

Institut für Pharmazeutische Technologie, Universität Graz, Austria

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

2. Mitteilung: Einfluß der Aufarbeitungsmethode auf die pharmazeutisch-technologischen Eigenschaften des Wirkstoffes

T. MÖLLER and W. KORSATKO

Auf herkömmlichem Wege hergestelltes racemisches oder optisch aktives Ibuprofen (als finaler Reinigungsschritt erfolgt ein Umkristallisieren aus organischem Lösungsmittel) zeichnet sich durch ungenügende galenische Eigenschaften (kein freies Fließen, nicht direkt verpreßbar) aus. Variationen des Rekristallisierungsprozesses erbringen keine signifikanten Verbesserungen der Haufwerkeigenschaften. Die neuartige „Non-solvent-shock-agglomeration“-Technologie ist dagegen in der Lage, Wirkstoffe mit entscheidend verbesserten pharmazeutisch-technologischen Charakteristika zu produzieren. In besonderem Maße werden im Zuge der Aufbereitung das Fließverhalten und das Kornspektrum sowie die Verdichtungseigenschaften optimiert. Veränderungen der Prozeßbedingungen, z. B. der Rührintensität des Akzeptormediums, erbringen in geringem Maße Verbesserungen einzelner Parameter und eröffnen die Möglichkeit der Herstellung von speziellen Wirkstoffqualitäten.

Non-solvent shock agglomeration technology, part 2: Influence of the preparation method on the pharmaceutical-technological properties of ibuprofen

Conventionally produced racemic or optically active ibuprofen (as a final purification step recrystallization from organic solvent is carried out) has insufficient galenic properties (no free flow, no direct tableting). Variations of the recrystallization process do not result in a significant improvement of the bed properties. By using the new "non-solvent shock agglomeration"-technology it is, however, possible to produce substances with decisively improved pharmaceutical-technological characteristics. In particular the flow properties and the grain spectrum as well as the compressibility are optimized. Changes in the processing conditions, e.g. of the stirring intensity of the acceptor medium, result in a slight improvement of individual parameters and make it possible to produce special substance qualities.

1. Einleitung

Ibuprofen zeichnet sich durch ungenügende galenische Eigenschaften aus, der Wirkstoff läßt sich ohne aufwendige Granulierungsschritte nicht direkt 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. Mit dem Ziel, auf umweltverträglichem Wege ohne Einsatz üblicher Hilfsstoffe racemischen bzw. optisch reinen Wirkstoff mit günstigen pharmazeutisch-technologischen Eigenschaften zu erhalten, wurde die Non-solvent-shock-agglomeration-Technologie entwickelt [1, 2]. Bereits in einer früheren Arbeit [3] wurden im Vergleich von konventionellem und schockagglomeriertem Wirkstoff signifikante Unterschiede des Kristallhabitus aufgezeigt. Gegenstand dieser Arbeit ist es, die galenischen Charakteristika mittels Schockagglomeration hergestellten Ibuprofens zu bestimmen und die Vorteile gegenüber am Markt befindlichen Wirkstoffen aufzuzeigen.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

2.1. Charakterisierung herkömmlicher Wirkstoffe

Für auf herkömmlichem Wege produziertes Ibuprofen ist charakteristisch, daß der Siebanteil zwischen 100 und 250 µm mit ca. 80% den Hauptanteil des Haufwerkes ausmacht, unabhängig davon, ob Ibuprofen als Racemat oder

als *S*(+)-Antipode vorliegt (Beispiel: Charge RS 1, Abb. 1). Auch Wirkstoffe mit einem vom Normalfall (säulenförmige Kristalle) abweichenden Erscheinungsbild zeigen dasselbe enge Kornspektrum und dieselbe Verteilung. Dieses Merkmal grenzt sie von schockagglomeriertem Ibuprofen eindeutig ab.

Als weitere Haufwerkparameter wurden die Schütt- und Stampfvolumina der Wirkstoffe bestimmt, wobei, trotz fast identischer Siebanalysenergebnisse, weite Streuungen der Werte zu verzeichnen waren. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen entsprechen den bislang gewonnenen Erkennt-

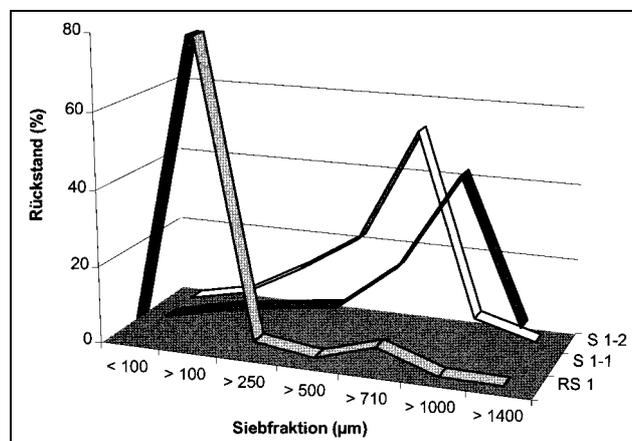


Abb. 1: Korngrößenverteilungen von Ibuprofen
 – racemisches Ibuprofen (Charge RS 1)
 – schockagglomeriertes Ibuprofen (Charge S 1-2)
 – unter langsamem Rühren schockagglomeriertes Ibuprofen (Charge S 1-1)

nissen [4]. Ein eindeutiger Rückschluß von Schütt- und Stampfvolumen auf Kristallform und -größe ist nicht möglich, diese Parameter sind augenscheinlich stoffspezifisch. Dissolutionsuntersuchungen in saurem Medium zeigten Differenzen zwischen Racemat und optisch reinem Wirkstoff auf. Dabei konnte festgestellt werden, daß sich das Verhältnis der Löslichkeiten in Wasser ($S(+)$:RS ca. 2:1) [5–7] auch in etwa in artifiziellem Magensaft (0,1 N HCl) einstellt. Während im Durchschnitt ca. 20% $S(+)$ -Ibuprofen nach 30 min in Lösung gingen, betrug der Anteil des gelösten Racemates ca. 10% (siehe Abb. 2 und 3). Eindeutige Abhängigkeiten von Kristallform und -größe konnten nicht erkannt werden. Die signifikant bessere Auflösung der Charge S 3, die nach 30 min knapp 50% mehr Wirkstoff in Lösung bringen konnte als die übrigen $S(+)$ -Ibuprofene, ist ebenfalls nicht mit dem Kristallhabitus zu erklären. Die sehr großen und massiven Kristalle dieser Charge ließen eher eine verlangsamte und geringere Dissolution erwarten. Besondere Bedingungen bei Synthese und Reinigung dieses Wirkstoffes spielen in diesem Falle sicherlich eine entscheidende Rolle.

Die Dissolution von Ibuprofenen betreffend kann man vermuten, daß unbehandelte konventionelle Wirkstoffe untereinander keine signifikanten Unterschiede aufweisen. Ein Grenzfall zwischen konventionellem Umkristallisieren und Schockagglomeration stellt eine Methode dar, bei der statt Wasser organisches Lösungsmittel als Akzeptormedium für die Ibuprofenschmelze eingesetzt wird. Diese Verfahrensweise wurde getestet, um die Vorteile der Schockagglomeration mit eventuell auftretenden positiven Lösungsmittelleffekten zu verbinden und unter Umständen nachfolgende Trocknungsprozesse auf ein Minimum zu reduzieren. Beispielsweise ist Hexan in der Lage, auf diese Art und Weise Wirkstoffkristalle auszubilden. Die für die

Non-solvent-shock-agglomeration-Methode typische emulsoide Phase konnte nicht beobachtet werden, der Wirkstoff geht (in Abhängigkeit von der Temperatur und vom quantitativen Verhältnis Schmelze zu Medium) kurzzeitig vollständig in Lösung, um dann schlagartig auszufallen. Im Gegensatz zu Schockagglomeraten sind keine Primär- und Sekundärstrukturen nachzuweisen, die Kristalle liegen in Form von Nadeln unterschiedlicher Länge vor. Insofern stellt diese „modifizierte“ Schockagglomeration im Prinzip eine spezielle Umkristallisationstechnik dar; das Dissolutionsverhalten wird nicht beeinflusst.

Ebenfalls zeigen die Haufwerkeigenschaften im Vergleich zum Ausgangsmaterial keine Verbesserungen. Da auch die geringe Ausbeute (die gute Löslichkeit von vor allem $S(+)$ -Ibuprofen auch in tiefgekühltem Hexan bewirkt Ausbeuteverluste im zweistelligen Bereich) einen limitierenden Faktor darstellt, ist diese Technologie nicht zur Aufarbeitung von Ibuprofenen geeignet.

Alle bekannten Aufarbeitungstechniken unter Einsatz von organischen Lösungsmitteln rufen keine gravierenden Veränderungen der Kristallmorphologie hervor; die pharmazeutisch-technologischen Eigenschaften von Ibuprofenen werden kaum positiv beeinflusst.

2.2. Vergleich von schockagglomerierten Wirkstoffen unterschiedlichen Ausgangsmaterials

Die Technologie der „non-solvent shock agglomeration“ wurde auf Ibuprofene unterschiedlicher optischer Aktivität und unterschiedlicher Herkunft (Tabelle 1) angewendet. Primäres Ziel der Untersuchungen war es, die Qualität der aufbereiteten Wirkstoffe zu bestimmen und die Stoffeigenschaften denjenigen am Markt befindlicher konventioneller Ibuprofene gegenüberzustellen.

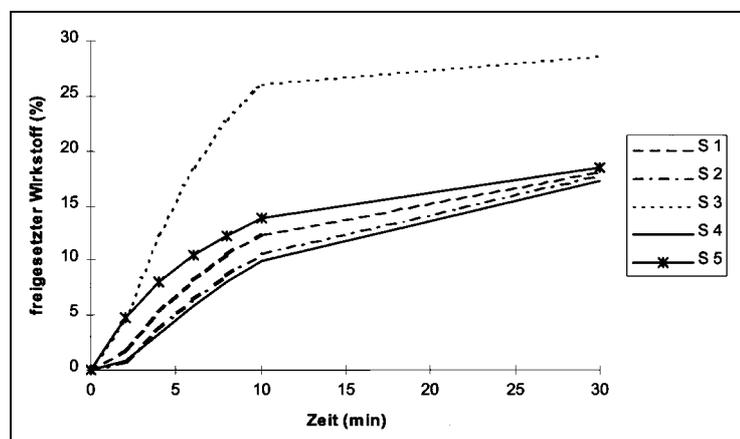


Abb. 2: Dissolution von konventionellem $S(+)$ -Ibuprofen in artifiziellem Magensaft

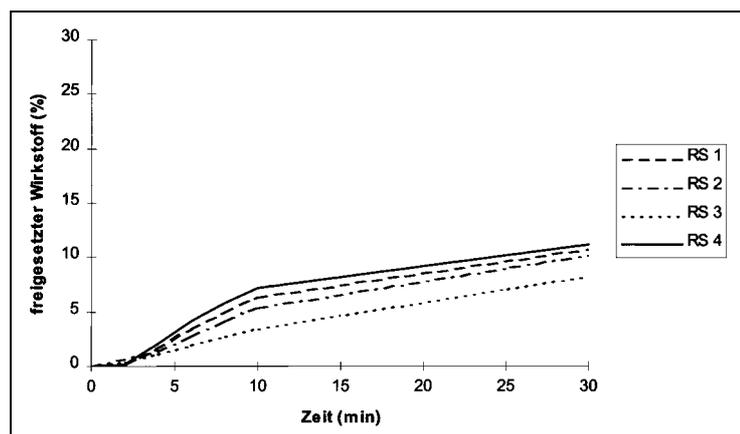


Abb. 3: Dissolution von konventionellem RS -Ibuprofen in artifiziellem Magensaft

Tabelle 1: Chargenschlüssel

Charge	Hersteller	Zusammensetzung/Bemerkungen
S 1	Sekhsaria, Indien	herkömmlicher Wirkstoff, S(+)
S 2	Boots, GB	herkömmlicher Wirkstoff, S(+)
S 3	Albemarle, USA	herkömmlicher Wirkstoff, S(+)
S 4	Albemarle	herkömmlicher Wirkstoff, S(+)
S 5	Francis, Italien	herkömmlicher Wirkstoff, S(+)
RS 1	Francis	herkömmlicher Wirkstoff, Racemat
RS 2	Boots	herkömmlicher Wirkstoff, Racemat
RS 3	Glaxo, Indien	herkömmlicher Wirkstoff, Racemat
RS 4	Albemarle	herkömmlicher Wirkstoff, Racemat
S 3-HS 16	TM	S 3, aus Tween [®] /Wasser-Lösung schockagglomeriert
S 3-T 1	TM	S 3, unter langsamem Rühren schockagglomeriert
S 3-T 2	TM	S 3, mittels Ultra-Turrax schockagglomeriert
S 3-T 3	TM	S 3, schockagglomeriert bei pH 12
S 3-T 4	TM	S 3, schockagglomeriert bei pH 2
S 3-T 5/1	TM	S 3, aus warmem Wasser schockaggl. (Agglomerate)
S 1-1	TM	S 1, schockagglomeriert, extra grobkörnig
S 1-2	TM	S 1, schockagglomeriert
S 2-1	TM	S 2, schockagglomeriert
S 3-1	TM	S 3, schockagglomeriert
S 4-1	TM	S 4, schockagglomeriert
RS 1-1	TM	RS 1, schockagglomeriert
RS 2-1	TM	RS 2, schockagglomeriert
RS 3-1	TM	RS 3, schockagglomeriert
RS 4-1	TM	RS 4, schockagglomeriert

Es zeigte sich, daß die Schockagglomeration eine signifikante Verbesserung der Fließfähigkeit bewirkt, respektive die Wirkstoffe erst zu einem relativ freien Fließen befähigt. Dabei fließt racemisches Ibuprofen nach Umfällung im Durchschnitt besser als S(+)-Ibuprofen, racemische Wirkstoffe zeigen weitaus geringere Varianzen als optisch reine (Tabelle 2).

Das Fließverhalten von aufgearbeiteten Ibuprofen hängt augenscheinlich nicht von ihren strukturellen Eigenschaften ab. Die Tatsache, daß racemische Wirkstoffe eine geringfügig abweichende Oberflächenstruktur besitzen, kann allein kein Indiz für eine mögliche Korrelation beider Parameter sein. Diese Aussage wird auch dadurch bestätigt, daß trotz identischer Morphologie bei optisch reinen Wirkstoffen die gemessenen Böschungswinkel relativ stark differieren.

Als weitere für den Tablettierungsvorgang relevante Größe wurde die Korngrößenverteilung der einzelnen Chargen bestimmt und in Relation zu der der Ausgangsstoffe gesetzt. Es konnte festgestellt werden, daß bei sämtlichen aufbereiteten Wirkstoffen, unabhängig von der optischen Aktivität und von der Herkunft, Kornspektren von nahezu gleicher Charakteristik vorliegen, während beim Ausgangsmaterial zwischen den einzelnen Chargen zum Teil

geringe Unterschiede bzw. Ausreißer auftraten (Beispiel: Charge S 1-2, Abb. 1). Die Partikelgröße innerhalb einer Probe streut mehr oder weniger gleichmäßig über einen weiten Bereich, in der Regel stellt die Siebfraction zwischen 710 µm und 1000 µm den größten Anteil dar (zum Vergleich: unbearbeitetes Ibuprofen zeigt ein enges Kornspektrum um 250 µm). Mindestens ein Drittel des Haufwerkes weist eine Partikelgröße von über 0,5 mm auf. Für die Fließigenschaften der Wirkstoffe ist diese grobe Struktur von großem Vorteil, da dadurch Kohäsionstendenzen verringert werden können. Der vorhandene geringe Feinanteil ist in Hinsicht auf eine spätere Tablettierbarkeit von Vorteil, er dient dem Ausfüllen der Hohlräume zwischen größeren Partikeln im Zuge der Verdichtung des Haufwerkes.

Einzige Ausnahme unter den schockagglomerierten und untersuchten Ibuprofen stellt die Charge S 1-1 dar. Das Kornspektrum ist weiter als die restlichen Chargen nach rechts verschoben, die Siebfraction zwischen 1,0 und 1,4 mm stellt den Hauptanteil des Wirkstoffes dar (siehe Abb. 1). Ursache für diese Abweichung ist eine geringere Scherung während des Auskristallisierungsvorganges infolge einer veränderten Justierung des Rührers. Aus diesem Beispiel geht hervor, daß die Non-solvent-shock-agglomeration-Methode durch die Gestaltung ihrer Prozessparameter Träger der veränderten stofflichen Eigenschaften von Ibuprofen ist. Es kann davon ausgegangen werden, daß die Ursache für die Verbesserung des Rieserverhaltens in der grundlegenden Verschiebung und Veränderung des Kornspektrums liegt, da kein anderer Haufwerkparameter im Zuge der Wirkstoffaufbereitung so deutlich beeinflußt wird wie die Partikelgröße. Aufgrund der sphäroiden Form der Agglomerate können die Partikel nicht der Länge nach die Siebmaschen passieren (dies ist bei Klassierungsvorgängen mit konventionellen Ibuprofen der Fall) und so das Ergebnis verfälschen. Insofern spiegeln die Kornspektren die realen Verhältnisse der Größe der Einzelagglomerate wider.

Die Schockagglomeration ruft offensichtlich keine definierten und reproduzierbaren Änderungen der Schütt- und

Tabelle 2: Böschungswinkel von diversen Ibuprofen-Qualitäten

Charge	Böschungswinkel	Charge	Böschungswinkel
S 1	>46°	RS 1-1	32°
S 2	>46°	RS 2-1	32°
S 3	>46°	RS 3-1	31°
S 4	>46°	RS 4-1	32°
RS 1	>46°	S 1-1	29°
RS 2	>46°	S 3-HS 16	>46°
RS 3	29°	S 3-T 1	34°
RS 4	>46°	S 3-T 2	38°
S 1-2	32°	S 3-T 3	32°
S 2-1	37°	S 3-T 4	34°
S 3-1	35°	S 3-T 5/1	30°
S 4-1	35°		

Tabelle 3: Haufwerkparameter von diversen Ibuprofen-Qualitäten

Charge	Schütt-/Stampfvolumen (ml/100 g)	Hausner-Faktor	Charge	Schütt-/Stampfvolumen (ml/100 g)	Hausner-Faktor
S 1	224/194	1,15	S 4-1	186/168	1,1
S 2	190/168	1,13	RS 1-1	181/171	1,05
S 3	174/156	1,11	RS 2-1	174/167	1,04
S 4	184/168	1,09	RS 3-1	179/166	1,07
RS 1	252/208	1,21	RS 4-1	178/163	1,09
RS 2	219/177	1,23	S 1-1	176/170	1,03
RS 3	183/168	1,08	S 3-T 1	190/173	1,1
RS 4	290/239	1,21	S 3-T 2	239/200	1,2
S 1-2	178/165	1,07	S 3-T 3	189/174	1,09
S 2-1	190/168	1,13	S 3-T 4	185/171	1,08
S 3-1	190/168	1,13	S 3-T 5/1	174/168	1,04

Stampfvolumina hervor. Zwar ist häufig nach Aufarbeitung des Wirkstoffes eine Verringerung von Schütt- und Stampfvolumen zu verzeichnen, doch ist dies nicht die Regel; unveränderte bzw. sogar erhöhte Werte wurden zum Teil festgestellt (S 3 → S 3-1, siehe Tabelle 3). Diese Aussage gilt lediglich für S(+)-Ibuprofen, racemische Wirkstoffe dagegen weisen ausnahmslos und meist in beträchtlichem Umfange eine Verdichtung auf (z. B. RS 1 → RS 1-1). Die Verringerung des Hausner-Faktors insbesondere der racemischen Chargen läßt eine Verbesserung der Tablettierungseigenschaften vermuten.

Bei Ermittlung der Wasseraktivitäten von Ausgangsstoffen und Endprodukten der Schockagglomeration stellte sich heraus, daß auch in diesem Falle racemische Wirkstoffe wesentlich stärker auf die Technologie ansprechen. Während S(+)-Ibuprofen in Bezug auf seine Wasseraktivität nach erfolgter Aufarbeitung nahezu unverändert vorliegt, weisen Racemate eine signifikante Erhöhung der entsprechenden Werte auf (Tabelle 4). Da alle Wirkstoffaufbereitungen unter gleichen Bedingungen durchgeführt wurden, also auch gleiche Trocknungsbedingungen herrschten, muß die Erhöhung der Gleichgewichtsfeuchte von racemischem Ibuprofen stoffspezifisch sein. Die Ursache für dieses Phänomen liegt höchstwahrscheinlich in der unterschiedlichen Struktur der Agglomerate [3]. Die unregelmäßigere rauhere Oberfläche von schockagglomeriertem RS-Ibuprofen ist augenscheinlich die Voraussetzung für das Vermögen des Wirkstoffes, eine größere Menge Wasser in den Kavitäten zwischen den Einzelkristallen aufzunehmen und zu speichern, so daß dieses Wasser auch durch einen anschließenden Trocknungsprozeß nicht bzw. nicht vollständig entfernt werden kann. Die Wasseraktivitätswerte korrelieren gut mit den Ergebnissen der Böschungswinkelbestimmungen bzw. der Bestimmungen von Schütt- und Stampfvolumen, d. h., daß die besseren Fließigenschaften von racemischen Materialien auf die Wasseraktivität oder auf die den erhöhten Wassergehalt induzierende unregelmäßigere Oberflächenstruktur der Agglomerate zurückzuführen sind.

Die biopharmazeutisch relevantesten Auswirkungen hat die Schockagglomeration auf das Dissolutionsverhalten des jeweiligen Wirkstoffes. Im Vergleich zu den konventionellen Ausgangsstoffen zeigt sich, daß aufbereitetes Ibuprofen unabhängig von seiner optischen Aktivität langsamer in Lösung geht. Diese Aussage gilt sowohl für basisches als auch für saures Prüfmedium. Die Dissolution in Phosphatpuffer erfolgt im Zeitraum von 30 min vollständig, die Lösungsgeschwindigkeit von S(+)-Ibuprofen ist nur unwesentlich höher als die der Racemate. Während unbearbeiteter Wirkstoff bereits nach sechs min fast vollständig aufgelöst ist, liegen bei schockagglomerierten Pro-

ben zum gleichen Zeitpunkt, trotz ausgezeichneter Löslichkeit in basischem Medium, lediglich ca. 60% der Wirkstoffmenge in Lösung vor.

Bei den Dissolutionsuntersuchungen in verdünnter Salzsäure macht sich (ähnlich wie bei konventionellen Wirkstoffen) die etwa doppelt so gute absolute Wasserlöslichkeit von S(+)-Ibuprofen gegenüber dem Racemat bemerkbar. Von größerer Bedeutung ist die Tatsache, daß nach 30 min signifikant weniger schockagglomerierter Wirkstoff im Vergleich zu herkömmlichen Qualitäten in Lösung geht. Dies betrifft sowohl racemisches Ibuprofen (fast 50% weniger als das Ausgangsmaterial) als auch S(+)-Ibuprofen (Abb. 4). Diese Ergebnisse sind jedoch nicht als Abnahme der absoluten Löslichkeit zu werten, sie dokumentieren lediglich eine dramatische Verringerung der Lösungsgeschwindigkeit in saurem Medium.

2.3. Einfluß der Rührgeschwindigkeit des Nichtlösemittels bzw. 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 sowie die Schockagglomerationstechnologie mit dem Ziel einer definierten und reproduzierbaren Wirkstoffqualität in ihren Parametern festzulegen bzw. Optimierungsmöglichkeiten zu eruieren.

Die Haufwerkeigenschaften zeigen im Vergleich zu klassisch schockagglomeriertem Wirkstoff signifikante Änderungen. Beispielsweise ist ein direkter Zusammenhang zwischen Rührintensität und Rieselfähigkeit des Agglomerates

Tabelle 4: Gleichgewichtsfeuchten von diversen Ibuprofen-Qualitäten

Charge	GGW-Feuchte (%)	Charge	GGW-Feuchte (%)
S 1	36,8	RS 1-1	45,7
S 2	36,8	RS 2-1	44,5
S 3	36,6	RS 3-1	45,8
S 4	38,1	RS 4-1	44,0
RS 1	36,9	S 1-1	36,0
RS 2	36,7	S 3-HS 16	30,3
RS 3	36,8	S 3-T 1	43,0
RS 4	37,2	S 3-T 2	35,2
S 1-2	35,9	S 3-T 3	35,1
S 2-1	36,0	S 3-T 4	35,7
S 3-1	38,8	S 3-T 5/1	35,6
S 4-1	40,1		

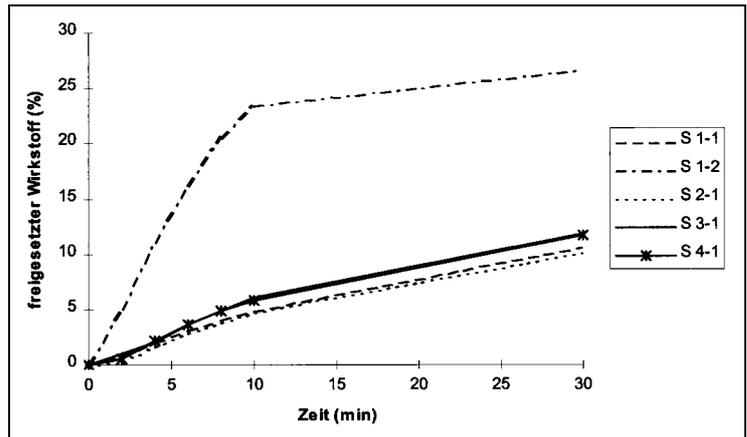


Abb. 4:
Dissolution von schockagglomeriertem *S(+)*-Ibuprofen in artifiziellem Magensaft

rates zu verzeichnen (siehe Tabelle 2). Je größer das Ausmaß der angelegten Scherkraft, desto geringer sind die Fließeigenschaften des Wirkstoffes ausgebildet. Hinsichtlich der Dosiergenauigkeit von abgeteilten Arzneiformen ist daher eine Schockagglomeration unter weniger intensivem Rühren zu bevorzugen.

Die Siebanalysen ergaben nur geringe Unterschiede zwischen den Chargen. Dieser Widerspruch erklärt sich zum einen daraus, daß unter intensivem Rühren gewonnenes feines Agglomerat dieselben ausgeprägten Kohäsionstendenzen wie das Ausgangsmaterial zeigt und somit eine Verfälschung der Klassierungsergebnisse in Rechnung gestellt werden muß. Andererseits fiel im Zuge einer notwendigen Zerkleinerung der groben Qualität ein großer Feinanteil an, so daß sich beide Kornspektren stark ähneln. Die Korngrößenverteilung von im Produktionsmaßstab unter geringer Scherung aufbereitetem und nicht zerkleinertem *S(+)*-Ibuprofen zeigt die der Theorie entsprechende Beziehung zwischen Scherkraft und Partikelgröße (Charge S 1-1, Abb. 1).

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen zum Fließverhalten zeigte sich eine direkte Abhängigkeit der die Kompaktierungseigenschaften charakterisierenden Schütt- und Stampfvolumina (respektive ihrem Verhältnis zueinander) von der Aufarbeitungstechnik. Je intensiver während der Emulsionsphase gerührt wird, um so voluminöser und unvorteilhafter werden die Endprodukte (siehe Tabelle 3). Der Hausner-Faktor nimmt mit Verringerung der Rührintensität ab. Für das Kompaktierungsverhalten von *S(+)*-Ibuprofen ist es demzufolge vorteilhaft, im Verlaufe der Schockagglomeration möglichst geringe Scherkräfte anzulegen.

Ein Einfluß der Aufbereitungstechnologie auf die Gleichgewichtsfeuchte des Endproduktes konnte nicht festgestellt

werden. Die Einzelwerte liegen eng zusammen, lediglich das im Labormaßstab unter geringem Rühren hergestellte *S(+)*-Ibuprofen zeigt einen deutlich höheren Restfeuchtegehalt als die übrigen Chargen (siehe Tabelle 4).

Während bei schockagglomeriertem *RS*-Ibuprofen die im Vergleich zum optisch reinen Wirkstoff besseren Haufwerkeigenschaften teilweise auf die höhere Wasseraktivität zurückgeführt wurden (s. o.) erweist sich an dieser Stelle, daß dies nur ein sekundärer Effekt sein kann. Primär besitzt die Wasseraktivität keine Relevanz für die Riesel- und Verdichtungseigenschaften.

Die Ergebnisse der Dissolutionsuntersuchungen reflektieren relativ genau die Partikelgrößenverhältnisse in den einzelnen Haufwerken bzw. die Kornverteilungen.

Sowohl mittels Ultra-Turrax-Rühren als auch unter geringem Rühren schockagglomeriertes *S(+)*-Ibuprofen zeigt im sauren wie im basischen Medium eine bessere, schnellere Löslichkeit als klassisch erstellter Wirkstoff (Abb. 5). Der in diesen Chargen vorhandene, durch die notwendige Zerkleinerung entstandene große Feinanteil zeichnet für diesen Tatbestand verantwortlich.

Der Theorie folgend, daß eine geringe Scherung größere und kompaktere Agglomerate mit verringerten Lösungsgeschwindigkeiten liefert, weist Charge S 1-1 sowohl in artifiziellem Darm- wie auch Magensaft schlechtere Dissolutionseigenschaften auf.

In Auswertung der Untersuchungen an unter variierenden Scherungsbedingungen aufbereiteten Wirkstoffen läßt sich zusammenfassen, daß prinzipiell geringe Rührintensitäten verbesserte pharmazeutisch-technologische Eigenschaften erbringen. Dies gilt allerdings nur unter der Bedingung, daß das schockagglomerierte Material keiner intensiven Zerkleinerung zugeführt werden muß, da sonst der dabei entstehende Feinanteil die Produktvorteile aufhebt. Unter

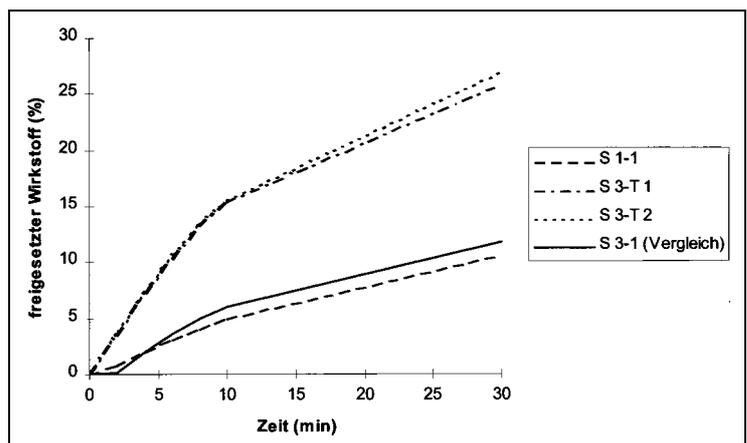


Abb. 5:
Dissolution von unter unterschiedlichen Rührgeschwindigkeiten schockagglomeriertem *S(+)*-Ibuprofen in artifiziellem Magensaft

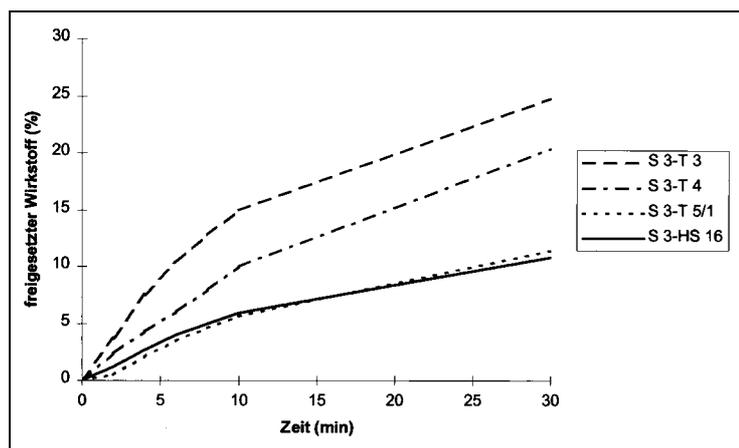


Abb. 6:
Dissolution von speziell schockagglomeriertem *S*(+)-Ibuprofen in artifiziellem Magensaft

Umständen limitierend stellt sich außerdem die mit einer groben Kornqualität einhergehende Verschlechterung des Löslichkeitsverhaltens dar.

2.4. Einfluß von Zusätzen zum Nichtlösemittel

Bei konstantem technischen Equipment wurde versucht, durch Verwendung unterschiedlicher Zusätze zum wäßrigen Akzeptormedium mögliche Optimierungseffekte zu erzielen. Dazu wurde der pH-Wert des Wassers sowohl in den sauren als auch in den basischen Bereich verschoben (Charge S 3-T 3 = pH 12,0 bzw. Charge S 3-T 4 = pH 2,0). Auch der Zusatz eines Tensides (Tween® 60 = Charge S 3-HS 16) sollte positive Effekte erbringen; ebenso wie das Erwärmen der Wasserphase (die Zufuhr von Wärme wird hier im weiteren Sinne auch als Zusatz zum Nichtlösemittel angesehen) bei Herstellung von Charge S 3-T 5/1.

Der Zusatz von Säure bzw. Lauge zum Akzeptormedium bewirkt genau wie das Erwärmen desselben eine Verbesserung der Fließeigenschaften (siehe Tabelle 2).

Unter Zusatz von Tensid hergestellter Wirkstoff ist trotz akzeptablen makroskopischen Erscheinungsbildes nicht des freien Fließens fähig. Das ist auf eine auffallend „weiche“ Konsistenz zurückzuführen; im Anschluß an den obligatorischen Trocknungsprozeß präsentiert sich diese Charge in Form großer fester Klumpen.

In gleichem Maße wie das Fließverhalten werden durch eine pH-Verschiebung bzw. durch Erwärmen des Wassers die Schütt- und Stampfvolumina positiv beeinflusst (siehe Tabelle 3). In guter Korrelation zu den ermittelten Böschungswinkeln weist der in erwärmtem Wasser auskristallisierte Wirkstoff die besten Werte auf und bietet damit gute Voraussetzungen für eine Direkttablettierung.

Unter Einsatz von Tensid hergestellter Wirkstoff zeigte auch nach Zerkleinern im Zuge der weiteren Lagerung massive Klumpenbildung und wurde daher zu keinen weiteren Untersuchungen zur Charakterisierung des Haufwerkes herangezogen.

Die Bestimmung der Wasseraktivitäten erbrachte im Ergebnis keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Chargen, auch war keine Abweichung von den Ergebnissen klassischer Schockagglomeration zu registrieren. Einzig der Zusatz von Tween® zum Nichtlösemittel vermag die Menge oberflächlich gebundenen Wassers herabzusetzen (siehe Tabelle 4).

Bei Auswertung der Siebanalysen konnte festgestellt werden, daß die Korngrößenverteilungen in Abhängigkeit von der jeweiligen Aufbereitungsmethode Unterschiede aufweisen können. Die Verschiebung des pH-Wertes hat au-

genscheinlich keine signifikanten Auswirkungen, die Kornspektren zeigen sich gegenüber klassisch schockagglomeriertem *S*(+)-Ibuprofen fast unverändert. Wird das Akzeptormedium erwärmt, erfährt auch die Korngrößenverteilung des entstandenen Produkts eine Änderung. Das Produkt besteht zu fast 60% aus Partikeln der Siebfraction zwischen 710 und 1000 µm, die in besonderem Maße die Haufwerkeigenschaften positiv bestimmt.

Die Dissolutionsuntersuchungen in artifiziellem Darm- und Magensaft bestätigten einen gewissen Einfluß auf die Löslichkeit bzw. die Lösungsgeschwindigkeit in beiden Medien. Aufgrund der ausgezeichneten Löslichkeit von *S*(+)-Ibuprofen in Phosphatpuffer fallen hier die Unterschiede zwischen den einzelnen Chargen naturgemäß geringer aus, sie sind dennoch zu quantifizieren. Der Zusatz von Säure bzw. Lauge zieht eine etwas schnellere Dissolution des Wirkstoffes nach sich, ebenso das Erwärmen des Wassers. Mit dem Ziel eines beschleunigten Auflöserns durch Verbesserung der Benetzung des Wirkstoffes eingesetztes Tensid verringert überraschenderweise die Löslichkeit schockagglomerierten *S*(+)-Ibuprofens drastisch (Abb. 6).

In verdünnter Salzsäure treten die genannten Unterschiede deutlicher zum Vorschein. Auch hier kann der Zusatz von Tensid keine Verbesserungen der Löslichkeit bewirken. Die besten Dissolutionseigenschaften weisen aus basischem und saurem Medium auskristallisierte Wirkstoffe auf. Eine Interpretation der vorliegenden Ergebnisse ist nur schwer möglich. Es ist davon auszugehen, daß die jeweiligen Zusätze zum Wasser die Benetzung des Wirkstoffes in gewisser Weise beeinflussen und so letztendlich das Lösungsverhalten bestimmen.

3. Experimenteller Teil

3.1. Chemikalien

Ibuprofen-Racemat und *S*(+)-Ibuprofen siehe Chargenschlüssel; Hexan, Merck; Decan, Merck; Decanol, Merck; Tween®, Atlas; Aqua bidest, Gebro

3.2. Pharmazeutisch-technologische Untersuchungsmethoden

3.2.1. Bestimmung von Schütt- und Stampfvolumen

Die Untersuchungen wurden mit einem Stampfvolumeter (Eigenbau Fa. Gebro Broschek GmbH, Fieberbrunn) entsprechend DAB 10 V.5.5.4. vorgenommen.

3.2.2. Bestimmung des Böschungswinkels

Das Fließverhalten von Wirkstoffen und Wirkstoffzubereitungen wurde anhand des Böschungswinkels untersucht und quantifiziert. Die Untersuchungen wurden mit einer Eigenbau-Apparatur der Fa. Gebro Broschek GmbH, Fieberbrunn entsprechend des DAB 10 durchgeführt und die Ergebnisse aufgrund der eingeschränkten Aussagekraft mit einer Genauigkeit von $\pm 2^\circ$ ermittelt.

3.2.3. Bestimmung der Korngrößenverteilung von Haufwerken

Wirkstoffe und Wirkstoffzubereitungen wurden hinsichtlich ihrer Partikelgröße einer Klassierung an einer Siebstrecke unterworfen. Dazu bedurfte es in Einzelfällen einer leichten Desagglomeration, da (vor allem unbehandelte Wirkstoffe) Ibuprofen leicht zu einem Zusammenklumpen, besonders nach einer gewissen Lagerungszeit, neigt. Dieses moderate Zerteilen konnte durch das Durchdrücken durch ein 2,0 mm-Sieb realisiert werden. 100,0 g des Materials wurden genau eingewogen und auf die Siebstrecke gegeben. Das Klassieren des Haufwerkes wurde mit Hilfe eines Rüttel-siebes Retsch RV der Fa. Retsch, Haan vorgenommen. Die Rüttelzeit betrug 20 min bei einer Vibrationsintensität von 80% und einem Rüttelintervall von 20 s.

3.2.4. Bestimmung der Gleichgewichtsfeuchte (Wasseraktivität)

Die Gleichgewichtsfeuchte wurde ermittelt am rotronic Hygroskop DT der Firma rotronic AG, Zürich. Die Probenmenge (2,0 g) wurde in die Meßkammer eingegeben und der Meßkopf, der die Feuchte- und Temperaturmeßwertgeber enthält, aufgesetzt. Die Messung war beendet, wenn die Meßanzeige hinreichend stabil war (Variation $<0.02\%$ rF und $<0,02$ °C pro min). Die Gleichgewichtsfeuchte wurde in %rF ermittelt und dokumentiert.

3.2.5. Untersuchungen zur Dissolution

Methode: USP Paddle; Apparatur: Dissolutionstester Sotax AT 7; Fa. Sotax, Allschwil, Fraktionssammler Sotax C 613 mit Ventilbalken, Hubkolbenpumpe Sotax CY 7-50; Prüfmedien: Salzsäure 0,1 N pH 1,2; 900 ml

(„künstlicher Magensaft“), entgaster Phosphatpuffer pH 7,2 („künstlicher Darmsaft“); Rührgeschwindigkeit: 150 Upm; Prüftemperatur: 37 °C.

Literatur

- 1 Möller, T.; Hantich, G.; Hesse, E.: Österreichisches Patent AT 401871 (1996)
- 2 Möller, T.; Diss. Univ. Graz 1997
- 3 Möller, T.; Korsatko, W.: Pharmazie, **54**, 524 (1999)
- 4 Romero, A. J.; Lukas, G.; Rhodes, C. T.: Pharm. Acta Helv. **66** (2), 34 (1991)
- 5 Burger, A.; Koller, K. T.; Schiermeier, W. M.: Eur. J. Pharm. Biopharm **43**, 142 (1996)
- 6 Schiermeier, W. M.: Diplomarbeit, Univ. Innsbruck 1994
- 7 Lanziner, A. (Gebro, Fieberbrunn); persönliche Mitteilung, Januar 1996
- 8 Bunyan, J. M. E.; Shankland, N., Sheen, D. B.: AIChE Symp. Ser. 87 (28th Part. Des. Cryst.) 44
- 9 Gordon, R. E.; Amin, S. I.: Europ. Patent EP 0 120 587 BI
- 10 Goddard, L. E.; Knesel, G. A.: PCT WO 92/08686
- 11 Udupa, N.: Drug Dev. Ind. Pharm. **16**, 1591 (1990)

Eingegangen am 3. Dezember 1998

Angenommen am 1. März 1999

Univ.-Prof. Dr. Werner Korsatko
 Institut für
 Pharmazeutische Technologie
 Schubertstr. 6
 8010 Graz
 Austria