

Die „Non-solvent-shock-agglomeration“-Technologie als neuartige alternative Methode zur Aufarbeitung von Ibuprofen

1. Mitt.: Strukturveränderungen des aufgearbeiteten Wirkstoffs

T. MÖLLER und W. KORSATKO

Auf herkömmlichem Wege hergestelltes Ibuprofen (als finaler Reinigungsschritt erfolgt ein Umkristallisieren aus organischem Lösungsmittel) zeigt einen charakteristischen Kristallhabitus, der für die ungenügenden galenischen Eigenschaften verantwortlich ist. Mittels der innovativen „Schockagglomerations-Technologie“ aufbereiteter Wirkstoff besitzt eine spezifische Struktur, die sich von bislang bekannten Wirkstoffqualitäten deutlich unterscheidet. Die auf dem schlagartigen Erstarren einer Wirkstoffschmelze in einem Nichtlösemittel beruhende Aufarbeitungsmethode bewirkt eine dramatische Verringerung der Partikelgröße und gleichzeitig eine Agglomeration der Einzelkristallite, so daß eine Primär- bzw. Sekundärstruktur ausgebildet wird. Variationen der Schockagglomerations-Technologie haben diverse Auswirkungen auf einzelne Stoffparameter, die für spezielle Effekte genutzt werden können. Chemisch liegen racemisches und optisch reines *S*(+)-Ibuprofen nach erfolgter Schockagglomeration in unveränderter Form vor; damit eröffnet sich die Möglichkeit, Wirkstoffe in Arzneibuchqualität mit verbesserten pharmazeutischen Eigenschaften zu entwickeln.

The “non-solvent shock agglomeration“-technology as a novel alternative method for the production of ibuprofen, part 1

Ibuprofen produced under conventional conditions shows a characteristic crystall modification which is responsible for the insufficient galenical properties of the drug substance. Ibuprofen produced by means of the innovative “shock agglomeration technique” shows a different specific structure. The abrupt agglomeration of the melted drug in a “non solvent” leads to a dramatic reduction in particle size. By the simultaneous agglomeration of isolated crystals primary and secondary structures are formed. Variations in the non-solvent shock agglomeration technique lead to technologically useful drug parameters. Using this new technique one can be sure that no chemical modification of the drug will appear. Racemic as well as pure *S*(+)-ibuprofen can be found in the same concentrations as before treatment. The technique provides a new way for the production of drug substances according to pharmacopoeial quality standards but with improved technological properties.

1. Einleitung

Ibuprofen läßt sich ohne aufwendige Granulierungsschritte nicht zu festen Peroralia verarbeiten. Aus diesem Grunde wurde bislang eine größere Anzahl von Aufbereitungstechnologien entwickelt bzw. diskutiert, wobei in der Regel keine Praxistauglichkeit erreicht werden konnte bzw. die Ergebnisse der jeweiligen Methode nicht in einem akzeptablen Verhältnis zum Aufwand standen. Die Problematik der nachteiligen stofflichen Eigenschaften verschärft sich noch, wenn das pharmakologisch wirksame *S*(+)-Ibuprofen zur Anwendung kommt. Vor dem Hintergrund der wachsenden Bedeutung von enantiomerenreinen Wirkstoffen entstand daher die Aufgabe, speziell für das rechtsdrehende Ibuprofen eine in der Praxis zu realisierende Technologie zu entwickeln, die den Wirkstoff in eine pharmazeutisch-technologisch akzeptable Form zu überführen vermag. Dabei sollte auf den Zusatz von Hilfsstoffen verzichtet werden, um den Arzneibuchanforderungen zu entsprechen. Besonderes Augenmerk wurde auch auf die Umweltproblematik geworfen; der Verzicht auf organische Lösungsmittel war erklärtes Ziel der Entwicklung.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

2.1. Beschreibung der Technologie

Die „non-solvent-shock-Agglomeration“ stellt ein neuartiges, patentiertes Verfahren dar, das speziell zur Verbesserung der Fließ- und Tablettierungseigenschaften von *S*(+)-

Ibuprofen entwickelt wurde und prinzipiell für alle wasserunlöslichen Wirkstoffe mit ausreichender Thermostabilität anwendbar ist [1].

Der Terminus „non-solvent shock agglomeration“ wurde von den Autoren der genannten Patentschrift bislang noch nicht verwendet und wird erstmalig in dieser Arbeit veröffentlicht. Er bezieht sich auf das Grundprinzip des Verfahrens, einem plötzlichen Auskristallisieren eines Stoffes in Agglomeratform mittels Verwendung eines Nichtlösemittels. Im Gegensatz zum Großteil der bislang entwickelten und praktizierten Aufarbeitungstechnologien für Ibuprofen kommt diese Agglomerationstechnik ohne organische Lösungsmittel aus, bedarf keiner komplizierten und aufwendigen Ausstattung und zeichnet sich durch eine geringe Anzahl von Teilarbeitsschritten aus. Das Verfahren beruht auf dem Prinzip des schlagartigen Abkühlens einer Wirkstoffschmelze. Dazu wird Ibuprofen (in Form des Racemates oder in optisch reiner Form) durch Erwärmen auf eine Temperatur geringfügig über dem Schmelzbereich in den flüssigen Aggregatzustand übergeführt und anschließend in ein Nichtlösemedium (in der Regel Wasser) bei Raumtemperatur eingebracht (Abb. 1 a). Das Nichtlösemedium kann in seinen Eigenschaften durch Zusatz verschiedener Hilfsstoffe modifiziert sein und somit unter Umständen die Stoffeigenschaften des anfallenden Produktes beeinflussen.

Entscheidende Bedeutung besitzt die Tatsache, daß das Medium einer Scherung unterworfen wird, da erst dieser Umstand zu einem schnellen und plötzlichen Auskristalli-

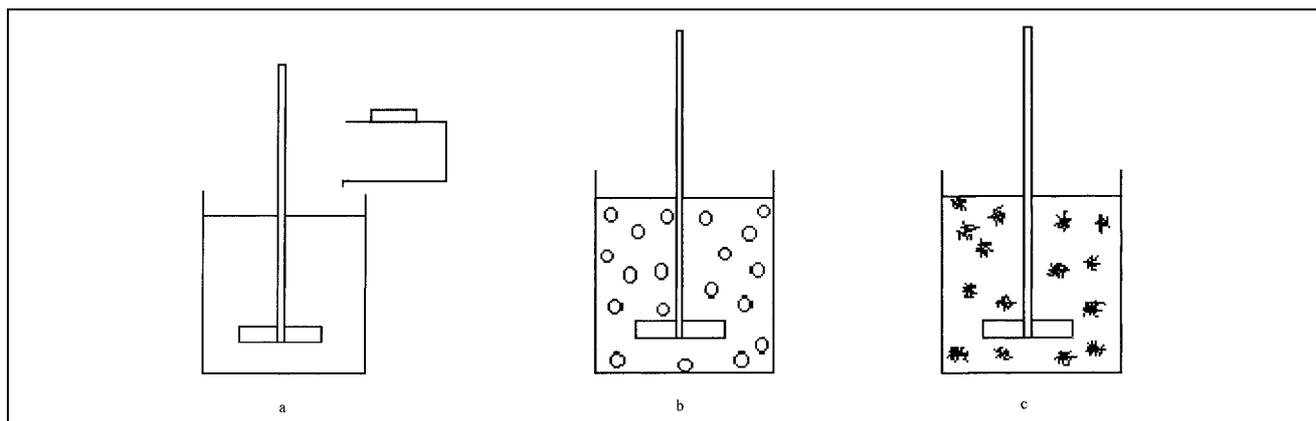


Abb. 1: Schematische Darstellung der Non-solvent-shock-agglomeration-Technologie

sieren des Wirkstoffes führt. Infolge der starken Verwirbelung des Akzeptormediums Wasser kommt es zur Ausbildung einer Pseudoemulsion des Typs Öl-in-Wasser (Abb. 1 b). Die Aufrechterhaltung dieses Pseudoemulsions-Status ist Voraussetzung für die erfindungsgemäße Wirkstoffaufbereitung von Ibuprofen. Die Scherung ermöglicht einen optimalen Wärmetransport und -austausch; d. h. die geschmolzene disperse Phase besitzt überall dieselbe (aufgrund des Wärmeaustausches mit dem kalten Wasser schnell abnehmende) Temperatur und wird somit gleichmäßig „geschockt“. Das Zwischenstadium der Pseudoemulsion schlägt nach einer kurzen Zeit (bis 30 s) in Form eines plötzlichen und vollständigen Auskristallierens der geschmolzenen Tröpfchen in eine Dispersion um (Abb. 1 c). Aufgrund des intensiven Wärmeaustausches durch Rühren erreicht man, daß alle Tröpfchen im selben Augenblick unter die Erstarrungstemperatur von racemischem bzw. optisch reinem Ibuprofen abkühlen, wodurch eine äußerst homogene Qualität des Endproduktes gewährleistet wird. Die pharmazeutisch-technologischen Eigenschaften von schockagglomerierten Wirkstoffen werden primär von der Rührtechnologie und vom Ausmaß der Scherung signifikant bestimmt. Je stärker und intensiver das Medium gerührt wird, desto feiner bildet sich die innere Phase (Schmelze) aus, was ein schnelleres Auskristallisieren mit geringerer Partikelgröße nach sich zieht. Durch Variation der Verfahrensparameter ist man demnach in der Lage, das Endprodukt in seinen stofflichen Eigenschaften auf die jeweiligen Erfordernisse abzustimmen.

2.2. Charakterisierung von Ausgangsstoff und Endprodukt

Ibuprofen-Racemat und *S*(+)-Ibuprofen zeichnen sich durch ungünstige galenische Eigenschaften aus [2]. Insbesondere können Ibuprofene nicht direkt verpreßt werden. Diese nachteilige Eigenschaft läßt sich durch Einsatz geeigneter Hilfsstoffe bei der Rezeptierung von Ibuprofen-Tabletten nicht kompensieren, da ein hoher Wirkstoffanteil in der Tablette vorliegen muß und dadurch die Haufwerkeigenschaften entscheidend vom Wirkstoff bestimmt werden. Die überaus schlechten Tablettierungseigenschaften sind auf eine ausgeprägte mechanische Anisotropie zurückzuführen, d. h. auf das Vorliegen einer bevorzugten Verformungsrichtung infolge kristalliner Strukturen. Abb. 2 zeigt, daß unter dem Lichtmikroskop optisch reines Ibuprofen in Form glasartig durchsichtiger Einzelkristalle erscheint, dies trifft auch auf racemischen Wirkstoff zu. Form und Größe der Ibuprofenkristalle verschiedener Anbieter variieren relativ stark [3]. Allen Qualitäten ist je-

doch gemein, daß sie in Form von großen Kristallen mit glatter Oberfläche und meist einem ausgeprägten Länge/Breite-Verhältnis vorliegen und allein aufgrund dieser Tatsachen für eine direkte Tablettierung ungeeignet sind. Das Fließverhalten konventioneller, nicht aufgearbeiteter Ware ist aus demselben Grunde unzureichend (kein freies Fließen bzw. Böschungswinkel $>46^\circ$); darüber hinaus verhindert das Auftreten von starken kohäsiven Kräften ein halbwegs akzeptables Rieserverhalten. Die Partikelgröße (im Grunde handelt es sich dabei um die Länge der Kristalle) kann Dimensionen von über 1,0 mm erreichen, in der Regel beträgt sie 100 bis 500 μm . Nach der Non-solvent-shock-agglomeration-Methode aufgearbeitetes Ibuprofen zeigt unter dem Lichtmikroskop eine gegenüber dem jeweiligen Ausgangsmaterial deutlich veränderte Struktur (Abb. 3). Auffälligste Veränderung ist die drastische Verringerung der Partikelgröße. Teilchendurchmesser im einstelligen μm -Bereich sind für schockagglomerierte Wirkstoffe charakteristisch, die maximale Partikelgröße beträgt um 20 μm , selten 50 μm . Neben der Größe wurde auch der Kristallhabitus einer grundlegenden Veränderung unterworfen. Aus säulenförmigen Kristallen entstanden infolge des schlagartigen Auskristallisierens unregelmäßig geformte, sphäroide Kristalle. Die Abbildung spiegelt jedoch nicht das reale Erscheinungsbild der aufgearbeiteten Ibuprofene wider, da die Materialien eine Probenvorbereitung in Form eines leichten Verreibens zwischen Objektträger und Deckgläschen erfuhren, um sie in einer Betrachtungs-



Abb. 2: Konventionelles *S*(+)-Ibuprofen, 90fache Vergrößerung

ebene scharf erfassen zu können. Dies war erforderlich, da das aufgearbeitete Material in Form von millimetergroßen Agglomeraten vorlag. Diese Zusammenballung von kleinsten Kristalliten zu großen Gebilden ist für nach der Non-solvent-shock-agglomeration-Methode hergestellte Wirkstoffe charakteristisch. Unter dem Lichtmikroskop ist augenfällig, daß die glasartig durchsichtige Beschaffenheit des Ausgangsmaterials einem kompakten Erscheinungsbild gewichen ist. Partiiell auftretende Bereiche mit geschmolzenem Wirkstoff erhöhen die Kompaktheit des Materials. Bereits bei Betrachtung mit bloßem Auge ist zu erkennen, daß der Grad der Kristallinität im Zuge der Aufarbeitung abgenommen hat, da das typische "kristalline Glänzen" des Ibuprofens nur noch unter dem Mikroskop wahrnehmbar ist.

Wir bezeichnen die Erscheinungsform der Einzelkristallite als „Primärstruktur“, welche in ihrer Gesamtheit die granulatlähnliche „Sekundärstruktur“ bilden. Konventionell hergestellte Wirkstoffe weisen keinen derartigen Aufbau auf.

Die Technologie der Non-solvent-shock-Agglomeration wurde auf Ibuprofen unterschiedlicher optischer Aktivität und unterschiedlicher Herkunft angewandt. Ausgangspunkt für diese Untersuchungen war die Fragestellung, ob Ibuprofen-Racemat und *S*(+)-Ibuprofen im Zuge dieser Aufarbeitung chemische und pharmazeutisch-technologische Besonderheiten in der Wirkstoffqualität des Endproduktes aufweisen würden. Andererseits war von Interesse, ob die zwar geringen, aber doch festzustellenden herstellerbedingten Spezifika der unbearbeiteten Wirkstoffe sich auch in der Beschaffenheit des schockagglomerierten Materials niederschlagen würden.

Primäres Ziel der Untersuchungen war jedoch, die aufbereiteten Wirkstoffe in ihrer Qualität zu determinieren und sie den als Ausgangsmaterial fungierenden, am Markt befindlichen konventionellen Ibuprofenen gegenüberzustellen.

Das makroskopische Erscheinungsbild ist für alle schockagglomerierten Ibuprofene gleich. Die Wirkstoffe stellen sich als mäßig bis gut fließende granulatlähnliche Haufwerke mit reinweißer Farbe dar. Das für herkömmliche Ibuprofene charakteristische „Glänzen“ ist bei sämtlichen Chargen völlig verschwunden, ebenso die mit bloßem Auge erkennbare kristalline Struktur der Ausgangsstoffe. Im Labormaßstab hergestellte Schockagglomerate besitzen einen geringen Anteil an größeren, klumpenförmigen

Agglomeraten, die Durchmesser von mehreren Zentimetern aufweisen können; Produktionschargen zeichnen sich durch eine größere Homogenität aus, eine Klumpenbildung ist weitaus seltener und in kleineren Dimensionen zu verzeichnen.

Die qualitätsbestimmenden Stoffeigenschaften von schockagglomerierten Ibuprofenen werden durch die Kristallmorphologie und das Ausbilden einer speziellen Primär- und Sekundärstruktur verursacht. Diese morphologischen Besonderheiten sind für alle auf diesem Wege hergestellten Wirkstoffe charakteristisch und mittels Rasterelektronenmikroskopie eindeutig nachzuweisen.

Die als Sekundärstruktur bezeichneten Agglomerate sind unregelmäßig geformt und weisen Teilchendurchmesser von bis zu 5 mm auf. Sie erscheinen bei Betrachtung mit bloßem Auge oder bei geringer Vergrößerung unter dem Mikroskop als kompakte Gebilde, stellen jedoch tatsächlich die netzartige Verflechtung einer Vielzahl von kleinen Einzelkristalliten mit Partikelgrößen von 10 bis 20 µm dar (Abb. 4).

Die Festigkeit der Agglomerate wird durch ein partielles „Verschmelzen“ der Einzelkristallite gewährleistet. Man kann davon ausgehen, daß im Verlaufe der Schockagglomeration zum Zeitpunkt des plötzlichen Übergangs der Ibuprofenschmelze in den festen Aggregatzustand die entstehenden Kristallite aneinanderwachsen und so ein stabiles Grundgerüst bilden. Lokal auftretende massive Verschmelzungen bilden mit Poren und mit wenigen Einzelkristallen durchsetzte „amorphe“ Zonen und erhöhen die Festigkeit der Agglomerate (Abb. 5). Der Kern der Agglomerate liegt mit einiger Sicherheit fast vollständig in dieser Form bzw. in Form von größeren Kristallen vor. Diese Vermutung stützt sich auf folgendes Gedankenmodell:

Zum Zeitpunkt des Umschlagens der emulsoiden Phase (während der Non-solvent-shock-Agglomeration) in die Agglomerationsphase (Abb. 1) kristallisiert zuerst die Hülle der Ibuprofen-Emulsionströpfchen aus und bildet eine Barriere zwischen Tröpfcheninnerem und der wäßrigen Außenphase des Systems. Damit wird die Kristallisationsgeschwindigkeit des im Inneren befindlichen Wirkstoffes herabgesetzt (der intensive Wärmeaustausch zwischen Schmelze und Wasser wurde kurz zuvor unterbrochen), was das Wachstum von größeren Einzelkristallen nach sich zieht. Während die Tröpfchenoberfläche

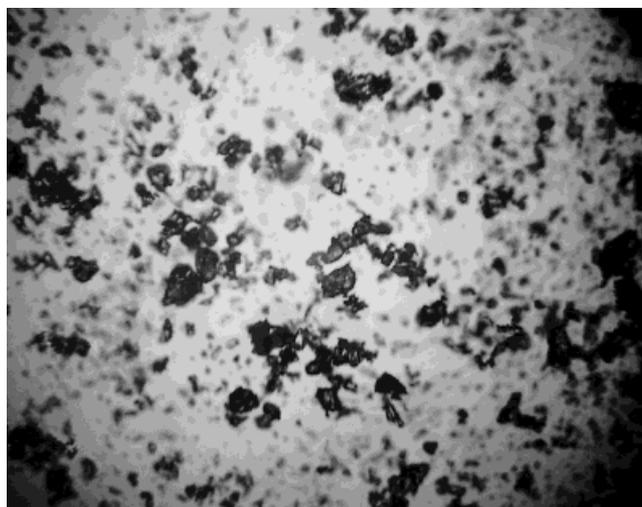


Abb. 3: Schockagglomeriertes *S*(+)-Ibuprofen, 90fache Vergrößerung

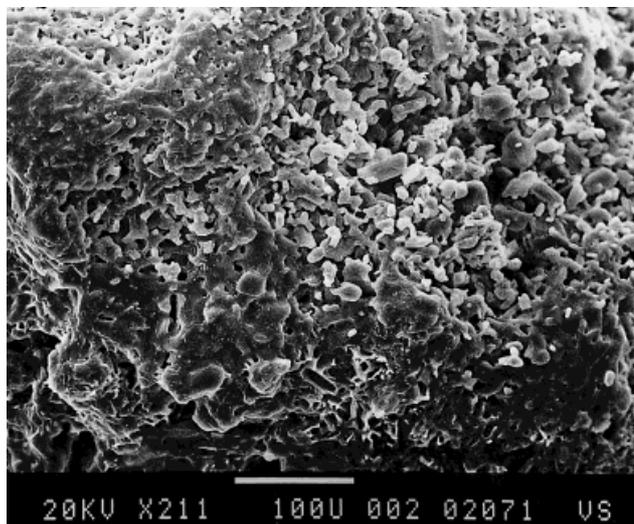


Abb. 4: REM-Aufnahme von *S*(+)-Ibuprofen-Agglomeraten, 200fache Vergrößerung

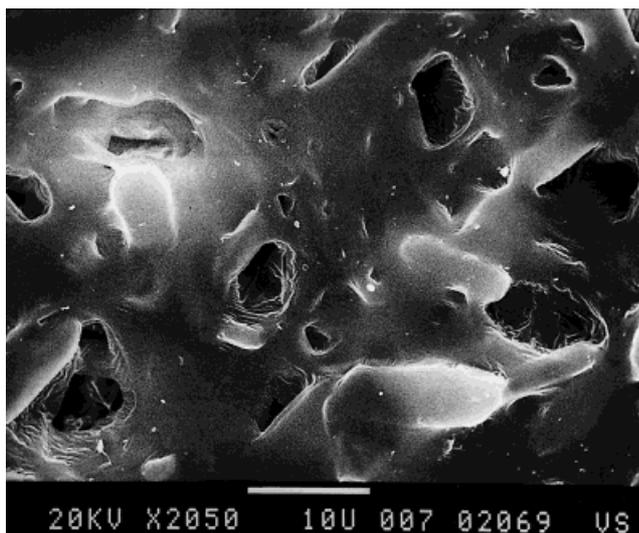


Abb. 5: REM-Aufnahme von *S(+)*-Ibuprofen-Agglomeraten, 2000fache Vergrößerung

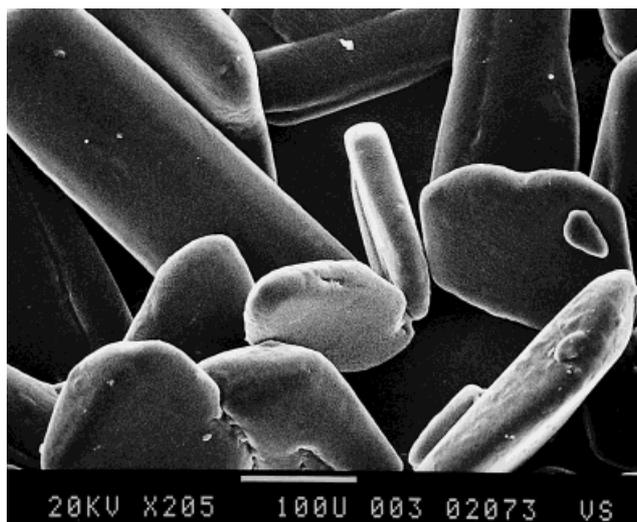


Abb. 6: REM-Aufnahme von konventionellem *S(+)*-Ibuprofen, 200fache Vergrößerung

durch die das emulsoide System verursachende Scherung einer mechanischen Belastung und Verformung unterworfen wird, was zu einem gewissen oberflächlichen Durchmischen mit der wäßrigen Phase führt und wahrscheinlich die Hohlräume der bereits erwähnten Netzstruktur induziert, ist das Innere des Emulsionströpfchens diesen Bedingungen nicht ausgesetzt; die Verfestigung der Schmelze kann ohne Irritationen erfolgen. Der Beweis für dieses theoretisch konstruierte Modell konnte experimentell nicht erbracht werden, da REM-Aufnahmen lediglich von Agglomeratoberflächen angefertigt wurden.

Auffällig ist, daß die Oberfläche von schockagglomeriertem *S(+)*-Ibuprofen gleichförmiger und glatter erscheint als jene von racemischem Wirkstoff. Die Ursache für diesen Unterschied liegt im etwas voneinander differierenden Aufbau der Agglomerate, der bei höherer Auflösung sichtbar gemacht werden kann.

Optisch reine Wirkstoffe bilden im Zuge des plötzlichen Auskristallisierens durchschnittlich feinere Kristallite mit homogenerem Aussehen. Racemate weisen einen signifikanten Anteil an größeren Einzelkristallen auf, die, an der Oberfläche der Sekundärstruktur lokalisiert, eine unregelmäßige Struktur derselben und teilweise porenartige Vertiefungen hervorrufen.

Von diesem Detail abgesehen, zeigt Ibuprofen, unabhängig von der optischen Aktivität des Ausgangsstoffes, nach erfolgter Schockagglomeration ein und dieselbe Morphologie. Die spezielle Beschaffenheit der Ibuprofenkristalle nach Aufbereitung wird noch deutlicher, wenn man die REM-Aufnahmen des Ausgangsmaterials zum Vergleich heranzieht (Abb. 6). Kristalle mit großen, glatten Oberflächen kennzeichnen dessen mikroskopisches Erscheinungsbild; auch größere Auflösungen machen deutlich, daß es sich in diesen Fällen um Ibuprofen handelt, welches mittels konventionellen Umkristallisierens aus organischen Lösungsmitteln hergestellt wurde.

IR-Spektroskopie, Differentialthermoanalyse und Röntgendiffraktometrie ergaben sowohl für das Ausgangsmaterial als auch für aufbereitetes Ibuprofen identische Ergebnisse. Diese Methoden wurden herangezogen, um einerseits strukturelle Unterschiede zwischen den einzelnen Chargen aufzuzeigen und andererseits im Zuge der Schockagglomeration möglicherweise auftretende polymorphe oder pseudopolymorphe Modifikationen zu ermitteln, welche auf diese Art und Weise eindeutig identifiziert werden

können [4–8]. Die genannten Untersuchungsmethoden ließen keine derartigen Modifikationen erkennen, auch Untersuchungen im nahen IR-Bereich ergaben keine Unterschiede [9].

Die Strukturuntersuchungen mittels Röntgen-Pulver-Diffraktometrie ergaben, daß *S(+)*-Ibuprofen, unabhängig von der Herstellungs- und Aufbereitungsmethode, immer dieselbe Kristallmodifikation aufweist. Herkömmliche Wirkstoffe, aus organischen oder organisch/wäßrigen Lösungsmitteln umkristallisierte, unterschiedlich granuliert und auch schockagglomerierte Materialien zeigen identische Diffraktogramme mit identischer Kristallstruktur, im Bereich von 5 Grad [2° Theta] bis 30 Grad [2° Theta] sind lediglich geringe Unterschiede in den Reflexintensitäten zu verzeichnen, welche ihre Ursache in unvermeidlichen Orientierungseffekten einzelner Kristallite des Probenpulvers beim Glatstreichen des Pulvermaterials vor der Messung haben und nicht charakteristisch für das Probenmaterial sind.

Auch IR-spektrophotometrische Untersuchungen ergaben keine Unterschiede zwischen Ausgangsstoff und Endprodukt der Schockagglomerationstechnologie, d. h. im Bereich von 500 bis 4000 cm^{-1} waren keine signifikanten Veränderungen nach Aufbereitung des optisch reinen Wirkstoffes zu verzeichnen.

Davon abweichend, zeigten racemische Proben bei thermoanalytischer Untersuchung einen veränderten Kurvenverlauf. Dem eigentlichen Ibuprofen-Peak vorgelagert, kennzeichnet schockagglomeriertes RS-Ibuprofen ein relativ stark ausgebildeter Peak, der bei sämtlichen entsprechenden Ausgangsstoffen nicht festgestellt werden konnte.

Zurückzuführen ist diese Abnormität mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die für aufgearbeitete Racemate ermittelte relativ hohe Wasseraktivität [10], welche auch die geringe Verschiebung des Peakmaximums (von 80,3 °C nach 76,5 °C) verursacht. Offensichtlich ermöglichen die bereits erwähnten „größeren“ mikrokristallinen Strukturen schockagglomerierten RS-Ibuprofens die Einlagerung einer größeren Menge Wassers. Die Schmelzenthalpie bleibt vom Aufbereitungsprozeß praktisch unberührt, eine marginale Erhöhung um ca. 2 J/g (Durchschnitt dreier Bestimmungen) ist nicht signifikant.

Thermoanalysen, die an konventionellem und aufbereitetem *S(+)*-Ibuprofen vorgenommen wurden, belegen, daß

die Non-solvent-shock-agglomeration-Technologie keinen Einfluß auch auf das thermische Verhalten des Wirkstoffes hat.

Die marginalen Abweichungen von Schmelzbereich, Peakmaximum und Schmelzenthalpie können als gerätebedingt erklärt werden und besitzen bei Auswertung der thermoanalytischen Untersuchungen keine Bedeutung (Tabelle). In Auswertung der Ergebnisse der analytischen Untersuchungen kann konstatiert werden, daß die bereits von mehreren Autoren getroffenen Aussagen über das Nichtvorhandensein von polymorphen oder pseudopolymorphen Modifikationen von racemischem Ibuprofen nunmehr auch für die rechtsdrehende Antipode experimentell belegt sind. Die Schockagglomeration ist ebenfalls nicht in der Lage, derartige Modifikationen hervorzubringen.

Die HPLC-Analysen zur Bestimmung von Gehalt, optischer Reinheit und zur Prüfung auf Abbauprodukte zeigten, daß alle Wirkstoffe gegenüber der Schockagglomeration stabil sind. Sowohl *RS*- als auch *S*(+)-Ibuprofen präsentierten sich nach erfolgter Aufbereitung in demselben chemischen Zustand, weder konnten Abbauprodukte noch Inversionstendenzen von *S*(+)- zu *R*(-)-Ibuprofen analytisch erfaßt werden. Da die Wirkstoffe nach Umkristallisation unverändert vorliegen und demnach auch weiterhin den Anforderungen der jeweiligen Monographie des Ausgangsstoffes entsprechen, ist die Non-solvent-shock-agglomeration-Methode ohne Einsatz von Hilfsstoffen eine für die Industrie auch aus zulassungstechnischen Gründen elegante Methode zur Wirkstoffveredlung.

2.3. Einfluß der Rührgeschwindigkeit des Nichtlösemittels und der Rührtechnik auf die Qualität des Endproduktes

Die Non-solvent-shock-agglomeration-Methode wurde in Bezug auf die Intensität, mit der das Nichtlösemittel einer Scherung unterworfen wurde, variiert.

Diese Vorgehensweise wurde gewählt, um zu erwartende Änderungen in der Wirkstoffbeschaffenheit zu ermitteln. Die Untersuchungen dienen einerseits dazu, die Schockagglomerationstechnologie mit dem Ziel einer definierten und reproduzierbaren Wirkstoffqualität in ihren Parametern festzulegen und andererseits Optimierungsmöglichkeiten zu eruieren.

Zu diesem Zwecke wurden neben einer im Produktionsmaßstab bei geringer Rührintensität gefertigten Charge (grobe Qualität) zwei Ansätze im Labormaßstab erstellt, die einmal unter geringer und einmal unter extrem starker Scherung hergestellt wurden.

Bereits das makroskopische Erscheinungsbild zeigte große Unterschiede in der Beschaffenheit der Wirkstoffe. Während die Produktionscharge, vom eindeutig größeren Korn abgesehen, im Aussehen den unter normalen Bedingungen aufgearbeiteten Proben entsprach, lag unter hochtourigem Rühren (Ultra-Turrax) hergestelltes *S*(+)-Ibuprofen als feines Pulver vor, das keine mit bloßem Auge wahrzunehmenden Agglomerate ausbildete. Das unter langsamem

Rühren mit einem Blattrührer hergestellte Material (die Drehzahl wurde so gewählt und ständig nachreguliert, daß die Schmelze gerade noch im Wasser „emulgiert“ werden konnte) bildete zum Teil sehr große Agglomerate, die mehrere Zentimeter maßen.

Die von unter Normalbedingungen schockagglomerierten Wirkstoffen abweichende Qualität äußerte sich vor allem in der Mikrostruktur, die unter dem Rasterelektronenmikroskop kenntlich gemacht werden konnte (Abb. 7).

Unter hochtourigem Rühren hergestelltes *S*(+)-Ibuprofen bildete wesentlich kleinere und in Form und Größe nicht genau definierte Agglomerate. Bei größerer Auflösung war das typische Aneinanderhaften der Einzelkristallite zu erkennen. Großflächige Verschmelzungszonen waren nicht vorhanden.

Die Struktur des mittels starker Scherung des Nichtlösemittels schockagglomerierten Produktes läßt sich relativ einfach auf die Herstellungsbedingungen zurückführen. Aufgrund des intensiven Rührens bildet sich eine wesentlich feinere Emulsion der Schmelze im Wasser. Der dadurch viel intensivere Wärmeaustausch induziert ein schnelleres und gleichmäßigeres Auskristallisieren des Wirkstoffes. Die sehr geringe Tröpfchengröße der Schmelze schlägt sich in einer geringen Partikelgröße des Agglomerates nieder. Das wiederum verhindert ein langsames Auskristallisieren der Agglomeratkerns und damit das Ausbilden von kompakten Verschmelzungsbereichen. Reduziertes Rühren während der Emulsionsphase bewirkt, neben einem größeren Korn, massive Verschmelzungstendenzen schon an der Agglomeratoberfläche. Es ist davon auszugehen, daß infolge fehlender Verwirbelung während der Emulsionsphase kein oder nur sehr wenig Wasser in die Tröpfchenoberfläche eingearbeitet wird und so auch nicht die typische netzartige Struktur entstehen kann. Statt dessen erfolgt ein langsames Auskristallisieren, ähnlich dem des Agglomeratinneren von unter Normalbedingungen hergestelltem Schockagglomerat, in Form kompakter Verschmelzungen.

2.4. Einfluß von Zusätzen zum Nichtlösemittel

Bei konstantem technischen Equipment wurde versucht, durch unterschiedliche Zusätze zum wäßrigen Akzeptormedium Optimierungseffekte zu erzielen. Dazu wurde der pH-Wert des Wassers sowohl in den sauren als auch in

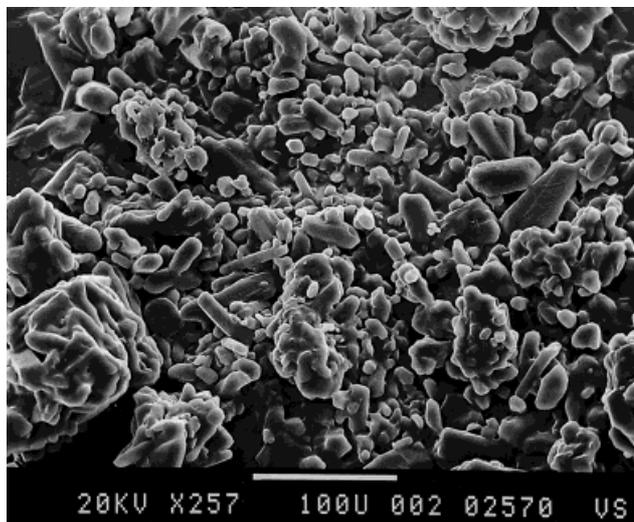


Abb. 7: REM-Aufnahme von unter starkem Rühren schockagglomeriertem *S*(+)-Ibuprofen, 250fache Vergrößerung

Tabelle: Auswertung der DSC-Spektren von *S*(+)-Ibuprofen

Parameter	unbehandelter Wirkstoff	schockagglomerierter Wirkstoff
Bereich des endo. Peaks	45,8 °C–62,8 °C	47,5 °C–61,0 °C
Onset	52,5 °C	53,3 °C
Peakmaximum	56,2 °C	55,8 °C
Schmelzenthalpie	89,8 J/g	88,0 J/g

den basischen Bereich verschoben bzw. die Wasserphase temperiert (die Zufuhr von Wärme wird hier im weiteren Sinne auch als Zusatz zum Nichtlösemittel angesehen). Das makroskopische Erscheinungsbild ähnelte bei allen Ansätzen im wesentlichen dem der klassisch schockagglomerierten Wirkstoffe, es war jedoch mit bloßem Auge durchweg eine einheitlichere Agglomeratgröße zu sehen. Vor allem aus basischem Milieu auskristallisiertes *S(+)*-Ibuprofen besaß ein homogenes Aussehen, größere Agglomerate waren kaum vorhanden. Eine Besonderheit wies die Herstellung unter Verwendung von auf 45 °C erwärmtem Wasser auf. Zirka eine Hälfte des Endproduktes lag in homogener Agglomeratstruktur vor, während der übrige Teil in einem Stück an der Wandung des Reaktionsgefäßes fest haftete.

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen wurden von bei pH 2,0 schockagglomeriertem Wirkstoff angefertigt. Ihnen ist zu entnehmen, daß im Vergleich zu klassisch aufgearbeitetem Material deutlich unschärfere Strukturen ausgebildet wurden. Darüber hinaus ist ein Anteil an größeren Einzelkristallen auffällig. Der netzartige Aufbau der Agglomerate ist von großflächigen Verschmelzungen charakterisiert. Trotz der modifizierten Kristallmorphologie ändern also diverse Zusätze zum Nichtlösemedium die charakteristischen Grundstrukturen von Schockagglomeraten nicht; allenfalls sind Unterschiede bei speziellen technologischen Eigenschaften zu erwarten, deren Ausmaß und Qualität über die Eignung dieser Zusätze entscheiden. Zusammenfassend ist zu sagen, daß die Non-solvent-shock-agglomeration-Methode zu Wirkstoffen mit einer völlig neuen Qualität führt, unabhängig von der optischen Aktivität des Ausgangsstoffes. Die besondere Kristallmorphologie von schockagglomeriertem Ibuprofen eröffnet die Möglichkeit, einen Wirkstoff mit vergleichsweise guten pharmazeutisch-technologischen Eigenschaften zu entwickeln und gegenüber am Markt befindlichem racemischem bzw. optisch reinem Ibuprofen besondere Produktvorteile herauszuarbeiten.

3. Experimenteller Teil

3.1. Chemikalien

Ibuprofen-Racemat: Glaxo, Indien; Boots, GB; Francis, Italien; *S(+)*-Ibuprofen: Sekhsaria, Indien; Boots, GB; Albemarle, USA; Natriumhydroxid (Plätzchen) p. a., Merck; Salzsäure p. a., Merck; Acetonitril, gradient grade f. Chrom., Merck; Decan pro synth., Merck; Decanol pro synth., Merck; *N,N*-Dimethyloctylamin pur. (98%), Fluka; *n*-Hexan für die Chromatographie, Merck; 4-Isobutylacetophenon, Lancaster; Isopropanol, Shell; Uvasol® (Kaliumbromid), Merck; Kaliumdihydrogenphosphate, Merck; Methanol p. a., Merck; Natriumhydroxid (Plätzchen) p. a., Merck; ortho-Phosphorsäure p. a., Merck; Wasser, bidestilliert.

3.2. Methoden

3.2.1. Trocknungsverfahren

Nach dem „Non-solvent-shock-agglomeration-Verfahren“ hergestellte Wirkstoffe bzw. Wirkstoffzubereitungen benötigten eine mehrstündige Trocknung auf Horden. Dazu wurde das feuchte Material gleichmäßig auf Bleche bzw. Horden verteilt (maximale Schichtdicke 2–3 cm) und anschließend bei einer Temperatur von 40 °C getrocknet. Im Labormaßstab betrug die Trocknungszeit (Labortrockenschrank LUT-5050 E, Firma Heraeus, Hanau) 6 h im Produktionsmaßstab (Trockner LTUH 2, Heraeus) über 8 h, wobei zur Beschleunigung des Trocknungsverfahrens ein 60 min Behalten in der Wirbelschicht (WSG LT 60, Firma Glatt) bei 30 °C eingefügt wurde.

3.2.2. Aufschmelzen von Wirkstoffen und Wirkstoff-Hilfsstoff-Gemischen

3.2.2.1. Labormaßstab

1 kg *S(+)*-Ibuprofen, rein oder im Gemisch mit Hilfsstoffen, wurde in einem Glasbecher, mit luftdichtem Verschuß versehen, im Labortrockenschrank LUT 505 E, Firma Heraeus, bei einer Arbeitstemperatur von 140 °C 1 h temperiert und zum vollständigen Schmelzen gebracht. Dabei

erreichte die Produkttemperatur einen Höchstwert von 80 °C. Racemisches Ibuprofen durchlief einen fast identischen Prozeß, aufgrund des höheren Schmelzbereiches erhöhte sich jedoch die Temperierungszeit auf 1,5–2 h, die Produkttemperatur lag zum Zeitpunkt des vollständigen Aufschmelzens bei 90 bis 95 °C.

3.2.2.2. Produktionsmaßstab

50,0 kg *S(+)*-Ibuprofen wurden in einem Nirostatopf mit Deckel auf einer Heizplatte unter gelegentlichem Rühren zum Schmelzen gebracht, die Produkttemperatur betrug am Ende des Aufschmelzens 60–65 °C.

3.2.3. „Mahlen“

Unter dieser Bezeichnung soll hier das Zerkleinern von größeren Wirkstoffagglomeraten unter Einsatz eines Trockengrulators verstanden werden. Sie ist meist im Anschluß an die „Non-solvent-shock-Agglomeration“ notwendig, da die primär anfallenden Agglomerate für die direkte Weiterverarbeitung noch zu große Dimensionen aufweisen.

Die Zerkleinerung erfolgte in trockenem Zustand. Mit Hilfe des Granulators GLA ORV der Firma Frewitt, Fribourg, wurden die Wirkstoffe und Stoffgemische nach erfolgter Trocknung durch ein Sieb mit der Maschenweite 1,4 mm gegeben.

3.3. Analytische Methoden

3.3.1. Gehaltsbestimmung mittels enantiomerelektiver HPLC

Chromatographische Bedingungen: Trennsäule: Chiral AGP, 5 µm, 100 × 4 mm, Chromtech AB, Art.-Nr. AGP 100.4. Laufmittel: KH₂PO₄ ← 2,86 g, *N,N*-Dimethyloctylamin ← 1,57 g, Isopropanol 4,0 ml, Aqua dest ad 1,0 l (filtriert durch Millex HA). Fluß: 0,9 ml/min. Injektionsmenge: Probe: 10 µl, Standard: 8, 10, 12 µl, pro Charge 2 Injektionen, Standards und Proben abwechselnd. Temperatur: 30 °C. Detektor: Photo-Dioden-Array-Spektrophotometer 996; Waters, Milford, Anregung: 224 nm, Emission: 290 nm, Range: 50. Geräte: Autosampler Waters 717 plus; Waters, Milford, Fluid Unit 600, Waters; Milford, System Controller 606; Waters, Milford. Auswertungs-Software: Millennium Chromatography Manager Software Version 2.10.

3.3.2. Reinheitsbestimmung mittels HPLC

Die Reinheitsbestimmung von Ibuprofen wurde über eine Gehaltsbestimmung des Abbauproduktes 4-Isobutylacetophenon realisiert. Chromatographische Bedingungen: Säule: RP-18 endcapped, 250 × 4 mm (5 µm). Fluß: 2,0 ml/min. Injektion: 10 µl. Detektion: UV-Detektor, Wellenlänge 214 nm. Eluent: H₂PO₄ (85%) 0,5 ml; Aqua dest. 500 ml; Acetonitril 500 ml. Geräte: siehe 3.3.1. Als Detektor: Photodiode Array Detector 996; Waters, Milford, Auswertungs-Software: Millennium Chromatography Manager Software, Version 2.10.

3.4. Physikalische Untersuchungsmethoden

3.4.1. Rasterelektronenmikroskopie

Die rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden an einem REM Typ 1000 A der Fa. Leitz durchgeführt. Dazu wurden die pulverförmigen Proben mittels Doppelklebeband auf die Präparateträger aufgebracht. Anschließend erfolgte das Besputtern der zu untersuchenden Proben in einer Gasentladungsapparatur GEA 005 über einen Zeitraum von 60 s mit Gold. Die Dicke der Goldschicht betrug ca. 150 Å. Je nach Probenbeschaffenheit variierte die Vergrößerung der REM-Aufnahmen zwischen 20 und 2000.

3.4.2. Lichtmikroskopie

Lichtmikroskop Reichert Biovar Type 300404 mit Unterlicht; Fa. Reichert.

3.4.3. Thermoanalyse (DSC)

Apparatur: Perkin Elmer Differential Scanning Calorimeter DSC-4; Perkin Elmer Thermo Analysis Data Station Modell 3600; The Perkin Elmer Corp., Norfolk.

Die thermoanalytischen Untersuchungen wurden an Proben in geschlossenem Nöpfchen („closed pan“) vorgenommen. Dazu wurden ca. 4,0 g Probe in ein Aluminium-Nöpfchen genau eingewogen und dieses daraufhin mit einem Deckel verschlossen. Die Probe wurde in die Apparatur eingebracht und analysiert. Die Heizrate betrug 10 K/min. Die Messung erfolgte im Bereich von 30–100 °C, wobei racemische Wirkstoffe bzw. Zubereitungen im Bereich von 60 bis 100 °C und *S(+)*-Ibuprofen-haltige Proben im Bereich von 40 bis 80 °C ausgeplottet wurden. Folgende Untersuchungsergebnisse wurden ermittelt und dokumentiert: Kurvenverlauf, Schmelzpunkt, Onset, Schmelzenthalpie.

3.4.4. IR-Spektroskopie

Infrarotspektrophotometrische Untersuchungen wurden an Kaliumbromid-Preßlingen durchgeführt. Dazu wurden 0,3 g Probe mit 2,0 g Kaliumbro-

mid in einer Schwingmühle Specamill, Fa. Graseby Specac, feinst vermahlen (Dauer: 10 min, Stufe 6). Aus der entstandenen Mischung wurde ein Preßling an einer Presse derselben Firma erstellt und dieser in das Photometer überführt. Apparatur: Prospect-IR (Midac FT-IR); Fa. Midac Corp., Irvine. Steuerungs- und Auswertungssoftware: Spectacle; Fa. Lab Control, Köln. Meßbereich: Wellenzahl 500–4000.

3.4.5. Röntgenstrukturanalyse

Die Vorbereitung der Proben erfolgte unter jeweils gleichen Bedingungen bei Raumtemperatur durch Mahlen zu Pulvern etwa gleicher Partikelgröße in einem Achatmörser. Die Proben wurden in einen Kunststoffbehälter locker eingefüllt, um eine statistische Orientierung der Kristallite zu gewährleisten. Die Röntgendiffraktogramme wurden mit einer Kupferröhre (Strahlung: Cu-K α , $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) in einem Siemens Kristalloflex D-500 Diffraktometer im Winkelbereich von $5^\circ [2^\circ\text{Theta}]$ bis $55^\circ [2^\circ\text{Theta}]$ aufgenommen.

Danksagung: Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden dankenswerterweise am Forschungsinstitut für Elektronenmikroskopie und Feinstrukturforchung der Technischen Universität Graz erstellt.

Literatur

- 1 Möller, T.; Hantich, G.; Hesse, G.: Österreichisches Patent AT 401871 (1996)
- 2 Möller, T.; Korsatko, W.: in Vorbereitung
- 3 Romero, A. J.; Lukas, G.; Rhodes, C. T.: *Pharm. Acta Helv.* **66**, (2) 34 (1991)
- 4 Dreassi, E.; Ceramelli, G.; Corti, P.: *Analyst* **120**, 1005 (1995)
- 5 Dreassi, E.; Ceramelli, G.; Corti, P.; Massacesi, M.; Perruccio, P. L.: *Analyst* **120**, 2361 (1995)
- 6 Burger, A.; Lettenbichler, A.: *Pharmazie* **48**, 262 (1993)
- 7 Kutz, G.; Nürnberg, E.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **38**, (1) 26 (1992)
- 8 Burger, A.; Lettenbichler, A.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **39**, (2) 64 (1993)
- 9 Trampitsch, H. (Novartis, München): persönliche Mitteilung, April 1996
- 10 Möller, T.; Korsatko, W.: in Vorbereitung

Eingegangen am 31. August 1998 Prof. Dr. Werner Korsatko
Angenommen am 3. November 1998 Inst. f. Pharmazeutische Technologie
Schubert-Straße 6
8010 Graz
Austria
werner.korsatko@kfunigraz.ac.at