

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

5. Mitteilung: Herstellung und Beurteilung von retardierten Zubereitungsformen

T. MÖLLER und W. KORSATKO

Konventionelle und aufbereitete racemische und optisch reine Wirkstoffe wurden auf ihre Eignung überprüft, sich mittels Direkttablettierung zu retardierten Darreichungsformen verarbeiten zu lassen. Herkömmliches Ibuprofen und speziell granuliertem Wirkstoffe weisen diesbezüglich in der Regel nur ungenügende Eigenschaften auf. Dagegen kann mit üblichen Hilfsstoffen (vor allem Celluloseethern) wirbelschichtgranuliertes *S*(+)-Ibuprofen in geeigneter Weise in verzögert freisetzende Formen überführt werden; jedoch stellt die geringe Schütt- bzw. Stampfdichte dieser Granulate einen limitierenden Faktor dar. Schockagglomeriertes Ibuprofen (besonders racemischer Wirkstoff) bietet alle Voraussetzungen zur direkten Verpressung zu Retardtabletten. Im Gegensatz zu Dissolutionsuntersuchungen in saurem Milieu [1] können entsprechend aufbereitete Wirkstoffe signifikante Verzögerungen der Freisetzung in artifiziellem Darmsaft hervorrufen. Darüber hinaus werden akzeptable Tablettenqualitäten (z. B. Bruchfestigkeit) gewährleistet.

Non-solvent shock agglomerated ibuprofen: production and evaluation of retarded formulations

Conventional and prepared racemic and optically pure substances were assessed with regard to their suitability to be processed into retarded formulations by direct tableting. In this respect conventional ibuprofen and specially granulated substances usually show only insufficient properties. Fluid bed granulated *S*(+)-ibuprofen, however, can be suitably transformed into slow release forms by using traditional agents (above all cellulose ether); the low bulk and tapped volume of these granulates, however, is a limiting factor. Shock agglomerated ibuprofen (in particular racemic substance) offers all preconditions of dissolution in acid environment correspondingly prepared substances can cause significant release retardation in artificial intestinal juice. Moreover acceptable tablet qualities (e.g. hardness) can be guaranteed.

1. Einleitung

Im Zuge der Entwicklung der „Non-solvent shock agglomeration“-Technologie stellte sich heraus, dass die entstandenen Produkte ein signifikant geringeres Freisetzungsprofil aufwiesen [1]. Diese Beobachtung wurde bei der Herstellung von schnell zerfallenden Tabletten bestätigt [2]. Dieser für nichtretardierte Darreichungsformen kritische Faktor sollte nun vorteilhaft zur Entwicklung von Tabletten mit „Sustained-release“-Effekt genutzt werden.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

2.1. Tablettierung von unbehandeltem Ibuprofen verschiedener Hersteller

Die retardierten Arzneiformen wurden nach einer Standardrezeptur hergestellt (siehe Experimenteller Teil), um die Vergleichbarkeit der einzelnen Zubereitungen zu gewährleisten. Diese Rezeptur verzichtete vollständig auf den Einsatz dissolutionshemmender Hilfsstoffe, da im Vorfeld bereits eine gewisse retardierende Wirkung bei schnell freisetzenden Tabletten allein durch Schockagglomerationsprozesse festgestellt werden konnte und dieser Effekt als Maßstab auch für konventionelle Wirkstoffe herangezogen wurde.

Von besonderem Interesse war die innere Struktur der Arzneiform. REM-Aufnahmen einer durchbrochenen Retardtablette mit unbehandeltem *S*(+)-Ibuprofen zeigten, dass ausgeprägte Verschmelzungen infolge des Verpressungsvorganges eine Wirkstoffmatrix entstehen ließen, die in geringem Umfang von kleinen Hohlräumen durchsetzt ist (siehe Abb. 1). Die Oberfläche erscheint homogen und ist von einer großen Anzahl porenartiger Vertiefungen gekennzeichnet, welche jedoch nicht weit in das Tabletteninnere hineinreichen. Aufgrund dieser strukturellen Gegebenheiten war zu vermuten, dass die Wirkstofffreisetzung

relativ stark unterdrückt sein müsste, da dem Dissolutionsmedium eine nur geringe Angriffsfläche geboten wird.

Die Tablettierung von konventionellem Ibuprofen zu Retardformen gestaltete sich äußerst problematisch, da die Verpressungseigenschaften durchweg ungenügend waren. Die für eine befriedigende mechanische Stabilität notwendigen Bruchfestigkeiten (entscheidend ist die horizontale Bruchfestigkeit) konnten bis auf eine Ausnahme in keinem Falle erzielt werden (siehe Tabelle 1, Chargen S 1 bis 5 bzw. RS 1 bis 4). Darüber hinaus war der Tablettierungsvorgang in der Regel mit Komplikationen wie ausgeprägten Deckeltendenzen oder „Knallen“ der Presse verbunden, obwohl bei geringen Tablettierungsgeschwindigkeiten gearbeitet wurde. Racemisches Ibuprofen ist in der Regel nicht für eine Direktverpressung zu Retardformen geeignet, massives

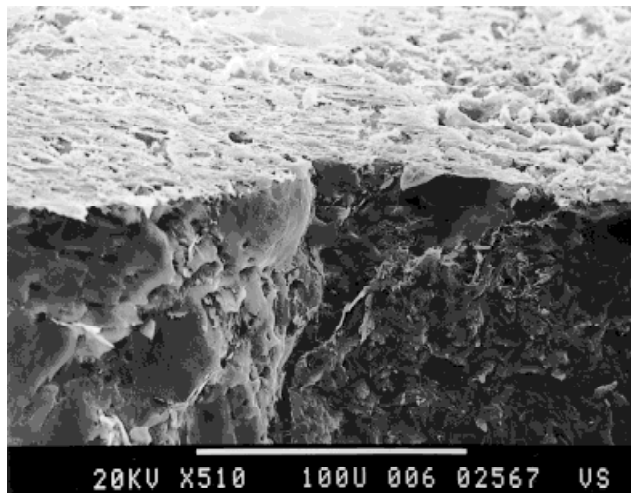


Abb. 1: REM-Aufnahme einer Retardtablette mit konventionellem *S*(+)-Ibuprofen, Übergang Oberfläche – Bruchfläche, 500fache Vergrößerung

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 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-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 20000 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
SB 1	Albemarle	S(+)-Ibuprofen, mit der eigenen Schmelze granuliert
SB 2	Albemarle	S(+)-Ibuprofen, mit der eigenen Schmelze granuliert
SB 3	Albemarle	S(+)-Ibuprofen, mit der eigenen Schmelze granuliert
SG 1	TM	S(+)-Ibuprofengranulat (MCC, HPMC)
SG 2	TM	S(+)-Ibuprofengranulat (MCC, HEC)
SG 3	TM	S(+)-Ibuprofengranulat (HPMC, Ca-CMC)
SG 4	TM	S(+)-Ibuprofengranulat (HPMC)
SG 5	TM	S(+)-Ibuprofengranulat (Starch 1500, HPMC)
SG 6	Gebro Broschek	S(+)-Ibuprofengranulat (HPMC), Produktionscharge

¹ TM = Herstellung durch die Autoren

Kleben an Ober- und Unterstempel verhinderten eine Herstellung entsprechend der Standardrezeptur. Eine Ausnahme bildet das Produkt der Firma Glaxo, welches eine abweichende Struktur aufweist (kubische Kristallform) und einer einfachen Verarbeitung zu retardierten Formen mit guten technologischen Eigenschaften zugänglich ist.

Optisch reines Ibuprofen lässt sich zwar tablettieren, die Qualität des Presslinge genügt jedoch auch hier nicht den Anforderungen vor allem in Bezug auf die Bruchfestigkeit.

In Auswertung der Freisetzungsuntersuchungen konnte festgestellt werden, dass trotz unbefriedigender Tablettenqualität Ibuprofen bereits durch einfache Direktverpressung ohne Zusatz dissolutionshemmender Hilfsstoffe in retardierte Darreichungsformen überführt werden kann (siehe Abb. 2). Damit werden die Aussagen, die aufgrund des mikroskopischen Erscheinungsbildes getroffen wurden, bestätigt. Die Freisetzungsprofile entsprechen in etwa denen von kommerziellen Produkten, welche jedoch unterschiedliche Retardierungsmittel bzw. -technologien zur Erzielung dieses Effektes in Anspruch nehmen mussten. Die

Freisetzung von S(+)-Ibuprofen ist, trotz einiger Unterschiede in den stofflichen Eigenschaften, unabhängig vom jeweiligen Hersteller fast identisch.

Charge RS 3 (Racemat) zeichnet sich durch eine im Vergleich zu kommerziellen Präparaten noch ausgeprägtere

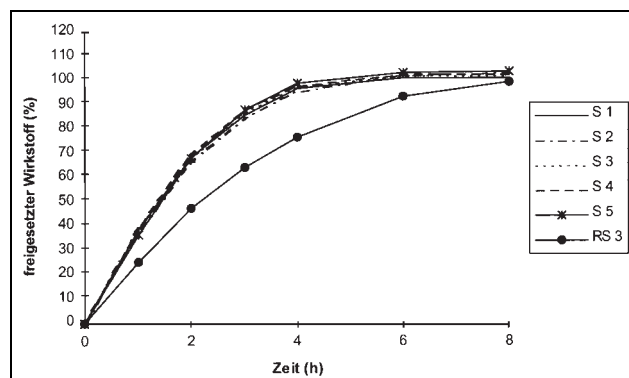


Abb. 2: Dissolution von retardierten S(+)-Ibuprofentabletten mit konventionellem Wirkstoff

Retardierung aus; die ausgezeichneten galenischen Eigenschaften der Tablette lassen im Prinzip die Möglichkeit einer einfachen und in höchstem Maße ökonomischen Herstellung einer „Sustained release“-Form offen.

Trotz ausreichender freisetzungsverzögernder Eigenschaften ist S(+)-Ibuprofen für eine einfache Direkttablettierung zu Retardformen nicht geeignet, da der mit Komplikationen behaftete Herstellungsprozess keine befriedigende Tablettenqualität hervorbringt. Anderslautende Aussagen v. a. aus der Patentliteratur [3–5] erscheinen in diesem Zusammenhang zweifelhaft.

2.2. Verpressung von granuliertem S(+)-Ibuprofen

Die im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Erkenntnisse legen den Schluss nahe, dass Ibuprofen nur in eine ausreichend verpressbare Form gebracht werden müsste, um anschließend mittels simpler Direkttablettierung zu retardierten Arzneiformen verarbeitet werden zu können. Auch wird beispielsweise die Wirbelschichtgranulierung (in der Regel unter Einsatz von Polyacrylaten) als geeignete Retardierungstechnologie für Ibuprofen diskutiert [6–9]. Deshalb wurden granuliert optisch reine Wirkstoffe entsprechend der Richtrezeptur verpresst und die pharmazeutisch-technologischen Eigenschaften bestimmt.

Im Ergebnis dieser Untersuchungen musste festgestellt werden, dass nur wirbelschichtgranulierte Wirkstoffe mit Bruchfestigkeiten um 10 kp genügende mechanische Stabilitäten aufweisen. Alternative Aufbereitungstechniken wie Trockengranulierung oder das Besprühen des Wirkstoffes mit seiner eigenen Schmelze sind zur Herstellung von Retardformen mittels Direktverpressung nicht geeignet (siehe Tabelle 1, Chargen SG 1 bis 6, K 1 und 2, SB 1 bis 3). Wirbelschichtgranulate, die durch hohe Schüttvolumina gekennzeichnet sind, können die notwendigen Tablettenmassen nicht gewährleisten, so dass aus rein technologischer Sicht Granulierungstechniken für optisch aktive Wirkstoffe keine geeignete Aufarbeitungstechnologie zur Herstellung von langsam freisetzenden Darreichungsformen darstellen.

Retardtabletten mit einem Anteil an granuliertem Wirkstoff können dabei durchaus signifikante Freisetzungsverzögerungen aufweisen. Wirbelschichtgranulate, die ausschließlich mit Bindemitteln hergestellt werden (Chargen SG 4 und SG 6 jeweils mit Hydroxypropylmethylcellulose), zeigen Freisetzungsverläufe, die in etwa den kommerziellen Produkten entsprechen (siehe Abb. 3). Auch der Zusatz von mikrokristalliner Cellulose und Hydroxyethylcellulose bewirkt eine ausreichende Retardierung des Endproduktes (Charge SG 2). Die Granulierung mit zer-

Tabelle 2: Tablettierung von Ibuprofenretardformen

Charge	Deckeltendenzen	Bruchfestigkeit (kp)		Oberfläche	Bemerkungen
		horizontal	vertikal		
S 1	+	5,5	18	±	
S 2	–	3	6	+	„Knallen“ beim Tablettieren
S 3	–	3	5	+	
S 4	–	3	7	+	„Knallen“ beim Tablettieren
S 5	–	5,5	20	±	Sollmasse nicht erreicht
RS 1					keine Tabletten herstellbar, massives Kleben an Stempeln
RS 2					keine Tabletten herstellbar, massives Kleben an Stempeln
RS 3	+	10	>20	+	
RS 4					keine Tabletten herstellbar, massives Kleben an Stempeln
SG 1	++	11	>20	+	Sollmasse nicht erreicht
SG 2	++	8	>20	+	Sollmasse nicht erreicht
SG 3	++	9	18	+	Sollmasse nicht erreicht
SG 4	++	10	>20	+	Sollmasse nicht erreicht
SG 5	++	10	>20	+	Sollmasse nicht erreicht
SG 6	++	9–11	>20	+	Sollmasse nicht erreicht
K 1	–	4,5	10	+	Mischung fließt ausgezeichnet
K 2	–	4	9	+	
SB1	±	4–5	9–10	±	
SB 2	±	6	15	+	
SB 3	–	5	9	+	
S 3-HS 4	++	17–18	>20	++	minimalster Pressdruck
S 3-HS 15	+	10–12	>20	++	
S 3-HS 8	±	4	8	+	Mischung fließt ausgezeichnet
S 3-HS 9	+	6–7	16	+	
S 3-HS 10	+	7,5	>20	+	sehr gute FST-Mittel-Wirkung
S 3-HS 11	++	15	>20	++	minimalster Pressdruck, Mischung fließt ausgezeichnet
S 3-HS 12	++	15	>20	++	sehr gute FST-Mittel-Wirkung
S 3-HS 14	+	10–12	>20	+	
S 1-2	+	9	>20	+	
S 2-1	±	7	12	+	
S 3-1	±	7	14	+	
S 4-1	–	7,5	14,5	+	
RS 1-1	++	12–14	>20	++	
RS 2-1	++	13	>20	++	
RS 3-1	++	15	>20	++	
RS 4-1	++	13-15	>20	++	
S 3-1 (Vergleich)	+	9	>20	+	

++ = sehr gut (Deckeltendenz: keine); + = gut (Deckeltendenz: gering); ± = mittel (Deckeltendenz: mäßig); – = schlecht (Deckeltendenz: ausgeprägt); – = sehr schlecht (Deckeltendenz: massiv)

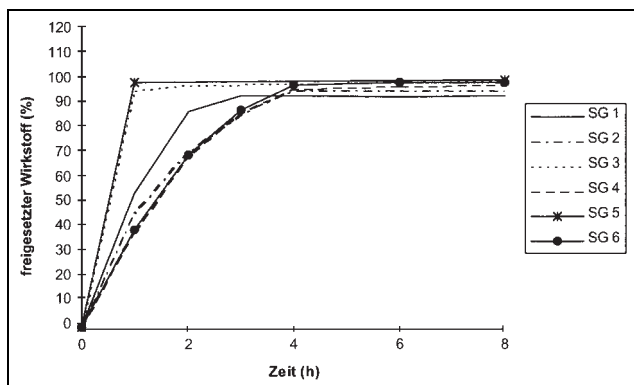


Abb. 3: Dissolution von retardierten $S(+)$ -Ibuprofentabletten mit wirbelschichtgranuliertem Wirkstoff

fallsfördernden Hilfsstoffen induziert naturgemäß eine beschleunigte Dissolution und ist zur Erzielung ausreichender retardierender Effekte nicht geeignet (Chargen SG 1, SG 3, SG 5).

Zubereitungen mit alternativ granuliertem $S(+)$ -Ibuprofen weisen ausgeprägte Verzögerungen der Wirkstofffreigabe auf. Die initiale Freisetzung ist dabei fast identisch, erst nach ca. 3 h zeigen sich chargenspezifische Unterschiede. Da die Herstellungstechnologien sowohl von brikettierten wie auch "schmelzgranulierten" Wirkstoffen nicht in Erfahrung gebracht werden konnten, ist eine detaillierte Auswertung und die Zuordnung von Freisetzungseigenschaften zu stoffspezifischen Parametern unmöglich. Die unzureichenden Verpressungseigenschaften lassen einen Einsatz zur Herstellung von Retardformen mittels Direktverpressung ohnehin nicht zu.

2.3. Verpressung von mittels Schockagglomeration gewonnenem Ibuprofen

2.3.1. Klassisch aufbereitete Wirkstoffe

Durch Schockagglomeration gewonnene Wirkstoffe wurden in gleicher Weise wie konventionelle und anderweitig aufbereitete Ibuprofene zu Retardtabletten verpresst und in ihren Eigenschaften untereinander bzw. mit den Ausgangswirkstoffen verglichen.

Bei Betrachtung des mikroskopischen Erscheinungsbildes von Bruch- und Oberfläche einer durchgebrochenen Tablette fällt auf, dass eine fast ähnlich strukturierte Matrix

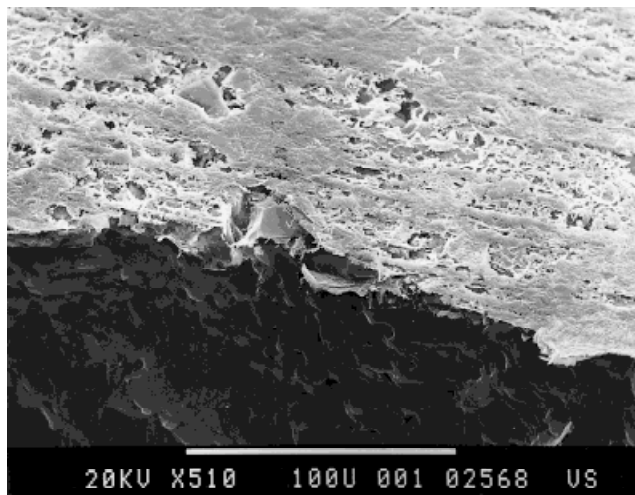


Abb. 4: REM-Aufnahme einer Retardtablette mit schockagglomeriertem $S(+)$ -Ibuprofen (Charge S 3-1), Übergang Oberfläche – Bruchfläche, 500fache Vergrößerung

wie bei Zubereitungen mit herkömmlichem $S(+)$ -Ibuprofen vorliegt (Abb. 4). Augenscheinlich ist nicht die Aufbereitungstechnologie des Wirkstoffes für die Ausbildung dieser kompakten Struktur verantwortlich, sondern der hohe Rezepturanteil an im Zuge der Tablettierung einem Sinterungsprozess unterliegendem $S(+)$ -Ibuprofen. Eine eindeutige Abgrenzung des inneren Aufbaus zur kommerziellen Parsal[®]-Retardtablette ist möglich, da hier die Matrix wesentlich homogener und von weitaus weniger inneren Kavitäten durchsetzt ist. Darüber hinaus zeigt die Tablettenoberfläche ein wesentlich glatteres Aussehen, das von einer nur geringen Anzahl von Defekten charakterisiert ist, auch im Vergleich zur Retardform mit konventionellem Wirkstoff.

Ein weiterer Unterschied offenbart sich bei Betrachtung einer Retardtablette nach 4 h Dissolution in artifiziellm Darmsaft. Die Matrixstruktur liegt auch nach längerer Einwirkung von Dissolutionsmedium noch unbeschadet und in kompakter Form vor (Abb. 5), während das kommerzielle Produkt starke Erosionserscheinungen aufweist.

Das Tablettierungsverhalten von schockagglomeriertem Ibuprofen erfährt durch den Aufarbeitungsprozess eine signifikante Verbesserung. Im Prinzip ergeben sich während der Verpressungsversuche keine Komplikationen. Deckeltendenzen, für herkömmlich umkristallisierte Wirkstoffe charakteristisch, können nur zum Teil und dann in äußerst moderatem Ausmaß festgestellt werden. Die Bruchfestigkeiten erreichen Werte, die eine mechanische Stabilität der Formlinge gewährleistet und für den Tablettierungsprozeß gewisse Freiheitsgrade ermöglicht (siehe Tabelle 1, Chargen S 1-1 bis S 4-1 bzw. RS 1-1 bis RS 4-1). Auffällig ist, dass racemisches Ibuprofen auf die Non-solvent-shock-agglomeration-Technologie wesentlich besser anspricht, sowohl Tablettierungsparameter als auch Produkteigenschaften sind dramatisch besser als die entsprechenden Werte für $S(+)$ -Ibuprofen. Die Unterschiede zwischen den Zubereitungen mit optisch aktivem Wirkstoff können aus der Kenntnis der galenischen Eigenschaften der schockagglomerierten Materialien heraus nicht erklärt werden, da Kornspektrum, Gleichgewichtsfeuchte und Fließeigenschaften jeweils nur marginal voneinander abweichen [10].

Untersuchungen an verschiedenen Siebfractionen von schockagglomeriertem $S(+)$ -Ibuprofen ergaben, daß vor allem der grobe Anteil (über 0,71 mm Partikelgröße) die guten Tablettierungseigenschaften hervorruft. Mit

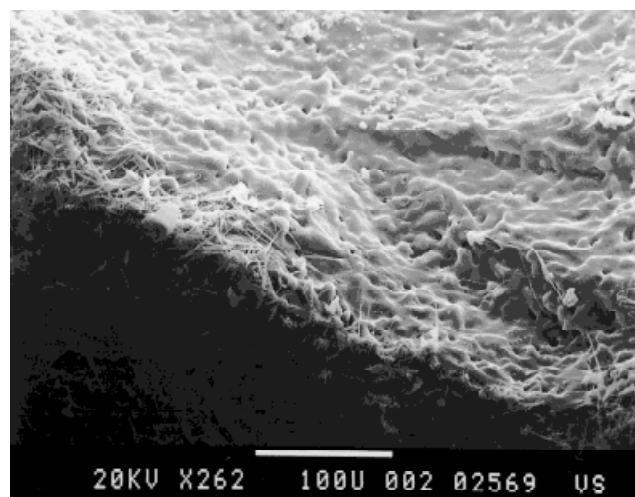


Abb. 5: REM-Aufnahme einer Retardtablette mit schockagglomeriertem $S(+)$ -Ibuprofen (Charge S 3-1) nach zwei Stunden Dissolution in artifiziellm Darmsaft, Übergang Oberfläche – Bruchfläche, 500fache Vergrößerung

abnehmender Korngröße nimmt die Bruchfestigkeit der hergestellten Retardformen signifikant ab, das Tablettierungsverhalten (Deckeltendenzen) und die Oberflächenbeschaffenheit der Presslinge bleiben von Variationen der Partikelgröße unberührt.

Das Freisetzungsverhalten von verzögert freisetzen Ibuprofentabletten mit schockagglomeriertem Wirkstoff unterscheidet sich signifikant in Bezug auf die optische Aktivität der Substanz. Racemat wird im Vergleich zu am Markt befindlichen Präparaten zumeist langsamer aus der Arzneiform entlassen, die Freisetzungskurven der untersuchten vier Chargen sind praktisch identisch (Abb. 6).

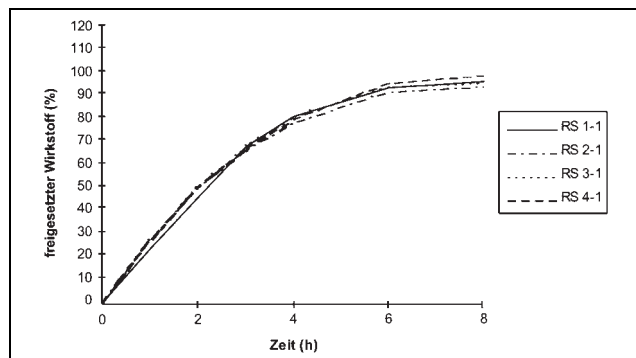


Abb. 6: Dissolution von retardierten Ibuprofentabletten mit schockagglomeriertem racemischem Wirkstoff

Optisch aktives Ibuprofen zeigt in Relation zu Tabletten mit racemischem Wirkstoff signifikant höhere Freisetzungsraten, die aber immer noch im Bereich einiger kommerzieller Produkte liegen. Zurückzuführen ist die geringere Retardierung vor allem auf die wesentlich größere Bruchfestigkeit der racemischen Zubereitungen, die naturgemäß aufgrund der kompakter und dichter ausgebildeten Matrix den Wirkstoff langsamer aus der Arzneiform entlassen. Rückschlüsse auf eine Enantiomerspezifität der Schockagglomerationsmethode können demzufolge nicht gezogen werden.

Eine direkte Beziehung zwischen Partikelgröße tablettierten Schockagglomerats und Freisetzungsgeschwindigkeit, entsprechend des Tablettierungsverhaltens, konnte nicht festgestellt werden. Grobkörniges *S*(+)-Ibuprofen (Siebfraction über 1,0 mm) geht zwar langsamer in Lösung als verpresste Schockagglomerate mit einem Teilchendurchmesser von zwischen 0,71 und 1,0 mm, jedoch erhöht sich der Grad der Retardierung mit weiterer Verringerung der Teilchengröße zunächst moderat (Siebfraction über 0,5 mm). Noch feinkörnigerer Wirkstoff induziert die ausgeprägteste Verzögerung der Wirkstofffreisetzung.

Es kann festgestellt werden, dass die Non-solvent-shockagglomeration-Technologie bezüglich ihres Retardierungspotentials von racemischem Ibuprofen eine echte Alternative zu den industriell angewendeten Technologien darstellt, vor allem, wenn man die vergleichsweise einfache Herstellung der Retardformen in Betracht zieht.

2.3.2. Modifiziert schockagglomerierte Wirkstoffe

Die Einarbeitung von löslichkeitshemmenden Substanzen oder Bindemitteln im Zuge einer Non-solvent-shockagglomeration bietet sich theoretisch zur Erzielung von retardierenden Effekten an. Überraschenderweise wurde jedoch festgestellt, dass eine Reihe von hydrophoben Hilfsstoffen die Freisetzung aus schnellzerfallenden Zubereitungen in gegenteiliger Weise beeinflusste [1]. Da diese Dissoziationsversuche in artifiziellem Magensaft (0,1 N Salzsäure)

re) vorgenommen wurden, waren durchaus auch spezielle Effekte des Freisetzungsmediums zu diskutieren. Insofern war die Fragestellung von Interesse, ob die Freigabe von modifiziert schockagglomeriertem *S*(+)-Ibuprofen in artifiziellem Darmsaft aus der Arzneiform in gewünschtem Umfang retardiert erfolgen würde. Bei Betrachtung der strukturellen Eigenschaften einer ein Wirkstoff-Carnaubawachs-Addukt enthaltenden Retardtablette kann durchaus davon ausgegangen werden. Die Tablettenoberfläche zeichnet sich durch ein glattes geschlossenes Aussehen aus, die Anzahl und Größe bei entsprechenden mit normalem Schockagglomeraten hergestellten Tabletten auftretenden Poren ist signifikant reduziert. Damit sind theoretisch gute Voraussetzungen für eine verzögerte Wirkstofffreisetzung gegeben, da dem Dissolutionsmedium nur wenig Angriffspunkte geboten werden. Das Innere der Arzneiform wird von einer kompakten Wirkstoff-Hilfsstoff-Matrix gebildet, die feine Hohlräume einschließt. Kristalline Strukturen sind nicht zu erkennen, *S*(+)-Ibuprofen und Carnaubawachs haben sich zu einem homogenen Stoffgemisch vereinigt (siehe Abb. 7).

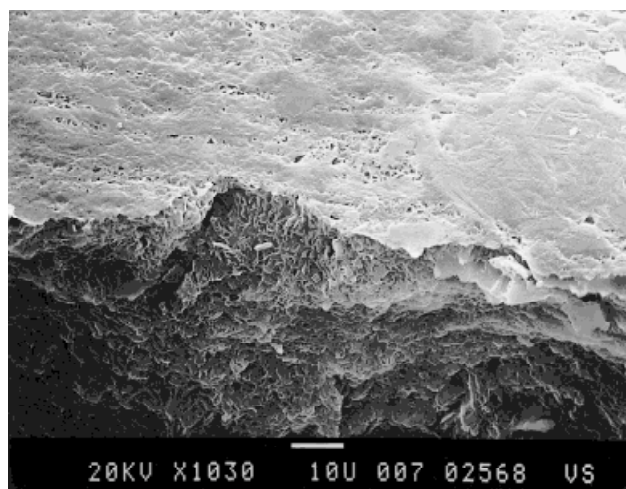


Abb. 7: REM-Aufnahme einer Retardtablette mit modifiziert schockagglomeriertem *S*(+)-Ibuprofen (Charge S 3-HS 11), Übergang Oberfläche – Bruchfläche, 1000fache Vergrößerung

Die Tablettierungseigenschaften von modifiziert schockagglomeriertem *S*(+)-Ibuprofen stellen sich als höchst unterschiedlich dar. Gelatine (als Bindemittel) verringert die Bruchfestigkeit der Tablette deutlich, auch sind Deckeltendenzen in geringem Umfang zu verzeichnen. Das ausgezeichnete Fließverhalten der Tablettenmischung kann diese nachteiligen Auswirkungen nicht ausgleichen (Charge S 3-HS 8). Stearinsäure und Stearylalkohol sind ebenfalls nicht in der Lage, die Bruchfestigkeit zu erhöhen; im Gegenteil dazu zeigen sich die Presslinge mechanisch sogar weniger belastbar (Chargen S 3-HS 9 und S 3-HS-10, siehe Tabelle 1).

Hervorragende galenische Eigenschaften besitzen Schockagglomerate mit einem Anteil an Montanglycolwachs, Carnaubawachs (Charge S 3-HS 11) und Polyacrylaten. Dabei konnte festgestellt werden, dass gemeinsam aufgeschmolzene und schockagglomerierte Stoffe wesentlich günstigere stoffliche Parameter aufweisen als jene Produkte, bei denen der Hilfsstoff im Akzeptormedium vorgelegt und die Wirkstoffschmelze dann in dieser Dispersion ausgefällt wird (Polyacrylat: Charge S 3-HS 4 versus S 3-HS 15). Neben der Erzielung hoher Bruchfestigkeiten vermögen Zusätze von Wachsen darüber hinaus die Schmiermitteleigenschaften des in der Rezeptur enthaltenen Talks in großem Umfang zu verstärken.

Das Freisetungsverhalten von Retardtabletten mit einem Gehalt an modifiziert schockagglomeriertem $S(+)$ -Ibuprofen wird eindeutig von den jeweiligen Hilfsstoffzusätzen bestimmt.

Gelatine, als verbreitet eingesetztes Feuchtbindemittel, beschleunigt die Dissolution signifikant, bereits nach 2 h ist der Auflösungsprozess der Arzneiform beendet (Charge S 3-HS 8). Das $S(+)$ -Ibuprofen-Stearylalkohol-Addukt und Eudragit[®]-Latex schockagglomerierter Wirkstoff (Chargen S 3-HS 9 und S 3-HS 15) retardieren bereits in einem Ausmaße, daß nach 8 h noch nicht die gesamte Wirkstoffmenge freigesetzt wird (siehe Abb. 8). Noch ausgeprägter wird die Freisetzung verzögert, wenn das Polyacrylat durch gemeinsames Schmelzen und Ausfällen mit $S(+)$ -Ibuprofen in das Schockagglomerat eingearbeitet wird (Charge S 3-HS 4); nur etwa ein Viertel des Wirkstoffreservoirs kann aus der Arzneiform abgegeben werden.

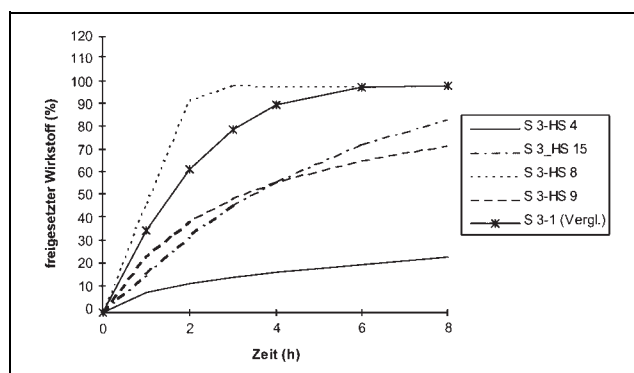


Abb. 8: Dissolution von retardierten $S(+)$ -Ibuprofentabletten mit modifiziert schockagglomeriertem Wirkstoff

Stearinsäure bewirkt ebenfalls eine bedeutende Retardierung von $S(+)$ -Ibuprofen, auch in diesem Falle liegt noch ein großer Teil des Wirkstoffes (ca. ein Drittel) in der Arzneiform gebunden vor.

In Übereinstimmung mit den Verhältnissen bei Eudragit[®] erweist sich auch bei Montanglycolwachs die Technologie der Hilfsstofffeinarbeitung in das Schockagglomerat als entscheidender Faktor für die erreichte Freisetungsverzögerung. Setzt man das Wachs in Form einer wäßrigen Dispersion (= Akzeptormedium) zur Non-solvent-shock-agglomeration ein, wird $S(+)$ -Ibuprofen zwar in bedeutendem Maße retardiert, jedoch kann der Wirkstoff nicht derart fest in die Arzneiform eingebunden werden wie durch gemeinsam aufgeschmolzene und ausgefallte Schockagglomerate. Carnaubawachs besitzt mit Montanglycolwachs praktisch identische Retardierungseigenschaften.

Abschließend kann festgestellt werden, dass bereits durch einfache Direkttablettierung Ibuprofen in eine Retardform überführt werden kann, wobei die Qualität der Tabletten unzureichend ist. Als einzige Aufarbeitungsmethode vermag die Schockagglomeration „Slow release“-Formen zu erbringen, die gute galenische Eigenschaften der Tabletten mit hervorragenden Retardierungen verbinden. Vor allem kann mittels einer modifizierten Non-solvent-shock-agglomeration die Wirkstofffreisetzung durch Einsatz diverser Hilfsstoffe in weiten Bereichen eingestellt werden, so daß den jeweiligen Erfordernissen des Anwenders in jeder Weise entsprochen werden kann. Diese spezielle Aufarbeitungstechnik lässt sogar die Möglichkeit offen, vor allem für eine verbesserte Patienten-Compliance interessante „Once-a-day“-Retardformen ökonomisch zu entwickeln.

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, Nichi-
vin, 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; Phamacoat[®] 606, Shinetsu, USP 21/NF 16;
Pharmacoat[®] 603, Shinetsu, USP 21/ NF 16; Polyglykol[®] 1500, Hoechst;
Polyglykol 20000, Hoechst; Starch[®] 1500, Colorcon, Spez. Colorc.; Stear-
insäure, pulverisiert, Merck, ÖAB; Eumulsan[®] KD 16, Henkel, Spez. Hen-
kel; Talcum Pharma S, Scheruhn, D, Ph. Eur.; Tween[®] 60; Atlas.

3.2. Pharmazeutisch-technologische Untersuchungsmethoden

3.2.1. Tablettierung mittels Exzenterpresse

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: oblong 18 × 8 mm, beidseitig gewölbt, beidseitige Bruchkerbe

Rezeptur:	Ibuprofen, RS oder $S(+)$,	600,0
	bzw. Ibuprofenzubereitung	
	entsprechend 600 mg Wirkstoff	
	Karion Instant	120,0
	Talcum Pharma S	60,0
	Tablettenmasse	variabel

3.2.2. Dissolution von Retardtabletten in künstlichem Darmsaft

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

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

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

3.3. Rasterelektronenmikroskopie

Die 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 Sekunden 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 dankenswerterweise am Forschungsinstitut für Elektronenmikroskopie und Feinstrukturfor-
schung der Technischen Universität Graz, A-8010 Graz, erstellt.

Literatur

- Möller, T.; Hantich, G.; Hesse, E.: Österreichisches Patent AT 401871 (1996)
- Möller, T.; Korsatko, W.: Pharmazie **55**, 53 (2000)
- Lowey, H.: Europ. Patent Specification 0 240 351 B1
- Lui, C. Y.: Europ. Patent Application 0 440 462 A1
- Edgren, D. E.; Magruder, J. A.; Bhatti, G. K.: Europ. Patent Application 0 413 061 A1
- Rafiee-Tehrani, M.; Sadegh-Shobeiri, T.; Sadegh-Shobeiri, N.: Drug Dev. Ind. Pharm. **21**, 1193 (1995)
- Shen, R. W.-W.: PCT WO 91/15194
- Haldar, R.; Gangadharan, B.; Martin, D.; Mehta, A.: Drug Dev. Ind. Pharm. **15**, 2675–2679 (1989)
- Roche, E. J.: Europ. Patent Application 0 459 695 A1
- Möller, T.; Korsatko, W.: Pharmazie **54**, 524 (1999)

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

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