TABELLE 6-13: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), REINER WIRKSTOFF UND FESTE LÖSUNGEN IN ACETAT-PUFFER PH 5,0; N=3.....	158
TABELLE 6-14: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), REINER WIRKSTOFF UND FESTE LÖSUNGEN IN BLANK FESSIF PH 5,0; N=3.....	159
TABELLE 6-15: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), REINER WIRKSTOFF UND FESTE LÖSUNGEN IN BLANK FASSIF PH 6,5; N=3.....	159
TABELLE 6-16: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), REINER WIRKSTOFF UND TERNÄRE HP-B-CD-POLYMER-KOMPLEXE IN ACETAT-PUFFER PH 5,0; N=3.....	159
TABELLE 6-17: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), REINER WIRKSTOFF UND TERNÄRE HP-B-CD-POLYMER-KOMPLEXE IN BLANK FESSIF PH 5,0; N=3.....	160
TABELLE 6-18: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), TERNÄREN HP-B-CD-POLYMER-KOMPLEXE IN BLANK FASSIF PH 6,5; N=3.....	160
TABELLE 6-19: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), BINÄRE UND TERNÄRE HP-B-CD-POLYMER-KOMPLEXE IN BLANK FESSIF PH 5,0, N=3.....	160

TABELLE 6-20: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), BINÄRE UND TERNÄRE HP-B-CD-POLYMER-KOMPLEXE IN BLANK FESSIF pH 5,0; N=3	161
TABELLE 6-21: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), BINÄRE UND TERNÄRE HP-B-CD-POLYMER-KOMPLEXE IN BLANK FESSIF pH 5,0; N=3	161
TABELLE 6-22: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), BINÄRE UND TERNÄRE HP-B-CD-POLYMER-KOMPLEXE IN BLANK FESSIF pH 5,0; N=3	162
TABELLE 6-23: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), BINÄRE UND TERNÄRE HP-B-CD-POLYMER-KOMPLEXE IN BLANK FESSIF pH 5,0; N=3	162
TABELLE 6-24: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), BINÄRE UND TERNÄRE HP-B-CD-POLYMER-KOMPLEXE IN BLANK FESSIF pH 5,0; N=3	163
TABELLE 6-25: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), TERNÄRE HP-B-CD-KOLLIKOAT IR-KOMPLEXE IN BLANK FESSIF pH 5,0; N=3	163
TABELLE 6-26: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), TERNÄRE HP-B-CD-PVP K30-KOMPLEXE IN BLANK FESSIF pH 5,0; N=3	163
TABELLE 6-27: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), TERNÄRE HP-B-CD-PEG 6000-KOMPLEXE IN BLANK FESSIF pH 5,0; N=3	164
TABELLE 6-28: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (% FREISETZUNG), TERNÄRE HP-B-CD-KOLLIKOAT IR / PVP K30 / PEG 6000-KOMPLEXE IN BLANK FESSIF pH 5,0; N=3	164
TABELLE 6-29: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), GLIB-HP-B-CD-KOLLIKOAT IR 10%-KOMPLEX AUS GELATINE-KAPSELN; N=3	164
TABELLE 6-30: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), GLIB-HP-B-CD-KOLLIKOAT IR 10%-KOMPLEX AUS GELATINE-KAPSELN; N=3	165
TABELLE 6-31: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), GLIB-HP-B-CD-KOLLIKOAT IR 10%-KOMPLEX AUS VCAPS PLUS-KAPSELN; N=3	165
TABELLE 6-32: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (% FREISETZUNG), GLIB-HP-B-CD-KOLLIKOAT IR 10%-KOMPLEX AUS VCAPS PLUS-KAPSELN; N=3	165
TABELLE 6-33: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), GLIB-HP-B-CD-PVP K30 20%-KOMPLEX AUS GELATINE-KAPSELN; N=3	166
TABELLE 6-34: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), GLIB-HP-B-CD-PVP K30 20%-KOMPLEX AUS GELATINE-KAPSELN; N=3	166
TABELLE 6-35: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), GLIB-HP-B-CD-PVP K30 20%-KOMPLEX AUS VCAPS PLUS-KAPSELN; N=3	166
TABELLE 6-36: GLIBENCLAMID FREISETZUNG (%), GLIB-HP-B-CD-PVP K30 20%-KOMPLEX AUS VCAPS PLUS-KAPSELN; N=3	167
TABELLE 6-37: LINEARITÄTSDATEN DER STANDARD-KALIBRIER-GERADEN GLIBENCLAMID IN VERSCHIEDENEN MEDIEN	167
TABELLE 6-38: LÖSLICHKEIT (µG/ML), GLIPIZID-FORMULIERUNGEN IN VERSCHIEDENEN FREISETZUNGSMEDIEN; N=3	169
TABELLE 6-39: LÖSLICHKEITSUNTERSUCHUNGEN: GLIPIZID-HP-B-CD ALLEINE UND IN ABHÄNGIGKEIT VON HYDROPHILEN POLYMEREN; N=3	169
TABELLE 6-40: GLIPIZID FREISETZUNG (%), REINER WIRKSTOFF; N=3	169
TABELLE 6-41: GLIPIZID FREISETZUNG (%), REINER WIRKSTOFF; N=3	169
TABELLE 6-42: GLIPIZID FREISETZUNG (%), LUDITEC 5 MG; N=3	170

TABELLE 6-43: GLIPIZID FREISETZUNG (%), LUDITEC 5 MG; N=3	170
TABELLE 6-44: GLIPIZID FREISETZUNG (%), PHYSIKALISCHE MISCHUNG IN SIFSP PH 6,8; N=3	170
TABELLE 6-45: GLIPIZID FREISETZUNG (%), BINÄRER GLIPIZID-HP-B-CD-KOMPLEX (1:2); N=3	171
TABELLE 6-46: GLIPIZID FREISETZUNG (%), BINÄRER GLIPIZID-HP-B-CD-KOMPLEX (1:2); N=3	171
TABELLE 6-47: GLIPIZID FREISETZUNG (%), BINÄRER GLIPIZID-HP-B-CD-KOMPLEX (1:1); N=3	171
TABELLE 6-48: LINEARITÄTSDATEN DER STANDARD-KALIBRIER-GERADEN GLIPIZID	172
TABELLE 6-49: LÖSLICHKEIT (µG/ML) VON GLIMEPIRID FORMULIERUNGEN IN VERSCHIEDENEN FREISETZUNGSMEDIEN; N=3	173
TABELLE 6-50: LÖSLICHKEITSUNTERSUCHUNGEN: GLIMEPIRID-HP-B-CD ALLEINE UND IN ABHÄNGIGKEIT VON HYDROPHILEN POLYMEREN; N=3	173
TABELLE 6-51: GLIMEPIRID FREISETZUNG (%), REINER WIRKSTOFF; N=3	174
TABELLE 6-52: GLIMEPIRID FREISETZUNG (%), REINER WIRKSTOFF; N=3	174
TABELLE 6-53: GLIMEPIRID FREISETZUNG (%), AMARYL 4 MG; N=3	174
TABELLE 6-54: GLIMEPIRID FREISETZUNG (%), AMARYL 4 MG; N=3	175
TABELLE 6-55: GLIMEPIRID FREISETZUNG (%), PHYSIKALISCHE MISCHUNGEN IN SIFSP PH 6,8; N=3	175
TABELLE 6-56: GLIMEPIRID FREISETZUNG (%), BINÄRER GLIM-HP-B-CD-KOMPLEX; N=3	175
TABELLE 6-57: GLIMEPIRID FREISETZUNG (%), TERNÄRER GLIM-HP-B-CD-KIR 10%-KOMPLEX; N=3	176
TABELLE 6-58: GLIMEPIRID FREISETZUNG (%), TERNÄRER GLIM-HP-B-CD-KIR 10%-KOMPLEX; N=3	176
TABELLE 6-59: GLIMEPIRID FREISETZUNG (%), TERNÄRER GLIM-HP-B-CD-PVP K30 20%-KOMPLEX; N=3	176
TABELLE 6-60: GLIMEPIRID FREISETZUNG (%), TERNÄRER GLIM-HP-B-CD-PVP K30 20%-KOMPLEX; N=3	177
TABELLE 6-61: GLIMEPIRID FREISETZUNG (%), TERNÄRER GLIM-HP-B-CD-PVP K30 20%-KOMPLEX AUS GELATINE-KAPSELN; N=3	177
TABELLE 6-62: GLIMEPIRID FREISETZUNG (%), TERNÄRER GLIM-HP-B-CD-PVP K30 20%-KOMPLEX AUS GELATINE-KAPSELN; N=3	177
TABELLE 6-63: GLIMEPIRID FREISETZUNG (%), TERNÄRER GLIM-HP-B-CD-PVP K30 20%-KOMPLEX AUS VCAPS PLUS-KAPSELN; N=3	178
TABELLE 6-64: GLIMEPIRID FREISETZUNG (%), TERNÄRER GLIM-HP-B-CD-PVP K30 20%-KOMPLEX AUS VCAPS PLUS-KAPSELN; N=3	178
TABELLE 6-65: LINEARITÄTSDATEN DER STANDARD-KALIBRIER-GERADEN GLIMEPIRID, PEAKFLÄCHEN IN VERSCHIEDENEN MEDIEN	178
TABELLE 6-66: LINEARITÄTSDATEN DER STANDARD-KALIBRIER-GERADEN GLIMEPIRID, PEAKFLÄCHEN IN ACETAT-PUFFER PH 5,0	179

ABKÜRZUNGEN

AS	Arzneistoff
β -CD	β -Cyclodextrin
BCS	Biopharmaceutics classification scheme
BG	Bestimmungsgrenze
Blank FaSSIF	Blank Fasted State Simulated Intestinal Fluid
Blank FeSSIF	Blank Fed State Simulated Intestinal Fluid
CD	Cyclodextrin
CGTase	Cyclodextrin Glucosyl Transferase
FaSSIF	Fasted State Simulated Intestinal Fluid
FeSSIF	Fed State Simulated Intestinal Fluid
GI	Gastrointestinal
Glib	Glibenclamid
Glim	Glimepirid
Glip	Glipizid
HP- β -CD	Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
KIR	Kollicoat IR
M- β -CD	Methyl- β -Cyclodextrin
MW	Molekulargewicht
PEG	Polyethylenglycol
PM	Physikalische Mischung
PTFE	Teflon
PVP K30	Polyvinylpyrrolidon K30
SGF	Simulated Gastric Fluid
SGFsp	Simulated Gastric Fluid <i>sine pepsin</i>
SIF	Simulated Intestinal Fluid

SIFsp	Simulated Intestinal Fluid <i>sine pancreatin</i>
Smp	Schmelzpunkt
Stabw	Standardabweichung
VE	vollentsalzt
WS	Wirkstoff

1 Einleitung

1.1 Löslichkeits- und Bioverfügbarkeitsprobleme

Die Entdeckung neuer Wirkstoffe während der vergangenen Jahrzehnte zeichnete sich durch den Einsatz neuer Technologien aus. Zu diesen Methoden gehörten hauptsächlich die kombinatorische Chemie und das High-Throughput-Screening. Mit diesen beiden Technologien war und ist es bis heute möglich, innerhalb kurzer Zeit, eine große Menge neuer und bereits bekannter Moleküle hinsichtlich ihrer Wirksamkeit an verschiedensten pharmakologischen Zielstrukturen (Rezeptoren und Enzyme) zu untersuchen. Die kombinatorische Chemie und das High-Throughput-Screening führten zu einem rasanten Fortschritt bei der Entdeckung neuer, pharmakologisch wirksamer Moleküle. Die neu entdeckten Substanzen sind jedoch zunehmend lipophil und besitzen ein relativ hohes Molekulargewicht (MW) und einen hohen Schmelzpunkt, was wiederum mit einer sehr schlechten Wasserlöslichkeit und somit auch einer geringen Löslichkeit in physiologischen Flüssigkeiten einhergeht (Yalkowsky 1981; Lipinski 2000). Die ungünstigen physikochemischen Eigenschaften (z.B.: geringe Löslichkeit in wässrigen Medien und hoher LogP-Wert) der neuen Moleküle resultieren unter Anderem aus der experimentellen Durchführung der Methoden zur Wirkstofffindung. Diese finden in wässrigen Verdünnungen organischer Lösungsmittel statt, was verdeutlicht, dass die Löslichkeit dieser Substanzen in wässrigen Medien zu diesem Zeitpunkt in der Erforschung neuer Wirkstoffstrukturen eine eher untergeordnete Rolle spielt. Zur besseren Systematisierung von Wirkstoffen nach deren physikochemischen Eigenschaften (Löslichkeit in wässrigen Medien und Permeabilität durch Membranen), wurde 1995 das Biopharmaceutics Classification System (BCS) eingeführt (Amidon et al. 1995). Dieses System klassifiziert Wirkstoffe anhand ihrer, für die Resorption im menschlichen Gastrointestinaltrakt wichtigsten Eigenschaften in vier Klassen: zum Einen nach der Löslichkeit in wässrigen Medien und zum Anderen nach deren Permeabilität durch physiologische Membranen, den so genannten BCS-Klassen I - IV (siehe Abbildung 1-1).

Klasse I <i>Gute Löslichkeit</i> <i>Gute Permeabilität</i>	Klasse II <i>Schlechte Löslichkeit</i> <i>Gute Permeabilität</i>
Klasse III <i>Gute Löslichkeit</i> <i>Schlechte Permeabilität</i>	Klasse IV <i>Schlechte Löslichkeit</i> <i>Schlechte Permeabilität</i>

Abbildung 1-1: Schematische Darstellung der BCS-Klassen

Die Löslichkeit der Arzneistoffe im Rahmen der BCS-Klassifizierung wird wie folgt definiert: Als gut löslich werden Arzneistoffe eingestuft, wenn sich deren höchste Einzeldosis in maximal 250 ml von wässrigen Medien mit drei verschiedenen pH-Werten innerhalb des pH-Bereiches von 1,0 - 7,5 löst. Als gut permeabel gilt eine Substanz, wenn eine Dosis dieser Substanz zu mindestens 90% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wird (FDA 2000).

Gerade die schlechte Löslichkeit in wässrigen Medien stellt bei Wirkstoffen der BCS Klasse II, welche aufgrund ihrer Lipophilie über eine gute Permeabilität durch biologische Membranen verfügen, oft den limitierenden Faktor in Bezug auf die Bioverfügbarkeit dieser Moleküle dar. Daher könnte allein durch die Verbesserung der Löslichkeit der Wirkstoffe der BCS Klasse II deren Bioverfügbarkeit enorm gesteigert werden. Eine Verbesserung der Bioverfügbarkeit könnte wiederum zu einer gesteigerten Wirkung und daraus folgend zu einer Dosisverringerung führen, was mit einer Kostenreduktion einhergehen würde. Des Weiteren könnte durch die Verbesserung der Löslichkeit der BCS-Klasse II Substanzen deren individuelle Variabilität in ihrer Bioverfügbarkeit verringert werden und unter Umständen ein durch Nahrungsaufnahme beeinflusster Effekt auf die Bioverfügbarkeit reduziert und im besten Falle gar eliminiert werden. Dies würde wiederum in einer gesteigerten Patientencompliance resultieren, da die Medikamenteneinnahme unabhängig von der Nahrungsaufnahme wäre. Wie groß die

Notwendigkeit der Löslichkeitsverbesserung ist, soll an Hand der folgenden Abbildung verdeutlicht werden.

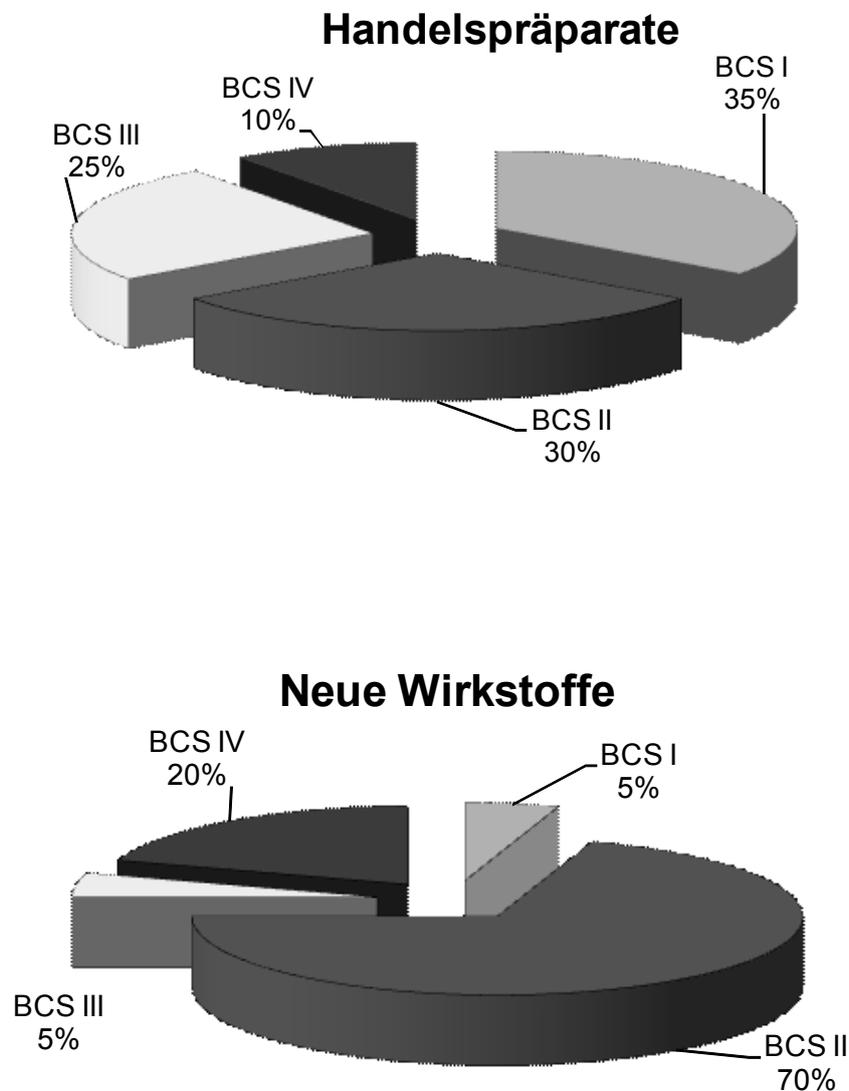


Abbildung 1-2: BCS Klassifizierung von handelsüblichen- und neu entdeckten Wirkstoffen nach der BCS-Klassifizierung (Benet 2006)

Abbildung 1-2 zeigt, dass sich der Anteil der neu entwickelten Wirkstoffe, welche aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften den BCS-Klassen II und IV angehören (90%) im Vergleich zu den bereits auf dem Markt befindlichen Wirkstoffen (40%), deutlich erhöhte. Aus diesem Grund kommt den Methoden der Löslichkeitsverbesserung

eine immense Bedeutung zu und diese rücken immer weiter in den Fokus der galenischen Entwicklung neuer Darreichungsformen. Auf diesem Gebiet haben sich in den vergangenen Jahrzehnten, getrieben durch den technologischen Fortschritt, bereits einige Methoden etabliert. Tabelle 1-1 zeigt im Überblick die wichtigsten Methoden, mit denen die Löslichkeit von schwer löslichen Substanzen verbessert werden kann.

Tabelle 1-1: Übersicht über Methoden zur Löslichkeitsverbesserung von Wirkstoffen

Methoden zur Löslichkeitsverbesserung
- Kristallmodifikationen
- Salzbildung
- Sprüh- oder Gefriertrocknung
- Partikelgrößenreduktion
- Mikronisierung
- Nanonisierung
- Zusatz von Lösungsvermittlern/Solventien
- Wasserstrukturbrecher
- Einschlussverbindung durch Cyclodextrine
- Surfactants
- Lipidformulierungen
- Feste Dispersionen / Lösungen

Bereits durch einfache technologische Verfahren, wie zum Beispiel das Vermahlen von Wirkstoffen und die dabei erzielte Partikelgrößenreduktion (siehe Kapitel 1.2), welche bis zur Nanonisierung des Wirkstoffes reichen kann, können zu einer deutlichen Verbesserung der intrinsischen Löslichkeit von Wirkstoffen führen. Eine ebenfalls etablierte Methode zur Verbesserung der Löslichkeit, sind feste Lösungen (siehe Kapitel 1.3). Insbesondere die Einführung der Schmelzextrusions - Technologie, aus welcher in den letzten Jahren einige Handelspräparate hervorgegangen sind (Leuner and Dressman 2000; Breitenbach 2002), ermöglicht eine reproduzierbare großtechnische Herstellung solcher festen Lösungen. Seit einigen Jahren gewinnen Cyclodextrine (CDs) (Loftsson and Duchene 2007) auf dem Gebiet der Löslichkeitsverbesserung immer mehr an Bedeutung (siehe Kapitel 1.5). CDs, welche eine eigene Hilfsstoffgruppe darstellen, sind α -1-4 glycosidisch verknüpfte Polysaccharide. Sie sind in der Lage durch Einschlussverbindungen die Löslichkeit von Substanzen enorm zu steigern. Die nachfolgenden Abschnitte sollen die bereits kurz angesprochenen Methoden zur Verbesserung der Löslichkeit von Substanzen näher erläutern.

1.2 Partikelgrößenreduktion

Die Reduktion der Partikelgröße von Wirkstoffkristallen führt zu einer Vergrößerung deren Oberfläche und somit lt. Noyes-Whitney zu einer Verbesserung der Auflösungsgeschwindigkeit (Noyes 1897). Zusätzlich zu dieser primären Vergrößerung der Partikeloberfläche wird durch den Mahlprozess die Oberflächenstruktur der Partikel häufig dahingehend verändert, dass diese poröser wird und sich dadurch die Oberfläche um ein Vielfaches vergrößert. Dadurch kann sich der Auflösungsprozess deutlich verbessern. Nernst und Brunner haben die Theorie von Noyes und Whitney unter Berücksichtigung der Veränderung der Diffusionsschicht der Partikel während des Auflösungsprozesses erweitert. Dieser Einfluss wird in der folgenden Gleichung berücksichtigt (Nernst 1904; Horter and Dressman 2001; Sigfridsson et al. 2009):

$$DR = \frac{dX(t)}{dt} = -\frac{A(t) * D}{h(t)} * [C_s - C(t)]$$

DR = Dissolutionrate (Auflösungsgeschwindigkeit)

A(t) = Partikeloberfläche zum Zeitpunkt t

D = Diffusionskoeffizient des Wirkstoffes

h(t) = Dicke der Diffusionsschicht zum Zeitpunkt t

C_s = Sättigungskonzentration der Substanz im Medium

C(t) = Konzentration der Substanz zum Zeitpunkt t

Aus dieser Gleichung wird ersichtlich, dass allein durch die Reduktion der Partikelgröße und der damit einhergehenden Vergrößerung der Oberfläche eine Verbesserung der Freisetzungsrates des Wirkstoffes aus einer Arzneiform resultiert (Sigfridsson et al. 2009).

1.3 Feste Lösungen

Die Bedeutung fester Lösungen zur Verbesserung der Löslichkeit von Substanzen wurde bereits in den 60er Jahren beschrieben. Darin wurde die Einbettung von Substanzen in hydrophile Trägersysteme beschrieben. Der erste so genannte Carrier mit dem die Auflösungs geschwindigkeit von Wirkstoffen verbessert werden konnte, war Harnstoff (Sekiguchi and Obi 1961; Goldberg et al. 1966). Die daraus resultierenden Formulierungen zeigten eine wesentlich bessere Wirkstofffreisetzung und eine höhere Bioverfügbarkeit als vergleichbare konventionelle Formulierungsansätze.

Die Gründe für die deutlich verbesserte Wirkstofffreisetzung waren schnell gefunden. Zum Einen wurde der Wirkstoff in ein sehr gut lösliches Trägersystem eingebunden und zum Anderen lag der Wirkstoff bereits „vorgelöst“, d.h. molekular dispers im Trägersystem verteilt vor (Goldberg et al. 1965; Taylor and Zografi 1997). Man spricht hier von einer festen Lösung, da diese, abgesehen vom Aggregatzustand, ähnliche Eigenschaften wie eine flüssige Lösung besitzt, d.h. es handelt sich um ein mehrkomponenten System, welches aus einer Phase besteht. Die Freisetzung des Wirkstoffes (Solvendum) hängt im Wesentlichen von der Löslichkeit des Trägermaterials (Solvens) ab. In Bezug auf die Mischbarkeit der beiden Komponenten (Solvens und Solvendum) unterscheidet man zwei Typen von festen Lösungen.

1.3.1 Kontinuierliche feste Lösungen

Bei der kontinuierlichen festen Lösung geht man davon aus, dass beide Komponenten, d.h. Träger und Wirkstoff, in jedem Verhältnis miteinander mischbar sind. Das würde bedeuten, dass die Bindungskräfte zwischen den Molekülen der verschiedenen Komponenten stärker sind, als die Bindungskräfte in den jeweiligen Reinsubstanzen untereinander. Für diesen Typ gibt es bisher kein praktisches Beispiel und stellt daher lediglich einen theoretischen Ansatzpunkt dar.

1.3.2 Diskontinuierliche feste Lösungen

Im Gegensatz zur kontinuierlichen festen Lösung, ist in diskontinuierlichen festen Lösungen jeweils nur ein begrenzter Teil der einen Komponente in der anderen Komponente mischbar bzw. löslich.

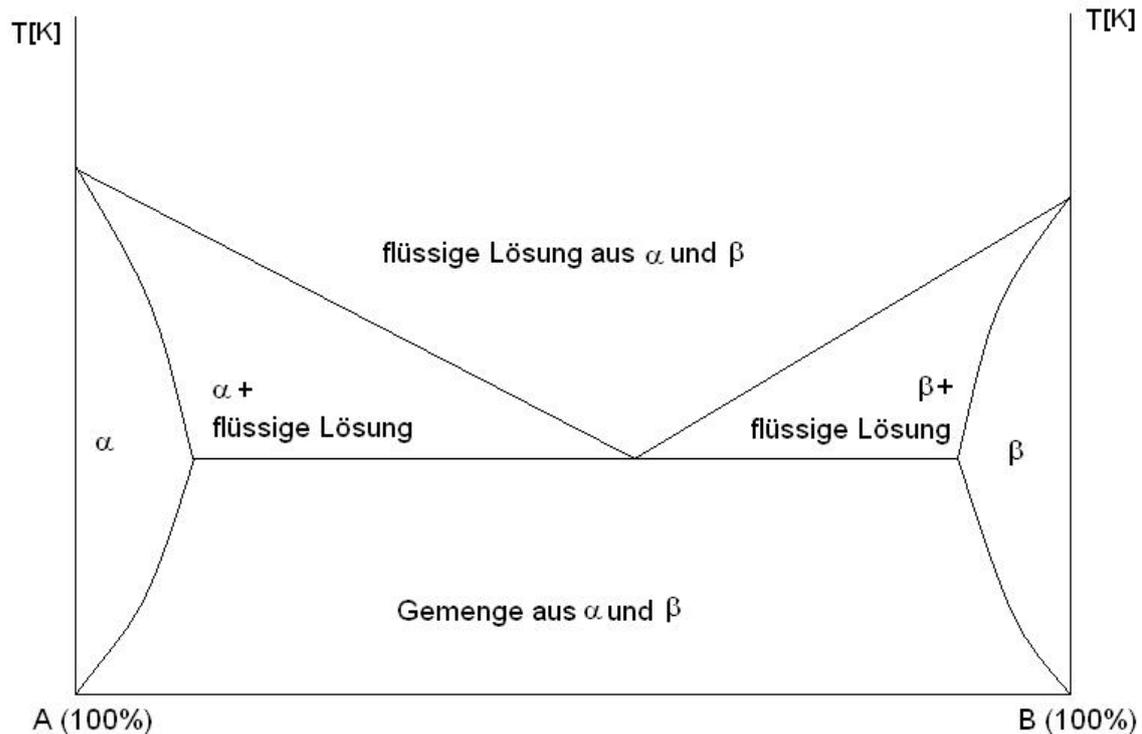


Abbildung 1-3: Phasendiagramm einer diskontinuierlichen festen Lösung (Leuner and Dressman 2000)

In Abbildung 1-3 ist das Phasendiagramm einer diskontinuierlichen festen Lösung dargestellt. Dabei ist zu beachten, dass lediglich in den Bereichen α und β eine reine feste Lösung vorliegt. Es ist ebenfalls erkennbar, dass im Falle einer festen Lösung die jeweiligen Komponenten nur zu geringen Anteilen in der jeweils anderen Komponente, entsprechend ihrer Löslichkeit darin, vorliegen. Außerhalb der Bereiche α und β liegen lediglich Mischungen aus beiden Komponenten vor. Soll zum Beispiel eine feste Lösung aus einer bestimmten Dosis eines Wirkstoffes („B“) und einem Trägersystem („A“) erhalten werden, so ist der Anteil der benötigten Trägersubstanz deutlich größer als die Menge des einzusetzenden Wirkstoffes. Die folgende Annahme soll dies verdeutlichen: Bei einem Wirkstoff, dessen gewünschte Dosis bei 50-100 mg pro Einzelgabe liegen wird, sollte der Anteil des Wirkstoffes in einem Trägermaterial wenigstens 10-20% (m/m) betragen, da sonst die Kapazitätsgrenze (Masse und schluck bares Volumen) einer oralen Darreichungsform den limitierenden Faktor in der Entscheidung, ob sich diese Methode zur Formulierung eines Wirkstoffes eignet oder nicht, darstellt. Dabei geht man bei einer Masse von ca. 0,8 – 1 g pro oraler Darreichungsform von einer gerade noch schluckbaren Größe aus (Loftsson 2002).

Klassifiziert man diskontinuierliche feste Lösungen nach der Verteilung des Gastmoleküls im Trägersystem, so unterscheidet man die folgenden Typen:

1.3.2.1 Substitutionelle kristalline feste Lösungen

Eine substitutionelle feste Lösung ist schematisch in Abbildung 1-4 dargestellt. Hierbei werden Moleküle des kristallinen „Lösungsmittels“ durch Moleküle der zu lösenden Substanz ersetzt. Die essentielle Voraussetzung für eine solche feste Lösung ist eine möglichst gleiche Molekülgröße so, dass eine Substitution des Lösungsmittelmoleküls möglich ist.

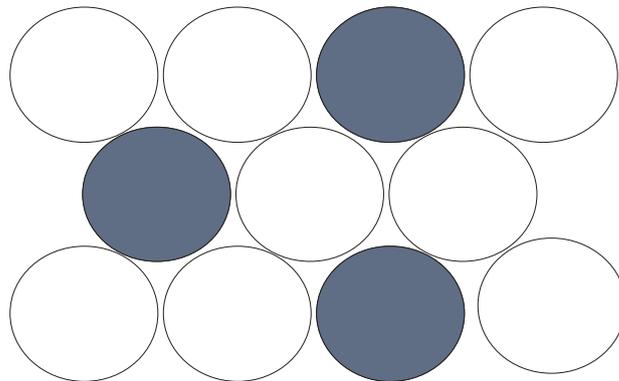


Abbildung 1-4: Substitutionelle kristalline feste Lösung

1.3.2.2 Interstitutionelle kristalline feste Lösungen

Bei den interstitutionellen kristallinen festen Lösungen (siehe Abbildung 1-5) werden die Moleküle des Lösungsmittels nicht ersetzt, sondern der Raum zwischen den Molekülen des Trägermaterials wird durch die zu lösenden Moleküle besetzt. Dabei ist es wichtig, dass die Gastmoleküle nicht größer als 20% der Solvendum-Moleküle sind (Kreuter 1999).

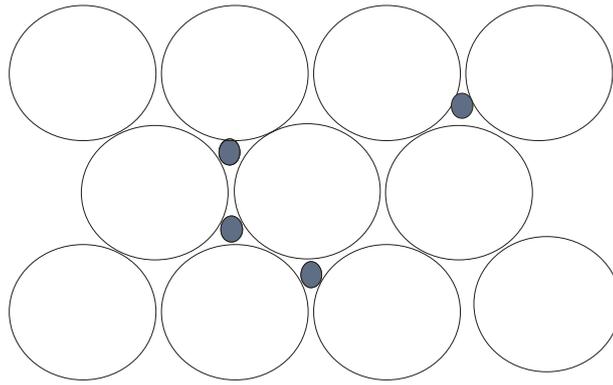


Abbildung 1-5: Interstitielle kristalline feste Lösung

1.3.2.3 Glasartige amorphe feste Lösungen

Im Gegensatz zu den beiden kristallinen festen Lösungen, welche sich durch einen geordneten Zustand auszeichnen, stellen die glasartigen festen Lösungen ein ungeordnetes System dar, in welchem das zu lösende Molekül molekulardispers in einem amorphen Solvens vorliegt. Eine solche feste Lösung enthält keinerlei geordnete kristalline Strukturen mehr. Man spricht dann von einer amorphen festen Lösung. Ein bedeutendes Beispiel hierfür sind die in Polymere eingebetteten schwer löslichen Wirkstoffe (siehe Abbildung 1-6).

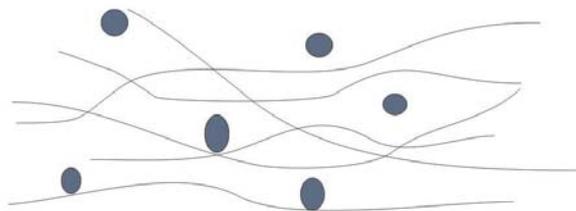


Abbildung 1-6: Glasartige amorphe feste Lösung

Durch die Vielzahl sehr gut wasserlöslicher Polymere (siehe Kapitel 1.4) steht eine sehr große Vielfalt von Carriern zur Verfügung, welche für die Herstellung von festen Lösungen genutzt werden können. Dies spiegelt sich sowohl in der wachsenden Zahl an wissenschaftlichen Publikationen zur Einbettung verschiedenster Wirkstoffe in Polymere, als auch in ersten Handelspräparaten (z.B.: Gris-PEG, Kaletra) wider (Serajuddin 1999; Breitenbach 2002). Feste Lösungen werden aber nicht nur für schnell freisetzende

Formulierungen verwendet, denn abhängig vom Trägersystem können diese auch sehr gut in langsam freisetzende Darreichungsformen eingesetzt werden (Varshosaz 2006; Huang et al. 2008). Dabei werden unter Anwendung analoger Herstellungsverfahren meist gut lösliche Wirkstoffe in Polymere (z.B.: Ethylcellulose, Eudragit RL/RS, Hydroxypropylmethylcellulose) eingearbeitet, welche sich in wässrigen Medien nur sehr langsam auflösen (Zhu 2006). Die Freisetzung des Wirkstoffes richtet sich dann nach dem Auflösungs- bzw. Quellvermögen des Polymergerüsts. Der Wirkstoff wird somit durch das sich auflösende Polymer freigesetzt bzw. kann durch ein quellende Polymer hindurch diffundieren und resorbiert werden. Wird ein biodegradierbares Polymer verwendet, ist die Freisetzungsrate des Wirkstoffes eventuell vom Abbau bzw. der Abbaurate des verwendeten Polymers abhängig (Hyon 2000).

1.4 Hydrophile Polymere

Wenn es darum geht, neue Konzepte für die Behandlung verschiedener Krankheiten zu erarbeiten, ist die Entwicklung neuer Polymere für die pharmazeutische Forschung und Entwicklung ähnlich bedeutend wie die Entwicklung neuer Wirkstoffe. Oft ermöglicht erst die innovative galenische Formulierungsarbeit die Anwendung eines Wirkstoffes am Patienten. Durch neue Technologien, wie die Schmelzextrusion, Sprüheinbettung und Gefriertrocknung erschließen sich für Polymere und Wirkstoffe immer mehr Einsatzmöglichkeiten. Im Folgenden ist lediglich ein Bruchteil der auf dem Markt befindlichen, aber für die vorliegende Arbeit essentiellen hydrophilen Polymere beschrieben.

1.4.1 Polyethylenglycol (PEG)

Polyethylenglycole der allgemeinen Summenformel $\text{HO-CH}_2(\text{CH}_2\text{-O-CH}_2)_n\text{-CH}_2\text{-OH}$ (siehe Abbildung 1-7), sind Polymere von Ethylenoxid mit einem Molekulargewicht von ca. 200 bis 300.000 g/mol.

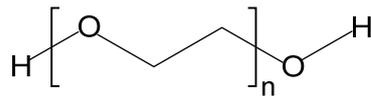


Abbildung 1-7: Chemische Struktur von PEG

Je nach Molekulargewicht sind die PEGs flüssig (200 - 600 g/mol) oder wachsartig bis fest (1.000 - 6.000 g/mol), wobei mit zunehmender Kettenlänge die Viskosität steigt und die Hygroskopizität abnimmt. Die verschiedenen PEGs sind miteinander mischbar und grundsätzlich in Wasser löslich. Die Wasserlöslichkeit nimmt allerdings mit steigender Viskosität und steigendem Molekulargewicht ab. Aufgrund ihrer zum Teil jedoch sehr guten Wasserlöslichkeit eignen sich viele dieser hydrophilen Polymere hervorragend als Carrier zur Verbesserung der Löslichkeit von Arzneistoffen in physiologischen Medien (Verheyen et al. 2002; Valleri et al. 2004). Aufgrund dessen, dass PEGs in jedem Verhältnis miteinander mischbar sind, ist es möglich, eine bestimmte Viskosität bzw. einen gewünschten Schmelzpunkt bereits während der Formulierungsentwicklung so einzustellen, dass ein optimaler Herstellungsprozess einer Darreichungsform ermöglicht wird. Hierfür dienen die langkettigen PEGs ≥ 4.000 g/mol als Grundlage, welche mit niedrigviskosen PEGs (200 bis 400 g/mol) auf eine gewünschte Festigkeit eingestellt werden können. In Tabelle 1-2 sind der Schmelzpunkt und der Aggregatzustand der PEGs in Abhängigkeit von ihrem Molekulargewicht dargestellt.

Tabelle 1-2: Eigenschaften der verschiedenen PEGs (H.P.Fiedler 2007)

PEG	Molekulargewicht [g/mol]	Schmelzpunkt [°C]	Aggregatzustand bei 25°C
200	190-210	-50	flüssig
300	285-315	-16 bis -12	
400	380-420	-3 bis 8	
600	570-630	15-25	wachsartig
1.000	950-1.050	30-40	
1.500	1.400-1.600	44-48	
2.000	1.800-2.200	48-50	fest
4.000	3.000-4800	50-58	
6.000	5.600-7.500	58-63	

1.4.2 Polyvinylpyrrolidon (PVP)

Polyvinylpyrrolidon (siehe Abbildung 1-8), auch Kollidon genannt, wird durch radikalische Polymerisation von Vinylpyrrolidon hergestellt.

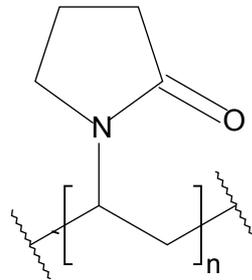


Abbildung 1-8: Chemische Struktur von PVP

Kollidone sind in unterschiedlichen Molekulargewichten erhältlich, welche sich in dem K-Wert widerspiegeln (siehe Tabelle 1-3). Dieser berechnet sich aus der relativen Viskosität einer definierten (10%igen) Konzentration des jeweiligen Kollidons in 25 °C warmen Wasser (Bühler 2003).

Tabelle 1-3: Überblick über ausgewählte typische Eigenschaften verschiedener Kollidon - Typen (Bühler 2003)

K-Wert Bereich	Molekulargewicht [g/mol]	Viskosität [mPas] einer 10%igen Lösung in Wasser bei 20°C
11 - 14	2.000 - 3.000	1,3 - 2,3
16 - 18	7.000 - 11.000	1,5 - 3,5
24 - 27	28.000 - 34.000	3,5 - 5,5
28 - 32	44.000 - 54.000	5,5 - 8,5
85 - 95	1.000.000 - 1.500.000	300 - 700

Wie auch PEG zeichnet sich PVP durch seine sehr gute Löslichkeit in Wasser aus. Wie aus Tabelle 1-3 ersichtlich wird, steigt die Viskosität in wässrigen PVP-Lösungen mit steigender Kettenlänge der PVPs an. Da die Viskosität einen großen Einfluss auf die Diffusion des Wirkstoffmoleküls aus der Darreichungsform und damit auch auf dessen Auflösungsgeschwindigkeit hat, sinkt somit die Freisetzungsrate von Wirkstoffen aus Formulierungen mit PVPs zunehmenden Molekulargewichten. Dies ist einer der Hauptgründe, warum hauptsächlich Vertreter mit niedrigem MW (Kollidon K12 bis K30)

zur Verbesserung der Auflösungsgeschwindigkeit von Wirkstoffen durch feste Lösungen verwendet werden (Franco et al. 2001; Valero et al. 2003; Sethia and Squillante 2004).

1.4.3 Kollicoat IR

Kollicoat IR (siehe Abbildung 1-9) ist ein neutrales „Pfropf-Copolymer“ und gehört zur Gruppe der PEG-Polyvinylalkohol-Copolymere. Es besteht aus einer Polyethylenglycolkette, an der Polyvinylalkohol in einem Verhältnis von 1:3 gebunden ist. Das durchschnittliche Molekulargewicht beträgt 45.000 g/mol. Kollicoat IR ist sehr gut, bis 50% (m/m), in Wasser löslich (Bühler 2007). Das Polymer wurde ursprünglich als nicht funktioneller Filmüberzug für orale Darreichungsformen entwickelt. Aufgrund seiner guten Wasserlöslichkeit ist eine Verwendung von Kollicoat IR als hydrophiler Träger in einer schnell freisetzenden festen Lösung durchaus denkbar, was in der vorliegenden Arbeit untersucht werden sollte.

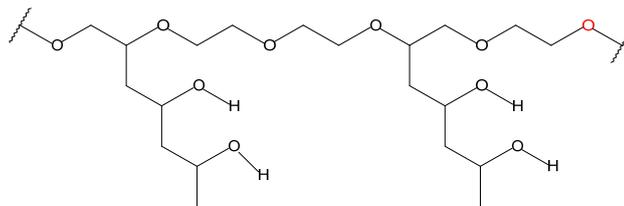


Abbildung 1-9: Chemische Struktur von Kollicoat IR (Bühler 2007)

1.4.3.1 Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)

Hydroxypropylmethylcellulose (siehe Abbildung 1-10) ist eine Mischung aus Celluloseethern, für deren Herstellung ca. 16,5 - 30% der freien Hydroxyl-Gruppen des Cellulosemoleküls methyliert und weitere 4 - 32% mit Hydroxypropylgruppen derivatisiert wurden.

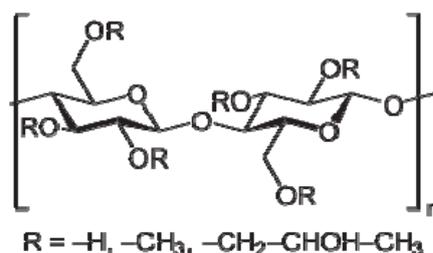


Abbildung 1-10: Chemische Struktur von HPMC

Das Molekulargewicht von HPMC variiert in einem Bereich von 10.000 bis 1.500.000 g/mol. HPMC ist in niedrigen Konzentrationen sehr gut löslich in Wasser und Wasser : Ethanol - Mischungen. Wie auch PEG und PVP eignet es sich daher, als hydrophiler Träger für feste Lösungen (Kohri et al. 1999). Analog zu den zuvor beschriebenen Polymeren verringert sich jedoch auch bei HPMC die Löslichkeit in wässrigen Medien mit steigendem MW. HPMC wird daher auch für Matrixtabletten mit dem Ziel, die Wirkstofffreisetzung zu verlangsamen, so genannte „Extended-Release“ Darreichungsformen, eingesetzt. HPMC eignet sich somit nicht nur zur Verbesserung der Auflösungsgeschwindigkeit von Wirkstoffen, sondern auch zur Modifizierung der Wirkstofffreigabe aus oralen Darreichungsformen (Li et al. 2005). Durch die beim Auflösen von HPMC auftretende Erhöhung der Viskosität des umliegenden Mediums und durch das Ausbilden eines Polymernetzes kann das Rekrystallisieren von Wirkstoffen, welche sich bereits im gelösten Zustand in einer übersättigten wässrigen Lösung befinden, verhindert werden. Am Fallbeispiel von Albendazol (Kohri et al. 1999; Li et al. 2005) konnte gezeigt werden, dass durch einen HPMC-Zusatz eine übersättigte Albendazol-Lösung über einen längeren Zeitraum stabilisiert werden konnte.

1.5 Cyclodextrine (CDs)

1.5.1 Natürliche Cyclodextrine

Cyclodextrine sind aus α -1-4 verknüpften Glucoseeinheiten aufgebaute, cyclische Oligomere, welche mit Hilfe eines bakteriellen Enzyms durch den Abbau von Stärke gebildet werden. Das hierfür notwendige Enzym ist die Cyclodextrin Glucosyl Transferase (CGTase). Wie Wolfram Saenger im Jahr 1980 herausfand, ist dieses Enzym in der Lage, die beiden Enden einer linearen Oligosaccharidkette so miteinander zu verbinden, dass ein cyclisches Oligomer entsteht (Saenger 1980). Die CGTase gehört zur Gruppe der Amylasen, welche von verschiedenen Bakterienstämmen synthetisiert werden kann. Das wichtigste dieser Mikroorganismen ist der *Bacillus macerans*.

Die minimale Anzahl an Glucosemolekülen, welche überhaupt notwendig ist, um zu einem Cyclodextrin verbunden zu werden ist sechs, was in α -CD resultiert. Bei einer geringeren Anzahl an Glucosemolekülen sind die sterischen Behinderungen zwischen den einzelnen Molekülen so groß, dass kein Ring geschlossen werden kann. Entsprechend

ihrer Anzahl an Glucoseeinheiten (6-, 7- und 8-) werden die am häufigsten vorkommenden natürlichen Cyclodextrine als α -, β - und γ -CD benannt. Diese sind in Abbildung 1-11 dargestellt.

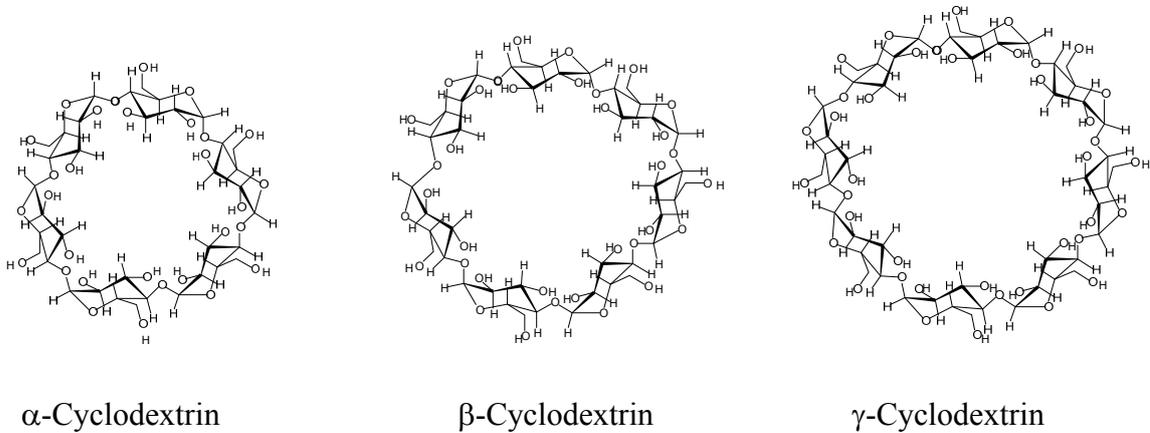


Abbildung 1-11: Chemische Struktur der natürlichen Cyclodextrine, α -, β - und γ -CD

Die einzelnen Glucosemoleküle sind in Cyclodextrinen so angeordnet, dass sich die sekundären Hydroxyl-Gruppen der C2 und C3 Kohlenstoffatome im oberen Teil des Moleküls befinden und die primären Hydroxyl-Gruppen im Unteren. Daraus resultiert die typische, konusförmige Struktur der CDs (siehe Abbildung 1-12). Der zentrale Hohlraum des Cyclodextrins wird durch das Kohlenstoffgerüst und die Ethergruppen gebildet, was dem Molekül im Inneren einen lipophilen Charakter verleiht. Die nach außen gerichteten Hydroxyl-Gruppen verleihen dem Cyclodextrin-Molekül hingegen eine Polarität, die mit der einer wässrigen Ethanollösung verglichen werden kann. Die beschriebenen Eigenschaften resultieren in der Fähigkeit der Cyclodextrin-Moleküle, lipophile Moleküle in ihr Inneres einzuschließen, ohne jedoch eine chemische Bindung mit ihnen einzugehen, und nach außen hin ihren eigenen hydrophilen Charakter zu wahren.

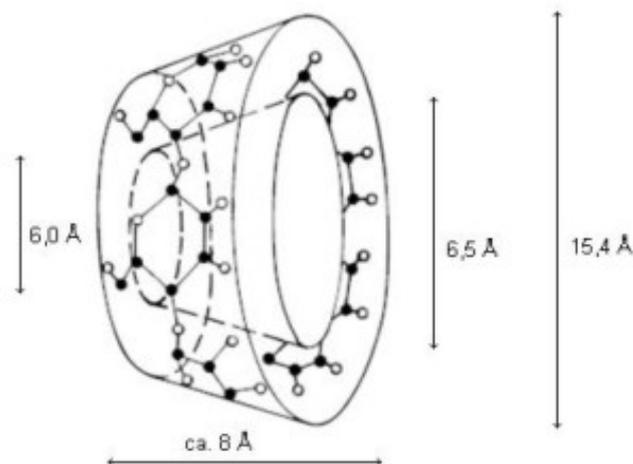


Abbildung 1-12: 3-D Struktur und Abmessungen des β -CD-Moleküls (Szejtli 1998)

Im Gegensatz zu anderen Komplexen (z.B. Metallkomplexe), stellt die Wirts-Gast-Beziehung der CDs mit Molekülen eine strukturelle Einheit aus mehreren Komponenten dar, welche nicht aus kovalenten Bindungen, sondern vielmehr aus Wasserstoffbrückenbindungen und van der Waals-Kräften (Kyba et al. 1977) besteht. Auf diese Weise sind CDs in der Lage, die Löslichkeit schwer wasserlöslicher Substanzen deutlich zu verbessern, denn aufgrund der hydrophilen Außenseite der CDs zeigt eine solche Wirts-Gast-Beziehung ein sehr gutes Löslichkeitsverhalten in wässrigen Medien. Die Eigenschaften der wichtigsten natürlichen CDs sind in Tabelle 1-4 dargestellt.

Tabelle 1-4: Stoffeigenschaften der natürlichen Cyclodextrine (Brewster and Loftsson 2007)

Cyclodextrin	Anzahl Glucose-moleküle	Molekulargewicht [g/mol]	Innendurchmesser [Å]	Höhe des Hohlraumes [Å]	Wasserlöslichkeit [g/l] bei 25°C
α -Cyclodextrin	6	972	5,7	7,8	145
β -Cyclodextrin	7	1.135	7,8	7,8	18,5
γ -Cyclodextrin	8	1.297	9,5	7,8	232

Es ist vor allem das β -CD, welches im Vergleich zu den beiden anderen natürlichen CDs (α - und γ -CD) in einer Vielzahl von Handelspräparaten eingesetzt wird (Davis and Brewster 2004; Brewster and Loftsson 2007). Der Grund hierfür liegt in den für viele Arzneistoffe optimalen Hohlraumabmessungen (siehe Tabelle 1-4), welche eine Wirtz-Gast-Beziehung überhaupt erst ermöglichen.

1.5.1.1 Applikation natürlicher Cyclodextrine

1.5.1.1.1 Parenteral

Den solubilisierenden Eigenschaften der natürlichen CDs steht allerdings ein entscheidender Nachteil gegenüber: ihre schlechte Wasserlöslichkeit. Beim β -CD ist diese mit 18,5 g/l deutlich niedriger als bei α - und γ -CD. Die begrenzte Löslichkeit kann bei intravenöser Applikation zu dessen Präzipitation am Injektionsort führen und unter Umständen eine Embolie hervorrufen. Die geringe Löslichkeit des β -CD in Wasser ist darin begründet, dass die Hydroxyl-Gruppen der C2 und C3-Atome der benachbarten Glucosemoleküle intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden, welche dadurch nicht mehr mit den Wassermolekülen in Wechselwirkungen treten können. Zu den Nachteilen der natürlichen Cyclodextrine, insbesondere α - und β -CD gehört auch, dass sie in der Lage sind, Cholesterol und andere Bestandteile aus der Zellmembran herauszulösen und so Hämolyse von Erythrozyten induzieren (Ohtani et al. 1989; Nakanishi et al. 1992). Ein weiterer großer Nachteil der natürlichen CDs ist ihre Nierentoxizität nach parenteraler Gabe, denn insbesondere α - und β -CD werden nach parenteraler Applikation rasch und nahezu unverändert über die Niere ausgeschieden, γ -CD wird hingegen bei *intra venöser* Gabe an Ratten zu einem signifikantem Teil über den Fezes ausgeschieden (Irie and Uekama 1997; Stella and He 2008). α - und β -CD führen in den Nieren zu Gewebeeränderungen, welche denen, welche durch osmotisch aktive Substanzen, wie zum Beispiel Glucose, Mannitol und Dextran, hervorgerufen werden ähneln. Jedoch sind die durch die natürlichen CDs hervorgerufenen Gewebeeränderungen nicht reversibel und führen zum Zelltod. α - und β -CD führen in Lysosomen zu nadelförmigen kristallen, welche deren Membran durchdringen. Diese Beobachtungen sind dosisabhängig und resultieren aus der schlechten Wasserlöslichkeit der natürlichen CDs (Thompson 1997). Dieser Effekt konnte nicht für γ -CD beobachtet werden, daher gilt es für den Einsatz in Parenteralia als unbedenklich (Munro et al. 2004). β -CD darf hingegen gar nicht und α -CD nur in begrenzten Mengen parenteral appliziert werden.

1.5.1.1.2 Oral

Nach oraler Applikation wird lediglich ein sehr geringer Teil (ca. 0,3 bis 4%) des α -, β - und γ -CD absorbiert. Von diesen CDs wird γ -CD vollständig im Dünn- und Dickdarm zu

Glukose verdaut, α - und β -CD hingegen fast ausschließlich im Dickdarm. Toxikologische Untersuchungen an Nagern und Nicht-Nagern haben gezeigt, dass weder α - noch β - oder γ -CD nach oraler Applikation zu toxischen Effekten führen (Thompson 1997; Munro et al. 2004).

1.5.2 Cyclodextrin-Derivate

CD Aufgrund des optimalen Hohlraumes des natürlichen β -CD diente es als Basis für die Entwicklung einer Vielzahl neuer Cyclodextrin Derivate. Durch die Substitution der freien Hydroxyl-Gruppen der natürlichen CDs, zum Beispiel mit Methyl-, Hydroxypropyl- und Sulfobutylether-Gruppen, kann die mitunter schlechte Wasserlöslichkeit der natürlichen CDs um ein Vielfaches gesteigert werden. So steigt im Falle von β -CD die Wasserlöslichkeit von 18,5 g/l durch das Einfügen von Hydroxypropyl-Resten auf über 600 g/l.

1.5.2.1.1 Parenteral

Neben der weitaus besseren Wasserlöslichkeit liegt ein zusätzlicher Vorteil der chemisch modifizierten Cyclodextrine gegenüber den natürlichen CDs in ihrer meist wesentlich geringeren Toxizität bei intravenöser Gabe. Während die natürlichen Cyclodextrine, zu Hämolyse von Erythrozyten führen können (Ohtani et al. 1989; Nakanishi et al. 1992), besteht diese Gefahr zumindest bei 2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (HP- β -CD) und Sulfobutylether- β -Cyclodextrin (SBE- β -CD) nicht (Shiotani K 1995). Lediglich bei Methyl- β -Cyclodextrin (M- β -CD) konnte Hämolyse durch Beschädigung der Membranen von Erythrozyten beobachtet werden. Aus diesem Grund ist M- β -CD nicht für Parenteralia zugelassen. Auch die Gefahr der Präzipitation des Cyclodextrins direkt am Injektionsort, über die für das β -CD berichtet wurde, ist durch die verbesserte Löslichkeit gebannt.

Cyclodextrin-Derivate werden analog zu den natürlichen Cyclodextrinen nach parenteraler Applikation hauptsächlich über die Niere und nur zu einem geringen Teil über den Fezes ausgeschieden.

1.5.2.1.2 Oral

CDs werden im Allgemeinen aufgrund ihres hohen Molekulargewichtes und ihres hydrophilen Charakters nach oraler Gabe so gut wie nicht resorbiert (maximal 0,3 - 4% der applizierten Menge). Lediglich M- β -CD wird aufgrund seiner oberflächenaktiven Eigenschaften zu ca. 10% im Gastrointestinaltrakt resorbiert (Stella and He 2008). Es darf daher nur in begrenzten Mengen in oralen Darreichungsformen verarbeitet werden. Für neuere Cyclodextrin-Derivate, insbesondere HP- β -CD sowie für SBE- β -CD (Rajewski et al. 1995) gibt es zahlreiche toxikologische Untersuchungen, welche die Unbedenklichkeit der beiden Cyclodextrin-Derivate für die orale Anwendung belegen.

Die physikochemischen Eigenschaften der wichtigsten modifizierten CDs sind in Tabelle 1-5 dargestellt.

Tabelle 1-5: Eigenschaften handelsüblicher Cyclodextrin-Derivate

Cyclodextrin-Derivat	Substituent	Molekulargewicht [g/mol]	Wasserlöslichkeit [g/l] bei 25°C	Hersteller
Methyl- β -Cyclodextrin	-CH ₃	1.300	> 500	Wacker-Chemie AG, Cyclolab
2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin	-CH ₂ CHOHCH ₃	1.400	> 600	Wacker-Chemie AG, Cyclolab
Sulfobutylether- β -Cyclodextrin-Natrium	-(CH ₂) ₄ SO ₃ ⁻ Na ⁺	2.100	> 500	CyDex
2-Hydroxypropyl- γ -Cyclodextrin	-CH ₂ CHOHCH ₃	1.500	> 500	Wacker-Chemie AG, Cyclolab

In Abbildung 1-13 ist schematisch die Strukturformel der in der vorliegenden Arbeit verwendeten CD-Derivate dargestellt.

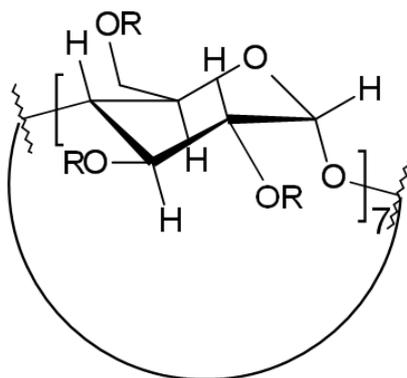


Abbildung 1-13: Schematische Strukturformel ausgewählter β -Cyclodextrin-Derivate: β -CD (R=-H), Methyl- β -CD (R=-H oder -CH₃) und 2-Hydroxypropyl- β -CD (R=-H oder -CH₂CHOHCH₃)

Die genannten Eigenschaften machen Cyclodextrine und ihre Derivate zu einer äußerst interessanten Hilfsstoffgruppe für die galenische Entwicklung. Es ist nicht nur die toxikologische Unbedenklichkeit der Cyclodextrin-Derivate, welche das große Interesse an den CDs begründet hat, vielmehr sind es die Löslichkeitsverbessernden Eigenschaften und die sich daraus ergebenden Möglichkeiten für die Arzneimittelindustrie. Auch in dieser Arbeit soll die Fähigkeit verschiedener Cyclodextrine, die Löslichkeit schwer löslicher Wirkstoffe zu verbessern, untersucht werden.

1.5.3 Komplexbildung und Gleichgewichtskonstanten

Wie bereits einleitend beschrieben, sind Cyclodextrine aufgrund ihrer Struktur in der Lage, lipophile Moleküle in ihr Inneres einzuschließen. Damit ein Gast-Molekül in den Hohlraum von Cyclodextrinen aufgenommen werden kann, muss dieses bestimmte Voraussetzungen erfüllen. Gastmoleküle müssen von ihrer Dimension so beschaffen sein, dass wenigstens ein Teil des Moleküls in den Hohlraum des Cyclodextrins hineinragen kann. Der günstigste Molekülaufbau scheint daher ein schlankes, linear aufgebautes Molekül zu sein, dessen Struktur es ermöglicht, zumindest partiell in den Hohlraum des CD-Moleküls einzudringen. Des Weiteren müssen Gastmoleküle in der Lage sein, die oben genannten Wechselwirkungen mit dem Cyclodextrin-Molekül eingehen zu können. Sind diese Voraussetzungen erfüllt, kann es zu einer reversiblen Komplexbildung des Gastmoleküls durch das Cyclodextrin-Molekül in Gegenwart von Wasser kommen (siehe Abbildung 1-14).

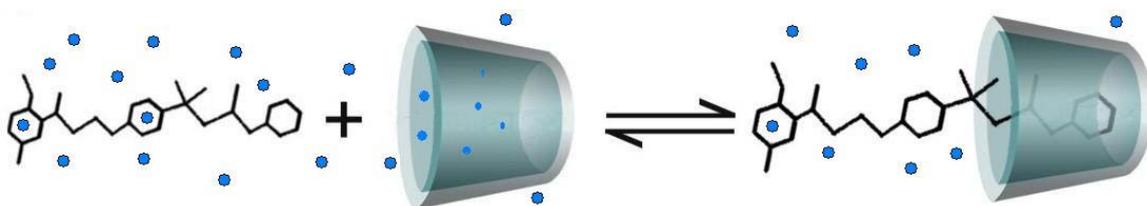


Abbildung 1-14: Schematische Darstellung der Entstehung einer CD-Wirts-Gast-Beziehung mit Cyclodextrinen

Dabei werden die hydrophilen Wassermoleküle aus dem hydrophoben Innenraum des Cyclodextrin-Moleküls verdrängt, und das hydrophobe Gastmolekül kann unter Ausbildung von hydrophoben Wechselwirkungen deren Platz einnehmen. Dadurch wird

insgesamt die Ringspannung kompensiert und ein energetisch günstigerer Zustand erreicht.

Für viele Wirkstoff-Moleküle (W) wird eine Komplexbildung im Verhältnis 1:1 (W:CD) beobachtet. Dabei wird das Wirkstoffmolekül ganz oder zum Teil in das Innere eines Cyclodextrin-Moleküls integriert. Häufig findet man aber auch W:CD-Komplexe im Verhältnis 1:2 oder 1:3 (selten), wobei sich zwei oder mehr CD-Moleküle um verschiedene lipophile Bereiche des W-Moleküls anlagern (Uekama and Otagiri 1987), wie in Abbildung 1-15 beispielhaft zu sehen ist. Es können aber auch Mischformen mit unterschiedlichen Verhältnissen von W- und CD-Molekülen auftreten.

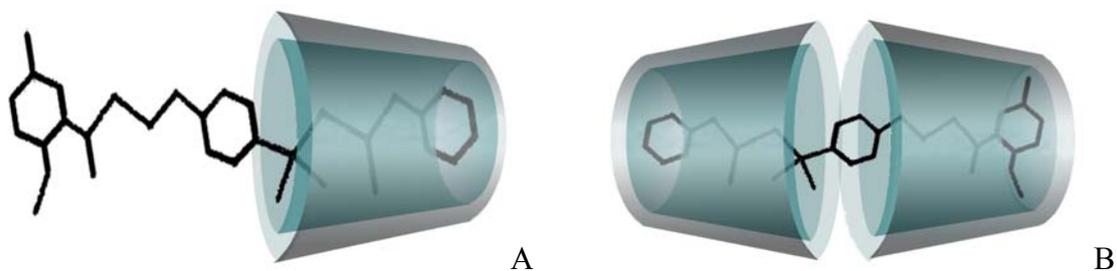


Abbildung 1-15: Schematische Darstellung eines 1:1 (A) und eines 1:2 (B) W:CD-Komplexes

Da für die Komplexbildung eines Wirkstoffmoleküls mindestens ein Cyclodextrin-Molekül notwendig ist, spielt die Wirkstoffdosis eine wichtige Rolle. Cyclodextrine besitzen typischerweise ein Molekulargewicht von > 1.000 g/mol, würde man bei einer Einzeldosis von über 100 mg Wirkstoff, bei einem entsprechendem Molekulargewicht von über 500 g/mol, welches typisch für schwer lösliche Moleküle ist, sehr rasch an die Kapazitätsgrenze einer oralen Darreichungsform (ca. 0,8 g) stoßen (Loftsson 2002), daher ist die Anwendung von Cyclodextrinen für hochdosierte Wirkstoffe ungeeignet.

Um den Einfluss der Cyclodextrine auf die Löslichkeit von Gastmolekülen in bestimmten Medien und die quantitativen Verhältnisse in einem Gast-Cyclodextrin-Komplex untersuchen zu können, führt man üblicherweise Komplexbildungs-Versuche durch. Dabei beobachtet man die Veränderung der Löslichkeit des zu untersuchenden Stoffes in einem definierten Medium in Abhängigkeit von der anwesenden Cyclodextrin-Konzentration. Trägt man dann in einem Diagramm auf der x-Achse die molare CD-Konzentration [CD] und auf der y-Achse die molare Konzentration des gelösten Stoffes

[S] auf, erhält man sogenannte Löslichkeits-Diagramme. Higuchi und Connors klassifizierten Veränderungen der Löslichkeit von Gastmolekülen in einem bestimmten Medium in Anwesenheit unterschiedlicher CD-Konzentrationen (Higuchi and Connors 1965). Dabei unterschieden Sie zwischen A-Typen (Bildung einer löslichen Einschlussverbindung) und B-Typen (siehe Abbildung 1-16).

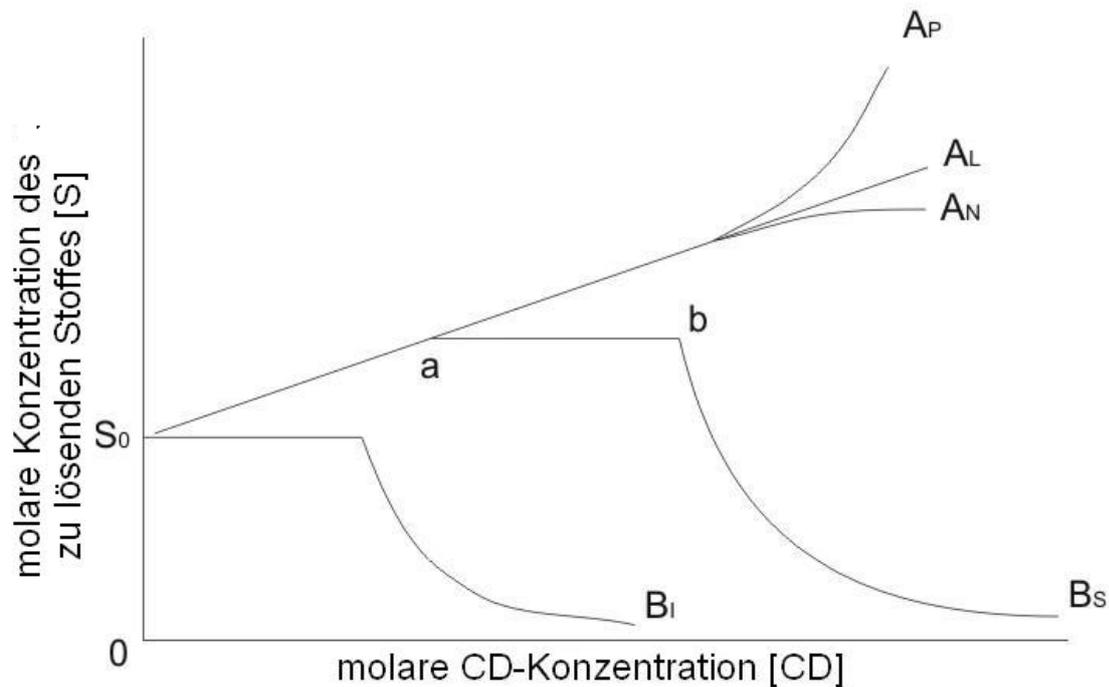


Abbildung 1-16: Löslichkeits-Diagramme vom A-Typ und B-Typ (nach Higuchi und Connors) (Higuchi and Connors 1965)

Bei den Diagrammen des A-Typs steigt die Konzentration der zu untersuchenden Substanz „S“ (Wirkstoff = W) mit steigender Konzentration von CD an. W_0 ist die Sättigungskonzentration des zu lösenden Wirkstoffes (intrinsische Löslichkeit) in Abwesenheit des CD. Wenn ausschließlich Komplexe vom Typ WCD , W_2CD , W_3CD, \dots, W_mCD gebildet werden, erhält man den A_L -Typ, wobei eine Steigung der A_L -Isotherme von > 1 auf Komplexe höherer Ordnungen schließen lässt (z.B. W_2CD , W_3CD, \dots, W_mCD). Eine positive Steigung im Kurvenverlauf, z.B. im Falle des A_P -Typ erhält man bei der Bildung von Komplexen höherer Ordnung von CD (z.B. WCD_2 , WCD_3, \dots, WCD_n). Ein Konzentrationsverlauf vom A_P -Typ ist es möglich, wenn zum Beispiel die Effektivität des CDs mit steigender Konzentration erhöht. Man geht davon aus, dass bei einem Kuvenerlauf vom A_P -Typ, welcher einer quadratischen Funktion

gleich ein Komplex im Verhältnis WCD_2 gebildet wird und bei einer Form, welcher einer x^3 -Funktion gleicht, ein Komplex der Form WCD_3 zugrunde liegt. Der Ursprung der A_N -Diagramme ist noch ungewiss, ein solcher Kurvenverlauf könnte entstehen, wenn Assoziationen unter den CD-Molekülen ab einer bestimmten Konzentration stattfinden würden (Higuchi and Connors 1965) und diese dann nicht mehr für die Komplexierung von Wirkstoffmolekülen zur Verfügung stehen.

Die zweite bedeutende Gruppe von Löslichkeits-Diagrammen sind jene des B-Typen. Typ B Diagramme entstehen, wenn ein Komplex mit weniger Löslichkeit als das Gastmolekül gebildet wird. Betrachtet man zum Beispiel den B_S -Typ, verhält sich dieser bei Erhöhung der Cyclodextrin-Konzentration anfangs wie ein A-Typ. Ab einer bestimmten CD-Konzentration ist jedoch eine Sättigungskonzentration des Wirkstoffes erreicht, welche bei einer weiteren Erhöhung der CD-Konzentration konstant bleibt und im weiteren Verlauf deutlich abfällt. Dieser Fall würde auftreten, wenn ab dem Punkt b durch weitere Zugabe des CD ein schlecht löslicher Komplex entstehen würde. Typ B_I charakterisiert einen so schlecht löslichen Komplex, dass selbst der anfängliche Anstieg in der Konzentration ausbleibt (siehe Typ B_S). Dies bedeutete, dass der Zusatz eines CD zu keinerlei Erhöhung der Löslichkeit des Stoffes führt und im Gegenteil, bei weiterer Zugabe des CD die Löslichkeit des zu lösenden Stoffes unter dessen intrinsische Löslichkeit abfällt.

Um Cyclodextrin-Komplexe näher charakterisieren zu können, bestimmt man eine so genannte Gleichgewichtskonstante. Anhand des Konzentrationsverlaufes des Gastmoleküls in dem gewählten Medium in Abhängigkeit von der zugesetzten Menge CD kann dann die Gleichgewichtskonstanten ermittelt werden. Sie ist von verschiedenen Faktoren abhängig und kann nur unter gleichen Versuchsbedingungen dazu dienen, verschiedene Methoden bzw. verschiedene Cyclodextrin-Derivate untereinander zu vergleichen. Da die Variabilität in der Versuchsdurchführung sehr groß ist, ist es schwierig, verschiedene Literaturangaben miteinander zu vergleichen. Die Gleichgewichtskonstanten sind von folgenden Faktoren abhängig:

- CD-Konzentrationsbereich, in welchem die Versuche stattfinden, da unterschiedliche Konzentrationen zu unterschiedlichen Kurvenverläufen führen
- Intrinsische Löslichkeit des Gastmoleküls

- Temperatur
- pH - Wert der Lösung
- Lösungsmittel
- Vorhandensein von Ionen und die Art der Ionen
- Ionenstärke z.B. bei der Verwendung von gepufferten Medien
- Zusatz von Hilfsstoffen (z.B. Tenside, Polymere)
- Analytische Methode, mit der die Gast-Konzentration detektiert wird
- Generelle Versuchsdurchführung

Tabelle 1-6 gibt einen Überblick der verschiedenen Methoden und deren Einfluss auf die Löslichkeits-Diagramme und die Komplexbildungseigenschaften.

Tabelle 1-6: Einflussmöglichkeiten auf die Bildung von Gast-CD-Komplexen in Lösungen (Loftsson et al. 2003; Loftsson and Masson 2004)

Methode	Auswirkung	
Einfluss des pH-Wertes des Mediums (Salzbildung)	$W_0 \uparrow$	Durch Salzbildung wird die intrinsische Löslichkeit der Substanz erhöht. Komplexbildung mit Cyclodextrinen wird durch die ionisierte Form der zu lösenden Substanz negativ beeinflusst.
Zusatz von organischen und anorganischen Säuren oder Laugen	$W_0 \uparrow$ und $K_{1:1} \uparrow$	Erhöhung der intrinsischen Löslichkeit von ionisierbaren Substanzen durch Veränderung des pH-Wertes.
Zusatz von Polymeren	$K_{1:1} \uparrow$	Stabilisierung von übersättigten Lösungen und scheinbare Erhöhung der Komplexbildungseffizienz, da aus der übersättigten Lösung das Gastmolekül am Polymernetz adsorbiert werden kann und somit dessen Konzentration unabhängig von der CD-Konzentration erhöht wird.
Kosolventien	$W_0 \uparrow$	Intrinsische Löslichkeit der Substanz steigt
Erhöhung der Temperatur	$W_0 \uparrow$	Intrinsische Löslichkeit der Substanz steigt (i.d.R.)
Kombination verschiedener Methoden	$W_0 \uparrow$ und $K_{1:1} \uparrow$	Zum Beispiel kann durch den Zusatz von Säuren oder Laugen die intrinsische Löslichkeit der Substanz erhöht werden und mit Hilfe von Polymeren die Effizienz der Komplexbildung verbessert werden.

Die Bestimmung der Gleichgewichtskonstanten eines Gast-CD-Komplexes wird mit Hilfe der Löslichkeits-Diagramme durchgeführt. Dabei wird wie bereits beschrieben, die Cyclodextrin-Konzentration auf der x-Achse aufgetragen und die jeweilige Konzentration des Gastmoleküls auf der y-Achse. Erhält man dabei einen linearen Verlauf vom A_L -Typ, kann man davon ausgehen, dass man ein Komplex mit einem stöchiometrischen Verhältnis von 1:1 vorliegt, da eine lineare Zugabe des Liganden (L) einen linearen Anstieg der Gastmolekül-Löslichkeit bewirkt.

Die Gleichgewichtskonstante ($K_{1:1}$) errechnet sich dann wie folgt (Higuchi and Connors 1965):

m = stöchiometrische Menge W in einem Komplex

n = stöchiometrische Menge CD in einem Komplex

K = Gleichgewichtskonstante

CD = freie Cyclodextrin-Konzentration

CD_t = Gesamtkonzentration des Cyclodextrins zum Zeitpunkt t (komplexiert und nicht komplexiert)

W = Wirkstoff

W_0 = intrinsische Löslichkeit des Wirkstoffes in Abwesenheit von CD

W_t = Gesamtkonzentration des Wirkstoffes zum Zeitpunkt t (komplexiert und nicht komplexiert)

WCD = Löslichkeit des Wirkstoffes in einem 1:1 Komplex

WCD_2 = Löslichkeit des Wirkstoffes in einem 1:2 Komplex

$$[W] = W_0 \quad 1$$

$$W_t = W_0 + m[W_m \cdot CD_n] \quad 2$$

$$CD_t = CD + n[W_m \cdot CD_n] \quad 3$$

Vorausgesetzt, dass die Löslichkeit des Wirkstoffes (W) durch die Bildung eines Komplexes erster Ordnung vom Typ: $W_m CD_n$ gesteigert wird, so gilt für $mW + nCD \xrightleftharpoons{K} W_m \cdot CD_n$ und $n=1$:

$$W_t = \frac{mKW_0^m CD_t}{1 + KW_0^m} + W_0 \quad 4$$

Ein Graph, bei dem W_t gegen CD_t aufgetragen wird und sich ein Komplex vom Typ $W_m CD$ bildet sollte einen linearen Anstieg besitzen, wobei W_0 den y-Abschnitt darstellt, ist die Steigung wie folgt definiert:

$$\text{Steigung} = \frac{mKW_0^m}{1 + KW_0^m} \quad 5$$

Ist m bekannt, kann K berechnet werden. Im Falle eines 1 zu 1 Komplexes ($m=1$) kann $K_{1:1}$ wie folgt berechnet werden:

$$K_{1:1} = \frac{\text{Steigung}}{W_0(1 - \text{Steigung})} \quad 6$$

Liegen verschiedene Komplexe vom Typ $W_m CD$ (z.B. $W_2 CD$, $W_3 CD$, ..., $W_m CD$) vor, so ist es nicht mehr möglich, die Gleichgewichtskonstante mit dieser Gleichung zu berechnen, sondern mit Gleichung 4.

Für einen Verlauf der Konzentration des Wirkstoffes (W) vom Typ A_p können die Gleichgewichtskonstanten wie folgt berechnet werden:

$$K_{1:1} = (W \cdot CD)/(W)(CD) \quad 7$$

$$K_{1:2} = (W \cdot CD_2)/(W \cdot CD)(CD) \quad 8$$

Für das Massengleichgewicht gilt:

$$W_t = (W_0) + (W \cdot CD) + (W \cdot CD_2) \text{ und} \quad 9$$

$$CD_t = (CD) + (W \cdot CD) + 2(W \cdot CD_2) \quad 10$$

Kombiniert man diese Gleichungen 7 bis 11 miteinander, so erhält man die folgende Gleichung zur Berechnung der beiden Konstanten:

$$W_t = \frac{CD_t [K_{1:1} W_0 + K_{1:1} K_{1:2} W_0 (CD)]}{1 + K_{1:1} W_0 + 2K_{1:1} K_{1:2} W_0 (CD)} + W_0 \quad 11$$

Gleichung 12 zeigt, dass ein Diagramm von W_t gegen CD_t einen y-Abschnitt von W_0 besitzt und eine Steigung der Funktion (CD) , d.h. die Steigung erhöht sich mit Zugabe von CD und es bildet sich ein Diagramm vom A_P -Typ.

Die Gleichung 12 kann in folgende quadratische Funktion umgewandelt werden:

$$W_t = W_0 + K_{1:1} W_0 (CD) + K_{1:1} K_{1:2} W_0 (CD)^2 \quad 12$$

Die Ableitung der Gleichung 13 in eine lineare Funktion ist in Gleichung 14 dargestellt:

$$\frac{W_t - W_0}{CD_t} = K_{1:1} W_0 + K_{1:1} K_{1:2} W_0 CD_t \quad 13$$

Diese Gleichung stellt eine lineare Funktion vom Typ $y = ax + b$ dar. Mit $x = CD_t$ sollte ein Diagramm aus $\frac{(W_t - W_0)}{CD_t}$ gegen CD_t eine Gerade ergeben. Aus der Steigung der

Geraden und aus dem y-Abschnitt der Geradengleichung lassen sich dann $K_{1:1}$ und $K_{1:2}$ bestimmen. Die Einheit dieser Konstanten ist dann M^{-1} (Higuchi and Connors 1965).

$$K_{1:1} = \frac{y - \text{Abschnitt}}{W_0} \quad 14$$

$$K_{1:2} = \frac{\text{Steigung}}{K_{1:1} W_0} \quad 15$$

Für Komplexe höherer Ordnung (z.B. WCD_2 , WCD_3 , ..., WCD_n) berechnen sich $K_{1:3}$, $K_{1:4}, \dots$, $K_{1:m}$ wie folgt:

$$W_t = W_0 + K_{1:1} W_0 (CD) + K_{1:1} K_{1:2} W_0 (CD)^2 + K_{1:1} K_{1:2} K_{1:3} W_0 (CD)^3 \quad 16$$

Wie komplex die Entwicklung einer neuen Arzneiform mit innovativen Hilfsstoffen und Technologien ist, wurde in den vorangegangenen Abschnitten deutlich. Gleichzeitig wurden aber auch die Vorteile und das damit verbundene Potential dieser Arzneiformen, die Auflösungsgeschwindigkeit und ggf. die Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen zu verbessern, dargestellt. Oft sind es gerade die innovativen Arzneiformen, welche zu einer Verbesserung der Wirksamkeit von Wirkstoffen führen und somit eine Möglichkeit für das Gesundheitswesen darstellen, Behandlungskosten zu senken und eine Therapie effizienter zu gestalten. Vor allem bei Indikationen mit einem großen Patientenkollektiv können sich Innovationen besonders positiv auswirken. Eine solche Indikation stellt der *Diabetes mellitus* dar, welcher eine der größten Volkskrankheiten weltweit ist und zu ständig steigenden Ausgaben im Gesundheitswesen führt.

1.6 Diabetes mellitus

Der *Diabetes mellitus* ist eine Stoffwechselkrankheit, welche sich durch einen teilweisen oder absoluten Insulinmangel auszeichnet. Eine daraus folgende Hyperglykämie, mit einer Nüchtern-Plasma-Glucose-Konzentration im Vollblut von $> 6,1$ mmol/l bzw. > 110 mg/dl (World Health Organization 1999) kann wiederum andere Stoffwechselerkrankungen mit sich bringen und bei längerem Verlauf zu Organschäden führen. Insulin ist ein Peptidhormon, mit dessen Hilfe der Zuckerhaushalt des menschlichen Körpers kontrolliert wird. Es wird in den B-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas gebildet und wird abhängig von der Blut-Glucose-Konzentration synthetisiert und sezerniert. Ein totaler Insulinmangel liegt vor, wenn die Langerhansschen Inselzellen zerstört sind und auf Grund dessen kein Insulin mehr produziert wird. Von einem relativen Insulinmangel spricht man, wenn die noch

verbleibende Insulinproduktion nicht mehr den täglichen Bedarf decken kann, welcher notwendig ist, um die Plasma-Glucose-Konzentration unter den oben genannten Wert abzusenken. Dies kann verschiedene Ursachen haben, was wiederum zu verschiedenen Therapiemöglichkeiten führt. Der *Diabetes mellitus* ist eine der bedeutendsten Stoffwechselstörungen weltweit. Dabei werden 4 Typen des Diabetes unterschieden (siehe Tabelle 1-7).

Tabelle 1-7: Diabetes Typen (World Health Organization 1999)

Diabetestyp	Ursachen	Insulinabhängig
Typ-1	- immunologisch - idiopathisch	ja ja
Typ-2	- Stoffwechselkrankheit	nein
andere Typen	- genetische Defekte - Endokrinopathien - Xenobiotika - Erkrankungen des exokrinen Pankreas	
Gestations-Diabetes	- Schwangerschaft	ja

Laut WHO litten bereits im Jahr 2000 ca. 171 Millionen Menschen weltweit an *Diabetes mellitus* und man schätzt, dass sich diese Zahl bis zum Jahr 2030 verdoppeln wird (World Health Organization 2008). Allein in Deutschland lebten im Jahr 2000 bereits 2,67 Millionen Diabetiker, wobei sich die Zahl bis zum Jahr 2030 voraussichtlich auf ca. 3,8 Millionen erhöhen wird (World Health Organization 2008). Bei 60-90% der Diabetiker lassen sich Neuropathien diagnostizieren, welche aus dem erhöhten Blut-Glucose-Spiegel und der damit verbundenen osmotisch bedingten Zell- und Gefäßschädigungen resultieren. Spätfolgen können neben einer Erblindung und Amputation von Gliedmaßen unter Umständen sogar bis zum Tode führen.

1.6.1 Diabetes Typ-1

Der Typ-1 Diabetes manifestiert sich in der Regel im Kindes- und Jugendalter, typischerweise jedoch vor dem 40. Lebensjahr. Er ist primär durch einen vollständigen Ausfall der Insulinproduktion gekennzeichnet. Hierbei handelt es sich um eine

Autoimmunerkrankung, wobei die B-Zellen der Bauchspeicheldrüse durch Antikörper zerstört werden. Eine lebenslange Insulinsubstitution ist momentan die einzige Therapie.

1.6.2 Diabetes Typ-2

Der Typ-2 Diabetes ist ein nicht insulinpflichtiger Diabetes, d.h. die Substitution von Insulin ist zumindest anfänglich nicht erforderlich. Im Gegensatz zum Typ-1 Diabetes erfolgt die Manifestation häufig nach dem 40. Lebensjahr. Der Diabetes Typ-2 hat häufig seinen Ursprung in falscher, ungesunder Ernährung und mangelnder Bewegung, daher spricht man auch von einer so genannten Wohlstands- oder Zivilisationskrankheit. Er manifestiert sich aus dem metabolischen Syndrom und endet im schlimmsten Falle in einem insulinpflichtigen Diabetes.

Die einfachste und häufig auch erfolgreichste Therapie dieses Diabetes Typs ist Bewegung und eine Umstellung der Ernährung. Führt eine Bewegungs-Therapie nicht zu dem erforderlichen Blut-Glucose-Spiegel, müssen orale Antidiabetika eingenommen werden. Tabelle 1-8 gibt eine Übersicht über orale Antidiabetika, welche zur nicht insulinpflichtigen Diabetes Typ-2 Therapie gehören.

Tabelle 1-8: Übersicht über orale Antidiabetika und deren Wirkmechanismen (Mudaliar and Henry 2001; Hanefeld 2007)

Wirkstoffgruppe	Arzneistoff	Wirkung
α -Glucosidase-Inhibitoren	Acarbose, Miglitol	- Hemmung der Spaltung von Oligo- und Disacchariden; dadurch kommt es zu einer Verzögerung der Resorption von Kohlenhydraten
Biguanide	Metformin	- Hemmung der Gluconeogenese und Glycogenolyse - Verbesserung der Glucoseverwertung in den peripheren Geweben
Sulfonylharnstoffe	Carbutamid, Tolbutamid, Glibenclamid, Glimepirid, Glipizid	- Blockade von Kaliumkanälen und dadurch Ca-Einstrom in die B-Zellen was eine Sezernierung von Insulin aus Insulinspeichern zur Folge hat
Glinide	Nateglinid, Repaglinid	- siehe Sulfonylharnstoffe
Insulin-Sensitizer	Pioglitazon, Rosiglitazon	- Stimulation des PPAR γ -Rezeptors führt zur Erhöhung der Anzahl von Glucosetransportern und somit Steigerung der Glucose-Aufnahme in die Zellen
DPP-4 Inhibitor	Sitagliptin	- hemmt den Abbau von "glucagon-like peptide 1", welches die glucoseabhängige Insulinsekretion stimuliert

Oft werden verschiedene orale Antidiabetika kombiniert (Hanefeld 2007), um die jeweiligen Einzeldosen und die damit evtl. verbundenen Nebenwirkungen zu reduzieren.

Die am häufigsten verschriebenen, da preiswertesten oralen Antidiabetika sind neben Metformin, die Sulfonylharnstoffe. Diese setzen durch die Blockade von Kalium-Kanälen und der daraus resultierenden Erhöhung des Calciumspiegels in den B-Zellen vermehrt Insulin frei. Voraussetzung hierfür ist jedoch das Noch-Vorhandensein einer Insulinsynthese. Bei den Sulfonylharnstoffen handelt es sich um eine bereits in den 1970er Jahren entwickelte, hochwirksame Wirkstoffklasse. Eine Vielzahl von Vertretern dieser Substanzklasse (z.B.: Glibenclamid, Glimepirid und Glipizid) gehört allerdings zur Gruppe der Wirkstoffe, welche sich durch eine geringe Löslichkeit in wässrigen Medien auszeichnen. Jedoch sind die meisten Sulfonylharnstoffe auf Grund ihrer Lipophilie gut permeabel durch physiologische Membranen. Die genannten Eigenschaften, sowie ihr linearer Molekülaufbau bieten gute Voraussetzungen, um sie in der vorliegenden Arbeit als Modellwirkstoffe zur Erarbeitung von Methoden zur Verbesserung der Löslichkeit schwer löslicher Wirkstoffe einzusetzen, wobei Cyclodextrine und hydrophilen Polymere im Fokus der Entwicklung stehen sollen.

2 Ziel dieser Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, Methoden zu entwickeln, mit welchen die Auflösungsgeschwindigkeit und die maximale Löslichkeit von schwer löslichen schwachen Säuren aus oralen Darreichungsformen in wässrigen Medien gegenüber den jeweiligen Reinsubstanzen bzw. deren Handelspräparaten deutlich gesteigert werden kann. Die mittels dieser Methoden entwickelten Formulierungen sollten mit Hilfe von Freisetzungsversuchen in verschiedenen Freisetzungsmitteln charakterisiert werden, um Rückschlüsse auf ein späteres *in vivo* - Verhalten ziehen zu können. Dazu wurde neben den Cyclodextrinen (natürlichen und modifizierten) und hydrophilen Polymeren auch die Kombination beider Hilfsstoffgruppen auf deren Anwendbarkeit untersucht.

Die Herstellung fester Lösungen und die Komplexbildung mit Cyclodextrinen sind Methoden, welche dazu geeignet sind, das Auflösungsverhalten von schwer wasserlöslichen Substanzen zu verbessern. Aus diesem Grund standen diese Methoden im Fokus der vorliegenden Arbeit. Damit ein Wirkstoff nicht nur zu festen Lösungen, sondern auch zu CD-Komplexen verarbeitet werden kann, sollte er so beschaffen sein, dass wenigstens ein Teil des Wirkstoffmoleküls aufgrund seiner Geometrie in den Hohlraum des CD-Moleküls eindringen kann und durch Ausbildung von hydrophoben Wechselwirkungen eine Wirts-Gast-Beziehung ausgebildet wird. Aufgrund des linearen Molekülaufbaus und der geringen Einzeldosis der verschiedenen Sulfonylharnstoffe, schien deren Verwendung (z.B.: Glibenclamid, Glipizid und Glimepirid) als Modellsubstanzen für die Verbesserung der Bioverfügbarkeit mit Hilfe von verschiedenen CD-Derivaten sowie hydrophilen Polymeren geeignet zu sein.

Im ersten Schritt sollte in einem Screening-Verfahren aus dem natürlichen β -CD und verschiedenen CD-Derivaten durch Komplexbildung von Glibenclamid das CD ausgewählt werden, mit welchem eine möglichst rasche 100%ige *in vitro* Freisetzung des Wirkstoffes aus einer Formulierung erzielt werden kann. Neben dem natürlichen β -CD sollten die folgenden CD-Derivate untersucht werden: Methyl- β -CD und 2-Hydroxypropyl- β -CD. Zusätzlich sollte die Fähigkeit verschiedener hydrophiler Polymere untersucht werden, mit Glibenclamid feste Lösungen bilden zu können und ggf. zu vergleichbaren *in vitro* Freisetzungsergebnissen von Glibenclamid aus einer Formulierung führen. Für die

festen Lösungen wurden Kollicoat IR und PVP K30 als hydrophile Carrier ausgewählt. Zur Herstellung der verschiedenen Formulierungen sollten die Gefriertrocknung und die Solvent-Evaporation-Technik zum Einsatz kommen. Die Charakterisierung der Formulierungen erfolgte durch Löslichkeits-, Festkörper- und Freisetzungsuntersuchungen. Mit Hilfe dieses Screenings sollte untersucht werden, ob die Komplexierung von Glibenclamid mittels CDs oder die amorphe Einbettung von Glibenclamid in verschiedene Polymere einen größeren Einfluss auf das Auflösungsverhalten hat.

Im nächsten Schritt sollte untersucht werden, ob eventuell eine Kombination aus einem CD und einem hydrophilen Polymer einen zusätzlichen Benefit auf das Auflösungsverhalten von Glibenclamid hat. Dafür sollten ternäre Komplexe mit verschiedenen Polymeren (Kollicoat IR, PVP K30 und PEG 6000) mittels Gefriertrocknung hergestellt und anschließend näher charakterisiert werden.

In weiteren Versuchen sollte dann diejenige mit Glibenclamid erarbeitete Formulierung, welche die größte Verbesserung in Bezug auf das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Auflösung von Glibenclamid hatte, auf weitere Sulfonylharnstoffe (Glipizid und Glimepirid) angewendet werden. Dabei sollte untersucht werden, ob die mit Glibenclamid erarbeitete Formulierungsmethode auch mit anderen Wirkstoffen zu einer Verbesserung deren Auflösungsverhaltens führen kann.

Diese Versuchsanordnung wurde gewählt, um zunächst eine Methode zu entwickeln, mit der die Löslichkeit und Wirkstofffreisetzung einer schwer löslichen schwachen Säure gesteigert werden kann und um zusätzlich die dabei gewonnenen Ergebnisse auf ihre Übertragbarkeit auf strukturell ähnliche Wirkstoffe, welche jedoch unterschiedliche physikochemische Eigenschaften (z.B. Löslichkeit, LogP-Wert, pKs-Wert) aufweisen, zu untersuchen.

3 Materialien und Methoden

3.1 Wirkstoffe

Die Gruppe der Sulfonylharnstoffe wurde wie bereits erwähnt für diese Arbeit ausgewählt, da sie schlecht löslich in wässrigen Medien ist, jedoch über eine gute Permeabilität durch biologische Membranen verfügt. Die daraus resultierende Zugehörigkeit zur Klasse II des BCS ist insofern attraktiv, da durch eine Verbesserung der Löslichkeit dieser Substanzen ebenfalls deren Bioverfügbarkeit steigen könnte, sofern diese nicht durch verschiedene andere physiologische Mechanismen (z.B. Metabolismus, Substrat von ABC-Transportern, P-glycoprotein/MDR1) (Benedetti et al. 2009; Stanley et al. 2009) stark beeinflusst wird. Im Folgenden werden die in dieser Arbeit verwendeten Sulfonylharnstoffe kurz beschrieben:

3.1.1 Glibenclamid (Glib)

Glibenclamid (5-Chlor-N-[2-[4-(cyclohexylcarbamoylsulfamoyl)phenyl]ethyl]-2-methoxy-benzamid) (siehe Abbildung 3-1) ist ein orales Antidiabetikum, welches zur zweiten Generation der Sulfonylharnstoffe gehört und zur Therapie des nicht insulinpflichtigen *Diabetes mellitus* Typ 2 eingesetzt wird (Feldman 1985).

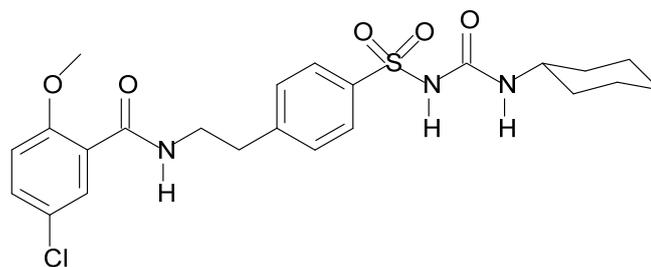


Abbildung 3-1: Chemische Struktur von Glibenclamid

Glibenclamid gehört der BCS-Klasse II (Kasim et al. 2004; Lindenberg et al. 2004; Wu and Benet 2005) an.

3.1.2 Glipizid (Glip)

Glipizid (N-[2-[4-(cyclohexylcarbamoylsulfamoyl)phenyl]ethyl]-5-methylpyrazine-2-carboxamid) (siehe Abbildung 3-2) gehört wie Glibenclamid zur zweiten Generation der Sulfonylharnstoffe und wird ebenfalls zur Therapie des nicht insulinpflichtigen *Diabetes mellitus* Typ 2 eingesetzt. Es gehört auch der BCS-Klasse II (Wu and Benet 2005) an.

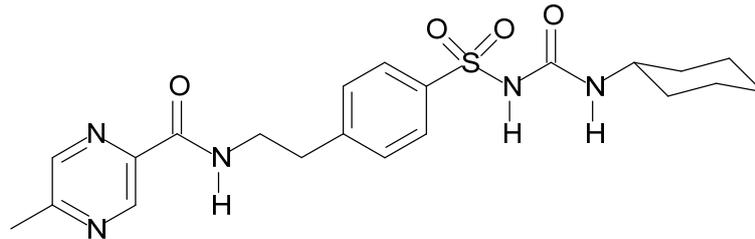


Abbildung 3-2: Chemische Struktur von Glipizid

3.1.3 Glimepirid (Glim)

Glimepirid (3-Ethyl-4-methyl-N-[2-[4-[(4-methylcyclohexyl)carbamoylsulfamoyl]-phenyl]ethyl]-2-oxo-5H-pyrrol-1-carboxamid) als dritter Vertreter dieser Wirkstoffgruppe (siehe Abbildung 3-3) gehört ebenfalls zur BCS-Klasse II (Frick 1998) und findet in der Therapie des *Diabetes mellitus* Typ 2 Anwendung.

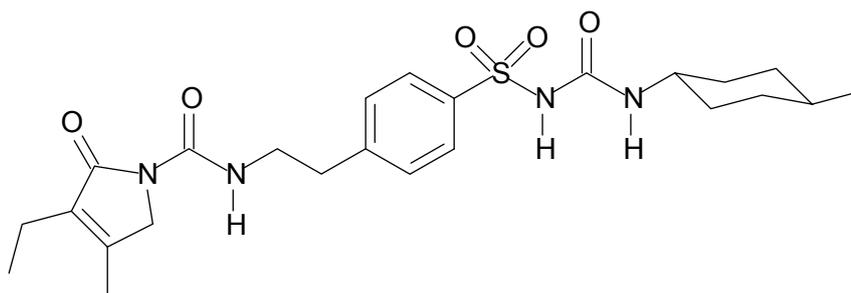


Abbildung 3-3: Chemische Struktur von Glimepirid

In Tabelle 3-1 sind die wichtigsten physikochemischen Eigenschaften der drei verwendeten Vertreter aus der Sulfonylharnstoffgruppe aufgelistet. Alle drei Wirkstoffe besitzen einen mittleren LogP-Wert und ein hohes Molekulargewicht, was für schwer lösliche Substanzen charakteristisch ist. Bei den drei Modellwirkstoffen handelt es sich

um schwache Säuren mit pKs-Werten, welche sich im physiologischen pH-Bereich des Dünndarmes, d.h. zwischen ca. 5,0 und ca. 6,8 befinden. Anhand der pKs-Werte wird ersichtlich, dass die Löslichkeit und die Wirkstofffreisetzung vom pH-Wert des jeweils verwendeten Freisetzungsmediums abhängig sein wird.

Tabelle 3-1: Physikochemische Eigenschaften der untersuchten Sulfonylharnstoffe

Substanz	LogP	MW [g/mol]	Smp. [°C]	pKs (Säure)
Glibenclamid	4,7	494	169-170	5,4
Glipizid	2,5	445	208	5,9
Glimepirid	3,5	490	207	6,2

Glipizid besitzt zwar von allen drei Wirkstoffen den höchsten Schmelzpunkt, hat aber auch den kleinsten LogP-Wert und wird vermutlich aus diesem Grund die höchste Löslichkeit in allen verwendeten Medien aufweisen. Glimepirid hingegen besitzt im Vergleich zu Glipizid einen signifikant höheren LogP-Wert und mit 207°C einen vergleichbar hohen Schmelzpunkt. Von allen drei Wirkstoffen hat Glimepirid den höchsten, für die Löslichkeit in physiologischen Medien ungünstigsten, pKs-Wert. Daher ist anzunehmen, dass in den jeweiligen Medien Glimepirid eine deutlich schlechtere Wirkstofffreisetzung erzielen wird als Glibenclamid und Glipizid.

Um den Einfluss der verschiedenen Herstellungsmethoden auf das Auflösungsverhalten der Modellsubstanzen besser darstellen zu können, wurde jeweils ein Handelspräparat der genannten Wirkstoffe in den entsprechenden Freisetzungsmedien untersucht. Eine Übersicht der verwendeten Handelspräparate ist in Tabelle 3-2 zu finden.

Tabelle 3-2: Handelspräparate der verwendeten Wirkstoffe

Substanz	Handelspräparat	Hersteller, Land	Einzelndosis [mg]
Glibenclamid	Euglucon N	Aventis Pharma Deutschland GmbH, Deutschland	3,5
Glipizid	Luditec	Pfizer Ltd., Mexiko	5
Glimepirid	Amaryl	Aventis Pharma Deutschland GmbH, Deutschland	4

3.2 Materialien

3.2.1 Standardmaterialien

Tabelle 3-3: Standardchemikalien

Substanz	Charge	Hersteller
Acetonitril	I449630834	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Ammoniumcarbonat	K35562504-630	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Eilecithin, Lipoid EPC S	105026-1	Lipoid GmbH, Ludwigshafen, Deutschland
Eisessig	UN2789	VWR International GmbH, Darmstadt, Deutschland
Ethanol 96%	UN1170	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Hydroxypropylmethylcellulose	103124	Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd., Tokyo, Japan
Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin	1304474	Fluka, Neu-Ulm, Deutschland
Kaliumdihydrogenphosphat wasserfrei	60218	Fluka, Neu-Ulm, Deutschland
Kollicoat IR	30771575LO	BASF AG, Ludwigshafen, Deutschland
Methanol	I417607810	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Methyl- β -Cyclodextrin	537578-426	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Milli-Q Wasser	-	Millipore GmbH, Schwalbach, Deutschland
Natriumtaurocholat (PCA code 2012)	207100274	Prodotti Chimici e Alimentari S.P.A., Basaluzzo, Italien
Natriumacetat Trihydrat	A792767747	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Natriumchlorid	08F160026	VWR International GmbH, Darmstadt, Deutschland
Natriumdihydrogenphosphat Monohydrat	A916946746	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Natriumhydroxid (Rotuli)	B175398226	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Natriumhydroxidlösung 0,1 N	07K120503	VWR International GmbH, Darmstadt, Deutschland

Substanz	Charge	Hersteller
Ortho-Phosphorsäure	UN1803	VWR International GmbH, Darmstadt, Deutschland
Pankreatin	045K0673	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Polyvinylpyrrolidon K30	98988597VO	BASF AG, Ludwigshafen, Deutschland
Salzsäure 0,1N	07E100526	VWR International GmbH, Darmstadt, Deutschland
Salzsäure 33%	UN 1789	Hedinger, Stuttgart, Deutschland
β -Cyclodextrin	K19365427	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland

Tabelle 3-4: Wirkstoffe

Substanz	Charge	Hersteller
Glibenclamid	024K0701	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Glipizid	A015171001	Acros Organics, Geel, Belgien
Glimepirid	SRP01525g	Sequoia Research Products Ltd., Pangbourne, England

Tabelle 3-5: Standardgeräte

Gerät	Hersteller
Dissolutionstester ERWEKA DT 6	ERWEKA GmbH, Heusenstamm, Deutschland
Gefriertrockner, Modulyo	Edwards High Vacuum, Crawley, England
Membranpumpe	Büchi Labortechnik, Konstanz, Deutschland
pH-Meter Metrohm 632	Deutsche Metrohm GmbH & Co. KG, Filderstadt, Deutschland
Polymax 1040 Orbital Shaker	Heidolph Instruments, Schwabach, Deutschland
PTFE-Filter Rezyst 30/0,45,	Schleicher & Schüll, Dassel, Deutschland
RCT Basic Magnetrührer/Heizplatte	IKA@Werke GmbH & Co. KG, Stauffen, Deutschland
Rotavapor R-114	Büchi Labortechnik, Konstanz, Deutschland
Ultraschallbad, Transsonic Digital	Elma, Singen, Deutschland
UniPrep-Filters	Schleicher & Schüll, Dassel, Deutschland
Waage Mettler Toledo AB 204	Mettler Toledo GmbH, Giessen, Deutschland
Waage Mettler Toledo PB 3002	Mettler Toledo GmbH, Giessen, Deutschland
Waage Sartorius Supermicro S4	Sartorius AG, Göttingen, Deutschland

Tabelle 3-6: Standard HPLC-System

Gerät	Hersteller
Merck Hitachi L6220 Intelligent Pump	Merck Hitachi, Darmstadt, Deutschland
Merck Hitachi L4500 Diode Array Detector	Merck Hitachi, Darmstadt, Deutschland
Merck Hitachi D6000A Interface	Merck Hitachi, Darmstadt, Deutschland
Merck Hitachi D7000 Chromatography Data Station Software	Merck Hitachi, Darmstadt, Deutschland
Merck Hitachi AS2000A Autosampler	Merck Hitachi, Darmstadt, Deutschland
125/4 ET Nucleosil 120-5 RP 18 Säule	Macherey-Nagel, Düren, Deutschland
Hibar RT 250-4 LiChrospher 100 RP 18 (5µm) Säule	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland

Tabelle 3-7: Standard DSC-System

Gerät	Hersteller
Differential Scanning Calorimeter, DSC 7	Perkin Elmer GmbH, Langen, Deutschland
Analyzer, TAC 7/DX	Perkin Elmer GmbH, Langen, Deutschland
Software, PC-Series Thermal Analysis System	Perkin Elmer GmbH, Langen, Deutschland
Thermostat, Julabo C	Julabo Labortechnik GmbH, Seelbach, Deutschland
Kühler, Julabo F20	Julabo Labortechnik GmbH, Seelbach, Deutschland

3.3 Methoden

3.3.1 Herstellung von binären CD- Komplexes mittels Solvent-Evaporation-Technik

Der binäre Glibenclamid- β -CD-Komplex wurde auf Grund der schlechten Wasserlöslichkeit von β -CD (1,8 g/100 ml) mit Hilfe der Solvent-Evaporation-Technik (Tachiban.T and Nakamura 1965) hergestellt. Während zum Beispiel bei der Gefriertrocknung möglichst keine organische Lösungsmittel verwendet werden sollte, da die Gefrierpunkte dieser Flüssigkeiten deutlich unterhalb der des Wassers liegen und somit eine Gefriertrocknung erschweren würden, ist es bei der Solvent-Evaporation-Technik von Vorteil, wenn der Anteil eines organischen Lösungsmittels mit einem niedrigen Siedepunkt möglichst hoch ist, da sich dadurch das Lösungsmittel einfacher entfernen lässt. Bei der Herstellung des binären Glibenclamid- β -CD-Komplexes musste hinsichtlich der Verwendung des Lösungsmittels ein Kompromiss eingegangen werden. Während sich Glibenclamid sehr gut in Ethanol löst, nimmt die Löslichkeit des β -CDs mit

steigendem Ethanolgehalt ab. Dieser Komplex wurde daher wie folgt hergestellt: 1172 mg β -CD wurden in 100 ml einer 40%igen Ethanol/Wasser-Mischung gelöst, anschließend wurden 251 mg Glibenclamid hinzugegeben und solange mit einem Magnetrührer gerührt, bis eine klare Lösung entstand. Das Lösungsmittel wurde bei ca. 50°C und einem Druck von 120 mbar schnell entfernt. Anschließend wurde das erhaltene Produkt mittels Mörser und Pistill homogenisiert und bei 40°C und 10-20 mbar über 24 Stunden nachgetrocknet.

3.3.2 Herstellung von binären CD-Komplexes mittels Gefriertrocknung

Aus den Wirkstoffen Glibenclamid, Glipizid und Glimepirid wurden verschiedene binäre WS-CD-Komplexe mit Hilfe der Gefriertrocknung hergestellt. Dabei kamen verschiedene, gut wasserlösliche Cyclodextrin-Derivate (HP- β -CD und M- β -CD) zum Einsatz. Aufgrund der guten Wasserlöslichkeit der genannten Cyclodextrin-Derivate eignete sich die Gefriertrocknung als Methode zur Komplexierung der verwendeten Wirkstoffe besonders gut, da lediglich ein sehr geringes Volumen Wasser notwendig war, um die erforderliche CD-Menge zu lösen. Aus der Literatur war bereits bekannt, dass Glibenclamid Komplexe mit Cyclodextrinen in einem molaren Verhältnis von 1:1 und 1:2 eingeht (Savolainen et al. 1998; Buchanan et al. 2002; Zerrouk et al. 2006). Auf Grund der strukturellen Ähnlichkeit der drei Sulfonylharnstoffe wurde vermutet, dass auch die beiden anderen Wirkstoffe (Glipizid und Glimepirid) sowohl 1:1 wie auch 1:2 Komplexe mit Cyclodextrinen und deren Derivaten eingehen würden. Um später die Komplexe besser untereinander vergleichen zu können und, um zusätzlich sicher zu stellen, dass die gesamte Wirkstoffmenge komplexiert wird, wurde entschieden, alle Wirkstoff-Cyclodextrin-Komplexe in einem molaren Verhältnis von 1:2 herzustellen.

Die binären Komplexe wurden alle nach der folgenden Methode hergestellt (Klein et al. 2009): Die benötigte Menge des jeweiligen Cyclodextrin-Derivates wurde genau eingewogen und in 3 ml MilliQ-Wasser gelöst (Lösung A).

In einem separaten Gefäß wurde die entsprechende Menge Wirkstoff (ca. 250 mg) eingewogen, in einem Gemisch aus 5,7 ml Ethanol und 3,75 ml einer 2%igen Ammoniumcarbonat-Lösung suspendiert und anschließend für 20 min bei 40°C im Ultraschallbad behandelt, bis eine klare Lösung entstand (Lösung B).

Lösung A und B wurden unter Rühren vereinigt und anschließend für weitere 2 Stunden mit Hilfe eines Magnetrührers gerührt. Die resultierende Lösung C wurde durch einen 0,45 µm PTFE-Filter filtriert und über 24 Stunden bei 5-10 mbar gefriergetrocknet. Das erhaltene Lyophilisat wurde mit Mörser und Pistill homogenisiert und für weitere 24 Stunden bei 30°C unter Vakuum (10-20 mbar) getrocknet. Der Wirkstoffgehalt des homogenisierten Lyophilisates wurde anschließend mittels HPLC bestimmt. Die Komplexe wurden bei Raumtemperatur und max. 30% rel. Luftfeuchte in einem Exsikkator gelagert.

3.3.3 Herstellung der festen Lösungen

Analog zu den binären Komplexen wurden feste Lösungen aus Glibenclamid und den beschriebenen hydrophilen Polymeren mittels Gefriertrocknung hergestellt. Dafür wurde das entsprechende Polymer eingewogen und in der entsprechenden Menge MilliQ-Wasser unter Rühren gelöst (Lösung A).

Tabelle 3-8: Verhältnis Wirkstoff/Polymer in den hergestellten festen Lösungen

Wirkstoff	Polymer	Verhältnis: Wirkstoff/Polymer
Glibenclamid	Kollicoat IR	1/10
Glibenclamid	PVP K30	1/10

Glibenclamid wurde separat eingewogen und in einem Gemisch aus 5,7 ml Ethanol und 3,75 ml einer 2%igen Ammoniumcarbonat-Lösung suspendiert und anschließend für 20 min bei 40°C im Ultraschallbad behandelt, bis eine klare Lösung entstand (Lösung B).

Lösung A und B wurden unter Rühren vereinigt und anschließend für weitere 2 Stunden mit Hilfe eines Magnetrührers gerührt. Die resultierende Lösung C wurde durch einen 0,45 µm PTFE-Filter filtriert und für 24 Stunden bei 5-10 mbar gefriergetrocknet. Das erhaltene Lyophilisat wurde mit Mörser und Pistill homogenisiert und für weitere 24 Stunden bei 30°C unter Vakuum (10-20 mbar) getrocknet. Der Wirkstoffgehalt des homogenisierten Lyophilisates wurde mittels HPLC bestimmt und anschließend wurden die festen Lösungen bei Raumtemperatur und max. 30% rel. Luftfeuchte in einem Exsikkator gelagert.

3.3.4 Herstellung der ternären Komplexe

Ternäre Komplexe mit Glibenclamid wurden auf Basis des binären CD-Komplexes, mit dem die höchste Wirkstofffreisetzung erzielt werden konnte, hergestellt. Als dritte Komponente wurden entweder Kollicoat IR, PVP K30 oder PEG 6000 eingesetzt. Es wurden zusätzlich zu einem binären Glibenclamid-CD-Komplex 5, 10 und 20% Polymer, bezogen auf die Masse des binären Komplexes zugefügt. Es wurden bewusst verschiedene Polymerkonzentrationen untersucht, um den Einfluss der Polymermenge auf das Freisetzungsverhalten von Glibenclamid aus den ternären Komplexen zu ermitteln. Derjenige ternäre Glibenclamid-Komplex, welcher in der Lage war, das Freisetzungsverhalten des Wirkstoffes aus einer Formulierung am stärksten zu erhöhen, wurde ebenfalls mit Glimepirid hergestellt. Bei der Herstellung der ternären Komplexe aus den beiden Wirkstoffen Glibenclamid und Glimepirid kam ebenfalls die Gefriertrocknungs-Methode zum Einsatz. Die ternären Komplexe wurden analog zu den binären Komplexen formuliert. Das entsprechende Polymer wurde hierbei zur Lösung A (wässrige Cyclodextrin-Lösung) hinzu gewogen und gelöst und alle weiteren Schritte entsprachen denen zur Herstellung der binären Komplexe (siehe Abschnitt 3.3.1). Anschließend wurden die erhaltenen Lyophilisate bei Raumtemperatur und max. 30% rel. Luftfeuchte in einem Exsikkator gelagert.

3.3.5 Physikalische Mischungen (PM)

Um zu untersuchen, inwiefern die Herstellungsmethode der Formulierungen einen Einfluss auf das Wirkstofffreisetzungsverhalten und den kristallinen bzw. amorphen Zustand des Wirkstoffes in der Formulierung hatte, wurden einfache physikalische Mischungen aus den jeweiligen Einzelkomponenten der CD-Komplexe und der der festen Lösungen in Form von Präformulierungen hergestellt.

3.4 Gehaltsbestimmung der Formulierungen

Für die Gehaltsbestimmungen der jeweiligen Formulierungen wurden ca. 10 mg der entsprechenden Formulierung genau gewogen und in 50,0 ml einer Acetonitril/Wasser-Mischung (65:35) mit Hilfe von Ultraschall gelöst. Diese Lösungen wurden anschließend 1:4 mit derselben Lösungsmittel-Mischung verdünnt und mittels HPLC analysiert.

3.5 Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Die thermische Charakterisierung des reinen Wirkstoffes, sowie der Formulierungen und der PMs erfolgte mit einem Differential Scanning Calorimeter. Ziel dieser Untersuchung war es, die Proben auf kristalline Anteile des Wirkstoffes zu untersuchen, und somit Rückschlüsse auf die Qualität der hergestellten Formulierungen ziehen zu können. Dazu wurden die Proben genau gewogen (5-10 mg) und in einem Aluminium-Tiegel mit perforiertem Deckel unter Stickstoffatmosphäre erhitzt. Die Heizrate betrug 10 K/min über einen Temperaturbereich von 50-220°C (Glibenclamid und Glimepirid) und 50-250°C bei den glipizidhaltigen Formulierungen.

3.6 Bestimmung der Löslichkeit

Zur Bestimmung der Löslichkeit der einzelnen Wirkstoffe, sowie deren Formulierungen wurde eine miniaturisierte Shake-Flask-Methode verwendet (Glomme A. et al. 2005). Der Vorteil dieser Methode liegt in der Reduktion der notwendigen Probenmenge im Vergleich zur konventionellen Shake-Flask-Methode. Mit der miniaturisierten Methode ist es möglich, Löslichkeitsuntersuchungen mit einem reduzierten Volumen von 3 ml Medium durchzuführen, wobei bei der traditionellen Methode meist 10-20 ml Medium erforderlich sind. Die Reduktion der einzusetzenden Medienvolumina ist auf die Bauart des hierfür verwendeten UNIPREP-Filters zurückzuführen. Dieser setzt sich aus einem Oberteil mit integriertem 0,45 µm PTFE Filter und einem Unterteil, bestehend aus Polypropylen zusammen (siehe Abbildung 3-4).



Abbildung 3-4: UNIPREP-Filter: Unterteil, Deckel, hohles Oberteil mit Filtermembran am unteren Ende, Position während der Equilibrierphase (v.l.n.r.)

Die entsprechenden Formulierungen wurden in das Unterteil des UNIPREP-Filters eingewogen. Nach Zugabe von 3 ml des jeweiligen Mediums (SGFsp pH 1,2, Acetat-Puffer pH 4,5, Blank FeSSIF pH 5,0, Blank FaSSIF pH 6,5 und SIFsp pH 6,8), wurde das Oberteil leicht auf das Unterteil aufgesteckt und die Proben wurden für 72 Stunden bei $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ mittels eines Orbital-Shakers geschüttelt. Nach 24 und 48 Stunden wurde der pH-Wert der Proben überprüft und bei dessen Abweichung vom jeweiligen pH des verwendeten Mediums zu Beginn der Untersuchung, mit 0,01N HCl oder 0,01N NaOH neu eingestellt. Um gewährleisten zu können, dass in den Probengefäßen eine gesättigte Lösung entsteht, wurde nach Notwendigkeit weitere Formulierung hinzugegeben, so dass immer ein deutlicher Bodensatz erkennbar war. Nach 72 Stunden wurden Ober- und Unterteile zusammengedrückt, wobei die Lösung im unteren Teil automatisch, durch den $0,45 \mu\text{m}$ PTFE Filter des Oberteils filtriert wurde. Eine definierte Menge des Filtrates wurde entnommen, anschließend mit mobiler Phase so zu 1,0 ml verdünnt und mittels HPLC analysiert, dass die Peakfläche des resultierenden Peaks zur Ermittlung des Wirkstoffgehaltes innerhalb des linearen Bereiches der Gehaltsmethode lag.

3.7 Bestimmung der Komplexbildungskonstanten

Analog zur Bestimmung der Löslichkeit wurde auch bei der Bestimmung der Komplexbildungskonstanten zur Einsparung von Substanz und zur Erleichterung des Arbeitsablaufes das UNIPREP-Filtersystem verwendet.

Als wässriges Medium wurde SIFsp pH 6,8 verwendet. Dieses Medium ist ein standardisiertes Medium zur Simulation der physikochemischen Parameter (z.B.: pH-Wert) im menschlichen Dünndarm. Um die gewünschte Cyclodextrin-Konzentration in den entsprechenden Probengefäßen zu erhalten, wurde eine Stammlösung von HP- β -CD [100 mmol/l] in SIFsp pH 6,8 hergestellt und dann entsprechend mit Hilfe von SIFsp pH 6,8 verdünnt. Es wurde der folgende HP- β -CD-Konzentrationsgradient hergestellt: 0, 6, 12, 25, 50 und 100 mmol/l. Anschließend wurden jeweils genau 10 mg der entsprechenden Wirkstoffe einzeln in die Unterteile des UNIPREP-Filters eingewogen und jeweils 3 ml einer CD-Lösung aus dem zuvor hergestellten HP- β -CD-Konzentrationsgradienten hinzugegeben. Die Wirkstoffmenge wurde gewählt, um sicherzustellen, dass sich eine gesättigte Lösung in den Probengefäßen bildete, damit gewährleistet werden konnte, dass genügend ungelöster Wirkstoff zur Solubilisierung durch die Zugabe der jeweiligen Cyclodextrinmenge zur Verfügung stand.

Um den Einfluss der hydrophilen Polymere auf die Komplexbildung zu untersuchen, wurden die Komplexbildungskonstanten in SIFsp pH 6,8 auch nach Zusatz einer definierten Menge der hydrophilen Polymere bestimmt. Verwendet wurden HPMC, Kollicoat IR und PVP K30 als 0,05% (m/v) ige Lösung in SIFsp pH 6,8. Die entsprechenden Proben wurden für 72 Stunden bei $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ auf einem Orbital-Shaker geschüttelt. Nach jeweils 24 und 48 Stunden wurde der pH-Wert überprüft und gegebenenfalls mit 0,01N HCl oder 0,01N NaOH neu eingestellt. Nach 72 Stunden wurde die Probe filtriert, ein Teil des Filtrates entnommen und anschließend mit mobiler Phase so zu 1,0 ml verdünnt und mittels HPLC analysiert, dass die Peakfläche des resultierenden Peaks zur Ermittlung des Wirkstoffgehaltes innerhalb des linearen Bereiches der Gehaltsmethode lag.

3.8 Freisetzungsuntersuchungen

Nach der oralen Einnahme einer Arzneiform durchläuft diese verschiedene Abschnitte des menschlichen Verdauungstraktes. Bevor der darin enthaltene Wirkstoff seine Wirkung im Organismus entfalten kann, muss dieser aus dem Verdauungstrakt resorbiert werden und dafür wiederum muss er in gelöster Form vorliegen. In dieser Arbeit wurden Freisetzungsuntersuchungen zur Charakterisierung der hergestellten Formulierungen genutzt. Dabei wurde untersucht, welchen Einfluss die verschiedenen Herstellungsmethoden, sowie die verwendeten Hilfsstoffe auf die Wirkstofffreisetzung der einzelnen Formulierungen hatten. Des Weiteren wurden die aus den Freisetzungsuntersuchungen der Formulierungen gewonnenen Daten mit denen der reinen Wirkstoffe sowie der jeweiligen Handelspräparate verglichen. In Tabelle 3-9 bis Tabelle 3-12 sind alle untersuchten Handelspräparate und Formulierungen dargestellt.

Tabelle 3-9: Handelspräparate

Handelspräparat	Wirkstoff	Einzelndosis [mg]
Euglucon N	Glibenclamid	3,5
Luditec	Glipizid	5,0
Amaryl	Glimepirid	4,0

Tabelle 3-10: Binäre Wirkstoff-Cyclodextrin-Komplexe

Binärer WS-Cyclodextrin-Komplex (1:2)	Wirkstoff	Cyclodextrin
Glib- β -CD	Glibenclamid	β -CD
Glib-M- β -CD	Glibenclamid	M- β -CD
Glib-HP- β -CD	Glibenclamid	HP- β -CD
Glip-HP- β -CD	Glipizid	HP- β -CD
Glim-HP- β -CD	Glimepirid	HP- β -CD

Tabelle 3-11: Feste Lösungen

Feste Lösungen	Wirkstoff	Polymer	Verhältnis Wirkstoff:Polymer
Glib-KIR	Glibenclamid	Kollicoat IR	1:10
Glib-PVP	Glibenclamid	PVP K30	1:10

Tabelle 3-12: Ternäre Wirkstoff-Cyclodextrin-Polymer-Komplexe

Ternärer WS- Cyclodextrin- Polymer-Komplex	Wirkstoff	Cyclodextrin	Polymer	Verhältnis binärer Komplex (1:2) : Polymer
Glib-HP-β-CD-KIR	Glibenclamid	HP-β-CD	Kollicoat IR	20 : 1
Glib-HP-β-CD-KIR	Glibenclamid	HP-β-CD	Kollicoat IR	10 : 1
Glib-HP-β-CD-KIR	Glibenclamid	HP-β-CD	Kollicoat IR	5 : 1
Glib-HP-β-CD-PVP	Glibenclamid	HP-β-CD	PVP K30	20 : 1
Glib-HP-β-CD-PVP	Glibenclamid	HP-β-CD	PVP K30	10 : 1
Glib-HP-β-CD-PVP	Glibenclamid	HP-β-CD	PVP K30	5 : 1
Glib-HP-β-CD-PEG	Glibenclamid	HP-β-CD	PEG 6000	20 : 1
Glib-HP-β-CD-PEG	Glibenclamid	HP-β-CD	PEG 6000	10 : 1
Glib-HP-β-CD-PEG	Glibenclamid	HP-β-CD	PEG 6000	5 : 1
Glim-HP-β-CD-KIR	Glimepirid	HP-β-CD	Kollicoat IR	10 : 1
Glim-HP-β-CD-PVP	Glimepirid	HP-β-CD	PVP K30	5 : 1

Als Dosis für die Freisetzungstests wurden 3,5 mg Glibenclamid, 5,0 mg Glipizid, sowie 4,0 mg Glimepirid benutzt. Diese Dosen wurden ausgewählt, da sie den typischen Einzeldosen der verwendeten Handelspräparate (Euglucon N 3,5 mg = Glibenclamid, Luditec 5 mg = Glipizid und Amaryl 4 mg = Glimepirid) entsprachen. Für die Freisetzungsuntersuchungen der Formulierungen bzw. der reinen Wirkstoffe, wurden diese entsprechend der jeweiligen Einzeldosen genau gewogen und in eine Hartgelatine-Kapsel gefüllt. Um die Kapseln am Boden des Vessels zu halten, wurde ein „Helix-Draht-Sinker“ verwendet. Die Freisetzungsuntersuchungen wurden in einer USP II Apparatur (Paddle) durchgeführt. Die Vessels wurden mit 500 ml des entsprechenden Freisetzungsmediums gefüllt. Die Temperatur der Medien betrug jeweils $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Proben (5 ml) wurden zu vorgegebenen Zeitpunkten mit Hilfe einer Glasspritze gezogen, umgehend durch einen $0,45 \mu\text{m}$ PTFE-Filter filtriert, im Verhältnis 1:2 mit einem

Acetonitril/Wasser-Gemisch (65/35) verdünnt und mittels HPLC analysiert. Das Probevolumen wurde direkt nach der Probennahme mit frischem, vorgewärmtem Freisetzungsmittel substituiert.

3.8.1 Freisetzungsmitteln

Wie bereits beschrieben handelte es sich bei den in dieser Arbeit verwendeten Wirkstoffen um Substanzen der BCS-Klasse II. Das bedeutet, dass deren Bioverfügbarkeit im Wesentlichen von der Löslichkeit dieser Wirkstoffe bestimmt wird. Aus diesem Grund war es wichtig, möglichst genaue Informationen über das Freisetzungsverhalten der verschiedenen Formulierungen in den unterschiedlichen Abschnitten des menschlichen Verdauungstraktes zu bekommen. Daher wurde bei der Wahl der Freisetzungsmitteln Wert darauf gelegt, Puffersysteme zu verwenden, welche möglichst gut die Zustände (z.B. pH-Wert, Pufferkapazität) in den verschiedenen Abschnitten des menschlichen Verdauungstraktes (z.B. Magen, Dünndarm) simulieren können. Einen guten Hinweis über das Freisetzungsverhalten von Wirkstoffen aus Arzneiformen vor bzw. nach der Einnahme einer Mahlzeit können biorelevante Mitteln geben. Neben unterschiedlichen pH-Werten und Ionenstärken enthalten diese verschiedene Mengen an Gallen-Komponenten (Lecithin und Taurocholat), welche die unterschiedlichen Bedingungen im prä- und postprandialen Zustand des oberen Dünndarms simulieren können. Mit Hilfe der Informationen aus Freisetzungsmitteln in biorelevanten Mitteln können somit Rückschlüsse auf eventuelle Einflüsse der Nahrung auf die Wirkstofffreisetzung gezogen werden.

Nach oraler Einnahme einer schnell zerfallenden Darreichungsform beginnt in der Regel die Wirkstofffreisetzung mit dem Zerfall der Arzneiform im Magen. Dieser Zerfall und das sich daran anschließende Auflösen des Wirkstoffes wurde durch Freisetzungsmitteln in Simulated Gastric Fluid sine pepsin (SGFsp pH 1,2) und im Acetat-Puffer pH 5,0 untersucht. Das Milieu, welches aus dem Magen, über den Zwölffingerdarm in den oberen Dünndarm mündet wird durch den Acetat-Puffer pH 4,5 simuliert. Das Standard-Mitteln um die Bedingungen im nüchternen Dünndarm zu simulieren ist Simulated Intestinal Fluid sine pancreatin (SIFsp pH 6,8). Da die pH-Werte der Mitteln SGFsp pH 1,2, Acetat-Puffer pH 4,5 und SIFsp pH 6,8 nahezu das gesamte pH-Profil im menschlichen GI-Trakt widerspiegeln, können diese Mitteln zur Bestimmung der Löslichkeit von Substanzen herangezogen werden, um diese

anschließend nach den Richtlinien der WHO in das BCS klassifizieren zu können (World Health Organization 2005). Die von der WHO festgelegten pH-Werte dienen der reproduzierbaren Durchführung und damit der besseren Vergleichbarkeit der Löslichkeitsbestimmungen von Substanzen und sind daher lediglich als standardisierte Durchschnittswerte für den menschlichen GI-Trakt anzusehen.

Die biorelevanten Testmedien Fasted und Fed State Simulated Intestinal Fluid (FaSSIF pH 6,5 und FeSSIF pH 5,0) wurden verwendet, um die pH-Bedingungen, den Einfluss amphiphiler Gallen-Komponenten (Lecithin und Taurocholat), Pufferkapazität und Osmolalität im oberen Dünndarm vor (fasted) und nach (fed) der Nahrungsaufnahme zu simulieren. Die entsprechenden Medien ohne Gallen-Komponenten (Blank FaSSIF pH 6,5 und Blank FeSSIF pH 5,0) gaben Aufschlüsse über den direkten Einfluss der Gallen-Komponenten auf die Wirkstofffreisetzung.

Tabelle 3-13 zeigt in einer Übersicht die in dieser Arbeit verwendeten Medien und den Ort im GI-Trakt, dessen Bedingungen sie simulieren.

Tabelle 3-13: Übersicht der verwendeten Freisetzungsmedien

Medium	pH	Abschnitt im GI-Trakt
SGFsp	1,2	Magen, präprandial
Acetat-Puffer	5,0	Magen, hypoacid
Acetat-Puffer	4,5	(in etwa) Zwölffingerdarm
blank FeSSIF	5,0	oberer Dünndarm, postprandial
FeSSIF	5,0	oberer Dünndarm, postprandial
blank FaSSIF	6,5	oberer Dünndarm, präprandial
FaSSIF	6,5	oberer Dünndarm, präprandial
SIFsp	6,8	oberer Dünndarm, präprandial

Im Folgenden werden die genaue Zusammensetzungen sowie die physikochemischen Eigenschaften der wässrigen Puffer-Systeme genauer beschrieben.

3.8.1.1 Medien zur Simulation von nüchternen Magen-Bedingungen

SGFsp pH 1,2 wurde arzneibuchmäßig für die Simulation von Zuständen des nüchternen Magens verwendet. Ein weiteres Medium für die Simulation des Magens war der Acetat-Puffer pH 5,0. Dieser simulierte das Magensaftmilieu im hypoaziden Zustand. Dieser Zustand kann eintreten, wenn entweder per se zu wenig Magensäure produziert wird oder

eine medikamentöse Ursache vorliegt, z.B. durch Einnahme von Protonenpumpen-inhibitoren, Antazida oder H₂-Antihistaminika (Shamburek and Schubert 1993; Mossner and Caca 2005; Wagner 2007).

Tabelle 3-14: Zusammensetzung von SGFsp pH 1,2 (USP 31-NF 26 2009)

SGFsp (USP 31) pH 1,2		
NaCl		2,0 g
HCl _{conc. 37%}		7,0 g
VE-Wasser	ad	1 Liter
pH		1,2
Osmolarität [mOsmol/kg]		180
Oberflächenspannung [mN/m]		72

Tabelle 3-15: Zusammensetzung von Acetat-Puffer pH 5,0 (Ph. Eur. 6.5 2009)

Acetat-Puffer pH 5,0		
Natrium-Acetat-Lösung (0,2 M)		10 ml
1 M Salzsäure		0,71 ml
VE-Wasser	ad	1 Liter
pH		5,0
Osmolarität [mOsmol/kg]		7
Pufferkapazität [mEq/pH/l]		1
Oberflächenspannung [mN/m]		72

3.8.1.2 Medien zur Simulation des Dünndarms

In diesem Abschnitt werden alle verwendeten Medien zur Simulation des präprandialen Zustandes im Dünndarm dargestellt. Während SIFsp pH 6,8 als Standard-Medium zur Simulation der Bedingungen im Dünndarm verwendet wurde, spiegelte der Acetat-Puffer pH 4,5 lediglich die Konditionen im Zwölffingerdarm wider.

Tabelle 3-16: Zusammensetzung von Acetat-Puffer pH 4,5 (Ph. Eur. 6.5 2009; USP 31-NF 26 2009)

Acetat-Puffer pH 4,5		
CH ₃ COONa x 3H ₂ O		10,9 g
Eisessig		8,0 ml
VE-Wasser	ad	1 Liter
pH		4,5
Osmolarität [mOsmol/kg]		291
Pufferkapazität [mEq/pH/l]		81
Oberflächenspannung [mN/m]		68

Tabelle 3-17: Zusammensetzung von SIFsp pH 6,8 (USP 31-NF 26 2009)

SIFsp (USP 31) pH 6,8		
KH ₂ PO ₄ wasserfrei		6,8045 g
NaOH		0,616 g
VE-Wasser	ad	1 Liter
pH		6,8
Osmolarität [mOsmol/kg]		95
Pufferkapazität [mEq/pH/l]		18
Oberflächenspannung [mN/m]		70

Für die biorelevante Simulation des Dünndarmes im nüchternen Zustand sowie nach Einnahme einer Mahlzeit, wurden zwei weitere Medien verwendet. Für die Simulation des präprandialen Zustandes wurde Fasted State Simulated Intestinal Fluid (FaSSIF) pH 6,5, für den postprandialen Zustand Fed State Simulated Intestinal Fluid (FeSSIF) pH 5,0 (Galia et al. 1998) verwendet. Die Zusammensetzung dieser beiden Medien berücksichtigte neben den unterschiedlichen pH-Werten, die Osmolalität, sowie die Pufferkapazität der Inhalte des oberen Dünndarmes vor und nach der Nahrungsaufnahme. Außerdem wurde die Konzentration an Gallensalzen im oberen Dünndarm vor und nach der Aufnahme von Nahrung berücksichtigt.

Um den Einfluss der Gallensalze auf die Freisetzung des Wirkstoffes besser beurteilen zu können, wurden die beiden Medien einmal mit und einmal ohne Zusatz von Gallensalzen hergestellt und verwendet. Die beiden Medien ohne Zusatz von Gallensalzen werden im

Folgenden als Blank (ohne Natriumtaurocholat und Lecithin) FaSSIF pH 6,5 bzw. Blank FeSSIF pH 5,0 bezeichnet.

Tabelle 3-18: Zusammensetzung von Blank FeSSIF pH 5,0 (Galia et al. 1998)

Blank FeSSIF pH 5,0		
Eisessig		8,650 g
NaCl		11,874 g
NaOH		4,040 g
VE-Wasser	ad	1 Liter
pH		5,0
Osmolarität [mOsmol/kg]		~ 670
Pufferkapazität [mEq/pH/l]		73
Oberflächenspannung [mN/m]		69

FeSSIF pH 5,0 enthielt 15 mmol/l Natriumtaurocholat und 3,75 mmol/l Lecithin (siehe Tabelle 3-19). Es wurde wie folgt hergestellt (Klein 2009):

16,5 g Natriumtaurocholat wurden in 500 ml Blank FeSSIF pH 5,0 gelöst. Anschließend wurden 5,91 g Lecithin hinzugegeben. Die daraus resultierende Lösung wurde für 4 Stunden mit Hilfe eines Magnetrührers gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit Blank FeSSIF pH 5,0 auf 2 Liter aufgefüllt und der pH-Wert erneut kontrolliert. Wird der pH-Wert direkt nach der Herstellung des Mediums von der Spezifikation ($\text{pH } 5,0 \pm 0,05$) ab, wurde er mit 0,1N Salzsäure oder 0,1N Natronlauge entsprechend den Anforderungen eingestellt.

Tabelle 3-19: Zusammensetzung von FeSSIF pH 5,0 (Zoeller T. and Klein S. 2007)

FeSSIF pH 5,0		
Natriumtaurocholat		15 mM
Lecithin		3,75 mM
Eisessig		8,650 g
NaCl		11,874 g
NaOH		4,040 g
VE-Wasser	ad	1 Liter
pH		5,0
Osmolarität [mOsmol/kg]		~ 670
Pufferkapazität [mEq/pH/l]		~ 72
Oberflächenspannung [mN/m]		48

Tabelle 3-20: Zusammensetzung von Blank FaSSIF pH 6,5 (Galia et al. 1998)

Blank FaSSIF pH 6,5		
NaH ₂ PO ₄ x H ₂ O		3,438 g
NaCl		6,186 g
NaOH		0,348 g
VE-Wasser	ad	1 Liter
pH		6,5
Osmolarität [mOsmol/kg]		~ 270
Pufferkapazität [mEq/pH/l]		9
Oberflächenspannung [mN/m]		71

FaSSIF pH 6,5 enthielt 3 mmol/l Natriumtaurocholat und 0,75 mmol/l Lecithin (siehe Tabelle 3-21). Es wurde wie folgt hergestellt (Klein 2009):

3,3 g Natriumtaurocholat wurden in 500 ml Blank FaSSIF pH 6,5 gelöst. Anschließend wurden 1,18 g Lecithin hinzugegeben. Die daraus resultierende Lösung wurde für 4 Stunden mit Hilfe eines Magnetrührers gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit Blank FaSSIF pH 6,5 auf 2 Liter aufgefüllt und der pH-Wert erneut kontrolliert. Wicht der pH-Wert direkt nach der Herstellung des Mediums von der Spezifikation (pH 6,5 ± 0,05) ab, wurde er mit 0,1N Salzsäure oder 0,1N Natronlauge entsprechend den Anforderungen eingestellt.

Tabelle 3-21: Zusammensetzung von FaSSIF pH 6,5 (Zoeller T. and Klein S. 2007)

FaSSIF pH 6,5		
Natriumtaurocholat		3 mM
Lecithin		0,75 mM
NaH ₂ PO ₄ x H ₂ O		3,438 g
NaCl		6,186 g
NaOH		0,348 g
VE-Wasser	ad	1 Liter
pH		6,5
Osmolarität [mOsmol/kg]		~ 270
Pufferkapazität [mEq/pH/l]		~ 12
Oberflächenspannung [mN/m]		54

3.8.2 Pankreatinhaltige Freisetzungsmethoden

Um die in dieser Arbeit entwickelten Formulierungen, sowie die reinen Arzneistoffe durch Freisetzungsforschungen näher charakterisieren zu können, wurden diese entsprechend den jeweiligen Einzeldosen standardmäßig in Hartgelatine-Kapseln gefüllt und freigesetzt. Aus verschiedenen Literaturstellen war bekannt, dass es bei Gelatine in Anwesenheit von funktionellen Gruppen wie z.B. Aldehyden zu einem so genannten „Cross-linking“ kommt (Digenis et al. 1994; Marchais et al. 2003). Dabei verhärtet die Gelatine, was dann zu einem deutlich langsameren Auflösen der Gelatine-Kapsel und somit auch zu einer Verzögerung in der Freisetzung des Kapselinhaltes führen würde (Marchais et al. 2003). Aus diesem Grund erlauben das amerikanische (USP) und das Europäische Arzneibuch (Ph. Eur.) einen Zusatz von Pankreatin zum Freisetzungsmedium, wenn die Wirkstofffreisetzung aus einer Weich- oder Hartgelatine-Kapsel erfolgt (Ph. Eur. 6.5 2009; USP 31-NF 26 2009). Pankreatin ist ein Gemisch aus verschiedenen Enzymen, unter anderem Trypsin, einer Endopeptidase, die in der Lage ist, die Quervernetzungen der Gelatine wieder aufzuheben. Um eine durch Quervernetzung der Kapselhülle bedingte verschlechterte Freisetzung ausschließen zu können, wurde in einer weiteren Versuchsreihe zu dem ursprünglich verwendeten Blank FeSSIF pH 5,0 Pankreatin hinzugesetzt. Bei der Herstellung des pankreatinhaltigen Mediums wurde wie folgt vorgegangen: Zunächst wurde eine Suspension durch Mischen von Pankreatin-Pulver (8fache USP-Spezifikation) und VE-Wasser hergestellt. Diese Suspension enthielt eine Lipaseaktivität von 10.000 I.E. pro ml. Diese Suspension wurde anschließend bei 5°C und 4.000 Upm für 15 Minuten zentrifugiert. Von dem erhaltenen Überstand wurden 20 ml entnommen und mit Blank FeSSIF pH 5,0 auf 1 Liter aufgefüllt (Jantratid et al. 2008). Laut USP und Ph. Eur. darf die Lipaseaktivität des Pankreatinzusatzes einen Wert von 1.750 I.E. pro Liter im Freisetzungsmedium nicht überschreiten (Ph. Eur. 6.5 2009; USP 31-NF 26 2009).

3.9 HPLC-Analyse

Alle Proben aus Löslichkeits- und Freisetzungsforschungen wurden mittels HPLC quantifiziert. Die mobile Phase bestand bei allen Untersuchungen aus einem Acetonitril/Wasser-Gemisch (65/35), dessen pH-Wert mit ortho-Phosphorsäure auf 3 eingestellt wurde. Als stationäre Phase wurde für die beiden Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid eine Macherey-Nagel ET 125/4 Nucleosil 120-5 C18 Säule eingesetzt. Da

Glipizid nicht so lipophil wie Glibenclamid und Gimepirid ist, war die Retentionszeit von Glipizid unter Verwendung der 12,5 cm langen 120-5 C18 Säule im Vergleich zu den übrigen Wirkstoffen deutlich verkürzt, was zu Überlagerungen der Peaks aus den biorelevanten Medien und dem des Glipizids führte. Dieses Problem konnte mit einer Verlängerung der stationären Phase durch die Verwendung einer Hibar RT 250-4 LiChrospher 100 RP 18 Säule erreicht werden, da diese im Vergleich zur vorherigen Säule die doppelte Länge besaß und somit der Unterschied zwischen den Retentionszeiten der Komponenten aus den biorelevanten Freisetzungsmedien und Glipizid ausreichend groß war, um eine eindeutige Quantifizierung durchführen zu können. Der Fluss betrug jeweils 1,5 ml/min, die Laufzeit 3 min. Zur UV-Detektion der Wirkstoffe wurde eine Wellenlänge von 230 nm gewählt.

Die Bestimmungsgrenzen der jeweiligen Wirkstoffe mit der beschriebenen Methode sind in Tabelle 3-22 dargestellt. Detailliertere Angaben zur Kalibrierung sind im Anhang dieser Arbeit zu finden.

Tabelle 3-22: Bestimmungsgrenzen von Glibenclamid, Glipizid und Glimepirid

Wirkstoff	Bestimmungsgrenze [µg/ml]
Glibenclamid	0,58
Glipizid	0,67
Glimepirid	0,59

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Glibenclamid

4.1.1 Zusammensetzung und Wirkstoffgehalt der Glibenclamid Formulierungen

In den folgenden drei Tabellen (Tabelle 4-1 bis Tabelle 4-3) sind die Wirkstoffgehalte der verschiedenen Glibenclamid-Formulierungen dargestellt.

Tabelle 4-1: Wirkstoffgehalt der binären Komplexe

Komplex	Cyclodextrin	Wirkstoffgehalt [%]
Glib- β -CD (1:2)	β -CD	16,1
Glib-M- β -CD (1:2)	M- β -CD	15,2
Glib-HP- β -CD (1:2)	HP- β -CD	13,2

Tabelle 4-2: Wirkstoffgehalt der festen Lösungen

Feste Lösung	Polymer	Wirkstoffgehalt [%]
Glib-KIR (1:10)	Kollocoat IR	8,5
Glib-PVP (1:10)	PVP K30	11,4

Der Wirkstoffgehalt der festen Lösungen betrug ca. 10% (m/m) (siehe Tabelle 4-2). Mit diesem Glibenclamid-Gehalt sollte sichergestellt werden, dass der Wirkstoff vollständig in amorpher Form in dem jeweiligen Polymer gelöst werden konnte und um zusätzlich eine möglichst lange Stabilität der amorphen Wirkstoffstruktur zu erzielen. Eine zu hohe Wirkstoffbeladung hätte das Risiko mit sich gebracht, dass noch kristalline Anteile des Wirkstoffes im Polymer verblieben wären, welche dann wiederum als Kristallisationskeime fungieren könnten und somit die Löslichkeits- und Freisetzungsforschungen negativ beeinflusst hätten.

Die ternären Wirkstoff-HP- β -CD-Polymer-Komplexe enthielten ähnlich hohe Wirkstoffanteile wie die binären Komplexe (siehe Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Wirkstoffgehalt der ternären Komplexe

Komplex	Polymer	Verhältnis binärer Komplex : Polymer	Cyclodextrin- derivat	Wirkstoffgehalt [%]
Glib-HP- β -CD-KIR	Kollocoat IR	20 : 1	HP- β -CD	14,4
Glib-HP- β -CD-KIR	Kollocoat IR	10 : 1	HP- β -CD	13,2
Glib-HP- β -CD-KIR	Kollocoat IR	5 : 1	HP- β -CD	13,3
Glib-HP- β -CD-PVP	PVP K30	20 : 1	HP- β -CD	13,6
Glib-HP- β -CD-PVP	PVP K30	10 : 1	HP- β -CD	12,3
Glib-HP- β -CD-PVP	PVP K30	5 : 1	HP- β -CD	11,12
Glib-HP- β -CD-PEG	PEG 6000	20 : 1	HP- β -CD	14,3
Glib-HP- β -CD-PEG	PEG 6000	10 : 1	HP- β -CD	15,3
Glib-HP- β -CD-PEG	PEG 6000	5 : 1	HP- β -CD	12,7

Im Anschluss an die Gehaltsbestimmungen wurden die Formulierungen mittels DSC auf kristalline Wirkstoffanteile untersucht.

4.1.2 DSC-Thermogramme – Hilfsstoffe

Für die spätere Analyse der Formulierungen war es essentiell, die Thermogramme der reinen Hilfsstoffe zu kennen, um Rückschlüsse auf die Herkunft evtl. auftretender Peaks in den Thermogrammen der Formulierungen zuordnen zu können. Aus diesem Grund wurden die, für die Formulierungsentwicklung verwendeten Hilfsstoffe mittels DSC untersucht. Dabei sollte ebenfalls herausgefunden werden, ob die verwendeten Hilfsstoffe eine kristalline oder amorphe Struktur besitzen. Im Falle einer kristallinen Struktur wäre mit einem endothermen Peak zu rechnen. Die bei dieser Untersuchung erhaltenen Thermogramme sind in Abbildung 4-1 dargestellt.

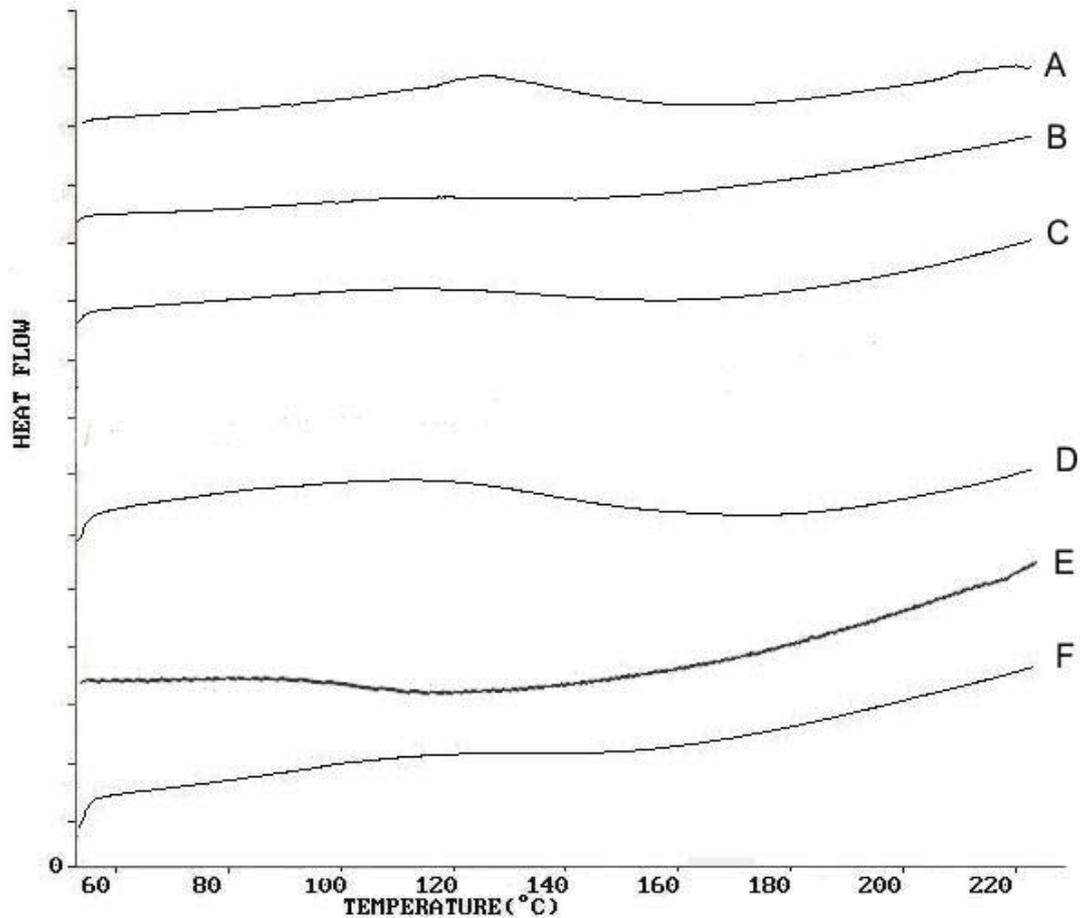


Abbildung 4-1: DSC-Thermogramme der verwendeten Hilfsstoffe: β -CD (A), M- β -CD (B), HP- β -CD (C), Kollicoat IR (D), PVP K30 (E), PEG 6000 (F)

Keines der Thermogramme der verwendeten Hilfsstoffe zeigte in dem untersuchten Bereich einen endothermen Peak, was darauf schließen ließ, dass es sich hierbei um rein amorphe Hilfsstoffe handelte.

4.1.3 DSC-Thermogramme - Glibenclamid physikalische Mischungen

Im folgenden Abschnitt werden die Thermogramme aus den DSC-Untersuchungen der physikalischen Mischungen aus Glibenclamid und den einzelnen Komponenten dargestellt. Die physikalischen Mischungen entsprachen in ihrer Zusammensetzung den festen Lösungen, sowie den binären und ternären CD-Komplexen.

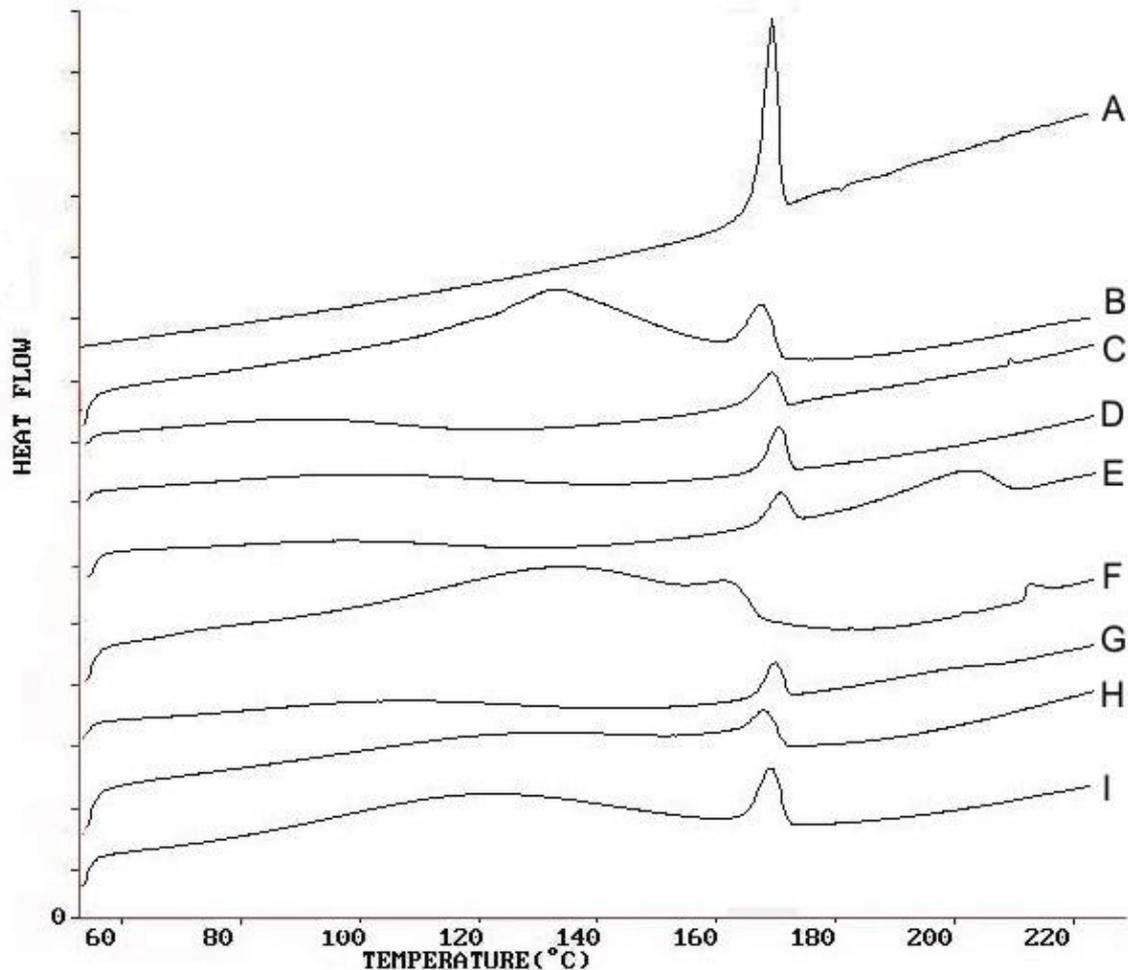


Abbildung 4-2: DSC-Thermogramme von Glibenclamid (A) und dessen physikalische Mischungen: Glib-β-CD (B), Glib-M-β-CD (C), Glib-HP-β-CD (D), Glib-KIR (E), Glib-PVP (F), Glib-HP-β-CD-KIR (G), Glib-HP-β-CD-PEG 6000 (H), Glib-HP-β-CD-PVP K30 (I)

Die Thermogramme der PMs zeigten alle einen endothermen Peak bei ca. 170°C, welcher dem Schmelz-Peak von Glibenclamid (siehe Thermogramm A) entsprach. Das bedeutete, dass der Wirkstoff bei einfachem Verreiben nicht bzw. nur unvollständig mit den einzelnen Komponenten interagiert hatte und noch in (teil-) kristallinem Zustand vorlag. Bei den beiden Thermogrammen B und F ist im Temperaturbereich 100°C bis 160°C ein breiter endothermer Peak zu erkennen, welcher auf verdunstendes Wasser oder auf eine sich beim Erhitzen des β-CD (B) bzw. des PVP (F) beginnende Auflösung des Glibenclamids in den entsprechenden Hilfsstoffen schließen lassen. Da der Schmelzpunkt des β-CD bei ca. 290°C liegt ist der beobachtete Peak sehr wahrscheinlich auf das Verdunsten von anhaftendem Wasser in der Probe zurückzuführen. Im Falle des Thermogramms „F“ ist aufgrund der Glasübergangstemperatur des PVP K30 (ca. 160°C)

die Bildung einer festen Lösung, analog zur Schmelzextrusion zu beobachten, bei der sich der Wirkstoff in dem Trägermaterial langsam beginnt auf zu lösen. Um diesbezüglich eine bessere Aussage machen zu können müsste eine analytische Methode verwendet werden, bei welcher die Probe nicht erhitzt wird und welche noch sensitiver gegenüber kristallinen Wirkstoffpartikeln ist. Eine solche Methode wäre zum Beispiel die Röntgenbeugung, auch XRPD genannt. Auf Grund der gewonnenen Ergebnisse mittels DSC war für die Freisetzungsforschungen der PMs zu vermuten, dass deren Auflösungscharakteristika mit denen der Reinsubstanz vergleichbar sein würden, da der Einfluss der Hilfsstoffe wahrscheinlich nur von geringem Ausmaß sei. Ob diese Vermutungen bestätigt würden, musste durch Freisetzungsforschungen belegt werden.

4.1.4 DSC-Thermogramme - Glibenclamid-CD-Komplexe und festen Lösungen

Im folgenden Abschnitt sind die Thermogramme aus den DSC-Untersuchungen der Glibenclamid-Formulierungen dargestellt, die mit Hilfe der Solvent-Evaporation- bzw. der Gefriertrocknungs-Technik hergestellt wurden. Da diese beiden Techniken gewählt wurden, um den Wirkstoff in amorpher Form in die Hilfsstoffe einzubetten, sollten die DSC-Thermogramme dieser Formulierungen keine endothermen Peaks aufweisen, wenn der Wirkstoff in amorpher Form vorlag.

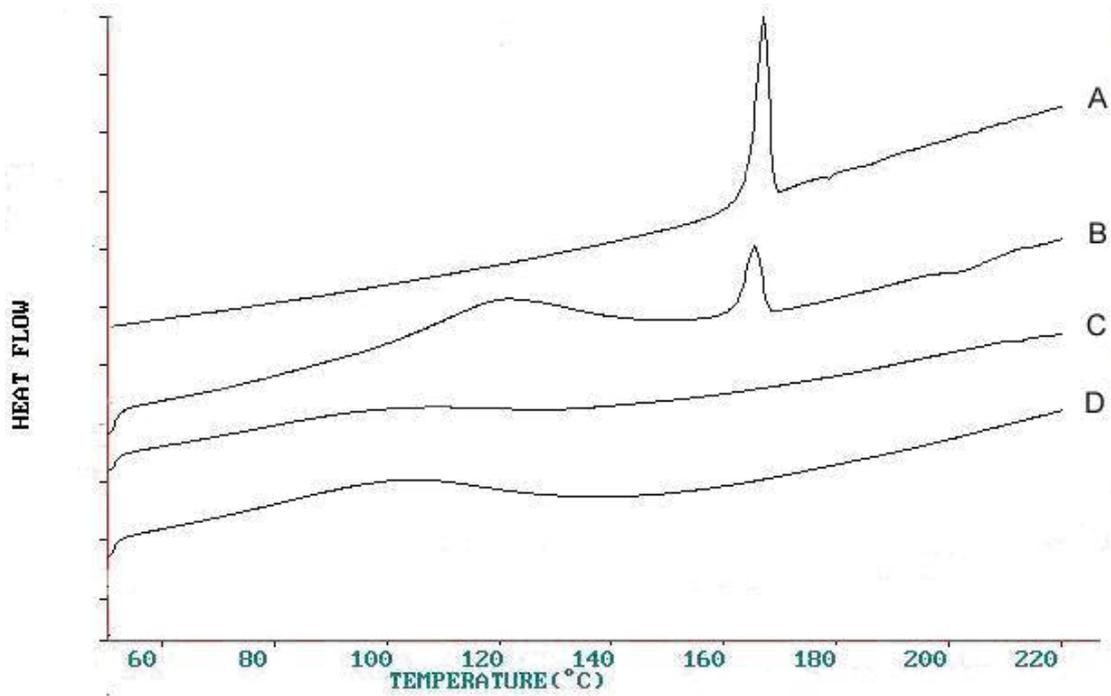


Abbildung 4-3: DSC-Thermogramme von Glibenclamid (A) und dessen binäre Cyclodextrin-Komplexe: Glib-β-CD (B), Glib-M-β-CD (C), Glib-HP-β-CD (D)

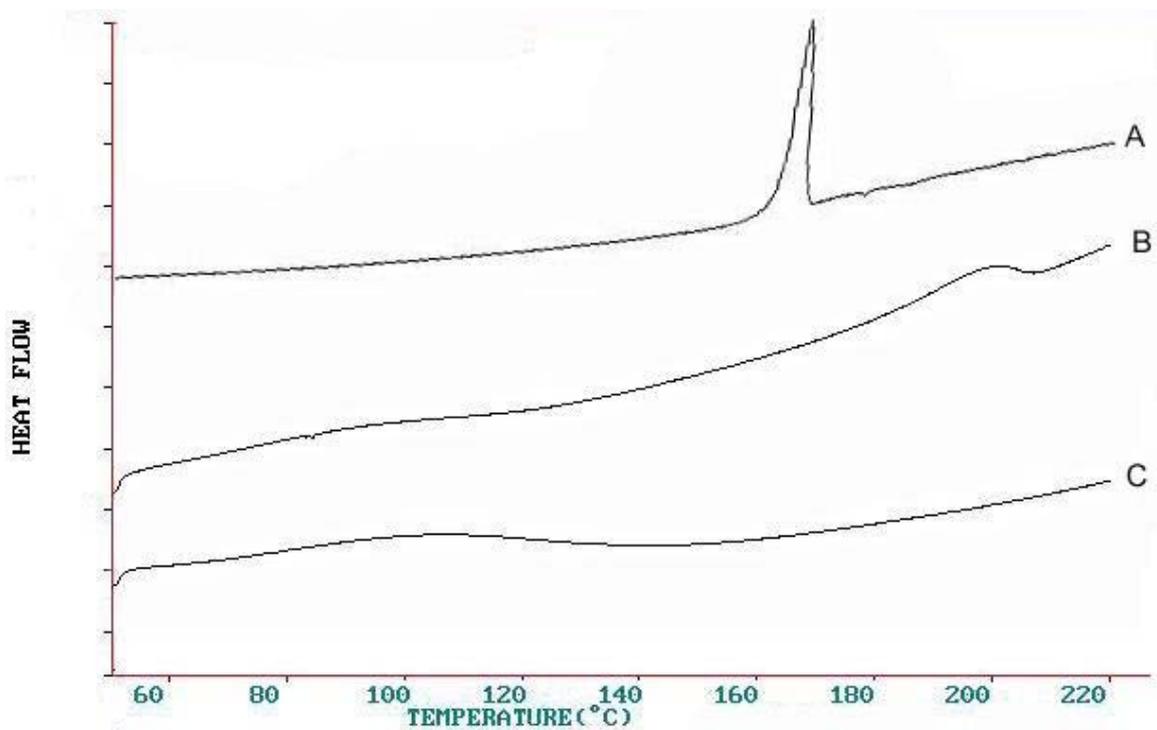


Abbildung 4-4: DSC-Thermogramme von Glibenclamid (A) und dessen feste Lösungen: Glib-Kollicoat IR (B), Glib-PVP K30 (C)

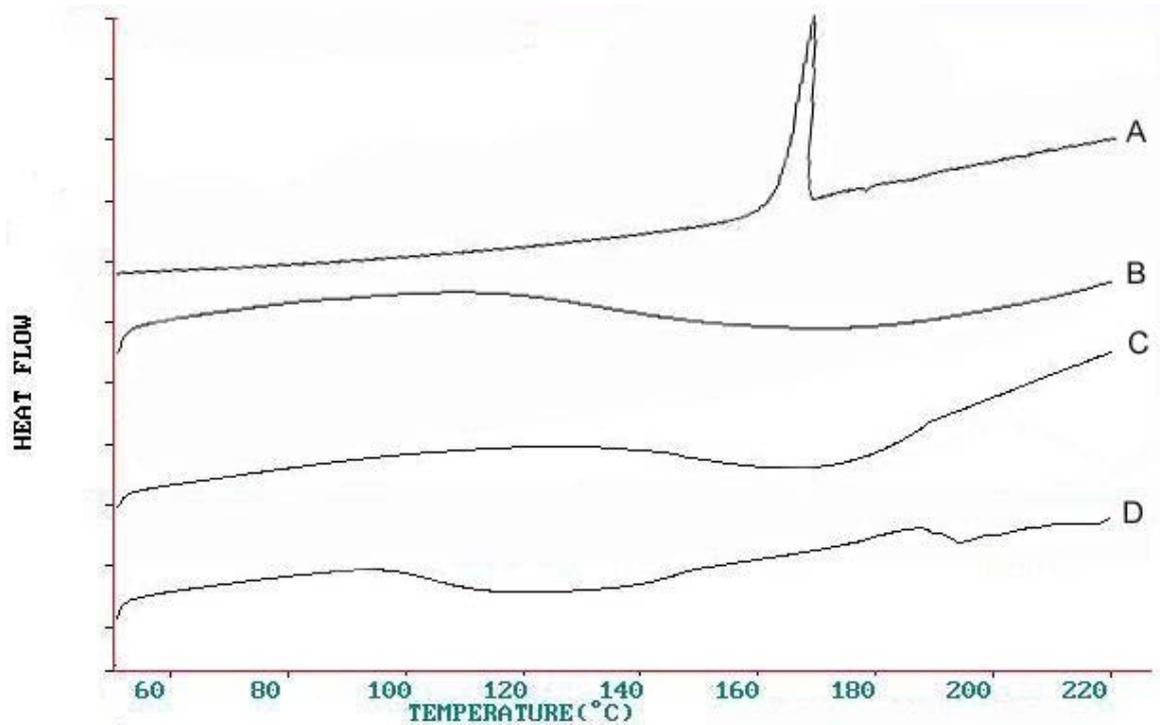


Abbildung 4-5: DSC-Thermogramme von Glibenclamid (A) und dessen ternäre Komplexe mit 5% Polymerzusatz: Glib-HP-β-CD-KIR (B), Glib-HP-β-CD-PVP K30 (C), Glib-HP-β-CD-PEG 6000 (D)

Die drei Abbildungen zeigen die DSC-Thermogramme der binären Glibenclamid-CD-Komplexe (Abbildung 4-3), die der festen Lösungen (Abbildung 4-4), sowie die der ternären Glibenclamid-HP-β-CD-Polymer-Komplexe mit einem 5%igen Polymerzusatz (siehe Abbildung 4-5). Als Referenz wurde in jeder Abbildung das Thermogramm des kristallinen Glibenclamids (A) aufgeführt. Bei der Betrachtung der Thermogramme der binären CD-Komplexe (Abbildung 4-3) fällt ein endothermer Peak bei ca. 170°C im Thermogramm des Glibenclamid-β-CD-Komplexes (B) auf, welcher sehr gut mit dem Schmelzpunkt von Glibenclamid (173°C) (Wassvik et al. 2006) korreliert. Der Peak zeigt eindeutig, dass in dieser Formulierung noch ein gewisser Anteil an kristallinem Wirkstoff existierte. Dieser resultierte wahrscheinlich daraus, dass das Lösungsmittel [Ethanol 40% (v/v)] bei der Herstellung des Komplexes durch den hohen Wassergehalt nicht schnell genug entfernt werden konnte. Dadurch setzte vermutlich bereits während der Herstellung die Rekrystallisation des Glibenclamids ein. Die Anwesenheit von kristallinem Wirkstoff wird sich eventuell auch in den anschließenden Freisetzungsuntersuchungen widerspiegeln. In allen übrigen Thermogrammen trat der Glibenclamid-Schmelzpeak nicht auf. Das bedeutete, dass Glibenclamid in den Formulierungen, welche mittels der

Gefriertrocknung hergestellt wurden, seien es binäre-, ternäre Komplexe oder feste Lösungen, mit den verwendeten Hilfsstoffen interagiert hatte und überwiegend in amorpher Form vorlag. Die Thermogramme der ternären Komplexe mit Polymerzusätzen von 10 bzw. 20% enthielten ebenfalls keine detektierbaren kristallinen Wirkstoffstrukturen (Daten nicht dargestellt). Aus den gezeigten Thermogrammen ist ersichtlich, dass die Herstellungsmethode einen großen Einfluss auf den kristallinen Anteil des Wirkstoffes in den Formulierungen hatte und somit unter Umständen auch dessen Auflösungsgeschwindigkeit maßgeblich beeinflussen würde. Es konnte gezeigt werden, dass nur die Gefriertrocknungsmethode zu rein amorphen Formulierungen führte.

4.1.5 Bestimmung der Löslichkeit von Glibenclamid

Die Löslichkeit der Wirkstoffe in den verwendeten Testmedien stellte den Ausgangspunkt für die folgenden Formulierungsarbeiten dar. Die Erhöhung der Löslichkeit könnte eine Verbesserung des Ausmaßes der Freisetzung der jeweiligen Wirkstoffe aus der Darreichungsform bewirken und damit unter Umständen auch die Bioverfügbarkeit dieser BCS-Klasse II Wirkstoffe positiv beeinflussen. In Abbildung 4-6 ist die Löslichkeit der verwendeten Wirkstoffe selbst in verschiedenen Freisetzungsmitteln dargestellt.

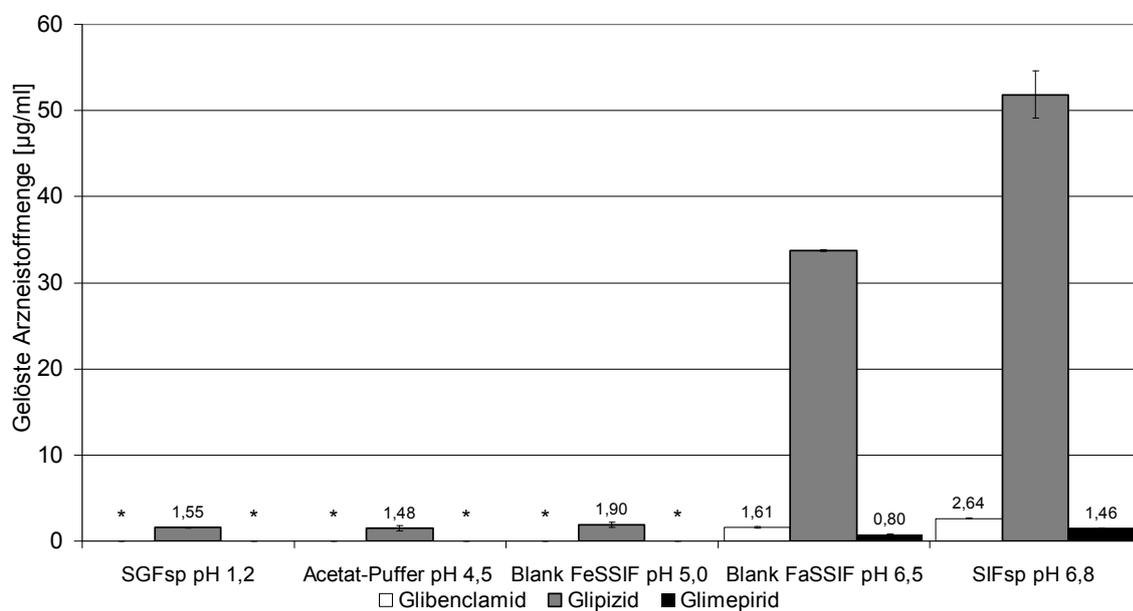


Abbildung 4-6: Löslichkeit von Glibenclamid, Glipizid und Glimepirid in verschiedenen Testmedien, * < BG; (n=3 ±Stabw)

Wie man bereits auf den ersten Blick erkennt, zeigten die drei Substanzen unter den gewählten Testbedingungen ein unterschiedliches Löslichkeitsverhalten. Zusätzlich zu den individuellen Löslichkeitsunterschieden konnte eine pH abhängige Löslichkeit beobachtet werden, welche auf die unterschiedlichen pKs-Werte zurückgeführt werden kann. Von allen drei Wirkstoffen besaß Glipizid mit einem vergleichsweise niedrigen LogP-Wert (2,5) und einem pKs-Wert von 5,9 die beste Löslichkeit in allen untersuchten Medien. Insgesamt wurde anhand der Löslichkeitsdaten deutlich, dass der LogP-Wert bei den verwendeten Sulfonylharnstoffen einen stärkeren Einfluss auf die Löslichkeit hatte, als der pKs-Wert. Die Konzentrationen der beiden Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid waren in den Medien SGFsp pH 1,2, Acetat-Puffer pH 4,5 und in Blank FeSSIF pH 5,0 nicht bestimmbar. In Blank FaSSIF pH 6,5 betrug die Löslichkeit von Glibenclamid 1,6 µg/ml und in SIFsp pH 6,8 2,6 µg/ml. Die Löslichkeit von Glimepirid betrug die Löslichkeit in den Medien 0,8 µg/ml (Blank FaSSIF pH 6,5) und 1,5 µg/ml (SIFsp pH 6,8).

Mit der folgenden Versuchsreihe sollte nun gezeigt werden, welchen Einfluss die Komplexierung von Glibenclamid durch HP-β-CD auf dessen Löslichkeit hatte. Zusätzlich wurde der Einfluss eines hydrophilen Polymers in einem ternären Glibenclamid-Komplex auf die Löslichkeit von Glibenclamid untersucht. Hierfür wurden einige Formulierungen ausgewählt und Löslichkeitsuntersuchungen unternommen. Neben dem binären Glibenclamid-HP-β-CD-Komplex wurden zusätzlich die beiden ternären Glibenclamid-Komplexe, welche einen Polymerzusatz von 10% Kollicoat IR bzw. 20% PVP K30 enthielten, ausgewählt und untersucht.

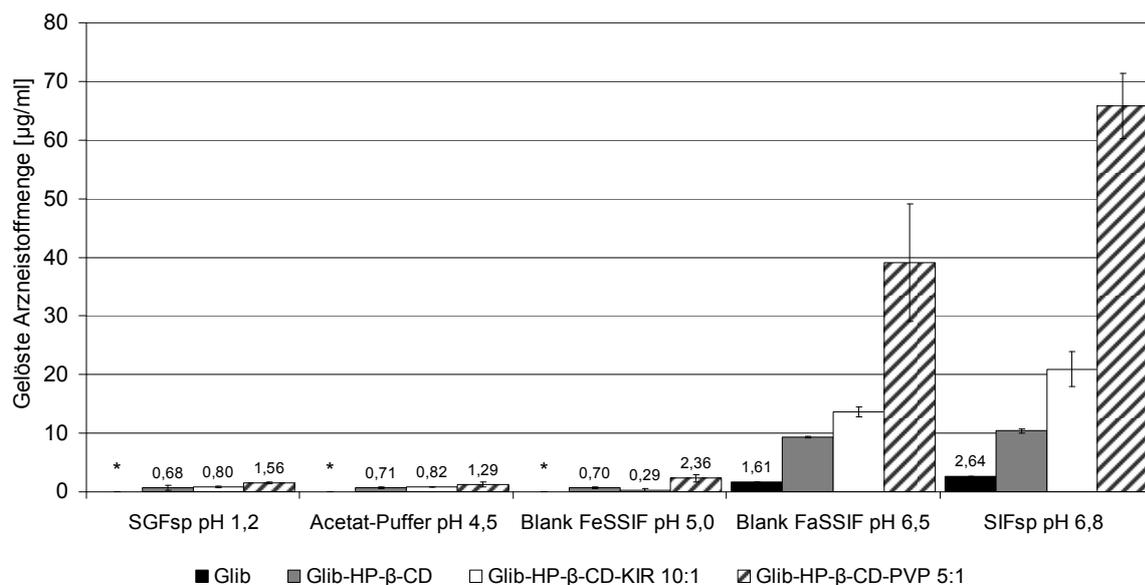


Abbildung 4-7: Löslichkeit von Glibenclamid und ausgewählten Formulierungen in verschiedenen Testmedien bei $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$; ($n=3 \pm \text{Stabw}$)

Im Rahmen der Löslichkeitsuntersuchungen musste in allen Testmedien zu keinem Zeitpunkt der pH-Wert nachjustiert werden. Zum Teil musste jedoch während der Equilibrierungsphase erneut etwas von den jeweiligen Formulierungen der binären und ternären Komplexe zu den Probengefäßen hinzugegeben werden, da nur noch ein sehr geringer bis kein Bodensatz mehr vorhanden war. Bevor die Proben filtriert wurden, wurde erneut der pH-Wert überprüft, dieser entsprach bei allen Proben der Spezifikation. Eine optische Überprüfung der Bodensätze bestätigte, dass sich in allen Gefäßen eine gesättigte Lösung befand.

Bei der Betrachtung der Löslichkeitsergebnisse wurde auf den ersten Blick erneut die pH abhängige Löslichkeit von Glibenclamid deutlich. Da Glibenclamid eine schwache Säure ist, löste sich diese aufgrund der Deprotonierung besser in Medien oberhalb ihres pKs-Wertes von 5,4, z.B. in Blank FaSSIF pH 6,5 und SIFsp pH 6,8. Neben der pH abhängigen Löslichkeit von Glibenclamid wurde der Einfluss des HP-β-CD und der verwendeten hydrophilen Polymere (Kollicoat IR und PVP K30) deutlich. Allein die Verarbeitung des Wirkstoffes (2,64 µg/ml) mit HP-β-CD zu einem binären Komplex (10,37 µg/ml) führte zu einer Steigerung der Löslichkeit von Glibenclamid in SIFsp pH 6,8 um den Faktor 3,9. Der Zusatz von 10% Kollicoat IR (20,88 µg/ml) bzw. von 20% PVP K30 (38,67 µg/ml) zu dem binären Glibenclamid-HP-β-CD-Komplex

konnte die Wirkstofflöslichkeit sogar um den Faktor 7,9 bzw. 24,8 steigern. Die gesteigerte Löslichkeit bei den ternären Komplexen kann damit erklärt werden, dass der gelöste Wirkstoff an das gelöste Polymernetz, welches sich durch die in den ternären Komplexen befindlichen Polymere in den jeweiligen Medien bildete, adsorbiert wurde und somit vor einer Präzipitation geschützt werden konnte. Für die Medien mit einem pH-Wert deutlich unterhalb des pKs-Wertes, in denen Glibenclamid als freie Säure vorlag, wurde ebenfalls eine signifikante Steigerung der Löslichkeit gegenüber der kristallinen Reinsubstanz erwartet, da der Wirkstoff in den Formulierungen bereits vorgelöst vorlag und somit deutlich weniger Energie notwendig sein sollte, um diesen in Lösung zu bringen. Dies war allerdings nur bedingt der Fall, was wahrscheinlich daran lag, dass der Wirkstoff nach einer sehr raschen initialen Wirkstofffreisetzung aus dem Cyclodextrin-Komplex wieder ausfiel, da der pH-Wert der Lösung deutlich unterhalb des pKs-Wertes lag. Vermutlich entstand innerhalb sehr kurzer Zeit eine nicht auf Dauer stabile Übersättigung der Lösung mit Glibenclamid, welche während der relativ lange Testdauer, selbst durch den Einsatz der Polymere aus den ternären Komplexen, nicht stabilisiert werden konnte. Die Fähigkeit der hydrophilen Polymere, als Präzipitationsinhibitoren zu fungieren, reichte hierbei nicht aus, da die Polymermenge, bezogen auf das Volumen der Testmedien, sehr gering war und somit nicht ausreichte, um eine stark übersättigte Lösung über den Zeitraum von 72 Stunden zu stabilisieren. Es war jedoch möglich, auch nach der angegebenen Testdauer messbare Wirkstoffkonzentrationen in den Medien zu bestimmen, was eine signifikante Steigerung in der Löslichkeit durch den Einfluss der Hilfsstoffe und der Herstellungsmethode bedeutet, da die Reinsubstanz in den selben Medien nicht detektiert werden konnte.

Sollte sich diese Vermutung bestätigen, würde in den später folgenden Freisetzungsforschungen innerhalb der ersten Minuten ein rascher Konzentrationsanstieg in den entsprechenden Medien zu erkennen sein. Die dabei erreichte Wirkstoffkonzentration sollte dann nach kurzer Zeit wieder auf ein niedrigeres Niveau, welches dem der Löslichkeitsuntersuchung entspricht, abfallen.

4.1.6 Bestimmung der Komplexbildungskonstanten von Glibenclamid-HP- β -CD alleine und in Abhängigkeit von hydrophilen Polymeren

Mit Hilfe der Löslichkeits-Diagramme und den daraus bestimmbaren Komplexbildungskonstanten sollte das Vermögen des HP- β -CD, die Löslichkeit von Glibenclamid in wässrigen Medien zu erhöhen, bestimmt werden. Zusätzlich sollte aufgrund der positiven Ergebnisse aus den Löslichkeitsuntersuchungen ebenfalls der Einfluss von geringen Polymer-Zusätzen in SIFsp pH 6,8 bestimmt werden.

Nachdem die gelöste Glibenclamid-Menge in den Probengefäßen mittels HPLC bestimmt wurde, wurde diese gegen die Konzentration des zugesetzten HP- β -CD in einem Diagramm aufgetragen (siehe Abbildung 4-8).

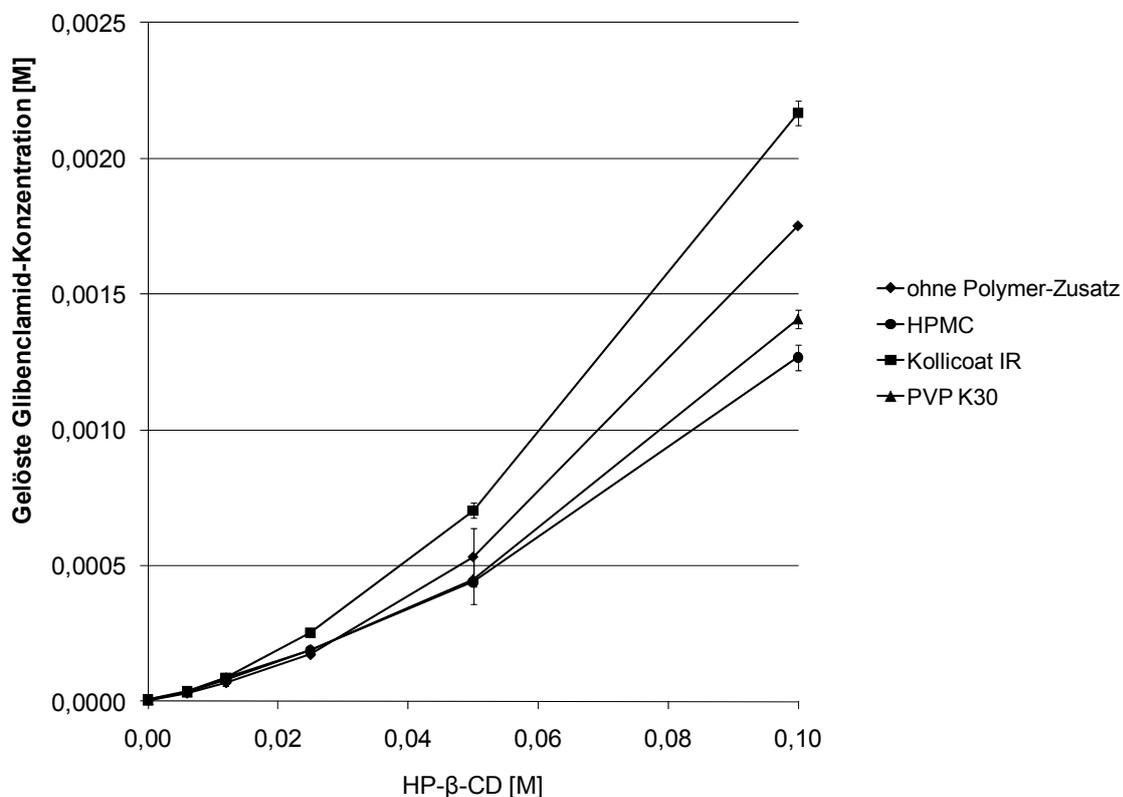


Abbildung 4-8: Löslichkeits-Diagramm von Glibenclamid in Abhängigkeit von HP- β -CD und der Konzentration verschiedener hydrophiler Polymere in SIFsp pH 6,8; ($n=3 \pm \text{Stabw}$)

Der Verlauf der Konzentrations-Kurven stellte in allen vier Fällen den Typ A_P der von Higuchi und Connors ermittelten Kurven-Typen dar. Daraus lässt sich schließen, dass nicht nur Glibenclamid-HP- β -CD-Komplexe vom Typ 1:1 (Glib:HP- β -CD), wie es bei einem Verlauf vom A_L -Typ gewesen wäre, sondern zusätzlich auch Komplexe im

molaren Verhältnis 1:2 (Glib:HP- β -CD) gebildet wurden. Diese Ergebnisse werden durch Literaturangaben bestätigt, worin bereits beschrieben wurde, dass Glibenclamid mit HP- β -CD sowohl 1:1 als auch 1:2 Komplexe bildet (Savolainen et al. 1998). Um die Komplexbildungskonstanten nach Higuchi und Connors bestimmen zu können, wurden die Glibenclamid- und HP- β -CD - Konzentrationen umgewandelt und L_t gegen $\frac{(S_t - S_0)}{L_t}$ aufgetragen. Die transformierten Werte sind in Tabelle 4-4 dargestellt.

Tabelle 4-4: Linearisierung der Daten aus Abbildung 4-8

L_t	$\frac{(S_t - S_0)}{L_t}$			
	-	HPMC	KIR	PVP K30
0,006	0,004	0,005	0,005	0,005
0,012	0,005	0,006	0,007	0,007
0,025	0,007	0,007	0,010	0,007
0,050	0,011	0,009	0,014	0,009
0,100	0,017	0,013	0,022	0,014

Die aus dem Auftragen von $\frac{(S_t - S_0)}{L_t}$ gegen L_t resultierende lineare Funktion konnte nach Bestimmung der Geradengleichung zur Berechnung der Komplexbildungskonstanten herangezogen werden (Higuchi and Connors 1965).

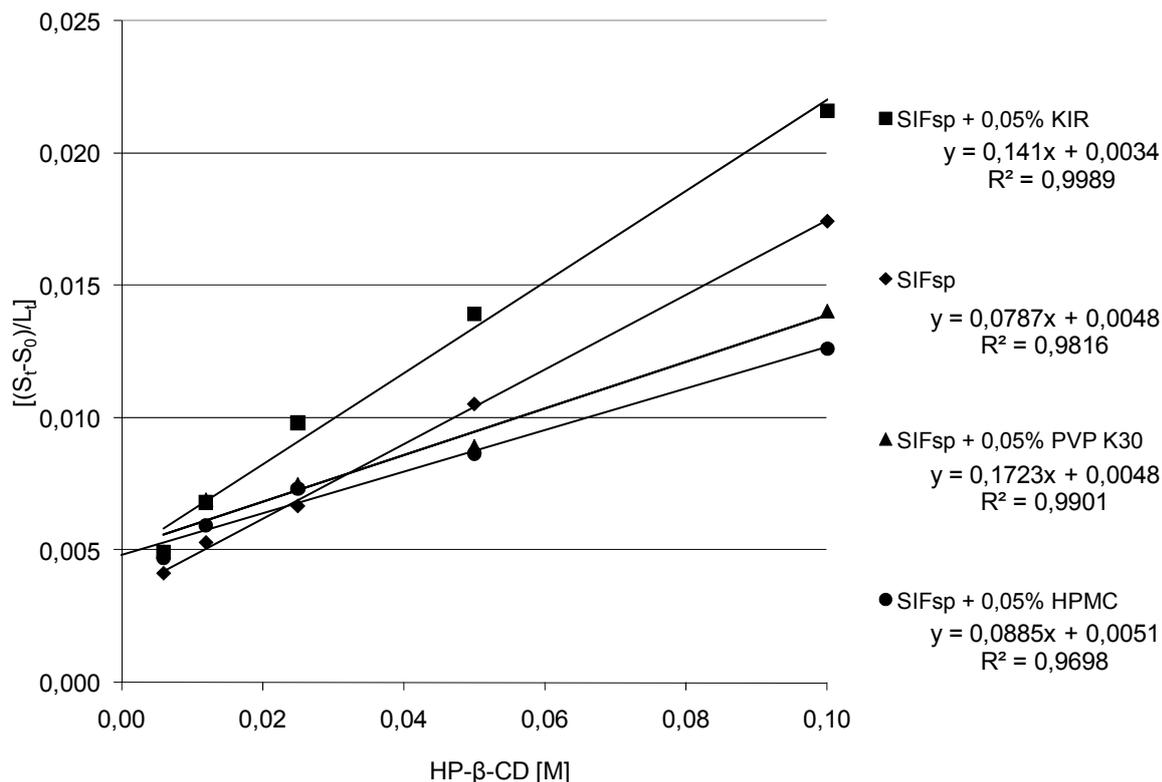


Abbildung 4-9: linearisierte Darstellung von Abbildung 4-8

Aus der Steigung und dem y-Abschnitt der Regressionsgeraden konnte dann die Konstante $K_{1:1}$ sowie $K_{1:2}$ errechnet werden, siehe Tabelle 4-5.

Tabelle 4-5: Bildungskonstanten für 1:1 und 1:2 Glibenclamid-HP- β -CD-Komplexe in Gegenwart von hydrophilen Polymeren

Cyclodextrin/ Polymer	$K_{1:1}$ [1/M]	$K_{1:2}$ [1/M]
HP- β -CD	616,1	41,5
HP- β -CD + 0,05% HPMC	771,2	16,4
HP- β -CD + 0,05% KIR	775,2	35,9
HP- β -CD + 0,05% PVP K30	1572,0	17,4

Die Ergebnisse aus Tabelle 4-5 zeigen, dass die $K_{1:1}$ -Gleichgewichtskonstanten mit den Polymerzusätzen (HPMC und KIR) leicht, und unter dem Einfluss von PVP K30 auf das 2fache der von reinem HP- β -CD, anstiegen. Bei den Bildungskonstanten $K_{1:2}$ ist hingegen das Gegenteil zu sehen. Die $K_{1:2}$ -Konstanten waren im Vergleich zum reinen HP- β -CD

um ca. 15 - 60% niedriger, was bedeutete, dass das Gleichgewicht in Anwesenheit der Polymere auf Seiten von Komplexen mit einem molaren Verhältnis von 1:1 (Glib:HP- β -CD) lag und die Effizienz der Komplexbildung im Verhältnis 1:2 deutlich geringer war. Aus den Löslichkeits-Diagrammen in Abbildung 4-8 wird insgesamt der Einfluss des HP- β -CD auf die Löslichkeit von Glibenclamid ersichtlich.

Die hierbei erzielten Ergebnisse lassen ebenfalls vermuten, dass HP- β -CD in der Lage sein könnte, nach der Applikation einer oralen Darreichungsform eines Arzneistoff-HP- β -CD-Komplexes, die Löslichkeit weiterer Substanzen, signifikant zu erhöhen. Da Cyclodextrine nur zu einem sehr geringen Anteil resorbiert bzw. verstoffwechselt werden, stünden HP- β -CD-Moleküle über einen längeren Zeitraum im GI-Trakt zur Verfügung und könnten so zu einer signifikanten Erhöhung der Löslichkeit von im GI-Trakt vorhandenen schwer löslichen Substanzen führen.

Durch einen Zusatz des hydrophilen Polymeres Kollicoat IR zum HP- β -CD konnte die Löslichkeit von Glibenclamid zusätzlich gesteigert werden.

4.1.7 Freisetzungsuntersuchungen - Glibenclamid

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Freisetzungsuntersuchungen der Reinsubstanz, des Handelspräparates, sowie der verschiedenen Formulierungen von Glibenclamid gezeigt. Mit diesen Versuchen sollte untersucht werden, ob die Prognosen aus den Ergebnissen der Löslichkeitsuntersuchungen und der aus den Löslichkeits-Diagrammen mit den Freisetzungsergebnissen übereinstimmen.

4.1.7.1 Glibenclamid als Reinsubstanz

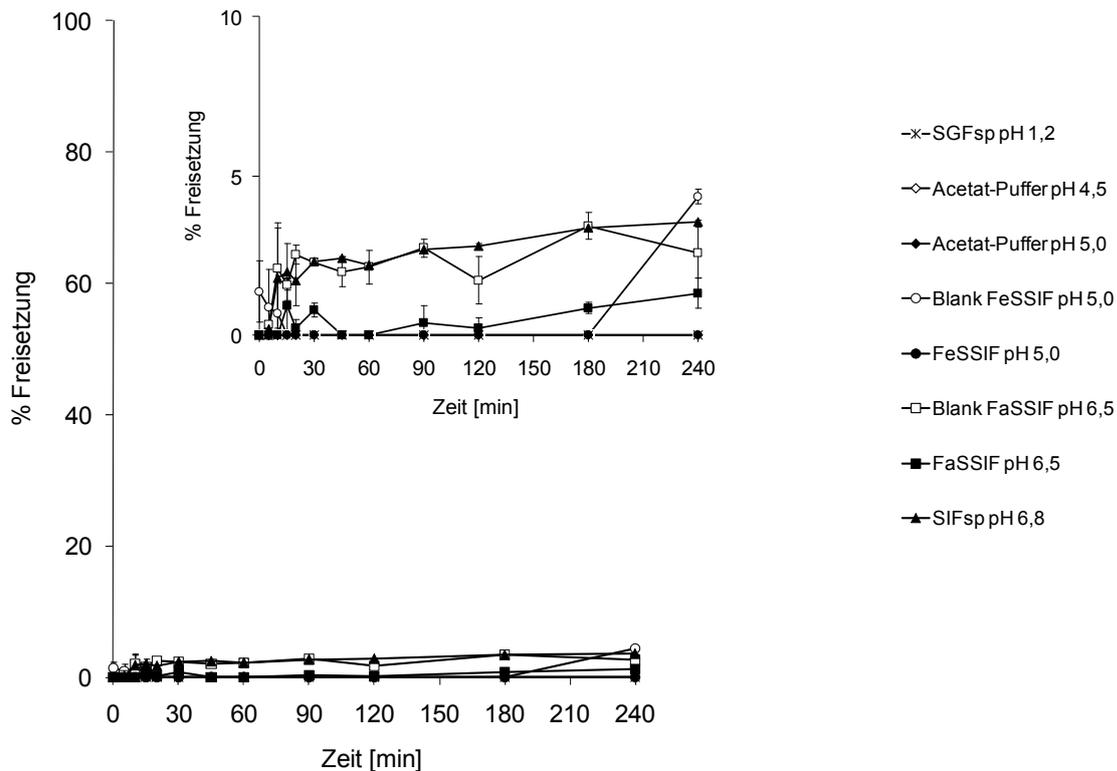


Abbildung 4-10: Freisetzung von Glibenclamid (Glib) - reiner Arzneistoff 3,5 mg aus einer Gelatine-Kapsel in compendialen und biorelevanten Medien; (n=3 ±Stabw)

Abbildung 4-10 zeigt die Freisetzung von 3,5 mg Glibenclamid (siehe Abbildung 4-10) aus einer Gelatine-Kapsel. Diese überstieg zu keinem Zeitpunkt des Versuches und in keinem Medium die 5%-Marke. In den Freisetzungsmitteln mit einem pH-Wert unterhalb des pKs-Wertes von 5,4 war selbst nach 4 Stunden keine Wirkstofffreisetzung messbar. Diese Ergebnisse bestätigten die Daten aus den Löslichkeitsuntersuchungen und der Literatur (Lobenberg et al. 2000), aus denen bereits abzusehen war, dass die Freisetzung des reinen Wirkstoffes nur ein sehr geringes Ausmaß erreichen würde. Nach Testende waren am Boden der Vessel Wirkstoffkristalle zu erkennen, welche bereits ohne jeglichen analytischen Aufwand auf eine unvollständige Freisetzung schließen ließen.

4.1.7.2 Euglucon N 3,5 mg

Das Handelspräparat Euglucon N der Firma Sanofi Aventis Deutschland GmbH ist das Original-Präparat mit dem Wirkstoff Glibenclamid. Hierfür wurde Glibenclamid in mikronisierter Form verwendet. Wie bereits einleitend erläutert (siehe Abschnitt 1.2),

kann auch die Verkleinerung von Wirkstoffpartikeln zu einer Erhöhung der Wirkstofffreisetzung aus einer Darreichungsform führen, was im direkten Vergleich mit den Freisetzungsergebnissen des reinen, kristallinen Wirkstoffes deutlich wurde (siehe Abbildung 4-10).

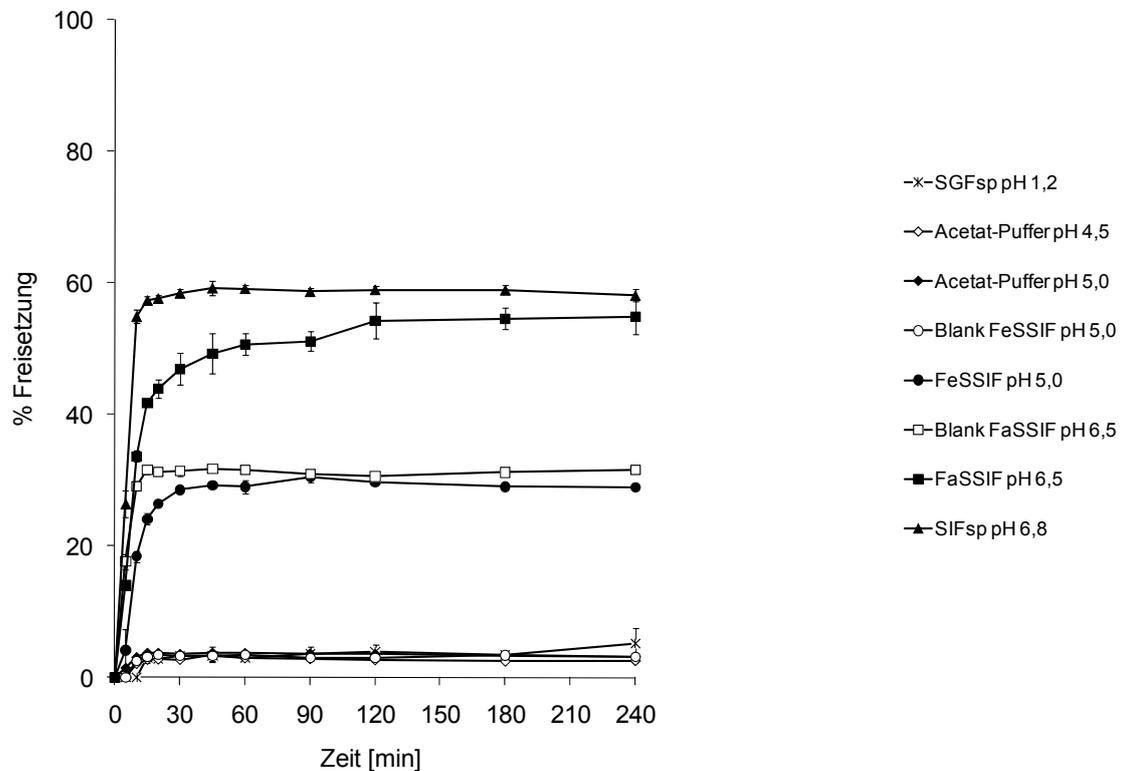


Abbildung 4-11: Freisetzung von Glibenclamid aus Euglucon N 3,5 mg in compendialen und biorelevanten Medien; (n=3 ±Stabw)

Wie stark sich die pH abhängige Löslichkeit des Glibenclamids auf die Wirkstofffreisetzung auswirkte wird bei der Betrachtung der Freisetzungskurven des Innovatorproduktes in Abbildung 4-11 deutlich. Während in den Medien mit einem pH-Wert unterhalb des pKs-Wertes von Glibenclamid wiederum nur eine maximale Freisetzung von 5% der Dosis erreicht werden konnte, stieg das Ausmaß der Freisetzungen in Medien mit einem pH-Wert oberhalb des pKs-Wertes (Blank FaSSIF pH 6,5, FaSSIF pH 6,5 und SIFsp pH 6,8) um das 12fache in SIFsp pH 6,8 im Vergleich zu Medien mit einem pH-Wert unterhalb des pKs-Wertes (SGFsp pH 1,2, Acetat-Puffer pH 4,5, Acetat-Puffer pH 5,0 und Blank FeSSIF pH 5,0) an.

Zusätzlich zu dieser Beobachtung wird der Einfluss der natürlichen Emulgatoren (Lecithin und Taurocholat), welche in FeSSIF pH 5,0 und FaSSIF pH 6,5 enthalten waren

deutlich. Während in Blank FeSSIF pH 5,0 maximal 5% der Dosis freigesetzt wurden, erreichte die Wirkstofffreisetzung in FeSSIF pH 5,0 ca. 30%. In FaSSIF pH 6,5 wurde eine doppelt so hohe Wirkstofffreisetzung wie im entsprechendem Blank-Medium gemessen. Diese Ergebnisse bestätigen die bereits aus der Literatur bekannten Beobachtungen, bei denen unter dem Einfluss von Gallenkomponenten die Freisetzung des Glibenclamids signifikant steigert werden konnte (Lobenberg et al. 2000).

Anhand der Freisetzungsuntersuchungen von Euglucon N konnten im Vergleich zur kristallinen Reinsubstanz gezeigt werden, dass eine Verkleinerung der Wirkstoffpartikel zu einer signifikant höheren Freisetzung führte, diese aber aufgrund der schlechten Löslichkeit des Wirkstoffes in den verwendeten Medien immer noch unvollständig war. Dies zeigt, dass die Mikronisierung der Wirkstoffpartikel noch nicht die optimale galenische Methode darstellt, um eine vollständige Wirkstofffreisetzung zu erhalten. Im Folgenden soll daher untersucht werden, ob die Komplexbildung von Glibenclamid mit CDs und das Einbetten des Wirkstoffes in hydrophile Polymere in Form von festen Lösungen zu einer quantitativen Wirkstofffreisetzung führen kann.

4.1.7.3 Freisetzung der physikalischen Mischungen in SIFsp pH 6,8

In einem ersten Schritt sollte untersucht werden, ob das einfache Verreiben von CDs und Polymeren mit Glibenclamid, d.h. die Herstellung einfacher physikalischer Mischungen, bereits zum anvisierten Ziel führen konnte. Aus den DSC-Thermogrammen (siehe Abbildung 4-2) war bereits bekannt, dass sich aufgrund der beobachteten endothermen Peaks in den untersuchten PMs noch eine nicht quantifizierbare Menge von kristallinen Wirkstoffstrukturen befand. Aufgrund der schlechten Löslichkeit unterhalb und um den pKs-Wert wurde entschieden, die Wirkstofffreisetzung von Glibenclamid aus den PMs zunächst ausschließlich in SIFsp pH 6,8 durchzuführen, um feststellen zu können, ob die PMs zu einer Verbesserung der Auflösungsgeschwindigkeit führen.

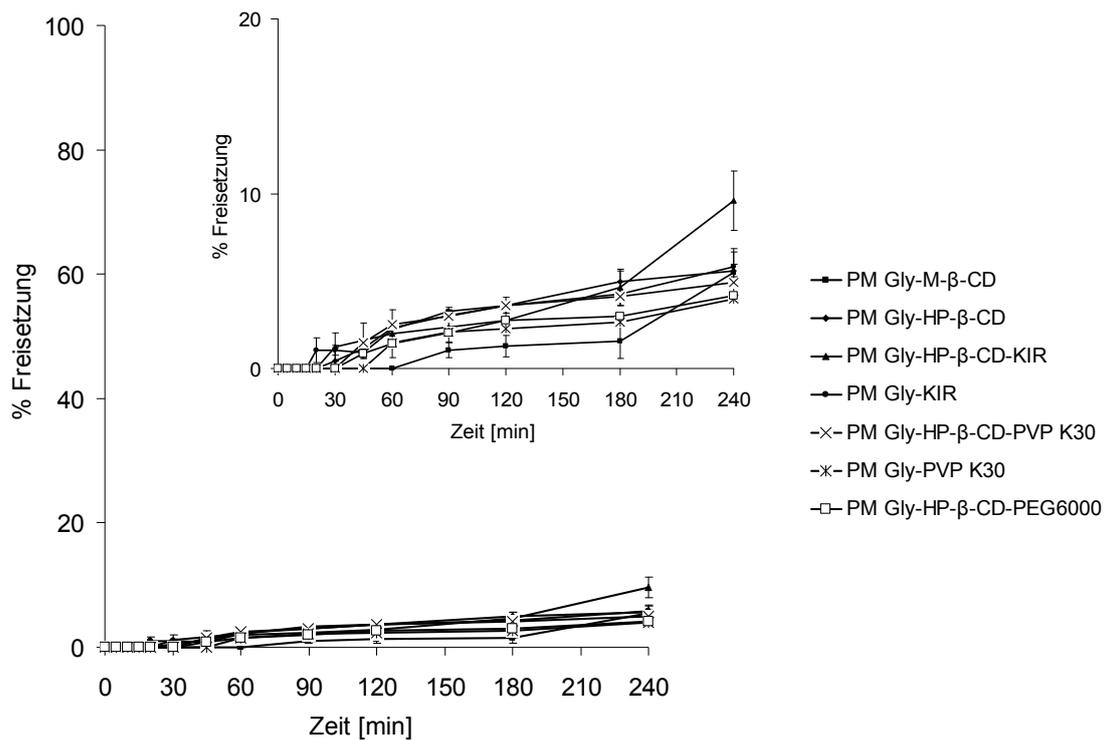


Abbildung 4-12: Freisetzung von Glibenclamid (Glib) aus physikalischen Mischungen aus Gelatine-Kapseln in SIFsp pH 6,8; (n=3 ±Stabw)

Das Freisetzungsverhalten der PMs war ähnlich schlecht wie das der Reinsubstanz (siehe Abbildung 4-12). Diese Ergebnisse zeigten, dass ein einfaches Vermischen der verschiedenen Komponenten zu keiner signifikanten Steigerung in der Wirkstofffreisetzung führte. Da SIFsp pH 6,8 bereits das Medium für die höchste zu erwartende Wirkstofffreisetzung darstellte und die in diesem Medium generierten Freisetzungprofile deutlich zeigten, dass die Herstellung von PMs mit keinerlei Benefit hinsichtlich der Verbesserung der Auflösungsgeschwindigkeit einhergeht, wurde auf Versuche in anderen Medien verzichtet. Wie sich die CD- bzw. Polymer- basierenden Formulierungen auf die Wirkstofffreisetzung auswirkten, wird in den folgenden Abschnitten dargestellt.

4.1.7.4 Freisetzung der Formulierungen

Die Ergebnisse aus den bisherigen Freisetzungsversuchen zeigten eine eindeutige pH-Abhängigkeit der Wirkstofffreisetzung von Glibenclamid und spiegelten zudem den positiven Einfluss der Gallen-Komponenten in den verwendeten biorelevanten Medien (siehe Abbildung 4-11) deutlich wieder. Aus diesem Grund war es das Ziel, bei der

Entwicklung einer Formulierung, eine möglichst hohe Wirkstofffreisetzung in Blank-Medien zu erzielen, da eine Freisetzung in den jeweiligen biorelevanten Medien mindestens gleich gut oder besser sein sollte.

Um den Substanzeinsatz, sowie den Kosten- und Zeitaufwand bestmöglich zu optimieren und trotzdem aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, wurde für die geplanten Wirkstofffreisetzungen aus den Formulierungen Freisetzungsmedien gewählt, welche zum Einen die pH-Abhängigkeit der Löslichkeit von Glibenclamid berücksichtigten und zum Anderen möglichst diskriminierend zwischen den einzelnen Formulierungen wirkten. Dafür wurden die folgenden drei Medien ausgewählt: Acetat-Puffer pH 5,0, Blank FeSSIF pH 5,0 und Blank FaSSIF pH 6,5.

Blank FeSSIF pH 5,0 und Blank FaSSIF pH 6,5 wurden als Freisetzungsmedien gewählt, da mit diesen Medien zum Einen der Einfluss des pH-Wertes auf die Wirkstofffreisetzung untersucht werden konnte und zum Anderen Freisetzungsdaten generiert wurden, mit welchen in späteren Versuchen der Einfluss der Gallen-Komponenten in den biorelevanten Medien FeSSIF pH 5,0 und FaSSIF pH 6,5 untersucht werden konnten. Des Weiteren konnte die Wirkstofffreisetzung in Medien unterhalb (Blank FeSSIF pH 5,0) und oberhalb (Blank FaSSIF pH 6,5) des pKs-Wertes von Glibenclamid untersucht werden. Um Erkenntnisse darüber zu erlangen, ob die Wirkstofffreisetzung aus CD-Komplexen von der Osmolalität des verwendeten Freisetzungsmediums beeinflusst wird, wurden Freisetzungsforschungen in Medien mit identischem pH-Wert, jedoch signifikant unterschiedlichen Osmolaritäten durchgeführt. Dazu wurden Freisetzungen im Acetat-Puffer pH 5,0 (7 mOsmol/kg) und in Blank FeSSIF pH 5,0 (670 mOsmol/kg) durchgeführt.

Untersucht wurden dazu die in Absatz 4.1 beschriebenen Formulierungen. Diese Formulierungen wurden in den drei Medien freigesetzt, um erste Einschätzungen in Bezug auf die Auswirkung der Cyclodextrin-Derivate und der festen Lösungen in Hinblick auf die Verbesserung der Wirkstofffreisetzung treffen zu können.

4.1.7.5 Wirkstofffreisetzung aus binären Komplexen

4.1.7.5.1 Acetat-Puffer pH 5,0

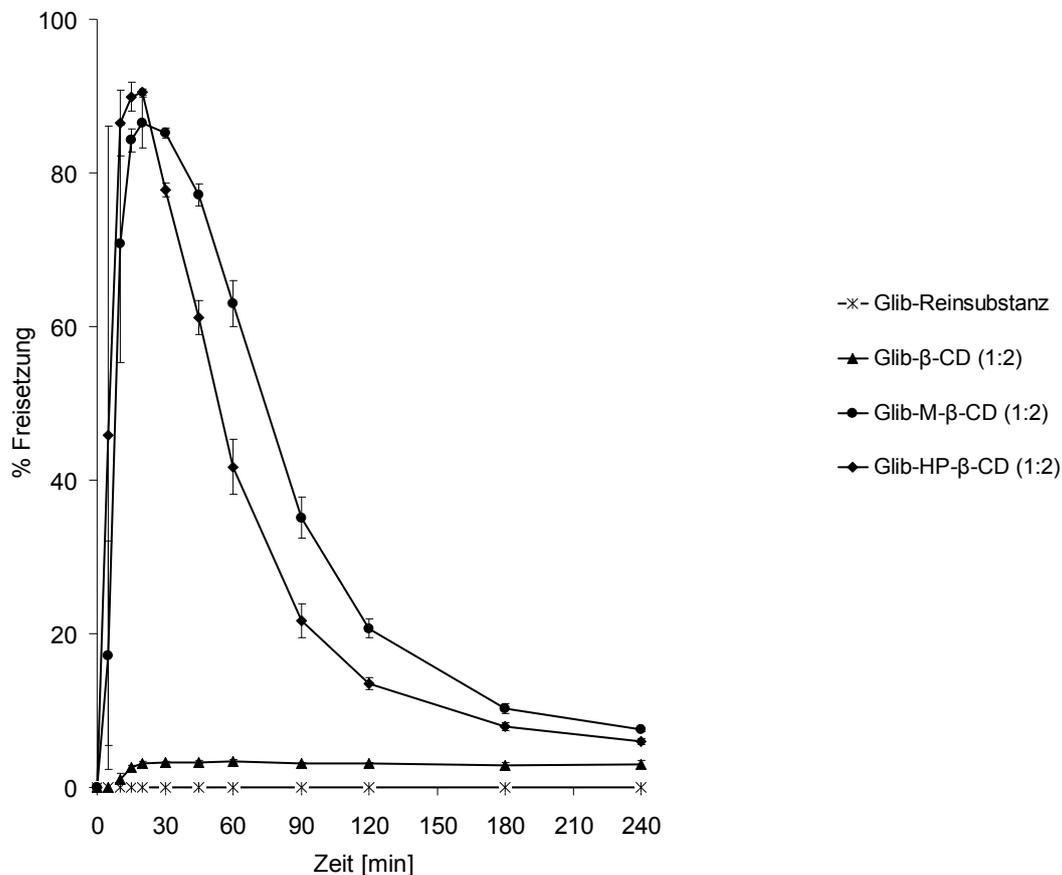


Abbildung 4-13: Freisetzung von Glibenclamid (Glib) aus den binären Glib-Cyclodextrin-Komplexen in Acetat-Puffer pH 5,0; (n=3 ±Stabw)

In diesem Versuch sollte die Wirkstofffreisetzung aus den hergestellten binären CD-Komplexen in Acetat-Puffer pH 5,0 untersucht werden. Wie aus Abbildung 4-13 ersichtlich wird, war die Freisetzung des reinen Glibenclamids in diesem Medium praktisch nicht vorhanden. Bei der Freisetzung von Glibenclamid aus dem β -CD-Komplex war bereits eine leichte Steigerung in der Wirkstoffkonzentration im Medium im Vergleich zur Reinsubstanz zu erkennen, dennoch war diese geringfügig. Wie bereits im DSC-Thermogramm ersichtlich war, enthielt der Glib- β -CD-Komplex einen kristallinen Wirkstoffanteil, welcher sich im vorliegenden Versuch, wie erwartet, negativ auf die Auflösungsgeschwindigkeit und das Ausmaß der Wirkstofffreisetzung auswirkte. Der Einfluss der Cyclodextrin-Derivate auf die Wirkstofffreisetzung war deutlich besser, was sich in einem sehr raschen Anstieg der Wirkstoffkonzentration im

Freisetzungsmedium zeigte. Innerhalb der ersten 20 - 45 Minuten erreichten diese Formulierungen ein Freisetzungmaximum von 75 - 90% der eingesetzten Glibenclamiddosis. Diese schnelle initiale Freisetzung ging allerdings mit einem ebenso schnellen und starken Abfallen der Wirkstoffkonzentration im Freisetzungsmedium einher. Das Überschreiten der Sättigungskonzentration des Wirkstoffes im Freisetzungsmedium (die Glibenclamid-Konzentration bei der 90%igen Freisetzung aus dem HP- β -CD-Komplex betrug 6,3 $\mu\text{g/ml}$) führte zu einem raschen Präzipitieren von Glibenclamid.

4.1.7.5.2 Blank FeSSIF pH 5,0

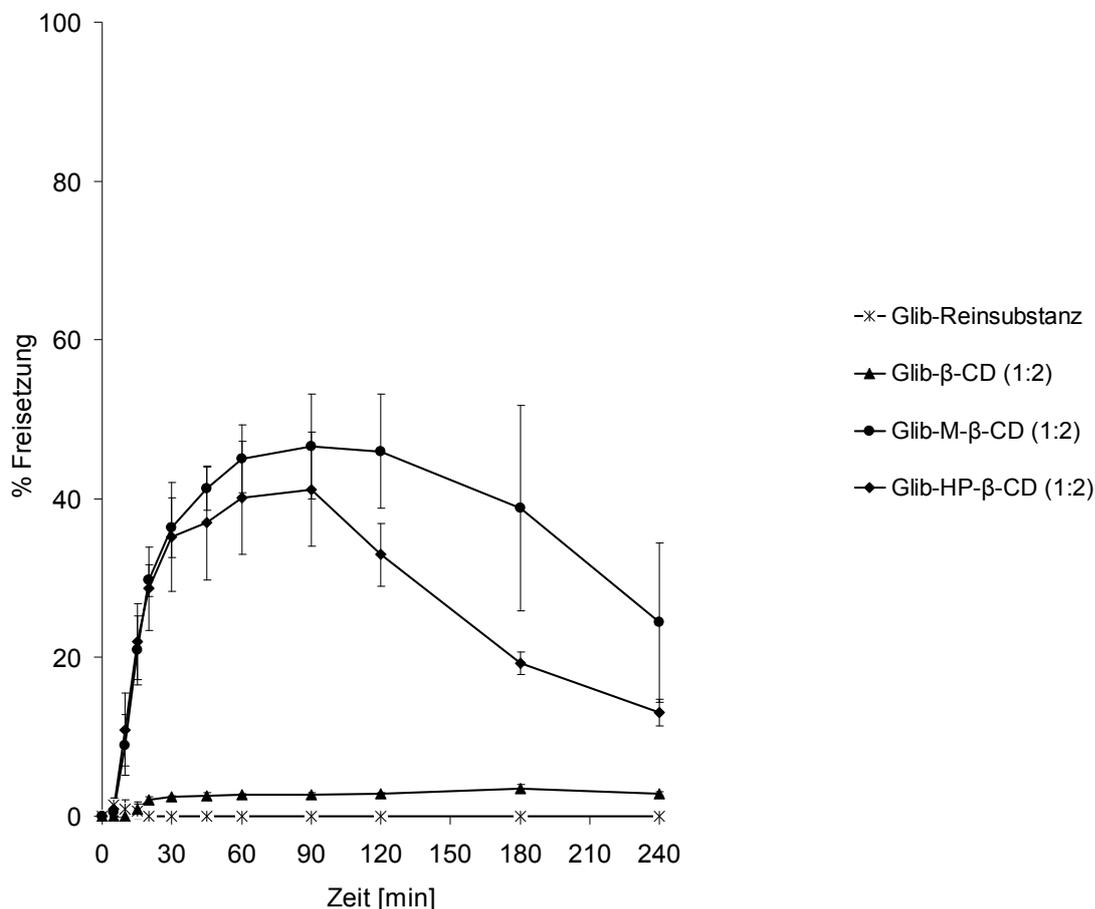


Abbildung 4-14: Freisetzung von Glibenclamid (Glib) aus den binären Glib-Cyclodextrin-Komplexen in Blank FeSSIF pH 5,0; (n=3 \pm Stabw)

Wie bereits im Acetat-Puffer pH 5,0 war die Glibenclamidfreisetzung auch in Blank FeSSIF pH 5,0 des reinem Wirkstoffs und der Glib- β -CD-Formulierung deutlich

schlechter als jene der gefriergetrockneten Formulierungen. Im Vergleich zum Acetat-Puffer stieg die Wirkstoffkonzentration in Blank FeSSIF deutlich langsamer an und hatte bei Weitem nicht das Ausmaß wie im Acetat-Puffer. Dem langsameren Anstieg folgte jedoch auch ein wesentlich langsames Absinken der Wirkstoffkonzentration, was bedeutete, dass die Menge an Wirkstoff, welche sich während des Freisetzungsvorganges dauerhaft in Lösung befand, durch eine langsamere Wirkstoffpräzipitation ebenfalls erhöht war, was unter Umständen zu einer höheren Bioverfügbarkeit führen könnte. Im direkten Vergleich mit der vorangegangenen Freisetzung fällt trotz des gleichen pH-Wertes der Medien auf, dass die initiale Wirkstofffreisetzung aller Formulierungen in Blank FeSSIF deutlich niedriger war. Blank FeSSIF hatte im Gegensatz zum Acetat-Puffer eine deutlich höhere Osmolalität, womit das niedrigere Ausmaß der Freisetzung erklärt werden könnte. Die Freisetzung eines Gast-Moleküls aus einem Cyclodextrin-Komplex ist konzentrationsabhängig und beruht auf der Diffusion des Gastmoleküls aus dem Wirt-Gast-Komplex. Somit ist diese Freisetzung abhängig von der Teilchenanzahl, welche sich in dem jeweiligen Medium befindet. Bei einer Wirkstofffreisetzung in zwei sich bis auf die Osmolalität ähnelnden Medien, wird in jenem eine höhere Wirkstofffreisetzung erzielt werden, in dem die Teilchenkonzentration des reinen Mediums (bedingt durch die für die Herstellung notwendigen Salze) niedriger ist. Die beiden Freisetzungsergebnisse gaben einen Hinweis darauf, dass sich diese Vermutung bestätigen könnte. In allen Freisetzungsergebnissen war die Wirkstoffkonzentration in Blank FeSSIF (670 mOsmol/kg) niedriger, als im Acetat-Puffer (7 mOsmol/kg).

4.1.7.5.3 Blank FaSSIF pH 6,5

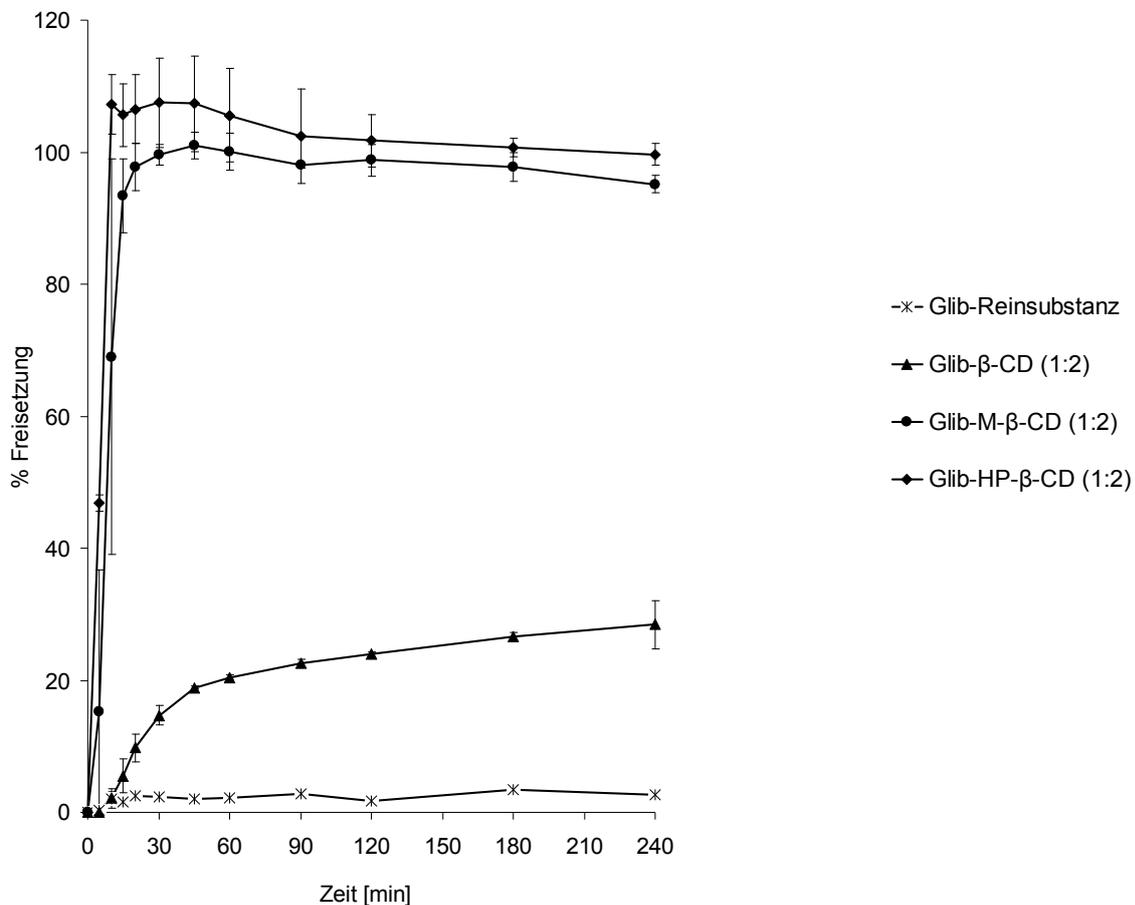


Abbildung 4-15: Freisetzung von Glibenclamid (Glib) aus den binären Glib-Cyclodextrin-Komplexen in Blank FaSSIF pH 6,5; (n=3 ±Stabw)

Blank FaSSIF lag mit seinem pH-Wert von 6,5 deutlich über dem pKs - Wert von Glibenclamid (5,4). Somit war zu erwarten, dass die Freisetzung in Blank FaSSIF pH 6,5 besser sein würde, als in den beiden zuvor beschriebenen Testserien. Die Wirkstoffkonzentration des reinen Wirkstoffes in Blank FaSSIF pH 6,5 lag mit 3,5% der Dosis auf dem gleichen Niveau wie in den vorangegangenen Versuchen. Die Formulierung aus Glibenclamid und dem natürlichen β -CD zeigte im Vergleich dazu, trotz der vorhandenen kristallinen Wirkstoffanteile, bereits eine deutliche Verbesserung in der Freisetzung. Alle anderen Formulierungen zeigten bereits innerhalb von 20 Minuten eine nahezu 100%ige Wirkstofffreisetzung, welche auch über 4 Stunden auf demselben Level blieb (siehe Abbildung 4-15). Somit war zumindest für Blank FaSSIF das Ziel

erreicht, eine möglichst quantitative Wirkstofffreisetzung aus den Formulierungen für die binären Komplexe unter Verwendung von M- β -CD und HP- β -CD zu erreichen erfüllt, da durch den Einfluss der biorelevanten Komponenten in FaSSIF nicht mit einer Verschlechterung der Wirkstofffreisetzung zu rechnen war. Dieser Freisetzungsversuch zeigte aber auch, dass die Methode der Komplexierung von Glibenclamid durch ein CD-Derivat der der Partikelgrößenreduktion deutlich überlegen war. Der Unterschied zwischen den Wirkstofffreisetzungen des Handelspräparates Euglucon N, in dem mikronisiertes Glibenclamid (siehe Abbildung 4-11) verwendet wurde und denen der Formulierungen aus CD-Derivaten und Glibenclamid (siehe Abbildung 4-15) wurde durch den Vergleich der jeweiligen Freisetzungsprofile deutlich, während Euglucon N nach 4 Stunden lediglich 60% der Wirkstoffmenge in Blank FaSSIF pH 6,5 freisetzte, erreichten die Freisetzungsprofile beider Formulierungen, in denen CD-Derivate zum Einsatz kamen, im gleichen Medium innerhalb kürzester Zeit die 100%-Marke.

4.1.7.6 Wirkstofffreisetzung aus festen Lösungen

In diesem Abschnitt soll eine weitere Methode zur Verbesserung des Auflösungsverhaltens von Glibenclamid untersucht werden. Mit Hilfe von festen Lösungen sollte versucht werden, das schlechte Auflösungsverhalten von Glibenclamid durch dessen amorphe Einbettung in hydrophile Polymere zu verbessern. Dazu sollten Freisetzungsuntersuchungen Aufschluss darüber geben, inwiefern sich diese Technologie eignet, um eine möglichst hohe Wirkstofffreisetzung in den verwendeten Medien zu generieren. Für eine bessere Vergleichbarkeit der verschiedenen Formulierungsmethoden wurden analog zu den Freisetzungen aus den binären CD-Komplexen dieselben Medien gewählt.

4.1.7.6.1 Acetat-Puffer pH 5,0

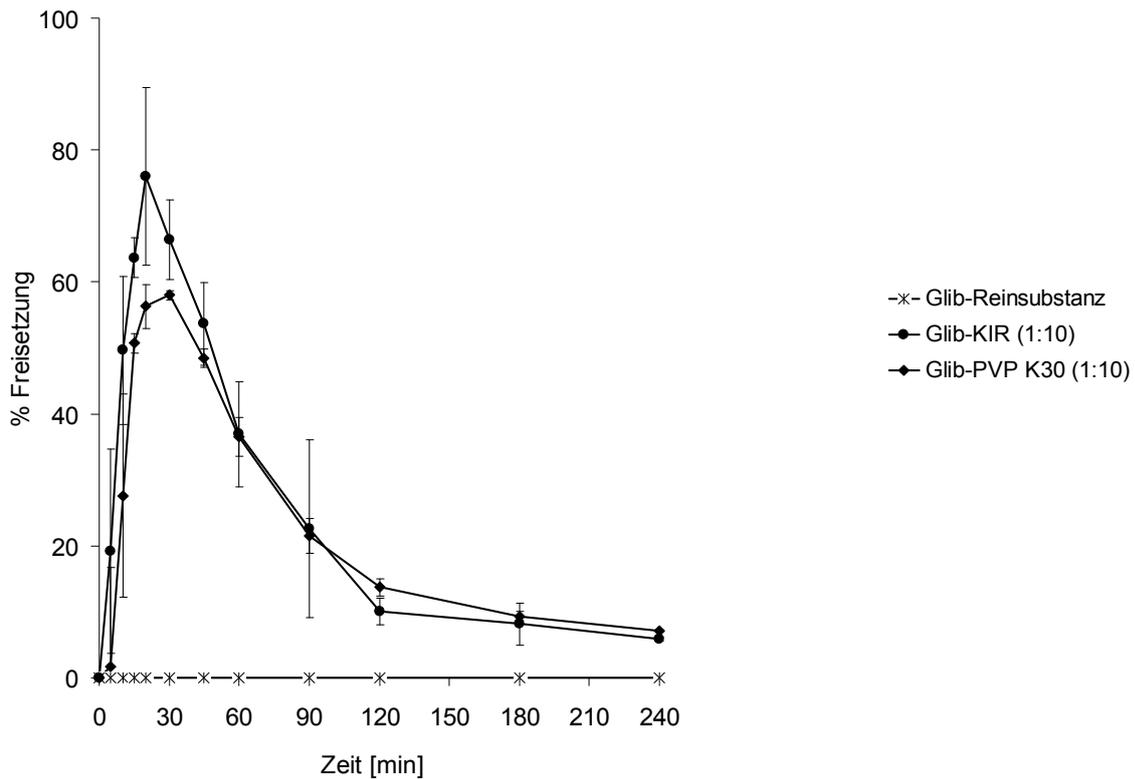


Abbildung 4-16: Freisetzung von Glibenclamid (Glib) aus festen Lösungen in Acetat-Puffer pH 5,0; (n=3 ±Stabw)

Die Freisetzungsprofile der beiden festen Lösungen in Acetat-Puffer pH 5,0, welche in Abbildung 4-16 abgebildet sind, ähnelten denen der CD-Komplexe im gleichen Medium. Allerdings war das Ausmaß der Freisetzung bei den festen Lösungen mit 60 bzw. 78% der Dosis etwas geringer als bei den binären CD-Komplexen. Bei den festen Lösungen trat ebenfalls nach ca. 30 Minuten eine Präzipitation des Wirkstoffes ein, welche auf die instabile Überschreitung der Sättigungskonzentration von Glibenclamid zurückzuführen war.

4.1.7.6.2 Blank FeSSIF pH 5,0

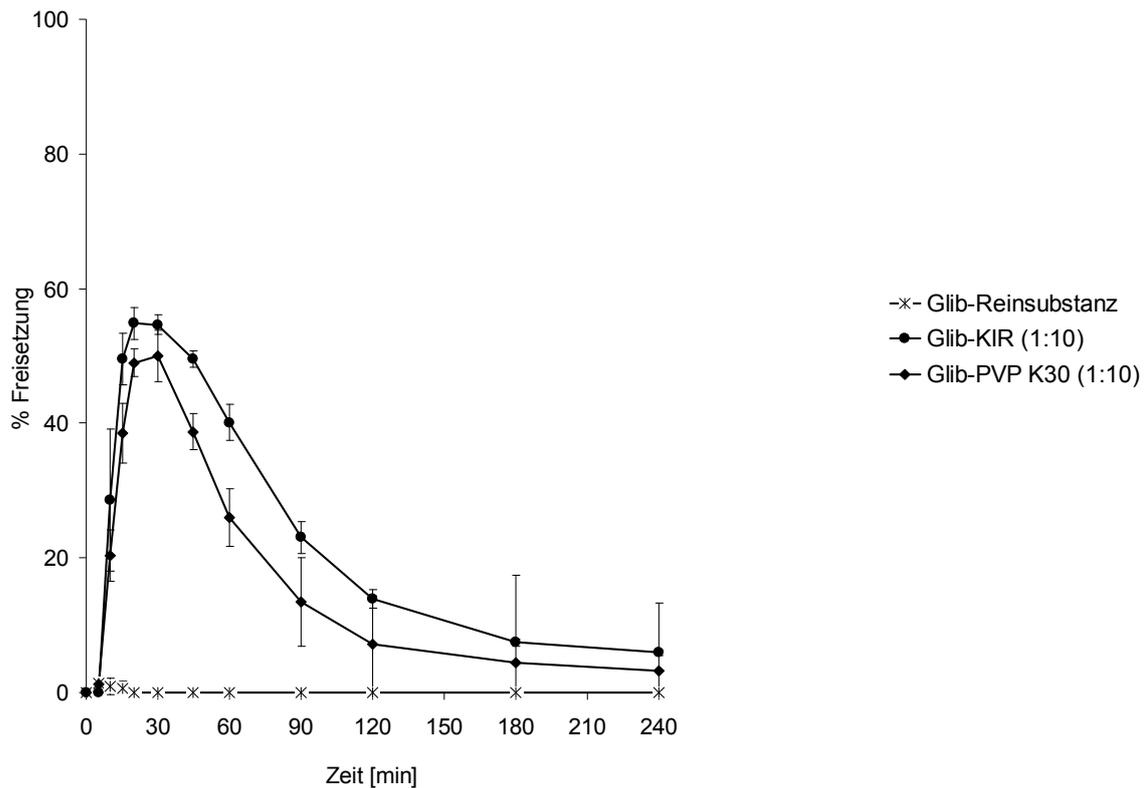


Abbildung 4-17: Freisetzung von Glibenclamid (Glib) aus festen Lösungen in Blank FeSSIF pH 5,0; (n=3 ±Stabw)

Die Ergebnisse der Freisetzungsuntersuchungen in Blank FeSSIF (siehe Abbildung 4-17) zeigten ebenfalls eine gewisse Parallelität zu denen der binären CD-Komplexe in Blank FeSSIF. Allerdings fiel hier auf, dass der Anstieg der Wirkstoffkonzentration in Blank FeSSIF im Vergleich mit dem Acetat-Puffer ähnlich stark, das Ausmaß der Wirkstofffreisetzungen jedoch etwas geringer als im Acetat-Puffer war. Nach einem raschen Anstieg der Wirkstoffkonzentration auf ein Maximum von ca. 50% der Dosis innerhalb von 30 Minuten, war ein ebenso rasches Absinken dieser Wirkstoffkonzentration auf ein Niveau von nur ca. 5% der Dosis im Freisetzungsmedium sichtbar. Im Vergleich mit den binären CD-Komplexen (siehe Abbildung 4-14) war erkennbar, dass die festen Lösungen eine deutlich schnellere Wirkstofffreisetzung gewährleisteten. Der steilere Anstieg der Wirkstoffkonzentration in Blank FeSSIF könnte darauf zurückzuführen sein, dass es sich bei den verwendeten Polymeren um sehr gut wasserlösliche Substanzen handelte. Diese lösten sich sehr schnell im verwendeten Freisetzungsmedium auf und setzten so den bereits im Polymer molekulardispers

verteilten Wirkstoff frei. Aufgrund der Überschreitung der Sättigungskonzentration, fiel der Wirkstoffspiegel jedoch auch sehr rasch wieder ab. Bei diesem Versuch konnte gezeigt werden, dass im Gegensatz zur Wirkstofffreisetzung aus CD-Komplexen, die Freisetzung aus festen Lösungen nur in geringerem Maße von der Osmolalität des Freisetzungsmediums abhängig war. Dies untermauert die vorherige Annahme über die Abhängigkeit der Freisetzung von Gastmolekülen aus Cyclodextrin-Komplexen von der Ionenstärke im jeweiligen Freisetzungsmedium.

4.1.7.6.3 Blank FaSSIF pH 6,5

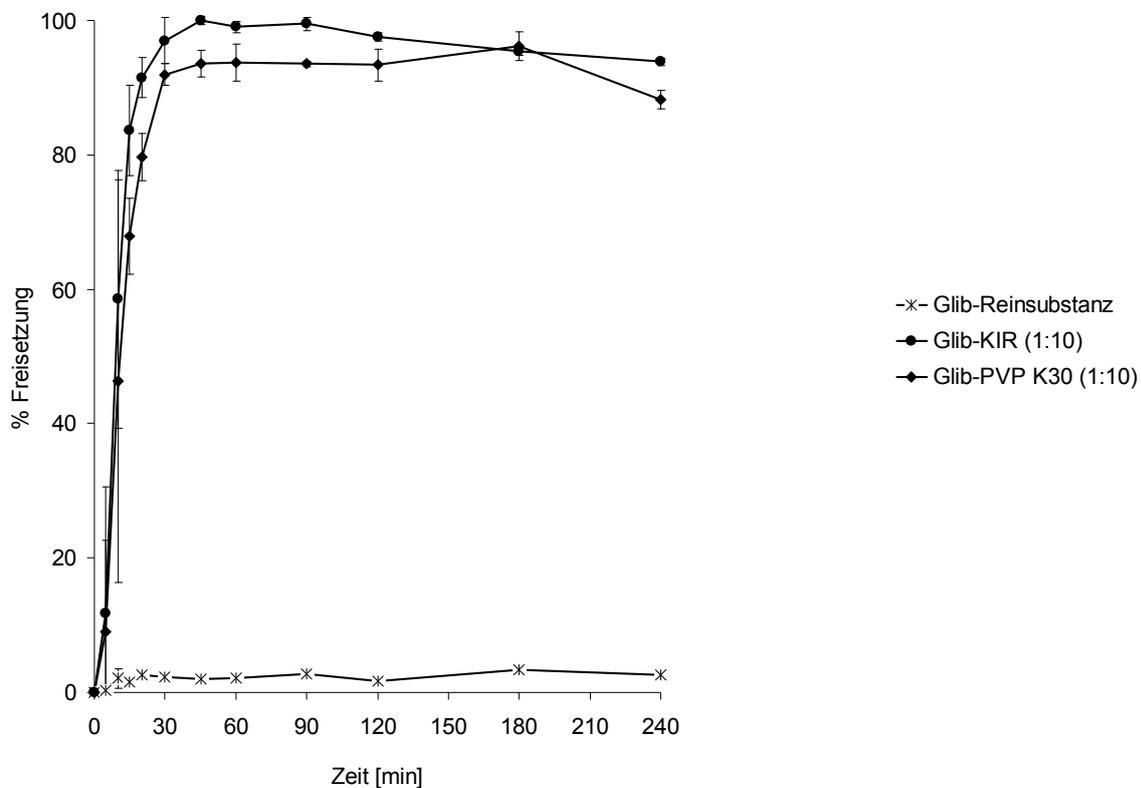


Abbildung 4-18: Freisetzung von Glibenclamid (Glib) aus festen Lösungen in Blank FaSSIF pH 6,5; (n=3 ±Stabw)

Abbildung 4-18 zeigt die Freisetzung aus den beiden festen Lösungen in Blank FaSSIF pH 6,5. Zwischen den festen Lösungen der verwendeten hydrophilen Polymere gab es in diesem Medium keinen signifikanten Unterschied. Beide erreichten innerhalb von 30 Minuten ein Maximum von nahezu 100% Wirkstofffreisetzung, welches auch zum Testende bestehen blieb.

Die Freisetzungsuntersuchungen der festen Lösungen in den verwendeten Testmedien hatten gezeigt, dass das ursprünglich für nichtfunktionale Polymerfilme entwickelte Kollicoat IR ebenso gut als Trägermaterial für feste Lösungen geeignet war, wie das bereits etablierte PVP K30.

4.1.7.7 Wirkstofffreisetzung aus ternären Komplexen

Im folgenden Abschnitt werden verschiedene ternäre Komplexe, bestehend aus Glibenclamid, HP- β -CD und jeweils einem der hydrophilen Polymere (Kollicoat IR, PVP K30 und PEG 6000) in Hinblick auf deren Einfluss auf das Auflösungsverhalten von Glibenclamid untersucht. In Tabelle 4-6 sind die untersuchten ternären Komplexe dargestellt. Jedem ternären Komplex liegt ein binärer Glibenclamid-HP- β -CD zugrunde, bei dessen Herstellung die eingesetzten Mengen an Glibenclamid und HP- β -CD in einem molaren Verhältnis von 1:2 verwendet wurden. Diesem binären Komplex wurden 10% bezogen auf dessen Masse, das jeweilige Polymer zugesetzt.

Tabelle 4-6: Übersicht der untersuchten ternären Komplexe

Komplex	Polymer	Polymerzusatz zu einem binären Glib-HP-β-CD Komplex [% (m/m)]
Glib-HP- β -CD-KIR	Kollicoat IR	10
Glib-HP- β -CD-PVP	PVP K30	10
Glib-HP- β -CD-PEG 6000	PEG 6000	10

4.1.7.7.1 Acetat-Puffer pH 5,0

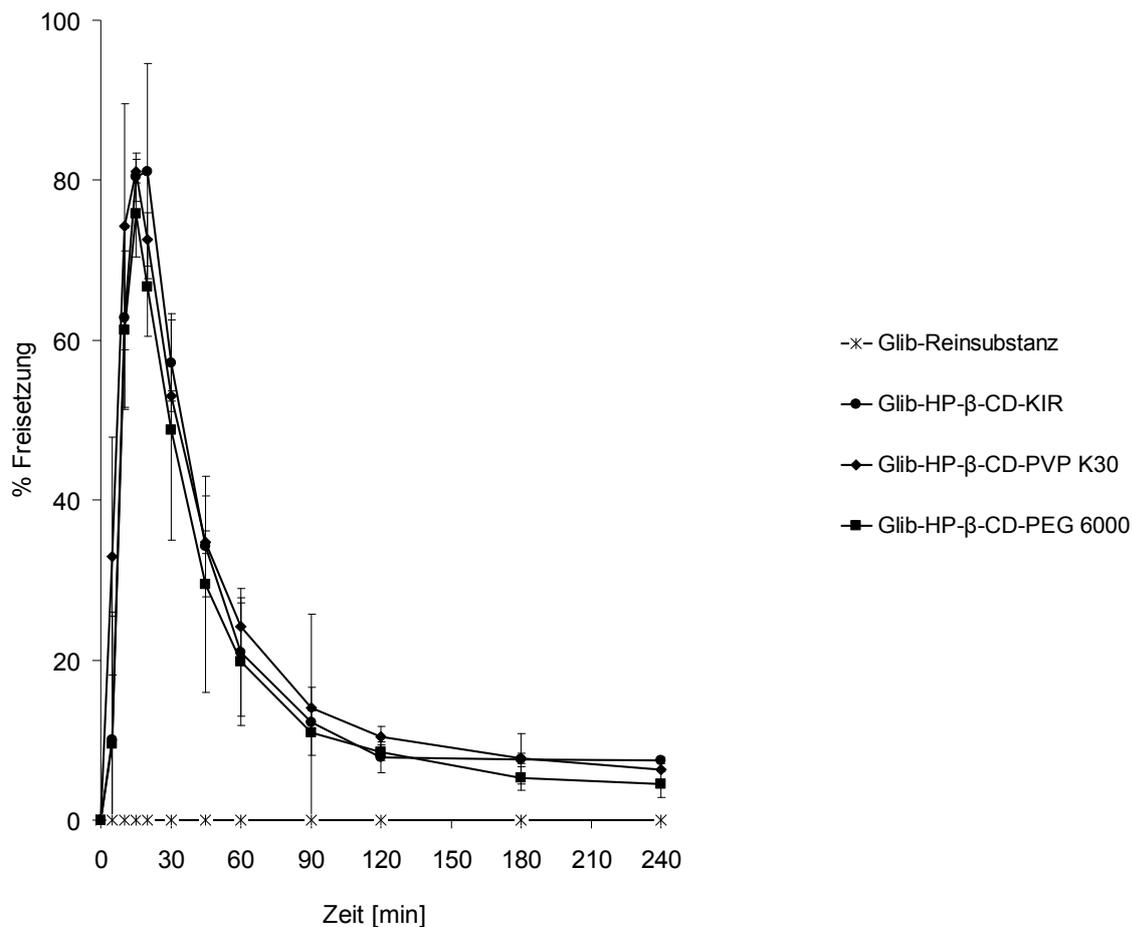


Abbildung 4-19: Freisetzung von Glibenclamid (Glib) aus ternären Glib-HP-β-CD-Polymer-Komplexen in Acetat-Puffer pH 5,0; (n=3 ±Stabw)

Die Freisetzungsprofile der ternären Komplexe im Acetat-Puffer pH 5,0 zeigen unabhängig von deren Zusammensetzung einen nahezu identischen Verlauf. Im Vergleich mit den Freisetzungen aus den festen Lösungen im Acetat-Puffer (siehe Abbildung 4-16), erzielten die ternären Komplexe eine höhere Glibenclamid-Konzentration und erreichten schneller den jeweiligen Maximalwert. Dieser rasche Anstieg ging jedoch mit einem ebenso schnellen Absinken der Wirkstoffkonzentration im Medium einher. Vergleicht man die Freisetzungen mit denen des entsprechenden binären CD-Komplexes, zeigte sich insgesamt sogar eine leichte Unterlegenheit der ternären Komplexe, da die Wirkstoffkonzentration im Acetat-Puffer pH 5,0 nach der Freisetzung aus den ternären Komplexen etwas schneller abfiel. Inwiefern sich dieser minimale Unterschied im Freisetzungsprofil in einer *in vivo* Studie auswirken würde, ist aus diesen Versuchen nicht

abzuleiten. Vergleicht man die Freisetzungen der ternären Komplexe mit denen der festen Lösungen aus Abbildung 4-16, so wird deutlich, dass die initiale Freisetzung deutlich schneller und das Freisetzungsmaximum bei den ternären Komplexen höher ist, als bei den entsprechenden festen Lösungen. Dies könnte darauf begründet sein, dass das Auflösungsverhalten des höheren Polymeranteils in den festen Lösungen langsamer war, als im Falle der ternären Komplexe. Allerdings findet das Präzipitieren des Wirkstoffes nach der Freisetzung aus den festen Lösungen geringfügig langsamer statt, als nach der Freisetzung aus den ternären Komplexen. Dies könnte ebenfalls auf den größeren Polymeranteil zurückzuführen sein, welcher sich nach dem Auflösen im Medium befand und der Präzipitation des Wirkstoffes durch dessen Adsorption am Polymernetz etwas entgegenwirkte.

4.1.7.7.2 Blank FeSSIF pH 5,0

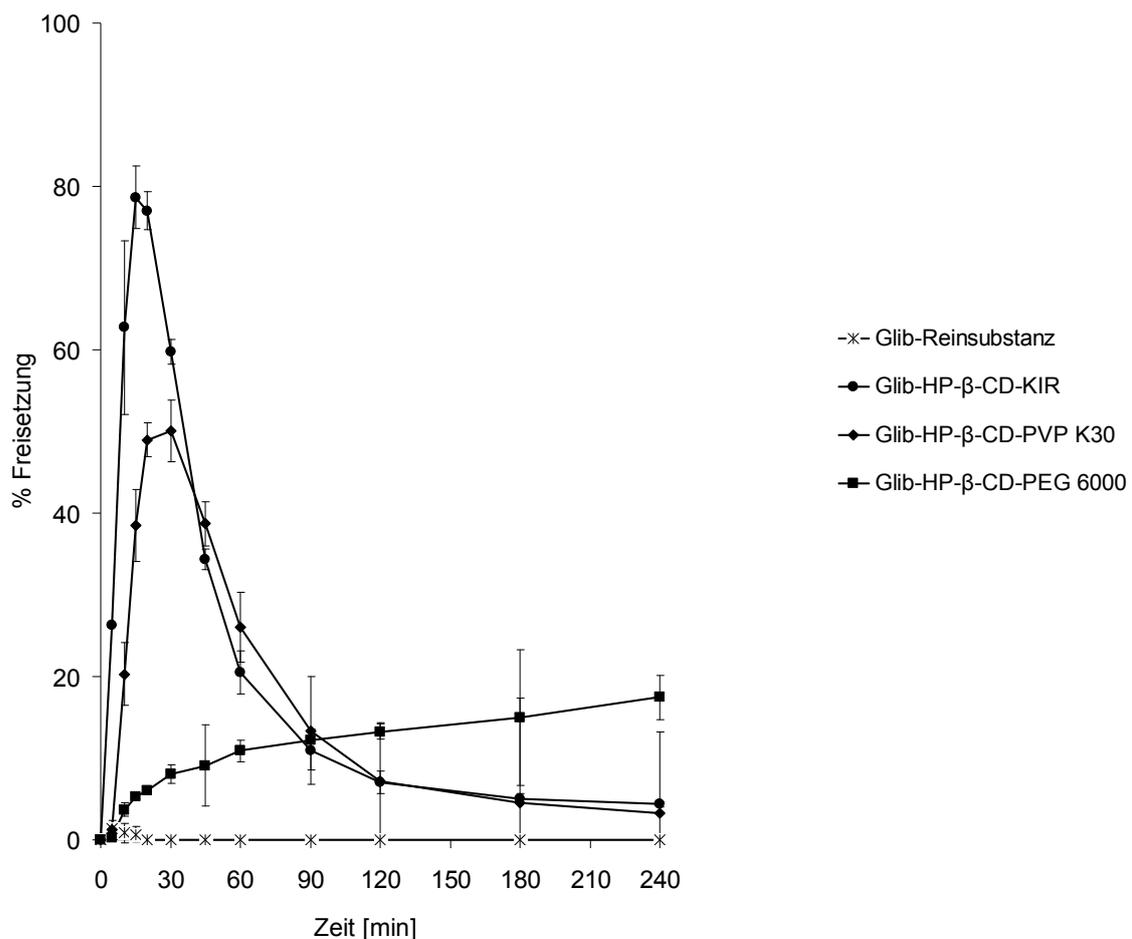


Abbildung 4-20: Freisetzung von Glibenclamid (Glib) aus ternären Glib-HP-β-CD-Polymer-Komplexen in Blank FeSSIF pH 5,0; (n=3 ±Stabw)

Analog zu den Wirkstofffreisetzungen der binären CD-Komplexe (siehe Abbildung 4-14) zeigten auch die ternären Komplexe in Blank FeSSIF pH 5,0 signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Formulierungen. Das Freisetzungsverhalten des ternären Komplexes aus Glibenclamid, HP- β -CD und Kollicoat IR zeigte im Vergleich mit PVP K30 als dritter Komponente des ternären Komplexes ein um 30% höheres Konzentrationsmaximum im verwendeten Freisetzungsmedium. Die Glibenclamid-Konzentration in Blank FeSSIF pH 5,0 sank im Falle dieser beiden Komplexe sehr rasch innerhalb von 4 Stunden Testdauer auf ein niedriges Niveau von ca. 5% der Dosis ab, was in etwa der Löslichkeit von Glibenclamid in diesem Medium entsprach. Die PEG 6000haltige Formulierung hingegen zeigte in Blank FeSSIF ein gänzlich unerwartetes Ergebnis. Während die Freisetzung von Glibenclamid aus dem PEGhaltigen Komplex im Acetat-Puffer denen der beiden anderen ternären Komplexe stark ähnelte, zeigte der Kurvenverlauf keine starke initiale Wirkstofffreisetzung, was darin begründet liegen könnte, dass PEG selbst osmotisch aktiv ist (Schiller et al. 1988) und somit die ohnehin schon hohe Osmolalität des Freisetzungsmediums zusätzlich erhöhen könnte, was wiederum die Wirkstofffreisetzung negativ beeinflussen würde. Um genauere Aussagen treffen zu können, müsste diese Vermutung näher untersucht werden.

4.1.7.7.3 Blank FaSSIF pH 6,5

Aufgrund der bereits im Acetat-Puffer und in Blank FeSSIF erzielten hohen initialen Wirkstofffreisetzungen der ternären Komplexe, war zu erwarten, dass auch die Wirkstofffreisetzung aus den ternären Komplexen in Blank FaSSIF ähnlich hohe Werte ergeben sollte.

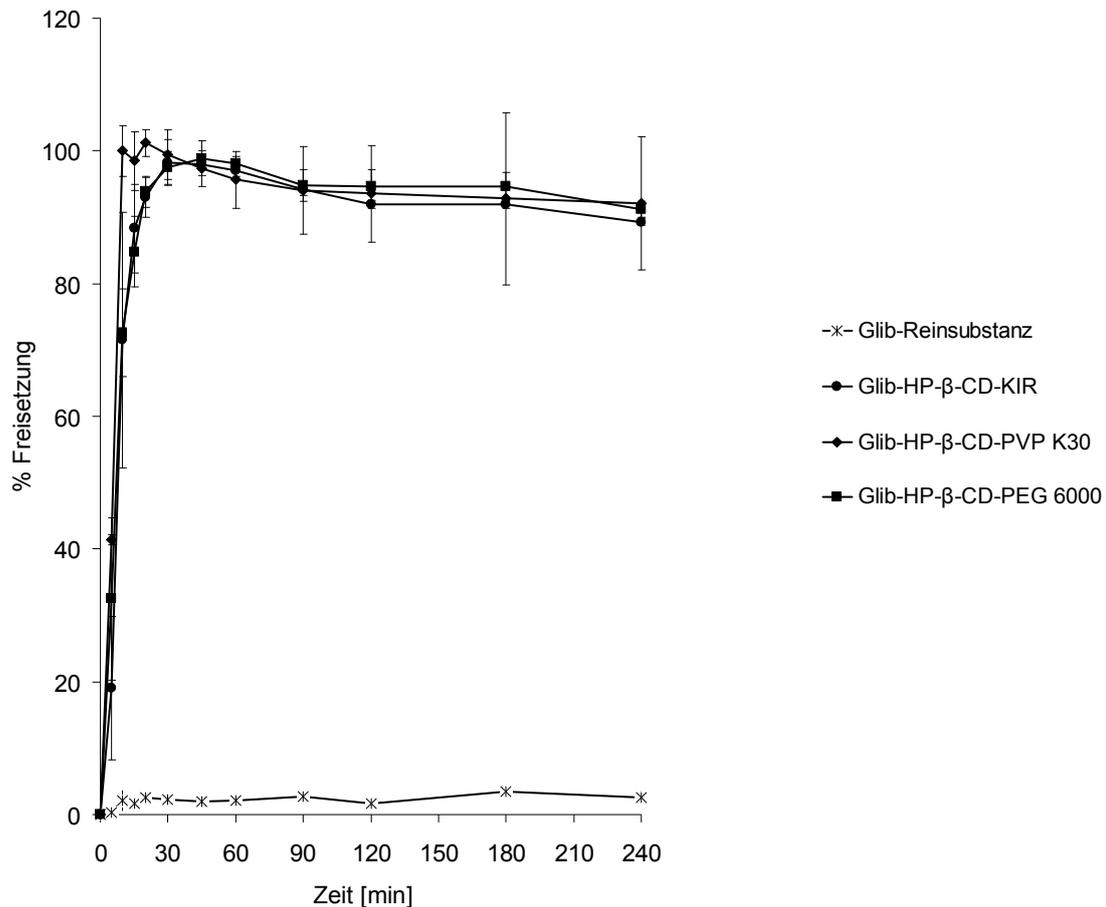


Abbildung 4-21: Freisetzung von Glibenclamid (Glib) aus ternären Glib-HP-β-CD-Polymer-Komplexen in Blank FaSSIF pH 6,5; (n=3 ±Stabw)

Die ternären Komplexe zeigten in Blank FaSSIF innerhalb der ersten 15 Minuten eine vollständige Wirkstofffreisetzung (siehe Abbildung 4-21). Zwischen den drei Formulierungen gab es keinen signifikanten Unterschied.

Diese Freisetzungsergebnisse belegten die anfängliche Vermutung, dass die Glibenclamidfreisetzung aus den ternären Komplexen in Blank FaSSIF nach dem Zerfall der Kapsel sehr rasch 100% der Dosis erreichen würde.

4.1.7.7.4 Zusammenfassung der Freisetzungsergebnisse aus ternären Komplexen

Die Ergebnisse aus den Freisetzungsergebnissen des binären Glibenclamid-HP- β -CD-Komplexes, sowie von den ternären Glibenclamid-HP- β -CD-Kolloidat IR und Glibenclamid-HP- β -CD-PVP K30 Komplexen aus Gelatine-Kapseln zeigten im Vergleich mit den Freisetzungsergebnissen des reinen, grobkristallinen Wirkstoffes in Blank FeSSIF pH 5,0 (keine Wirkstofffreisetzung innerhalb von 4 Stunden) eine deutlich schnellere Freisetzung (siehe Abbildung 4-14 und Abbildung 4-20). Diese schnelle initiale Freisetzung ging, wie beschrieben mit einem ebenso schnellen und starken Abfallen der Wirkstoffkonzentration im Freisetzungsmittel einher. Dieses Phänomen ist mit der Übersättigung des Mittels zu erklären, da die Wirkstoffkonzentration im Mittel die Sättigungskonzentration des Wirkstoffes sehr schnell überstieg und somit Glibenclamid wieder ausfiel. Das Freisetzungsergebnis des binären Komplexes zeigte im Vergleich mit den ternären Komplexen einen flacheren Anstieg in Blank FeSSIF pH 5,0 während der ersten 30 Minuten. Das Absinken der Wirkstoffkonzentration im Mittel nach ca. 45 Minuten war allerdings im Falle des binären Komplexes wesentlich langsamer. Die Wirkstofffreisetzung aus dem binären Komplex lag nach Testende mit ca. 15% ca. doppelt so hoch, wie die der ternären Komplexe.

4.1.8 Präzipitationsinhibition durch Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)

Um den Präzipitationsprozess von Glibenclamid nach der Freisetzung aus den Komplexen zu verhindern oder wenigstens zu verlangsamen, wurde nach geeigneten Präzipitationsinhibitoren gesucht. Da HPMC als hydrophiles Polymer auf Grund seiner beschriebenen Eigenschaften (Kohri et al. 1999; Kapsi and Ayres 2001; Li et al. 2005) dazu sehr gut geeignet schien, wurde dessen Fähigkeit, als Präzipitationsinhibitor zu fungieren, in weiteren Experimenten untersucht.

Für die folgenden Untersuchungen wurde Blank FeSSIF pH 5,0 als Freisetzungsmittel gewählt, da es hinsichtlich der Wirkstoffpräzipitation im Vergleich zum Acetat-Puffer und Blank FaSSIF die größten diskriminierenden Eigenschaften besaß: In Blank FaSSIF hatten alle Formulierungen innerhalb von 20 Minuten ihr Maximum von 100% Wirkstofffreisetzung erreicht und auch nach 4 Stunden zeigten sich keinerlei Unterschiede zwischen den verschiedenen Formulierungen. Im Acetat-Puffer waren lediglich geringe Unterschiede zwischen den bereits hergestellten Komplexen zu

erkennen. In Blank FeSSIF wurde jedoch nach einem zum Teil sehr raschen Anstieg der Wirkstoffkonzentration im Freisetzungsmedium ein ebenso rascher Konzentrationsabfall erkennbar. Da der ternäre Komplex aus Glibenclamid, HP- β -CD und Kollicoat IR in diesen Versuchen mit einem Maximum von ca. 80% Wirkstofffreisetzung in Blank FeSSIF temporär die höchste Konzentration im Freisetzungsmedium erreicht hatte, wurde er für die folgende Versuchsreihe ausgewählt. Zur Untersuchung des zusätzlichen Effektes von Kollicoat IR wurde der binäre Glibenclamid-HP- β -CD-Komplex jeweils unter denselben Bedingungen freigesetzt.

4.1.8.1 Freisetzung aus Vcaps-Kapseln in Blank FeSSIF pH 5,0

Aus der Literatur war bekannt, dass bereits geringe Mengen HPMC ausreichen, um das Präzipitieren von Wirkstoffen aus einer übersättigten Lösung zu verhindern. Daher stellte sich die Frage, wie man die bereits bestehende Formulierung mit geringen Mengen HPMC kombinieren könnte. Dabei kamen verschiedene Möglichkeiten in Frage. Zum Einen wäre es möglich, die Gelatine-Kapseln, welche die Formulierungen enthielten mit einem dünnen HPMC-Film zu überziehen und zum Anderen könnten geringe Mengen HPMC zusätzlich zu der Formulierung in die Kapsel hinzu gemischt werden (Kapsi and Ayres 2001; Gao et al. 2004).

Der erste und einfachste Schritt war, bereits auf dem Markt befindliche HPMC-Kapseln anstelle der Gelatine-Kapseln als Darreichungsform zu verwenden. Aus diesem Grunde wurden zunächst handels-/apothekenübliche HPMC-Kapseln, in diesem Fall Vcaps-Kapseln verwendet. Die Kapselhülle der Vcaps-Kapsel enthält neben dem Hauptbestandteil HPMC noch Gellan, welches als Geliermittel fungiert. Beide zu untersuchenden Formulierungen wurden in Vcaps-Kapseln gefüllt und zunächst in Blank FeSSIF pH 5,0 freigesetzt (siehe Abbildung 4-22).

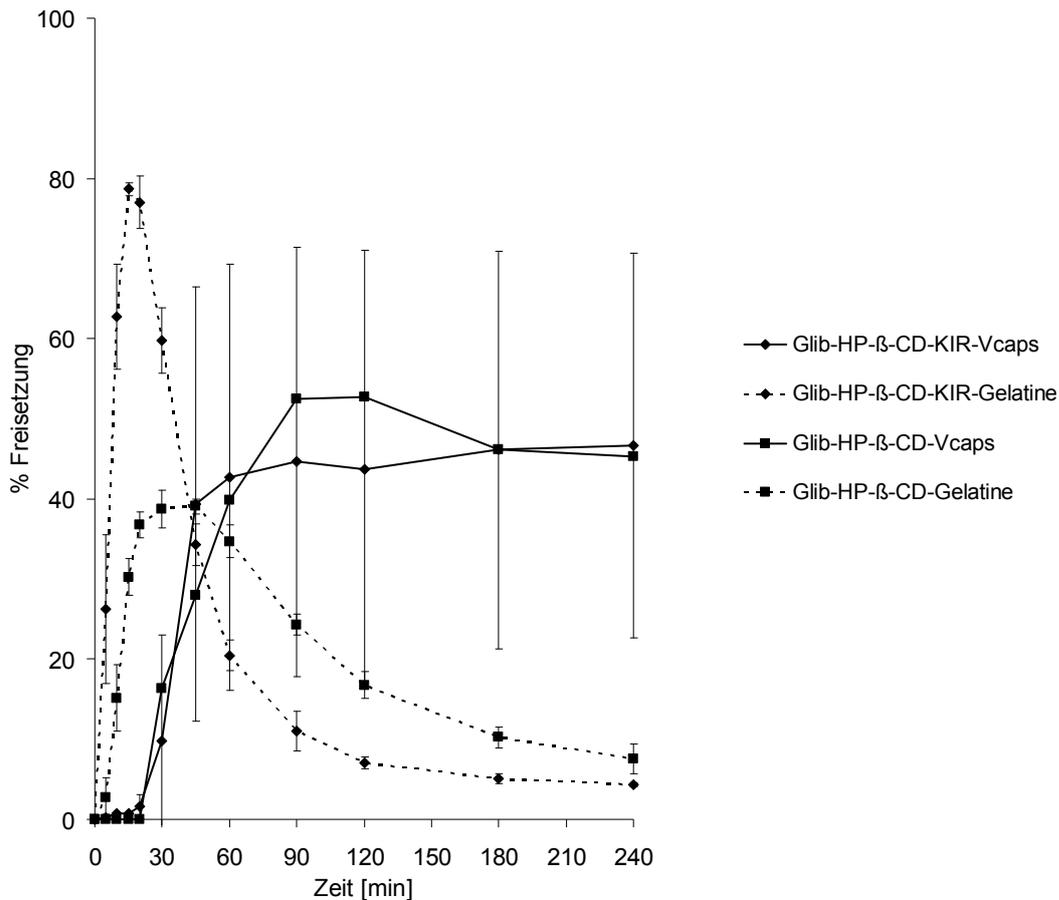


Abbildung 4-22: Freisetzung von Glibenclamid (Glib) aus Vcaps-Kapseln in Blank FeSSIF pH 5,0 (zum Vergleich im Hintergrund die entsprechenden Kurven in Blank FeSSIF pH 5,0 aus Abbildung 4-14 und Abbildung 4-20 in Form gestrichelter Linien); (n=3 ±Stabw)

In Abbildung 4-22 kann man im Vergleich mit den Ergebnissen der Gelatine-Kapseln (gestrichelte Linien) eine deutliche Verzögerung der initialen Wirkstofffreisetzung aus Vcaps-Kapseln erkennen. Dies ist durch die deutlich geringfügigere Auflösungseigenschaften von Vcaps-Kapsel begründet (Cole et al. 2004). Auch die weitaus größeren Standardabweichungen in den Freisetzungprofilen aus den Vcaps-Kapseln resultierten aus dem unterschiedlichen Zerfall bzw. Auflösungsverhalten dieser Kapseln und nicht aus dem Auflösungsverhalten der Komplexe.

Deutlich wurde jedoch auch, dass ab ca. 60 Minuten nach Testbeginn bei Glib-HP-β-CD-KIR und ab ca. 120 Minuten bei Glib-HP-β-CD eine konstant hohe Wirkstoffkonzentration im FreisetzungsmEDIUM nach Freisetzung aus Vcaps-Kapseln messbar war. Diese Wirkstoffkonzentration blieb im Vergleich zur Freisetzung aus den Gelatine-Kapseln bis zum Testende (4 Stunden) bestehen und war in beiden Fällen

deutlich höher als in den Vergleichsuntersuchungen mit Gelatine-Kapseln. Das Präzipitieren des aufgelösten Wirkstoffes konnte also bei beiden Formulierungen mit Hilfe der Vcaps-Kapsel effektiv verhindert werden.

4.1.8.2 Freisetzung aus Gelatine-Kapseln mit HPMC in Blank FeSSIF pH 5,0

Im nächsten Schritt wurde untersucht, ob die Art und Weise, mit der die HPMC in der Formulierung verarbeitet wurde, einen Einfluss auf das Freisetzungsverhalten von Glibenclamid hatte. Aus den großen Standardabweichungen in Abbildung 4-22 war bereits ersichtlich, dass die Vcaps-Kapseln ein sehr individuelles Auflösungsverhalten in Blank FeSSIF zeigten. Um diese Effekte zu umgehen, wurde versucht, das bessere Auflösungsverhalten von Gelatine-Kapseln mit den präzipitationsinhibierenden Eigenschaften von HPMC zu kombinieren. Hierfür wurden Gelatine-Kapseln mit der Menge an Glib-HP- β -CD-KIR bzw. Glib-HP- β -CD gefüllt, die einer Einzeldosis 3,5 mg Glibenclamid entsprachen und zusätzlich die Menge an HPMC, welche dem Gewicht einer Vcaps-Kapsel (~75 mg) entsprach, hinzu gewogen.

Während des Freisetzungsversuches war zwar ein schnellerer Zerfall der Gelatine-Kapsel zu beobachten, allerdings bildete sich zwischen dem Boden des Vessels und dem Sinkers, welcher nötig war, um die Kapseln am Boden des Vessels zu halten, ein Agglomerat.

Anhand der resultierenden und in Abbildung 4-23 gezeigten Freisetzungsprofile war zu vermuten, dass sich das Agglomerat aus Teilen der Kapselhülle sowie Bestandteilen des Kapselinhaltes zusammensetzte. Insgesamt löste sich dieses Agglomerat nur sehr langsam auf und Teile davon waren selbst noch zu Versuchende nach 4 Stunden deutlich sichtbar.

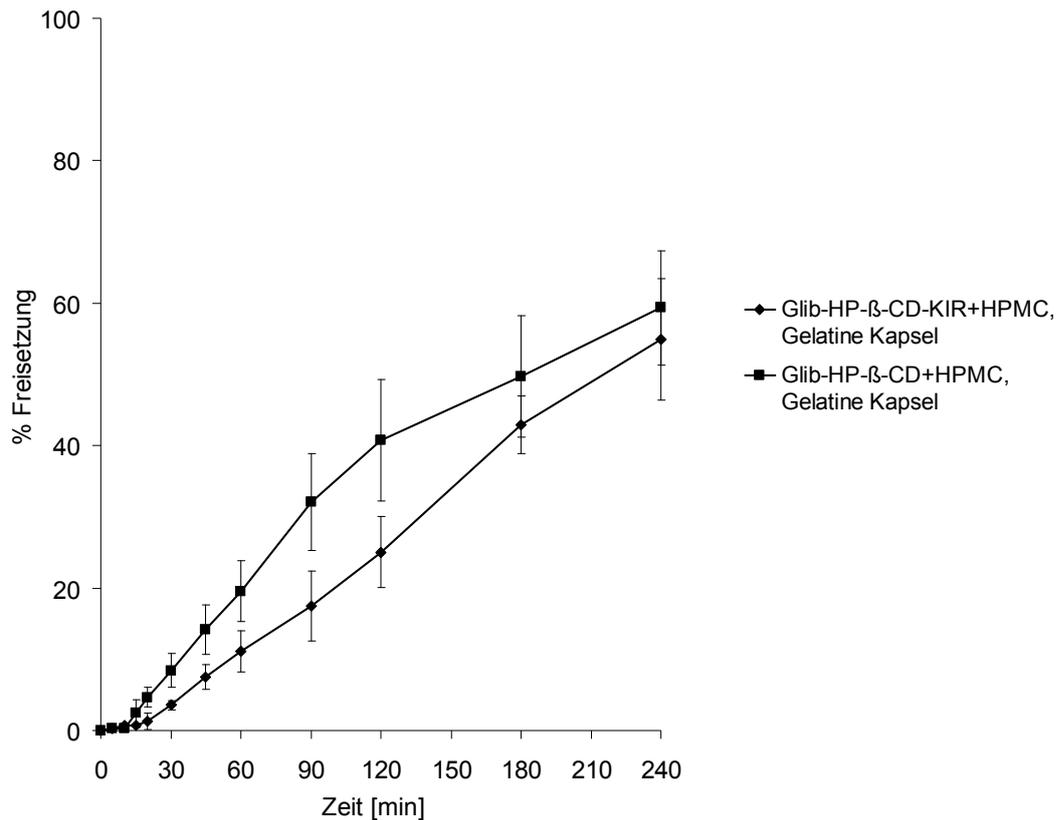


Abbildung 4-23: Freisetzung von Glibenclamid (Glib) aus Gelatine-Kapseln mit HPMC-Zusatz in Blank FeSSIF pH 5,0; (n=3 ±Stabw)

Eine Übersättigung und anschließendes Präzipitieren des Wirkstoffes konnte allerdings nicht beobachtet werden. Im Gegenteil, nach einer leicht verzögerten initialen Wirkstofffreisetzung war für beide Formulierungen ein nahezu linearer Anstieg der Wirkstoffkonzentration im Medium sichtbar und das Freisetzungverhalten folgte annähernd der einer Kinetik 0. Ordnung. Nach Testende (4 Stunden) konnte eine hohe Glibenclamid-Konzentration von ca. 60% der Dosis in Blank FeSSIF gemessen werden. Diese Beobachtung ließ darauf schließen, dass auch in diesem Fall HPMC als Präzipitationsinhibitor fungierte. Trotz sehr verschiedener Kurvenverläufe erhielt man mit den beiden bisher vorgestellten Methoden nach 4 Stunden Testdauer ein annähernd gleiches Ausmaß an Wirkstofffreisetzung. Das Hinzumischen der HPMC zu der Formulierung führte zu einer deutlichen Verzögerung der Wirkstofffreisetzung. Es wurde allerdings kontinuierlich Wirkstoff freigesetzt. Vermutlich wurde durch das bloße Hinzumischen der HPMC zu der Formulierung ein Agglomerat aus den verschiedenen

Inhaltsstoffen der Kapsel gebildet, welches für die verzögerte Wirkstofffreisetzung verantwortlich war (Yan et al. 2000).

4.1.8.3 Freisetzung aus Gelatine-Kapseln mit HPMC in pankreatinhaltigem Blank

FeSSIF pH 5,0

Um festzustellen, ob es sich bei der Agglomeratbildung, welche bei den Freisetzungsforschungen im vorangegangenen Versuch beobachtet wurde, nicht alleine um ein durch „Cross-linking“ und der damit einhergehenden Härtung des Kapselmaterials der Gelatine verursachtes Artefakt handelte (Digenis et al. 1994; Marchais et al. 2003), wurde, wie in Abschnitt 3.8.2 beschrieben, im nächsten Schritt Pankreatin zum Freisetzungsmittel hinzugesetzt. Die resultierenden Freisetzungsforschungen sind in Abbildung 4-24 dargestellt.

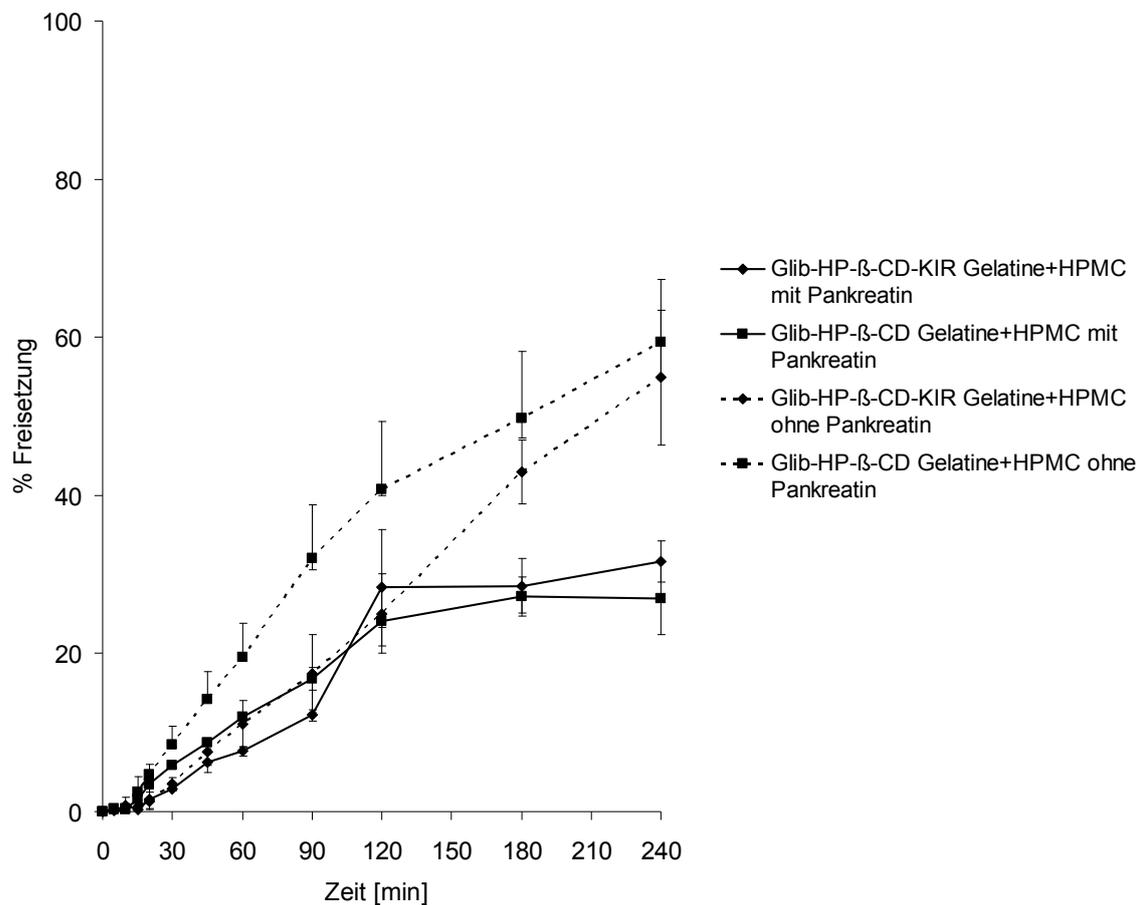


Abbildung 4-24: Freisetzung von Glibenclamid (Glib) aus Gelatine-Kapseln mit HPMC-Zusatz in Blank FeSSIF pH 5,0 mit und ohne (gestrichelte Linien) Pankreatin; (n=3 ±Stabw)

Bis zum Zeitpunkt von circa 120 Minuten unterschied sich insbesondere das Freisetzungprofil von Glib-HP- β -CD-KIR in pankreatinhaltigem Blank FeSSIF nicht merklich von dem in pankreatinfreiem Blank FeSSIF. Danach bildete sich in pankreatinhaltigem FreisetzungsmEDIUM bei einer Wirkstofffreisetzung von ca. 30% der Dosis bei beiden Formulierungen ein Plateau. Das Freisetzungprofil von Glib-HP- β -CD glich dem von Glib-HP- β -CD-KIR. Im Vergleich zur Wirkstofffreisetzung in pankreatinfreiem Blank FeSSIF, war die Freisetzung aus beiden Formulierungen in pankreatinhaltigem Medium insgesamt deutlich niedriger. Wie auch bei den Versuchen in Blank FeSSIF ohne Pankreatin bildeten sich Agglomerate, welche auch noch nach 4 Stunden unverändert existierten. Der Zusatz von Pankreatin zum FreisetzungsmEDIUM hatte also zu keiner Verbesserung der Wirkstofffreisetzung geföhrt und die Agglomeratbildung konnte nicht auf ein „Cross-linking“ der Gelatine zurückgeföhrt werden.

4.1.8.4 Freisetzung aus Vcaps Plus-Kapseln in Blank FeSSIF pH 5,0

In den Freisetzungsforschungen mit HPMC, sei es in Form der Vcaps-Kapsel oder durch die direkte Kombination von HPMC und der Formulierung in einer Gelatine-Kapsel, wurde in Anwesenheit von HPMC in Bezug auf die Wirkstoffprözipitation eine deutliche Verbesserung im Vergleich zur Freisetzung der Komplexe aus reinen Gelatine-Kapseln sichtbar. Die Freisetzungen unterschieden sich zwar teilweise stark im Ausmaß der Wirkstofffreisetzung, jedoch wurde der freigesetzte Wirkstoffanteil immer in Lösung gehalten und prözipitierte nicht. Negativ fiel in den bisherigen Versuchen jedoch auf, dass die Vcaps-Kapseln schlechte Zerfallseigenschaften aufwiesen. Im Gegensatz zu Gelatine-Kapseln, die in weniger als 5 Minuten zerfielen, benötigten die Vcaps-Kapseln ca. 20 Minuten, bevor sie sich überhaupt öföneten und den Wirkstoff freisetzten. Somit föhrte ihre Verwendung zu einer deutlich verzögerten Wirkstofffreisetzung. Waren die Vcaps-Kapseln aber erst einmal geöfönet, zeigte sich ein sehr gutes Freisetzungsverhalten des Wirkstoffes aus dem binären, wie auch aus dem ternären Komplex und dies föhrte im direkten Vergleich zu den Gelatine-Kapseln zu einer deutlich höheren Wirkstoffkonzentration im FreisetzungsmEDIUM nach Testende. Somit war das primäre Ziel dieser Versuche, die Wirkstoffprözipitation zu verhindern, erfüllt. Als nächstes galt es nun, die starke Verzögerung in der Wirkstofffreisetzung zu verkürzen. Von den beiden Methoden, HPMC in die Formulierung zu integrieren, war die Verwendung der Vcaps-Kapsel insofern von großem Vorteil, da sie den Prözipitationsinhibitor HPMC, bereits als

Hauptbestandteil enthielt und es damit nicht notwendig war, HPMC sorgfältig abzuwiegen und in eine Gelatine-Kapsel zu füllen. Ein weiterer Vorteil war das Ausbleiben des Agglomerierungs-Effektes, welcher bei der Kombination aus Formulierung und hinzu gemischter HPMC beobachtet wurde. Zudem könnte der Verzicht auf eine Gelatine-Kapsel weitere Vorteile, wie. z.B. eine Kostenreduktion durch das Integrieren eines essentiellen Bestandteiles in die Kapselhülle oder eine verbesserte Patientencompliance mit sich bringen, da vor allem in arabischen Ländern auf Gelatine aus religiösen Gründen verzichtet werden muss. Aus diesen Gründen wurde im nächsten Schritt eine Weiterentwicklung der Vcaps-Kapseln verwendet, die so genannten Vcaps Plus-Kapseln. Diese besitzen laut Herstellerangaben ein deutlich verbessertes Zerfallsverhalten, welches dem von Gelatine-Kapseln ähnelt (Cade et al. 2007). Im Gegensatz zu Vcaps-Kapseln enthalten Vcaps Plus-Kapseln nicht das Geliermittel „Gellan“ und bestehen ausschließlich aus HPMC.

Um die Eignung von Vcaps Plus-Kapseln für das erklärte Versuchsziel zu prüfen, wurden beide Formulierungen (Glib-HP- β -CD-KIR und Glib-HP- β -CD) entsprechend einer Einzeldosis von 3,5 mg Glibenclamid in Vcaps Plus-Kapseln abgefüllt und in Blank FeSSIF freigesetzt (siehe Abbildung 4-25).

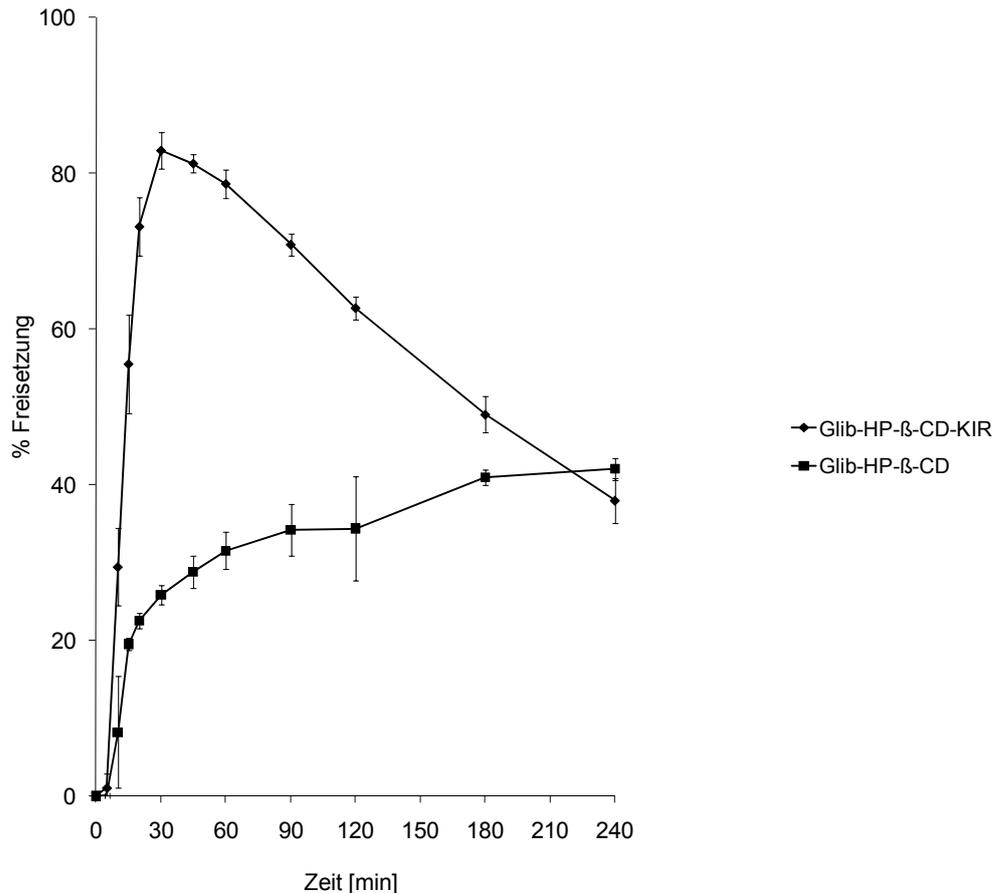


Abbildung 4-25: Freisetzung von Glibenclamid (Glib) aus Vcaps Plus-Kapseln in Blank FeSSIF pH 5,0; (n=3 ±Stabw)

Nach Erreichen des Konzentrations-Maximums (ca. 30-60 Minuten) in Blank FeSSIF, fiel der Wirkstoffspiegel im Falle des ternären Komplexes wieder ab. Im Falle des binären Komplexes war die initiale Wirkstofffreisetzung deutlich langsamer als aus dem ternären Komplex und erreicht nie das selbe Konzentrationsmaximum. Allerdings fand nach der Glibenclamid-Freisetzung aus dem binären Komplex im Gegensatz zum ternären Komplex keine Präzipitation des freigesetzten Wirkstoffes statt. Nach 4 Stunden lagen die Glibenclamid-Konzentrationen nach der Freisetzung in Blank FeSSIF aus beiden Formulierungen auf demselben Niveau von ca. 40% der Dosis.

4.1.8.5 Einfluss des Kapselmaterials auf die Wirkstofffreisetzung

Mit diesen Freisetzungsserien konnte sehr gut gezeigt werden, dass HPMC in der Lage war, das Präzipitieren des Glibenclamids aus einer übersättigten Lösung zu verzögern und zum Teil auch zu verhindern. In Abhängigkeit von der Verarbeitung des HPMCs in der

Formulierung gab es jedoch große Unterschiede zwischen den einzelnen Freisetzungprofilen. Die Versuche, mit pankreatinhaltigem Blank FeSSIF pH 5,0 ein vermutetes „Cross-linking“ der Gelatine zu verhindern, führten nicht zum Erfolg, was darin begründet lag, dass kein „Cross-linking“ vorlag und das beobachtete Agglomerat sehr wahrscheinlich aus Teilen der Formulierung und des HPMCs bestand.

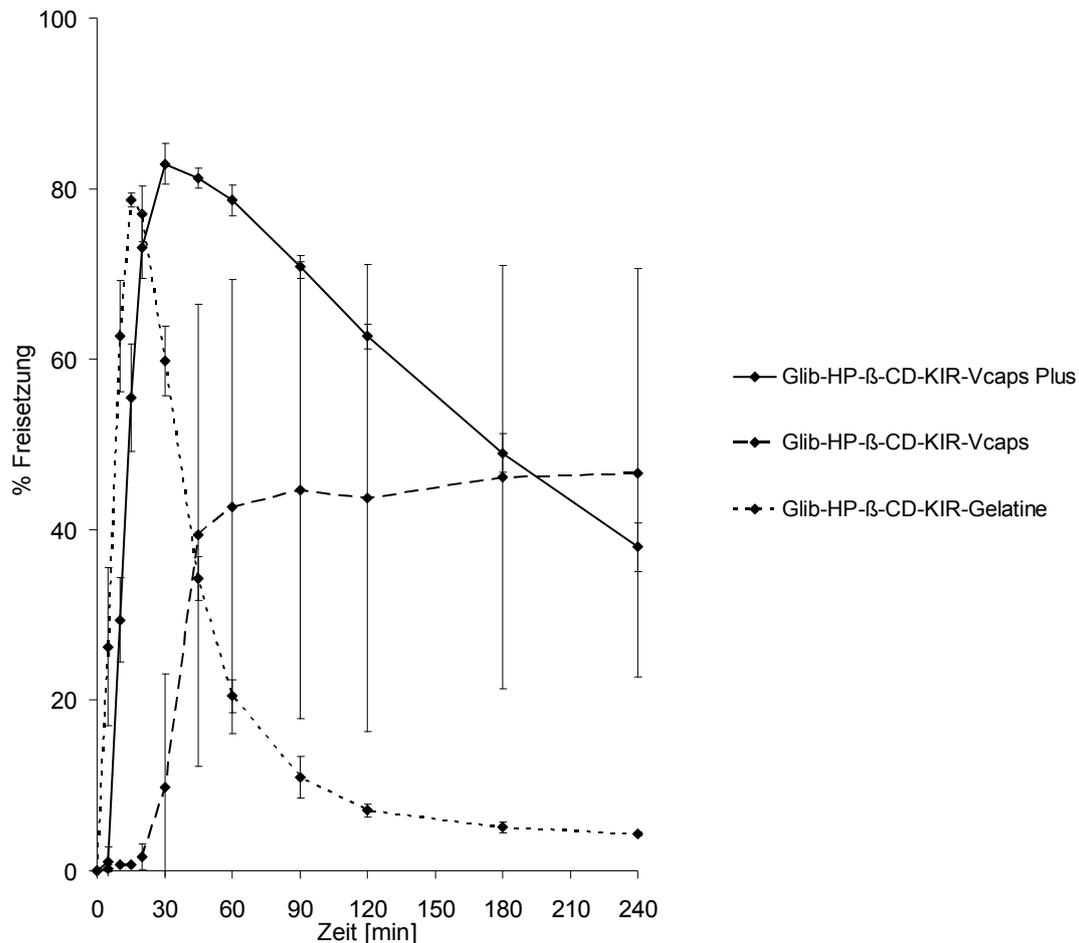


Abbildung 4-26: Freisetzung von Glibenclamid (Glib) aus Vcaps Plus-, Vcaps (---)- und Gelatine (···)-Kapseln in Blank FeSSIF pH 5,0; (n=3 ±Stabw)

In Abbildung 4-26 sind die Freisetzungprofile des ternären Komplexes aus Vcaps Plus-, Vcaps- und aus Gelatine Kapseln gegenübergestellt. Bei der Betrachtung dieser Abbildung wird bereits auf den ersten Blick der Unterschied zwischen den drei Kapselarten deutlich. Während das Ausmaß der Wirkstofffreisetzung aus der Gelatine-Kapsel mit einem Maximum von ca. 80% der Dosis innerhalb von 15 Minuten sehr hoch war, setzte allerdings unmittelbar nach Erreichen dieses Maximums eine rasche und starke Präzipitation des Glibenclamids ein. Nach weiteren 20 Minuten waren bereits 50%

der ursprünglich freigesetzten Wirkstoffmenge präzipitiert. Im Falle der Vcaps Plus-Kapsel begann die Wirkstofffreisetzung zwar erst 5 Minuten nach Testbeginn, sie erreichte aber auch ein Maximum, welches 5% über dem aus der Gelatine-Kapsel lag. Im Vergleich zur Gelatine-Kapsel setzte zwar ebenfalls eine Präzipitation des Wirkstoffes ein, sie blieb in ihrem Ausmaß deutlich unter dem der Gelatine-Kapsel. Aufgrund der verringerten Wirkstoffpräzipitation durch das HPMC in der Vcaps Plus-Kapsel erzielte man zu Testende eine ca. 9mal höhere Wirkstoffkonzentration im Freisetzungsmedium als im Falle der Gelatine-Kapsel. Betrachtet man zusätzlich das Freisetzungsprofil der Vcaps-Kapsel wird die starke Verzögerung der Wirkstofffreisetzung zu Beginn des Versuches deutlich. Erst nach ca. 15-20 Minuten waren signifikante Wirkstoffmengen im Freisetzungsmedium messbar. Nachdem das Maximum der Wirkstofffreisetzung von ca. 50% der Dosis erreicht war, bildete sich ein Plateau ohne dass die Präzipitation des Wirkstoffes begann. Dies zeigte sehr deutlich, dass HPMC in der Lage war, das Präzipitieren des Wirkstoffes signifikant zu reduzieren und unter Umständen sogar zu verhindern. Das mit den Vcaps Plus-Kapseln erzielte Freisetzungsprofil war bereits nach 45 Minuten dem aus der Gelatine-Kapsel überlegen. Die beobachtete Überlegenheit der HPMChaltigen Kapseln gegenüber der Gelatine-Kapsel ist auf die Fähigkeit der HPMC zurückzuführen, das Kristallwachstum, welches bei der Präzipitation des Wirkstoffes aus einer übersättigten Lösung stattfindet, zu verhindern. Es wird vermutet, dass das Kristallwachstum durch Adsorption der HPMC an die Kristallkeime verzögert bzw. verhindert wird (Ma 1996).

Die Gegenüberstellung der drei verwendeten Kapselmaterialien konnte klar zeigen, dass die Kombination aus innovativen Kapselmaterialien, Cyclodextrin-Komplexen und einem hydrophilen Polymer nicht nur die initiale Freisetzung von Glibenclamid deutlich steigern konnte, auch die Wirkstoffkonzentration überstieg während des gesamten Freisetzungszeitraumes von 4 Stunden die des binären Komplexes deutlich und könnte somit wahrscheinlich auch zu einer deutlich verbesserten Bioverfügbarkeit des Glibenclamids beitragen.

4.1.8.6 Freisetzung weiterer ternärer und binärer Komplexe aus Vcaps Plus-Kapseln in Blank FeSSIF pH 5,0

Die sehr positiven Beobachtungen aus den Versuchen mit den Vcaps Plus-Kapseln und den beiden Komplexen (Glib-HP- β -CD-KIR und Glib-HP- β -CD) führten dazu, diese Kapseln auch für bereits diskutierte ternäre Komplexe zu verwenden. Zum Einsatz kam der ternäre Komplex aus HP- β -CD und PVP K30.

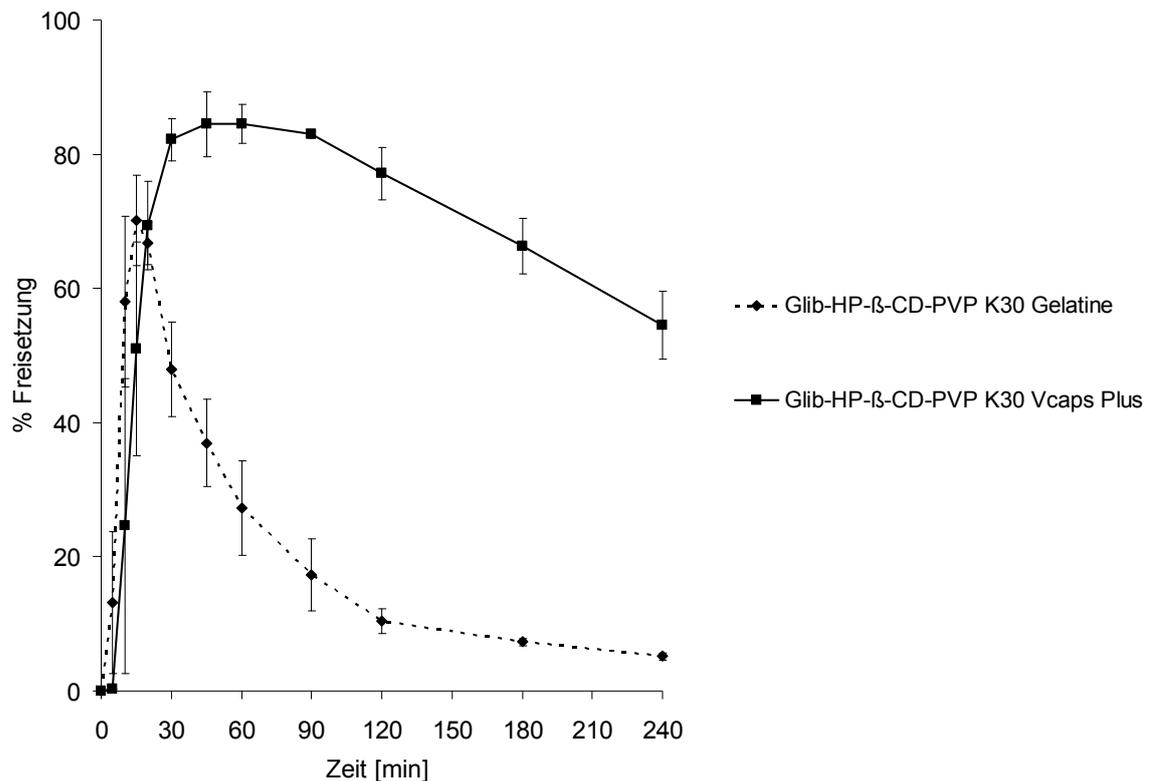


Abbildung 4-27: Freisetzung von Glibenclamid (Glib) aus dem ternären HP- β -CD-PVP K30-Komplex aus Gelatine-Kapseln und Vcaps Plus-Kapseln in Blank FeSSIF pH 5,0; (n=3 \pm Stabw)

In Abbildung 4-27 wird erneut deutlich sichtbar, welchen Einfluss das Kapselmaterial auf das Freisetzungsprofil von Glibenclamid hatte. Es konnte eine deutliche Verbesserung der Wirkstofffreisetzung und gleichzeitig eine Verzögerung der Wirkstoffpräzipitation in Blank FeSSIF erreicht werden.

4.1.9 Einfluss des Polymerzusatzes in ternären Glibenclamid-HP- β -CD-Polymer-Komplexen auf das Auflösungsverhalten von Glibenclamid

Um den Einfluss des Polymerzusatzes in den ternären Glib-HP- β -CD-Polymer-Komplexen auf das Auflösungsverhalten von Glibenclamid zu untersuchen und somit eventuell Optimierungspotential für derartige Komplexe zu finden, wurden neben dem Komplex mit 10% Polymerzusatz weitere Komplexe mit unterschiedlichen Polymerzusätzen hergestellt. Dabei variierte der Polymerzusatz zwischen 5 und 20%, bezogen auf die Gesamtmasse des zugrundeliegenden binären Komplexes aus Glibenclamid und HP- β -CD (siehe Tabelle 4-7). Die Herstellung der Formulierungen mit unterschiedlichen Polymerzusätzen erfolgte mit Hilfe der Gefrier-trocknungs-Methode (siehe Abschnitt 3.3.4).

Tabelle 4-7: Übersicht über ternäre Glibenclamid-HP- β -CD-Polymer-Komplexe unter Verwendung von Kollicoat IR, PVP K30 und PEG 6000 als hydrophile Polymere

Komplex	Verhältnis binärer Komplex : Polymer
Glib-HP- β -CD (1:2)	20 : 1
Glib-HP- β -CD (1:2)	10 : 1
Glib-HP- β -CD (1:2)	5 : 1

Nach der Herstellung der ternären Glibenclamid-Komplexe wurden diese mit Hilfe von Freisetzungsforschungen näher charakterisiert. Das dabei verwendete Freisetzungsmittel war erneut Blank FeSSIF pH 5,0, da sich dieses in den vorangegangenen Versuchen als geeignetes Medium erwiesen hatte, um möglichst schnell aussagekräftige Freisetzungsprofile von unterschiedlichen Formulierungen zu erhalten. Aufgrund der guten Erfahrungen aus den Versuchen mit Vcaps Plus-Kapseln wurde auch deren Einfluss auf das Freisetzungsverhalten der eingesetzten ternären Komplexe in Blank FeSSIF untersucht. Im Folgenden sind die gewonnenen Freisetzungsdaten dieser Versuchsreihe dargestellt.

4.1.9.1 Freisetzung der Glibenclamid-HP- β -CD-Kollocoat IR-Komplexe aus Gelatine- und Vcaps Plus-Kapseln in Blank FeSSIF pH 5,0

Abbildung 4-28 zeigt die Freisetzungsprofile der verschiedenen ternären Glibenclamid-Komplexe unter Verwendung von Kollocoat IR als hydrophiles Polymer.

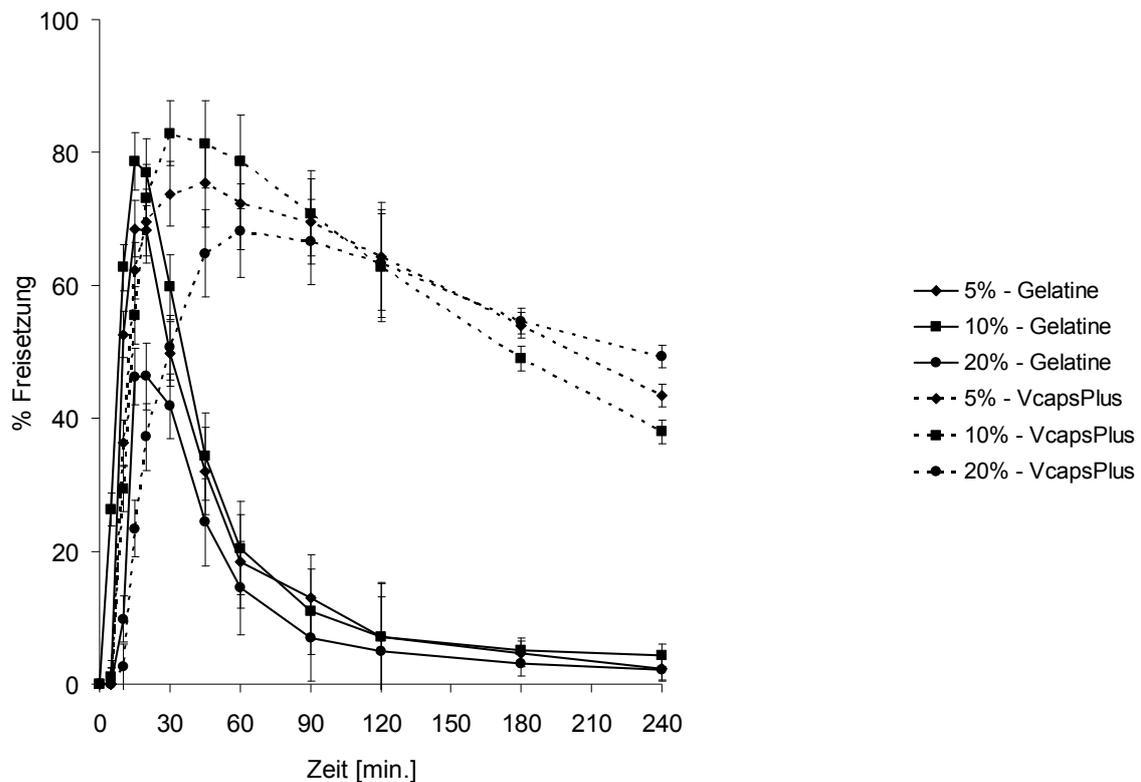


Abbildung 4-28: Freisetzung von Glibenclamid (Glib) aus ternären Kollocoat IR-Komplexen in Gelatine- und Vcaps Plus-Kapseln in Blank FeSSIF pH 5,0; (n=3 \pm Stabw)

Die Freisetzungsprofile aus Hartgelatine-Kapseln zeigten, dass die Formulierung mit einem Kollocoat IR-Zusatz von 10% bezogen auf die Masse des zugrundeliegenden binären Glibenclamid-HP- β -CD-Polymer-Komplexes das höchste Konzentrationsmaximum an Glibenclamid in Blank FeSSIF erzielte, allerdings war in diesem Falle auch die sich anschließende Präzipitation am stärksten. Die niedrigste initiale Wirkstofffreisetzung wurde aus dem Glibenclamid-HP- β -CD-Komplex mit 20% Kollocoat IR-Zusatz erzielt, wobei hier jedoch auch die Präzipitation am geringsten ausfiel. Dass dieser Komplex eine langsamere Wirkstofffreisetzung im Vergleich zu dem 5 bzw. 10%igen Komplexen erzielen würde, war bereits während der Freisetzungsuntersuchung zu erahnen, da beobachtet wurde, dass sich nach dem Öffnen der jeweiligen Kapseln diese Formulierung langsamer auflöste, als die beiden anderen

Formulierungen. Nach 4 Stunden befanden sich die Glibenclamid-Konzentrationen in Blank FeSSIF in allen drei Fällen bei ca. 10% der eingesetzten Dosis.

Die Freisetzungen aus den Vcaps Plus-Kapseln bestätigten die Ergebnisse aus vorangegangenen Untersuchungen (siehe Abschnitt 4.1.8.6). Mit HPMC als Kapselmaterial war es möglich, bezogen auf die Wirkstofffreisetzungen aus den Gelatine-Kapseln, die Maximalkonzentration an Glibenclamid im Freisetzungsmedium um 10 - 20% innerhalb der ersten 60 Minuten des Freisetzungstests zu erhöhen und gleichzeitig das Präzipitieren des Wirkstoffes im Freisetzungsmedium zu minimieren. Dadurch war die Wirkstoffkonzentration nach Testende (4 Stunden) ca. 10mal höher, als jene, welche mit Gelatine-Kapseln generiert werden konnten. Es zeigte sich ebenfalls, dass der höhere Polymeranteil in dem ternären Komplex zu einer langsameren Präzipitation führte und dadurch die die Glibenclamid-Konzentration am Ende der Freisetzung am höchsten war.

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

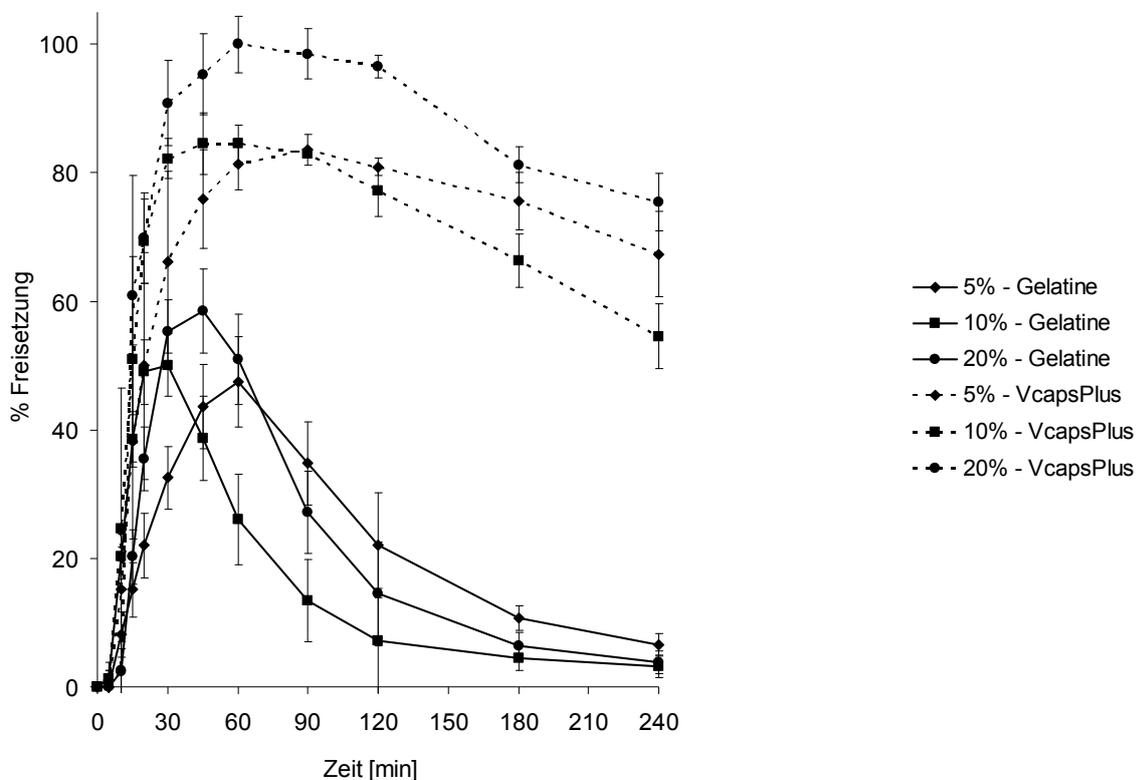


Abbildung 4-29: Freisetzung von Glibenclamid (Glib) aus ternären PVP K30-Komplexen in Gelatine- und Vcaps Plus-Kapseln in Blank FeSSIF pH 5,0; (n=3 \pm Stabw)

Die Wirkstofffreisetzungen der verschiedenen ternären Komplexe mit unterschiedlichen PVP K30-Anteilen aus Gelatine-Kapseln (siehe Abbildung 4-29) wiesen in ihren Profilen Freisetzungmaxima auf, welche im Bereich von 50 – 60% der Dosis lagen.

Der ternäre Komplex mit einem 20%igen PVP K30-Zusatz resultierte temporär in der höchsten Wirkstoffkonzentration im Medium, gefolgt von der stärksten Wirkstoffpräzipitation. Insgesamt konnte nach der Freisetzung aus den drei Formulierungen jedoch kein signifikanter Unterschied in Blank FeSSIF beobachtet werden. Es war lediglich eine leichte Tendenz im Konzentrationsmaximum, aufsteigend von der Formulierung mit dem 5% Polymerzusatz zur Formulierung mit 20% PVP K30-Zusatz erkennbar.

Bei den Freisetzungen der genannten Formulierungen aus Vcaps Plus-Kapseln zeigte sich sowohl eine deutliche Steigerung in der Freisetzungsgeschwindigkeit, als auch im Ausmaß der Wirkstofffreisetzung in Blank FeSSIF. Die Formulierung mit 20% Polymerzusatz erreichte temporär sogar 100% Wirkstofffreisetzung nach 60 Minuten, bevor die Wirkstoffkonzentration innerhalb der nächsten 3 Stunden wieder auf 80% absank. Somit konnte auch in diesem Versuch gezeigt werden, dass eine höhere Polymerkonzentration in der Formulierung zu einer signifikant höheren Wirkstoffkonzentration zum Testende führte.

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

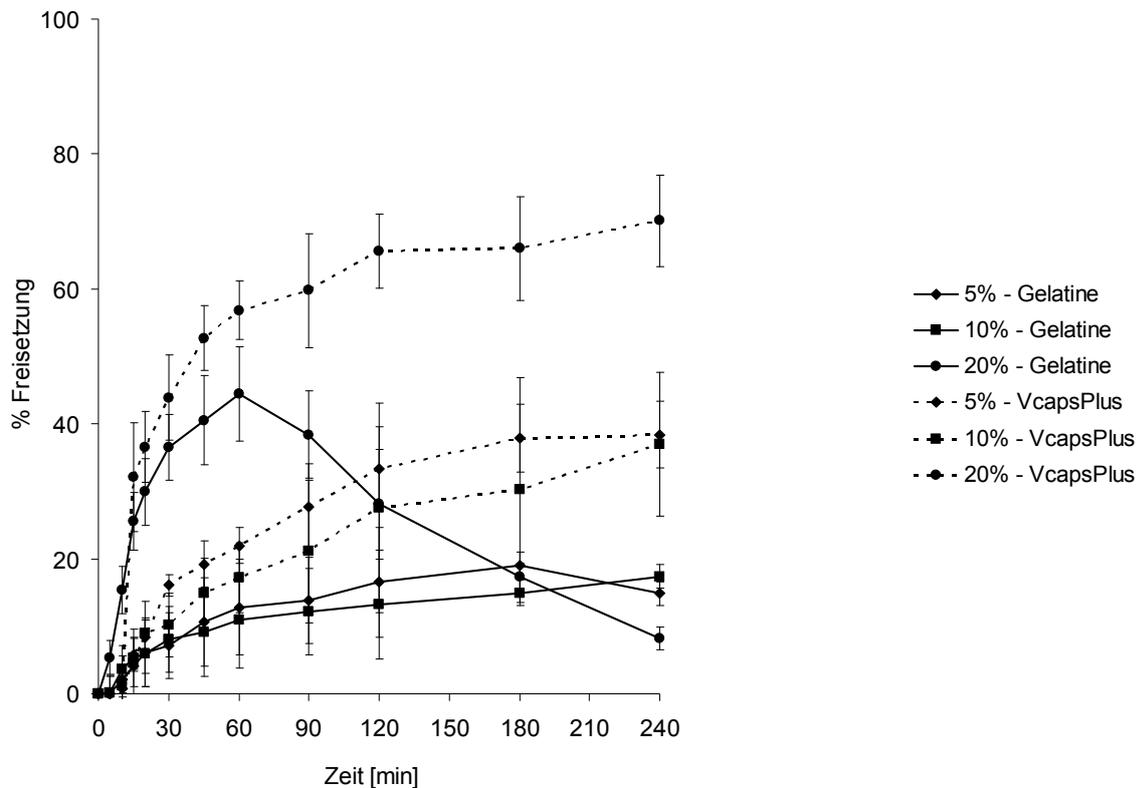


Abbildung 4-30: Freisetzung von Glibenclamid (Glib) aus ternären PEG 6000-Komplexen in Gelatine- und Vcaps Plus-Kapseln in Blank FeSSIF pH 5,0; (n=3 \pm Stabw)

Aus Abbildung 4-30 geht hervor, dass unabhängig vom verwendeten Kapselmaterial das beste Freisetzungsverhalten mit dem ternären Komplex erzielt werden konnte, welcher einen Polymerzusatz von 20% PEG 6000 enthielt. Weiterhin ist auffällig, dass lediglich bei dem ternären Komplex, welcher einen 20%igen Polymerzusatz enthielt und aus der Gelatine-Kapsel freigesetzt wurde, nach einer initialen Wirkstofffreisetzung die Präzipitation des Wirkstoffes zu beobachten war. Bei den anderen Freisetzungsprofilen konnte keine Wirkstoffpräzipitation beobachtet werden. Dies kann u.U. daran liegen, dass es bei den PEGhaltigen Formulierungen nicht zu einer derart hohen initialen Wirkstofffreisetzung kam, wie es bei den zuvor untersuchten Polymeren beobachtet wurde. Wie bereits in den vorangegangenen Freisetzungen deutlich gezeigt werden konnte, waren auch in dieser Versuchsreihe die Vcaps Plus-Kapseln den Gelatine-Kapseln deutlich überlegen.

Durch die Verwendung der neuen Kapselhülle konnte nicht nur das Freisetzungsmaximum bei allen untersuchten Formulierungen signifikant erhöht werden, vielmehr wurde das Präzipitieren des Wirkstoffes nach dessen Freisetzung aus der Darreichungsform nahezu verhindert. Dabei wurde deutlich sichtbar, dass das Präzipitieren des Glibenclamids nach dessen Freisetzung stark von der anwesenden Menge der hydrophilen Polymere war. Es zeigte sich, dass jeweils die Formulierung die höchste Glibenclamid-Konzentration am Testende in Blank FeSSIF aufwies, welche den höchsten Polymerzusatz (20%) enthielt. Diese Ergebnisse bestätigen auch die zuvor getroffenen Annahmen, dass hydrophile Polymere durch Adsorption an die sich bildenden Wirkstoffkristalle deren Wachstum und somit das Präzipitieren verzögern bzw. verhindern können.

Aufgrund der hohen Lipophilie von Glibenclamid wird dessen Bioverfügbarkeit hauptsächlich von der Wirkstofffreisetzung aus der Darreichungsform bestimmt (Pearson 1985). Daher könnten diese Fortschritte bei der Wirkstofffreisetzung eine signifikante Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Glibenclamid und damit eine gesteigerte Wirksamkeit einer vergleichbaren Wirkstoffmenge und somit wiederum eine Reduktion der notwendigen Dosis bedeuten, welche benötigt wird, um einen bestimmten therapeutischen Effekt zu erzielen.

4.1.9.4 Freisetzung von Glib-HP- β -CD-KIR 10% aus Gelatine- und Vcaps Plus-Kapseln

Da die PEG 6000-Formulierungen im Vergleich zu den beiden anderen Polymeren die geringsten Freisetzungsraten aufzeigte, wurde entschieden, lediglich die beiden anderen ternären Komplexe (KIR 10% und PVP K30 20%) in allen Medien freizusetzen. Damit sollte untersucht werden, wie das Verhalten dieser Formulierungen im gesamten Gastrointestinaltrakt aussehen könnte. Die beiden Formulierungen wurden dafür sowohl aus Gelatine-Kapseln sowie aus Vcaps Plus-Kapseln freigesetzt.

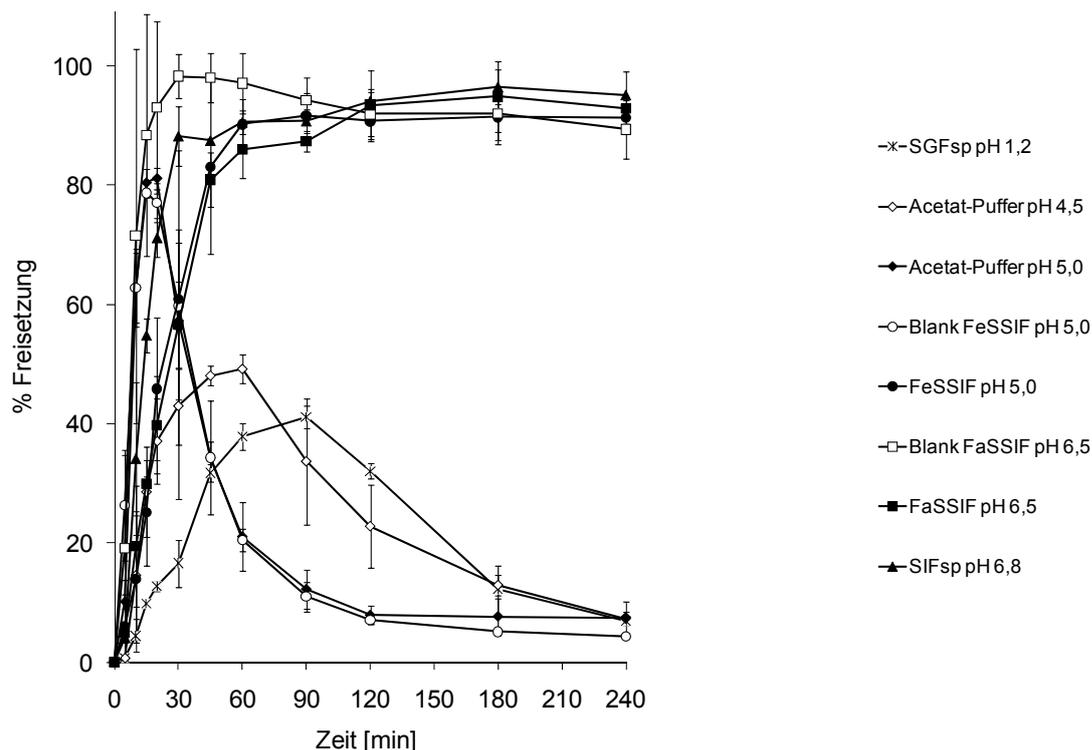


Abbildung 4-31: Freisetzung von Glib-HP-β-CD-KIR 10% aus Gelatine-Kapseln in compendialen und biorelevanten Medien; (n=3 ±Stabw)

Abbildung 4-31 stellt die Freisetzungsprofile der Glib-HP-β-CD-KIR 10%-Formulierung aus Gelatine-Kapseln dar. Der Einfluss des Taurocholates und des Lecithins wurde besonders im direkten Vergleich zwischen Blank FeSSIF und FeSSIF deutlich. Während in Blank FeSSIF aufgrund des ungünstigen pH-Wertes die Wirkstoffkonzentration im Medium nach 30 Minuten ihren Maximalwert (80%) erreichte und anschließend innerhalb von 60 Minuten auf unter 5% der Dosis abfiel, blieb sie hingegen in FeSSIF vollständig und bis zum Ende des Versuches konstant. Der Grund dafür war das Vorhandensein von natürlichen Emulgatoren in FeSSIF, welche durch Solubilisierung des Wirkstoffes das Ausfallen des bereits in Lösung befindlichen Wirkstoffes verhinderten. In Blank FeSSIF betrug die Löslichkeit von Glibenclamid in Form der Glib-HP-β-CD-KIR 10%-Formulierung lediglich 0,29 mg/ml, was einer Freisetzung von ca. 8.3% der eingesetzten Dosis von 3,5 mg entsprach. Dieser Wert korreliert sehr gut mit den 4 Stunden-Daten aus den Freisetzungsuntersuchungen. Diese Beobachtung bestätigte auch die vorherige Annahme, dass die vergleichsweise niedrige gemessene Glibenclamid-Konzentration in den Löslichkeitsuntersuchungen auf die Dauer des Versuches zurückzuführen war. Denn

wie vermutet wurde, entstand innerhalb sehr kurzer Zeit eine instabile Übersättigung des Blank FeSSIFs mit Glibenclamid, welche anschließend wieder ausfiel. In Blank FaSSIF und FaSSIF erreichte die Freisetzung innerhalb 30 Minuten die 100% Marke und fiel auch nicht wieder ab, was auch auf das Vorhandensein der Gallensalze in FaSSIF und zusätzlich auf die günstigeren pH-Werte zurück zuführen war. Der Freisetzungunterschied, welcher bei Euglucon N zwischen Blank FaSSIF (ca. 30%) und FaSSIF (ca. 55%) beobachtet wurde, konnte mit dieser Formulierung nicht beobachtet werden. Im Hinblick auf die Bioverfügbarkeit von Glibenclamid, bedeutet dies für die Formulierung, dass bereits im nüchternen Zustand als auch im postprandialen Zustand ein vollständiges Auflösen der gesamten Dosis im Dünndarm möglich ist.

Die guten Freisetzungsergebnisse mit den Vcaps Plus-Kapseln (siehe Abbildung 4-28) in Blank FeSSIF sollten nun ebenfalls in allen Freisetzungsmethoden überprüft werden.

In der nachfolgenden Abbildung 4-32 sind die Ergebnisse aus den Untersuchungen mit Vcaps Plus-Kapseln dargestellt, dabei sollte herausgefunden werden, ob die HPMC-Kapseln auch in weiteren Medien in der Lage waren, die beobachtete Präzipitation von Glibenclamid in Freisetzungsmethoden unterhalb des pKs-Wertes zu verhindern.

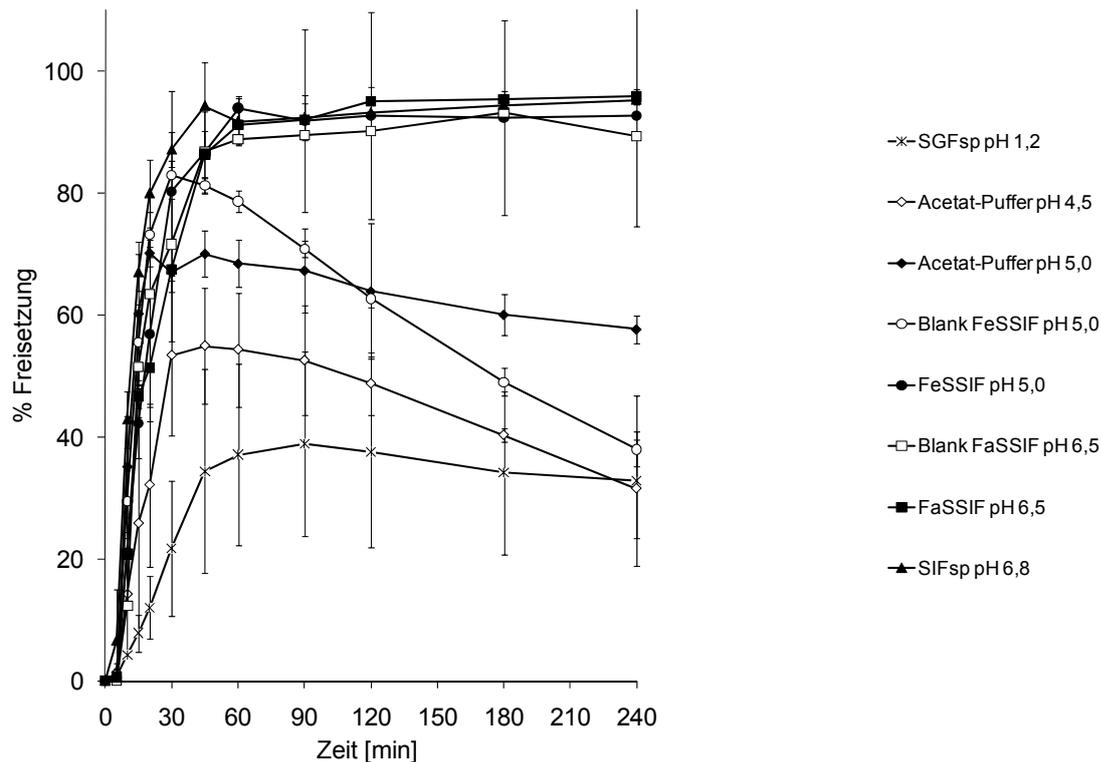


Abbildung 4-32: Freisetzung von Glib-HP-β-CD-KIR 10% aus Vcaps Plus-Kapseln in compendialen und biorelevanten Medien; (n=3 ±Stabw)

Abbildung 4-32 zeigt deutlich, dass durch den Einsatz der Vcaps Plus-Kapseln das Präzipitieren des Wirkstoffes nach dessen Freisetzung in Medien mit einem pH-Wert $\leq 5,0$ und ohne Zusatz von Gallensalzen deutlich reduziert werden konnte. Die aus HPMC bestehenden Vcaps Plus-Kapseln fungierten in allen verwendeten Medien als Präzipitationsinhibitoren. Außerdem konnte die zuvor bei Verwendung einer Gelatine-Kapsel beobachtete Präzipitation von Glibenclamid in SGFsp verhindert werden (siehe Abbildung 4-31). In Medien mit pH-Werten oberhalb des pKs-Wertes von Glibenclamid bzw. unter Verwendung von Gallensalzen wurde analog zu den Freisetzung aus Gelatine-Kapseln auch sehr rasch das 100% Level erreicht.

4.1.9.5 Freisetzung von Glib-HP- β -CD-PVP20% aus Gelatine- und Vcaps Plus-Kapseln

Derselbe Versuch, welcher mit der Kollicoat IR-Formulierung unternommen wurde, wurde auch mit der PVP K30-Formulierung durchgeführt. Der Zusatz von 20% PVP K30 bezogen auf die Gesamtmasse des binären Glibenclamid-HP- β -CD-Komplexes, hatte bereits in Blank FeSSIF pH 5,0 und im Acetat-Puffer pH 5,0 zu einer deutlichen Verbesserung der Wirkstofffreisetzung geführt. Nun sollte untersucht werden, ob analog zu dem ternären Komplex mit 10%igem Kollicoat-IR-Zusatz, ebenfalls der ternäre Komplex mit einem 20%igen PVP K30-Zusatz zu ähnlich guten Freisetzungsergebnissen in den übrigen Medien führen würde.

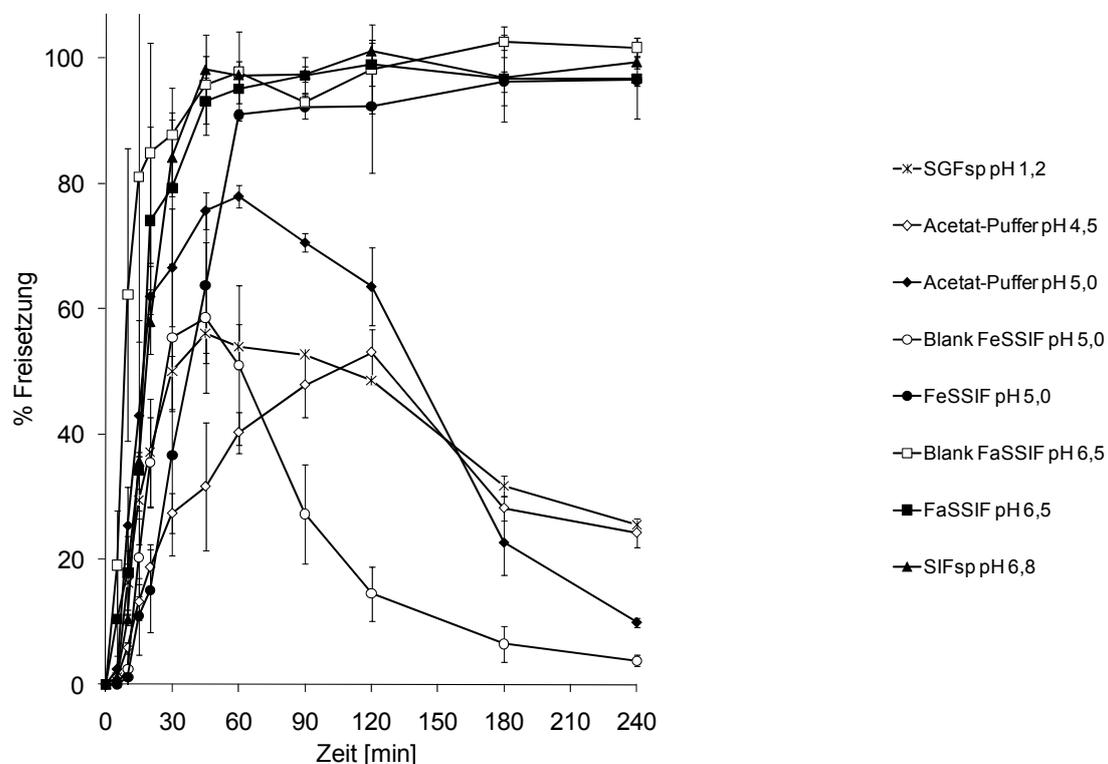


Abbildung 4-33: Freisetzung von Glib-HP- β -CD-PVP20% aus Gelatine-Kapseln in compendialen und biorelevanten Medien; (n=3 \pm Stabw)

Ähnlich wie der Einsatz von Kollicoat IR, war auch mit PVP K30 als Zusatz zu einem binären Glib-HP- β -CD-Komplex eine deutliche Steigerung der Wirkstofffreisetzung in allen Medien erkennbar (siehe Abbildung 4-33). Nicht nur in den Medien mit einem pH-Wert deutlich oberhalb des pKs-Wertes, sondern auch in SGFsp pH 1,2 war eine enorme

Steigerung der Wirkstofffreisetzung im Vergleich zur kristallinen Reinsubstanz bzw. zum Handelspräparat sichtbar.

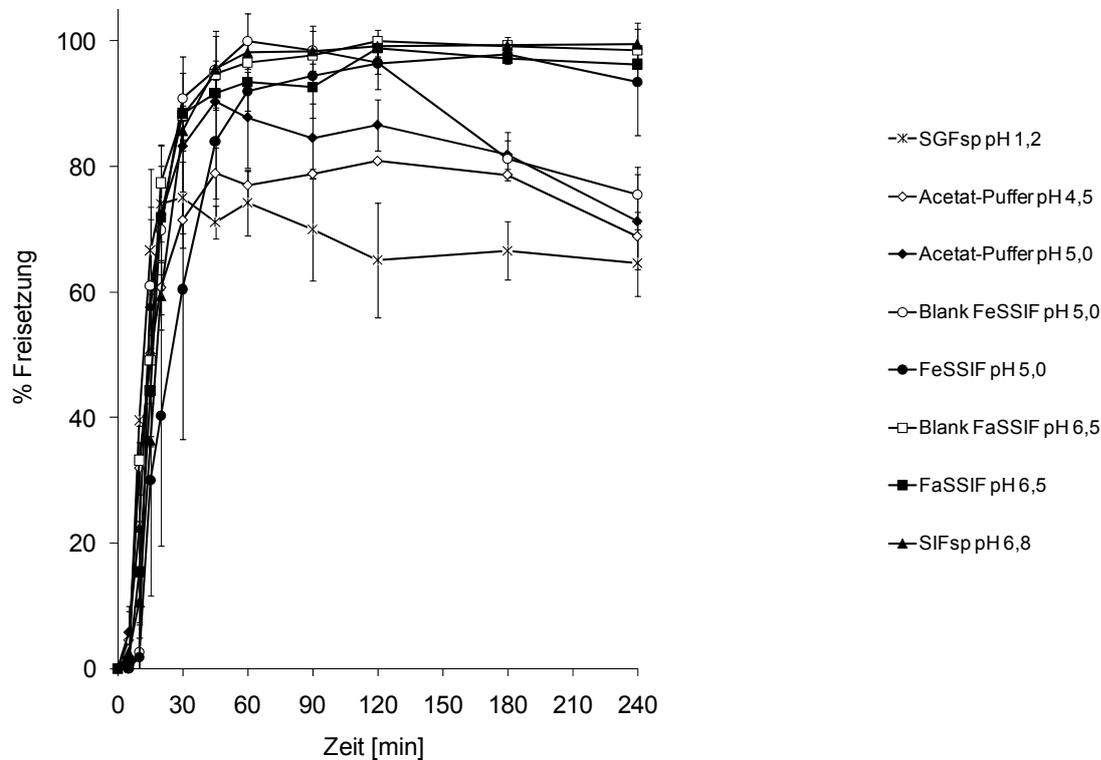


Abbildung 4-34: Freisetzung von Glib-HP-β-CD-PVP20% aus Vcaps Plus-Kapseln in compendialen und biorelevanten Medien; (n=3 ±Stabw)

Die Wirkstofffreisetzung konnte, wie in Abbildung 4-34 zu sehen ist, durch den Einsatz von Vcaps Plus-Kapseln noch einmal deutlich erhöht werden. Da PVP K30 selbst präzipitationsinhibierende Eigenschaften besaß, addierte sich dieser Effekt zu dem der HPMC aus den Vcaps Plus-Kapseln. In Medien mit einem pH-Wert $\leq 5,0$ und ohne Zusatz von Gallensalzen konnte die Wirkstoff-Präzipitation deutlich reduziert werden. In Medien mit pH-Werten oberhalb von 5,0 und in FeSSIF konnte analog zu den Gelatine-Kapseln auch mit den Vcaps Plus-Kapseln eine nahezu 100%ige Wirkstofffreisetzung erzielt werden. Selbst in SGFsp pH 1,2 erreichte man so unter Verwendung der Vcaps Plus-Kapseln eine Freisetzung von 70% der Dosis. Die hier erzielten Glibenclamid-Konzentrationen konnten bei dem Handelspräparat selbst in SIFsp pH 6,8, dem für die Wirkstofffreisetzung günstigsten Medium für Glibenclamid nicht erreicht werden.

Die Ergebnisse der Versuchsreihe mit Glibenclamid als Modellwirkstoff konnten deutlich zeigen, dass eine Methode entwickelt wurde, mit welcher zum Einen die Wirkstofffreisetzung von Glibenclamid im Vergleich zur kristallinen Reinsubstanz und auch im Vergleich zum Handelspräparat deutlich gesteigert werden konnte und zum Anderen neben einer raschen initialen Wirkstofffreisetzung das Präzipitieren des Wirkstoffes verhindert werden konnte, was zu einer deutlich höheren Wirkstoffkonzentration in den jeweiligen Freisetzungsmedien führte. Anhand der in diesem Kapitel beschriebenen Entwicklung einer Formulierung aus Glibenclamid, HP- β -CD und verschiedenen hydrophilen Polymeren, welche das Ziel hatte, das Auflösungsverhalten von Glibenclamid zu verbessern, konnte gezeigt werden, wie komplex dieser Prozess ist. Mit Hilfe verschiedener *in vitro* Untersuchungen war es möglich verschiedene Hilfsstoffe gezielt zu einer Formulierung zusammenzufügen, um in möglichst allen verwendeten Testmedien eine möglichst rasche und vollständige Glibenclamidfreisetzung zu erzielen. Erst die Kombination aus geeigneter Herstellungsmethode und verschiedenen Einzelkomponenten, welche jeweils unterschiedliche Funktionen in einer oralen Darreichungsform erfüllen, machte es möglich, das Auflösungsverhalten von Glibenclamid zu verbessern und die zunächst beobachtete Präzipitation zu minimieren. Die entwickelten Formulierungen könnten einen großen Benefit für das *in vivo* Verhalten von Glibenclamid mit sich bringen. Gerade im Hinblick auf das deutlich verbesserte Freisetzungsverhalten in allen untersuchten Medien und die bekanntlich gute Permeabilität dieser BCS-Klasse II Substanz könnte zu einer deutlichen Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit führen. Mit Hilfe der ternären Komplexe war es ebenfalls möglich, zuvor bei der Freisetzung von Euglucon N beobachtete Nahrungsmiteleinflüsse zu eliminieren. Da diese Formulierung nun unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden könnte, erhöht sich somit ebenfalls die Patient compliance.

Die nächsten Schritte dieser Arbeit beinhalteten den Versuch, die mit Glibenclamid erarbeiteten Methoden zur Verbesserung des *in vitro* Verhaltens auf strukturell ähnliche, aber in ihren physikochemischen Eigenschaften unterschiedliche Substanzen zu übertragen. Glipizid und Glimepirid wurden als weitere Modellsubstanzen ausgewählt. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit der beiden Substanzen zu Glibenclamid, wurden für die Komplexierungen von Glipizid und Glimepirid mit HP- β -CD ebenfalls 1:2 Komplexe untersucht. Um möglichst schnell aussagekräftige Ergebnisse in Bezug auf das

in vitro Freisetzungverhalten der entwickelten Formulierungen zu bekommen, wurde analog zu Glibenclamid ein Screening-Verfahren angewandt.

Die Ergebnisse aus den Versuchen zur Übertragung der Erkenntnisse von Glibenclamid auf Glipizid und Glimpirid sind in den nachfolgenden Kapiteln dargestellt.

4.2 Glipizid (Glip)

In diesem Kapitel wird der Transfer der Glibenclamid-Formulierungs-Methode auf Glipizid dargestellt. Hierfür wurde das HP- β -CD-Derivat ausgewählt, da es den größten positiven Einfluss auf die Löslichkeit und die Wirkstofffreisetzung von Glibenclamid hatte. Ein binärer Glip-HP- β -CD-Komplex sollte hergestellt werden und dessen Amorphizität/Kristallinität, Löslichkeit und Wirkstofffreisetzung charakterisiert werden. Das Ziel war es, eine 100%ige Wirkstofffreisetzung von Glipizid in möglichst allen verwendeten Freisetzungsmedien zu erreichen. Sollte dieser erste Schritt nicht zum gewünschten Ergebnis führen, sollte in einem weiteren Schritt versucht werden, die erfolgreichste ternäre Formulierung aus den Glibenclamid-Formulierungen auf Glipizid zu übertragen. Im Folgenden sind die Ergebnisse aus den Formulierungsarbeiten mit Glipizid dargestellt.

4.2.1 Zusammensetzung und Wirkstoffgehalt der Glipizid Formulierungen

Bei Glibenclamid wurden die besten Ergebnisse mit HP- β -CD und M- β -CD gegenüber der kristallinen Reinsubstanz und des Handelspräparates erreicht. Aufgrund der zum Teil toxischen Eigenschaften dieses Methyl-Derivates (Stella and He 2008) wurde jedoch in weiteren Versuchen auf dessen Einsatz verzichtet. Vergleicht man die Molekülstruktur von Glipizid mit der von Glibenclamid, so fällt die Ähnlichkeit der beiden Sulfonylharnstoffe auf. Aus diesem Grund wurde analog zu Glibenclamid ein binärer Glipizid-HP- β -CD-Komplex im molaren Verhältnis von 1:2 (Glipizid:HP- β -CD) hergestellt.

Für die folgenden Versuche wurde eine Einzeldosis von 5 mg Glipizid verwendet, welche der Dosis einer handelsüblichen Tablette des Präparates Luditec 5 mg entspricht, verwendet. Für die Herstellung eines binären Glipizid-HP- β -CD-Komplexes wurde die gleiche Methode wie für Glibenclamid (siehe Abschnitt 3.3.1) verwendet.

Der Gehalt an Glipizid in dieser Formulierung (14,8%) wurde mit Hilfe der HPLC bestimmt.

Eine physikalische Mischung aus Glipizid und HP- β -CD wurde als Vergleichspräparat durch einfaches Verreiben mittels Mörser und Pistill hergestellt.

4.2.2 DSC-Thermogramme der Glipizid-Formulierungen

Analog zu den Glibenclamid-Versuchen wurde reines kristallines Glipizid, der HP- β -CD Komplex und die physikalische Mischung aus Glipizid und HP- β -CD mit Hilfe der DSC untersucht.

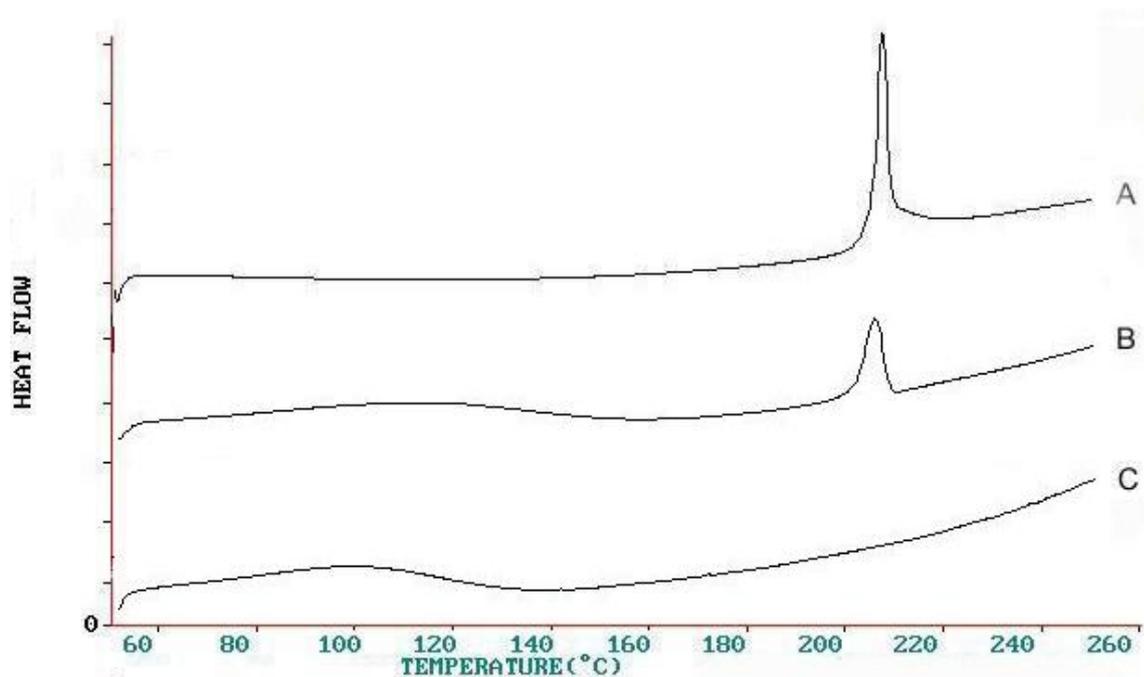


Abbildung 4-35: DSC-Thermogramme von Glipizid (A), dessen physikalischen Mischungen: Glip-HP- β -CD (B) und dessen binärer Komplex: Glip-HP- β -CD (1:2) (C)

Abbildung 4-35 zeigt das Thermogramm der kristallinen Reinsubstanz (A), sowie das der physikalischen Mischung aus Glipizid und HP- β -CD (B) und des Glip-HP- β -CD-Komplexes (C). Der im Thermogramm der Reinsubstanz (A) auftretende endotherme Peak bei ca. 210°C entsprach dem Schmelzpunkt von Glipizid. Das Thermogramm der physikalischen Mischung enthielt im Schmelzbereich von Glipizid ebenfalls einen endothermen Peak, welcher indiziert, dass der Wirkstoff hier zumindest teilweise in kristalliner Form vorlag. Im Gegensatz zu dem Thermogramm der physikalischen Mischung, zeigte das Thermogramm des binären Glip-HP- β -CD-Komplexes keinen

endothernen Peak, was auf eine Umwandlung des Glipizids in eine amorphe Form durch die Komplexbildung hinweist.

4.2.3 Bestimmung der Löslichkeit von Glipizid

In Abbildung 4-36 sind die Ergebnisse der Löslichkeitsuntersuchungen des binären Glip-HP- β -CD-Komplexes und die der Reinsubstanz halblogarithmisch dargestellt.

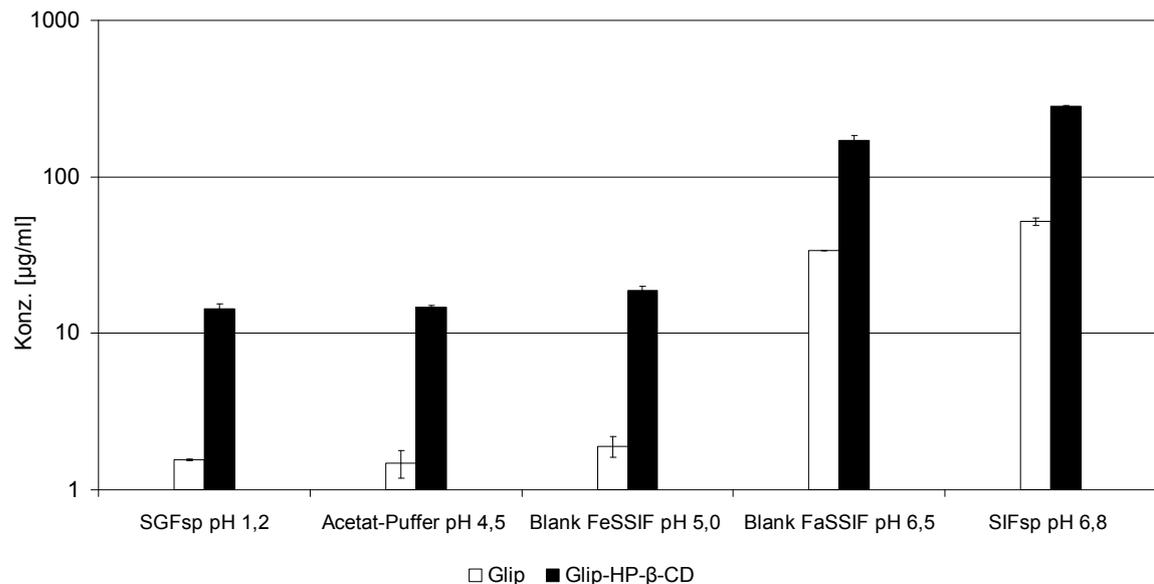


Abbildung 4-36: Löslichkeit von Glipizid und Glip-HP- β -CD (1:2) in den angegebenen Medien bei $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$; ($n=3 \pm \text{Stabw}$)

Eine starke Löslichkeitsverbesserung von Glipizid durch den Einsatz von HP- β -CD ist zu erkennen. Im Gegensatz zu Glibenclamid besaß Glipizid bereits in Medien mit pH-Werten, die deutlich unterhalb des pKs-Wertes der Substanz lagen (SGFsp pH 1,2; Acetat-Puffer pH 4,5; Blank FeSSIF pH 5,0) eine gewisse intrinsische Löslichkeit. Durch die Formulierungsarbeit mit HP- β -CD konnte die Löslichkeit des Wirkstoffes jedoch noch deutlich gesteigert werden. Zum Teil wurde die Löslichkeit um fast das 10fache gesteigert.

4.2.4 Bestimmung der Komplexbildungskonstante von Glipizid und HP- β -CD

Um genauere Auskünfte über die Komplexbildung zwischen Glipizid und HP- β -CD zu erlangen, wurde die Komplexbildungskonstante, bestimmt. Für die

Löslichkeitsuntersuchungen wurden die gelösten Glipizid-Konzentrationen, welche bei einer entsprechend zugesetzten HP- β -CD-Konzentration bestimmt wurde, grafisch dargestellt (siehe Abbildung 4-37). Dabei handelt es sich um eine Gleichgewichtsreaktion zwischen der intrinsischen Löslichkeit von Glipizid und dem durch die Zugabe von verschiedenen Konzentrationen HP- β -CD zusätzlich in Lösung gebrachtes Glipizid.

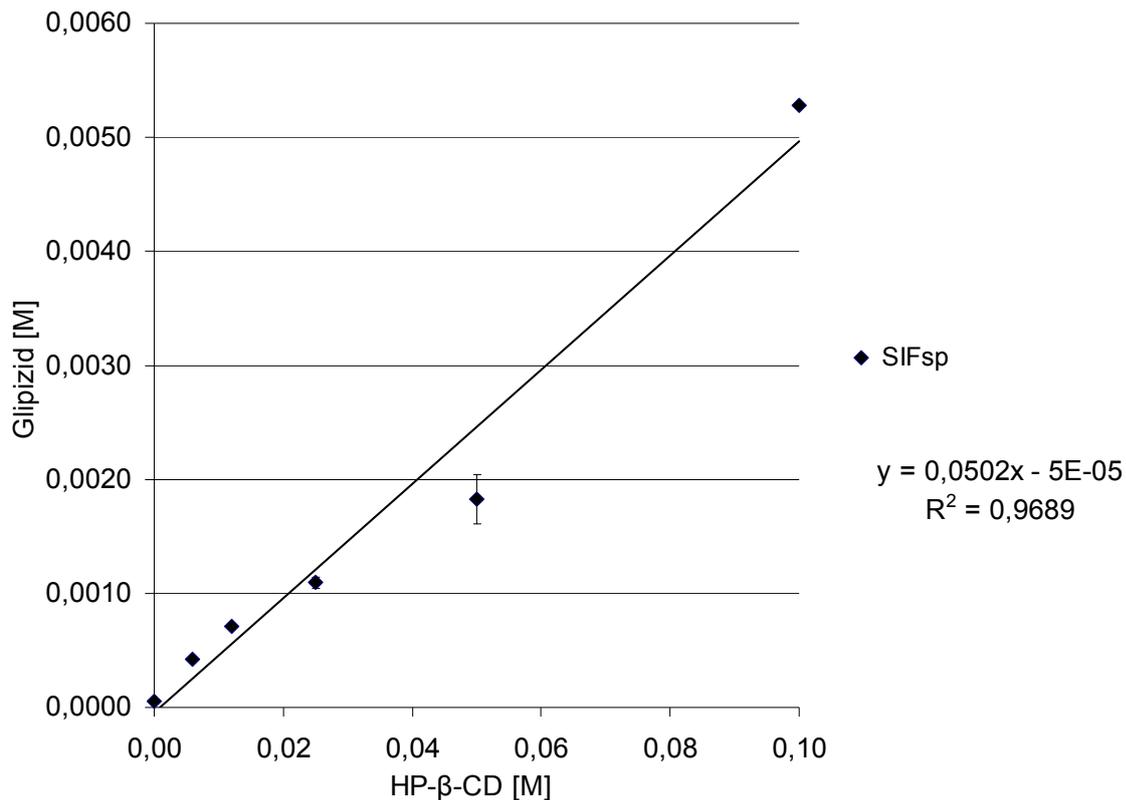


Abbildung 4-37: Löslichkeits-Diagramm von Glipizid in SIFsp pH 6,8; (n=3 \pm Stabw)

Zu sehen ist, dass die Löslichkeit von Glipizid linear mit der Konzentration von HP- β -CD gesteigert wurde.

Die Ergebnisse aus den Löslichkeitsversuchen mit Glipizid ergaben einen Glipizid-Konzentrationsverlauf vom A_L -Typ, welcher darauf hindeutete, dass zwischen Glipizid und HP- β -CD ausschließlich ein Komplex im molaren Verhältnis von 1:1 gebildet wurde. Nach der Theorie von Higuchi und Connors lag somit ein Wirts-Gast-Verhältnis von 1:1 (Mol:Mol) vor. Aus den Ergebnissen der Versuche zur Bestimmung der Komplexbildungskonstante mit Glibenclamid und HP- β -CD ergab sich ein Kurvenverlauf

vom A_p-Typ (siehe Abbildung 4-8), welcher nach Higuchi und Connors darauf hinwies, dass sowohl 1:1, wie auch 1:2 Komplexe zwischen Glibenclamid und HP-β-CD gebildet wurden. Aufgrund der starken strukturellen Ähnlichkeit der Sulfonylharnstoffe, wurde darauf geschlossen, dass auch Glipizid mit HP-β-CD sowohl 1:1, wie auch 1:2 Komplexe eingehen würde. Die Komplexbildungskonstante ($K_{1:1}$) für Glipizid wurde aus der Steigung der Geraden und dem Wert für den y-Abschnitt und betrug $908,5 \text{ M}^{-1}$.

Aus diesem Grund wurde ein 1:1 Komplex aus Glipizid und HP-β-CD hergestellt und für die weiteren Untersuchungen eingesetzt. Der Wirkstoffgehalt dieses Komplexes betrug 21,4%.

4.2.5 DSC-Thermogramme der Glipizid-Formulierungen (1:1)

Analog zu dem binären Glip-HP-β-CD-Komplex (1:2) wurde der binäre 1:1 Komplex ebenfalls mittels DSC auf kristalline Wirkstoffanteile untersucht. Das dabei erhaltene Thermogramm ist in Abbildung 4-38 dargestellt.

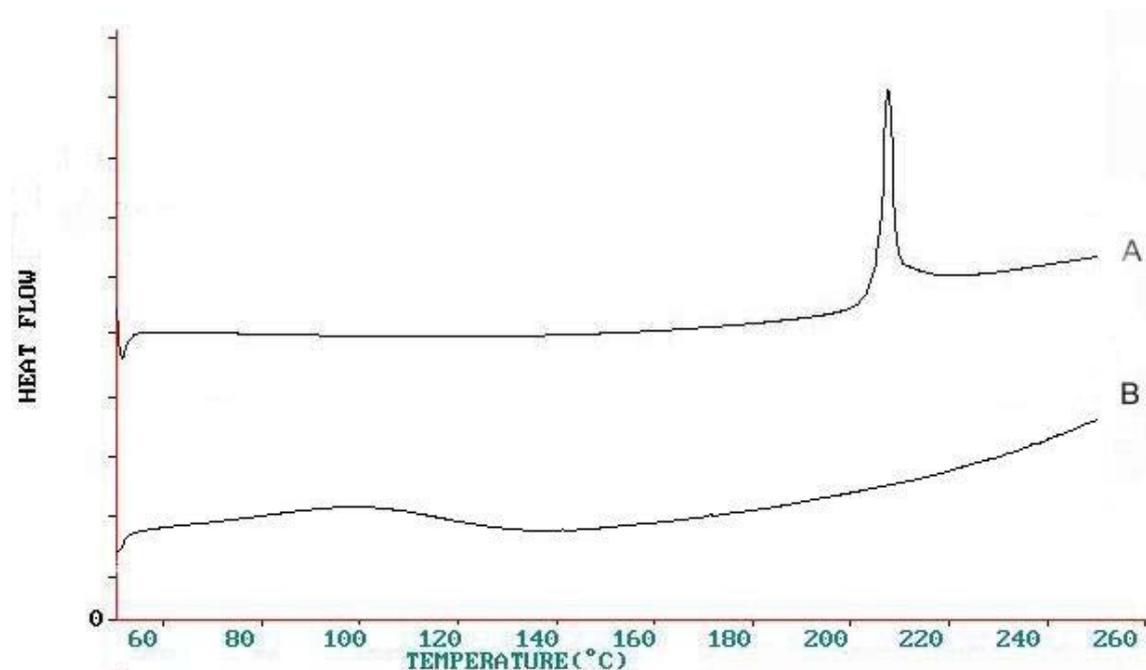


Abbildung 4-38: DSC-Thermogramme von Glipizid (A) und dessen binärer Komplex: Glip-HP-β-CD (1:1) (B)

Das nicht Vorhandensein eines endothermen Peaks im Thermogramm „B“ der Abbildung 4-38 weist darauf hin, dass der Wirkstoff in der Formulierung überwiegend in amorpher Form vorlag.

4.2.6 Freisetzungsuntersuchungen Glipizid

Das Freisetzungsverhalten wurde unter der kristallinen Reinsubstanz, des kommerziell erhältlichen Präparates (Luditec 5 mg) und verschiedenen Formulierungen verglichen.

4.2.6.1 Glipizid als Reinsubstanz

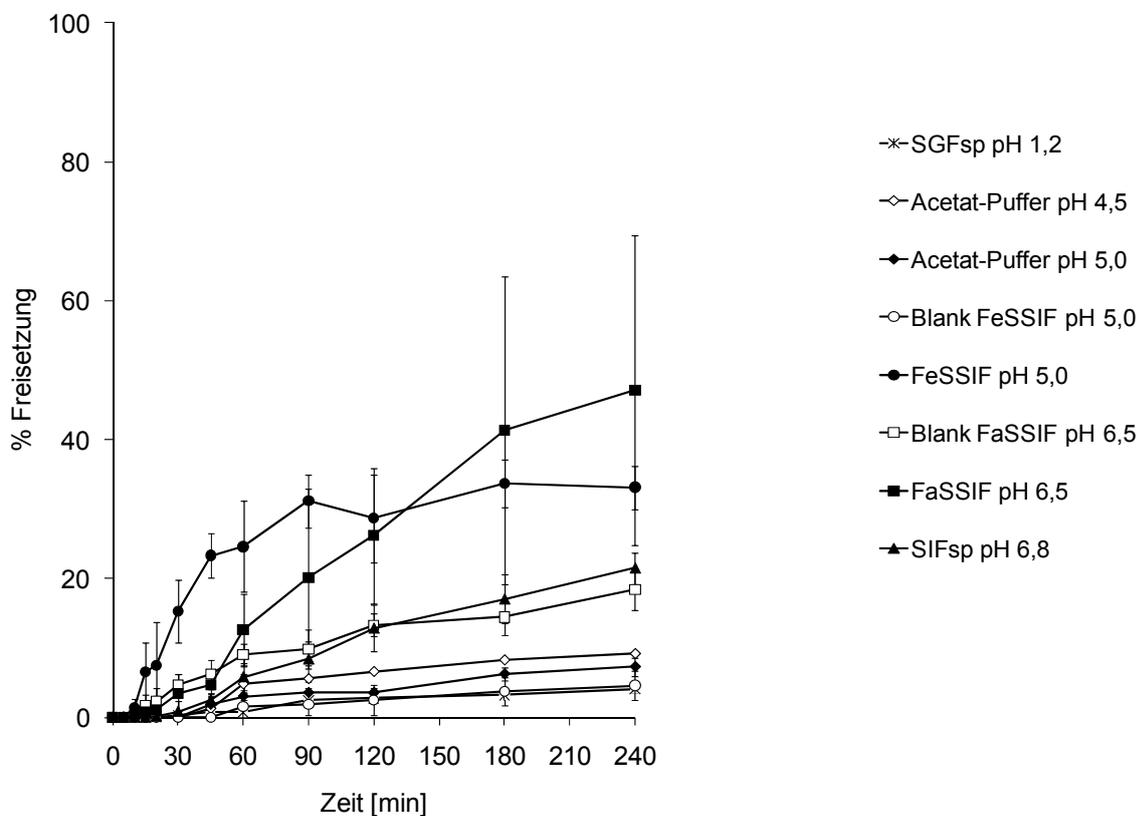


Abbildung 4-39: Freisetzung von Glipizid (Glip) – reiner Arzneistoff 5 mg aus einer Gelatine-Kapsel in compendialen und biorelevanten Medien; (n=3 ±Stabw)

Wie aus den Löslichkeitsuntersuchungen zu erwarten war, war die Freisetzung von Glipizid stark pH-abhängig. In allen Medien mit einem pH-Wert unterhalb des pKs-Wertes von Glipizid betrug die Freisetzung des Wirkstoffes weniger als 10% der Dosis

von 5 mg (siehe Abbildung 4-39). Weiterhin konnten Gallen-Komponenten, welche in FeSSIF und FaSSIF enthalten waren, eine deutliche Verbesserung der Wirkstofffreisetzung der Reinsubstanz erzielen. Eine maximale Glipizidfreisetzung von ca. 48% der Dosis in FaSSIF pH 6,5 nach einer Testdauer von 4 Stunden konnte jedoch nicht zufriedenstellend sein, da das Ziel, eine 100%ige Wirkstofffreisetzung in möglichst allen untersuchten Medien zu generieren deutlich unterschritten wurde.

4.2.6.2 Luditec 5 mg

In diesem Abschnitt werden die Freisetzungsergebnisse, welche mit dem Handelspräparat Luditec erzielt wurden, dargestellt (siehe Abbildung 4-40).

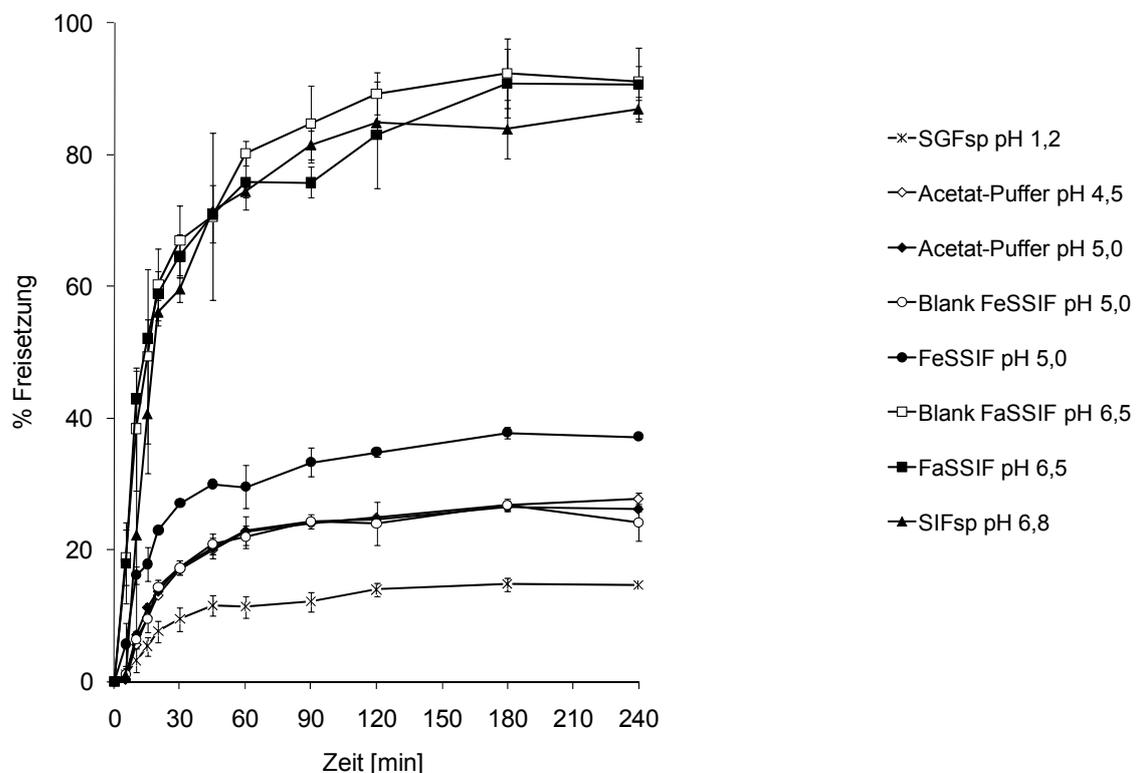


Abbildung 4-40: Freisetzung von Glipizid aus Luditec 5 mg in compendialen und biorelevanten Medien; (n=3 ±Stabw)

In einem direkten Vergleich mit den Freisetzungprofilen des reinen Arzneistoffs (siehe Abbildung 4-39) wird bereits eine deutliche Steigerung der Wirkstoffkonzentration in den jeweiligen Freisetzungsmitteln sichtbar. In dieser Grafik wird die pH abhängige Löslichkeit besonders deutlich. In Freisetzungsmitteln mit einem pH-Wert < pKs-Wert von Glipizid (5,9) erreichte die Wirkstofffreisetzung maximal 40% der Dosis, während

diese in Medien mit einem pH-Wert oberhalb des pKs-Wertes von Glipizid eine Freisetzung von über 80% der Dosis erzielte. Bereits mit dem leichten Überschreiten des pKs-Wertes in Blank FaSSIF, FaSSIF und SIFsp wurde eine 80-90%ige Wirkstofffreisetzung erzielt.

4.2.6.3 Freisetzung der physikalischen Mischung

Abbildung 4-41 zeigt die Freisetzung von Glipizid aus der binären physikalischen Mischung in SIFsp pH 6,8. Dieses Freisetzungsmedium wurde gewählt, da die Löslichkeit von Glipizid in diesem Medium am höchsten war und hier somit die beste Freisetzung zu erwarten war.

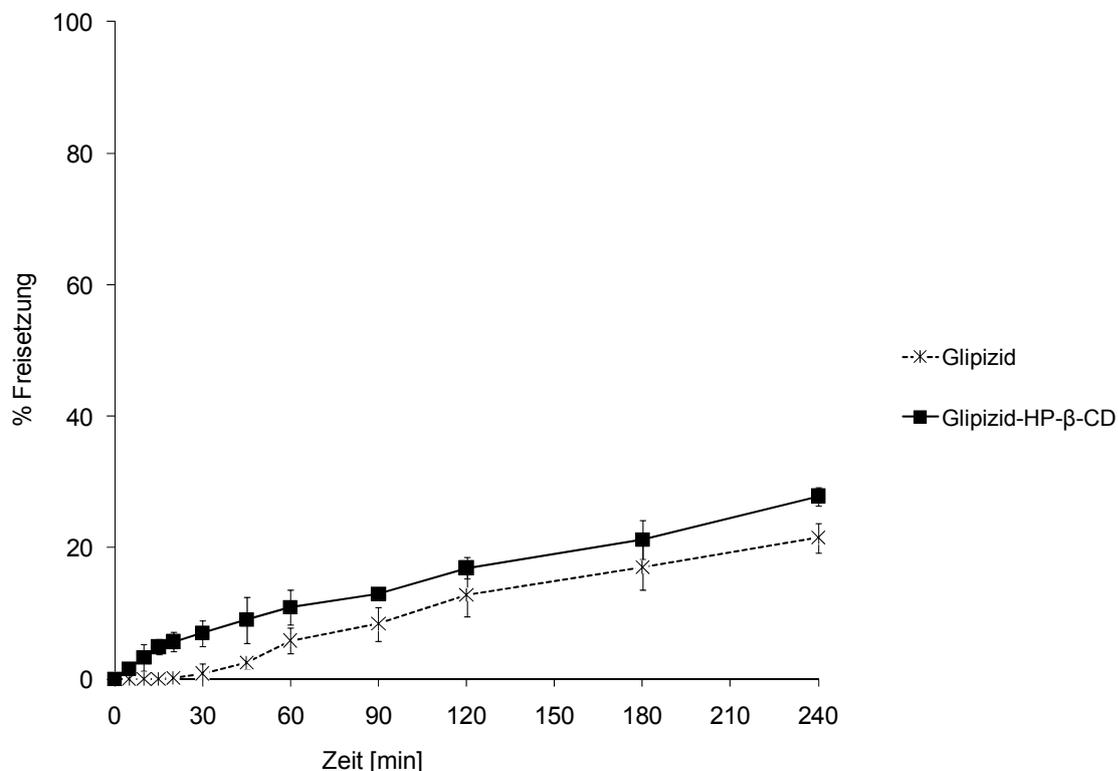


Abbildung 4-41: Freisetzung der physikalischen Mischung aus Glipizid und HP-β-CD und Glipizid – reiner Arzneistoff in SIFsp pH 6,8; (n=3 ±Stabw)

Wie aus Abbildung 4-41 ersichtlich ist, war zwar ein Einfluss des Cyclodextrins auf die Wirkstofffreisetzung vorhanden, da das Freisetzungsprofil der physikalischen Mischung zu jedem Zeitpunkt während des Freisetzungsversuches über dem des reinen Wirkstoffes lag. Dieser Effekt hielt sich jedoch auch nach 4 Stunden deutlich in Grenzen und führte

selbst in dem für die Freisetzung günstigsten Medium nicht zu einer deutlichen Freisetzungssteigerung.

4.2.6.4 Wirkstofffreisetzung aus einem binären Glipizid-HP- β -CD-Komplex (1:1 mit CD-Überschuss)

Die Ergebnisse aus der Bestimmung der Komplexbildungskonstanten haben gezeigt, dass Glipizid lediglich 1:1 Komplexe mit HP- β -CD bildete. Da zunächst angenommen wurde, dass Glipizid analog zu Glibenclamid auch 1:2 Komplexe mit HP- β -CD bilden würde, wurde folglich eine zu hohe Menge HP- β -CD bei der Herstellung eingesetzt, so dass in diesem Falle ein 1:1 Komplex aus Glipizid mit HP- β -CD mit einem Überschuss an HP- β -CD vorlag.

In Abbildung 4-42 ist die Versuchsreihe, bei der der binäre Komplex aus Glipizid und HP- β -CD (1:1) mit CD-Überschuss in allen relevanten Freisetzungsmidien freigesetzt wurde, dargestellt.

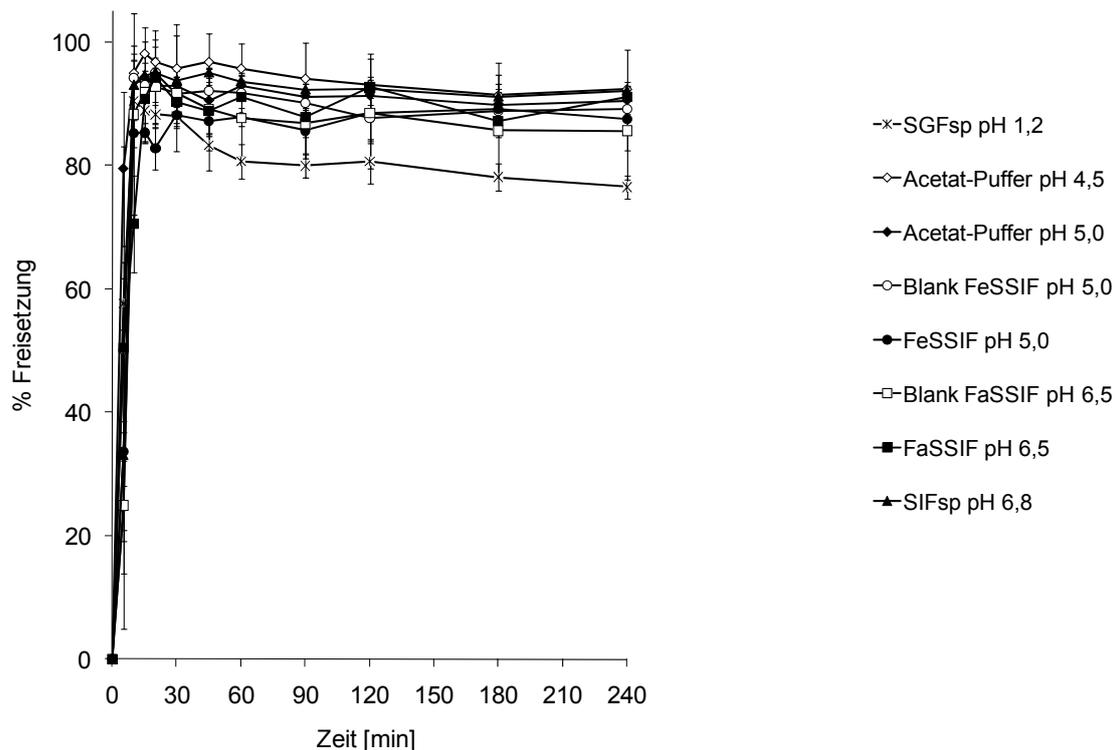


Abbildung 4-42: Freisetzung von Glipizid (Glip) aus dem binären Glip-HP- β -CD-Komplex (1:1 mit CD-Überschuss) in compendialen und biorelevanten Medien; (n=3 \pm Stabw)

Bei diesem Versuch konnte in eindrucksvoller Weise gezeigt werden, welchen enormen Einfluss die Komplexierung mit HP- β -CD hatte. Bereits auf den ersten Blick wird ersichtlich, dass selbst im ungünstigen Medium, SGFsp mit einem pH-Wert von 1,2, eine rasche und vollständige Wirkstofffreisetzung erzielt wurde. Bereits nach 10 Minuten war hier das Freisetzungsmaximum von ca. 90% der Dosis erreicht. Das Abfallen der Freisetzungsprofile zum Testende hin ist nicht auf das Präzipitieren des Wirkstoffes zurückzuführen, sondern dadurch bedingt, dass während der Probennahme und der anschließenden Substitution mit frischem Medium die freigesetzte Wirkstoffmenge fortlaufend geringfügig verdünnt wurde. Diese Verdünnung wurde wie in allen anderen Freisetzungsuntersuchungen in der Berechnung der Freisetzungsprofile nicht berücksichtigt.

Aus diesen Ergebnissen ließ sich vermuten, dass Glipizid bei einer oralen Gabe der Resorption im Dünndarm sehr rasch und in hohen Konzentrationen zur Verfügung stehen würde.

4.2.6.5 Wirkstofffreisetzung aus einem binären Glipizid-HP- β -CD-Komplex (1:1 ohne CD-Überschuss)

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse aus den Freisetzungsuntersuchungen des Glip-HP- β -CD-Komplexes dargestellt (siehe Abbildung 4-43), bei dessen Herstellung die eingesetzten Mengen an Glipizid und HP- β -CD, aufgrund der Ergebnisse der Komplexbildungskonstanten, einem molaren Verhältnis von 1:1 entsprachen. Sollten sich die Ergebnisse aus der Bestimmung der Komplexbildungskonstante bestätigen, müsste die für einen 1:1 Komplex eingesetzte HP- β -CD-Menge bereits ausreichen, um das gesamte Glipizid zu komplexieren, um wie in Abbildung 4-42 eine ähnlich vollständige Wirkstofffreisetzung zu bewirken. Da bei den Freisetzungsuntersuchungen des Glip-HP- β -CD-Komplexes (1:1 mit CD-Überschuss) in allen Testmedien eine nahezu vollständige Wirkstofffreisetzung erzielt wurde, wurde der 1:1 Komplex lediglich in zwei verschiedenen Medien untersucht. Zum Einsatz kamen die beiden Medien SGFsp pH 1,2 und SIFsp pH 6,8. Diese Medien wurden ausgewählt, da SGFsp pH 1,2 zum Einen das Medium mit den ungünstigsten Bedingungen (niedrigster pH-Wert) und zum Anderen SIFsp pH 6,8 das Medium mit den besten Bedingungen (höchster pH-Wert) in Bezug auf die Glipizidfreisetzung war.

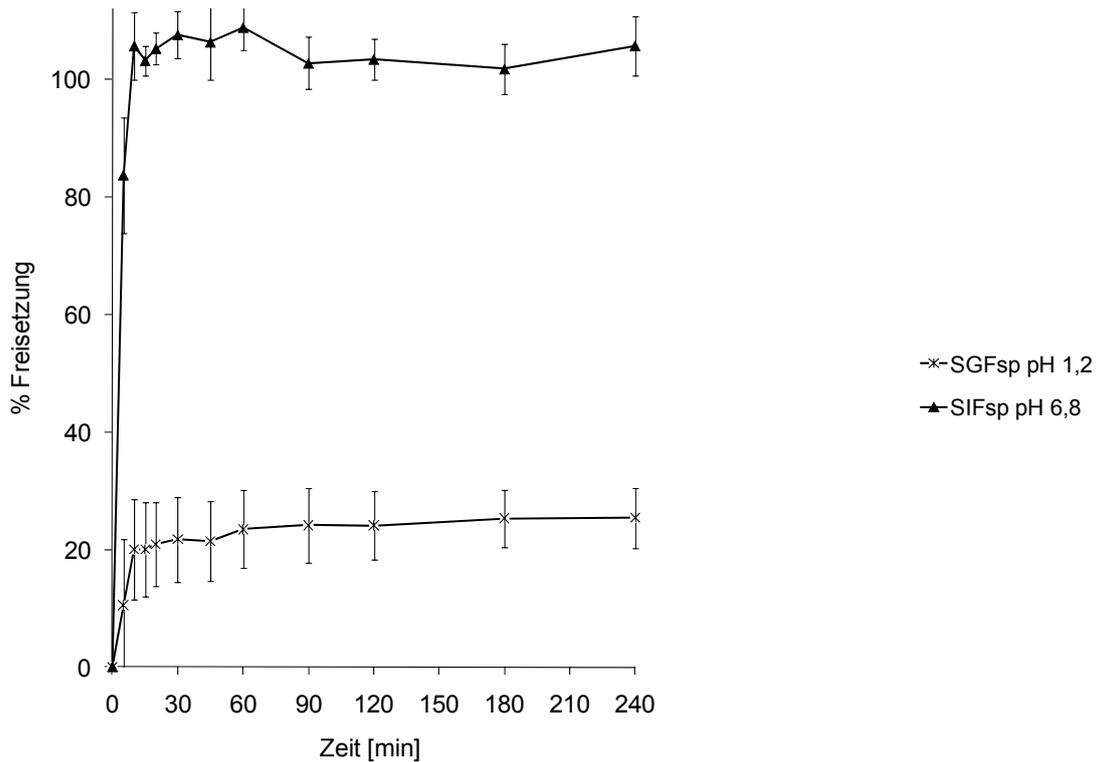


Abbildung 4-43: Freisetzung von Glipizid (Glip) aus dem binären Glip-HP- β -CD-Komplex (1:1) in ausgewählten Testmedien; (n=3 \pm Stabw)

Abbildung 4-43 zeigt, dass im Vergleich zu Abbildung 4-42, die Glipizid-Freisetzung mit ca. 20% der Wirkstoffdosis in SGFsp pH 1,2 signifikant niedriger war. In SIFsp pH 6,8 hingegen konnte eine vergleichbar vollständige Wirkstofffreisetzung wie mit dem 1:1 Komplexes (mit CD-Überschuss) erzielt werden. Während der 1:1 Komplex (mit CD-Überschuss) selbst in SGFsp pH 1,2 eine nahezu 100%ige Wirkstofffreisetzung innerhalb von 30 Minuten erzielte, erreichte der 1:1 Komplex (ohne CD-Überschuss) auch nach 4 Stunden lediglich eine Freisetzung von 20% der Dosis. Dies wiederum bedeutete, dass eine Komplexbildung von Glipizid mit HP- β -CD in einem molaren Verhältnis von 1:1 nicht ausreichend war, um analog zum 1:1 Komplex (mit CD-Überschuss) eine nahezu vollständige Freisetzung in allen untersuchten Medien zu erzielen. Daraus könnte sich schließen lassen, dass Glipizid nicht nur 1:1 Komplexe mit HP- β -CD einging, sondern auch 1:2 Komplexe bildete, was aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zu Glibenclamid auch sehr naheliegend war. Ein weiterer Grund für die deutlich bessere Wirkstofffreisetzung aus dem zuvor untersuchten Komplex (mit CD-Überschuss) könnte der höhere HP- β -CD-Anteil in der Formulierung gewesen sein, welcher analog zu den

Experimenten zur Bestimmung der Komplexbildungskonstanten bereits durch dessen alleinige Anwesenheit die Löslichkeit von Glipizid deutlich erhöht hatte. Aufgrund der signifikant besseren intrinsischen Löslichkeit von Glipizid im Vergleich zu Glibenclamid ist es jedoch auch möglich, dass der gewählte Konzentrationsbereich des eingesetzten HP- β -CD in den Löslichkeitsuntersuchungen zu niedrig gewesen war, um einen Verlauf vom A_p-Typ für die Glipizid-Konzentration zu erzielen. Dieser ist wie bereits erwähnt charakteristisch für einen Wirkstoff, welcher sowohl 1:1 wie auch 1:2 Komplexe mit HP- β -CD eingeht. Aus den Ergebnissen dieser Freisetzung wurde ebenso deutlich, dass der Ansatz, HP- β -CD bei der Komplexierung von Glipizid, analog zu Glibenclamid, in einem molaren Verhältnis von 1:2 einzusetzen, der Richtige war.

4.3 Glimepirid (Glim)

Als Nächstes wurde untersucht, ob sich die mit Glibenclamid erarbeiteten binären und ternären Cyclodextrin-Komplexe, welche zum Teil durch Versuche mit Glipizid bestätigt wurden, auch auf Glimepirid übertragen ließen. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit dieser drei Wirkstoffe, wurde für Glimepirid ein analoges Vorgehen bei der Entwicklung einer optimierten oralen Darreichungsform gewählt. Zunächst sollte der reine Arzneistoff durch Löslichkeits- und Freisetzungsuntersuchungen näher charakterisiert werden. Die aus diesen Versuchen gewonnenen Ergebnisse sollten als Ausgangspunkt für die folgende Formulierungsarbeit dienen.

4.3.1 Zusammensetzung und Wirkstoffgehalt der Glimepirid Formulierungen

Analog zu Glibenclamid, wurde mit Glimepirid ein binärer HP- β -CD-Komplex im molaren Verhältnis von 1:2 (Glimepirid:HP- β -CD) hergestellt. Ternäre Glim-HP- β -CD-Polymer-Komplexe wurden mit Kollicoat IR als 10%iger bzw. PVP K30 als 20%iger Zusatz zu einem binären HP- β -CD-Komplex hergestellt. Die binären und ternären Glimepirid-Komplexe wurden analog zu der bei den Glibenclamid-Komplexen verwendeten Methode hergestellt (siehe Abschnitt 3.3.1). Im Folgenden sind die Zusammensetzungen der einzelnen Formulierungen aufgelistet (siehe Tabelle 4-8).

Tabelle 4-8: Zusammensetzung des binären Glimepirid-HP- β -CD-Komplexes und der ternären Glimepirid-HP- β -CD-Polymer-Komplexe

Komplex	Polymer	Verhältnis binärer Komplex : Polymer	Wirkstoffgehalt [%]
<i>binärer Komplex</i>			
Glim-HP- β -CD (1:2)	-	-	14,0
<i>ternäre Komplexe</i>			
Glim-HP- β -CD-KIR (1:2)	Kollicoat IR	10 : 1	13,3
Glim-HP- β -CD-PVP (1:2)	PVP K30	5 : 1	12,6

4.3.2 DSC-Thermogramme der Glimepirid-Formulierungen

Die Aufzeichnung von DSC-Thermogrammen diente auch bei diesen Formulierungen der Untersuchung der Kristallinität des in den Formulierungen verarbeiteten Glimepirids.

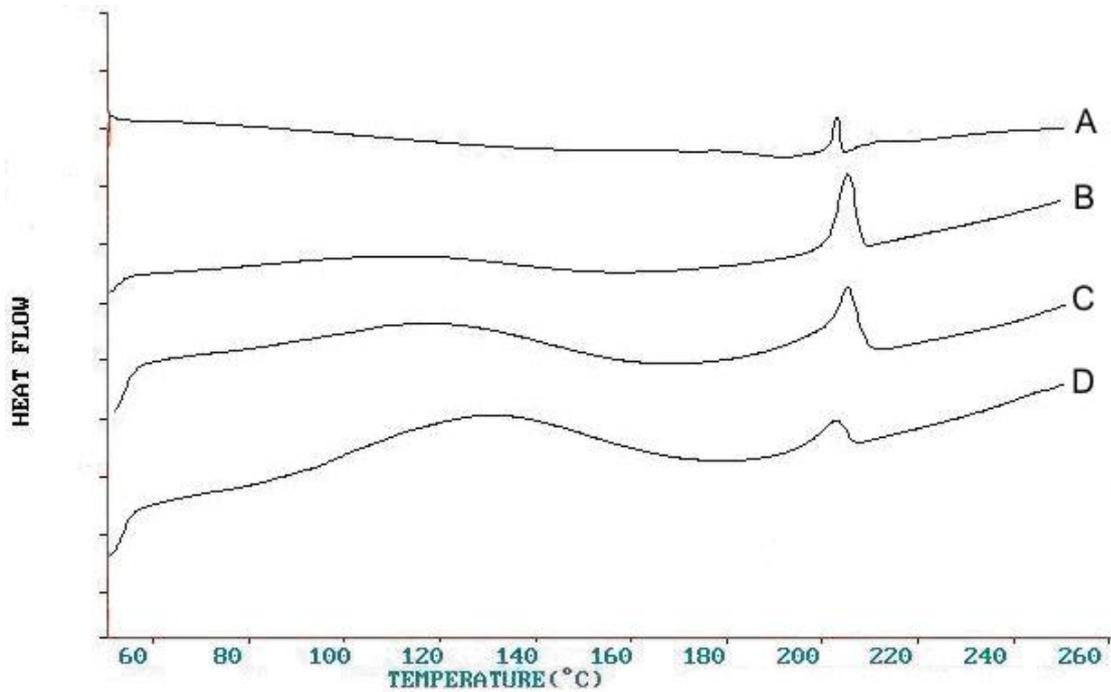


Abbildung 4-44: DSC-Thermogramme von Glimepirid (A) und dessen physikalische Mischungen: Glim-HP-β-CD (B), Glim-HP-β-CD-KIR (C) und Glim-HP-β-CD-PVP K30 (D)

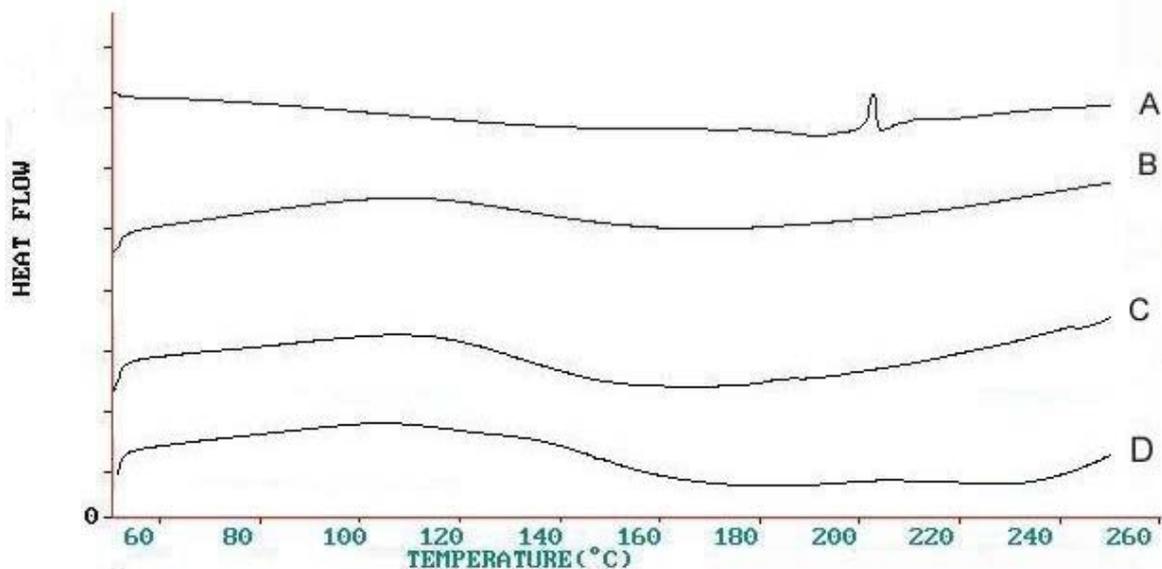


Abbildung 4-45: DSC-Thermogramme von Glimepirid (A), dessen binärer Cyclodextrin-Komplex: Glim-HP-β-CD (B) und dessen ternäre Komplexe: Glim-HP-β-CD-KIR 10% (C) und Glim-HP-β-CD-PVP K30 20% (D)

Die Thermogramme der reinen physikalischen Mischungen, welche in Abbildung 4-44 dargestellt sind, wiesen ausnahmslos im Bereich des Schmelzpunktes von Glimepirid (207°C) einen endothermen Peak auf. Aufgrund des Verlaufes im Anstieg der Peaks in den Thermogrammen C und D könnte darauf geschlossen werden, dass bereits beim Aufheizen der physikalischen Mischungen während der Untersuchung eine Veränderung in der Kristallinität auftrat. Vermutlich begann sich analog zur Schmelzextrusion der Wirkstoff mit dem jeweiligen Polymer (Kollicoat IR und PVP K30) zu verbinden und führte somit zu dem beobachteten langsameren Ansteigen des Schmelzpeaks in den angesprochenen Thermogrammen. Ein weiterer Grund für diesen breiten Peak in den angesprochenen Thermogrammen, könnte die Abgabe von in der Formulierung enthaltenem Wasser gewesen sein, da sich der Peak im Bereich von 100°C befindet.

In Abbildung 4-45 ist außer dem Schmelz-Peak der Reinsubstanz (A) kein weiterer endothermer Peak sichtbar. Das ließ darauf schließen, dass der Wirkstoff weitestgehend sowohl in den binären Glim-HP- β -CD, wie auch in den ternären Glim-HP- β -CD-Polymer-Komplexen amorph verteilt vorlag.

4.3.3 Bestimmung der Löslichkeit von Glimepirid

Die folgenden Löslichkeitsuntersuchungen wurden in fünf compendialen Medien durchgeführt und sollten den Einfluss von HP- β -CD in einem binären Glim-HP- β -CD-Komplex darstellen. Anschließend sollte der Zusatznutzen von hydrophilen Polymeren zu dem verwendeten binären HP- β -CD-Komplex in Bezug auf die Glimepirid-Löslichkeit untersucht werden. Hierfür wurden der binäre Glimepirid-HP- β -CD-Komplex, sowie jeweils die Formulierungen untersucht, welche einen Kollicoat IR-Zusatz von 10% bzw. einen PVP K30-Zusatz von 20% als dritte Komponente in dem Komplex enthielten, und in Abbildung 4-46 dargestellt.

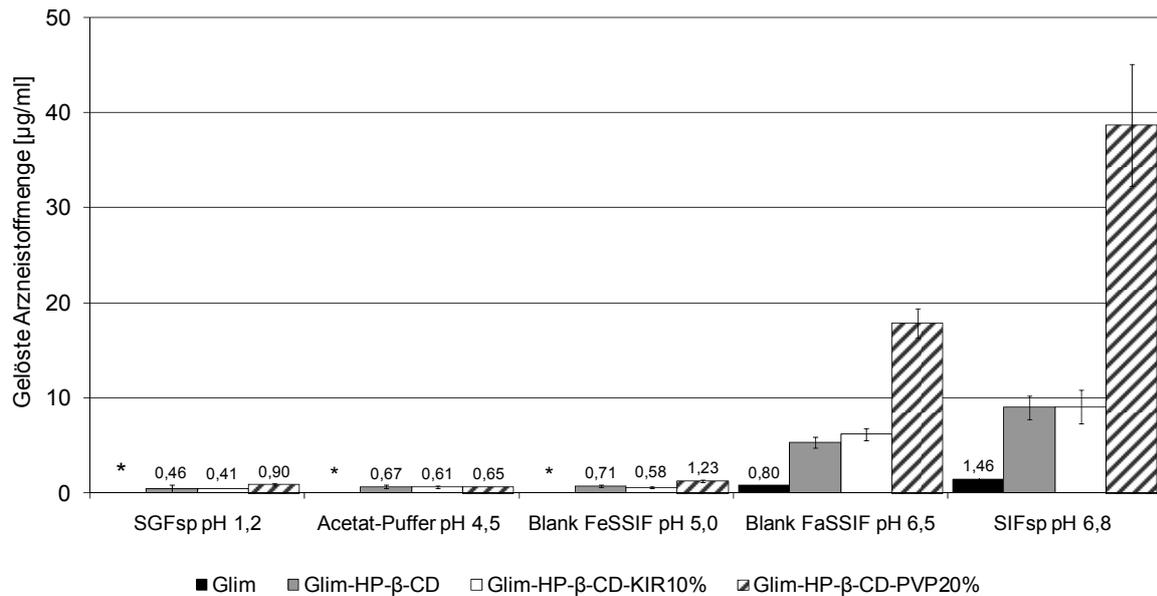


Abbildung 4-46: Löslichkeit von Glimperid und ausgewählten Formulierungen in verschiedenen Testmedien, * < BG bei $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$; ($n=3 \pm \text{Stabw}$)

Diese Versuchsreihe zeigte, dass die Komplexierung von Glimperid zu binären und ternären Komplexen, dessen Löslichkeit im Vergleich zur kristallinen Reinsubstanz signifikant erhöhen konnte. Während die kristalline Reinsubstanz analog zu Glibenclamid in Medien mit einem pH-Wert unterhalb des pKs-Wertes von Glimperid (6,2) nur eine sehr geringe Löslichkeit aufwies, zeigten die untersuchten Formulierungen in den ausgewählten Medien signifikant höhere Wirkstoffkonzentrationen.

4.3.4 Bestimmung der Komplexbildungskonstanten von Glimepirid-HP- β -CD alleine und in Abhängigkeit von hydrophilen Polymeren

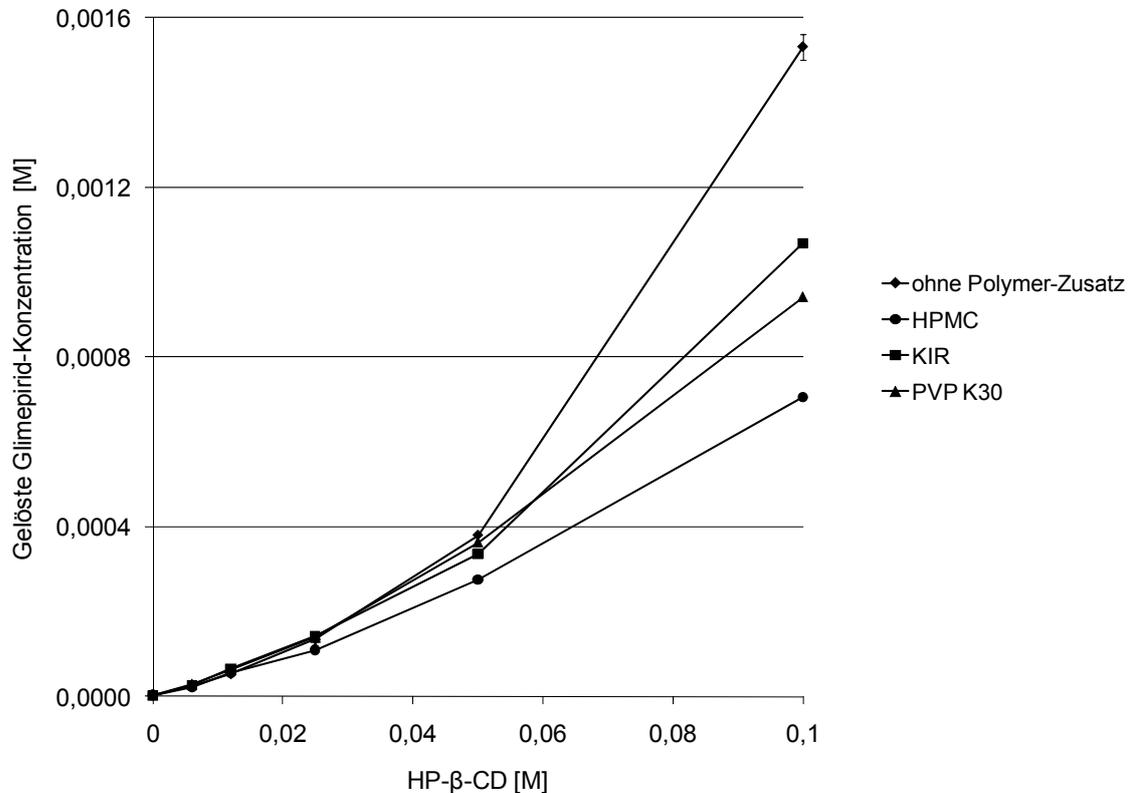


Abbildung 4-47: Löslichkeits-Diagramm von Glimepirid in Abhängigkeit von HP- β -CD und der Konzentration verschiedener hydrophiler Polymere in SIFsp pH 6,8; (n=3 \pm Stabw)

In Abbildung 4-47 wurde die Löslichkeit von Glimepirid in Abhängigkeit von der Konzentration an HP- β -CD und verschiedenen hydrophilen Polymeren dargestellt. Wie bereits bei Glibenclamid beobachtet werden konnte, führte der Zusatz der Polymere nicht zu einer höheren Glimepirid-Löslichkeit in den jeweiligen Medien. Auch bei Glimepirid bildeten sich Komplexe vom Typ 1:1 und 1:2, daher entstanden Kurvenverläufe vom A_P -Typ und mussten folglich zur Berechnung der Gleichgewichtskonstanten zunächst linearisiert werden. Dazu wurden die Daten aus Abbildung 4-47 analog zur Methode von Glibenclamid umgewandelt, in Tabelle 4-9 aufgelistet und in Abbildung 4-48 graphisch dargestellt.

Tabelle 4-9: Linearisierung der Daten aus Abbildung 4-47

L_t	$\frac{(S_t - S_0)}{L_t}$			
	-	HPMC	KIR	PVP K30
0,006	0,004	0,003	0,004	0,004
0,012	0,004	0,004	0,005	0,005
0,025	0,005	0,004	0,006	0,005
0,050	0,007	0,005	0,007	0,007
0,100	0,015	0,007	0,011	0,009

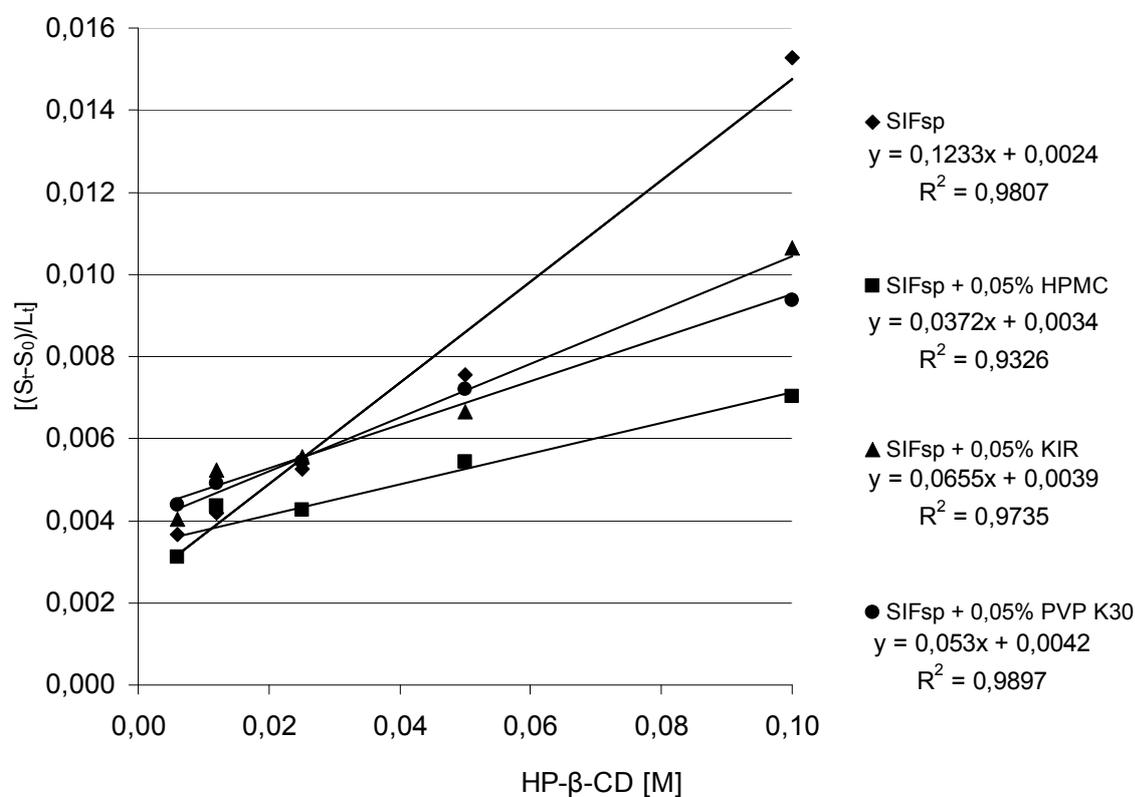


Abbildung 4-48: linearisierte Darstellung von Abbildung 4-47

Die Berechnung der verschiedenen Komplexbildungskonstanten erfolgte unter Berücksichtigung des Polymereinflusses und wurde anhand der Steigung und des y-Abschnittes der Geradenfunktion aus Abbildung 4-48 durchgeführt.

Tabelle 4-10: Komplexbildungskonstanten von Glimепирид

Cyclodextrin/ Polymer	$K_{1:1}$ [1/M]	$K_{1:2}$ [1/M]
HP- β -CD	834,5	51,0
HP- β -CD + 0,05% HPMC	1021,1	10,9
HP- β -CD + 0,05% PVP	1234,2	12,6
HP- β -CD + 0,05% KIR	1216,6	16,8

Tabelle 4-10 zeigt analog zu den Versuchen mit Glibenclamid den gleichen Trend. Die Werte der Bildungskonstanten der 1:1 Komplexe ($K_{1:1}$) wurden größer. Das Ausmaß war im Vergleich zu Glibenclamid jedoch deutlich geringer. Die $K_{1:2}$ Konstanten hingegen wurden kleiner und erklärten, warum die Konzentrationsverläufe von Glimепирид in den verschiedenen Polymerlösungen (siehe Abbildung 4-47) die beobachtete Rangfolge einnahmen. Bei der Auswertung der Komplexbildungskonstanten war durch den Polymerzusatz zwar ein Anstieg der $K_{1:1}$ um ca. 45% im Vergleich von SIFsp ersichtlich, die Verringerung von $K_{1:2}$ hingegen betrug bei einem Zusatz von zum Beispiel 0,05% HPMC annähernd 80% im Vergleich von $K_{1:2}$ in SIFsp. Aus der Rangfolge der Glimепирид-Konzentrationsverläufe aus Abbildung 4-47 und den errechneten Komplexbildungskonstanten ergab sich, dass der Zusatz der Polymere einen größeren Einfluss auf $K_{1:2}$, als auf $K_{1:1}$ hatte.

4.3.5 Freisetzungsforschungen Glimепирид

Die Freisetzung der Reinsubstanz, des Handelspräparates, physikalischen Mischungen und der verschiedenen Formulierungen von Glimепирид wurden als nächstes untersucht. Eine Einzeldosis von 4 mg Glimепирид wurde zugrunde gelegt. Diese entsprach einer mittleren Einzeldosis des Handelspräparates der Firma Sanofi Aventis Deutschland GmbH, Amaryl 4 mg.

4.3.5.1 Glimepirid als Reinsubstanz

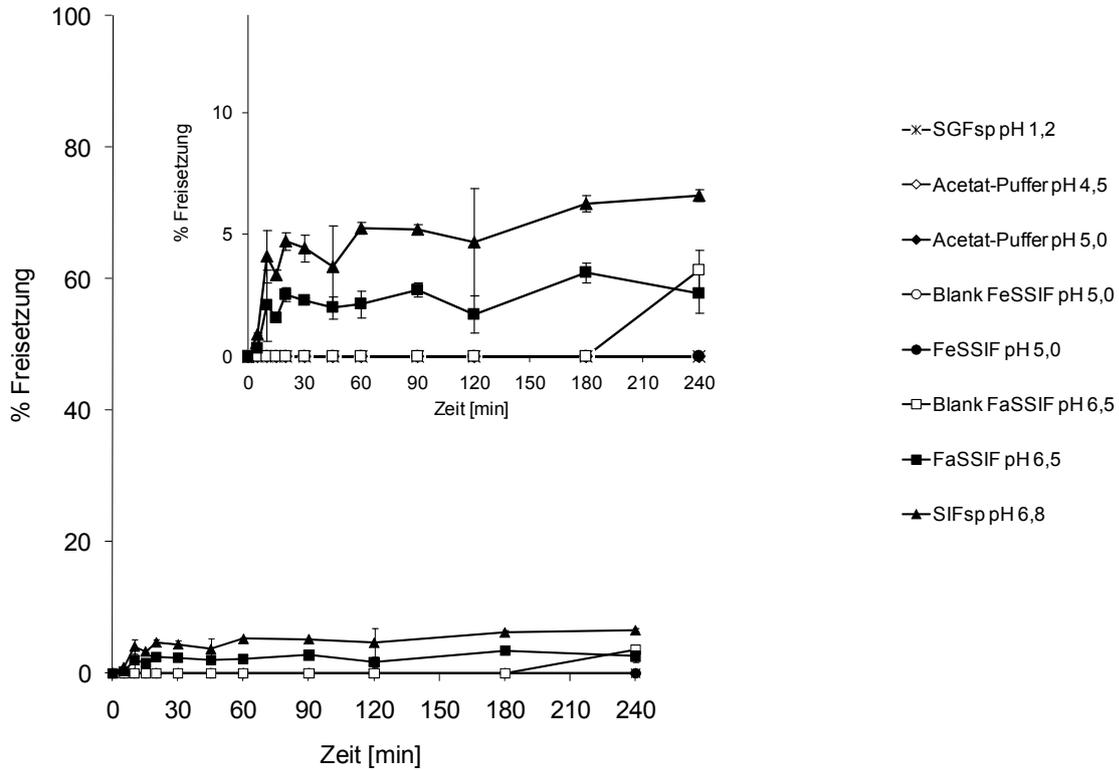


Abbildung 4-49: Freisetzung von Glimepirid (Glim) - reiner Arzneistoff 4 mg aus einer Gelatine-Kapsel in compendialen und biorelevanten Medien; (n=3 ±Stabw)

Die niedrige Löslichkeit von Glimepirid spiegelte sich in der Freisetzung der kristallinen Reinsubstanz in verschiedenen Freisetzungsmidien wieder (siehe Abbildung 4-49). Wie bereits bei den Löslichkeitsuntersuchungen festgestellt wurde, nahm die Wirkstofffreisetzung mit steigendem pH-Wert des jeweiligen Mediums leicht zu. In SIFsp pH 6,8, welches den höchsten pH-Wert der verwendeten Freisetzungsmidien besaß, erreichte die Wirkstofffreisetzung zu keinem Zeitpunkt einen höheren Wert als 10% der eingesetzten Dosis von 4 mg.

4.3.5.2 Amaryl 4 mg

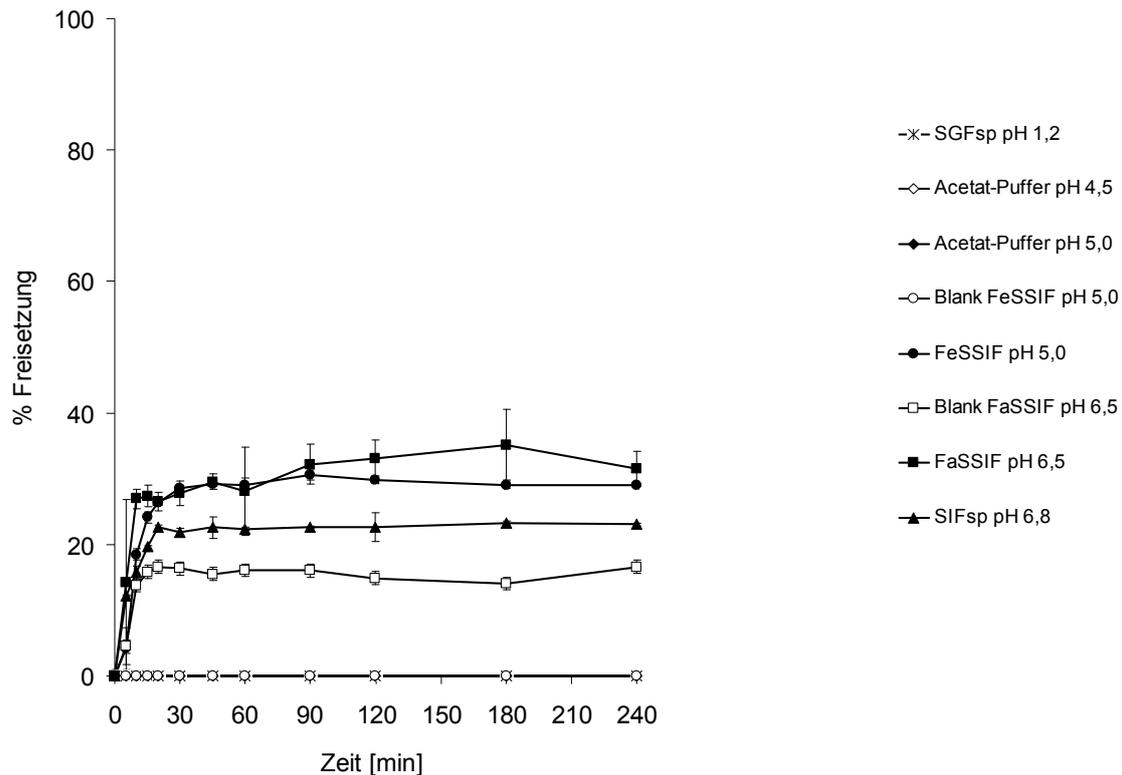


Abbildung 4-50: Freisetzung von Glimperid (Glim) aus Amaryl 4 mg in compendialen und biorelevanten Medien; (n=3 ±Stabw)

Welchen Einfluss die Formulierung auf die Wirkstofffreisetzung eines schwer löslichen Wirkstoffes hatte, wird in Abbildung 4-50 sichtbar. Glimperid lag in der hier verwendeten Tablette bereits sehr fein vermahlen vor. Die daraus resultierende Vergrößerung der Oberfläche der Wirkstoffpartikel führte, wie bereits in Abschnitt 1.2 beschrieben, zu einer verbesserten Freisetzung des Wirkstoffes. Auch in dieser Abbildung wurde die starke Abhängigkeit der Auflösung vom pH-Wert deutlich. Einen noch viel größeren Einfluss hatten die verwendeten Gallen-Komponenten in den biorelevanten Medien (FeSSIF pH 5,0 und FaSSIF pH 6,5). Die deutlich höhere Wirkstofffreisetzung in FaSSIF pH 6,5 im Vergleich zu Blank FaSSIF pH 6,5 war lediglich auf die Ab- bzw. Anwesenheit von Gallen-Komponenten zurückzuführen. Dieser Einfluss wurde bei der Betrachtung der Wirkstofffreisetzung in Blank FeSSIF pH 5,0 und in FeSSIF pH 5,0 noch viel deutlicher. Während in Blank FeSSIF keine Gallen-Komponenten enthalten waren und dessen pH-Wert mit 5,0 unterhalb des pKs-Wertes von Glimperid liegt, enthielt FeSSIF pH 5,0 3,75 mmol/l Lecithin und 15 mmol/l Natriumtaurocholat, welche den

postprandialen Zustand im Dünndarm simulieren sollten. Während in Blank FeSSIF gar keine Wirkstofffreisetzung detektiert werden konnte, erreichte diese in FeSSIF vergleichbar hohe Werte wie in FaSSIF (ca. 30% der Dosis), obwohl der pH-Wert von FeSSIF unterhalb und der von FaSSIF leicht oberhalb des pKs-Wertes von Glimpirid lag. Dieser Unterschied in der Wirkstofffreisetzung zwischen FeSSIF und FaSSIF war auf den unterschiedlich hohen Anteil an Gallen-Komponenten zurückzuführen, welcher in FeSSIF 5fach höher im Vergleich zu FaSSIF war. Die Ergebnisse aus den Freisetzungsuntersuchungen spiegeln sehr gut die Ergebnisse aus den Löslichkeitsuntersuchungen wieder.

4.3.5.3 Freisetzung der physikalischen Mischungen

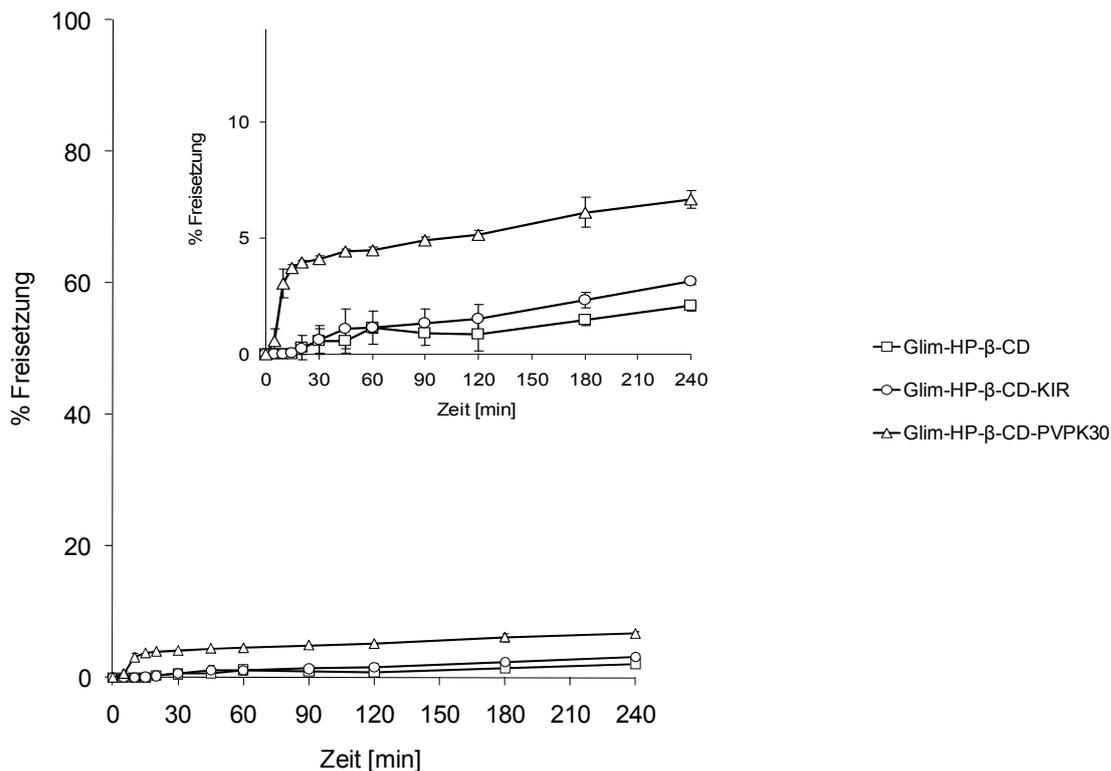


Abbildung 4-51: Freisetzung von Glimpirid (Glim) aus physikalischen Mischungen aus Gelatine-Kapseln in SIFsp pH 6,8; (n=3 ±Stabw)

Abbildung 4-51 zeigt die geringe Wirkstofffreisetzung der physikalischen Mischungen. Wie erwartet erreichte die Freisetzung des Glimpirids aus den physikalischen

Mischungen sehr niedrige Werte, da der Wirkstoff überwiegend in kristalliner Form in den physikalischen Mischungen vorlag.

4.3.5.4 Freisetzung der Cyclodextrin-Komplexe

Um die verschiedenen Formulierungen möglichst schnell und effektiv auf ihre Wirkstofffreisetzung zu untersuchen, wurde zunächst, wie in den Glibenclamidfreisetzungen, ein Freisetzungsmedium unterhalb (Blank FeSSIF pH 5,0) und eins oberhalb (Blank FaSSIF pH 6,5) des pKs-Wertes von Glimperid (pKs 6,2) ausgewählt.

4.3.5.5 Wirkstofffreisetzung aus einem binären Glimperid-HP- β -CD-Komplex

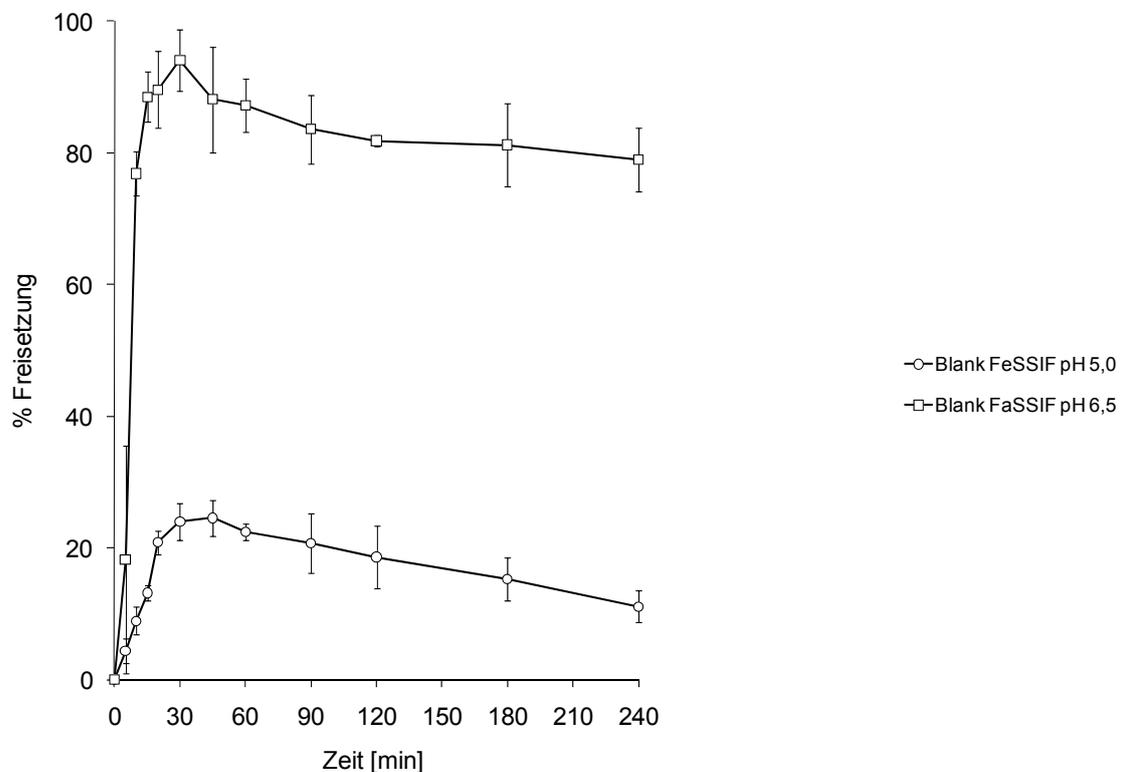


Abbildung 4-52: Freisetzung von Glimperid (Glim) aus einem binären Glim-HP- β -CD-Komplex in Blank FeSSIF pH 5,0 und Blank FaSSIF pH 6,5; (n=3 \pm Stabw)

Bei einem Vergleich der Ergebnisse aus den Freisetzungsforschungen des binären Glib-HP- β -CD-Komplex aus Abbildung 4-14 und Abbildung 4-15 mit denen des Glim-HP- β -CD-Komplex, erkennt man, dass beide Formulierungen in Blank FaSSIF innerhalb kurzer Zeit eine nahezu 100%ige Wirkstofffreisetzung erzielten. Der Vergleich der

Freisetzungsdaten in Blank FeSSIF hingegen weist signifikante Unterschiede auf. Während die Wirkstofffreisetzung des binären Glibenclamid-Komplexes ein Maximum von ca. 40% der Dosis erreichte, lag dieses im Falle von Glimepirid lediglich bei ca. 25%. Diese Ergebnisse korrelieren sehr gut mit den Ergebnissen der Löslichkeitsuntersuchung, denn auch bei diesen Experimenten lag die Löslichkeit der Glimepirid-Formulierungen stets unter denen vergleichbarer Glibenclamid-Formulierungen. Der Grund dafür könnte der signifikant niedrigere Schmelzpunkt von Glibenclamid im Vergleich zum Glimepirid sein, da dieser wie bereits erwähnt einen großen Einfluss auf die Löslichkeit einer Substanz hat, welche mit steigendem Schmelzpunkt abnimmt. Im Gegensatz dazu erreichte der binären Glip-HP- β -CD-Komplex, ohne weitere Modifikation in Blank FeSSIF eine 100%ige Wirkstofffreisetzung. Dies ist auf die deutlich günstigeren physikochemischen Eigenschaften (niedrigster LogP-Wert der untersuchten Wirkstoffe) des Glipizids zurückzuführen. Abbildung 4-52 zeigt jedoch auch die deutliche Steigerung der Freisetzung des Wirkstoffes im Vergleich zur kristallinen Reinsubstanz, zum Handelspräparat sowie zu den physikalischen Mischungen.

4.3.5.6 Wirkstofffreisetzung aus dem Glimepirid-HP- β -CD-Kollocoat IR 10%-Komplex

Vor allem um die Wirkstofffreisetzung in Blank FeSSIF weiter zu steigern, wurden die Erkenntnisse aus den Glibenclamid-Versuchen genutzt, um einen ternären Komplex mit einem Kollocoat IR-Zusatz von 10% bezogen auf den binären Glim-HP- β -CD-Komplex herzustellen. Dieser Komplex wurde ebenfalls in Blank FeSSIF und Blank FaSSIF freigesetzt (siehe Abbildung 4-53).

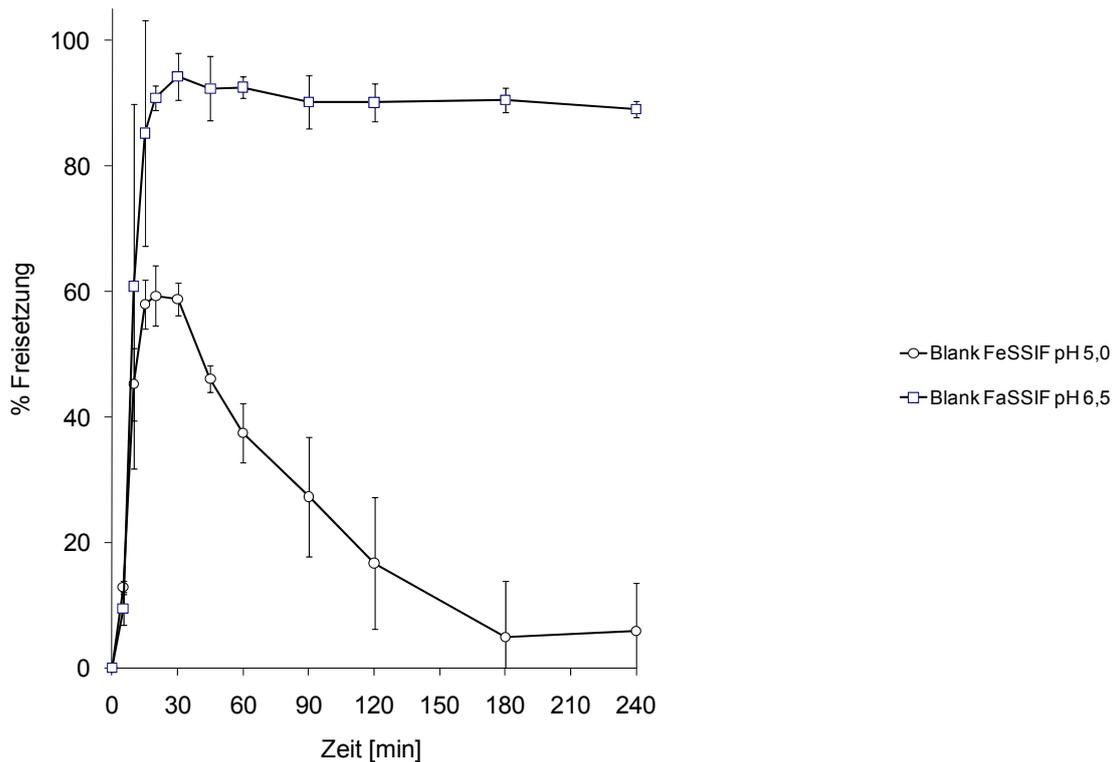


Abbildung 4-53: Freisetzung von Glimperid (Glim) aus dem ternären Glim-HP- β -CD-KIR 10%-Komplex in Blank FeSSIF pH 5,0 und Blank FaSSIF pH 6,5; (n=3 \pm Stabw)

Im Vergleich zu dem binären Komplex war eine deutliche Steigerung in Blank FeSSIF bei der Wirkstofffreisetzung aus dem ternären Glim-HP- β -CD-KIR-Komplex ersichtlich. Der deutlich höheren initialen Freisetzung folgte eine rasche Präzipitation des Wirkstoffes auf ca. 10% der Dosis, welche die Löslichkeit im Medium vertritt. In Blank FaSSIF wiederum wurde, wie bereits mit dem binären Komplex, eine 100%ige Wirkstofffreisetzung innerhalb von 30 Minuten erreicht.

Die bei den Freisetzungsforschungen erzielten Ergebnisse mit den Glibenclamid-Formulierungen aus den Vcaps Plus-Kapseln, ließen vermuten, dass unter Verwendung von Vcaps Plus-Kapseln die ternären Glimperid-Komplexe ebenfalls ein besseres Freisetzungverhalten speziell in Blank FeSSIF aufzeigen könnten. Entsprechend einer 4 mg Glimperid Dosis wurden die ternären Komplexe in Vcaps Plus-Kapseln gefüllt und erneut in Blank FeSSIF freigesetzt. Die präzipitationsinhibierende Eigenschaft des Kapselmaterials (HPMC) wurde anhand des deutlich verzögerten Abfallens der Wirkstoffkonzentration im Freisetzungsmittel sichtbar (siehe Abbildung 4-54).

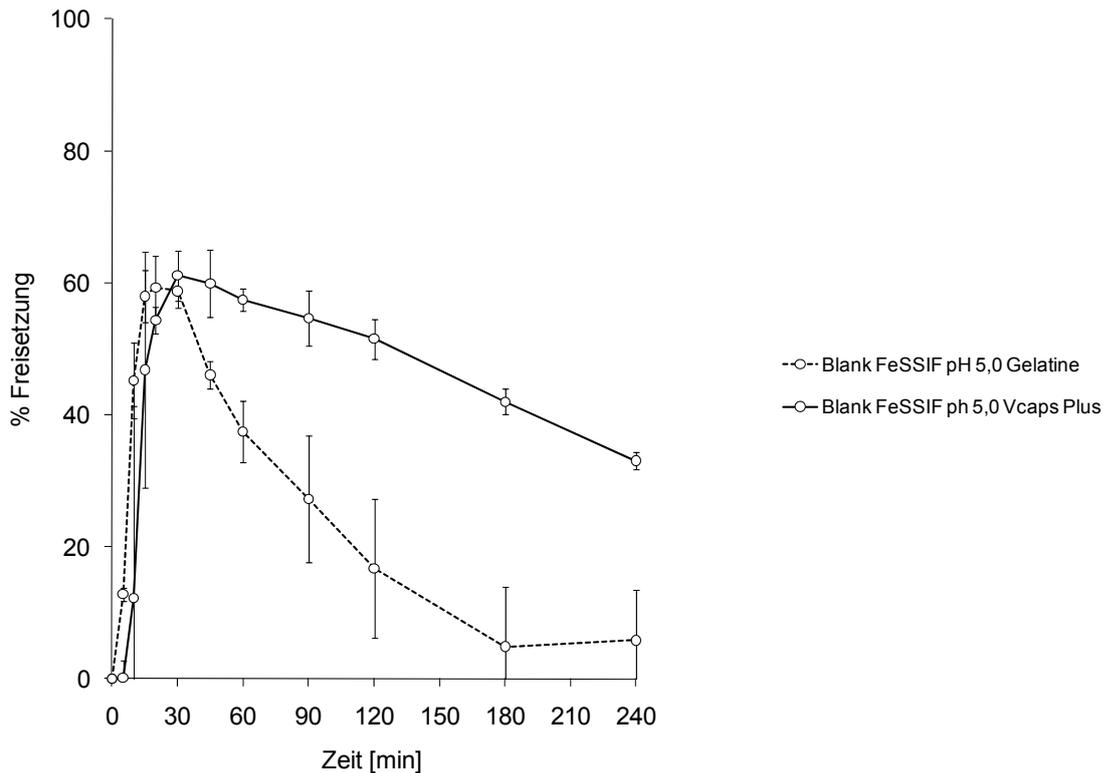


Abbildung 4-54: Freisetzung von Glimperid (Glim) aus dem ternären Glim-HP- β -CD-KIR 10%-Komplex aus Gelatine- und Vcaps Plus-Kapsel in Blank FeSSIF pH 5,0 ($n=3 \pm \text{Stabw}$)

Durch die Verwendung der Vcaps Plus-Kapsel konnte die Präzipitation von Glimperid im Medium deutlich abgeschwächt werden, was schließlich zu einer deutlich höheren Wirkstoffkonzentration im Blank FeSSIF nach Testende führte.

4.3.5.7 Wirkstofffreisetzung aus dem Glimperid-HP- β -CD- PVP K30 20%-Komplex

Die Glibenclamid-Versuche haben gezeigt, dass unter Verwendung von PVP K30 anstatt Kollicoat IR als dritte Komponente in einem ternären Komplex eine weitere Steigerung in der Wirkstofffreisetzung von Glibenclamid generiert werden konnte. Ob diese Formulierung auch auf Glimperid übertragbar war, sollte anhand eines weiteren ternären Komplexes untersucht werden. In den Glibenclamid-Versuchen war die Verwendung eines 20%igen PVP K30-Zusatzes als Kombination mit HP- β -CD dem ternären Komplex mit einem 10% KIR-Zusatz etwas überlegen. Daher wurde mit Glimperid ein ternärer Komplex, welcher ebenfalls einen 20%igen PVP K30-Zusatz enthielt, hergestellt. In Abbildung 4-55 ist die Freisetzung aus diesem Komplex in Blank FeSSIF und Blank FaSSIF dargestellt.

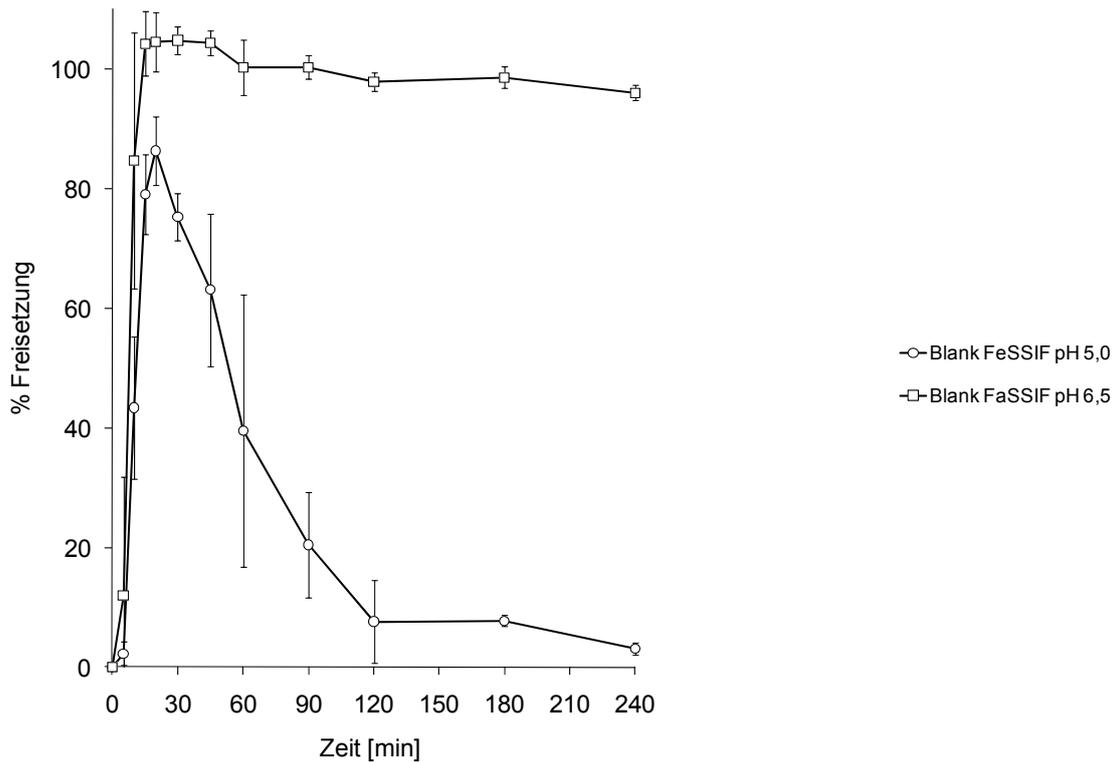


Abbildung 4-55: Freisetzung von Glimpirid (Glim) aus dem ternären Glim-HP- β -CD-PVP K30 20%-Komplex in Blank FeSSIF pH 5,0 und Blank FaSSIF pH 6,5; (n=3 \pm Stabw)

Im Vergleich zu dem ternären KIR Komplex gab es eine weitere Steigerung des Glimpirid-Konzentrationsmaximums in Blank FeSSIF. Allerdings folgte dem sehr hohen und raschen Anstieg der Wirkstoffkonzentration in Blank FeSSIF ein ebenso schnelles Abfallen der Selbigen auf ca. 5% der Dosis zum Testende bei Verwendung von Gelatine-Kapseln. Um diesem Abfallen entgegen zu wirken, wurde diese Formulierung ebenfalls in Vcaps Plus-Kapseln gefüllt (entsprechend 4 mg Glimpirid) und ebenfalls in Blank FeSSIF freigesetzt (siehe Abbildung 4-56).

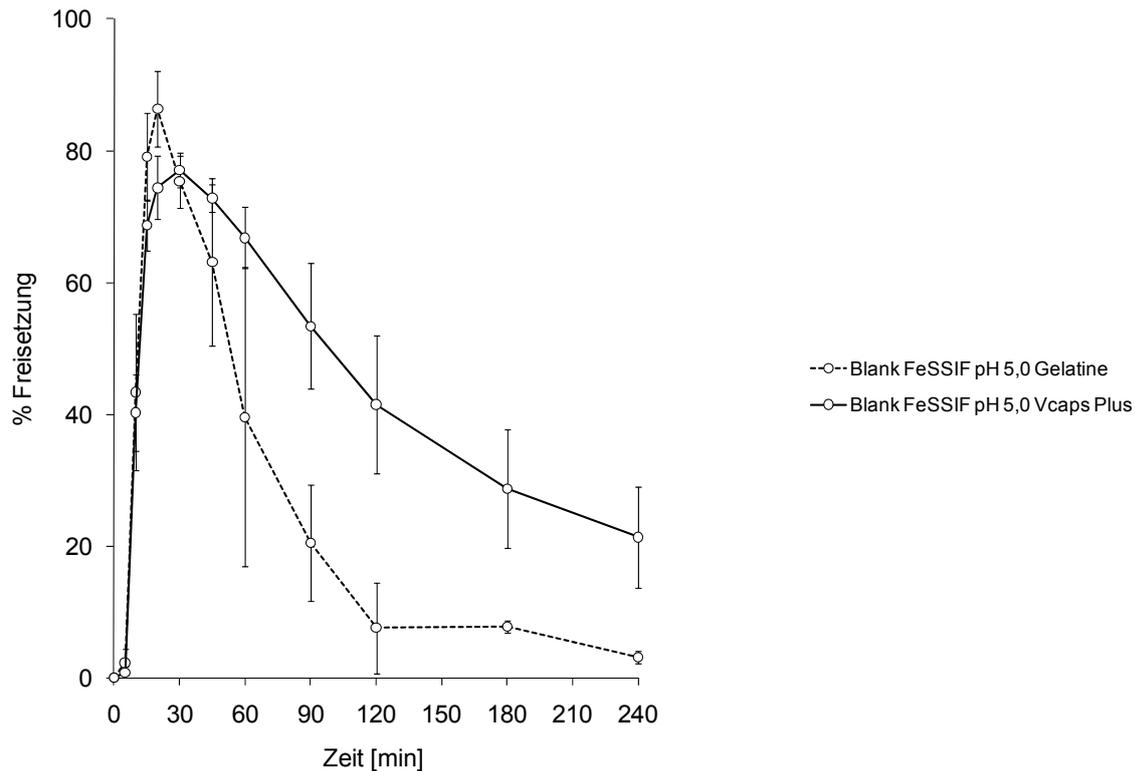


Abbildung 4-56: Freisetzung von Glimperid (Glim) aus dem ternären Glim-HP- β -CD-PVP K30 20%-Komplex aus Gelatine- und Vcaps Plus-Kapsel in Blank FeSSIF pH 5,0; (n=3 \pm Stabw)

Mit Hilfe der HPMC aus dem Kapselmaterial war es möglich, den Abfall der Glimperid-Konzentration in Blank FeSSIF nach 30 Minuten zu verzögern. Dadurch wurde im Vergleich zu den Gelatine-Kapseln eine höhere Konzentration von Glimperid im Medium bis zum Testende (4 Stunden) erzielt. Hingegen lag das Freisetzungsmaximum unter Verwendung der Gelatine-Kapseln um ca. 10%, über dem der Freisetzung aus den Vcaps Plus-Kapseln.

Die Ergebnisse aus den Freisetzungen mit Glibenclamid und Glimperid haben darauf schließen lassen, dass sich ein Zusatz von 20% PVP K30 als dritte Komponente zu einem binären Komplex aus Wirkstoff und HP- β -CD günstig auf die Wirkstofffreisetzung auswirkte.

Aufgrund der signifikant besseren Freisetzungsergebnisse, welche mit einem PVP K30-Zusatz im Vergleich zum ternären Komplex mit KIR erzielt wurden, wurde der Glim-HP- β -CD-PVP K30 20%-Komplex nun in weiteren Medien freigesetzt.

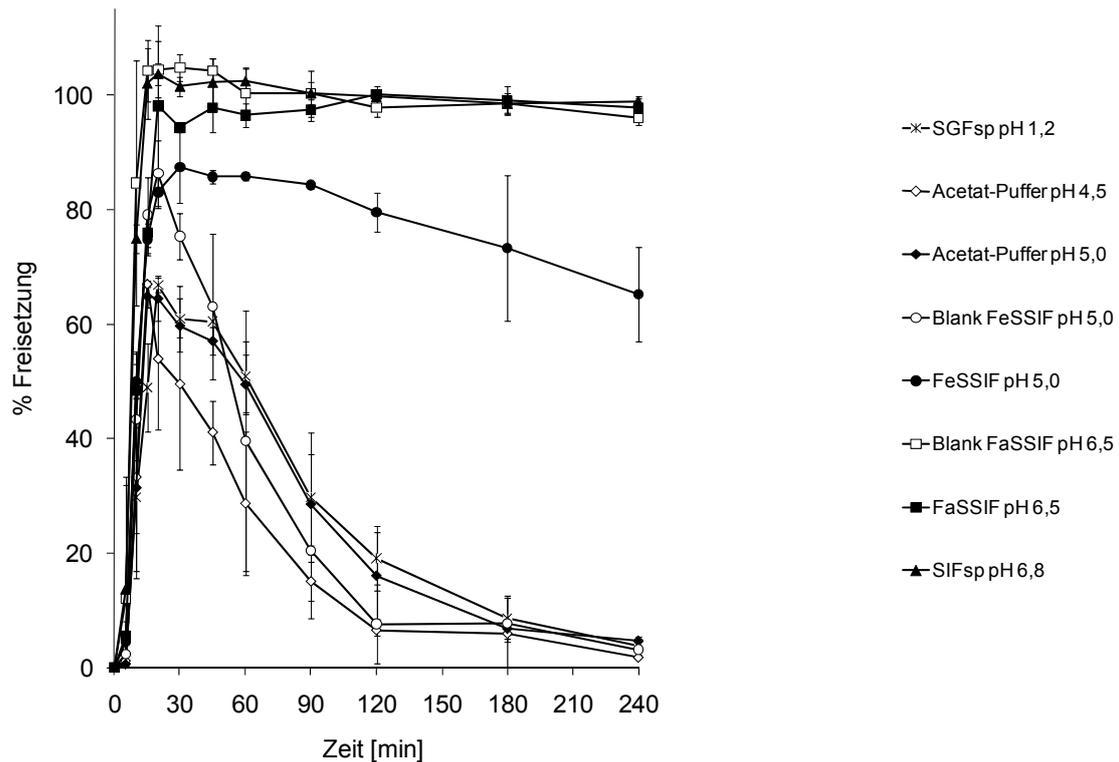


Abbildung 4-57. Freisetzung von Glimperid (Glim) aus dem ternären Glim-HP- β -CD-PVP K30 20%-Komplex aus Gelatine-Kapseln in compendialen und biorelevanten Medien; ($n=3 \pm \text{Stabw}$)

Abbildung 4-57 zeigt, dass bereits in SGFsp eine vergleichsweise hohe Wirkstofffreisetzung gemessen werden konnte. Während bei den Freisetzungsforschungen das Handelspräparat keine Wirkstofffreisetzung detektiert werden konnte, erreichte der ternäre CD-Komplex initial eine ca. 70%ige Wirkstofffreisetzung, welche jedoch innerhalb von 4 Stunden auf ca. 10% der Dosis abfiel. Diese Beobachtung ist auf die bereits erwähnte Übersättigung des Mediums zurückzuführen. Betrachtet man hingegen die beiden Freisetzungsfprofile, in Blank FaSSIF und FaSSIF, welche den präprandialen Zustand des Dünndarmes simulieren, wird bereits nach 10 Minuten eine 100%ige Wirkstofffreisetzung deutlich. Die hohe Wirkstofffreisetzung in diesen Medien ist auf den pH-Wert, welcher mit 6,5 über dem pK_s -Wert von Glimperid liegt, zurückzuführen. Auch zum Testende lag die Wirkstofffreisetzung unverändert bei 100% der Dosis. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass ein im nüchternen Zustand applizierte Dosis vollständig im oberen Dünndarm gelöst vorliegt und zu einer höheren Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes führen könnte. Bei der Betrachtung der Freisetzungsfprofile in Blank FeSSIF und FeSSIF wurde

der Einfluss der Gallen-Komponenten in FeSSIF deutlich. Während die initiale Wirkstofffreisetzung in beiden Medien bis zum Erreichen der Freisetzungmaxima nahezu identisch war, begann in Blank FeSSIF unmittelbar nach Erreichen des Maximalwertes die Wirkstoffpräzipitation. In FeSSIF wiederum wurde der Präzipitationsprozess durch die Anwesenheit der solubilisierend wirkenden Gallen-Komponenten, signifikant verzögert. Nach Testende konnte in FeSSIF eine ca. 20fach höhere Wirkstofffreisetzung im Vergleich zum Blank-Medium gemessen werden. Dadurch war auch nach Testende noch eine hohe Wirkstoffkonzentration in diesem Medium zu messen.

Abbildung 4-58 veranschaulicht, welchen Einfluss das Kapselmaterial auf das Freisetzungsprofile des ternären Komplexes aus Vcaps Plus-Kapseln hatte.

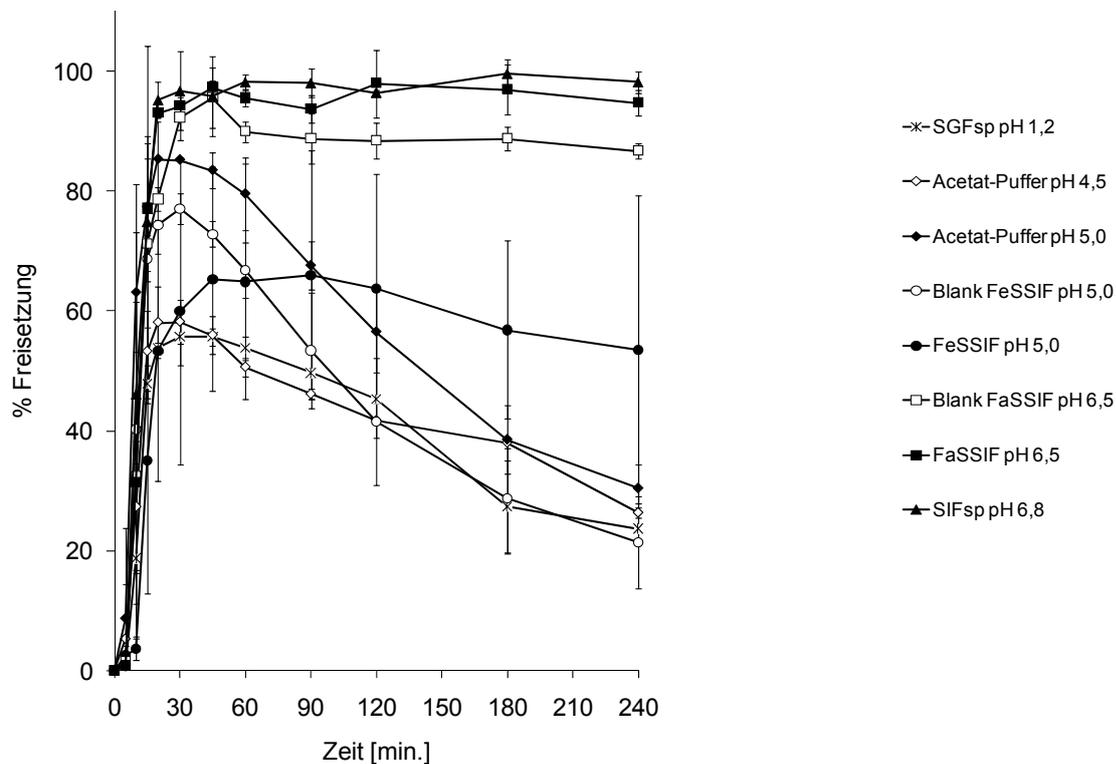


Abbildung 4-58: Freisetzung von Glimpirid (Glim) aus dem ternären Glim-HP- β -CD-PVP K30 20%-Komplex aus Vcaps Plus-Kapseln in compendialen und biorelevanten Medien; (n=3 \pm Stabw)

Vergleicht man die Freisetzungsprofile aus Vcaps Plus-Kapseln in Abbildung 4-58 mit denen aus Gelatine-Kapseln in Abbildung 4-57, so wird deutlich, dass die Konzentrationsmaxima in den untersuchten Medien SGFsp, Acetat-Puffer 4,5 auf dem

gleichen Niveau von ca. 60% der Dosis lagen. Allerdings konnte das Präzipitieren des Wirkstoffes mit Hilfe der Vcaps Plus-Kapseln deutlich verzögert werden. In Blank FaSSIF, FaSSIF und SIFsp hingegen wurde mit den Vcaps Plus-Kapseln ebenfalls eine nahezu 100%ige Wirkstofffreisetzung erzielt. Entgegen den Erwartungen lag das Konzentrationsmaximum im Falle der Vcaps Plus-Kapseln in Blank FeSSIF und FeSSIF jeweils um ca. 10% unter denen aus Gelatine-Kapseln mit ca. 90% der Dosis.

Die Ergebnisse aus den Löslichkeitsuntersuchungen mit Glimepirid und dessen Formulierungen gaben erste Hinweise darauf, dass die Ergebnisse mit Glibenclamid auf ähnliche Moleküle allgemein übertragbar sind. Analog zu Glibenclamid führte bei Glimepirid die Komplexierung des Wirkstoffes mit HP- β -CD zu einer signifikanten Steigerung der Löslichkeit und des Freisetzungsverhaltens. Auch die Formulierung von Glimepirid zu ternären Komplexen brachte noch einmal eine deutliche Steigerung in Bezug auf dessen Auflösungsverhalten mit sich. In biorelevanten Medien konnten innerhalb kürzester Zeit eine 100%ige Wirkstofffreisetzung beobachtet werden, welche auch bis zum Testende von 4 Stunden bestehen blieb. Aus dem durch die Anwendung innovativer Formulierungen verbesserten Auflösungsverhalten von Glimepirid könnte ebenfalls ein verbessertes *in vivo* Verhalten resultieren, da es sich auch bei diesem Wirkstoff um eine BCS-Klasse II Substanz handelt, welche trotz der ursprünglich schlechten Löslichkeit über eine gute Permeabilität durch physiologische Membranen verfügt.

4.4 Stabilitätsuntersuchungen

Pharmazeutische Formulierungen, in denen amorphe Strukturen enthalten sind, bergen immer das Risiko, dass sich daraus kristalline Strukturen bilden können. Ein Kristall stellt im Vergleich zu einem amorphen System, ein System mit einer höheren Fernordnung dar. Während der Kristallisation erhöht sich die Entropie und ein thermodynamisch günstigerer Zustand stellt sich ein. Aus diesem Grund ist es wichtig, die Stabilität solcher Systeme zu untersuchen. Deshalb wurden für die in dieser Arbeit hergestellten und untersuchten Formulierungen nach einem Jahr, bei einer Lagerung unter Raumtemperatur und < 30% rel. Luftfeuchte, erneut DSC-Thermogramme aufgenommen, um sicherzustellen, dass sich der Wirkstoff, welcher direkt nach der Herstellung dieser Formulierungen in amorpher Form in die jeweiligen Hilfsstoffe eingebettet wurde, auch nach längerer Lagerung im selben Zustand vorlag. In den nachfolgenden drei Abbildungen (Abbildung 4-59 bis Abbildung 4-61) sind die Thermogramme der im Detail diskutierten Glibenclamid-, Glipizid- und Glimpirid-Formulierungen dargestellt. Dabei wurde in den jeweiligen Thermogrammen unter A die entsprechende Reinsubstanz des Wirkstoffes als Referenz dargestellt und im Vergleich dazu die Thermogramme der jeweiligen Formulierungen zur Überprüfung auf kristalline Wirkstoffanteile abgebildet.

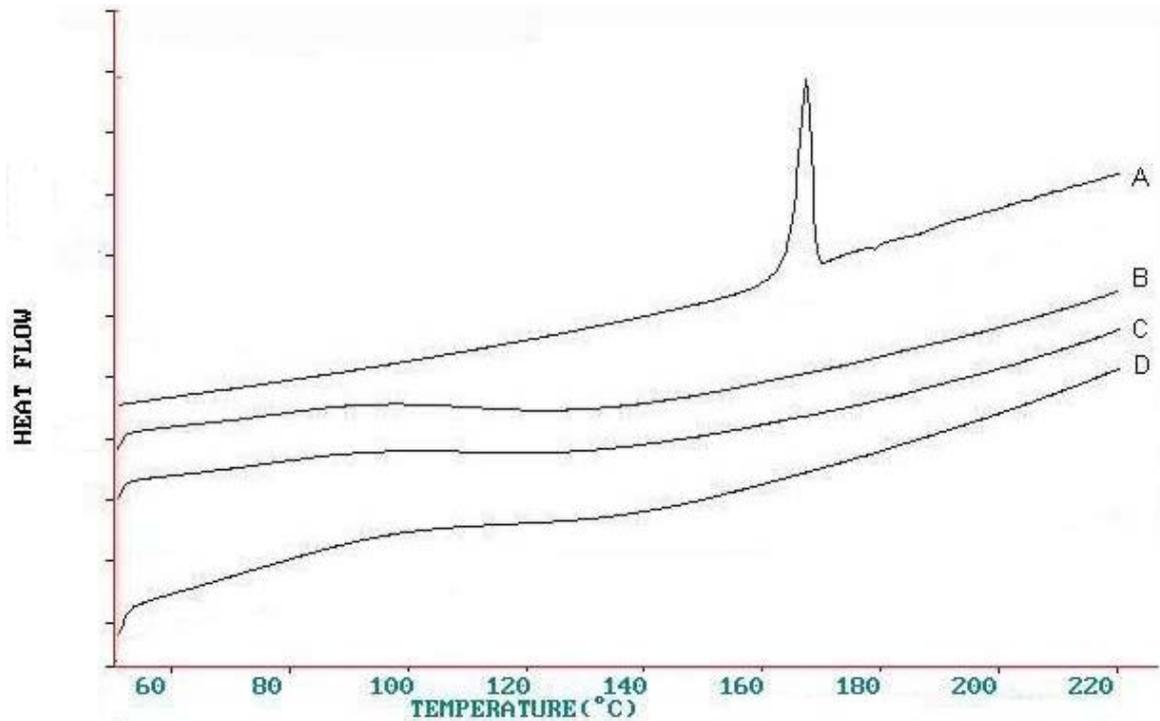


Abbildung 4-59: DSC-Thermogramme von Glibenclamid (A), Glib-HP-β-CD (B), Glib-HP-β-CD-PVP K30 20% (C) und Glib-HP-β-CD-KIR 10% (D)

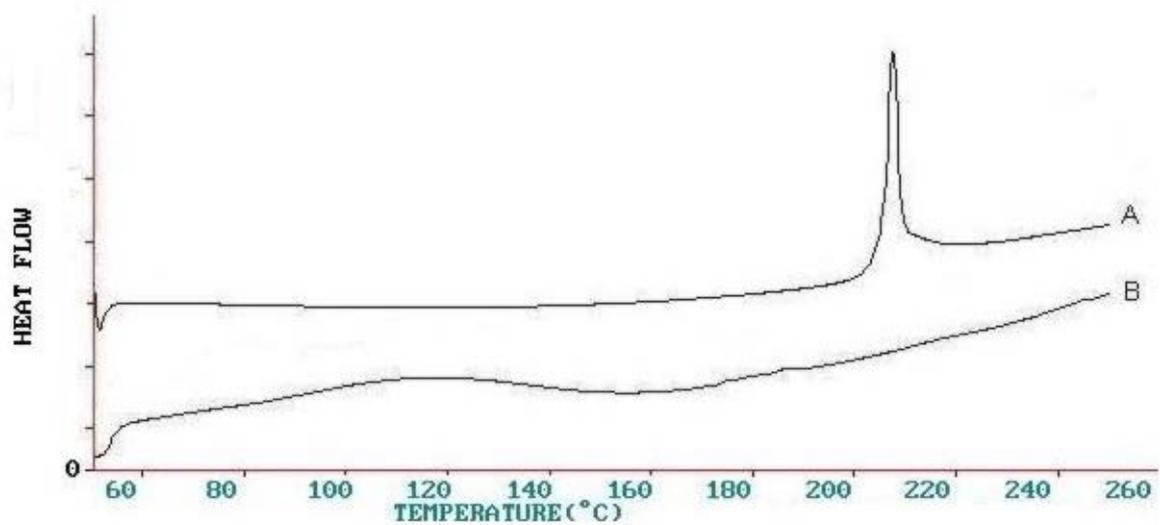


Abbildung 4-60: DSC-Thermogramme von Glipizid (A) und Glip-HP-β-CD (B)

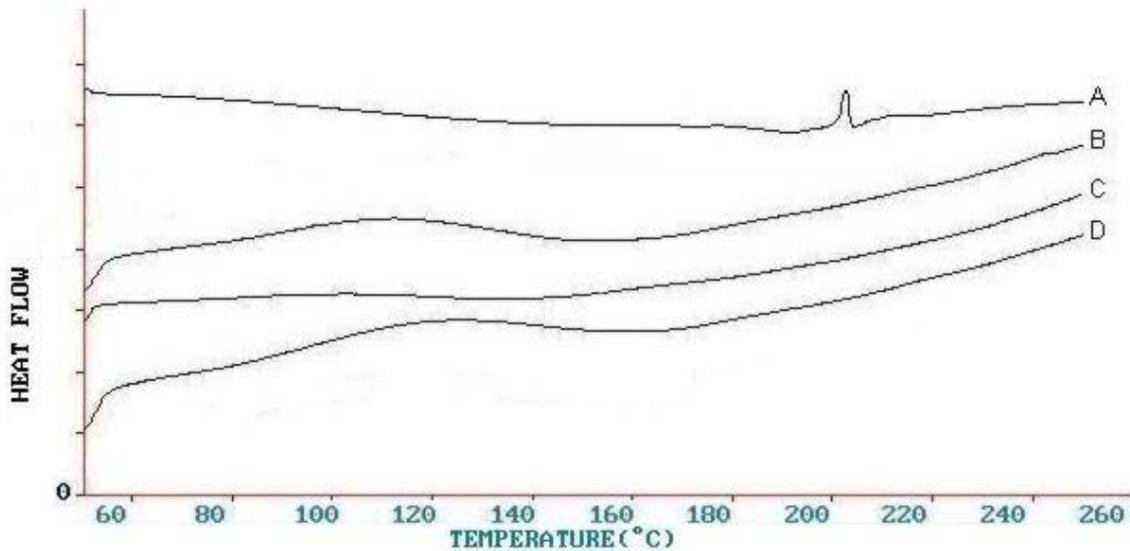


Abbildung 4-61: DSC-Thermogramme von Glimepirid (A), Glim-HP-β-CD (B), Glim-HP-β-CD-PVP K30 20% (C) und Glim-HP-β-CD-KIR 10% (D)

Mit diesen Untersuchungen konnten erste Aussagen über die Lagerstabilität der untersuchten Formulierungen gewonnen werden. Aus den DSC-Thermogrammen ging hervor, dass auch nach einer Lagerung unter angegebenen Bedingungen die entsprechenden Wirkstoffe überwiegend in amorpher Form in den jeweiligen Formulierungen vorlagen und davon ausgegangen werden konnte, dass sich das Freisetzungprofil bei einer Wirkstofffreisetzung im Vergleich von den direkt nach der Herstellung durchgeführten Untersuchungen nicht signifikant unterscheiden würde. Um Aussagen über den genauen kristallinen Zustand der Wirkstoffe in den Formulierungen machen zu können müssten Untersuchungen mit sensitiveren analytischen Methoden wie zum Beispiel der Röntgenbeugung durchgeführt werden.

Durch die DSC-Untersuchungen konnten erste Erkenntnisse gewonnen werden, dass sowohl die Wahl der Hilfsstoffe, als auch die der Herstellungsmethoden geeignet sind, stabile Formulierungen zu entwickeln, die die Wirkstofffreisetzung dreier schwer löslicher Antidiabetika deutlich verbesserten.

5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, Methoden zu entwickeln, mit denen das Auflösungsverhalten schwer wasserlöslicher schwacher Säuren verbessert werden kann. Als Modellwirkstoffe wurden drei Vertreter der Sulfonylharnstoff-Gruppe (Glibenclamid, Glipizid und Glimepirid) gewählt. Aufgrund der Zugehörigkeit zur BCS-Klasse II (schlechte Löslichkeit, gute Permeabilität), ihres linearen Molekulaufbaus und ihrer geringen Einzeldosis schienen die gewählten Substanzen ideal dafür geeignet zu sein, um in dieser Arbeit als Modellwirkstoffe zu fungieren. Diese Wirkstoffe, werden zur oralen Standardtherapie des Typ 2 Diabetes eingesetzt. Die Ergebnisse aus den Löslichkeits- und Freisetzungsuntersuchungen der reinen Arzneistoffe bildeten in dieser Arbeit den Ausgangspunkt der Entwicklungsarbeit. Um den Einfluss der galenischen Methoden auf das Freisetzungsverhalten der entwickelten Formulierungen besser zu beurteilen, wurden ebenfalls entsprechende Handelspräparate (Euglucon N 3,5 mg, Luditec 5 mg und Amaryl 4 mg) untersucht.

Mit Hilfe von hydrophilen Polymeren und verschiedenen Cyclodextrin-Derivaten sollte eine Formulierung entwickelt werden, mit welcher das Auflösungsverhalten von Glibenclamid verbessert werden konnte. Diese wurden mittels Löslichkeitsuntersuchungen, DSC und Freisetzungsuntersuchungen näher charakterisiert. Die mit Glibenclamid entwickelte und optimierte Formulierung sollte in weiteren Schritten auf ihre Übertragbarkeit auf die strukturell ähnlichen Wirkstoffe (Glipizid und Glimepirid) untersucht werden.

Zunächst wurden mit Glibenclamid und dem natürlichen β -CD sowie verschiedenen Cyclodextrin-Derivaten (M- β -CD und HP- β -CD) binäre Komplexe im molaren Verhältnis von 1:2 (Glibenclamid:CD) hergestellt und charakterisiert. Anschließend wurden feste Lösungen aus Glibenclamid und Kollicoat IR bzw. PVP K30 entwickelt. Bei den nachfolgenden Freisetzungsuntersuchungen zeichnete sich bei den binären Cyclodextrin-Komplexen ab, dass der Glibenclamid-HP- β -CD-Komplex das beste Freisetzungsverhalten von Glibenclamid in den untersuchten Medien erreichte. Nach einer zum Teil 90%igen initialen Wirkstofffreisetzung in Medien unterhalb des pKs-Wertes von Glibenclamid, setzte relativ rasch eine Präzipitation des Wirkstoffes im Freisetzungsmedium ein. Diese Präzipitation war auf die Übersättigung der Medien zurückzuführen. Bei den festen Lösungen von Glibenclamid gab es zwischen den beiden

untersuchten Polymeren Kollicoat IR und PVP K30 keine signifikanten Unterschiede im Ausmaß der Glibenclamidfreisetzung. Im Vergleich mit den binären CD-Komplexen war die initiale Freisetzung aus den festen Lösungen größer, es folgte jedoch ebenfalls eine schnellere Präzipitation des Wirkstoffes. Allen bisher getesteten binären CD-Komplexen und festen Lösungen war gemein, dass sie in Freisetzungsmedien oberhalb des pKs-Wertes von Glibenclamid innerhalb sehr kurzer Zeit in einer 100%igen Wirkstofffreisetzung resultierten. Im Vergleich dazu erreichte das Handelspräparat Euglucon N lediglich eine maximale Wirkstofffreisetzung von 60% der Dosis. Anhand bisheriger Beobachtungen aus den Freisetzungstudien wurde versucht, die schnellere initiale Wirkstofffreisetzung der festen Lösungen mit dem langsameren Präzipitieren des binären Glibenclamid-HP- β -CD-Komplexes zu kombinieren, es wurden ternärer Glibenclamid-HP- β -CD-Polymer-Komplexe entwickelt. Als dritte Komponente wurden Kollicoat IR, PVP K30 und PEG 6000 in unterschiedlichen Zusätzen, 5, 10 und 20% bezogen auf den zugrunde liegenden binären Glibenclamid-HP- β -CD-Komplex eingearbeitet. Die Charakterisierung der verschiedenen ternären Komplexe ergab, dass das beste Freisetzungsverhalten bei den Komplexen, welche einen 10%igen Kollicoat IR- bzw. 20%igen PVP K30-Zusatz enthielten, generiert werden konnte. Mit Hilfe der ternären Komplexe konnte eine Wirkstofffreisetzung von ca. 80% der Dosis mit Kollicoat IR und ca. 50% mit PVP K30 als dritter Komponente sogar in Blank FeSSIF pH 5,0 innerhalb von 30 Minuten erzielt werden, allerdings setzte, nach 30 Minuten in beiden Fällen die Präzipitation des Wirkstoffes ein. Mit PEG 6000 als dritter Komponente in den ternären Komplexen konnte zwar keine Präzipitation des Wirkstoffes beobachtet werden, allerdings lag die maximale Wirkstofffreisetzung zu Testende bei ca. 20% der Dosis.

Bei den drei verwendeten Methoden (binäre-, ternäre Komplexe und feste Lösungen) erhielt man während der Freisetzungstudien in den Medien mit einem pH-Wert unterhalb des pKs-Wertes von Glibenclamid (5,4) eine übersättigte Wirkstofflösung, was zum Teil innerhalb kürzester Zeit zum Präzipitieren des Wirkstoffes führte. Initiale DSC-Untersuchungen hatten gezeigt, dass Glibenclamid in den beschriebenen Formulierungen in amorpher Form vorlag, was der Grund für die rasche Freisetzung war. Anschließend wurde versucht, das Präzipitieren zu verlangsamen und im besten Fall sogar zu verhindern. Hierfür wurde HPMC in verschiedenen Formen verwendet. Das einfache Hinzumischen von HPMC in eine Gelatine-Kapsel zu der Glibenclamid-Formulierung

fürte aufgrund von Agglomeratbildungen zu einer deutlichen Verzögerung der Wirkstofffreisetzung in Blank FeSSIF, mit und ohne Pankreatin-Zusatz. Pankreatin konnte die Bildung eines Agglomerates nicht verhindern, was darauf schließen ließ, dass dieses nicht durch sogenanntes „Cross-linking“ der Gelatine entstanden war. Die genaue Zusammensetzung dieses Agglomerates war nicht bekannt, aufgrund der Freisetzungsprofile wurde jedoch vermutet, dass es aus Teilen von HPMC und der jeweiligen Formulierung bestehen musste. In einem nächsten Schritt wurden HPMC-Kapseln eingesetzt. Diese sollten verhindern, dass sich das zuvor beobachtete Agglomerat erneut bildet. Von entscheidender Bedeutung zeigte sich hier die genaue Zusammensetzung der verwendeten HPMC-Kapseln. Während die zunächst verwendeten Vcaps-Kapseln das Geliermittel Gellan enthielten, bestanden die anschließend verwendeten Vcaps Plus-Kapseln aus reiner HPMC. Während sich die Vcaps Plus-Kapseln nach ca. 5 Minuten öffneten und somit den Gelatine-Kapseln in Ihrem Zerfallsverhalten sehr ähnelten, wurde für die Vcaps-Kapseln eine bis zu 15 Minuten längere Zerfallszeit beobachtet. Die Glibenclamidfreisetzung konnte durch einfaches Austauschen der Gelatine-Kapseln gegen Vcaps Plus-Kapseln in allen untersuchten Medien deutlich gesteigert werden, was auf die durch die Anwesenheit von HPMC verzögerte Präzipitation des Wirkstoffes im Freisetzungsmedium zurückzuführen war.

Im nächsten Schritt wurde versucht, die Formulierungsmethode von Glibenclamid, auf Glipizid zu übertragen. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit von Glipizid mit Glibenclamid, wurde analog zu Glibenclamid ein binärer Glipizid-HP- β -CD-Komplex im molaren Verhältnis von 1:2 (Glipizid:HP- β -CD) hergestellt. Dieser Komplex führte zu einer deutlichen Verbesserung des Auflösungsverhaltens von Glipizid, was zu einer annähernd 100%igen Wirkstofffreisetzung in allen untersuchten Freisetzungsmedien führte. Die Gründe hierfür lagen in dem niedrigeren LogP-Wert von Glipizid im Vergleich zu Glibenclamid und der damit verbundenen geringeren Lipophilie. Aus den Experimenten zur Bestimmung der Komplexbildungskonstanten mit Glipizid in Abhängigkeit unterschiedlicher HP- β -CD-Konzentrationen war zu vermuten, dass Glipizid mit HP- β -CD ausschließlich 1:1 Komplexe einging. Daraufhin wurde ein solcher Komplex hergestellt und in Freisetzungsforschungen näher charakterisiert. Die Untersuchungen des 1:1 Komplexes zeigten jedoch, dass eine 1:1 Komplexierung nicht ausreichte, um die Glipizid-Dosis in SGFsp pH 1,2 annähernd so gut freizusetzen, wie der 1:2 Komplex. Gleichzeitig bestätigten diese Ergebnisse, dass die getroffene

Entscheidung, für Glipizid, analog zu Glibenclamid einen HP- β -CD-Komplex mit einem molaren Verhältnis von 1:2 (Glip:HP- β -CD) herzustellen, richtig war.

Der nächste Schritt war, die mit Glibenclamid entwickelten Methoden auch auf Glimepirid zu übertragen. Da Glimepirid einen hohen pKs- und LogP-Wert besaß und so dem Glibenclamid ähnelte, war davon auszugehen, dass die solubilisierenden Eigenschaften des HP- β -CD allein nicht ausreichen würden, um ähnlich gute Freisetzungsergebnisse wie im Falle von Glipizid zu erzielen. Die Formulierung von Glimepirid zu einem binären Glimepirid-HP- β -CD-Komplex führte, verglichen mit denen der kristallinen Reinsubstanz und des Handelspräparates zu einer höheren Wirkstofffreisetzung. Durch die Verarbeitung von Glimepirid in einem ternären Komplex erhöhte sich das Ausmaß der Wirkstofffreisetzung deutlich. Mit Kollicoat IR konnte eine Wirkstofffreisetzung von ca. 60% der Dosis und mit PVP K30 als dritter Komponente sogar ca. 85% Wirkstofffreisetzung in Blank FeSSIF erzielt werden. Analog zu den Ergebnissen von Glibenclamid folgte nach initialer Wirkstofffreisetzung in Blank FeSSIF eine rasche Präzipitation des Wirkstoffes, welche durch den Einsatz von Vcaps Plus-Kapseln deutlich reduziert werden konnte.

Die Stabilitätsuntersuchungen, welche mit den in dieser Arbeit verwendeten Formulierungen durchgeführt wurden zeigten, dass der jeweilige Wirkstoff auch nach einem Jahr der Lagerung bei Raumtemperatur und < 30% rel. Luftfeuchte, in amorpher Form in den entsprechenden Formulierungen vorlag, was darauf hindeutete, dass wahrscheinlich mit keinerlei Beeinträchtigungen hinsichtlich der Wirkstofffreisetzung nach Lagerung für diese Formulierungen im Vergleich zur Wirkstofffreisetzung direkt nach der Herstellung zu rechnen ist.

All diese Untersuchungen zeigten eindrucksvoll, dass sich Cyclodextrin-Derivate in Kombination mit hydrophilen Polymeren, dazu eigneten, die Verfügbarkeit schwer löslicher Wirkstoffe im Dünndarm für deren Resorption zu verbessern. Es wurde gezeigt, dass die Herstellungsmethodik der Cyclodextrin-Komplexe einen wesentlichen Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung hatte. Von den verwendeten Cyclodextrin-Derivaten stellte sich HP- β -CD als das am besten geeignete Cyclodextrin-Derivat für die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Problemstellungen heraus. Durch den Einsatz innovativer Kapselmaterialien konnte die in einigen Fällen beobachtete Wirkstoffpräzipitation in Freisetzungsmedien signifikant reduziert werden.

Sofern die Bioverfügbarkeit dieser Substanzen nicht durch weiteren Faktoren, wie zum Beispiel einem schnellen Metabolismus oder das Ausschleusen der Wirkstoffe durch sogenannte ABC-Transporter, negativ beeinflusst wird, könnte eine Verbesserung der Wirkstofffreisetzung einen großen Benefit für deren Bioverfügbarkeit darstellen. Inwiefern die verbesserte Wirkstofffreisetzung tatsächlich eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit dieser Modellwirkstoffe bedeutet, müssen weitere Versuche belegen.

6 Anhang

Tabelle 6-1: Löslichkeit ($\mu\text{g/ml}$) von Glibenclamid, Glipizid und Glimperid in verschiedenen Freisetzungsmitteln; n=3

	SGFsp pH 1,2		Acetat-Puffer pH 4,5		Blank FeSSIF pH 5,0		Blank FaSSIF pH 6,5		SIFsp pH 6,8	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
Glibenclamid	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,61	0,11	2,64	0,07
Glipizid	1,55	0,02	1,48	0,29	1,90	0,29	33,74	0,11	51,84	2,76
Glimperid	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,80	0,04	1,46	0,06

Tabelle 6-2: Löslichkeit ($\mu\text{g/ml}$), Glibenclamid-Formulierungen in verschiedenen Freisetzungsmitteln; n=3

	SGFsp pH 1,2		Acetat-Puffer pH 4,5		Blank FeSSIF pH 5,0		Blank FaSSIF pH 6,5		SIFsp pH 6,8	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
Glibenclamid	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,61	0,11	2,64	0,07
Glib-HP- β -CD	0,68	0,38	0,71	0,15	0,70	0,15	9,30	0,13	10,37	0,29
Glib-HP- β -CD-KIR10%	0,80	0,11	0,82	0,03	0,29	0,27	13,64	0,84	20,88	2,99
Glib-HP- β -CD-PVP20%	1,56	0,10	1,29	0,39	2,36	0,63	39,12	10,05	65,81	5,63

Tabelle 6-3: Löslichkeitsuntersuchungen: Glibenclamid-HP- β -CD alleine und in Abhängigkeit von hydrophilen Polymeren; n=3

HP- β -CD [M]	SIFsp pH 6,8		SIFsp pH 6,8 0,05%HPMC		SIFsp pH 6,8 0,05%KIR		SIFsp pH 6,8 0,05%PVPK30	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0,00	5,52E-06	2,06E-07	6,22E-06	9,05E-07	6,19E-06	2,59E-07	3,24E-06	1,29E-07
0,01	3,03E-05	1,30E-06	3,46E-05	1,98E-06	3,59E-05	7,65E-07	3,29E-05	1,11E-06
0,01	6,91E-05	1,13E-05	7,76E-05	1,58E-06	8,81E-05	4,47E-06	8,62E-05	6,52E-06
0,03	1,72E-04	6,68E-06	1,90E-04	2,89E-06	2,52E-04	1,52E-05	1,91E-04	6,99E-06
0,05	5,32E-04	1,05E-04	4,40E-04	1,89E-05	7,03E-04	2,87E-05	4,50E-04	8,98E-05
0,10	1,75E-03	5,94E-07	1,27E-03	4,74E-05	2,17E-03	4,62E-05	1,41E-03	3,55E-05

Tabelle 6-4: Glibenclamid Freisetzung (%), reiner Wirkstoff; n=3

Zeit [min]	SGFsp pH 1,2		Acetat-Puffer pH 4,5		Acetat-Puffer pH 5,0		Blank FeSSIF pH 5,0	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,37	0,97
5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,86	1,21
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,67	0,95
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
45	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
90	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
120	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
180	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
240	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,35	0,23

Tabelle 6-5: Glibenclamid Freisetzung (%), reiner Wirkstoff; n=3

Zeit [min]	FeSSIF pH 5,0		Blank FaSSIF pH 6,5		FaSSIF pH 6,5		SIFsp pH 6,8	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,33	0,45	0,00	0,00	0,20	0,74
10	0,00	0,00	2,08	1,45	0,00	0,00	1,80	1,57
15	0,00	0,00	1,58	0,17	0,93	0,85	1,98	0,89
20	0,00	0,00	2,53	0,30	0,21	0,29	1,70	0,77
30	0,00	0,00	2,29	0,12	0,78	0,21	2,30	0,10
45	0,00	0,00	1,98	0,47	0,00	0,00	2,40	0,06
60	0,00	0,00	2,13	0,53	0,00	0,00	2,19	0,07
90	0,00	0,00	2,72	0,30	0,38	0,53	2,69	0,07
120	0,00	0,00	1,72	0,75	0,22	0,31	2,78	0,10
180	0,00	0,00	3,42	0,42	0,85	0,18	3,36	0,09
240	0,00	0,00	2,59	0,81	1,30	0,47	3,54	0,08

Tabelle 6-6: Glibenclamid Freisetzung (%), Euglucon N 3,5 mg; n=3

Zeit [min]	SGFsp pH 1,2		Acetat-Puffer pH 4,5		Acetat-Puffer pH 5,0		Blank FeSSIF pH 5,0	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00	1,43	0,12	0,00	0,00
10	0,00	0,00	2,12	0,25	3,06	0,08	2,49	0,23
15	2,92	0,75	2,74	0,25	3,73	0,11	3,19	0,28
20	2,83	0,33	2,79	0,27	3,72	0,14	3,48	0,21
30	3,26	0,32	2,74	0,02	3,54	0,14	3,33	0,09
45	3,29	0,78	3,49	1,18	3,75	0,19	3,36	0,12
60	3,00	0,57	2,97	0,07	3,71	0,13	3,45	0,11
90	3,59	1,05	2,85	0,14	3,63	0,03	3,04	0,12
120	3,86	1,14	2,67	0,05	3,54	0,25	3,02	0,04
180	3,37	0,63	2,46	0,06	3,28	0,03	3,41	0,23
240	5,11	2,44	2,55	0,17	3,16	0,06	3,16	0,15

Tabelle 6-7: Glibenclamid Freisetzung (%), Euglucon N 3,5 mg; n=3

Zeit [min]	FeSSIF pH 5,0		Blank FaSSIF pH 6,5		FaSSIF pH 6,5		SIFsp pH 6,8	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	4,14	3,14	17,59	1,22	13,98	0,30	26,36	2,01
10	18,44	0,86	29,09	0,73	33,63	0,85	54,91	0,95
15	24,12	0,89	31,58	0,67	41,77	0,14	57,39	0,51
20	26,43	0,10	31,28	0,44	43,93	1,42	57,68	0,39
30	28,56	0,40	31,38	0,73	46,89	2,43	58,47	0,64
45	29,23	0,13	31,68	0,21	49,28	3,10	59,26	1,11
60	29,03	1,04	31,53	0,27	50,70	1,62	59,17	0,56
90	30,50	0,78	30,87	0,64	51,12	1,48	58,73	0,56
120	29,74	0,37	30,52	0,49	54,27	2,78	59,00	0,53
180	29,03	0,47	31,15	0,06	54,57	1,68	58,94	0,71
240	28,98	0,14	31,51	0,33	54,86	2,61	58,11	0,90

Tabelle 6-8: Glibenclamid Freisetzung (%), physikalische Mischungen in SIFsp pH 6,8; n=3

Zeit [min]	M- β -CD		HP- β -CD		HP- β -CD-KIR		KIR	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20	1,03	0,71	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	1,04	0,28	0,44	0,76	0,00	0,00	1,23	0,79
45	0,91	0,35	1,14	0,27	0,00	0,00	1,59	1,01
60	2,22	0,19	2,33	0,33	0,00	0,00	1,98	1,36
90	3,24	0,25	3,02	0,36	1,05	0,42	2,37	0,86
120	3,61	0,46	3,58	0,18	1,28	0,60	2,76	0,62
180	4,27	0,68	4,95	0,65	1,54	0,95	4,64	1,04
240	5,82	0,83	5,59	0,35	5,47	1,38	9,60	1,72

Tabelle 6-9: Glibenclamid Freisetzung (%), physikalische Mischungen in SIFsp pH 6,8; n=3

Zeit [min]	HP- β -CD-PVP K30		PVP K30		HP- β -CD-PEG 6000		PEG 6000	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
45	1,48	0,16	0,00	0,00	0,85	0,71	0,00	0,00
60	2,50	0,34	1,47	0,83	1,42	0,17	0,00	0,00
90	2,96	0,20	2,08	0,37	2,04	0,09	0,00	0,00
120	3,61	0,28	2,29	0,16	2,73	0,30	0,00	0,00
180	4,11	0,22	2,63	0,19	3,00	0,44	0,00	0,00
240	4,91	0,11	3,97	2,26	4,17	0,19	0,00	0,00

Tabelle 6-10: Glibenclamid Freisetzung (%),reiner Wirkstoff und binäre CD-Komplexe in Acetat-Puffer pH 5,0; n=3

Zeit [min]	Glibenclamid		β -CD		M- β -CD		HP- β -CD	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00	17,19	14,89	45,83	40,31
10	0,00	0,00	0,99	0,88	70,77	15,40	86,48	4,25
15	0,00	0,00	2,55	0,29	84,27	1,48	89,93	1,92
20	0,00	0,00	3,09	0,24	86,54	3,33	90,53	0,42
30	0,00	0,00	3,24	0,19	85,24	0,64	77,79	0,93
45	0,00	0,00	3,31	0,19	77,18	1,40	61,19	2,17
60	0,00	0,00	3,36	0,27	62,97	2,98	41,73	3,58
90	0,00	0,00	3,05	0,26	35,12	2,62	21,64	2,21
120	0,00	0,00	3,09	0,22	20,71	1,29	13,51	0,83
180	0,00	0,00	2,88	0,43	10,29	0,65	7,93	0,52
240	0,00	0,00	3,04	0,41	7,47	0,17	5,99	0,35

Tabelle 6-11: Glibenclamid Freisetzung (%), reiner Wirkstoff und binäre CD-Komplexe in Blank FeSSIF pH 5,0; n=3

Zeit [min]	Glibenclamid		β-CD		M-β-CD		HP-β-CD	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	1,37	0,97	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,86	1,21	0,00	0,00	0,58	0,73	0,93	1,31
10	0,67	0,95	0,00	0,00	8,98	3,81	10,91	4,56
15	0,00	0,00	0,97	0,85	20,90	4,37	21,97	4,77
20	0,00	0,00	2,09	0,30	29,72	2,02	28,67	5,21
30	0,00	0,00	2,42	0,17	36,36	3,81	35,20	6,84
45	0,00	0,00	2,55	0,49	41,24	2,71	36,98	7,19
60	0,00	0,00	2,70	0,13	45,04	4,30	40,12	7,07
90	0,00	0,00	2,73	0,26	46,62	6,59	41,19	7,16
120	0,00	0,00	2,86	0,10	45,97	7,21	32,94	3,97
180	0,00	0,00	3,51	0,54	38,85	12,92	19,25	1,41
240	4,35	0,23	2,79	0,25	24,40	10,04	13,06	1,67

Tabelle 6-12: Glibenclamid Freisetzung (%), reiner Wirkstoff und binäre CD-Komplexe in Blank FaSSIF pH 6,5; n=3

Zeit [min]	Glibenclamid		β-CD		M-β-CD		HP-β-CD	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,20	0,00	0,00	15,30	21,51	46,85	43,12
10	0,00	1,80	2,18	0,99	69,01	29,94	107,24	2,03
15	0,85	1,98	5,52	2,58	93,38	5,62	105,64	3,28
20	0,29	1,70	9,73	2,12	97,77	3,57	106,49	1,65
30	0,21	2,30	14,66	1,50	99,64	1,56	107,48	1,49
45	0,00	2,40	18,86	0,22	100,97	1,99	107,33	0,98
60	0,00	2,19	20,46	0,34	100,02	2,79	105,55	2,43
90	0,53	2,69	22,58	0,67	97,98	0,43	102,35	0,60
120	0,31	2,78	23,93	0,37	98,76	2,36	101,74	1,77
180	0,18	3,36	26,64	0,58	97,77	2,14	100,71	1,38
240	0,47	3,54	28,43	3,67	95,17	1,34	99,67	1,18

Tabelle 6-13: Glibenclamid Freisetzung (%), reiner Wirkstoff und feste Lösungen in Acetat-Puffer pH 5,0; n=3

Zeit [min]	Glibenclamid		Kollicoat IR		Povidon K30	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	19,18	15,44	1,77	3,06
10	0,00	0,00	49,67	11,22	27,58	8,35
15	0,00	0,00	63,66	2,99	50,73	3,20
20	0,00	0,00	76,06	13,45	56,27	1,89
30	0,00	0,00	66,41	6,07	57,99	3,98
45	0,00	0,00	53,68	6,31	48,52	3,93
60	0,00	0,00	36,92	7,98	36,57	2,87
90	0,00	0,00	22,61	13,49	21,52	2,86
120	0,00	0,00	10,03	1,97	13,72	1,70
180	0,00	0,00	8,13	3,16	9,35	1,33
240	0,00	0,00	5,88	0,38	7,18	0,89

Tabelle 6-14: Glibenclamid Freisetzung (%), reiner Wirkstoff und feste Lösungen in Blank FeSSIF pH 5,0; n=3

Zeit [min]	Glibenclamid		Kollicoat IR		Povidon K30	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	1,37	0,97	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,86	1,21	0,00	0,00	1,29	2,23
10	0,67	0,95	28,64	10,58	20,30	8,70
15	0,00	0,00	49,51	3,79	38,52	4,97
20	0,00	0,00	54,83	2,37	48,99	3,70
30	0,00	0,00	54,65	1,46	50,05	2,45
45	0,00	0,00	49,54	1,27	38,72	2,70
60	0,00	0,00	40,12	2,64	26,03	2,63
90	0,00	0,00	23,02	2,39	13,40	2,06
120	0,00	0,00	13,87	1,38	7,17	0,99
180	0,00	0,00	7,42	0,57	4,49	0,38
240	4,35	0,23	5,91	0,36	3,23	0,25

Tabelle 6-15: Glibenclamid Freisetzung (%), reiner Wirkstoff und feste Lösungen in Blank FaSSIF pH 6,5; n=3

Zeit [min]	Glibenclamid		Kollicoat IR		Povidon K30	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,20	11,85	10,82	9,03	2,41
10	0,00	1,80	58,52	19,23	46,33	6,76
15	0,85	1,98	83,66	6,69	67,89	4,82
20	0,29	1,70	91,50	2,97	79,68	4,03
30	0,21	2,30	96,96	3,44	91,95	1,99
45	0,00	2,40	101,00	0,54	93,57	2,16
60	0,00	2,19	99,04	0,86	93,77	2,01
90	0,53	2,69	99,51	0,98	93,51	3,82
120	0,31	2,78	97,55	0,59	93,41	2,74
180	0,18	3,36	95,47	0,72	96,20	3,78
240	0,47	3,54	93,81	0,57	88,20	2,07

Tabelle 6-16: Glibenclamid Freisetzung (%), reiner Wirkstoff und ternäre HP- β -CD-Polymer-Komplexe in Acetat-Puffer pH 5,0; n=3

Zeit [min]	Glibenclamid		HP- β -CD - Kollicoat IR		HP- β -CD - PVP K30		HP- β -CD - PEG 6000	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	10,10	8,95	32,99	9,29	9,52	16,49
10	0,00	0,00	62,82	5,86	74,21	8,86	61,20	9,91
15	0,00	0,00	80,40	2,34	81,09	2,70	75,78	5,36
20	0,00	0,00	81,14	1,81	72,59	5,36	66,64	6,09
30	0,00	0,00	57,19	13,13	53,02	3,62	48,79	13,77
45	0,00	0,00	34,26	9,56	34,76	3,04	29,42	13,51
60	0,00	0,00	21,02	5,72	24,18	2,71	19,82	8,03
90	0,00	0,00	12,21	3,21	14,02	1,27	10,91	2,76
120	0,00	0,00	7,86	1,58	10,47	1,17	8,46	0,95
180	0,00	0,00	7,63	3,02	7,77	1,10	5,22	1,50
240	0,00	0,00	7,47	2,63	6,25	0,70	4,56	1,71

Tabelle 6-17: Glibenclamid Freisetzung (%), reiner Wirkstoff und ternäre HP-β-CD-Polymer-Komplexe in Blank FeSSIF pH 5,0; n=3

Zeit [min]	Glibenclamid		HP-β-CD - Kollicoat IR		HP-β-CD - PVP K30		HP-β-CD - PEG 6000	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	1,37	0,97	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,86	1,21	26,28	9,26	1,29	2,23	0,21	0,37
10	0,67	0,95	62,72	6,55	20,30	8,70	3,70	0,84
15	0,00	0,00	78,67	0,84	38,52	4,97	5,30	0,22
20	0,00	0,00	77,04	3,28	48,99	3,70	6,00	0,30
30	0,00	0,00	59,75	4,07	50,05	2,45	8,10	1,14
45	0,00	0,00	34,31	2,58	38,72	2,70	9,12	5,03
60	0,00	0,00	20,47	1,96	26,03	2,63	10,89	1,34
90	0,00	0,00	10,96	2,48	13,40	2,06	12,21	1,42
120	0,00	0,00	7,08	0,78	7,17	0,99	13,27	0,94
180	0,00	0,00	5,08	0,59	4,49	0,38	14,99	8,31
240	4,35	0,23	4,35	0,23	3,23	0,25	17,43	2,71

Tabelle 6-18: Glibenclamid Freisetzung (%), ternären HP-β-CD-Polymer-Komplexe in Blank FaSSIF pH 6,5; n=3

Zeit [min]	Glibenclamid		HP-β-CD - Kollicoat IR		HP-β-CD - PVP K30		HP-β-CD - PEG 6000	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,20	19,07	15,72	41,46	12,37	32,48	12,21
10	0,00	1,80	71,48	31,35	100,00	2,59	72,57	6,60
15	0,85	1,98	88,32	20,31	98,49	2,79	84,76	5,31
20	0,29	1,70	92,99	14,42	101,20	3,63	93,84	2,34
30	0,21	2,30	98,24	3,75	99,45	3,57	97,46	2,47
45	0,00	2,40	98,00	4,18	97,34	2,17	98,92	2,58
60	0,00	2,19	97,06	5,02	95,65	2,69	98,07	1,12
90	0,53	2,69	94,26	3,75	94,10	2,47	94,80	2,46
120	0,31	2,78	91,91	3,74	93,53	2,16	94,72	2,47
180	0,18	3,36	92,01	4,43	92,79	1,55	94,70	2,12
240	0,47	3,54	89,32	4,86	92,12	4,01	91,20	1,18

Tabelle 6-19: Glibenclamid Freisetzung (%), binäre und ternäre HP-β-CD-Polymer-Komplexe in Blank FeSSIF pH 5,0, n=3

Zeit [min]	Glib-HP-β-CD-KIR ¹		Glib-HP-β-CD ¹		Glib-HP-β-CD-KIR ²		Glib-HP-β-CD ²	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00	26,28	9,26	0,93	1,31
10	0,00	0,00	0,00	0,00	62,72	6,55	10,91	4,56
15	0,00	0,00	0,00	0,00	78,67	0,84	21,97	4,77
20	0,00	0,00	0,00	0,00	77,04	3,28	28,67	5,21
30	2,85	4,93	16,31	18,64	59,75	4,07	35,20	6,84
45	36,38	20,10	27,92	6,50	34,31	2,58	36,98	7,19
60	42,23	19,05	39,90	9,48	20,47	1,96	40,12	7,07
90	44,57	16,31	52,46	2,96	10,96	2,48	41,19	7,16
120	44,50	15,47	52,71	4,96	7,08	0,78	32,94	3,97
180	40,69	10,13	46,17	11,80	5,08	0,59	19,25	1,41
240	41,45	10,79	45,24	6,36	4,35	0,23	13,06	1,67

¹ Vcpas - Kapsel; ² Gelatine - Kapsel

Tabelle 6-20: Glibenclamid Freisetzung (%), binäre und ternäre HP- β -CD-Polymer-Komplexe in Blank FeSSIF pH 5,0; n=3

Zeit [min]	Glib-HP- β -CD-KIR ¹		Glib-HP- β -CD ¹	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,23	0,40	0,27	0,01
10	0,71	0,05	0,27	0,01
15	0,71	0,05	2,44	1,96
20	1,33	1,13	4,64	1,38
30	3,57	0,67	8,43	2,41
45	7,52	1,72	14,15	3,50
60	11,11	2,90	19,55	4,28
90	17,48	4,95	32,03	6,79
120	25,05	5,00	40,77	8,54
180	42,97	4,03	49,69	8,57
240	54,91	8,51	59,36	8,00

¹ Gelatine - Kapseln + HPMC

Tabelle 6-21: Glibenclamid Freisetzung (%), binäre und ternäre HP- β -CD-Polymer-Komplexe in Blank FeSSIF pH 5,0; n=3

Zeit [min]	Glib-HP- β -CD-KIR ¹		Glib-HP- β -CD ¹		Glib-HP- β -CD-KIR ²		Glib-HP- β -CD ²	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,23	0,40	0,27	0,01	0,09	0,15	0,40	0,02
10	0,71	0,05	0,27	0,01	0,83	1,00	0,40	0,02
15	0,71	0,05	2,44	1,96	0,25	0,00	1,62	1,05
20	1,33	1,13	4,64	1,38	1,60	1,20	3,57	0,24
30	3,57	0,67	8,43	2,41	2,83	0,29	5,86	0,28
45	7,52	1,72	14,15	3,50	6,26	1,37	8,69	0,12
60	11,11	2,90	19,55	4,28	7,63	0,57	11,97	0,40
90	17,48	4,95	32,03	6,79	12,22	0,70	16,79	1,41
120	25,05	5,00	40,77	8,54	28,32	7,35	24,06	0,80
180	42,97	4,03	49,69	8,57	28,56	3,49	27,17	2,46
240	54,91	8,51	59,36	8,00	31,61	2,63	26,99	4,57

¹ Gelatine - Kapsel + HPMC + Pankreatin; ² Gelatine - Kapsel + HPMC

Tabelle 6-22: Glibenclamid Freisetzung (%), binäre und ternäre HP- β -CD-Polymer-Komplexe in Blank FeSSIF pH 5,0; n=3

Zeit [min]	Glib-HP- β -CD-KIR ¹		Glib-HP- β -CD ¹	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00
5	1,04	1,80	0,00	0,02
10	29,42	4,98	8,16	7,19
15	55,49	6,29	19,49	0,77
20	73,13	3,72	22,52	1,03
30	82,90	2,36	25,81	1,22
45	81,23	1,14	28,79	2,10
60	78,62	1,83	31,50	2,37
90	70,82	1,37	34,17	3,26
120	62,68	1,48	34,35	6,73
180	48,99	2,31	40,89	1,00
240	37,95	2,88	41,98	1,43

¹ Vcaps Plus - Kapseln

Tabelle 6-23: Glibenclamid Freisetzung (%), binäre und ternäre HP- β -CD-Polymer-Komplexe in Blank FeSSIF pH 5,0; n=3

Zeit [min]	Glib-HP- β -CD-KIR ¹		Glib-HP- β -CD-KIR ²		Glib-HP- β -CD-KIR ³	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	1,04	1,80	0,24	0,41	26,28	9,26
10	29,42	4,98	0,73	0,03	62,72	6,55
15	55,49	6,29	0,73	0,03	78,67	0,84
20	73,13	3,72	1,62	1,52	77,04	3,28
30	82,90	2,36	9,77	13,28	59,75	4,07
45	81,23	1,14	39,35	27,09	34,31	2,58
60	78,62	1,83	42,70	26,59	20,47	1,96
90	70,82	1,37	44,63	26,77	10,96	2,48
120	62,68	1,48	43,70	27,39	7,08	0,78
180	48,99	2,31	46,12	24,84	5,08	0,59
240	37,95	2,88	46,67	23,99	4,35	0,23

¹ Vcaps Plus - Kapseln; ² Vcaps - Kapseln; ³ Gelatine - Kapseln

Tabelle 6-24: Glibenclamid Freisetzung (%), binäre und ternäre HP-β-CD-Polymer-Komplexe in Blank FeSSIF pH 5,0; n=3

Zeit [min]	Glib-HP-β-CD-PVP ¹		Glib-HP-β-CD-PVP ²	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00
5	1,29	2,23	1,03	0,02
10	20,30	8,70	35,71	7,43
15	38,52	4,97	60,13	2,00
20	48,99	3,70	77,62	7,88
30	50,05	2,45	87,93	4,63
45	38,72	2,70	88,57	2,95
60	26,03	2,63	89,44	3,60
90	13,40	2,06	87,42	1,28
120	7,17	0,99	81,77	1,63
180	4,49	0,38	72,65	1,36
240	3,23	0,25	60,18	2,55

¹ Gelatine - Kapseln; ² Vcaps Plus - Kapseln

Tabelle 6-25: Glibenclamid Freisetzung (%), ternäre HP-β-CD-Kollocoat IR-Komplexe in Blank FeSSIF pH 5,0; n=3

Zeit [min]	Glib-HP-β-CD-KIR5% ¹		Glib-HP-β-CD-KIR5% ²		Glib-HP-β-CD-KIR10% ¹		Glib-HP-β-CD-KIR10% ²		Glib-HP-β-CD-KIR20% ¹		Glib-HP-β-CD-KIR20% ²	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00	26,28	9,26	1,04	1,80	0,00	0,00	0,00	0,00
10	52,60	11,63	36,25	14,11	62,72	6,55	29,42	4,98	52,60	11,63	36,25	14,11
15	68,55	5,23	62,27	11,34	78,67	0,84	55,49	6,29	68,55	5,23	62,27	11,34
20	68,29	4,01	69,50	12,53	77,04	3,28	73,13	3,72	68,29	4,01	69,50	12,53
30	49,71	3,81	73,74	10,08	59,75	4,07	82,90	2,36	49,71	3,81	73,74	10,08
45	32,02	9,56	75,38	7,00	34,31	2,58	81,23	1,14	32,02	9,56	75,38	7,00
60	18,47	1,68	72,41	6,02	20,47	1,96	78,62	1,83	18,47	1,68	72,41	6,02
90	13,01	0,59	69,58	5,03	10,96	2,48	70,82	1,37	13,01	0,59	69,58	5,03
120	7,13	0,07	64,33	7,62	7,08	0,78	62,68	1,48	7,13	0,07	64,33	7,62
180	4,62	0,22	53,98	8,68	5,08	0,59	48,99	2,31	4,62	0,22	53,98	8,68
240	2,35	0,36	43,44	7,41	4,35	0,23	37,95	2,88	2,35	0,36	43,44	7,41

¹ Gelatine-Kapsel; ² Vcaps Plus-Kapsel

Tabelle 6-26: Glibenclamid Freisetzung (%), ternäre HP-β-CD-PVP K30-Komplexe in Blank FeSSIF pH 5,0; n=3

Zeit [min]	Glib-HP-β-CD-PVP5% ¹		Glib-HP-β-CD-PVP5% ²		Glib-HP-β-CD-PVP10% ¹		Glib-HP-β-CD-PVP10% ²		Glib-HP-β-CD-PVP20% ¹		Glib-HP-β-CD-PVP20% ²	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00	13,22	10,58	1,03	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00
10	8,20	3,01	15,12	6,67	58,05	12,73	35,71	7,43	1,88	3,26	2,57	4,45
15	15,12	5,02	38,12	15,06	70,14	6,77	60,13	2,00	22,16	9,84	23,37	13,52
20	21,93	8,42	49,95	17,66	66,73	3,18	77,62	7,88	36,58	11,91	37,18	11,39
30	32,43	7,63	66,13	14,17	47,94	6,99	87,93	4,63	57,94	7,57	50,64	8,38
45	43,07	6,93	75,97	7,69	38,28	7,76	88,57	2,95	74,46	10,19	64,79	4,67
60	46,82	8,47	81,37	3,99	27,25	7,11	89,44	3,60	70,38	4,63	68,23	2,60
90	34,39	6,49	83,59	2,40	17,34	5,32	87,42	1,28	46,12	5,67	66,57	3,24
120	21,92	6,27	80,94	1,32	10,41	1,83	81,77	1,63	27,71	5,49	63,35	2,34
180	10,75	3,44	75,54	4,46	7,31	0,54	72,65	1,36	12,45	3,10	54,61	0,21
240	6,54	3,25	67,34	6,66	5,18	0,52	60,18	2,55	7,80	0,78	49,29	1,18

¹ Gelatine-Kapsel; ² Vcaps Plus-Kapsel

Tabelle 6-27: Glibenclamid Freisetzung (%), ternäre HP-β-CD-PEG 6000-Komplexe in Blank FeSSIF pH 5,0; n=3

Zeit [min]	Glib-HP-β-CD-PEG5% ¹		Glib-HP-β-CD-PEG5% ²		Glib-HP-β-CD-PEG10% ¹		Glib-HP-β-CD-PEG10% ²		Glib-HP-β-CD-PEG20% ¹		Glib-HP-β-CD-PEG20% ²	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,21	0,37	0,09	0,15	5,39	1,78	0,00	0,00
10	2,06	0,74	1,09	1,35	3,70	0,84	1,23	1,68	15,39	3,66	1,53	2,65
15	4,18	0,60	5,79	2,44	5,30	0,22	4,63	0,92	25,55	4,43	32,14	8,06
20	6,03	0,48	8,36	5,32	6,00	0,30	8,94	2,30	29,92	3,13	36,56	5,24
30	7,14	1,37	16,06	1,64	8,10	1,14	10,23	4,71	36,49	6,00	43,90	6,34
45	10,68	2,32	19,25	3,38	9,12	5,03	14,88	5,27	40,55	2,15	52,72	4,84
60	12,86	1,91	21,98	2,69	10,89	1,34	17,23	5,13	44,50	1,47	56,81	4,32
90	13,82	3,20	27,67	6,38	12,21	1,42	21,12	10,56	38,42	4,12	59,75	8,40
120	16,53	1,51	33,34	6,21	13,27	0,94	27,62	15,52	28,12	2,37	65,58	5,52
180	19,03	0,44	37,92	5,04	14,99	8,31	30,25	16,70	17,34	3,40	66,00	7,74
240	14,90	1,12	38,42	4,93	17,43	2,71	37,01	10,67	8,22	5,07	70,12	6,76

¹ Gelatine-Kapsel; ² Vcaps Plus-Kapsel

Tabelle 6-28: Glibenclamid Freisetzung (% Freisetzung), ternäre HP-β-CD-Kollocoat IR / PVP K30 / PEG 6000-Komplexe in Blank FeSSIF pH 5,0; n=3

Zeit [min]	Glib-HP-β-CD-KIR10% ¹		Glib-HP-β-CD-KIR10% ²		Glib-HP-β-CD-PVP20% ¹		Glib-HP-β-CD-PVP20% ²		Glib-HP-β-CD-PEG20% ¹		Glib-HP-β-CD-PEG20% ²	
	Mittelwert	Stabw										
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	26,28	9,26	1,04	1,80	0,00	0,00	0,00	0,00	5,39	1,78	0,00	0,00
10	62,72	6,55	29,42	4,98	1,88	3,26	2,57	4,45	15,39	3,66	1,53	2,65
15	78,67	0,84	55,49	6,29	22,16	9,84	23,37	13,52	25,55	4,43	32,14	8,06
20	77,04	3,28	73,13	3,72	36,58	11,91	37,18	11,39	29,92	3,13	36,56	5,24
30	59,75	4,07	82,90	2,36	57,94	7,57	50,64	8,38	36,49	6,00	43,90	6,34
45	34,31	2,58	81,23	1,14	74,46	10,19	64,79	4,67	40,55	2,15	52,72	4,84
60	20,47	1,96	78,62	1,83	70,38	4,63	68,23	2,60	44,50	1,47	56,81	4,32
90	10,96	2,48	70,82	1,37	46,12	5,67	66,57	3,24	38,42	4,12	59,75	8,40
120	7,08	0,78	62,68	1,48	27,71	5,49	63,35	2,34	28,12	2,37	65,58	5,52
180	5,08	0,59	48,99	2,31	12,45	3,10	54,61	0,21	17,34	3,40	66,00	7,74
240	4,35	0,23	37,95	2,88	7,80	0,78	49,29	1,18	8,22	5,07	70,12	6,76

¹ Gelatine-Kapsel; ² Vcaps Plus-Kapsel

Tabelle 6-29: Glibenclamid Freisetzung (%), Glib-HP-β-CD-Kollocoat IR 10%-Komplex aus Gelatine-Kapseln; n=3

Zeit [min]	SGFsp pH 1,2		Acetat-Puffer pH 4,5		Acetat-Puffer pH 5,0		Blank FeSSIF pH 5,0	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,70	0,72	0,63	0,66	10,10	8,95	26,28	9,26
10	4,40	2,74	14,52	10,82	62,82	5,86	62,72	6,55
15	9,78	0,02	28,53	7,57	80,40	2,34	78,67	0,84
20	12,70	0,88	37,04	7,10	81,14	1,81	77,04	3,28
30	16,58	3,96	42,97	6,46	57,19	13,13	59,75	4,07
45	31,69	1,41	48,05	1,61	34,26	9,56	34,31	2,58
60	37,83	2,22	49,16	2,39	21,02	5,72	20,47	1,96
90	41,13	1,92	33,66	10,59	12,21	3,21	10,96	2,48
120	32,02	1,30	22,77	6,91	7,86	1,58	7,08	0,78
180	12,18	4,06	12,90	1,74	7,63	3,02	5,08	0,59
240	6,88	0,43	7,27	1,07	7,47	2,63	4,35	0,23

Tabelle 6-30: Glibenclamid Freisetzung (%), Glib-HP- β -CD-Kolloidat IR 10%-Komplex aus Gelatine-Kapseln; n=3

Zeit [min]	FeSSIF pH 5,0		Blank FaSSIF pH 6,5		FaSSIF pH 6,5		SIFsp pH 6,8	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	6,04	7,75	19,07	15,72	5,01	6,25	4,02	4,84
10	13,91	10,70	71,48	31,35	19,38	10,16	34,10	12,83
15	25,07	8,87	88,32	20,31	29,88	1,22	54,79	2,79
20	45,79	11,93	92,99	14,42	39,77	8,11	71,13	3,23
30	60,91	11,72	98,24	3,75	56,58	29,23	88,20	5,04
45	83,04	14,55	98,00	4,18	80,89	4,63	87,45	0,37
60	90,19	4,14	97,06	5,02	86,00	4,91	90,52	1,93
90	91,68	3,73	94,26	3,75	87,30	1,71	90,72	1,94
120	90,69	3,43	91,91	3,74	93,43	5,82	94,07	1,96
180	91,38	4,52	92,01	4,43	94,83	5,92	96,46	2,99
240	91,32	0,98	89,32	4,86	92,80	0,49	95,11	3,83

Tabelle 6-31: Glibenclamid Freisetzung (%), Glib-HP- β -CD-Kolloidat IR 10%-Komplex aus Vcaps Plus-Kapseln; n=3

Zeit [min]	SGFsp pH 1,2		Acetat-Puffer pH 4,5		Acetat-Puffer pH 5,0		Blank FeSSIF pH 5,0	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,66	0,68	1,34	0,71	0,01	0,01	1,04	1,80
10	4,20	0,37	14,17	9,21	35,09	8,34	29,42	4,98
15	7,80	3,01	25,80	17,45	60,20	11,80	55,49	6,29
20	11,97	5,11	32,10	13,39	70,15	2,18	73,13	3,72
30	21,70	11,04	53,34	13,07	66,96	1,35	82,90	2,36
45	34,32	16,74	54,90	9,48	70,03	3,84	81,23	1,14
60	37,07	14,94	54,28	9,31	68,41	3,88	78,62	1,83
90	38,88	15,14	52,50	8,99	67,26	6,85	70,82	1,37
120	37,50	15,62	48,70	5,21	63,88	11,11	62,68	1,48
180	34,10	13,37	40,27	1,14	60,01	3,40	48,99	2,31
240	32,77	13,92	31,52	8,08	57,63	2,27	37,95	2,88

Tabelle 6-32: Glibenclamid Freisetzung (% Freisetzung), Glib-HP- β -CD-Kolloidat IR 10%-Komplex aus Vcaps Plus-Kapseln; n=3

Zeit [min]	FeSSIF pH 5,0		Blank FaSSIF pH 6,5		FaSSIF pH 6,5		SIFsp pH 6,8	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,54	0,02	0,00	0,00	0,59	0,00	6,57	8,46
10	20,93	8,69	12,32	15,32	20,76	8,16	42,85	4,60
15	42,24	5,74	51,45	12,04	46,67	1,93	66,96	2,97
20	56,90	14,30	63,45	9,13	51,27	6,34	79,91	5,59
30	80,19	16,46	71,59	7,49	67,40	11,69	87,09	2,83
45	86,56	6,73	86,82	2,88	86,37	3,77	94,25	7,24
60	93,92	1,95	88,82	1,40	91,17	3,32	91,72	3,83
90	91,87	14,99	89,46	2,79	91,99	2,64	92,33	3,69
120	92,63	16,96	90,16	3,18	95,01	2,30	93,12	2,37
180	92,31	15,94	93,13	3,51	95,36	1,27	94,42	1,24
240	92,69	18,15	89,30	0,36	95,82	1,29	95,26	0,73

Tabelle 6-33: Glibenclamid Freisetzung (%), Glib-HP- β -CD-PVP K30 20%-Komplex aus Gelatine-Kapseln; n=3

Zeit [min]	SGFsp pH 1,2		Acetat-Puffer pH 4,5		Acetat-Puffer pH 5,0		Blank FeSSIF pH 5,0	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	1,15	0,03	1,21	0,01	2,42	2,18	0,00	0,00
10	16,24	5,18	5,83	0,86	25,37	6,15	2,47	4,29
15	29,39	6,97	13,18	2,84	42,91	15,19	20,24	6,17
20	37,04	8,60	18,70	3,72	61,96	4,84	35,45	7,20
30	49,96	6,03	27,29	3,18	66,56	9,41	55,33	11,73
45	56,05	3,11	31,58	10,25	75,65	2,94	58,55	11,94
60	53,88	3,59	40,21	3,26	77,94	1,86	50,97	12,82
90	52,66	0,28	47,78	5,09	70,55	1,45	27,22	7,94
120	48,52	0,62	52,99	3,76	63,53	6,24	14,50	4,30
180	31,66	1,66	28,14	1,98	22,63	5,22	6,46	2,83
240	25,50	1,02	24,19	2,30	9,89	0,79	3,78	0,89

Tabelle 6-34: Glibenclamid Freisetzung (%), Glib-HP- β -CD-PVP K30 20%-Komplex aus Gelatine-Kapseln; n=3

Zeit [min]	FeSSIF pH 5,0		Blank FaSSIF pH 6,5		FaSSIF pH 6,5		SIFsp pH 6,8	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	19,05	8,78	10,41	8,71	1,10	0,02
10	1,13	1,95	62,20	23,38	17,80	5,83	10,35	0,92
15	10,93	6,11	81,02	26,28	34,10	2,95	35,57	0,87
20	15,00	6,63	84,89	17,54	74,08	15,00	57,88	5,12
30	36,55	15,92	87,69	7,56	79,27	12,06	84,09	6,15
45	63,71	12,34	95,74	7,95	93,14	3,67	98,11	2,13
60	90,92	0,87	97,75	6,50	95,06	2,25	97,28	2,18
90	92,14	1,79	92,98	1,20	97,25	2,86	97,41	1,27
120	92,34	10,62	98,23	7,11	98,95	3,39	101,08	1,80
180	96,18	1,62	102,58	2,48	96,76	6,92	96,82	4,39
240	96,47	0,92	101,67	1,51	96,72	6,46	99,34	0,96

Tabelle 6-35: Glibenclamid Freisetzung (%), Glib-HP- β -CD-PVP K30 20%-Komplex aus Vcaps Plus-Kapseln; n=3

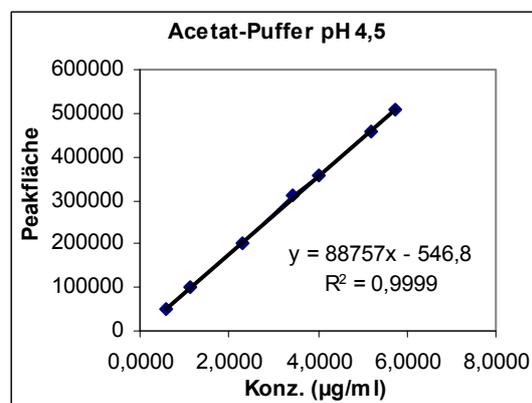
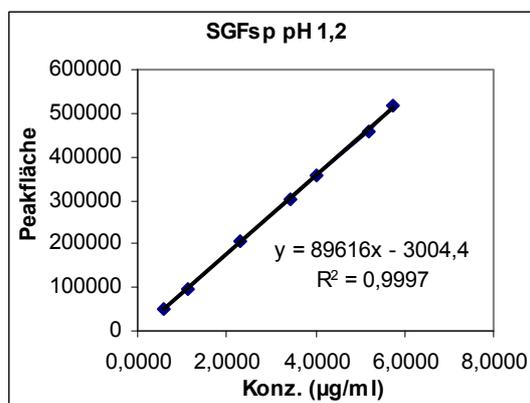
Zeit [min]	SGFsp pH 1,2		Acetat-Puffer pH 4,5		Acetat-Puffer pH 5,0		Blank FeSSIF pH 5,0	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	1,20	0,08	4,49	4,63	5,74	4,13	0,00	0,00
10	39,52	0,83	31,91	4,19	22,14	12,00	2,59	4,48
15	66,63	6,94	50,17	0,79	57,52	14,09	60,95	18,67
20	74,01	6,00	60,70	4,31	72,31	10,94	69,86	7,05
30	75,02	5,67	71,43	4,47	83,20	11,77	90,82	6,62
45	71,09	2,64	78,87	4,05	90,27	5,48	95,31	6,26
60	74,20	5,20	76,99	2,23	87,80	8,03	99,99	4,44
90	69,92	8,15	78,82	0,73	84,51	5,50	98,46	3,90
120	65,05	9,07	80,85	0,32	86,57	4,04	96,52	1,81
180	66,57	4,60	78,65	0,89	81,82	3,63	81,25	2,83
240	64,62	5,34	68,84	3,84	71,21	7,60	75,47	4,50

Tabelle 6-36: Glibenclamid Freisetzung (%), Glib-HP- β -CD-PVP K30 20%-Komplex aus Vcaps Plus-Kapseln; n=3

Zeit [min]	FeSSIF pH 5,0		Blank FaSSIF pH 6,5		FaSSIF pH 6,5		SiFsp pH 6,8	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	1,15	0,01	1,17	0,03	2,49	2,41
10	1,79	3,10	33,16	11,21	15,39	8,01	10,52	0,47
15	30,01	18,50	49,11	19,88	44,27	8,86	36,36	0,71
20	40,29	20,68	77,37	4,81	71,90	11,58	59,34	5,37
30	60,42	23,86	88,12	2,07	88,43	1,17	85,67	3,16
45	83,98	12,85	94,66	2,04	91,60	2,20	95,49	5,27
60	92,01	3,09	96,54	2,16	93,39	0,89	98,12	2,22
90	94,35	1,99	97,73	2,79	92,58	4,83	98,38	3,22
120	96,42	4,15	99,89	3,33	98,75	1,18	99,14	2,61
180	97,85	1,42	99,19	0,20	97,24	0,66	99,27	1,26
240	93,37	8,47	98,47	1,37	96,27	2,19	99,46	3,47

Tabelle 6-37: Linearitätsdaten der Standard-Kalibrier-Geraden Glibenclamid in verschiedenen Medien

Konz. [$\mu\text{g}/\text{ml}$]	SGFsp pH 1,2	Acetat-Puffer pH 4,5	Acetat-Puffer pH 5,0	Blank FeSSIF pH 5,0	FeSSIF pH 5,0	Blank FaSSIF pH 6,5	FaSSIF pH 6,5	SiFsp pH 6,8
0,5759	52207	49189	52147	48719	48192	51615	52554	52590
1,1519	97460	103001	99405	101910	101197	102668	99935	106042
2,3038	204820	203015	205212	200180	205320	203005	205320	209176
3,4556	303000	309177	308607	299189	309900	309165	309900	313525
4,0316	357713	355706	360360	350364	350397	361411	362233	364154
5,1835	459408	459630	461125	449257	459625	455022	464215	467518
5,7594	517277	510082	509795	507849	511332	510960	518640	518640



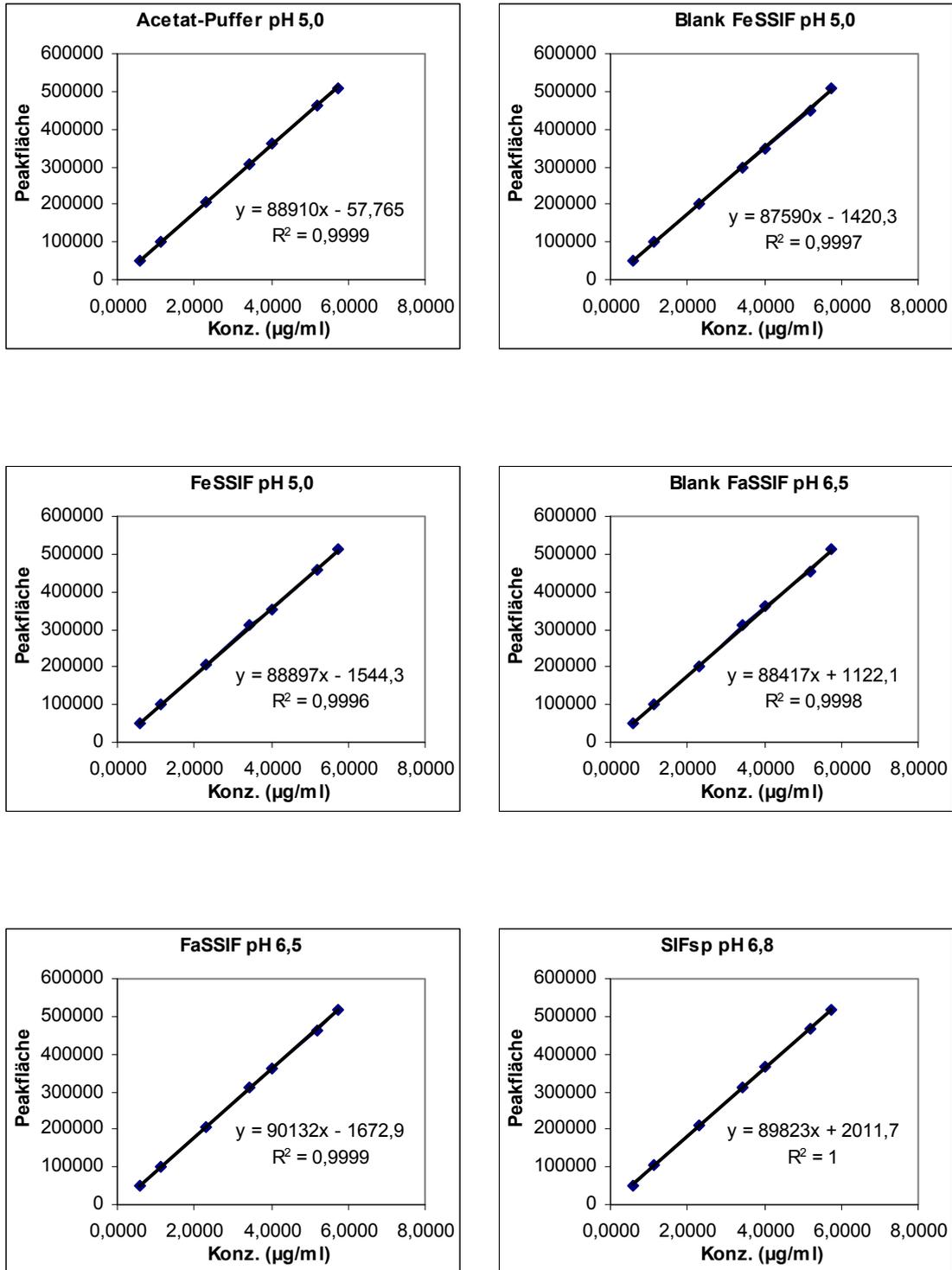


Abbildung 6-1: Standard-Kalibrier-Geraden Glibenclamid

Tabelle 6-38: Löslichkeit ($\mu\text{g/ml}$), Glipizid-Formulierungen in verschiedenen Freisetzungsmitteln; n=3

	SGFsp pH 1,2		Acetat-Puffer pH 4,5		Blank FeSSIF pH 5,0		Blank FaSSIF pH 6,5		SIFsp pH 6,8	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
Glipizid	1,55	0,02	1,48	0,29	1,90	0,29	33,74	0,11	51,84	2,76
Glip-HP- β -CD	14,32	1,05	14,63	0,39	18,68	1,34	170,96	12,24	281,15	6,23

Tabelle 6-39: Löslichkeitsuntersuchungen: Glipizid-HP- β -CD alleine und in Abhängigkeit von hydrophilen Polymeren; n=3

HP- β -CD [M]	Glipizid	
	Mittelwert	Stabw
0,00	5,82E-05	2,79E-06
0,01	4,20E-04	1,61E-05
0,01	7,10E-04	2,16E-05
0,03	1,09E-03	5,17E-05
0,05	1,83E-03	2,16E-04
0,10	5,28E-03	1,03E-05

Tabelle 6-40: Glipizid Freisetzung (%), reiner Wirkstoff; n=3

Zeit [min]	SGFsp pH 1,2		Acetat-Puffer pH 4,5		Acetat-Puffer pH 5,0		Blank FeSSIF pH 5,0	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,26	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,26	0,00	0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,26	0,00	0,00
20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,26	0,00	0,00
30	0,30	0,43	0,00	0,00	0,00	0,26	0,00	0,00
45	0,74	1,04	1,25	1,77	1,86	1,62	0,00	0,94
60	0,72	1,01	4,81	1,44	3,04	0,58	1,55	1,35
90	2,44	0,17	5,56	0,43	3,56	0,62	1,89	1,65
120	2,74	0,28	6,60	0,13	3,59	0,59	2,52	2,21
180	3,20	0,47	8,28	0,04	6,25	0,90	3,79	2,03
240	4,10	0,50	9,19	0,01	7,28	1,32	4,58	2,15

Tabelle 6-41: Glipizid Freisetzung (%), reiner Wirkstoff; n=3

Zeit [min]	FeSSIF pH 5,0		Blank FaSSIF pH 6,5		FaSSIF pH 6,5		SIFsp pH 6,8	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	1,38	1,20	0,00	0,00	0,24	0,42	0,00	0,00
15	6,57	4,14	1,71	1,50	0,72	1,24	0,00	0,00
20	7,46	6,34	2,25	1,95	1,12	1,95	0,16	0,28
30	15,28	4,47	4,64	1,65	3,43	2,84	0,85	1,49
45	23,31	3,20	6,19	2,11	4,67	1,56	2,47	0,90
60	24,59	6,56	9,01	1,62	12,64	5,11	5,83	1,94
90	31,17	3,81	9,88	2,79	20,15	12,72	8,38	2,58
120	28,66	6,31	13,31	1,67	26,17	9,74	12,84	3,34
180	4,46	0,49	14,43	2,51	41,34	22,16	17,04	3,50
240	33,13	3,14	18,42	2,99	47,16	22,32	21,50	2,29

Tabelle 6-42: Glipizid Freisetzung (%), Luditec 5 mg; n=3

Zeit [min]	SGFsp pH 1,2		Acetat-Puffer pH 4,5		Acetat-Puffer pH 5,0		Blank FeSSIF pH 5,0	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	1,05	0,00	0,28	0,24	0,28	0,24	1,09	1,01
10	3,15	1,82	5,54	0,15	7,08	0,59	6,36	1,29
15	5,33	1,41	9,68	0,12	11,22	0,61	9,46	1,96
20	7,58	1,67	13,02	0,06	13,67	0,96	14,30	1,17
30	9,44	1,82	16,90	0,17	17,31	1,09	17,25	1,06
45	11,50	1,52	19,94	0,63	20,25	1,60	20,89	1,59
60	11,32	1,59	22,71	0,05	22,87	2,17	22,02	1,73
90	12,06	1,54	23,90	0,26	24,24	0,24	24,36	1,11
120	13,91	0,97	24,81	0,29	24,69	0,26	24,01	3,25
180	14,72	0,97	26,73	0,61	26,49	0,56	26,83	0,82
240	14,60	0,50	27,66	1,06	26,19	0,28	24,16	2,80

Tabelle 6-43: Glipizid Freisetzung (%), Luditec 5 mg; n=3

Zeit [min]	FeSSIF pH 5,0		Blank FaSSIF pH 6,5		FaSSIF pH 6,5		SIFsp pH 6,8	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	5,67	3,29	18,88	4,21	17,93	6,15	0,83	1,43
10	16,13	1,30	38,37	9,33	42,94	4,22	22,18	15,93
15	17,82	2,62	49,42	13,22	52,16	2,84	40,58	8,99
20	22,93	0,14	60,26	5,46	58,89	3,43	56,03	1,90
30	27,06	0,14	66,99	5,31	64,61	3,22	59,52	1,87
45	29,96	0,17	70,63	12,68	70,98	4,38	71,45	0,00
60	29,57	3,28	80,21	1,92	75,89	4,20	74,34	0,80
90	33,29	2,20	84,69	5,81	75,82	2,34	81,45	2,15
120	34,87	0,68	89,30	3,19	83,05	8,06	84,80	0,37
180	37,77	0,83	92,35	5,31	90,86	5,25	83,83	4,43
240	37,17	0,31	91,06	2,34	90,69	5,64	86,86	1,38

Tabelle 6-44: Glipizid Freisetzung (%), physikalische Mischung in SIFsp pH 6,8; n=3

Zeit [min]	HP- β -CD	
	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00
5	0,68	0,57
10	6,72	0,50
15	10,34	1,25
20	13,99	0,44
30	17,28	0,04
45	20,57	0,45
60	22,44	0,60
90	24,30	0,08
120	24,35	0,48
180	26,66	0,24
240	25,17	1,44

Tabelle 6-45: Glipizid Freisetzung (%), binärer Glipizid-HP- β -CD-Komplex (1:2); n=3

Zeit [min]	SGFsp pH 1,2		Acetat-Puffer pH 4,5		Acetat-Puffer pH 5,0		Blank FeSSIF pH 5,0	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	57,68	25,51	24,49	3,52	79,44	12,42	50,13	11,60
10	90,49	2,13	94,93	4,55	94,09	2,89	94,27	3,86
15	88,97	3,13	98,07	4,37	94,28	2,40	93,07	1,54
20	88,29	1,57	96,75	3,66	93,06	2,76	95,08	2,44
30	88,01	1,95	95,70	7,19	92,91	0,68	91,64	3,65
45	83,30	4,06	96,72	4,62	90,50	5,25	92,20	1,32
60	80,68	2,74	95,66	4,14	92,91	1,85	91,81	1,36
90	79,99	1,96	94,02	5,99	91,16	2,12	90,24	0,94
120	80,70	3,61	93,06	1,26	91,33	1,44	87,72	4,12
180	78,15	2,26	91,34	5,29	89,94	2,55	88,88	2,27
240	76,56	1,88	92,31	6,41	90,52	2,24	89,24	1,99

Tabelle 6-46: Glipizid Freisetzung (%), binärer Glipizid-HP- β -CD-Komplex (1:2); n=3

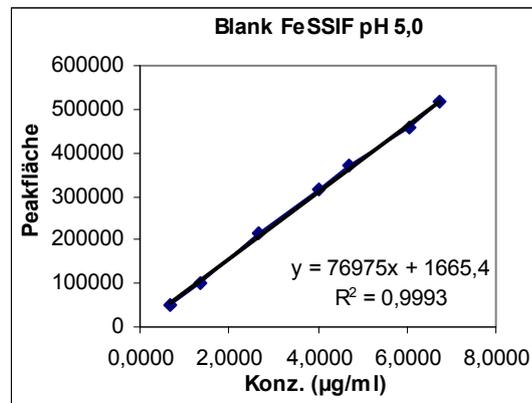
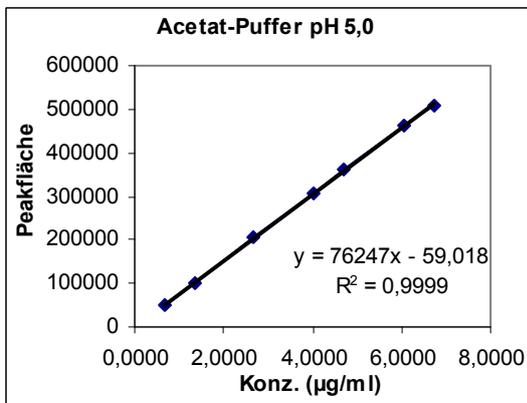
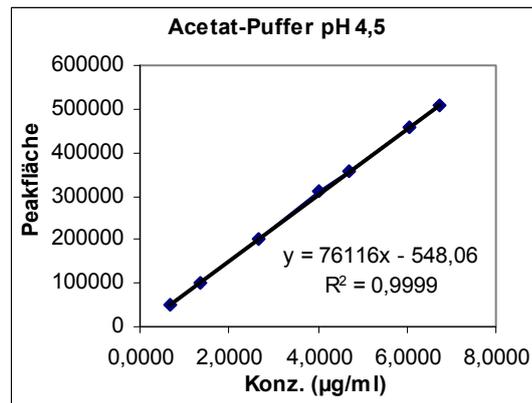
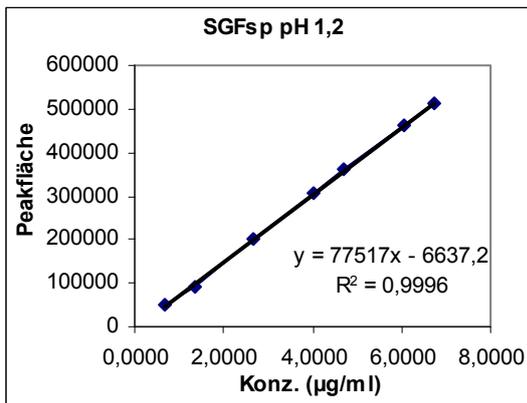
Zeit [min]	FeSSIF pH 5,0		Blank FaSSIF pH 6,5		FaSSIF pH 6,5		SiFsp pH 6,8	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	33,59	19,78	24,89	19,98	50,49	13,79	33,09	14,03
10	85,23	2,21	88,28	16,32	70,54	7,92	93,02	4,21
15	85,31	1,59	91,98	8,08	90,76	7,16	94,58	0,72
20	82,78	3,45	92,73	6,60	94,38	7,48	95,10	1,84
30	88,20	1,28	91,71	9,36	90,32	3,99	93,86	0,59
45	87,20	2,16	89,09	6,67	88,88	4,14	95,04	0,78
60	87,88	1,49	87,69	6,24	91,12	3,95	93,68	0,85
90	85,60	3,78	86,78	5,58	87,83	3,32	92,30	0,98
120	88,50	4,64	88,48	8,91	92,69	5,49	92,43	1,50
180	89,10	2,90	85,67	7,57	87,22	2,68	91,15	3,59
240	87,50	5,04	85,63	7,92	91,11	1,75	92,15	0,75

Tabelle 6-47: Glipizid Freisetzung (%), binärer Glipizid-HP- β -CD-Komplex (1:1); n=3

Zeit [min]	SGFsp pH 1,2		SiFsp pH 6,8	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00
5	10,55	11,27	83,75	9,85
10	20,00	8,59	105,75	5,69
15	20,00	8,00	103,24	2,52
20	20,86	7,18	105,29	2,77
30	21,73	7,26	107,63	4,02
45	21,38	6,80	106,40	6,47
60	23,45	6,62	108,90	3,80
90	24,14	6,36	102,80	4,46
120	24,12	5,89	103,47	3,49
180	25,33	4,87	101,81	4,24
240	25,38	5,15	105,78	5,08

Tabelle 6-48: Linearitätsdaten der Standard-Kalibrier-Geraden Glipizid

Konz. [µg/ml]	SGFsp pH 1,2	Acetat-Puffer pH 4,5	Acetat-Puffer pH 5,0	Blank FeSSIF pH 5,0	FeSSIF pH 5,0	Blank FaSSIF pH 6,5	FaSSIF pH 6,5	SIFsp pH 6,8
0,6716	49439	49189	52147	51083	52255	53345	49604	52350
1,3432	90625	103001	99405	101890	102935	101960	104870	102297
2,6864	202979	203015	205212	213148	208000	204568	204567	202070
4,0295	306325	309177	308607	313969	319155	305005	300640	305972
4,7011	360157	355706	360360	368985	360670	353687	354581	371518
6,0443	462798	459630	461125	459709	477639	463747	463726	472561
6,7159	511544	510082	509795	519010	504800	514980	512729	517587



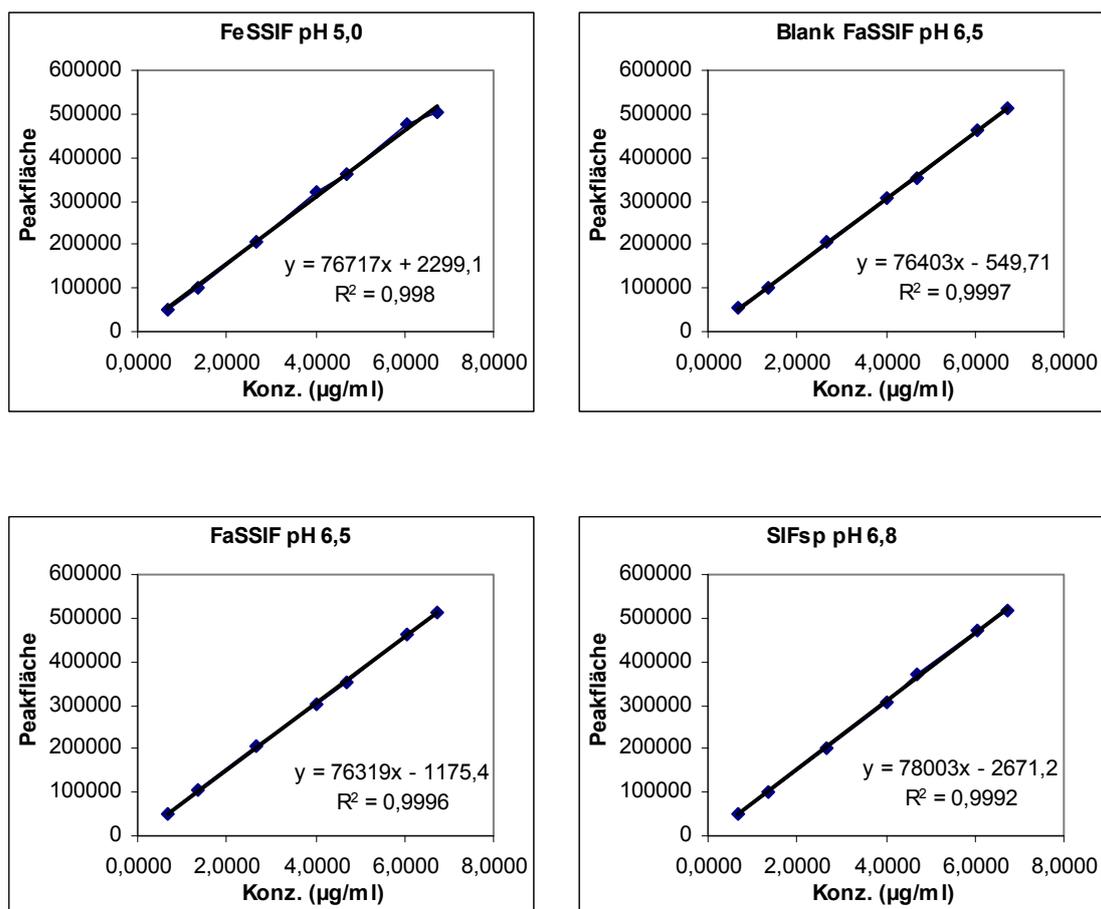


Abbildung 6-2: Standard-Kalibrier-Geraden Glipizid

Tabelle 6-49: Löslichkeit ($\mu\text{g/ml}$) von Glimepirid Formulierungen in verschiedenen Freisetzungsmitteln; n=3

Zeit [min]	SGFsp pH 1,2		Acetat-Puffer pH 4,5		Blank FeSSIF pH 5,0		Blank FaSSIF pH 6,5		SIFsp pH 6,8	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
Glimepirid	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,80	0,04	1,46	0,06
Glim-HP- β -CD	0,68	0,38	0,71	0,15	0,70	0,15	5,28	0,59	8,97	1,25
Glim-HP- β -CD-KIR10%	0,41	0,03	0,62	0,13	0,59	0,12	6,16	0,59	9,03	1,76
Glim-HP- β -CD-PVP20%	0,90	0,12	0,66	0,02	1,24	0,15	17,82	1,52	38,67	6,43

Tabelle 6-50: Löslichkeitsuntersuchungen: Glimepirid-HP- β -CD alleine und in Abhängigkeit von hydrophilen Polymeren; n=3

HP- β -CD [M]	SIFsp pH 6,8		SIFsp pH 6,8 0,05%HPMC		SIFsp pH 6,8 0,05%KIR		SIFsp pH 6,8 0,05%PVPK30	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0,00	2,90E-06	1,12E-07	3,33E-06	5,08E-09	3,21E-06	2,66E-07	3,40E-06	1,25E-07
0,01	2,49E-05	1,15E-06	2,20E-05	2,82E-06	2,74E-05	1,25E-06	2,97E-05	3,73E-07
0,01	5,32E-05	2,90E-06	5,58E-05	1,87E-06	6,59E-05	8,08E-07	6,24E-05	6,57E-06
0,03	1,34E-04	3,45E-06	1,10E-04	2,09E-06	1,42E-04	6,26E-06	1,39E-04	9,43E-06
0,05	3,81E-04	1,41E-06	2,75E-04	1,04E-05	3,35E-04	1,85E-05	3,64E-04	3,56E-05
0,10	1,53E-03	2,99E-05	7,05E-04	9,95E-06	1,07E-03	5,62E-05	9,41E-04	8,45E-05

Tabelle 6-51: Glimepirid Freisetzung (%), reiner Wirkstoff; n=3

Zeit [min]	SGFsp pH 1,2		Acetat-Puffer pH 4,5		Acetat-Puffer pH 5,0		Blank FeSSIF pH 5,0	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
45	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
90	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
120	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
180	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
240	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Tabelle 6-52: Glimepirid Freisetzung (%), reiner Wirkstoff; n=3

Zeit [min]	FeSSIF pH 5,0		Blank FaSSIF pH 6,5		FaSSIF pH 6,5		SIFsp pH 6,8	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,33	0,45	0,91	0,04
10	0,00	0,00	0,00	0,00	2,08	1,45	4,09	1,07
15	0,00	0,00	0,00	0,00	1,58	0,17	3,34	0,19
20	0,00	0,00	0,00	0,00	2,53	0,30	4,72	0,37
30	0,00	0,00	0,00	0,00	2,29	0,12	4,43	0,54
45	0,00	0,00	0,00	0,00	1,98	0,47	3,70	1,66
60	0,00	0,00	0,00	0,00	2,13	0,53	5,26	0,23
90	0,00	0,00	0,00	0,00	2,72	0,30	5,22	0,16
120	0,00	0,00	0,00	0,00	1,72	0,75	4,67	2,20
180	0,00	0,00	0,00	0,00	3,42	0,42	6,24	0,34
240	0,00	0,00	3,54	0,81	2,59	0,81	6,59	0,23

Tabelle 6-53: Glimepirid Freisetzung (%), Amaryl 4 mg; n=3

Zeit [min]	SGFsp pH 1,2		Acetat-Puffer pH 4,5		Acetat-Puffer pH 5,0		Blank FeSSIF pH 5,0	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
45	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
90	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
120	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
180	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
240	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Tabelle 6-54: Glimperid Freisetzung (%), Amaryl 4 mg; n=3

Zeit [min]	FeSSIF pH 5,0		Blank FaSSIF pH 6,5		FaSSIF pH 6,5		SIFsp pH 6,8	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	4,14	3,14	4,50	6,78	14,25	12,52	12,24	2,19
10	18,44	0,86	13,80	2,44	26,92	1,45	15,69	3,82
15	24,12	0,89	15,78	0,12	27,38	1,60	19,59	1,03
20	26,43	0,10	16,61	1,87	26,52	1,45	22,61	0,47
30	28,56	0,40	16,33	1,51	27,76	1,90	21,86	1,23
45	29,23	0,13	15,49	0,40	29,51	1,16	22,58	0,66
60	29,03	1,04	16,07	4,71	28,11	6,67	22,37	0,35
90	30,50	0,78	15,99	0,65	32,21	3,00	22,66	1,56
120	29,74	0,37	14,89	3,14	33,15	2,71	22,66	1,22
180	29,03	0,47	14,03	2,33	35,16	5,34	23,29	1,91
240	28,98	0,14	16,57	1,45	31,58	2,59	23,03	2,22

Tabelle 6-55: Glimperid Freisetzung (%), physikalische Mischungen in SIFsp pH 6,8; n=3

Zeit [min]	HP- β -CD		HP- β -CD-KIR		HP- β -CD-PVP	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,59	0,52
10	0,00	0,00	0,00	0,00	3,05	0,62
15	0,00	0,00	0,07	0,12	3,72	0,11
20	0,30	0,51	0,24	0,25	3,95	0,09
30	0,57	0,51	0,62	0,61	4,09	0,12
45	0,59	0,56	1,09	0,84	4,43	0,12
60	1,15	0,25	1,14	0,72	4,50	0,12
90	0,91	0,51	1,35	0,60	4,92	0,12
120	0,84	0,68	1,54	0,58	5,14	0,17
180	1,48	0,24	2,33	0,33	6,12	0,62
240	2,09	0,22	3,12	0,12	6,67	0,37

Tabelle 6-56: Glimperid Freisetzung (%), binärer Glim-HP- β -CD-Komplex; n=3

Zeit [min]	Blank FeSSIF pH 5,0		Blank FaSSIF pH 6,5	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00
5	4,36	1,93	18,23	17,32
10	8,92	2,10	76,86	3,40
15	13,14	1,13	88,51	3,82
20	20,83	1,75	89,61	5,80
30	23,96	2,83	94,06	4,63
45	24,55	2,69	88,14	8,01
60	22,42	1,30	87,21	4,11
90	20,70	4,56	83,60	5,25
120	18,59	4,79	81,83	0,87
180	15,25	3,22	81,22	6,31
240	11,11	2,40	78,93	4,86

Tabelle 6-57: Glimpirid Freisetzung (%), ternärer Glim-HP- β -CD-KIR 10%-Komplex; n=3

Zeit [min]	Blank FeSSIF pH 5,0		Blank FaSSIF pH 6,5	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00
5	12,81	13,57	9,44	13,42
10	45,22	5,39	60,78	10,82
15	57,98	3,61	85,23	3,33
20	59,27	4,70	90,86	1,50
30	58,76	2,75	94,26	0,51
45	46,06	10,97	92,33	5,53
60	37,47	8,43	92,54	1,59
90	27,29	3,96	90,21	0,20
120	16,68	1,40	90,13	1,22
180	4,87	1,91	90,49	2,58
240	5,81	0,28	89,01	2,23

Tabelle 6-58: Glimpirid Freisetzung (%), ternärer Glim-HP- β -CD-KIR 10%-Komplex; n=3

Zeit [min]	Blank FeSSIF pH 5,0 ¹		Blank FeSSIF pH 5,0 ²	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00
5	12,81	13,57	0,17	0,01
10	45,22	5,39	12,20	19,07
15	57,98	3,61	46,82	5,35
20	59,27	4,70	54,30	11,74
30	58,76	2,75	61,11	2,21
45	46,06	10,97	59,93	1,90
60	37,47	8,43	57,41	8,09
90	27,29	3,96	54,66	4,73
120	16,68	1,40	51,50	4,91
180	4,87	1,91	41,98	2,80
240	5,81	0,28	33,04	5,22

¹ Gelatine Kapsel; ² Vcaps Kapsel

Tabelle 6-59: Glimpirid Freisetzung (%), ternärer Glim-HP- β -CD-PVP K30 20%-Komplex; n=3

Zeit [min]	Blank FeSSIF pH 5,0		Blank FaSSIF pH 6,5	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00
5	2,27	2,00	12,00	19,87
10	43,35	11,91	84,64	21,36
15	79,07	6,64	104,21	5,41
20	86,33	5,76	104,49	4,98
30	75,31	3,97	104,78	2,30
45	63,09	12,74	104,33	2,04
60	39,56	22,71	100,28	4,58
90	20,45	8,79	100,28	1,98
120	7,59	6,91	97,82	1,57
180	7,73	0,95	98,59	1,78
240	3,10	0,96	96,00	1,30

Tabelle 6-60: Glimepirid Freisetzung (%), ternärer Glim-HP- β -CD-PVP K30 20%-Komplex; n=3

Zeit [min]	Blank FeSSIF pH 5,0 ¹		Blank FeSSIF pH 5,0 ²	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00
5	2,27	2,00	0,74	1,02
10	43,35	11,91	40,21	5,77
15	79,07	6,64	68,73	3,88
20	86,33	5,76	74,36	4,81
30	75,31	3,97	77,05	2,63
45	63,09	12,74	72,79	2,14
60	39,56	22,71	66,77	4,67
90	20,45	8,79	53,38	9,57
120	7,59	6,91	41,47	10,54
180	7,73	0,95	28,69	9,03
240	3,10	0,96	21,32	7,66

¹ Gelatine Kapsel; ² Vcaps Kapsel**Tabelle 6-61: Glimepirid Freisetzung (%), ternärer Glim-HP- β -CD-PVP K30 20%-Komplex aus Gelatine-Kapseln; n=3**

Zeit [min]	SGFsp pH 1,2		Acetat-Puffer pH 4,5		Acetat-Puffer pH 5,0		Blank FeSSIF pH 5,0	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	1,38	1,20	1,14	1,21	0,53	0,92	2,27	2,00
10	29,79	6,41	33,24	16,36	31,38	15,76	43,35	11,91
15	48,89	7,73	66,93	0,56	64,83	1,91	79,07	6,64
20	66,83	1,26	53,88	12,32	64,47	4,00	86,33	5,76
30	60,91	5,78	49,50	14,90	59,68	2,03	75,31	3,97
45	60,47	3,25	41,07	5,57	57,04	2,43	63,09	12,74
60	50,84	6,19	28,64	12,52	49,44	5,11	39,56	22,71
90	29,76	11,34	15,01	6,35	28,53	8,75	20,45	8,79
120	19,08	5,69	6,50	1,02	16,02	7,57	7,59	6,91
180	8,54	3,57	5,89	6,70	6,75	2,36	7,73	0,95
240	3,78	1,54	1,72	0,02	4,65	0,39	3,10	0,96

Tabelle 6-62: Glimepirid Freisetzung (%), ternärer Glim-HP- β -CD-PVP K30 20%-Komplex aus Gelatine-Kapseln; n=3

Zeit [min]	FeSSIF pH 5,0		Blank FaSSIF pH 6,5		FaSSIF pH 6,5		SIFsp pH 6,8	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	4,49	3,50	12,00	19,87	5,46	6,34	13,63	19,63
10	50,01	3,06	84,64	21,36	48,33	6,49	74,89	2,46
15	74,75	2,78	104,21	5,41	75,97	2,46	101,97	6,15
20	83,01	2,74	104,49	4,98	98,01	14,21	103,63	1,90
30	87,37	6,16	104,78	2,30	94,24	0,27	101,43	1,68
45	85,70	1,19	104,33	2,04	97,79	4,28	102,12	4,24
60	85,77	0,70	100,28	4,58	96,43	2,06	102,37	2,32
90	84,24	0,56	100,28	1,98	97,40	1,90	100,26	4,01
120	79,49	3,42	97,82	1,57	100,06	1,58	99,65	1,44
180	73,26	12,73	98,59	1,78	99,05	2,43	98,42	1,56
240	65,18	8,30	96,00	1,30	97,69	1,71	98,87	0,93

Tabelle 6-63: Glimpirid Freisetzung (%), ternärer Glim-HP- β -CD-PVP K30 20%-Komplex aus Vcaps Plus-Kapseln; n=3

Zeit [min]	SGFsp pH 1,2		Acetat-Puffer pH 4,5		Acetat-Puffer pH 5,0		Blank FeSSIF pH 5,0	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,71	1,23	5,24	9,08	8,66	15,00	0,74	1,02
10	18,64	13,29	27,30	11,02	63,07	10,00	40,21	5,77
15	47,75	3,20	53,23	6,68	77,33	10,65	68,73	3,88
20	53,67	0,96	58,05	5,94	85,31	6,25	74,36	4,81
30	55,61	4,66	58,15	3,72	85,19	0,37	77,05	2,63
45	55,61	1,52	55,95	3,17	83,44	2,91	72,79	2,14
60	53,73	1,90	50,60	1,54	79,52	6,12	66,77	4,67
90	49,59	0,81	46,10	0,90	67,56	4,04	53,38	9,57
120	45,22	0,39	41,71	2,93	56,49	6,77	41,47	10,54
180	27,24	7,85	37,98	0,93	38,51	5,71	28,69	9,03
240	23,60	0,42	26,30	0,89	30,38	3,87	21,32	7,66

Tabelle 6-64: Glimpirid Freisetzung (%), ternärer Glim-HP- β -CD-PVP K30 20%-Komplex aus Vcaps Plus-Kapseln; n=3

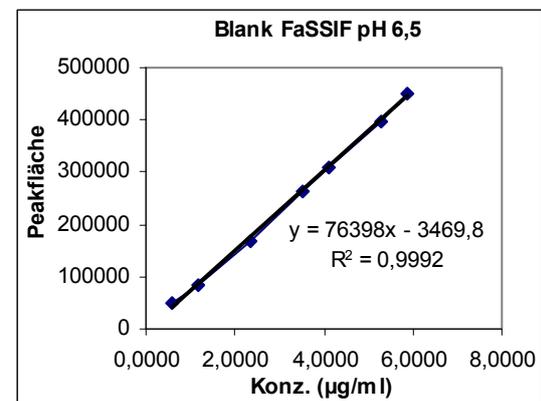
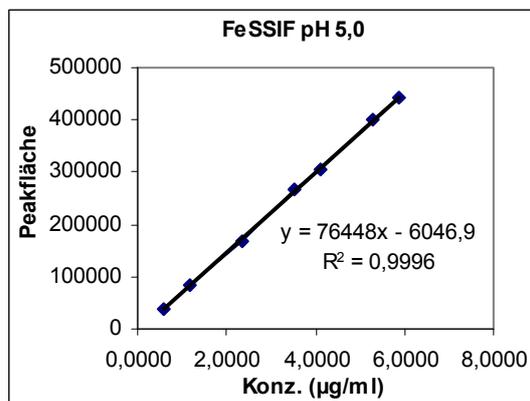
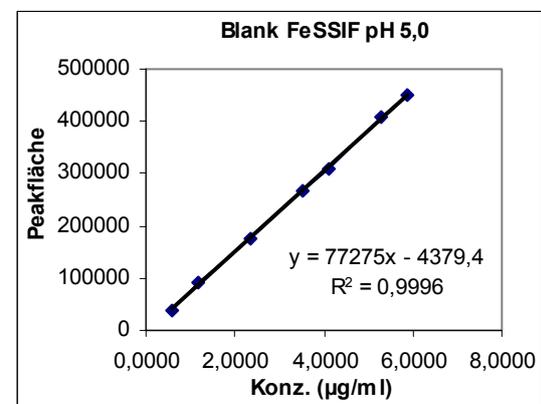
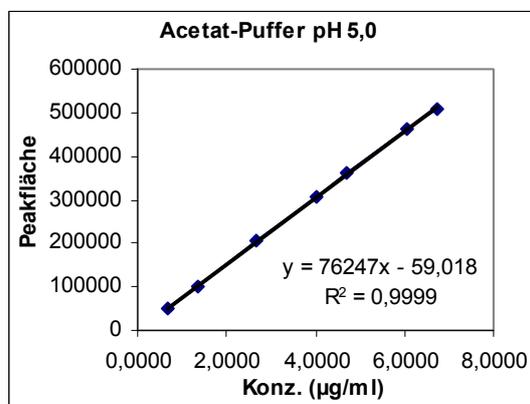
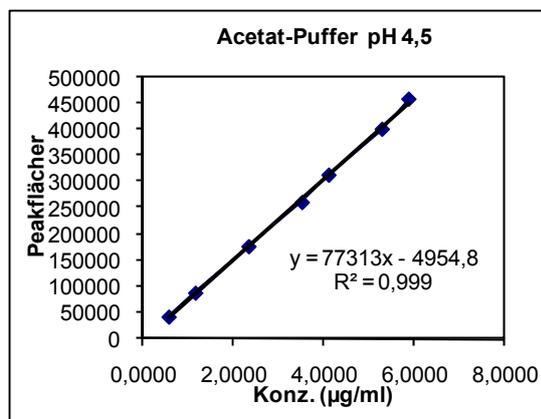
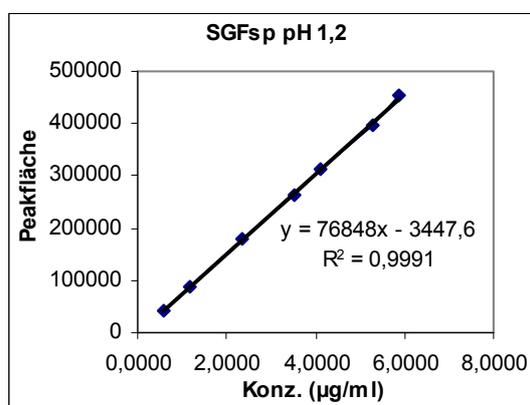
Zeit [min]	FeSSIF pH 5,0		Blank FaSSIF pH 6,5		FaSSIF pH 6,5		SIFsp pH 6,8	
	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw	Mittelwert	Stabw
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	2,44	0,12	1,48	2,57	0,81	0,70	0,77	0,67
10	3,60	1,97	32,44	29,11	31,43	14,63	46,07	34,99
15	35,05	22,18	71,22	17,95	77,04	8,42	74,87	29,39
20	53,34	21,81	78,59	1,97	93,06	0,75	95,20	2,97
30	60,00	25,65	92,23	3,80	94,25	1,45	96,72	6,61
45	65,29	18,67	95,55	5,11	97,33	1,06	95,83	6,65
60	64,90	19,66	89,89	1,71	95,50	1,44	98,18	1,31
90	65,98	20,72	88,80	4,19	93,73	2,34	98,03	2,34
120	63,79	18,97	88,38	3,04	97,93	5,62	96,43	0,33
180	56,83	14,83	88,75	1,96	96,97	4,16	99,61	2,39
240	53,51	25,73	86,74	1,31	94,74	2,08	98,21	1,79

Tabelle 6-65: Linearitätsdaten der Standard-Kalibrier-Geraden Glimpirid, Peakflächen in verschiedenen Medien

Konz. [$\mu\text{g/ml}$]	SGFsp pH 1,2	Acetat-Puffer pH 4,5	Blank FeSSIF pH 5,0	FeSSIF pH 5,0	Blank FaSSIF pH 6,5	FaSSIF pH 6,5	SIFsp pH 6,8
0,5873	42570	42480	39195	39532	48216	37991	48447
1,1745	87639	88034	90893	85662	84386	86585	87735
2,3490	178730	176378	176392	168775	169494	169463	175256
3,5236	262232	260348	266748	266325	264250	264168	264743
4,1108	313302	312347	308667	305552	310613	302411	308325
5,2853	396040	399598	407171	401005	398766	404613	403453
5,8726	455417	456841	450112	441712	449748	448625	452951

Tabelle 6-66: Linearitätsdaten der Standard-Kalibrier-Geraden Glimpepid, Peakflächen in Acetat-Puffer pH 5,0

Konz. [µg/ml]	Acetat-Puffer pH 5,0
0,6716	52147
1,3432	99405
2,6864	205212
4,0295	308607
4,7011	360360
6,0443	461125
6,7159	509795



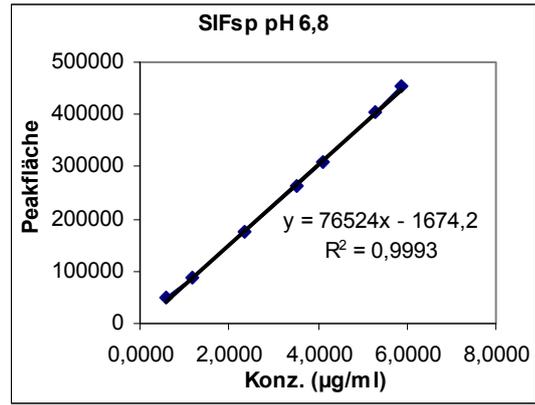
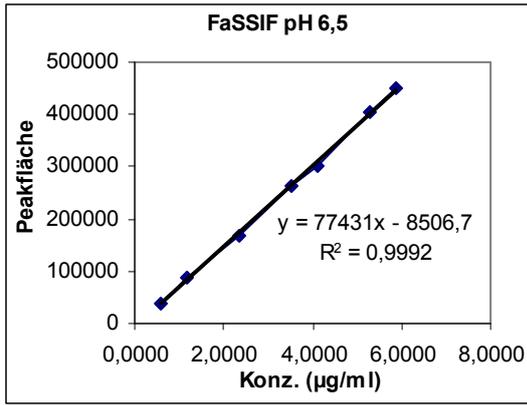


Abbildung 6-3: Standard-Kalibrier-Geraden Glimepirid

7 Literatur

- AMIDON, G. L., H. LENNERNAS, V. P. SHAH and J. R. CRISON (1995). *A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification - the Correlation of in-Vitro Drug Product Dissolution and in-Vivo Bioavailability*. Pharm. Res. 12(3): 413-420.
- BENEDETTI, M. S., R. WHOMSLEY, I. POGGESI, W. CAWELLO, F. X. MATHY, M. L. DELPORTE, P. PAPELEU and J. B. WATELET (2009). *Drug metabolism and pharmacokinetics*. Drug Metab Rev 41(3): 344-90.
- BENET, LZ (2006). *Predicting drug absorption and the effects of food on oral bioavailability*. Bulletin technique Gattefossé 99: 9-16.
- BREITENBACH, J. (2002). *Melt extrusion: from process to drug delivery technology*. Eur J Pharm Biopharm 54(2): 107-117.
- BREWSTER, M. E. and T. LOFTSSON (2007). *Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers*. Adv. Drug. Deliv. Rev. 59(7): 645-666.
- BUCHANAN, C. M., S. R. ALDERSON, C. D. CLEVEN, D. W. DIXON, R. IVANYI, J. L. LAMBERT, D. W. LOWMAN, R. J. OFFERMAN, J. SZEJTLI and L. SZENTE (2002). *Synthesis and characterization of water-soluble hydroxybutenyl cyclomaltooligosaccharides (cyclodextrins)*. Carbohydr. Res. 337(6): 493-507.
- BÜHLER, VOLKER (2003). *Kollidon - Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry*. Ludwigshafen, Germany: 7th edition.
- BÜHLER, VOLKER (2007). *Kollicoat grades - Functional Polymers for the pharmaceutical industrie*. Ludwigshafen, Germany: 1st edition.
- CADE, D., HE X., COLIN J-L, BENAMEUR H. and HUTCHISON K. (2007). *A new Hypromellose Capsule – Vcaps Plus*. AAPS annual meeting and exposition: Poster.
- COLE, E. T., R. A. SCOTT, D. CADE, A. L. CONNOR and I. R. WILDING (2004). *In vitro and in vivo pharmacoscintigraphic evaluation of ibuprofen hypromellose and gelatin capsules*. Pharm Res 21(5): 793-798.
- DAVIS, M. E. and M. E. BREWSTER (2004). *Cyclodextrin-based pharmaceuticals: Past, present and future*. Nat. Rev. Drug Discov. 3(12): 1023-1035.
- DIGENIS, G. A., T. B. GOLD and V. P. SHAH (1994). *Cross-Linking of Gelatin Capsules and Its Relevance to Their in-Vitro in-Vivo Performance*. J Pharm Sci Technol 83(7): 915-921.

- FDA (2000). *Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System.*
- FELDMAN, J. M. (1985). *Glyburide - a 2nd-Generation Sulfonylurea Hypoglycemic Agent - History, Chemistry, Metabolism, Pharmacokinetics, Clinical Use and Adverse-Effects.* Pharmacotherapy 5(2): 43-60.
- FRANCO, M., G. TRAPANI, A. LATROFA, C. TULLIO, M. R. PROVENZANO, M. SERRA, M. MUGGIRONI, G. BIGGIO and G. LISO (2001). *Dissolution properties and anticonvulsant activity of phenytoin-polyethylene glycol 6000 and -polyvinylpyrrolidone K-30 solid dispersions.* Int J Pharm 225(1-2): 63-73.
- FRICK, A. (1998). *Biopharmaceutical characterization of oral immediate release drug products. In vitro/in vivo comparison of phenoxymethylpenicillin potassium, glimepiride and levofloxacin.* Eur J Pharm Biopharm 46(3): 305-311.
- GALIA, E., E. NICOLAIDES, D. HORTER, R. LOBENBERG, C. REPPAS and J. B. DRESSMAN (1998). *Evaluation of various dissolution media for predicting in vivo performance of class I and II drugs.* Pharm Res 15(5): 698-705.
- GAO, P., M. E. GUYTON, T. HUANG, J. M. BAUER, K. J. STEFANSKI and Q. LU (2004). *Enhanced oral bioavailability of a poorly water soluble drug PNU-91325 by supersaturatable formulations.* Drug Dev Ind Pharm 30(2): 221-9.
- GLOMME A., MARZ J. and DRESSMAN J. B. (2005). *Comparison of a miniaturized shake-flask solubility method with automated potentiometric acid/base titrations and calculated solubilities.* J. Pharm. Sci. 94(1): 1-16.
- GOLDBERG, A. H., M. GIBALDI and J. L. KANIG (1965). *Increasing Dissolution Rates and Gastrointestinal Absorption of Drugs Via Solid Solutions and Eutectic Mixtures I - Theoretical Considerations and Discussion of Literature.* J Pharm Sci 54(8): 1145-1153.
- GOLDBERG, A. H., M. GIBALDI, J. L. KANIG and MAYERSOHN M (1966). *Increasing Dissolution Rates and Gastrointestinal Absorption of Drugs Via Solid Solutions and Eutectic Mixtures .4. Chloramphenicol-Urea System.* J Pharm Sci 55(6): 581-583.
- H.P.FIEDLER (2007). *Fiedler - Encyclopedia of Excipients. for Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Areas* 6.
- HANEFELD, M. (2007). *Pioglitazone and sulfonylureas: effectively treating type 2 diabetes.* Int J Clin Pract Suppl(153): 20-27.
- HIGUCHI and CONNORS (1965). *Phase-Solubility Techniques.* Adv Anal Chem Instr 4: 117-212.

- HORTER, D. and J. B. DRESSMAN (2001). *Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract*. Adv Drug Deliv Rev 46(1-3): 75-87.
- HUANG, J., R. J. WIGENT and J. B. SCHWARTZ (2008). *Drug-polymer interaction and its significance on the physical stability of nifedipine amorphous dispersion in microparticles of an ammonio methacrylate copolymer and ethylcellulose binary blend*. J Pharm Sci 97(1): 251-262.
- HYON, S. H. (2000). *Biodegradable poly (lactic acid) microspheres for drug delivery systems*. Yonsei Med J 41(6): 720-34.
- IRIE, T. and K. UEKAMA (1997). *Pharmaceutical applications of cyclodextrins .3. Toxicological issues and safety evaluation*. J Pharm Sci 86(2): 147-162.
- JANTRATID, E., N. JANSSEN, C. REPPAS and J. B. DRESSMAN (2008). *Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: an update*. Pharm Res 25(7): 1663-1676.
- KAPSI, S. G. and J. W. AYRES (2001). *Processing factors in development of solid solution formulation of itraconazole for enhancement of drug dissolution and bioavailability*. Int J Pharm 229(1-2): 193-203.
- KASIM, N. A., M. WHITEHOUSE, C. RAMACHANDRAN, M. BERMEJO, H. LENNERNAS, A. S. HUSSAIN, H. E. JUNGINGER, S. A. STAVCHANSKY, K. K. MIDHA, V. P. SHAH and G. L. AMIDON (2004). *Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification*. Mol Pharm 1(1): 85-96.
- KLEIN, S. (2009). *Predicting Food Effects on Drug Release from Extended-Release Oral Dosage Forms Containing a Narrow Therapeutic Index Drug*. Dissolution Technol 16(3): 28-40.
- KLEIN, S., M. F. WEMPE, T. ZOELLER, N. L. BUCHANAN, J. L. LAMBERT, M. G. RAMSEY, K. J. EDGAR and C. M. BUCHANAN (2009). *Improving glyburide solubility and dissolution by complexation with hydroxybutenyl-beta-cyclodextrin*. J. Pharm. Pharmacol. 61(1): 23-30.
- KOHRI, N., Y. YAMAYOSHI, H. XIN, K. ISEKI, N. SATO, S. TODO and K. MIYAZAKI (1999). *Improving the oral bioavailability of albendazole in rabbits by the solid dispersion technique*. Int J Pharm 51(2): 159-164.
- KREUTER, J., HERZFELDT C-D., (1999). *Feste Dispersionen*. Grundlagen der Arzneiformenlehre Galenik, 2: Frankfurt/M, Springer: 262-274.
- KYBA, E. P., R. C. HELGESON, K. MADAN, G. W. GOKEL, T. L. TARNOWSKI, S. S. MOORE and D. J. CRAM (1977). *Host-Guest Complexation .1. Concept and Illustration*. J Am Chem Soc 99(8): 2564-2571.

- LEUNER, C. and J. DRESSMAN (2000). *Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 50(1): 47-60.
- LI, C. L., L. G. MARTINI, J. L. FORD and M. ROBERTS (2005). *The use of hypromellose in oral drug delivery*. J Pharm Pharmacol 57(5): 533-546.
- LINDENBERG, M., S. KOPP and J. B. DRESSMAN (2004). *Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 58(2): 265-278.
- LIPINSKI, C. A. (2000). *Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability*. J. Pharmacol. Toxicol. Methods. 44(1): 235-249.
- LOBENBERG, R., J. KRAMER, V. P. SHAH, G. L. AMIDON and J. B. DRESSMAN (2000). *Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: Dissolution behavior of glibenclamide*. Pharmaceutical Research 17(4): 439-444.
- LOFTSSON, T. and D. DUCHENE (2007). *Cyclodextrins and their pharmaceutical applications*. Int. J. Pharm. 329(1-2): 1-11.
- LOFTSSON, T. and M. MASSON (2004). *The effects of water-soluble polymers on cyclodextrins and cyclodextrin solubilization of drugs*. Stp Pharma Sciences 14(1): 35-43.
- LOFTSSON, T., K. MATTHIASSEN and M. MASSON (2003). *The effects of organic salts on the cyclodextrin solubilization of drugs*. Int J Pharm 262(1-2): 101-107.
- LOFTSSON, THORSTEINN (2002). *Cyclodextrins and the Biopharmaceutics Classification System of Drugs*. J Incl Phenom Macrocyclic Chem 44: 63-67.
- MA, TAW, CHIANG (1996). *Control of drug crystallization in transdermal matrix system*. International Journal of Pharmaceutics 142(1): 115-119.
- MARCHAIS, H., G. CAYZEELE, J. Y. LEGENDRE, M. SKIBA and P. ARNAUD (2003). *Cross-linking of hard gelatin carbamazepine capsules: effect of dissolution conditions on in vitro drug release*. Eur J Pharm Sci 19(2-3): 129-132.
- MOSSNER, J. and K. CACA (2005). *Developments in the inhibition of gastric acid secretion*. Eur J Clin Invest 35(8): 469-475.
- MUDALIAR, S. and R. R. HENRY (2001). *New oral therapies for type 2 diabetes mellitus: The glitazones or insulin sensitizers*. Annu Rev Med 52: 239-257.
- MUNRO, I. C., P. M. NEWBERNE, V. R. YOUNG and A. BAR (2004). *Safety assessment of gamma-cyclodextrin*. Regul Toxicol Pharmacol 39 Suppl 1: S3-13.

- NAKANISHI, K., T. NADAI, M. MASADA and K. MIYAJIMA (1992). *Effect of cyclodextrins on biological membrane. II. Mechanism of enhancement on the intestinal absorption of non-absorbable drug by cyclodextrins*. Chem Pharm Bull (Tokyo) 40(5): 1252-1258.
- NERNST, N. (1904). *Theory on the reaction rate in heterogenous systems*. Z Phys Chem-Stoch Ve 47(1): 52-55.
- NOYES, A.A., WHITNEY, W.R. (1897). *The rate of solution of solid substances in their own solutions*. J Am Chem Soc 19: 930-934.
- OHTANI, Y., T. IRIE, K. UEKAMA, K. FUKUNAGA and J. PITHA (1989). *Differential effects of alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins on human erythrocytes*. Eur J Biochem 186(1-2): 17-22.
- PEARSON, J. G. (1985). *Pharmacokinetics of glyburide*. Am J Med 79(3B): 67-71.
- PH. EUR. 6.5 (2009). *European Pharmacopoeia*. European Directorate for the Quality of Medicines, Straßburg.
- RAJEWSKI, R. A., G. TRAIGER, J. BRESNAHAN, P. JABERABOANSARI, V. J. STELLA and D. O. THOMPSON (1995). *Preliminary safety evaluation of parenterally administered sulfoalkyl ether beta-cyclodextrin derivatives*. J Pharm Sci 84(8): 927-32.
- SAENGER, W. (1980). *Cyclodextrin Inclusion-Compounds in Research and Industry*. Angewandte Chemie-International Edition in English 19(5): 344-362.
- SAVOLAINEN, J., K. JARVINEN, H. TAIPALE, P. JARHO, T. LOFTSSON and T. JARVINEN (1998). *Co-administration of a water-soluble polymer increases the usefulness of cyclodextrins in solid oral dosage forms*. Pharm. Res. 15(11): 1696-1701.
- SCHILLER, L. R., M. EMMETT, C. A. SANTA ANA and J. S. FORDTRAN (1988). *Osmotic effects of polyethylene glycol*. Gastroenterology 94(4): 933-941.
- SEKIGUCHI, K. and N. OBI (1961). *Studies on Absorption of Eutectic Mixture .I. Comparison of Behavior of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and That of Ordinary Sulfathiazole in Man*. Chem. Pharm. Bull. 9(11): 866-872.
- SERAJUDDIN, A. T. (1999). *Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs*. J Pharm Sci 88(10): 1058-66.
- SETHIA, S. and E. SQUILLANTE (2004). *Solid dispersion of carbamazepine in PVPK30 by conventional solvent evaporation and supercritical methods*. Int. J. Pharm. 272(1-2): 1-10.
- SHAMBUREK, R. D. and M. L. SCHUBERT (1993). *Pharmacology of gastric acid inhibition*. Baillieres Clin Gastroenterol 7(1): 23-54.

- SHIOTANI K, UEHATA K, IRIE T, UEKAMA K, THOMPSON DO, STELLA VJ (1995). *Differential effects of sulfate and sulfobutyl ether of beta-cyclodextrin on erythrocyte membranes in vitro*. Pharm Res 12(1): 78-84.
- SIGFRIDSSON, K., A. J. LUNDQVIST and M. STRIMFORS (2009). *Particle size reduction for improvement of oral absorption of the poorly soluble drug UG558 in rats during early development*. Drug Dev Ind Pharm 35(12): 1479-86.
- STANLEY, L. A., B. C. HORSBURGH, J. ROSS, N. SCHEER and C. R. WOLF (2009). *Drug transporters: gatekeepers controlling access of xenobiotics to the cellular interior*. Drug Metab Rev 41(1): 27-65.
- STELLA, V. J. and Q. HE (2008). *Cyclodextrins*. Toxicol Pathol. 36(1): 30-42.
- SZEJTLI, J. (1998). *Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry*. Chem. Rev. 98(5): 1743-1754.
- TACHIBANA T and A. NAKAMURA (1965). *A Methode for Preparing an Aqueous Colloidal Dispersion of Organic Materials by Using Water-Soluble Polymers - Dispersion of Beta-Carotene by Polyvinylpyrrolidone*. Kolloid-Zeitschrift und Zeitschrift für Polymere 203(2): 130-133.
- TAYLOR, L. S. and G. ZOGRAFI (1997). *Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions*. Pharm Res 14(12): 1691-1697.
- THOMPSON, D. O. (1997). *Cyclodextrins-enabling excipients: their present and future use in pharmaceuticals*. Crit. Rev. Ther. Drug. Carrier Syst. 14(1): 1-104.
- UEKAMA, K. and M. OTAGIRI (1987). *Cyclodextrins in Drug Carrier Systems*. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 3(1): 1-40.
- USP 31-NF 26 (2009). United States Pharmacopoeia Convention, Inc., Rockville MD.
- VALERO, M., B. I. PEREZ-REVUELTA and L. J. RODRIGUEZ (2003). *Effect of PVP K-25 on the formation of the naproxen:beta-ciclodextrin complex*. Int J Pharm 253(1-2): 97-110.
- VALLERI, M., P. MURA, F. MAESTRELLI, M. CIRRI and R. BALLERINI (2004). *Development and evaluation of glyburide fast dissolving tablets using solid dispersion technique*. Drug Dev Ind Pharm 30(5): 525-534.
- VARSHOSAZ, JALEH (2006). *Preparation and Characterization of Metoprolol Controlled-Release Solid Dispersions*. Drug Deliv 13(4): 295 - 302.
- VERHEYEN, S., N. BLATON, R. KINGET and G. VAN DEN MOOTER (2002). *Mechanism of increased dissolution of diazepam and temazepam from polyethylene glycol 6000 solid dispersions*. Int J Pharm 249(1-2): 45-58.
- WAGNER, M. (2007). *Antazida - effizient und preiswert: Einfache anorganische Verbindungen mit großer Wirkung*. Pharm. unserer Zeit 36(1): 5.

- WASSVIK, C. M., A. G. HOLMEN, C. A. S. BERGSTROM, I. ZAMORA and P. ARTURSSON (2006). *Contribution of solid-state properties to the aqueous solubility of drugs*. Euro J Pharm Sci 29(3-4): 294-305.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (1999). *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications*. Report of a WHO Consultation.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2005). *Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for the WHO model list of essential medicines immediate release, solid oral dosage forms*. Working document QAS/04.109/Rev. 1. Geneva.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2008). *Diabetes*. Fact sheet No 312
- WU, C. Y. and L. Z. BENET (2005). *Predicting drug disposition via application of BCS: Transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system*. Pharm Res 22(1): 11-23.
- YALKOWSKY, S. H. (1981). *Solubility and partitioning V: dependence of solubility on melting point*. J. Pharm. Sci. 70(8): 971-3.
- YAN, G., H. LI, R. ZHANG and D. DING (2000). *Preparation and evaluation of a sustained-release formulation of nifedipine HPMC tablets*. Drug Dev Ind Pharm 26(6): 681-687.
- ZERROUK, N., G. CORTI, S. ANCILLOTTI, F. MAESTRELLI, M. CIRRI and P. MURA (2006). *Influence of cyclodextrins and chitosan, separately or in combination, on glyburide solubility and permeability*. Eur J Pharm Biopharm 62(3): 241-247.
- ZHU, YUCUN; MEHTA, KETAN A.; MCGINITY, JAMES W. (2006). *Influence of Plasticizer Level on the Drug Release from Sustained Release Film Coated and Hot-Melt Extruded Dosage Forms*. Pharm Dev Technol 11(3): 285 - 294.
- ZOELLER T. and KLEIN S. (2007). *Simplified Biorelevant Media for Screening Dissolution Performance of Poorly Soluble Drugs*. Dissolution Technologies 14(4): 8-13.

Curriculum Vitae

PERSÖNLICHE INFORMATIONEN

Name: Zöllner
Vorname: Thomas
Wohnort: Steinweg 4, 52222 Stolberg
Geburtstag: 18.03.1979
Geburtsort: Torgau

SCHULE & STUDIUM / BERUFSERFAHRUNG

07/1999 Hochschulreife am Wirtschaftsgymnasium in Coswig
10/1999 – 10/2003 Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt
Fachrichtung: Pharmazie
12/2004 Approbation als Apotheker
01/2005 – 12/2008 Wissenschaftlicher Mitarbeiter
am Institut für Pharmazeutische Technologie,
der J.W. Goethe-Universität, Frankfurt
01/2009 bis heute Laborleiter für galenische Entwicklung NCE, Grünenthal
GmbH

MEINE AKADEMISCHEN LEHRER WAREN DIE PROFESSOREN:

H. Blume, T. Dingermann, J.B. Dressman, , E. Ehlers, J. Kreuter, G. Lambrecht, W.E. Müller, M. Schubert-Zsilavec, D. Steinhilber, O. Werz, T. Winckler

VERÖFFENTLICHUNGEN

- 2003 Aut idem bei Metoprolol retard: Sind unterschiedliche perorale Metoprolol-Retardformulierungen austauschbar?, Deutsche Apotheker Zeitung
Release behavior of theophylline extended release products under physiologically based dissolution conditions, AAPS Meeting, Salt Lake City
- 2005 A RP-HPLC method for the quantification of two poorly soluble drugs in the presence of anionic polymers and different dissolution media., AAPS Meeting, Nashville
- 2006 Simplification of biorelevant media to screen the dissolution performance of a poorly soluble weak acid., APV Meeting, Geneva
Solubility- and dissolution rate improvement of a poorly soluble drug: In vitro studies of phenytoin-hydroxybutenyl- β -cyclodextrin complexes, AAPS Meeting, San Antonio
- 2007 Simplified biorelevant media for screening dissolution performance of poorly soluble drugs. Dissolution Technologies
Simplification of biorelevant media for quality control purposes: Dissolution results from various formulations containing poorly soluble drugs, AAPS Meeting, San Diego
- 2008 Improving the dissolution behaviour of glyburide with cyclodextrin derivatives and Kollicoat IR®, APV Meeting, Barcelona
Cyclodextrine: Molekulare Zuckertüten für Arzneistoffe, Pharmazeutische Zeitung
Cyclodextrine: Wundertüten in Pharmazie und Alltag, Pharmazeutische Zeitung
- 2009 Improving Glyburide Solubility and Dissolution by Complexation with Hydroxybutenyl- β -Cyclodextrin, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 61, 23-30
Improving solubility and dissolution of glyburide: solid dispersions, binary and ternary cyclodextrin complexes, AAPS Meeting, Los Angeles
Improving the dissolution behavior of glimepiride with cyclodextrin derivatives and PVP K30, AAPS Meeting, Los Angeles
- 2010 Evaluation of Pantoprazole Formulations in Different Dissolution Apparatus using Biorelevant Medium, Arzneimittel Forschung, 60(1), 42-48