

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

3. Mitt.: Die „modified non-solvent shock agglomeration“

T. MÖLLER und W. KORSATKO

Durch Einsatz üblicher Tablettierhilfsstoffe im Zuge einer Schockagglomeration lassen sich Haufwerk- bzw. Dissolutionseigenschaften von S(+)-Ibuprofen entscheidend beeinflussen. Hervorragende Bedeutung besitzt hierbei die Einarbeitung retardierender oder lipophiler Substanzen, welche in hohem Maße effektive Verzögerungen der Wirkstoffauflösung hervorrufen kann und eine echte Alternative zu aufwendigen und kostenintensiven Retardierungstechnologien darstellt. Das gemeinsame Aufarbeiten von S(+)-Ibuprofen mit Zerfallshilfsmitteln und Gleitmitteln erbringt primär Verbesserungen der Haufwerkeigenschaften der Endprodukte; die Auswirkungen auf das Dissolutionsverhalten sind in Abhängigkeit vom Prüfmedium unterschiedlich. Die Struktur von Mischagglomeraten ist für den jeweiligen Hilfsstoff charakteristisch und unterscheidet sich signifikant von physikalischen Mischungen gleicher Zusammensetzung.

The “modified non-solvent shock agglomeration”-technique, part 3

Traditional tableting agents influence the bed and dissolution properties of S(+)-ibuprofen during shock agglomeration decisively. The introduction of retarding or lipophilic substances is of special importance, since it considerably retards substance dissolution and presents a genuine alternative to costly retardation technologies. The joint preparation of S(+)-ibuprofen with disintegration agents and lubricants results primarily in improved bed properties of the end products; the effects on the dissolution behavior vary depending on the testing agent. The structure of mixed agglomerates is characteristic of the respective agent and differs significantly from physical mixtures of identical composition.

1. Einleitung

Die „Non-solvent-shock-Agglomeration“ stellt ein neuartiges Verfahren zur Verbesserung der pharmazeutisch-technologischen Eigenschaften von racemischem und S(+)-Ibuprofen dar, wobei der Wirkstoff ohne Einsatz von Hilfsstoffen in eine galenisch gültige Form überführt werden kann [1]. Das einfache Grundprinzip dieser Schockagglomerationstechnologie (Einbringen einer Wirkstoffschmelze in ein Nichtlösemedium unter Anlegung von Scherkräften) erlaubt generell die Einarbeitung weiterer Materialien in das Wirkstoffagglomerat ohne erhöhten apparativen Aufwand. Aus dieser Tatsache heraus erschien es logisch und konsequent, die stofflichen Eigenschaften aufbereiteten Wirkstoffes mittels Einsatz geeigneter Hilfsstoffe weiter zu optimieren bzw. an spezielle Gegebenheiten oder Anforderungen anzupassen.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

2.1. Einsatz von Zerfallshilfsmitteln

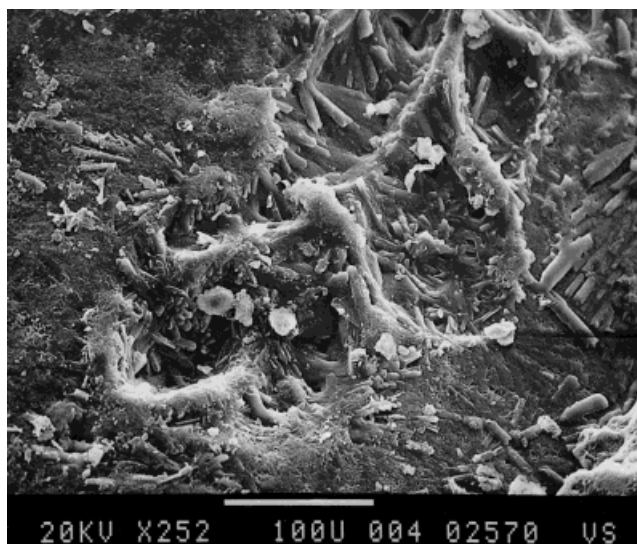
Als Zerfallsbeschleuniger wurden Calcium-Carboxymethylcellulose (ECG[®] 505, Charge S 3-HS 1) und hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil 200, Charge S 3-HS 3) verwendet. Alle aufgeführten Hilfsstoffe kamen in einer Menge, die 10 Prozent der Wirkstoffmenge entspricht, zum Einsatz (Ausnahme: Siliciumdioxid = 5%). Sie wurden vor allem nach Verpressung zu Tabletten eingesetzt, indem sie in der Wirkstoffschmelze dispergiert und anschließend schockagglomeriert wurden. Darüber hinaus wurde zur Ermittlung der optimalen „Dochtwirkung“ von Aerosil in Abwandlung der Non-solvent-shock-agglomeration-Methode dieser Hilfsstoffe in Form einer wäßrigen Dispersion, welche als Akzeptormedium fungierte, zum Einsatz gebracht (Charge S 3-HS 13).

Das makroskopische Erscheinungsbild zeigte keine größeren Unterschiede zwischen den einzelnen Chargen. Lediglich der Zusatz von ECG[®] bewirkte eine leichte Graufärbung des Endproduktes. Aus der Aerosil-Dispersion auskristallisierter Wirkstoff fiel in einer etwas unregelmäßigen Form an als sein gemeinsam schockagglomeriertes Pendant.

Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen kennzeichnen deutlich die besonderen Strukturmerkmale von mit Hilfsstoff aufbereitetem S(+)-Ibuprofen und grenzen dieses klar von seinen entsprechenden physikalischen Mischungen ab. Carboxymethylcellulose ist in Abb. 1b in Form von unregelmäßig geformten, zum Teil stäbchenförmigen Partikeln neben den typischen Ibuprofen-Kristallen zu erkennen. Beide Substanzen liegen ohne Ausbildung sichtbarer gegenseitiger Wechselwirkungen nebeneinander vor. Das gemeinsame Schockagglomerat läßt keine charakteristische Netzstruktur erkennen, lediglich die Celluloseether-Partikel sind, in einem großflächig miteinander verschmolzenen Areal eingebunden, eindeutig auszumachen (siehe Abb. 1a).

Die Einsatzmöglichkeit von hochdisperses Siliciumdioxid zur Fließregulierung ist hinlänglich bekannt. In Abb. 2b ist das wirksame Prinzip sichtbar: Durch Anlagern an die Kristalloberfläche verringern sich die inneren Reibungskräfte einer Mischung bzw. eines Wirkstoffhaufwerkes. In diesem Falle umhüllt das Aerosil[®] einen kleinen Kristalliten vollständig in mehreren Schichten. Das Schockagglomerat ist klar strukturiert und zeigt den Hilfsstoff eingebunden und zum großen Teil an der Oberfläche angelagert (siehe Abb. 2a).

Die Fließverhalten des Wirkstoffes konnte durch Einarbeitung der Zerfallsbeschleuniger optimiert werden. Vor allem mit Siliciumdioxid hergestellte Chargen zeigen ein ausgezeichnetes Rieselverhalten (siehe Tabelle 1), die größere Menge an der Agglomeratoberfläche gebundenen Hilfsstoffes wirkt sich in dieser Hinsicht besonders förderlich aus.



a)



b)

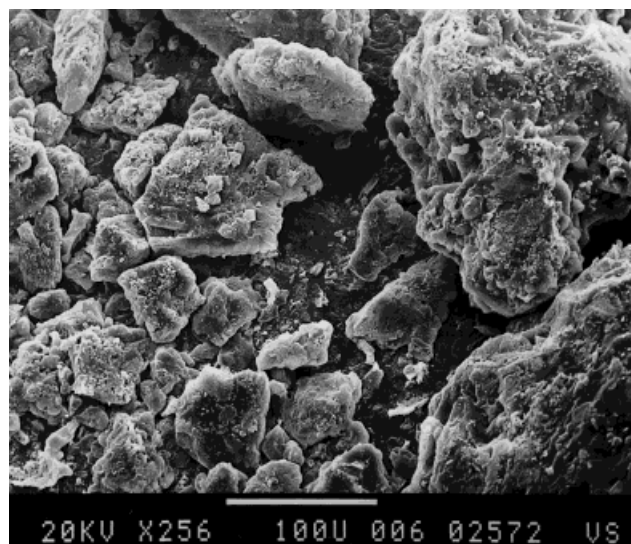
Abb. 1: REM-Aufnahmen von S(+)-Ibuprofen-ECG[®]-505-Proben, 250fache Vergrößerung

- a) gemeinsam schockagglomeriert (Charge S 3-HS 1)
b) physikalische Mischung (Charge S 3-ECG)

Carboxymethylcellulose bewirkt auch ein besseres Fließverhalten als ohne Zusätze aufbereitetes Material, erhöht jedoch Schütt-, Stampfvolumen und Hausner-Faktor, wogegen Siliciumdioxid-Chargen auch diese Parameter optimieren. Aerosil[®], in Wasser dispergiert, arbeitet dabei nicht mit der Effektivität von gemeinsam schockagglomeriertem Hilfsstoff.

Tabelle 1: Haufwerkparameter von modifiziert schockagglomeriertem S(+)-Ibuprofen

Parameter	Böschungswinkel	Schütt-/Stampfvolumen (ml/100 g)	Hausner-Faktor	Wasseraktivität
S(+)-Ibu-ECG [®] (Charge S 3-HS 1)	32°	200/179	1,12	37,0
S(+)-Ibu-Aerosil [®] (Charge S 3-HS 3)	30°	172/162	1,06	35,1
S(+)-Ibu-Aerosil [®] (Charge S 3-HS 13)	30°	173/157	1,10	31,1
Vergleich (Charge S 3-1)	35°	190/168	1,13	38,8



a)



b)

Abb. 2: REM-Aufnahmen von S(+)-Ibuprofen-Aerosil[®]-Proben

- a) gemeinsam schockagglomeriert, 250fache Vergrößerung (Charge S 3-HS 3)
b) physikalische Mischung, 1000fache Vergrößerung (Charge S 3-Aero)

Die Siebanalysen zeigen bei mit ECG aufgearbeitetem S(+)-Ibuprofen keine Unterschiede zu klassisch schockagglomeriertem Wirkstoff, der Hauptanteil des Haufwerkes besitzt eine Partikelgröße von 500 µm bis 1,0 mm. Dagegen verschiebt der Einsatz von Siliciumdioxid unabhängig von der Art und Weise der Einarbeitung das Kornspektrum deutlich nach links, das Haufwerk verteilt sich in seinen Partikelgrößen relativ gleichmäßig über einen weiteren Bereich.

Die Untersuchungen zum Löslichkeitsverhalten in artifiziellem Darm- bzw. Magensaft brachten höchst unterschiedliche Effekte der eingesetzten Hilfsstoffe zum Vorschein. In Phosphatpuffer zeigte sich die zerfallfördernde Wirkung von Carboxymethylcellulose, trotz sehr guter Löslichkeit des Wirkstoffes im Medium konnte eine noch schnellere Dissolution realisiert werden. Die Dochtwirkung von Aerosil[®] erwies sich als nicht ausreichend, um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen; im Gegenteil verschlechterte sich das Lösungsverhalten von vor allem gemeinsam auskristallisiertem Stoffgemisch.

Anders die Verhältnisse in verdünnter Salzsäure. Prinzipiell führte das Einarbeiten von Zerfallshilfsmitteln zu einer Verbesserung der Lösungseigenschaften. Herausragend hierbei das die Dissolution in artifiziellem Darmsaft verzögernde Aerosil-S(+)-Ibuprofen-Addukt (Charge S 3-HS 3), das die im Zeitraum von 30 min gelöste Menge Wirkstoff mehr als verdoppeln konnte. Die übrigen Proben verbesserten die Dissolution nur unwesentlich (Abb. 3).

Zusammenfassend läßt sich einschätzen, daß der Einsatz von den Zerfall fördernden Hilfsmitteln in jedem Falle eine Verbesserung der technologischen Eigenschaften von S(+)-Ibuprofen nach sich zieht. Die theoretisch zu erwartende Verbesserung der Dissolutionseigenschaften infolge beschleunigten Zerfalls der Agglomerate ist zwar eindeutig nachweisbar, jedoch aufgrund der uneinheitlichen Ergebnisse (in bezug auf die unterschiedlichen Dissolutionsmedien) noch nicht ausreichend reproduzierbar.

2.2. Einsatz von Gleitmitteln und oberflächenaktiven Stoffen

Als Gleitmittel wurden Talk und Polyethylenglycole unterschiedlicher Molmasse eingesetzt, um das Rieselfermögen der Agglomerate zu optimieren und bei einer späteren Tablettierung die notwendige Menge an Schmier- bzw. Formentrennmittel verringern zu können. Eine Verbesserung der Benetzung der Wirkstoffagglomerate wurde sich vom gemeinsamen Schockagglomerieren von Tween® 60 mit S(+)-Ibuprofen erhofft. Das makroskopische Erscheinungsbild der angefertigten Chargen entspricht im allgemeinen dem vom klassisch schockagglomerierten S(+)-Ibuprofen. Mit Tween® erstelltes Wirkstoffaddukt weist einen leichten Gelbstich auf, alle Präparationen zeigen eine ausgeprägte Agglomeratstruktur.

Das Fließverhalten wird vor allem von Talk und PEG 20000 positiv beeinflusst, während PEG 1500 und Tensid im Vergleich zu klassisch aufgearbeitetem Wirkstoff eine Verschlechterung der Rieseigenschaften induzieren; ein freies Fließen ist nicht möglich. Parallel dazu verhält sich die Beeinflussung der Dichteparameter; der Zusatz von Talk erbringt eine geringe Optimierung von Schütt-, Stampfvolumen und Hausner-Faktor. Signifikant bessere Werte sind mit PEG 20000 zu erreichen. Zwar ist eine Zunahme von Schütt- und Stampfvolumen zu verzeichnen, doch änderte sich im Zuge der Wirkstoffaufbereitung das Verhältnis beider zueinander, so daß ein verringerter Wert für den Hausner-Faktor resultiert (siehe Tabelle 2).

Dichtebestimmungen an mit kurzkettigem Polyethylenglycol und Tensid hergestelltem Wirkstoff konnten auf-

Tabelle 2: Haufwerkparameter von modifiziert schockagglomeriertem S(+)-Ibuprofen

Charge	Böschungswinkel	Schütt-/Stampfvolumen (ml/100 g)	Hausner-Faktor	Wasseraktivität
S(+)-Ibu-Talcum (Charge S 3-HS 2)	32°	189/170	1,1	36,6
S(+)-Ibu-Tween® 60 (Charge S 3-HS 5)	> 46°	n. b.	n. b.	34,4
S(+)-Ibu-PEG 1500 (Charge S 3-HS 6)	> 46°	n. b.	n. b.	31,0
S(+)-Ibu-PEG 20000 (Charge S 3-HS 7)	32°	192/182	1,05	34,3
Charge S 3-1 (Vergleich)	35°	190/168	1,13	38,8

grund ungenügender Haufwerkeigenschaften (das Material klebte bereits nach jeweils kurzer Lagerungszeit massiv zusammen) nicht vorgenommen werden.

Der Zusatz von Gleitmitteln und oberflächenaktivem Stoff wirkte sich in der Regel auch auf die Korngrößenverteilung der Schockagglomerate aus, mit Ausnahme des mit Talk aufgearbeiteten S(+)-Ibuprofens. Der unter Zusatz von Tensid erstellte Ansatz konnte wegen ausgeprägter Klebetendenzen keiner Siebanalyse unterzogen werden.

PEG 1500 induzierte eine signifikante Verschiebung des Kornspektrums nach rechts, ein ausgesprochener Feinanteil fehlte fast völlig, das Gros der Agglomerate wies eine Partikelgröße von ca. 1,0 mm auf. Das PEG 20000-S(+)-Ibuprofen-Addukt präsentierte sich in seiner Kornverteilung ähnlich, jedoch verteilten sich die Anteile der einzelnen Siebfractionen gleichmäßiger, so daß auch eine geringe Menge Feinkorn zu verzeichnen war.

Die Auswertung der Dissolutionsversuche mit unter Einsatz von Gleitmitteln bzw. Tensid aufbereitetem S(+)-Ibuprofen ergab keine positive Beeinflussung des Lösungsverhaltens, wie es aufgrund der löslichkeitsvermittelnden Eigenschaften von Tween® und vor allem Polyethylenglycol (Bildung von festen Dispersionen) zumindest zu erwarten war [2–5].

In artifiziellem Darmsaft löste sich modifiziert schockagglomerierter Wirkstoff langsamer als ohne Hilfsstoff; die einzelnen Chargen lagen dabei in etwa auf gleichem Niveau.

In verdünnter Salzsäure war dasselbe Ergebnis zu konstatieren. Interessanterweise stellte das Tensid-Addukt den Vertreter mit der am ausgeprägtesten verringerten Wirkstoffdissolution dar. In Übereinstimmung mit den Ergeb-

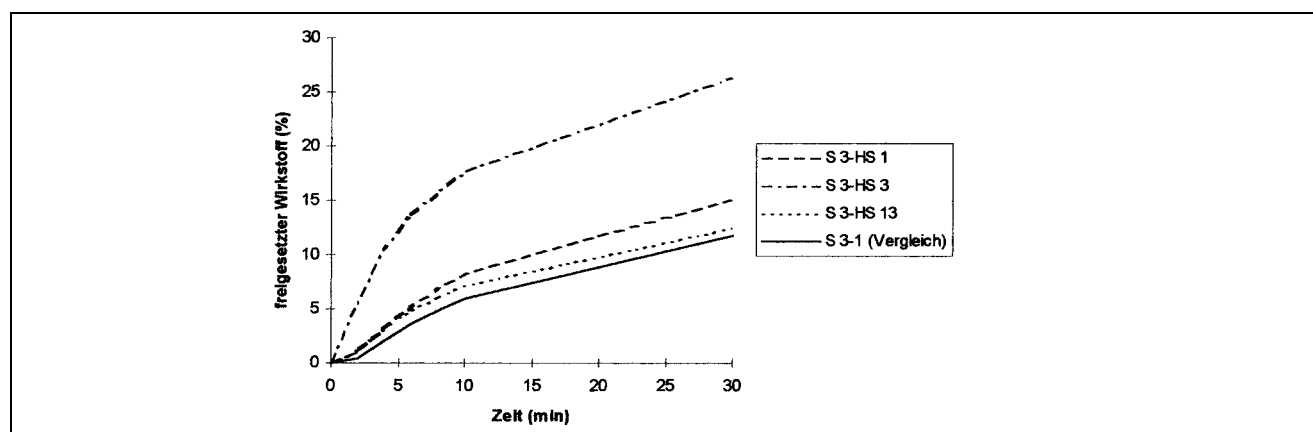


Abb. 3: Dissolution von modifiziert schockagglomeriertem S(+)-Ibuprofen in artifiziellem Magensaft

nissen vorangegangener Untersuchungen [6] beeinträchtigt somit der Tensidzusatz das Löslichkeitsverhalten von S(+)-Ibuprofen, anstatt es auf dem Wege einer optimierten Benetzung der Partikel entscheidend zu verbessern (siehe Abb. 4).

Es bleibt festzuhalten, daß der Einsatz von Gleitmitteln zur Optimierung des Schockagglomerations-Prozesses eine Alternative zur klassischen Aufbereitungsmethode darstellt, wenn Haufwerkparameter in ihren Dimensionen in geeigneter Weise beeinflußt werden sollen. Von negativem Einfluß ist der Zusatz der genannten Hilfsstoffe auf die Lösungseigenschaften; im speziellen für schnellfreisetzen- de Darreichungsformen kann der Einsatz von vor allem Tween® 60 kontraindiziert sein.

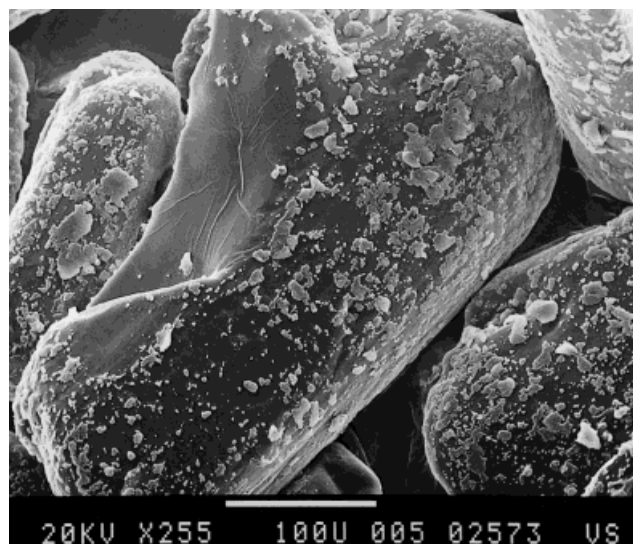
2.3. Einsatz von Bindemitteln und Retardierungsmitteln

Bindemittel (Gelatine) und vor allem hydrophobe bzw. retardierte Hilfsstoffe wurden mit dem Ziel einer verlangsamten Wirkstofffreisetzung zum Einsatz gebracht, da sie Ibuprofen nach konventioneller Aufarbeitung (Granulierung, Extrusion, Mikroverkapselung) in unterschiedlichem Maße zu retardieren vermögen [7–11].

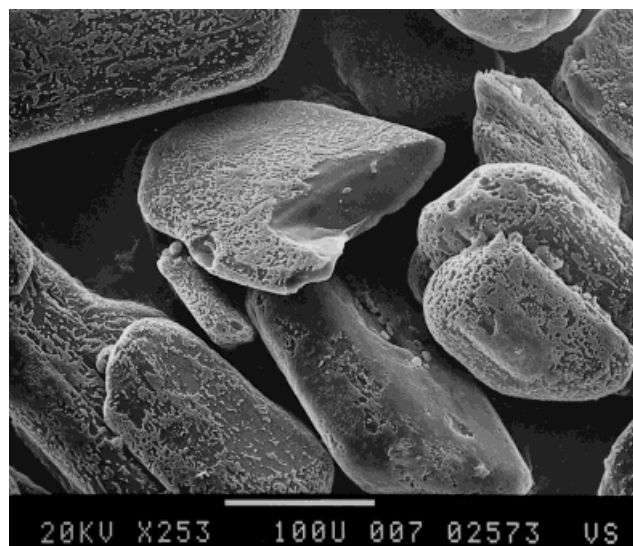
Der beobachtete Effekt einer verringerten Lösungsgeschwindigkeit von schockagglomeriertem S(+)-Ibuprofen sollte auf diese Art und Weise verstärkt werden. Als hydrophobe Hilfsstoffe kamen wachsartige Substanzen wie Stearylalkohol, Stearinsäure, Carnaubawachs und Montanglycolwachs zur Anwendung. Außerdem wurde als klassisches Retardierungsmittel Eudragit® RSPO bzw. eine wäßrige Fertigsuspension in Form von Eudragit RS 30 D eingesetzt.

Wachsartige Hilfsstoffe verleihen schockagglomeriertem S(+)-Ibuprofen ein mit bloßem Auge wahrnehmbares homogenes und ansprechendes Aussehen. Die in der Regel reinweiße Farbe des Endproduktes wird durch die Eigenfärbung von z. B. Montanglycolwachs und Gelatine beeinflußt, was sich in einem mehr oder minder ausgeprägten „Gelbstich“ äußert.

Die rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen ergaben charakteristische Strukturmerkmale für mit retardierenden Substanzen erstellten Wirkstoff. Stearylalkohol, Carnaubawachs und Montanglycolwachs veränderten die Mikrostruktur der Agglomerate insofern, als nicht nur S(+)-Ibuprofen am Aufbau des netzartigen Grundgerüsts beteiligt ist. Unter dem Einfluß der Wachse entstehen in der Regel großflächige Verschmelzungszonen, wobei



a)



b)

Abb. 5: REM-Aufnahmen von S(+)-Ibuprofen-Addukten, 250fache Vergrößerung

- a) mit Stearylalkohol (Charge S 3-Stalk)
b) mit Carnaubawachs (Charge S 3-Carn)

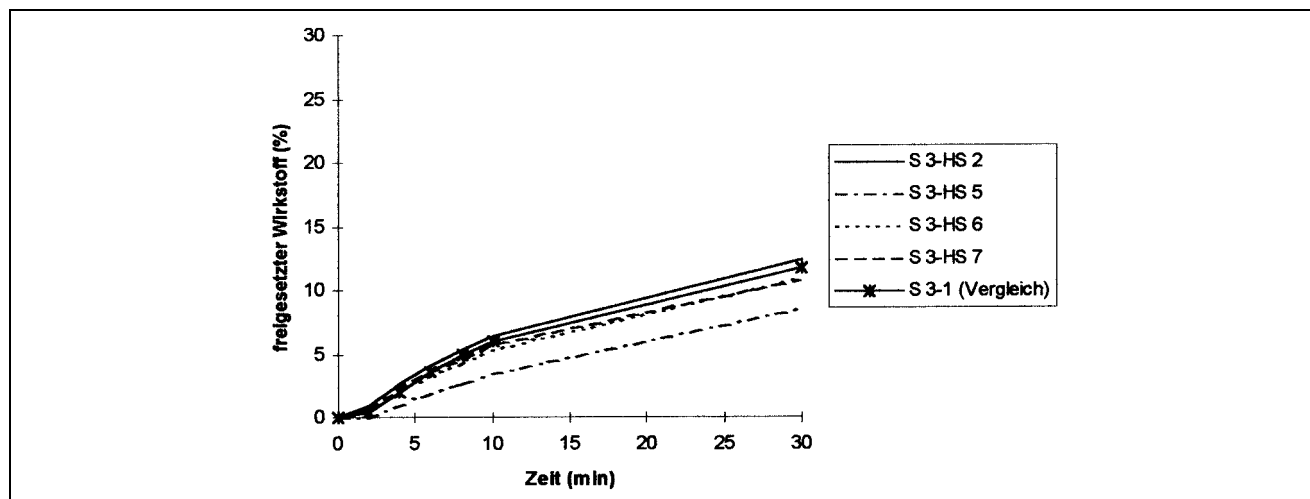


Abb. 4: Dissolution von modifiziert schockagglomeriertem S(+)-Ibuprofen in artifiziellm Magensaft

Wirkstoffkristalle nur im Falle des Montanglycolwachs-S(+)-Ibuprofen-Adduktes nicht in größerer Menge klar zu identifizieren sind. Stearylalkohol umhüllt die einzelnen Wirkstoffpartikel, Carnaubawachs bettet sie quasi ein (siehe Abb. 5). Physikalische Mischungen bewirken im Prinzip ein Anlagern der hydrophoben Stoffe an die Kristalloberfläche von S(+)-Ibuprofen, wobei in Abhängigkeit von der Partikelgröße des Hilfsstoffes diese Umhüllung mehr oder weniger vollständig ist.

Sämtliche Binde- und Retardierungsmittel üben einen positiven Einfluß auf die Haufwerkeigenschaften aus.

Sowohl das Fließverhalten als auch die Verdichtungseigenschaften verbessern sich nach Aufarbeitung, wobei das Ausmaß der Veränderungen zwischen den einzelnen Hilfsstoffen differiert (siehe Tabelle 3). Die ermittelten Böschungswinkel lagen im Bereich zwischen 30° und 34°, der Hausner-Faktor konnte auf Werte unter bzw. gleich 1,1 gesenkt werden. Auffällig ist, daß aus einer wäßrigen Eudragit®-Suspension schockagglomerierter Wirkstoff eine signifikant niedrige Wasseraktivität als das entsprechende durch gemeinsames Schockagglomerieren hergestellte Produkt besitzt (28,9% GF vs. 33,4% GF).

Die durchgeführten Siebanalysen zeigten in der Regel keine Veränderungen des Kornspektrums im Vergleich zu klassisch aufgearbeiteten Wirkstoffen.

Eine Verschiebung des Kornspektrums ist zu beobachten, wenn das Polyacrylat in Form einer wäßrigen Dispersion

zum Einsatz kommt. Die Siebfraction über 1,0 mm nimmt zugunsten der Siebfractionen zwischen 250 µm und 710 µm ab, die übrigen Fractionen bleiben von der Veränderung der Aufarbeitungsmethode unberührt.

Eine abweichende Kornverteilung zeigt das S(+)-Ibuprofen-Stearylalkohol-Addukt. Im Vergleich zu den übrigen Proben ist kein ausgeprägter Peak im Spektrum auszumachen, die Partikelgrößen streuen weit und wesentlich gleichmäßiger. Dies mag die Ursache für die nur geringe Verbesserung der Fließeigenschaften sein (siehe Tabelle 3). Dissolutionsuntersuchungen in artifiziellem Darmsaft bestätigen in beeindruckender Weise die erwartete Eignung der Non-solvent-shock-agglomeration-Methode für die Retardierung von S(+)-Ibuprofen. In Abhängigkeit vom eingesetzten Hilfsstoff konnten zum Teil dramatische Verzögerungen der Wirkstofffreisetzung aus den Agglomeraten erzielt werden (siehe Abb. 6). Stearinsäure und Stearylalkohol sind beispielsweise in der Lage, nach acht Stunden Verweildauer in Phosphatpuffer noch ca. die Hälfte des Wirkstoffes im Agglomerat zurückzuhalten. Carnaubawachs, Montanglycolwachs und Eudragit® RSPO retardieren S(+)-Ibuprofen ebenfalls in beträchtlichem Umfang. Nicht geeignet ist die Methode, hydrophoben oder retardierenden Hilfsstoff in der wäßrigen Akzeptorphase vorzulegen und anschließend die Schockagglomeration durchzuführen (Charge S 3-HS 14 = Montanglycolwachs; Charge S 3-HS 15 = Eudragit RS30 D). Während in Wasser dis-

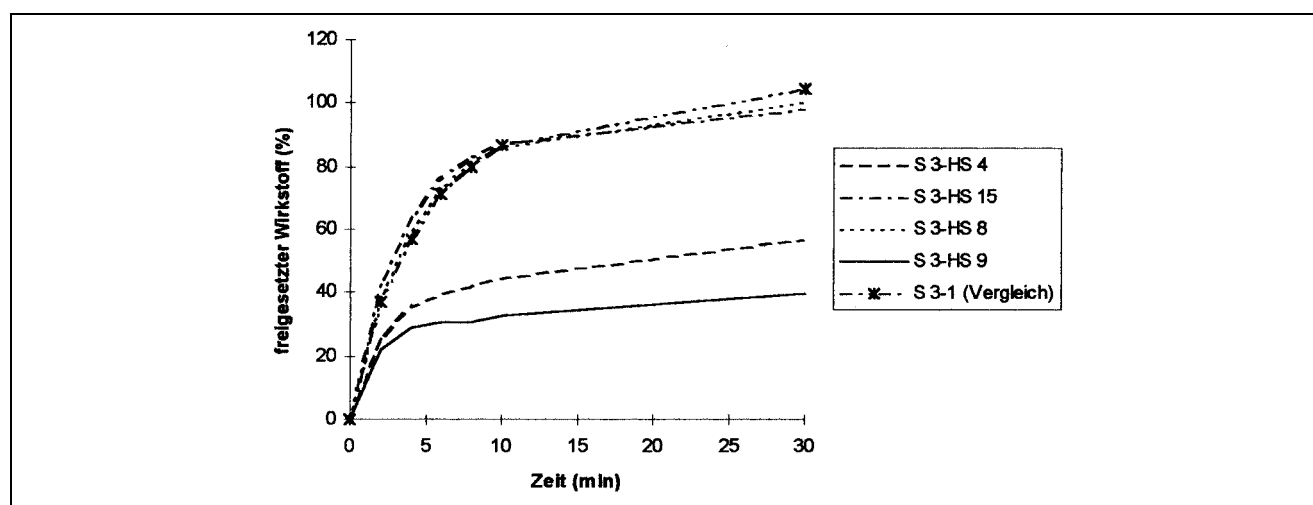


Abb. 6a: Dissolution von modifiziert schockagglomeriertem S(+)-Ibuprofen in artifiziertem Darmsaft

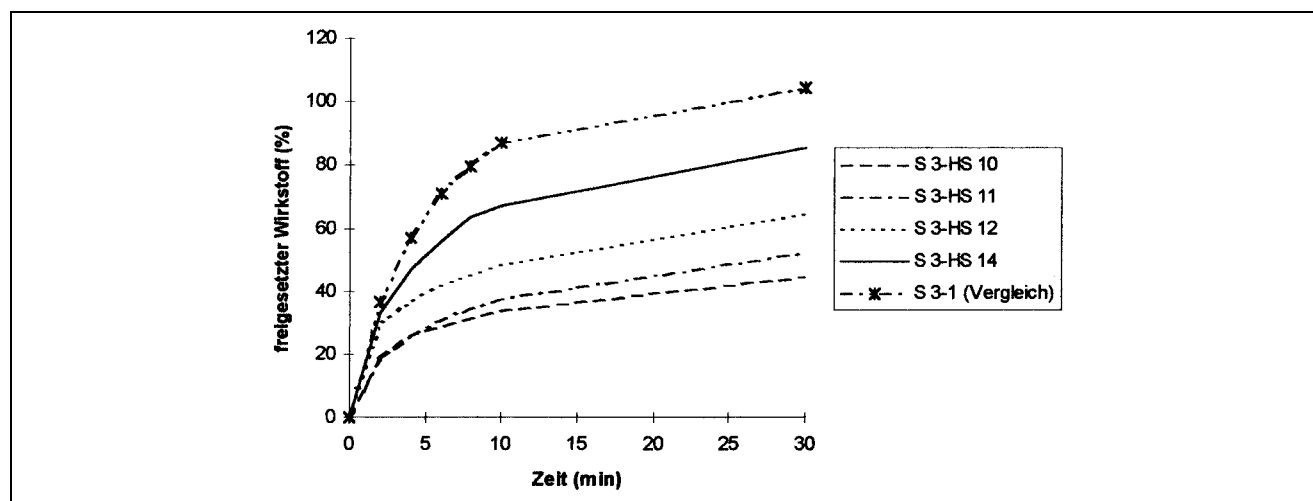


Abb. 6b: Dissolution von modifiziert schockagglomeriertem S(+)-Ibuprofen in artifiziertem Darmsaft

pergiertes Montanglycolwachs noch eine mäßige Retardierung hervorruft, zeigt in einem wäßrigen Polyacrylat-Latex schockagglomerierter Wirkstoff keine Änderung im Dissoziationsverhalten gegenüber ohne Zusatz aufgearbeitetem Wirkstoff. In jedem Falle sollte der in Frage kommende Hilfsstoff gemeinsam mit S(+)-Ibuprofen aufgeschmolzen und auskristallisiert werden (Vergleich: Charge S 3-HS 12 = Montanglycolwachs; Charge S 3-HS 4 = Eudragit RSPO®).

Als Bindemittel ist Gelatine nicht geeignet, S(+)-Ibuprofen in seinem Lösungsverhalten über eine Erhöhung der Festigkeit der Agglomerate zu beeinflussen (Charge S 3-HS 8).

Erstaunlicherweise bieten die Dissolutionskurven in artifiziellem Magensaft ein völlig anderes Bild. Nur Eudragit®, Montanglycolwachs und Stearinsäure behindern die Wirkstofffreisetzung aus den Agglomeraten erfolgreich (siehe Abb. 7). Eine beachtliche Verbesserung der Dissolution wird durch im Nichtlösemittel dispergierte Hilfsstoffe erzielt. Sowohl Polyacrylat als auch Montanglycolwachs induzieren auf diese Art und Weise einen erstaunlichen und an sich widersprüchlichen Effekt, retardieren beide Hilfsstoffe doch, wie oben erwähnt, S(+)-Ibuprofen bei Freisetzung in artifiziellem Darmsaft, wenn sie mit dem Wirkstoff gemeinsam aufgeschmolzen und dann schockagglomeriert werden.

Tabelle 3: Haufwerkparameter von modifiziert schockagglomeriertem S(+)-Ibuprofen

Charge	Böschungswinkel	Schütt-/Stampfv. (ml/100 g)	Hausner-Faktor	Wasserakt. (% GF)
S(+)-Ibu-Eudr.RSPO (Charge S 3-HS 4)	31°	186/176	1,06	33,4
S(+)-Ibu-Eudr.RS 30 (Charge S 3-HS 15)	31°	197/177	1,1	28,9
S(+)-Ibu-Gelatine (Charge S 3-HS 8)	30°	176/167	1,05	33,9
S(+)-Ibu-Stearylalk. (Charge S 3-HS 9)	34°	194/176	1,1	37,0
S(+)-Ibu-Stearinsäure (Charge S 3-HS 10)	32°	191/174	1,1	36,5
S(+)-Ibu-Carn.-Wachs (Charge S 3-HS 11)	31°	185/177	1,05	36,9
S(+)-Ibu-MG-Wachs (Charge S 3-HS 12)	31°	182/170	1,07	35,8
S(+)-Ibu-MG-Wachs (Charge S 3-HS 14)	31°	190/174	1,09	29,7
S 3-1 (Vergleich)	35°	190/168	1,13	38,8

An dieser Stelle setzt sich ein Trend fort, der schon bei Dissolutionsuntersuchungen von anderweitig abgewandelt schockagglomerierten Wirkstoffen (Änderung des Akzep-

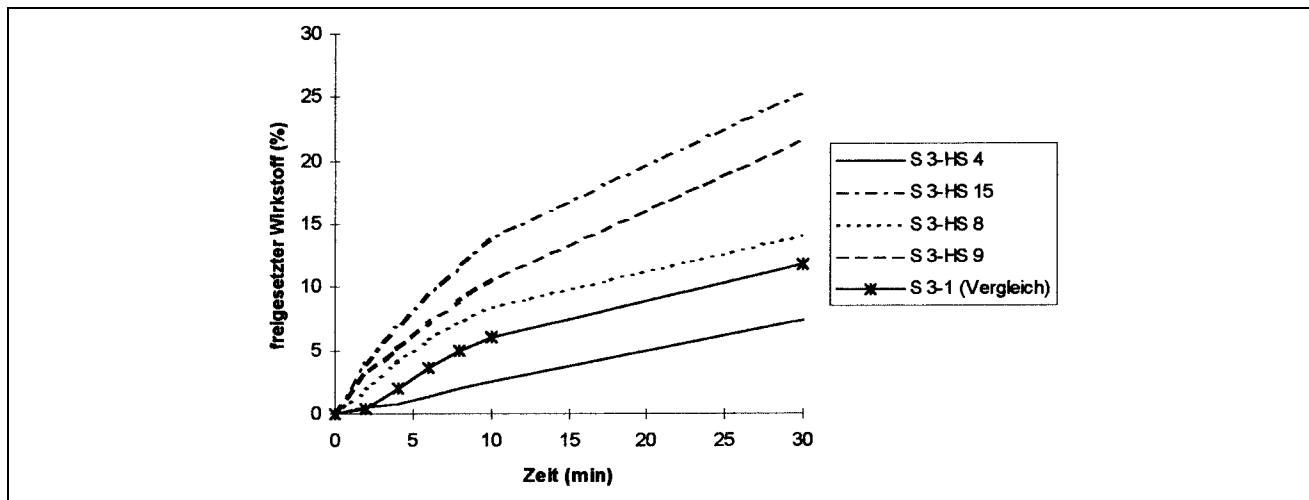


Abb. 7a: Dissolution von modifiziert schockagglomeriertem S(+)-Ibuprofen in artifiziertem Magensaft

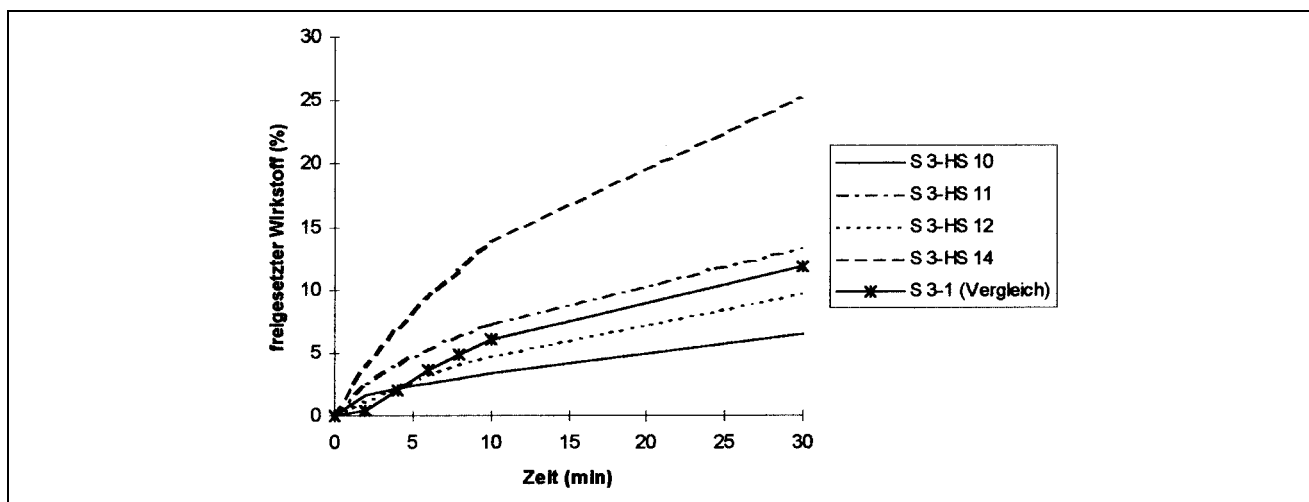


Abb. 7b: Dissolution von modifiziert schockagglomeriertem S(+)-Ibuprofen in artifiziertem Darmsaft

Tabelle 4: Chargenschlüssel

Charge	Zusammensetzung/Bemerkungen
S 3-HS 1	S 3, gemeinsam mit ECG 505 schockagglomeriert
S 3-HS 2	S 3, gemeinsam mit Talk schockagglomeriert
S 3-HS 3	S 3, gemeinsam mit Aerosil schockagglomeriert
S 3-HS 4	S 3, gemeinsam mit Eudr. [®] RSPO schockagglom.
S 3-HS 5	S 3, gemeinsam mit Tween [®] 20 schockagglomeriert
S 3-HS 6	S 3, gemeinsam mit PEG 1500 schockagglomeriert
S 3-HS 7	S 3, gemeinsam mit PEG 20 000 schockagglomeriert
S 3-HS 8	S 3, gemeinsam mit Gelatine schockagglomeriert
S 3-HS 9	S 3, gemeinsam mit Stearylalkoh. schockagglomeriert
S 3-HS 10	S 3, gemeinsam mit Stearinsäure schockagglomeriert
S 3-HS 11	S 3, gemeinsam mit Carn.-Wachs schockagglomeriert
S 3-HS 12	S 3, gemeinsam mit MG-Wachs schockagglomeriert
S 3-HS 13	S 3, aus Aerosil/Wasser-Dispers. schockagglomeriert
S 3-HS 14	S 3, aus MG-Wachs/Wasser-Disp. schockagglom.
S 3-HS 15	S 3, aus Eudragit [®] RS 30 D-Latex schockagglom.

tormediums in seinen Parametern, Zusätze unterschiedlicher Art zum Nichtlösemedium und Wirkstoffzusätze) beobachtet wurde. Einzelne Variablen können die Wirkstofffreisetzung aus den Agglomeraten in Abhängigkeit vom Dissolutionsmedium in gegensätzlicher Art und Weise beeinflussen. Am Beispiel der retardierenden Hilfsstoffe ist dieses Phänomen besonders ausgeprägt.

Das gemeinsame Schockagglomerieren von S(+)-Ibuprofen und hydrophoben retardierenden Substanzen erbringt Produkte mit verbesserten Haufwerkeigenschaften. Von größerer Relevanz ist die Tatsache, daß diese modifizierte Technologie Retardierungen in beträchtlichem Ausmaße erlaubt.

Diese Retardierungseffekte sind zum Teil auf die Wirkstofffreisetzung in basischem Medium begrenzt, spezielle Hilfsstoffe können durchaus die entgegengesetzte Wirkung bei Dissolution in saurem Milieu hervorrufen.

Dem Galeniker steht also mit der modifiziertem Schockagglomerationstechnologie ein Verfahren zur Verfügung, mit dem er einfach eine Verzögerung der Wirkstofffreigabe erzielen kann.

3. Experimenteller Teil

3.1. Chemikalien

Ibuprofen-Racemat und S(+)-Ibuprofen siehe Chargenschlüssel (Tabelle 4); Hexan, Merck; Decan, Merck; Decanol, Merck; Tween 60[®], Atlas; Aqua bidest, Gebro.

3.2. Pharmazeutisch-technologische Untersuchungsmethoden

3.2.1. Bestimmung von Schütt- und Stampfvolumen

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

Dazu wurde eine Probe von 100 g in einen 250 ml-Meßzylinder gefüllt, ohne das Material zu verdichten. Falls dies nicht möglich war, wurde eine geringere Masse gewählt, die später zur Berechnung herangezogen wurde. Das Schüttvolumen wurde mit einer Genauigkeit von 1 ml abgelesen. Anschließend wurden 1250 Stampfbewegungen ausgeführt und das Stampfvolumen mit einer Genauigkeit von 1 ml abgelesen. Bei einer Differenz < 2 ml erfolgte ein nochmaliges 1250faches Stampfen.

3.2.2. Bestimmung des Böschungswinkels

Das Fließverhalten von Wirkstoffen und Wirkstoffzubereitungen wurde anhand des Böschungswinkels untersucht und quantifiziert. Die Untersuchungen wurden an einer Eigenbau-Apparatur der Fa. Gebro Broschek GmbH, Fieberbrunn entsprechend DAB 10 durchgeführt (Genauigkeit $\pm 2^\circ$).

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 unbehandelter Wirkstoff) 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. Folgende Siebe kamen zur Anwendung (Angabe der Maschenweite): 0,1 mm/0,25 mm/0,5 mm/0,71 mm/1,0 mm/1,4 mm. Für vergleichende Untersuchungen von speziellen Haufwerken wurde zusätzlich ein Sieb mit 0,125 mm Maschenweite verwendet. Das Klassieren des Haufwerkes wurde mit Hilfe eines Rüttelsiebes Retsch RV der Fa. Retsch, Haan vorgenommen. Die Rüttelzeit betrug 20 min bei einer Vibrationsintensität von 80% und einem Rüttelintervall von 20 s. Die Korngrößenverteilungen ergaben sich aus der Differenz der Brutto- und Netto-Siebgewichte.

3.2.4. Bestimmung der Gleichgewichtsfeuchte (Wasseraktivität)

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

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. Prüfmedium: Salzsäure 0,1 N pH 1,2; 900 ml (künstlicher Magensaft) bzw. entgaster Phosphatpuffer pH 7,2 (künstlicher Darmsaft). Rührgeschwindigkeit: 150 Upm. Prüftemperatur: 37°C.

3.3. Rasterelektronenmikroskopie

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

Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden dankenswerterweise am Forschungsinstitut für Elektronenmikroskopie und Feinstruktur-forschung der Technischen Universität Graz, A-8010 Graz, erstellt.

Literatur

- Möller, T.; Hantich, G.; Hesse, E.: Österreichisches Patent Nr. 401871 (1996)
- Mura, P.; Liguori, A.; Bramanti, G.: *Il Farmaco Ed. Pr.* **42** (6), 149
- Mura, P.; Liguori, A.; Bramanti, G.: *Il Farmaco Ed. Pr.* **42** (6), 157
- Mohamed, M. S.; Ghazy, F. S.; Mahdy, M. A.: *Pharm. Ind.* **47**, 1293 (1985)
- Paradies, H. H.; Hanna, S. B.; Schneider, B.: EP 0398287 A1
- Möller, T.; Korsatko, W.: *Pharmazie*, **54**, 759 (1999)
- Rotini, L. G.; Marchi, E.; Europ. Patent 0255002 B1
- Abdel-Rahman, A. A.; Aboutaleb, A. E.; Stamm, A.; Abdel-Rahman, S. I.; Samy, E. M.: *Bull. Pharm. Sci., Assiut Univ.* **16**, part 1, 12
- Rafiee-Tehrani, M.; Sadegh-Shobeiri, T.; Sadegh-Shobeiri, N.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* **21**, 1193 (1995)
- Heafield, J.; Leslie, S. T.; Malkowska, S. T. A.; Neale, P. J.: *Europ. Patent Specification* 0288138 B1
- Wong, L. P.; Gilligan, C. A.; Li Wan Po, A.: *Int. J. Pharm.* **83**, 95 (1992)

Eingegangen am 3. Dezember 1998
Angenommen am 15. April 1999

Univ.-Prof. Dr. W. Korsatko
Institut für Pharm. Technologie
Karl-Franzens-Universität
Schubertstr. 6
8010 Graz
Austria
werner.korsatko@kfunigraz.ac.at