

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

6. Mitt.: Stabilitätsuntersuchungen an S(+)-Ibuprofen

T. MÖLLER und W. KORSATKO

Optisch reines Ibuprofen ist aufgrund seines niedrigen Schmelzbereiches von um 53 °C in pharmazeutisch-technologischem Sinne als problematisch zu bezeichnen. Für die Non-solvent-shock-agglomeration-Methode bedeutet dies, dass die Prozess- bzw. Produkttemperaturen strikt im vorgeschriebenen Bereich von 10 K über dem Schmelzpunkt des Wirkstoffes gehalten werden müssen. Höhere Temperaturen können einen Abbau von S(+)-Ibuprofen induzieren. Im Zuge einer Stresseinlagerung (31 °C über einen Zeitraum von 18 Monaten) zeigt sich Ibuprofen hingegen, unabhängig von seiner optischen Aktivität, als überaus stabil. Lichteinflüssen gegenüber verhält sich racemisches Ibuprofen inert; optisch reiner Wirkstoff kann bei erhöhtem Gehalt an Verunreinigungen im Einzelfall geringfügige Abbautendenzen aufweisen. Die thermische und Photo-Stabilität von Ibuprofen ist unabhängig von der Aufbereitungstechnologie. Neben schockagglomerierten Wirkstoffen wurden vergleichend konventionelle, wirbelschichtgranulierte, brikettierte und aus organischen Lösungsmitteln speziell rekristallisierte racemische und optisch aktive Wirkstoffe untersucht.

Stability investigations of S(+)-ibuprofen

Due to its low melting range approx. 53 °C optically pure ibuprofen can be regarded as problematic in a pharmaceutical-technological sense. With regard to the non-solvent shock agglomeration method this means that the process and product temperatures must strictly be kept in the range of 10 K above the melting point of the substance. Higher temperatures can induce degradation of S(+)-ibuprofen. During storage under stress conditions (31 °C for a period of 18 months) ibuprofen shows extreme stability independent of its optical activity. Racemic ibuprofen is inert to the influence of light; in individual cases optically pure substance containing an increased level of impurities can show slight degradation tendencies. The thermal and photo stability of ibuprofen is independent of the preparation technology. For comparison, conventional, fluid bed granulated, briquetted and from organic solvents especially recrystallised and optically active substances were investigated besides the shock agglomerated substances.

1. Einleitung

Von racemischem Ibuprofen ist bekannt, dass es gegen thermische Einflüsse unempfindlich ist und keine analytisch erfassbaren Veränderungen zeigt [1]. Der signifikant niedrigere Schmelzbereich von optisch reinem Wirkstoff legt die Vermutung nahe, dass hohe Temperaturen unter Umständen die Stabilität der rechtsdrehenden Antipoden negativ beeinflussen könnten. Aus diesem Grunde wurde das Temperaturverhalten von S(+)-Ibuprofen in zweierlei Hinsicht untersucht.

Von besonderem Interesse war einerseits, ob der für die Non-solvent-shock-Agglomeration notwendige und charakteristische Schmelzprozess Auswirkungen auf Gehalt und Reinheit des Wirkstoffes hat und in wie fern Temperaturen weit über dem Schmelzbereich den Aufarbeitungsprozess bzw. die Wirkstoffqualität negativ beeinflussen (mit der Konsequenz einer Validierung der thermischen Bedingungen während des Schmelzvorganges). Weiterhin wurde die Langzeitstabilität von Wirkstoffen und Arzneiformen mit optisch reinem und racemischem Ibuprofen überprüft.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

2.1. Temperaturverhalten von schockagglomeriertem S(+)-Ibuprofen

Wie beschrieben [2], erfolgt das Überführen von Ibuprofen in eine Schmelze bei Produkttemperaturen von etwa 10 K über dem Schmelzbereich des jeweiligen Wirkstoffes, d. h. das Racemat wird bei ca. 85 °C, optisch reiner Wirkstoff

bei ca. 65 °C aufgeschmolzen. Diese Produkttemperaturen erwiesen sich nach erfolgter Analyse von Gehalt und Reinheit (= Überprüfung auf Anwesenheit von Abbauprodukten) als unproblematisch. Weder die klassische Variante der Non-solvent-shock-Agglomeration ohne Zusatz von Hilfsstoffen noch die modifizierte Variante dieser Technologie bzw. spezielle Schockagglomerationstechniken induzierten analytische Veränderungen der Wirkstoffe. Einzige Ausnahme bildet hierbei mit Talk gemeinsam schockagglomeriertes S(+)-Ibuprofen (Charge S 3-HS 2), welches einen Gehalt von 0,178% (bezogen auf den deklarierten Wirkstoffgehalt) an 4-Isobutylacetophenon (= Hauptabbauprodukt) aufwies. Dieses Ergebnis ist jedoch nicht ausreichend aussagekräftig, da z. B. für dieselbe Charge im Zuge verschiedener Stabilitätsuntersuchungen kein Abbauprodukt nachgewiesen werden konnte (Langzeiteinlagerung bei 31 °C).

Da während des Schmelzprozesses u.U. höhere Temperaturen als vorgeschrieben erreicht werden könnten (technische Probleme u.ä.) wurde S(+)-Ibuprofen zweier Hersteller (Chargen S 1 und S 3) thermisch extrem belastet und die Auswirkungen auf die Wirkstoffqualität untersucht. Zu diesem Zweck wurden die Wirkstoffe auf Produkttemperaturen von 80 °C bzw. 150 °C gebracht und auf ihren Gehalt geprüft (siehe Tabelle 1). Es stellte sich heraus, dass bereits nach zehn Minuten eine signifikante Gehaltsabnahme zu verzeichnen ist (Charge S 3). Noch deutlicher zeigte sich die Temperaturlabilität bei 150 °C. Hier wies Charge S 3 nach zehn Minuten eine Gehaltsabnahme von ca. 5% auf, die im selben Ausmaße auch nach 20 Minuten vorlag. Interessanterweise kann die Qualität bzw.

Tabelle 1: Gehaltsbestimmungen von thermisch gestresstem S(+)-Ibuprofen (Ausgangswert = 100%)

Zeit/Produkttemperatur	S 1	S 3
10 min/80 °C	96,1%	99,9%
10 min/150 °C	94,8%	98,9%
20 min/150 °C	94,3%	98,5%

die Herkunft des Wirkstoffes für die Temperaturstabilität von ausschlaggebender Bedeutung sein. Charge S 1 war überraschenderweise gegen Temperaturen von 80 °C unempfindlich und zeigte auch nach extremer thermischer Belastung von 150 °C eine vergleichsweise geringfügige Gehaltsabnahme nach 20 Minuten. Die vorgeschriebene Aufschmelztemperatur von ca. 10 K über dem Schmelzbereich des Wirkstoffes ist jedoch strikt einzuhalten, um die notwendige Qualität des Endproduktes zu gewährleisten. Dies wird auch durch die Tatsache bestätigt, dass optisch reines Ibuprofen bereits bei Temperaturen oberhalb 150 °C ausgeprägte Sublimationserscheinungen aufweist. So wurde festgestellt, dass nach 20 Minuten ca. 12% der S(+)-Ibuprofenmenge in den gasförmigen Zustand überging. Bemerkenswert ist darüber hinaus, dass das Sublimat einen massiven Abbau von S(+)-Ibuprofen aufweist (99,6% → 60,7%). Inversionstendenzen konnten nicht festgestellt werden, der Anteil an R(-)-Ibuprofen blieb mit 0,4% konstant.

Auch die Morphologie von S(+)-Ibuprofen wird durch Temperaturerhöhungen nachhaltig beeinflusst. Die Rekristallisation aus der Schmelze führt zu völlig neuen Strukturen (siehe Abb. 1, erstarrte Schmelze). In Abhängigkeit von der Ausgangsqualität bilden sich nadelförmige Kristalle und mehr oder weniger ausgeprägte kompakte Verschmelzungen aus. Es gilt als sicher, dass dadurch die galenischen Eigenschaften des Wirkstoffes in einem nicht reproduzierbarem Maße verändert wurden. Somit sind Lagerungs- und Produktionsbedingungen bei Einsatz von konventionellem S(+)-Ibuprofen notwendigerweise zu validieren. Die Lagerungsstabilität von konventionellem, schockagglomeriertem, granuliertem bzw. speziell aufgearbeitetem S(+)-Ibuprofen wurde mittels Gehalts- und Reinheitsbestimmung nach 18-monatiger Lagerung bei 31 °C und 75% relativer Luftfeuchtigkeit ermittelt. Dabei konnte festgestellt werden, dass der Wirkstoff unabhängig von der Ausgangsqualität (bzw. vom Hersteller) und von der Aufarbeitungstechnologie in diesem Temperaturbereich stabil ist. Weder Änderungen im absoluten Gehalt noch Zersetzungs- oder Inversionstendenzen konnten festgestellt werden. Diese Aussage bestätigt bereits an anderer Stelle ermittelte Untersuchungsergebnisse zur thermischen Stabilität von optisch reinem Wirkstoff, nach denen die fünfmonatige Lagerung bei 40 °C keine Veränderungen im Gehalt nach sich zog [3].

Neben der Stabilität des Wirkstoffes (rein oder im Gemisch mit Hilfsstoffen) war vor allem von Interesse, wie sich Arzneiformen mit einem Gehalt an S(+)-Ibuprofen bei erhöhten Temperaturen verhalten. Diese Fragestellung ist von großer praktischer Relevanz, da gerade Schmerzmittel wegen ihrer Präsenz in Haus- oder Urlaubspotheken oft extremen thermischen Bedingungen ausgesetzt werden (Transport und Lagerung im Auto bzw. auf Reisen in Urlaubsgebiete mit tropischem Klima). Die genannten extremen thermischen Verhältnisse wurden im Laborversuch simuliert (Temperierung von schnell zerfallenden S(+)-Ibuprofentabletten mit einem Gehalt von 200 mg bei 60 °C über einen Zeitraum von 60 Minuten) und das



Abb. 1: REM-Aufnahme von thermisch belastetem schockagglomeriertem S(+)-Ibuprofen, 250fache Vergrößerung (Charge S 1)

Aussehen der Tablettenoberfläche vor und nach der Behandlung verglichen. Thermisch unbelastete Tabletten zeigen unabhängig von der Qualität des Wirkstoffes ein fast identisches Aussehen, die Oberfläche ist glatt und weist zumeist einen Pressglanz auf. Schockagglomeriertes S(+)-Ibuprofen erzeugt im Zuge der Verpressung eine ausgeprägte „Marmorierung“ der Tablettenoberfläche und hebt sich nur in dieser Hinsicht geringfügig von den übrigen Formlingen ab, die auf unterschiedliche Art und Weise hergestellt wurden (Verpressung von konventionellem, brikkettiertem oder wirbelschichtgranuliertem Wirkstoff).

Deutliche Veränderungen waren nach thermischer Behandlung zu verzeichnen. Brikkettierter (trockengranulierter) Wirkstoff zeigte sich gegenüber erhöhten Temperaturen als am meisten widerstandsfähig. Kleinere Defekte in der Tablettenoberfläche sind vor allem im Kantenbereich lokalisiert. Konventionelles S(+)-Ibuprofen ist in der Darreichungsform weniger stabil, die Tablettenoberfläche ist von einer gleichmäßigen rauhen Struktur mit einer großen Anzahl feiner Poren charakterisiert.

Wesentlich größere Deformationen der Oberfläche weisen dagegen Tabletten mit einem Gehalt an wirbelschichtgranuliertem S(+)-Ibuprofen auf. Die ebenfalls vorhandenen Poren besitzen größere Dimensionen, das Aussehen ist unregelmäßig.

Schockagglomerierter Wirkstoff zeigt die ausgeprägtesten Veränderungen der Tablettenoberfläche nach thermischer Belastung. Massive kraterförmige Vertiefungen weisen auf umfangreiche Schmelz- bzw. Sintervorgänge hin.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Wirkstofffreisetzung von schnell zerfallenden S(+)-Ibuprofen-Darreichungsformen, wenn diese bereits über einen kurzen Zeitraum erhöhten Temperaturen ausgesetzt werden, signifikant reduziert ist. Das Erscheinungsbild der Oberfläche kann dabei nur ein Indiz für diese Veränderungen sein, da die das Dissolutionsverhalten bestimmende innere Struktur der Tablette nicht charakterisiert werden kann. Diesbezüglich wurden entsprechend Dissolutionsversuche durchgeführt, um den Temperatureinfluss auf die Wirkstofffreigabe genauer zu bestimmen.

Es stellte sich erwartungsgemäß heraus, dass optisch aktives Ibuprofen bzw. seine Darreichungsformen auf erhöhte Temperaturen sensibel reagieren. Unabhängig von der Aufbereitungstechnologie des Wirkstoffes setzen thermisch belastete S(+)-Ibuprofentabletten den Wirkstoff signifikant langsamer frei. Vor allem (mit HPMC) wirbelschichtgranulierter

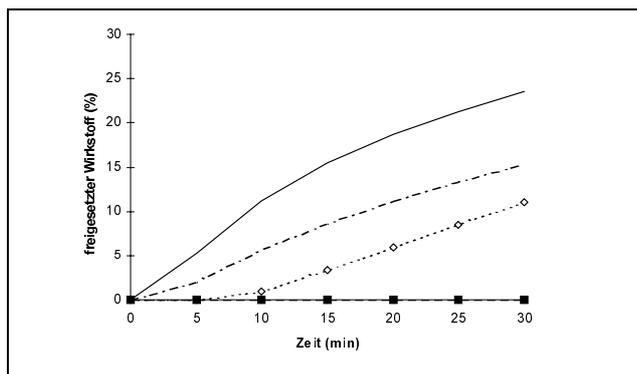


Abb. 2: Dissolution von thermisch belasteten im Vergleich zu unbehandelten S(+)-Ibuprofen-Tabletten in artifiziellem Magensaft
 — K 1, - - - - SG 1, ····· K 1 therm.,
 - - ■ - SG 6 therm.

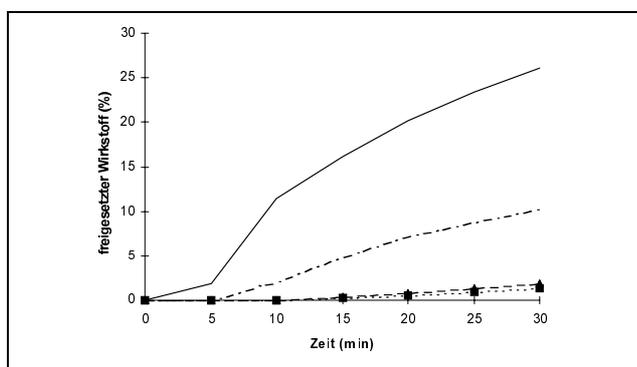


Abb. 3: Dissolution von thermisch belasteten im Vergleich zu unbehandelten S(+)-Ibuprofen-Tabletten in artifiziellem Magensaft
 — S 4, - - - - S 4-1, - - ■ - S 4 therm.,
 - - ▲ - S 4-1 therm.

Wirkstoff verbleibt nach 30 Minuten in artifiziellem Magensaft vollständig in der Arzneiform (siehe Abb. 2, Charge SG 6); Tabletten mit einem Gehalt an konventionellem oder schockagglomeriertem Wirkstoff zeigen praktisch keine Wirkstofffreigabe (siehe Abb. 3). Lediglich trocken granuliertes S(+)-Ibuprofen wird aus der thermisch belasteten Darreichungsform freigesetzt, obwohl auch hier im Vergleich zu unbehandelten Tabletten eine deutliche Verringerung der Menge gelösten Wirkstoffes zu verzeichnen ist (siehe Abb. 2, Charge K 1).

Es ist zusammenfassend festzustellen, dass Tabletten mit einem Gehalt an S(+)-Ibuprofen keinen erhöhten Temperaturen aussetzen und hinsichtlich ihrer Lagerungsbedingungen besonders zu kennzeichnen sind. Von weiterführenden Untersuchungen ausgehend [4], wird eine Lagerung bei maximal 30 °C empfohlen.

2.2. Photosensibilität von Ibuprofen und S(+)-Ibuprofen

Aus der Literatur ist bekannt, dass Arylalkansäuren unter bestimmten Bedingungen (z.B. in methanolischer Lösung) einer ausgeprägten Photolyse unterliegen. Dabei können infolge einer primären Decarboxylierung Abbauprodukte wie primäre und sekundäre Alkohole, Dimere, Ketone oder Kohlenwasserstoffe entstehen [5]. Diese photochemischen Prozesse sind insofern von Bedeutung, als dass deren Produkte Ursache für phototoxische und photoallergische Reaktionen nichtsteroidaler Antirheumatika vom Propionsäure-Typ sein können. Inwieweit S(+)-Ibuprofen oder racemischer Wirkstoff in fester Form (bzw. in eine

festen Darreichungsform eingearbeitet) dieser Photolyse unterworfen wird, ist bislang nicht untersucht worden. Es konnte lediglich eruiert werden, dass optisch reines Ibuprofen, 24 Stunden einer UV-Strahlung ausgesetzt, keine Veränderungen von Schmelzbereich, optischer Drehung und optischer Reinheit aufwies [6].

Um zumindest eine qualitative Aussage über den Einfluß von Licht auf S(+)-Ibuprofen treffen zu können, wurden unterschiedlich aufbereitete Wirkstoffe bzw. Wirkstoff-Hilfsstoff-Addukte einer Langzeitlagerung (18 Monate) auf einer Lichtbank (handelsübliche Leuchtstoffröhren, Abstand zu den Proben: durchschnittlich 20 cm, Temperatur: 19 °C) unterworfen und anschließend auf ihr Aussehen hin eingeschätzt. Darüber hinaus wurden HPLC-Bestimmungen von Gehalt und Reinheit vorgenommen, um eventuelle analytisch erfassbare Veränderungen zu ermitteln und so eine Photoinstabilität quantifizieren zu können. Im Ergebnis dieser Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass über den genannten Zeitraum zum Teil massive Veränderungen im Aussehen der Wirkstoffe auftraten (siehe Tabelle 2).

Im Prinzip äußerte sich dies in einer mehr oder minder ausgeprägten Gelbfärbung der Materialien. Davon unabhängig zeigten viele Proben meist starke Verklumpungen, welche aber weniger auf die Lichteinstrahlung zurückzuführen sind, sondern ihre primäre Ursache wohl in der Eigenschaft von Ibuprofen haben, im Zuge einer Lagerung zu agglomerieren und sich zu verfestigen.

Von farblichen Veränderungen nach Einlagerung auf einer Lichtbank sind alle Wirkstofftypen, unabhängig von ihrer optischen Reinheit, von ihrer Herkunft und von der Herstellungs- bzw. Aufbereitungstechnologie, betroffen. Dementsprechend lassen sich Verfärbungen des Wirkstoffes durch galenische Maßnahmen nicht minimieren oder gar vermeiden; selbst Granulierungsprozesse, die einen entsprechenden Anteil von Hilfsstoffen (Filmbildner) auf das Ibuprofen aufziehen, vermögen nicht, eine gewisse Resistenz gegenüber Lichteinstrahlung zu erzielen.

Erstaunlicherweise korrelieren diese Ergebnisse nicht mit denen der analytischen Untersuchungen. Prinzipiell zeigen sich Ibuprofenwirkstoffe bzw. -addukte als überaus stabil. Von knapp 70 unterschiedlichen Proben war nur bei zwei Wirkstoffen ein erfassbarer Anteil des Hauptabbauproduktes 4-Isobutylacetophenon zu ermitteln (Bestimmungs-

Tabelle 2: Herkömmliche, aufbereitete und schockagglomerierte Wirkstoffe, die im Zuge der Lagerung auf einer Lichtbank farbliche Veränderungen zeigten

Charge	Ausmaß der Verfärbung	Charge	Ausmaß der Verfärbung
S 2	±	S 3-T 5/1	++
S 3	+	S 3-T 5/2	++
S 4	++	SG 1	+
RS 1	+	SG 4	+
S 1-1	++	SG 5	+
S 2-1	++	S 3-HS 1	++
S 3-1	+++	S 3-HS 2	+++
S 4-1	+++	S 3-HS 3	±
RS 1-1	+	S 3-HS 4	+++
RS 2-1	+	S 3-HS 6	++
SU 1	+	S 3-HS 8	±
SU 2	++	S 3-HS 9	++
K 2	++	S 3-HS 10	++
S 3-T 3	+	S 3-HS 15	+
S 3-T 4	±	S 3-HS 16	++

Legende: ± = kaum wahrnehmbar + = schwach
 ++ = ausgeprägt +++ = stark

Tabelle 3: 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(+)
RS 1	Francis	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
SU 1	Sekhsaria	S(+)-Ibuprofen, in Wasser auskristallisiert
SU 2	Sekhsaria	S(+)-Ibuprofen, in Wasser auskristallisiert
K 2	Albemarle	S(+)-Ibuprofen, trockengranuliert
S 3-T 3	TM	S 3, im basischen Milieu (pH 12) schockagglomeriert
S 3-T 4	TM	S 3, im sauren Milieu (pH 2,0) schockagglomeriert
S 3-T 5/1	TM	S 3, aus Wasser mit 45 °C schockaggl. (Feinanteil)
S 3-T 5/2	TM	S 3, aus Wasser mit 45 °C schockaggl. (Bodensatz)
SG 1	TM	S(+)-Ibuprofengranulat (MCC, HPMC)
SG 4	TM	S(+)-Ibuprofengranulat (HPMC)
SG 5	TM	S(+)-Ibuprofengranulat (Starch [®] 1500, HPMC)
SG 6	Gebro Broschek	S(+)-Ibuprofengranulat (HPMC), Produktionscharge
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 6	TM	S 3, gemeinsam mit PEG 1500 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 15	TM	S 3, aus Eudragit [®] RS 30 D-Latex schockagglom.
S 3-HS 16	TM	S 3, aus Tween [®] /Wasser-Lösung schockagglomeriert

¹ TM = von den Autoren hergestellt

grenze: 0,1%, bezogen auf den deklarierten S(+)-Ibuprofengehalt). Dabei handelte es sich um speziell schockagglomeriertes optisch reines Ibuprofen (Charge S 3-T 2) und um einen wirbelschichtgranulierten Wirkstoff (SG 6). Während der Anteil des Hauptabbauproduktes von Ibuprofen beim Schockagglomerat mit 0,143% nur knapp über der Bestimmungsgrenze lag und somit unter Umständen auf einen analytischen Fehler zurückgeht, wies das Wirbelschichtgranulat eine Verunreinigung von 0,891% auf. Bereits die Ausgangsanalytik ergab für dieses Produkt einen erfassbaren Anteil an 4-Isobutylacetophenon

(0,177%), so dass dieser Umstand wahrscheinlich die Ursache für den im Zuge der Stresseinlagerung entstehenden äußerst hohen Anteil an Abbauprodukt ist.

Der absolute Gehalt an Ibuprofen bzw. S(+)-Ibuprofen reduzierte sich infolge der Lichteinlagerung lediglich bei Charge SG 6 auffallend (87,3%), die Ursache dafür ist mit hoher Wahrscheinlichkeit die ungenügende Reinheit des Ausgangsstoffes (s.o.). Inversionstendenzen konnten nicht festgestellt werden.

2.3. Beurteilung des Stabilitätsverhaltens nach Einlagerung unter Stressbedingungen

Um die Stabilität von Wirkstoffen bzw. Wirkstoff-Hilfsstoff-Addukten unter Stressbedingungen beurteilen zu können, wurden die verschiedenen Chargen über einen Zeitraum von 18 Monaten bei 31 °C und 75% relativer Luftfeuchtigkeit eingelagert und anschließend auf ihr Aussehen geprüft. Gehalt und Reinheit wurden mittels HPLC analysiert.

Im Gegensatz zur Lagerung unter Licht veränderte sich die Färbung der einzelnen Chargen (in der Regel weiß oder aufgrund unterschiedlicher Hilfsstoffanteile leicht gelblich) nicht oder kaum wahrnehmbar. Jedoch waren auch hier massive Tendenzen einer Klumpenbildung zu verzeichnen, die charakteristisch für Ibuprofenwirkstoffe sind. Die Reinheit, d.h. die Nichtanwesenheit von 4-Isobutylacetophenon, war bei allen Proben auch nach Ablauf der Einlagerungszeit gegeben. Selbst das wirbelschichtgranulierte Produkt SG 6, welches bereits vor Beginn der Stresseinlagerung einen erfassbaren Anteil des Abbauproduktes aufwies und unter Lichteinfluss instabil reagierte, war gegenüber erhöhter Temperatur unempfindlich. Dieselbe Aussage kann für den absoluten Wirkstoffgehalt getroffen werden; keine Wirkstoffcharge musste signifikante Verluste im Zuge der Stabilitätseinlagerung hinnehmen. Inversionstendenzen waren weder von Richtung S(+) nach R(-) noch in die entgegengesetzte Richtung zu verzeichnen.

Man kann sagen, dass racemisches und optisch reines S(+)-Ibuprofen, gegebenenfalls in Verbindung mit diversen Hilfsstoffen, im Rahmen der gewählten Bedingungen über längere Zeiträume stabil ist und somit Unbedenklichkeit bei der Lagerung unter Normalbedingungen besteht. Die in der galenischen Praxis üblichen Aufarbeitungstechnologien beeinflussen diese Stabilität ebensowenig wie die Non-solvent-shock-Agglomeration.

3. Experimenteller Teil

3.1. Analytische Methoden

3.1.1. Gehaltsbestimmung mittels enantiomerenselektiver 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. 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.

Die chromatographische Methode ermöglicht die exakte Auftrennung der optischen Antipoden von Ibuprofen.

3.1.2. Reinheitsbestimmung mittels HPLC

Die Reinheitsbestimmung von Ibuprofenen 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, Well-

enlänge 214 nm, Eluent: H₂PO₄ (85%), 0,5 ml, Aqua dest., 500 ml, Acetonitril 500 ml.

Der Eluent wurde vor Gebrauch durch einen Sartorius Regenerated Cellulose 0,45 µm Filter filtriert und im Ultraschallbad entgast. Geräte: siehe oben, als Detektor: Photodiode Array Detector 996; Waters, Milford. Auswertungs-Software: Millennium Chromatography Manager Software, Version 2.10.

Sonstige eventuelle Nebenpeaks:

Die Laufzeit betrug 150% der Retentionszeit von Ibuprofen. Es wurden alle Nebenpeaks (inklusive 4-Isobutylacetophenon, exklusive Einspritzpeak und Matrixpeaks) integriert und als Flächenprozent von Ibuprofen angegeben.

3.2. Physikalische Untersuchungsmethoden

3.2.1. Rasterelektronenmikroskopie

Die an Wirkstoffen angestellten rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen 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 in einer Gasentladungsapparatur GEA 005 über einen Zeitraum von 60 Sekunden mit Gold. Die Dicke der Goldschicht betrug ca. 150 Å.

3.2.2. Lichtmikroskopie

Lichtmikroskop Nissho TZ-240; Fa. Nissho Optical Co. Ltd. Beleuchtung: Auflicht; Kaltlichtquelle: Classen CL 100; Fa. Classen, Hamburg.

3.3. Dissolution von Tabletten in künstlichem Magensaft

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

UV-Detektion und Auswertung der Dissolutionsergebnisse: UV-spektrophotometrische Gehaltsbestimmung. Apparatur: Photometer: Diodenarray-Spectrophotometer HP 8452A; Hewlett-Packard GmbH, Waldbrunn.

Sample Changer/Controller: Modell 222; Fa. Gilson, Villier le Bel. Auswertungssoftware: Hewlett-Packard Dissolution Software. Analytische Parameter: Messküvette: 1,0 cm Dicke, Wellenlänge: 221 nm, Integrationszeit: 2,0 s.

3.4. Chargenschlüssel

Alle in den bislang veröffentlichten Mitteilungen (1 bis 5) beschriebenen Chargen wurden Stabilitätsuntersuchungen unterworfen. In Tabelle 3 sind ausschließlich die Chargen aufgeführt, die Besonderheiten im Sinne der Themenstellung zeigten.

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

Literatur

- 1 Drug Master File „S(+)-Ibuprofen“ open part; Fa. Boots Chemicals, Großbritannien
- 2 Möller, T.; Hantich, G.; Hesse, E.; Österreichische Patentschrift Nr. 401871
- 3 Ethyl Corp., Orangeburg, USA; Produktinformation S(+)-Ibuprofen 1993
- 4 Möller, T.; Korsatko, W.; Artikel in Vorbereitung
- 5 Vargas, F.; Rivas, C.; Miranda, M.A.; Boscá, F.; Pharmazie **46**, 767 (1991)
- 6 Drug Master file S(+)-Ibuprofen, open part; Fa. Sekhsaria, Indien

Eingegangen am 5. Januar 1999

Angenommen am 1. November 1999

Prof. Dr. W. Korsatko

Universität Graz

Institut für Pharmazeutische

Technologie

Schubertstraße 6

8010 Graz

Austria

werner.korsatko@kfunigraz.ac.at