

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

4. Mitt.: Herstellung und Beurteilung schnell freisetzender Darreichungsformen

T. MÖLLER und W. KORSATKO

Bei der Kompaktierung von schockagglomeriertem $S(+)$ -Ibuprofen war von Interesse, ob und in welchem Ausmaße die zum Teil stark differierende Qualität bzw. Herkunft des Ausgangsmaterials Auswirkungen auf Tablettierungseigenschaften und Tablettenqualität hat. Darüber hinaus wird in dieser Arbeit auch ein Vergleich von konventionellem und schockagglomeriertem Wirkstoff in Bezug auf die genannten Parameter vorgenommen. Die Technologie der „Non-solvent-shock-Agglomeration“ erbringt Wirkstoffe, die zur Direkttablettierung geeignet sind. Darüber hinaus besitzen entsprechend erstellte Komprimata charakteristische Eigenschaften, die eindeutig auf die spezielle Beschaffenheit der Ibuprofen-Schockagglomerate zurückzuführen sind. Durch Einsatz unterschiedlicher Hilfsstoffe im Zuge der Wirkstoffaufbereitung können spezifische galenische Effekte erzielt werden.

Non-solvent shock agglomerated ibuprofen: Production and evaluation of quick release dosage forms

During compaction of shock-agglomerated $S(+)$ ibuprofen it was of interest if and how far the sometimes strongly differing quality or the origin of the source material has effects on the tableting properties and on tablet quality. Moreover, conventional and shock agglomerated substances are compared with regard to the parameters mentioned. The technology of “non-solvent shock agglomeration” results in substances suitable for direct tableting. Additionally, the resulting comprimates have characteristics which can be clearly traced back to the special quality of the ibuprofen-shock agglomerates. By using different agents in the process of substance preparation specific galenic properties can be achieved.

1. Einleitung

Die „Non-solvent-shock-Agglomeration“ stellt ein neuartiges Verfahren zur Verbesserung der pharmazeutisch-technologischen Eigenschaften [1, 2] von racemischem und $S(+)$ -Ibuprofen dar, das in unterschiedlichen Qualitäten angeboten wird [1, 2]. Mit der neuen Technik kann der Wirkstoff ohne Einsatz von Hilfsstoffen in eine galenisch günstige Form überführt werden [3]. Im Mittelpunkt der bislang veröffentlichten Mitteilungen standen Untersuchungen zur Kristallmorphologie und die Charakterisierung der Haufwerkeigenschaften von schockagglomeriertem Ibuprofen [4–7]. Vergleiche mit auf konventionellem Wege hergestellten Wirkstoffen ergaben nicht geringe Produktvorteile für Schockagglomerate. Es war daher von besonderem Interesse, ob die verbesserten Haufwerkeigenschaften sich auch auf die Qualität von entsprechend erstellten Komprimaten niederschlagen würden.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

2.1. Herkunft des Wirkstoffes

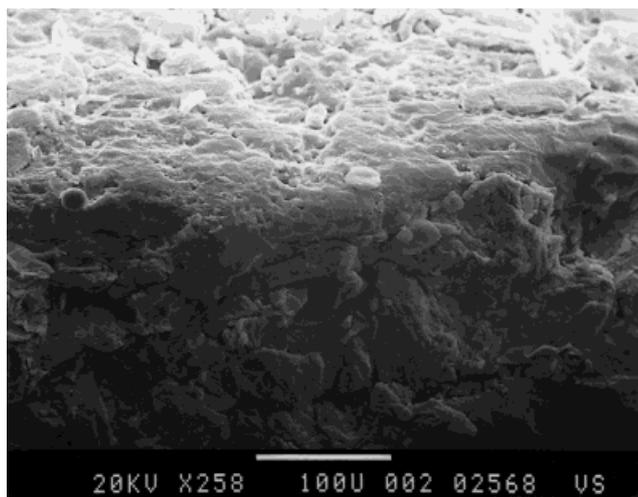
Zur Ermittlung der inneren Struktur von schnellfreisetzenden Ibuprofendarreichungsformen wurden Tabletten geteilt und vom Übergang zwischen Oberfläche und Bruchfläche rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen erstellt. Es stellte sich heraus, dass konventioneller Wirkstoff im Laufe des Verpressungsvorganges aufgrund thermischer Belastung partiell anschmilzt und an der Oberfläche und im Inneren des Kernes kompakte Verschmelzungszonen bildet. Die kristalline Ausgangsstruktur wird jedoch nicht vollständig zerstört, es sind noch Einzelkristalle vorhanden (Abb. 1a). Die Tablettenoberfläche ist grob gegliedert und zum Teil von der Form dort fixierter Kristalle geprägt.

Mit schockagglomeriertem $S(+)$ -Ibuprofen hergestellte Tabletten weisen eine insgesamt wesentlich dichtere und homogenere Struktur auf, die von einer teilweise porösen, fast vollständig ineinander verschmolzenen Matrix charakterisiert wird (Abb. 1b). Die Tablettenoberfläche ist ebenfalls von ausgedehnten Verschmelzungen und einer Vielzahl von Poren gekennzeichnet. Bereits aus diesen Ergebnissen folgt, dass mit der Verwendung von schockagglomeriertem Wirkstoff zur Direkttablettierung eine völlig neue Qualität erzielt worden ist.

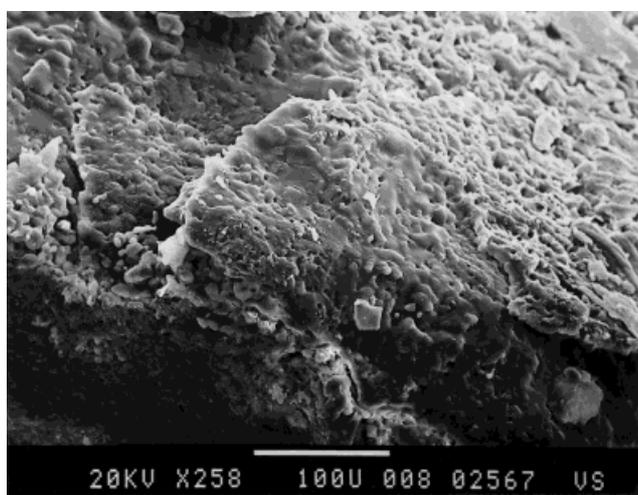
Eine Gegenüberstellung der Daten von aufbereitetem Wirkstoff und dem entsprechenden herkömmlichen Ausgangsmaterial liefert den Beweis für die eben gezogene Schlussfolgerung. Prinzipiell kann, unabhängig von der optischen Reinheit oder Herkunft des Ausgangsmaterials, im Zuge einer Schockagglomeration zur Pulververpressung ungeeignetes $S(+)$ -Ibuprofen zu direkttablettierbarem Wirkstoff umgearbeitet werden.

Der zur Formung von akzeptablen Tabletten erforderliche Pressdruck wird erniedrigt, die mehr oder weniger massiv vorhandene Tendenz zum Deckeln während der Tablettierung auf ein Minimum reduziert bzw. völlig eliminiert und die Bruchfestigkeit der erstellten Tabletten zirka verdoppelt und damit auf ein für die mechanische Stabilität der Arzneiform notwendiges Maß gebracht.

Zwischen den einzelnen aufbereiteten Chargen sind geringfügige Unterschiede festzustellen, die aber nicht die Tatsache widerlegen, dass schockagglomeriertes Ibuprofen ohne Einfluss der Qualität des Ausgangsstoffes stets identische Tablettierungseigenschaften besitzt. Ausnahmen bilden jedoch racemische Wirkstoffe, die in geringem Umfange noch günstigere Produkteigenschaften in Bezug auf das Komprimierungsverhalten besitzen (faktisch keine Tendenz zum Deckeln auch bei sehr hohen Pressdrücken) und diese



b)



a)

Abb. 1: REM-Aufnahmen von *S*(+)-Ibuprofentabletten, Übergang Oberfläche-Bruchfläche, 500fache Vergrößerung.
a) konventioneller Wirkstoff (Charge S 3), b) schockagglomerierter Wirkstoff (Charge S 3-1)

Eigenschaften auch auf das finale Produkt übertragen (Bruchfestigkeiten über 12 kp sind problemlos erreichbar). Die gravierenden strukturellen Unterschiede zwischen den Tabletten mit konventionellen und schockagglomerierten Wirkstoffen schlagen sich naturgemäß im Freisetzungverhalten nieder (Abb. 2). Die Aufarbeitung der Ibuprofene zieht einen deutlich verlangsamten Übergang des Arzneistoffes in den gelösten Zustand nach sich. Die Ursachen liegen zum einen im wesentlich kompakteren Aufbau der schockagglomerierten Ibuprofen enthaltenden Tablette und einem daraus folgenden erschwerten Zutritt des Dissolutionsmediums zum Wirkstoff. Andererseits ermöglicht die geringe mechanische Festigkeit von Darreichungsformen mit konventionellem Ibuprofen einen rapiden Zerfall und somit eine schnellere Auflösung des Wirkstoffes im Medium. Racemisches und optisch reines Ibuprofen werden dabei durch völlig voneinander verschiedene Freisetzungprofile charakterisiert.

S(+)-Ibuprofen-Tabletten beispielsweise geben innerhalb von 30 min zwischen 11 und 12% ihres Gehaltes in Lösung. Racemisches Ibuprofen verbleibt nach Ablauf der 30minütigen Dissolutionsversuche fast vollständig in der Arzneiform, die Tabletten liegen im artifiziellen Magensaft praktisch unverändert vor. Aufgrund der geringeren Löslichkeit des Racemats in sauren Medien und der höheren

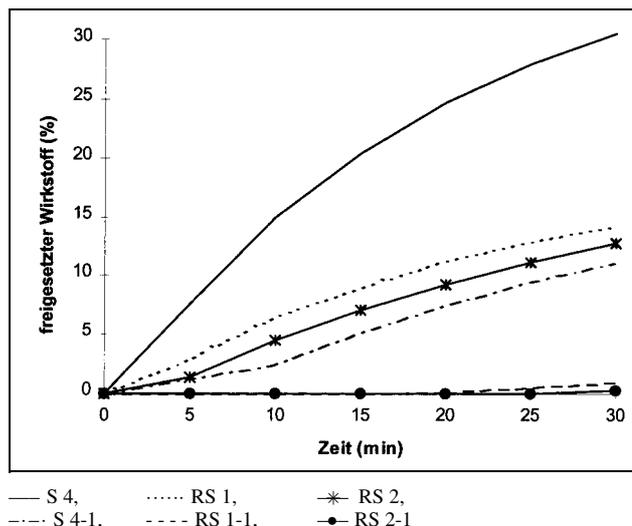


Abb. 2: Dissolution von Ibuprofentabletten mit Wirkstoffen unterschiedlicher Herkunft (Vergleich konventionell versus schockagglomeriert)

Bruchfestigkeit von Racemattabletten wurde von vornherein eine geringere Freisetzungsrates im Vergleich zu *S*(+)-Ibuprofentabletten erwartet, das fast inerte Verhalten gegenüber verdünnter Salzsäure ist jedoch überraschend und nur mit einer höheren Dichte der Komprimierte und geringerer Porenbildung innerhalb der Matrix und besonders an der Oberfläche zu erklären.

Die klassische Form der Non-solvent-shock-Agglomeration bringt Produkte hervor, die aufgrund ihrer pharmazeutisch-technologischen Eigenschaften für eine Direkttablettierung geradezu prädestiniert sind. Im Vergleich zu schnell freisetzenden Tabletten mit anderweitig aufbereitetem Wirkstoff ist eine signifikante Retardierung bei der Freisetzung in artifiziellem Magensaft zu verzeichnen, wobei racemisches Ibuprofen praktisch nicht in Lösung geht. Dieser Effekt ist für die Herstellung von Sustained-release-Formen nutzbar.

2.2. Umfüllungstechnik, Modifizierung des Akzeptormediums

Die Variation der Schockagglomerationsbedingungen durch Modifikation des Nichtlösemediums induzierte beträchtliche Unterschiede in den Verpressungseigenschaften der Wirkstoffe und den technologischen Parametern der Tabletten. Vorteilhaft wirkte sich beispielsweise ein hochoberflächiges Rühren der Wasserphase aus. Trotz ausgesprochen schlechter Haufwerkparameter [3] lässt sich das feine Produkt zu akzeptablen Tabletten verpressen (Charge S 3-T 2); einer relativ hohen Bruchfestigkeit bei nur mittleren Pressdrücken steht lediglich eine gewisse Deckeltendenz gegenüber (Tabelle 2). Dagegen ist unter geringer Scherung im Labormaßstab schockagglomeriertes *S*(+)-Ibuprofen wegen massiv auftretenden Deckelns und geringer Bruchfestigkeit der entstandenen Tabletten nicht für eine Direkttablettierung geeignet (Charge S 3-T 1). Eine Reduzierung der Rührintensität wirkte sich im Produktionsmaßstab nicht so gravierend aus; aus diesem Wirkstoff erstellte Tabletten zeigen keine Abweichung von jenen mit einem Gehalt von unter Normalbedingungen schockagglomeriertem Material (Charge S 1-1 versus S 3-1).

Wird das Akzeptormedium erwärmt (ca. 40 °C), resultiert ein Produkt, das ähnlich negative Komprimierungseigenschaften besitzt wie unter langsamem Rühren gewonnener Wirkstoff; die entsprechenden Tabletten besitzen keine ausreichende Qualität (Charge S 3-T 5/2). Eine Verschie-

bung des pH-Wertes der Wasserphase (Chargen S 3-T 3 und S 3-T 4) zieht keine nachteiligen Konsequenzen für den entstehenden Wirkstoff nach sich; Tablettierungsparameter und Tablettenqualität sind akzeptabel, bedeuten jedoch keinen Produktvorteil gegenüber klassisch schockagglomeriertem *S(+)*-Ibuprofen.

Das Freisetzungverhalten wird durch das Modifizieren des Akzeptormediums nachhaltig beeinflusst. Das grobe Korn

Tabelle 1: Chargenschlüssel

Charge	Hersteller	Zusammensetzung/Bemerkungen
S 1	Sekhsaria, Indien	herkömmlicher Wirkstoff, <i>S(+)</i>
S 2	Boots, GB	herkömmlicher Wirkstoff, <i>S(+)</i>
S 3	Albemarle, USA	herkömmlicher Wirkstoff, <i>S(+)</i>
S 4	Albemarle	herkömmlicher Wirkstoff, <i>S(+)</i>
S 5	Francis, Italien	herkömmlicher Wirkstoff, <i>S(+)</i>
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 1-1	TM ¹	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
S 3-T 1	TM	S 3, unter besonders langsamem Rühren schockagglomeriert
S 3-T 2	TM	S 3, mittels Ultra-Turrax schockagglomeriert
S 3-T 4	TM	S 3, im basischen Milieu (pH 12) schockagglomeriert
S 3-HS 1	TM	S 3, gemeinsam mit ECG 505 schockagglomeriert
S 3-HS 2	TM	S 3, gemeinsam mit Talk schockagglomeriert
S 3-HS 3	TM	S 3, gemeinsam mit Aerosil schockagglomeriert
S 3-HS 4	TM	S 3, gemeinsam mit Eudr. [®] RSPO schockagglomeriert
S 3-HS 5	TM	S 3, gemeinsam mit Tween [®] 20 schockagglomeriert
S 3-HS 6	TM	S 3, gemeinsam mit PEG 1500 schockagglomeriert
S 3-HS 7	TM	S 3, gemeinsam mit PEG 2000 schockagglomeriert
S 3-HS 8	TM	S 3, gemeinsam mit Gelatine schockagglomeriert
S 3-HS 9	TM	S 3, gemeinsam mit Stearylalkoh. schockagglomeriert
S 3-HS 10	TM	S 3, gemeinsam mit Stearinsäure schockagglomeriert
S 3-HS 11	TM	S 3, gemeinsam mit Carn.-Wachs schockagglomeriert
S 3-HS 12	TM	S 3, gemeinsam mit MG-Wachs schockagglomeriert
S 3-HS 13	TM	S 3, aus Aerosil/Wasser-Dispers schockagglomeriert
S 3-HS 14	TM	S 3, aus MG-Wachs/Wasser-Disp. schockagglomeriert
S 3-HS 15	TM	S 3, aus Eudragit [®] RS 30 D-Latex schockagglomeriert

¹ TM = Herstellung durch die Autoren

der unter reduziertem Rühren hergestellten Charge S 1-1 bewirkt beispielsweise eine signifikante Verringerung der nach 30 min gelösten Wirkstoffmenge auf die Hälfte im Vergleich zu unter Normalbedingungen schockagglomeriertem *S(+)*-Ibuprofen (Abb. 3). Erwartungsgemäß konnte die Freigabe durch Einsatz feinkörnigen Wirkstoffes deutlich verbessert werden (Charge S 3-T 2; hochtouriges Ultra-Turrax-Rühren). Die unerwartet hohe Dissolutionsrate von Tabletten mit unter extrem langsamem Rühren hergestelltem groben Material (Charge S 3-T 1) ist auf die äußerst geringe Bruchfestigkeit der Darreichungsform zurückzuführen, hier werden die Lösungsparameter primär von den galenischen Eigenschaften der Tablette und nicht von der Wirkstoffqualität bestimmt. In gleicher Weise trifft dies auf Tabletten zu, die in erwärmtem Wasser schockagglomeriertes *S(+)*-Ibuprofen enthalten. Neben der einen sofortigen Zerfall und damit eine schnelle Dissolution induzierenden geringen Bruchfestigkeit ist aber auch der hohe Feinanteil des Wirkstoffes für dieses Ergebnis verantwortlich. Eine Verschiebung des Wasser-pH-Wertes in den basischen Bereich hat keine gravierenden Auswirkungen auf das Löslichkeitsverhalten von schockagglomeriertem *S(+)*-Ibuprofen, bei ungefähr gleicher Menge nach 30 min freigegebenen Wirkstoffes ist der Kurvenverlauf geringfügig niedriger als die der klassisch aufgearbeiteten Referenzcharge. Ein Ansäuern des Akzeptormediums erhöht dagegen die Fähigkeit des Wirkstoffes, aus der Arzneiform heraus in Lösung zu gehen.

Modifizierungen des Nichtlösemediums im Zuge der Non-solvent-shock-Agglomeration können die Wirkeigenschaften von *S(+)*-Ibuprofen in unterschiedlichem Maße beeinflussen. In der Regel erzielt man jedoch keine Vorteile gegenüber der klassischen Methode, weshalb der zusätzliche Aufwand in keiner Relation zum gewünschten Ergebnis steht. Insofern stellt die Veränderung des Akzeptormediums keine effektive Optimierungsvariante für die Schockagglomeration dar.

2.3. Granulometrie des Wirkstoffes

Mittels Schockagglomeration hergestellte Ibuprofene weisen ein mehr oder weniger breites Kornspektrum auf, die einzelnen Siebfraktionen besitzen unterschiedliche Dissolutionseigenschaften [5]. Aus dieser Kenntnis heraus war von Interesse, ob diese Charakteristika auch nach Verpressung zu nichtretardierten Tabletten zum Tragen kommen und die Freisetzung aus der Arzneiform maßgeblich beeinflussen. Die zu diesem Zwecke erstellten Chargen wurden unter praktischen Gesichtspunkten auf ihre galenischen Eigenschaften hin untersucht.

Zur Ermittlung der Fließeigenschaften wurden die Böschungswinkel der jeweiligen Trockenmischungen (Wirkstoff nebst Tablettierungshilfsstoffen) bestimmt. Dabei erwies sich die Siebfraktion >0,71 mm als besonders geeignet. Gröberes bzw. feineres Material zeigt minimiertes Rieservermögen, bei einer Wirkstoffpartikelgröße von unter 355 µm ist die Trockenmischung nicht mehr zum freien Fließen in der Lage. Aus diesem Grunde konnten von den Fraktionen mit einem Teilchendurchmesser unter 250 µm keine Tabletten hergestellt werden. Die Bruchfestigkeiten der einzelnen Chargen wurden auf ungefähr gleiche Werte zwischen 5 und 8 kp eingestellt, um für die nachfolgenden Dissolutionsuntersuchungen eventuelle Abhängigkeiten von nur einer Variablen (Partikelgröße) eruieren zu können.

In artifizialen Magensaft zeigt sich die erwartete Abhängigkeit der Wirkstofffreisetzung von der Größe der Schock-

Tabelle 2: Tablettierung von Ibuprofen

Charge	Tablett.-Verhalten		Tablettenqualität			Besonderheiten
	notwendig. Preßdruck	Deckel- tendenzen	Bruchfest. (kp)	Oberfläche	Masse-/Bruchf.- Konstanz	
S 1	Maximum	±	5	+	+/+	
S 1-2	mittel	+	10	+	+/+ +	
S 2	Maximum	±	4	+	+/+	
S 2-1	mittel	+	9-11	+	+/+	
S 3	mittel	±	5,5	+	+/+	
S 3-1	mittel	+	10	+	+/+	
S 4	Maximum	±	4	+	+/+	
S 4-1	mittel	+	9-11	+	+/+	
RS 1	Maximum	+	6-7	+	+/+	Sollmasse nicht erreicht
RS 1-1	mittel	++	10-12	+	+/+	
RS 2	Maximum	±	5-8	-	+/-	
RS 2-1	mittel	++	10-12	+	+/+	
RS 3	Maximum	±	10	+	+/+	exzellentes Fließverhalten
RS 3-1	mittel	++	10-12	+	+/+	
RS 4						keine Tabletten herstellbar
RS 4-1	mittel	++	9-11	+	+/+	
S 1-1	mittel	+	10	+	+/+	
S 3-T1	mittel	--	5-6	--	+/+	ungenügende Qualität
S 3-T 2	mittel	±	8-9	+	±/+	
S 3-T 3	hoch	±	9	+	±/+	
S 3-T 4	mittel	±	9-10	+	+/+	
S 3-T 5/2	hoch	-	5-6	-	+/+	ungenügende Qualität
S 3-HS 1	Maximum	+	10-11	+	+ / + +	Sollmasse nicht erreicht
S 3-HS 3	Maximum	+	10-11	+	+ / + +	Mischung fließt ausgezeichnet
S 3-HS 13	hoch	-	8-9,5	+	+/+	
S 3-HS 2	hoch	+	8	+	-/-	keine Tabletten herstellbar
S 3-HS 5						Mischung fließt ausgezeichnet
S 3-HS 6						ausgezeichnet
S 3-HS 7	hoch	+	8	+	+ / + +	Bruchfest. über 15 kp möglich
S 3-HS 4	mittel	++	8-12	+	-/-	
S 3-HS 15	hoch	+	9-11	+	-/-	
S 3-HS 8	hoch	+	9-10	+	+/+	
S 3-HS 9	hoch	±	4-5	--	+/+	Kleben
S 3-HS 10	hoch	±	4-5	±	-/-	
S 3-HS 11	mittel	++	8-10	+	-/-	ausgezeichnetes Fließen d. Mischg.
S 3-HS 12	mittel	++	10	+	+/-	

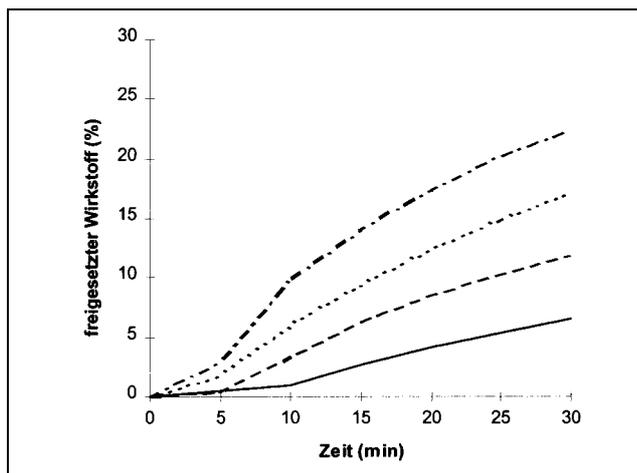
++ sehr gut (Deckeltendenz: keine)
+ gut (Deckeltendenz: kaum)
± mäßig (Deckeltendenz: vorhanden)
- schlecht (Deckeltendenz: ausgeprägt)
-- sehr schlecht (Deckeltendenz: massiv)

agglomerate (Abb. 4). Je feiner das verwendete *S*(+)-Ibuprofen, desto schneller wird es aus der Darreichungsform freigegeben. Das Klassieren von schockagglomeriertem Wirkstoff bietet somit die Möglichkeit der Erzielung eines speziell gewünschten Freigabeprofiles.

2.4. Einsatz von Hilfsstoffen

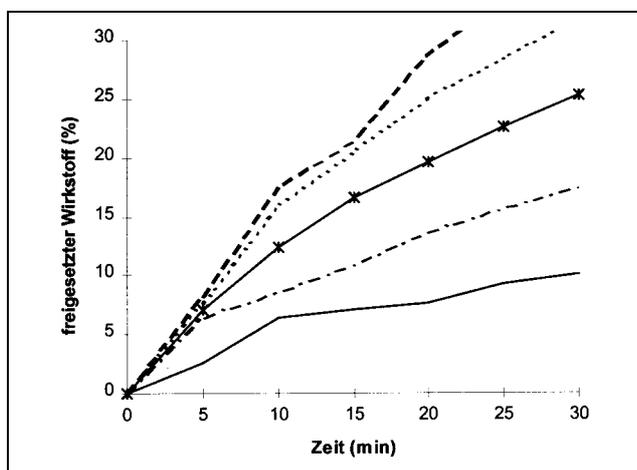
Unter Zuhilfenahme von Zerfallsbeschleunigern modifiziert schockagglomeriertes *S*(+)-Ibuprofen wurde analog zu den bislang untersuchten Chargen auf sein Tablettierungsverhalten und die Qualität der erstellten Komprimat hin überprüft. Es wurde festgestellt, dass der Zusatz besagter Hilfsstoffe in der Regel mit einer Verschlechterung der technologischen Eigenschaften von Wirkstoff und endgültiger Darreichungsform einhergeht. Um für die mecha-

nische Stabilität notwendige Bruchfestigkeiten von zirka 9 kp zu erreichen, ist im Vergleich zu klassisch aufgearbeitetem *S*(+)-Ibuprofen ein wesentlich höherer Pressdruck notwendig. Calciumcarboxymethylcellulose und Siliciumdioxid, gemeinsam mit dem Wirkstoff schockagglomeriert, bewirken eine derart große Volumenzunahme der Agglomerate, dass die Sollmasse der Tablette (200 mg Gehalt) in beiden Fällen nicht erreicht werden konnte (Chargen S 3-HS 1 und S 3-HS 3). Wird das hochdisperse Siliciumdioxid im Verlaufe der Schockagglomeration jedoch im Akzeptormedium dispergiert vorgelegt, erhält man ein Produkt, das in geeigneter Weise zu schnelfreisetzenden Tabletten verarbeitet werden kann (Charge S 3-HS 13). Das ausgesprochen gute Fließverhalten der Trockenmischung ist wahrscheinlich auf einen hohen Anteil an der Oberfläche der Agglomerate gebundenen Aerosils[®] zu-



— S 1-1, S 3-T2,
 - - - S 3-T1, - - - S 3-1 (Vergleich)

Abb. 3: Dissolution von *S*(+)-Ibuprofentabletten mit speziell schockagglomeriertem Wirkstoff



— >1,0 mm, >0,5 mm, * gesamt S 1-2
 - - - >0,71 mm, - - - >0,355 mm, (Vergleich)

Abb. 4: Dissolution von *S*(+)-Ibuprofentabletten mit Wirkstoff unterschiedlicher Partikelgröße (Charge S 1-2)

rückzuführen, das hier seine ausgezeichneten Fließregulierungseigenschaften zur Geltung bringen kann. Während des Verpressungsvorganges treten jedoch starke Deckungsprobleme auf, deren schwere Beherrschbarkeit die Qualität der entstandenen Darreichungsform schmälert.

Eine relevante Verbesserung der Wirkstofffreisetzung wird lediglich durch Einsatz von Carboxymethylcellulose (Charge S 3-HS 1) erreicht. Hochdisperses Siliciumdioxid kann innerhalb der Agglomeratstruktur keine ausreichende „Dochtwirkung“ ausbilden, mit hoher Wahrscheinlichkeit sind die Hilfsstoffpartikel zu fest in der Wirkstoffmatrix fixiert. Dabei ist es von untergeordneter Bedeutung, ob das Siliciumdioxid gemeinsam mit dem *S*(+)-Ibuprofen schockagglomeriert oder in Form einer Suspension dem Aufarbeitungsprozess zugeführt wurde. In beiden Fällen liegt die Freisetzungsrates noch unterhalb jener des klassisch hergestellten Referenzpräparates (Chargen S 3-HS 3 und S 3-HS 13 versus S 3-1).

Es kann eingeschätzt werden, dass der Einsatz der untersuchten Zerfallshilfsmittel zwar unter Umständen gewünschte Freisetzungverbesserungen bewirken kann, aber aus herstellungstechnischen Gründen nicht für eine Opti-

mierung der Schockagglomerationstechnologie zur Verfügung steht.

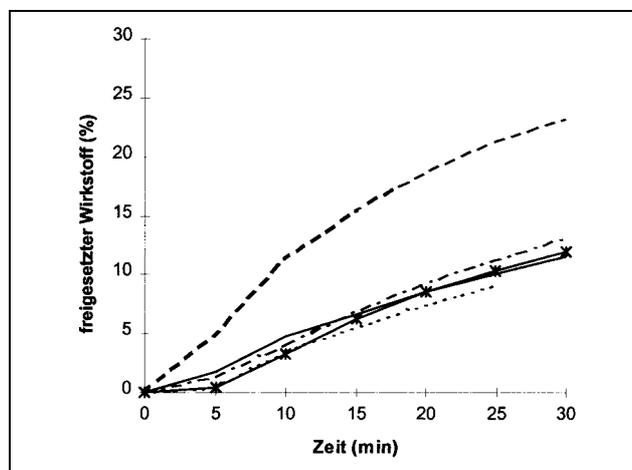
Talkum als Hilfsstoff mit ausgezeichneten Fließregulierungs-, Schmier- und Formtrenneigenschaften wurde vor allem mit dem Ziel einer optimierten Tablettierung gemeinsam mit *S*(+)-Ibuprofen umkristallisiert. Ähnlich wie bei hochdispersen Siliciumdioxid kommen die Stoffeigenschaften des Talkums innerhalb der Schockagglomeratstruktur nicht zur Geltung, im Vergleich zu klassisch aufgearbeitetem Wirkstoff ist sogar eine Verschlechterung der Komprimierungseigenschaften zu konstatieren. Akzeptable Bruchfestigkeiten können nur mit hohem Pressdruck realisiert werden, darüber hinaus verhindern starke Schwankungen von Tablettenmasse und Bruchfestigkeit innerhalb eines Produktionsganges die Herstellung von Chargen geforderter Homogenität.

Als wasserlösliches Schmiermittel und Lösungsvermittler [8, 9] sollte Polyethylenglycol gleichermaßen positiven Einfluß auf die Qualität von schnell freisetzen Tabletten nehmen. Im Falle von PEG 1500 konnte dies nicht realisiert werden, da eine Komprimierung des massiv klebenden Stoffgemisches nicht möglich war. PEG 20.000 gewährleistet dagegen ausgezeichnete Fließigenschaften der Trockenmischung und ermöglicht die Herstellung akzeptabler Tabletten, wenn auch hohe Pressdrücke dafür notwendig sind (Tabelle 2).

Tween[®] ist, gemeinsam mit *S*(+)-Ibuprofen schockagglomeriert, nicht für eine anschließende Tablettierung geeignet. In der Konsistenz dem Wirkstoff/PEG 1500-Addukt ähnlich, kann man es auch nach Zurüsten mit Hilfsstoffen nicht in eine fließfähige und dosierbare Trockenmischung überführen.

Freisetzungsforschungen in verdünnter Salzsäure ergaben sowohl bei Talkum- als auch bei PEG-haltigen Tabletten eine signifikante Erhöhung der Dissolutionsrate. Dieser Effekt ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die Hilfsstoffe in der Tablettenmatrix Fehlstellen oder Defekte darstellen, die das Wirkstoffgerüst in seiner Geschlossenheit negativ beeinflussen und dem Dissolutionsmedium mehr Angriffspunkte bieten. Außerdem scheinen sich die lösungsvermittelnden Eigenschaften von PEG zu bestätigen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der Einsatz der untersuchten Gleitmittel und oberflächenaktiven Stoffe keinen Fortschritt in der Schockagglomerationstechnologie darstellt. Eine gegebenenfalls verbesserte Freiset-



— S 3 + HS 4, S 3 + HS 8, * S 3-1
 - - - S 3 + HS 15, - - - S 3 + HS 9, (Vergleich)

Abb. 5: Dissolution von *S*(+)-Ibuprofentabletten mit modifiziert schockagglomeriertem Wirkstoff

zung des Wirkstoffes kann nur unter Billigung einer verminderten Qualität der Darreichungsform bei ungünstigen Herstellungsbedingungen erreicht werden.

Das gemeinsame Verarbeiten diverser Binde- und Retardierungsmittel mit *S*(+)-Ibuprofen zu Schockagglomeraten erbringt Produkte, die in ihrem Tablettierungsverhalten stark voneinander abweichen. Stearylalkohol und Stearinsäure sind beispielsweise nicht in der Lage, eine ausreichende Festigkeit der Zubereitung zu gewährleisten (Chargen S 3-HS 9 und S 3-HS 10). Die übrigen Hilfsstoffe vermögen zwar mit *S*(+)-Ibuprofen Agglomerate zu bilden, die eine hohe Bruchfestigkeit der endgültigen Arzneiform garantieren, jedoch sind in dieser Hinsicht keine Produktvorteile gegenüber klassisch schockagglomerierten Wirkstoffen festzustellen. Einzige Ausnahme stellt ein Ibuprofen-Eudragit® RSPO-Addukt dar, mit dem enorm hohe Bruchfestigkeiten erzielt werden können (Charge S 3-HS 4). Es induziert aber wie sein Pendant Charge S 3-HS 15 (Wirkstoff in Eudragit®-Latex umgefällt) extrem große Schwankungen von Masse- und Bruchfestigkeitsgleichförmigkeit der Tabletten. Hervorragende Fließeigenschaften der Trockenmischung mit *S*(+)-Ibuprofen-Carnaubawachs-Addukt werden ebenfalls durch eine ungenügende Homogenität der Chargeneigenschaften erkauf (Charge S 3-HS 11).

Obwohl hydrophobe Wirkstoffe die Dissolution des Ibuprofens ausgezeichnet verzögern können [10–12], zeigen mit den genannten Addukten produzierte Tabletten erstaunlicherweise keine Retardierungstendenzen, wenn die Darreichungsformen artifiziellem Magensaft ausgesetzt werden (Abb. 5). Entgegen aller Theorie bewirkt der Einsatz von wachsartigen hydrophoben Substanzen wie Stearinsäure und Stearylalkohol sogar eine enorme Erhöhung der Dissolutionsrate, die nur teilweise mit den geringen Bruchfestigkeiten der genannten Chargen erklärt werden kann (S 3-HS 9). Selbst Polyacrylat in Form von Eudragit® RSPO Festsubstanz oder als Latex (E. RS 30 D) als ausgesprochen potentes Retardierungsmittel vermag die Wirkstofffreisetzung nicht zu unterbinden (Chargen S 3-HS 4 und S 3-HS 15). Lediglich Carnaubawachs und Montanglycolwachs verringern die Dissolution von *S*(+)-Ibuprofen, wenn auch nur marginal; die Freisetzungprofile sind praktisch identisch mit dem von mit Gelatine/Wirkstoff-Addukt hergestellten Tabletten.

Das Freisetzungverhalten in artifiziellem Magensaft entspricht somit nicht den Erwartungen, die aufgrund theoretischer Grundlagen und praktischer Erfahrungen in den Einsatz der Hilfsstoffe gesetzt werden konnten. Da das Lösungsverhalten in unterschiedlichen Dissolutionsmedien durch ein und denselben Hilfsstoff jeweils völlig gegensätzlich beeinflusst werden kann [4], sind weiterführende Freisetzungsforschungen in artifiziellem Darmsaft unerlässlich.

3. Experimenteller Teil

3.1. Chemikalien

Aerosil® 200; Degussa; Ph. Eur.; Avicel® PH 101; FMC, USA; Ph. Eur.; Avicel PH® 102 SCG; FMC; Ph. Eur.; Apoka; ÖAB; ECG® 505; Nichivin; Ph. Eur.; Eudragit® RS 30 D; Röhm; Spez. Röhm; Eudragit® RSPO; Röhm Pharma; Spez. Röhm; Gelatine, gebleicht; Stoess; ÖAB; Tylose® H 4000; Hoechst; Karion® Instant; Merck; Ph. Eur. Montanglycolwachs; Hoechst; Magnesiumstearat; Merck; Ph. Eur.; Nymcel® ZSB 10; Nyma; Opadry® OY-GM-7305; Colorcon; Spez. Colorcon; Opadry® OY-S-7322; Colorcon; Spez. Colorcon; Pharmacoat® 606; Shinetsu; USP 21/NF 16; Pharmacoat® 603; Shinetsu; USP 21/NF 16; Polyglykol® 1500; Hoechst; Polyglykol 20.000; Hoechst; Starch® 1500; Colorcon; Spez. Colorcon; Stearinsäure, pulverisiert; Merck; ÖAB; Eumulsan® KD 16; Henkel; Spez. Henkel; Talcum Pharma S; Scheruhn, D; Ph. Eur.; Tween® 60; Atlas.

3.2. Pharmazeutisch-technologische Herstellungs- und Untersuchungsmethoden

3.2.1. Tablettierung

Das Verpressen von Granulaten bzw. Trockenmischungen erfolgte im Labormaßstab an einer Tischexzenterpresse Korsch EK 0 der Firma Korsch Maschinenfabrik, Berlin, angetrieben von der Basiseinheit AR 400 der Firma Erweka Apparatebau GmbH, Heusenstamm. Die Pressgeschwindigkeit lag bei allen Chargen konstant bei 40 Tabletten/min.

Tablettengeometrie: Durchmesser 10 mm, bikonkav gewölbt, Wölbungsradius 8 mm

Rezeptur:

<i>S</i> (+)-Ibuprofen	200,0
Pharmacoat 606	9,0
Avicel PH 101	32,0
Avicel PH 102 SCG	56,0
ECG 505	16,0
Talcum Pharma S	12,0
Tablettenmasse	325,0 mg

3.2.2. Dissolution von Tabletten in künstlichem Magensaft

Die Wirkstoffauflösung bzw. -freisetzung in artifiziellem Magensaft wurde ausschließlich bei Wirkstoffen und schnell freisetzenden Darreichungsformen untersucht. Das saure Akzeptormedium wurde gewählt, um ergänzend zu den üblicherweise ermittelten Freisetzungsergebnissen in Darmsaft noch genauere und diskriminierende Aussagen über die Wirkstoffqualität und das Ausmaß der im Zuge der Aufarbeitungsschritte erzielten Veränderungen treffen zu können.

Methode: USP Paddle; Apparat: Dissolutionstester Sotax AT 7; Fa. Sotax, Allschwil; Fraktionssammler Sotax C 613 mit Ventilbalken; Hubkolbenpumpe Sotax CY 7-50. Prüfmedium: Salzsäure 0,1N pH 1,2; 900 ml; Rührgeschwindigkeit: 150 Upm; Prüftemperatur: 37 °C.

UV-Detektion und Auswertung der Dissolutionsergebnisse: Methode: UV-spektrophotometrische Gehaltsbestimmung; Apparat: Photometer: Diodearray-Spectrophotometer HP 8452A; Hewlett-Packard GmbH, Waldbrunn; Sample Changer/Controller: Modell 222; Fa. Gilson, Villier le Bel; Auswertungssoftware: Hewlett-Packard Dissolution Software Revision, Hewlett-Packard, Waldbrunn.

Analytische Parameter: Messküvette: 1,0 cm Dicke; Wellenlänge: 221 nm; Integrationszeit: 2,0 s.

3.3. Rasterelektronenmikroskopie

Die an Arzneiformen angestellten rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden an einem REM Typ 1000 A der Fa. Leitz durchgeführt. Die als Tabletten vorliegenden Proben wurden gebrochen und mit Leit-C auf Präparatträger montiert. Anschließend erfolgte das Besputtern der zu untersuchenden Proben in einer Gasentladungsvorrichtung 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.

Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden dankenswerter Weise am Forschungsinstitut für Elektronenmikroskopie und Feinstruktur-forschung der Technischen Universität Graz erstellt.

Literatur

- Bunyan, J. M. E.; Shankland, N.; Sheen, D. B.: *AICHe Symp. Ser.* 87 (28th Part. Des.Cryst.) 44
- Romero, A. J.; Lukas, G.; Rhodes, C. T.: *Pharm. Acta Helv.* **66**(2), 34 (1991)
- Möller, T.; Hantich, G.; Hesse, E.: Österreichisches Patent AT 401871 (1996)
- Möller, T.; Korsatko, W.: *Pharmazie* **53**, 585 (1998)
- Möller, T.; Korsatko, W.: *Pharmazie* **54**, 759 (1999)
- Möller, T.; Korsatko, W.: *Pharmazie* **54**, 840 (1999)
- Möller, T.: *Diss. Univ. Graz* 1997
- Mura, P.; Liguori, A.; Bramanti, G.: *Il Farmaco Ed. Pr.* vol. **42**, fasc. 6, 149
- Mohamed, M. S.; Ghazy, F. S.; Mahdy, M. A.: *Pharm. Ind.* **47**, 1293 (1985)
- Barry, B. W.; York, P.; Mulley, B. A.: EP 0 255 404 A1
- Rotini, L. G.; Marchi, E.: EP 0 255 002 B1
- Eichel, H. J.; Massmann, B. D.: US Patent 5 102 668

Eingegangen am 5. Januar 1999
Angenommen am 15. Juni 1999

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