

Vergleich von Eigenschaften und Strukturen von biplanen und bikonvexen Minitabletten

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereiches Chemie
der Universität Hamburg

vorgelegt von

Natascha Fleischmann

aus Bremen

Hamburg, 2005

Gutachter: Prof. emer. Dr. J. B. Mielck
Prof. Dr. W. Kaminsky

Tag der Disputation: 13.1.2006

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. emer. Dr. J. B. Mielck

in der Zeit von Februar 2003 bis Oktober 2005 in der Abteilung Pharmazeutische Technologie des Institut für Pharmazie der Universität Hamburg.

Meinem Doktorvater und Lehrer Herrn Prof. emer. Dr. J. B. Mielck gilt mein besonderer Dank für seine Ermutigung zur Durchführung dieser Arbeit, die Unterstützung bei den Stipendienanträgen und die vielen konstruktiven Gespräche.

Herrn Prof. Dr. W. Kaminsky möchte ich für die Erstellung der Zweitgutachten zu meinen Stipendienanträgen sowie für die bereitwillige Übernahme der Begutachtung dieser Arbeit danken.

Besonderer Dank gilt auch der Universität Hamburg für das erteilte Promotionsstipendium nach dem Hamburgischen Gesetz zur Förderung des wissenschaftlichen und künstlerischen Nachwuchses.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei den vielen Menschen, die auf die eine oder andere Weise zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben:

Allen voran stehen die Mitarbeiter und Ehemaligen des Arbeitskreises Mielck. Bei Janina Bielefeldt, Edna Wallmann und Stefanie Welzel möchte ich mich für die fröhliche Atmosphäre im gemeinsamen Labor, die guten Ideen und Aufmunterungen und die vielen schönen Stunden bedanken. Annette Grave hat den Arbeitskreis zwar schon bald nach meinem Eintritt verlassen, aber auch in der nur kurzen gemeinsamen Zeit mir viele Ratschläge für den Start gegeben. Bei Ulrike Kraas und Carsten Röttger möchte ich mich für ihre Hilfsbereitschaft bedanken.

Petra Borbe danke ich für ihr stets offenes Ohr und ihre Hilfe beim Besorgen oder Auffinden so mancher Dinge. Petra Belda möchte ich besonders danken für die Unterstützung bei der Tablettierung und die kompetenten Hinweise und Diskussionen zu allen sich dabei zeigenden Problemen. Auch Dr. Albrecht Sakmann und Wulf Schüler gilt mein Dank für ihren Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit.

Frau Wibke Schmidt vom Institut für Zoologie hat mich mit viel Geduld und wertvollen Hinweisen in die Verwendung des Mikrotoms eingewiesen und war eine unersetzbare Hilfe bei der Anfertigung der Dünnschnitte. Bei Frau Renate Walter und Herrn Dr. Keyser, ebenfalls vom Institut für Zoologie, möchte ich mich für die Anfertigung der REM-Aufnahmen bedanken.

Große Unterstützung habe ich von Ritter Pharmatechnik, Stapelfeld, durch die Bereitstellung der Ministempel und die unkomplizierte und schnelle Hilfe bei Problemen mit dem Werkzeug erhalten.

Lilly Forschung, Hamburg, gilt mein Dank für die Überlassung des Minisprüh-trockners, auch wenn dieser nicht so wie geplant eingesetzt werden konnte.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie und meinen Freunden, deren stete Betreuung und Zuversicht, zeitweise Beherbergung und Ablenkung unentbehrlich waren.

Meiner Mutter und meinen Schwiegereltern danke ich für ihr Vertrauen in meine Fähigkeiten und das stete Interesse an meiner Arbeit. Bei Problemen mit dem Rechner und bei der Bändigung des immer größer werdenden Dokumentes stand mir neben meinem Mann meine Schwester Katja stets zur Seite.

Philipp möchte ich besonders für seine Geduld und sein Vertrauen danken, auf die ich mich immer verlassen konnte.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	XV
1 Einleitung	1
2 Problemstellung	9
3 Allgemeiner Teil	10
3.1 Der Tablettiervorgang	10
3.2 Tablettenformen	11
3.3 Mathematische Beschreibung der Verdichtung	15
3.3.1 Porositätsfunktion nach Heckel	15
3.3.2 Modifizierte Weibull-Funktion	17
3.3.3 Beschreibung der mechanischen Festigkeit von Tabletten	19
4 Materialien	22
4.1 Auswahl der Materialien	22
4.2 Avicel PH 101	22
4.3 Indigocarmin	23
4.4 Aerosil 200	23
4.5 Magnesiumstearat	24
5 Methoden	25
5.1 Herstellung und Untersuchung der Pulvermischung	25
5.1.1 Herstellung des markierten Pulveranteils	25
5.1.2 Zusammensetzung der Pulvermischung	30
5.1.3 Mischen	30
5.1.4 Partikelgrößenverteilungen	30
5.1.5 Bestimmung der Schütt- und Stampfdichte	32
5.1.6 Einschätzung der Fließfähigkeit der Pulvermischung	33
5.1.7 Homogenität der Mischung	34
5.1.8 Bestimmung der wahren Dichte	36
5.2 Tablettierung	37
5.2.1 Maschine	37
5.2.2 Tablettierwerkzeug	37

5.2.3	Kraftmessung und Kalibrierung	38
5.2.4	Wegmessung und Kalibrierung	38
5.2.5	Datenaufnahme	39
5.2.6	Vorgehen bei der Produktion	40
5.2.7	Tablettendimensionen	41
5.2.8	Auswahl des Verdichtungsgrades	41
5.3	Untersuchung der Tabletten	43
5.3.1	Tablettierdaten	43
5.3.2	Bestimmung der Einzelmassen und –verdichtungsgrade	43
5.3.3	Bestimmung der Tablettenmaße und elastische Rückdehnung	44
5.3.4	Mechanische Festigkeit	44
5.4	Präparation und Schnitthanfertigung	47
5.4.1	Einbettung in Polymethylmethacrylat	47
5.4.2	Anfertigung der Dünnschnitte	48
5.5	Untersuchung der Dünnschnitte und Schnittflächen	50
5.5.1	Verwendete Mikroskope und Aufnahmebedingungen	50
5.5.2	Bildanalytische Auswertung	50
5.6	Rasterelektronenmikroskopie	51
6	Ergebnisse und Diskussion	52
6.1	Verdichtungsgrad und elastische Rückdehnung	52
6.1.1	Maximale Verdichtungsgrade	52
6.1.2	Elastische Rückdehnung	54
6.2	Tablettierdaten	58
6.2.1	Maximale Oberstempelkräfte und -drücke	58
6.2.2	Reibungsarbeit und elastische Arbeit	61
6.2.3	Porositätsfunktion nach Heckel	68
6.2.4	Modifizierte Weibull-Funktion	72
6.3	Mechanische Festigkeit der Tabletten	74
6.3.1	Radiale Druckfestigkeit	74
6.3.2	Relative tensile strength	74
6.3.3	Massenbezogene Druckfestigkeit	77
6.4	Auswertung der Schnitte und Schnittflächen	78
6.4.1	Mikroskopische Untersuchung der Schnitte und Schnittflächen	79
6.4.1.1	Schnittflächen der in Polymer eingebetteten Tabletten	79
6.4.1.2	Dünnschnitte in axialer Schnittrichtung	86
6.4.1.3	Dünnschnitte in radialer Schnittrichtung	96
6.4.2	Bildanalytische Auswertung der Schnitte	110
6.4.2.1	Partikelflächen	111
6.4.2.2	Aspect ratio	115
6.4.3	Zusammenfassung der Schnittauswertung	119

6.5	Rasterelektronenmikrographien	120
6.5.1	Bruchflächen	120
6.5.2	Stegflächen	124
6.5.3	Ober- und Unterseiten der Tabletten	126
7	Schlussfolgerungen und Ausblick	129
8	Zusammenfassungen	133
8.1	Zusammenfassung	133
8.2	Summary	136
9	Anhang	139
	Literaturverzeichnis	148
	Geräteliste	156
	Software	159
	Lebenslauf	160

Abkürzungsverzeichnis

A/D-Wandlerkarte	Analog-Digital-Wandlerkarte
bzw.	beziehungsweise
d	Durchmesser
ER	elastische Rückdehnung
et al.	et alii
F	radiale Druckfestigkeit
$F_{OS, max}$	maximale Oberstempelkraft
n	Stichprobengröße
$p_{OS, max}$	maximaler Oberstempeldruck
$p_{US, max}$	maximaler Unterstempeldruck
r	Wölbungsradius
s	Standardabweichung geschätzt anhand einer Stichprobe
VD	Verdichtungsgrad
VD_{ER}	Verdichtungsgrad nach elastischer Rückdehnung
VD_{max}	maximaler Verdichtungsgrad
W_{brutto}	Bruttoarbeit
W_{elast}	elastische Arbeit
W_{netto}	Nettoarbeit
W_{Reib}	Reibungsarbeit
\bar{x}	Mittelwert geschätzt anhand einer Stichprobe
z.B.	zum Beispiel
ρ_{wahr}	wahre Dichte
[]	siehe Literaturverzeichnis
[G]	siehe Geräteleiste
[S]	siehe Softwareliste

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 5.1:	lichtmikroskopische Aufnahme des Sprühtrocknungsproduktes, der eingefügte Balken entspricht 100 μm	26
Abbildung 5.2:	lichtmikroskopische Aufnahme des Sprühtrocknungsproduktes nach Abtrennung des Feinanteils, der eingefügte Balken entspricht 100 μm	27
Abbildung 5.3:	rasterelektronenmikroskopische Aufnahme des gefärbten Produktes in 200-facher Vergrößerung	28
Abbildung 5.4:	rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von unbehandeltem Avicel PH 101 in 200-facher Vergrößerung	28
Abbildung 5.5:	rasterelektronenmikroskopische Aufnahme des gefärbten Produktes in 778-facher Vergrößerung	29
Abbildung 5.6:	rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von unbehandeltem Avicel PH 101 in 767-facher Vergrößerung	29
Abbildung 5.7:	Partikelgrößenverteilung des eingesetzten Avicel PH 101	31
Abbildung 5.8:	Partikelgrößenverteilung des gefärbten Anteils nach 5.1.1	31
Abbildung 5.9:	Partikelgrößenverteilung der Pulvermischung	32
Abbildung 6.1:	Maximale Einzelverdichtungsgrade VD_{max} der untersuchten Tabletten ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)	53
Abbildung 6.2:	Elastische Rückdehnung, ER, in % bezogen auf die Gesamthöhe der Tabletten im Wegminimum ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)	54
Abbildung 6.3:	Verdichtungsgrade nach vollständiger elastischer Rückdehnung, VD_{ER} , in Abhängigkeit vom Tablettendurchmesser und der Tablettenform ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)	56
Abbildung 6.4:	Prozentuale Änderungen der Verdichtungsgrade durch elastische Rückdehnung (bezogen auf die maximalen Verdichtungsgrade) in Abhängigkeit vom Tablettendurchmesser und der Tablettenform ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)	57
Abbildung 6.5:	Maximale Oberstempelkräfte $F_{\text{OS, max}}$ für jeweils drei biplane und bikonvexe Tabletten ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$, bei 5 mm $n = 10$)	58
Abbildung 6.6:	Maximale Oberstempeldrücke, $p_{\text{OS, max}}$ für biplane und bikonvexe Tabletten ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$, bei 5 mm $n = 10$)	59
Abbildung 6.7:	Brutto-, Netto-, Reibungs- und elastische Arbeit bei biplanen und bikonvexen Tabletten mit einem Durchmesser von 1,5 mm bei Produktion mit einem Dreifachwerkzeug ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)	61
Abbildung 6.8:	Brutto-, Netto-, Reibungs- und elastische Arbeit bei biplanen und bikonvexen Tabletten mit einem Durchmesser von 2 mm bei Produktion mit einem Dreifachwerkzeug ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)	62

Abbildung 6.9:	Brutto-, Netto-, Reibungs- und elastische Arbeit bei biplanen und bikonvexen Tabletten mit einem Durchmesser von 3 mm bei Produktion mit einem Dreifachwerkzeug ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)	62
Abbildung 6.10:	Brutto-, Netto-, Reibungs- und elastische Arbeit bei biplanen und bikonvexen Tabletten mit einem Durchmesser von 5 mm bei Produktion mit einem Einfachwerkzeug ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)	63
Abbildung 6.11:	Nettoarbeit, W_{netto} , in % bezogen auf die Bruttoarbeit, W_{brutto} , für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$, bei 5 mm $n = 10$)	64
Abbildung 6.12:	Reibungsarbeit, W_{Reib} , in % bezogen auf die Bruttoarbeit, W_{brutto} , für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$, bei 5 mm $n = 10$)	65
Abbildung 6.13:	Elastische Arbeit, W_{elast} , in % bezogen auf die Bruttoarbeit, W_{brutto} , für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$, bei 5 mm $n = 10$)	66
Abbildung 6.14:	Darstellung der Porositätsabnahme in Abhängigkeit vom Oberstempeldruck nach Heckel für je eine Verdichtung von biplanen Tabletten der Durchmesser 1,5 mm, 2 mm und 3 mm	68
Abbildung 6.15:	Darstellung der Porositätsabnahme in Abhängigkeit vom Oberstempeldruck nach Heckel für je eine Verdichtung von bikonvexen Tabletten der Durchmesser 1,5 mm, 2 mm und 3 mm	69
Abbildung 6.16:	Steigungsparameter K der Heckel-Gleichung für biplane und bikonvexe Tabletten der Durchmesser 1,5 mm, 2 mm, und 3 mm ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)	70
Abbildung 6.17:	Ordinatenabschnitt A der Heckel-Gleichung für biplane und bikonvexe Tabletten der Durchmesser 1,5 mm, 2 mm, und 3 mm ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)	70
Abbildung 6.18:	Parameter β der modifizierten Weibull-Funktion für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$, bei 5 mm $n = 10$)	72
Abbildung 6.19:	Parameter γ der modifizierten Weibull-Funktion für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$, bei 5 mm $n = 10$)	73
Abbildung 6.20:	Radiale Druckfestigkeit, F , für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)	74
Abbildung 6.21:	Tensile strength für biplane Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)	75
Abbildung 6.22:	Tensile strength für bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)	76
Abbildung 6.23:	Auf die Tablettenmasse bezogene radiale Druckfestigkeit, F/m , für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)	77

Abbildung 6.24: Biplane Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, axiale Schnittfläche, der eingefügte Balken entspricht 300 µm	80
Abbildung 6.25: Biplane Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, radiale Schnittfläche, der Balken entspricht 300 µm	80
Abbildung 6.26: Bikonvexe Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, axiale Schnittfläche, der eingefügte Balken entspricht 300 µm	81
Abbildung 6.27: Bikonvexe Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, radiale Schnittfläche, der eingefügte Balken entspricht 300 µm	81
Abbildung 6.28: Biplane Tablette mit 2 mm Durchmesser, axiale Schnittfläche, der eingefügte Balken entspricht 300 µm	82
Abbildung 6.29: Biplane Tablette mit 2 mm Durchmesser, radiale Schnittfläche, der eingefügte Balken entspricht 300 µm	82
Abbildung 6.30: Bikonvexe Tablette mit 2 mm Durchmesser, axiale Schnittfläche, der eingefügte Balken entspricht 500 µm	83
Abbildung 6.31: Bikonvexe Tablette mit 2 mm Durchmesser, radiale Schnittfläche, der eingefügte Balken entspricht 300 µm	83
Abbildung 6.32: Biplane Tablette mit 3 mm Durchmesser, axiale Schnittfläche, der eingefügte Balken entspricht 500 µm	84
Abbildung 6.33: Biplane Tablette mit 3 mm Durchmesser, radiale Schnittfläche, der eingefügte Balken entspricht 500 µm	84
Abbildung 6.34: Bikonvexe Tablette mit 3 mm Durchmesser, axiale Schnittfläche, der eingefügte Balken entspricht 500 µm	85
Abbildung 6.35: Bikonvexe Tablette mit 3 mm Durchmesser, radiale Schnittfläche, der eingefügte Balken entspricht 500 µm	85
Abbildung 6.36: Biplane Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Richtung, der eingefügte Balken entspricht 300 µm	87
Abbildung 6.37: Bikonvexe Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Richtung, der eingefügte Balken entspricht 300 µm	87
Abbildung 6.38: Biplane Tablette mit 2 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Richtung, der eingefügte Balken entspricht 300 µm	88
Abbildung 6.39: Bikonvexe Tablette mit 2 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Richtung, der eingefügte Balken entspricht 500 µm	88
Abbildung 6.40: Biplane Tablette mit 3 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Richtung, der eingefügte Balken entspricht 500 µm	89
Abbildung 6.41: Bikonvexe Tablette mit 3 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Richtung, der eingefügte Balken entspricht 500 µm	89
Abbildung 6.42: Biplane Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Schnittrichtung, der eingefügte Balken entspricht 200 µm	90
Abbildung 6.43: Biplane Tablette mit 2 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Schnittrichtung, der eingefügte Balken entspricht 200 µm	91
Abbildung 6.44: Biplane Tablette mit 3 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Schnittrichtung, der eingefügte Balken entspricht 200 µm	91

Abbildung 6.45: Bikonvexe Tablette mit 2 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Schnittrichtung, der eingefügte Balken entspricht 200 μm	92
Abbildung 6.46: Bikonvexe Tablette mit 3 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Schnittrichtung, der eingefügte Balken entspricht 200 μm	92
Abbildung 6.47: Bikonvexe Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Schnittrichtung, Übergang von der Oberstempelkalotte zum Steg, der eingefügte Balken entspricht 200 μm	93
Abbildung 6.48: Bikonvexe Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Schnittrichtung, Übergang von der Unterstempelkalotte zum Steg, der eingefügte Balken entspricht 200 μm	94
Abbildung 6.49: Bikonvexe Tablette mit 2 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Schnittrichtung, Übergang von der Oberstempelkalotte zum Steg, der eingefügte Balken entspricht 200 μm	95
Abbildung 6.50: Bikonvexe Tablette mit 2 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Schnittrichtung, Übergang von der Oberstempelkalotte zum Steg, der eingefügte Balken entspricht 200 μm	96
Abbildung 6.51: Biplane Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus dem direkt an den Oberstempel angrenzenden Bereich, der eingefügte Balken entspricht 300 μm	97
Abbildung 6.52: Biplane Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus der Mitte der Tablette, der eingefügte Balken entspricht 300 μm	97
Abbildung 6.53: Biplane Tablette mit 2 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus dem direkt an den Oberstempel angrenzenden Bereich, der eingefügte Balken entspricht 300 μm	98
Abbildung 6.54: Biplane Tablette mit 2 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus der Mitte der Tablette, der eingefügte Balken entspricht 300 μm	98
Abbildung 6.55: Biplane Tablette mit 3 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus dem direkt an den Oberstempel angrenzenden Bereich, der eingefügte Balken entspricht 500 μm	99
Abbildung 6.56: Biplane Tablette mit 3 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus der Mitte der Tablette, der eingefügte Balken entspricht 500 μm	99
Abbildung 6.57: Bikonvexe Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung auf halber Höhe der Oberstempelkalotte, der eingefügte Balken entspricht 300 μm	100
Abbildung 6.58: Bikonvexe Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus dem Übergangsbereich von der Kalotte zum Steg, der eingefügte Balken entspricht 300 μm	100
Abbildung 6.59: Bikonvexe Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus der Mitte der Tablette, der eingefügte Balken entspricht 300 μm	101

Abbildung 6.60: Bikonvexe Tablette mit 2 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung auf halber Höhe der Oberstempelkalotte, der eingefügte Balken entspricht 300 μm	102
Abbildung 6.61: Bikonvexe Tablette mit 2 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus dem Übergangsbereich von der Kalotte zum Steg, der eingefügte Balken entspricht 300 μm	102
Abbildung 6.62: Bikonvexe Tablette mit 2 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus der Mitte der Tablette, der eingefügte Balken entspricht 300 μm	103
Abbildung 6.63: Bikonvexe Tablette mit 3 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung auf halber Höhe der Oberstempelkalotte, der eingefügte Balken entspricht 500 μm	104
Abbildung 6.64: Bikonvexe Tablette mit 3 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus dem Übergangsbereich von der Kalotte zum Steg, der eingefügte Balken entspricht 500 μm	104
Abbildung 6.65: Bikonvexe Tablette mit 3 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus der Mitte der Tablette, der eingefügte Balken entspricht 500 μm	105
Abbildung 6.66: Biplane Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus der Mitte der Tablette, der eingefügte Balken entspricht 200 μm	106
Abbildung 6.67: Biplane Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus der Mitte der Tablette, der eingefügte Balken entspricht 200 μm	106
Abbildung 6.68: Biplane Tablette mit 2 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus der Mitte der Tablette, der eingefügte Balken entspricht 200 μm	107
Abbildung 6.69: Bikonvexe Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus dem Übergang von der Kalotte zum Steg, der eingefügte Balken entspricht 200 μm	107
Abbildung 6.70: Bikonvexe Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus dem Übergang von der Kalotte zum Steg, der eingefügte Balken entspricht 300 μm	109
Abbildung 6.71: Bikonvexe Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus dem Übergang von der Kalotte zum Steg, der eingefügte Balken entspricht 300 μm	109
Abbildung 6.72: Biplane Tabletten mit 1,5 mm Durchmesser, Verteilungen der Partikelflächen in axialer Schnittebene sowie zwei radialen Schnittebenen: aus der Mitte der Tablette und aus der Nähe der Oberseite, Kurven der radialen Schnittebenen wegen mehrfacher Schnittpunkte nicht differenzierbar	112
Abbildung 6.73: Bikonvexe Tabletten mit 1,5 mm Durchmesser, Verteilungen der Partikelflächen in axialer Schnittebene sowie in drei radialen Schnittebenen aus der Mitte der Tablette (M), vom Übergang Kalotte/Steg (U) und auf halber Höhe der Kalotte (K)	112

- Abbildung 6.74: Biplane Tabletten mit 2 mm Durchmesser, Verteilungen der Partikelflächen in axialer Schnittebene sowie in zwei radialen Schnittebenen: aus der Mitte der Tablette (M) und aus der Nähe der Oberseite (O) 113
- Abbildung 6.75: Bikonvexe Tabletten mit 2 mm Durchmesser, Verteilungen der Partikelflächen in axialer Schnittebene sowie in drei radialen Schnittebenen: aus der Mitte der Tablette, vom Übergang Kalotte/Steg und auf halber Höhe der Kalotte; Kurvenverläufe der radialen Schnittebenen aufgrund mehrerer Schnittpunkte nicht unterscheidbar 113
- Abbildung 6.76: Biplane Tabletten mit 3 mm Durchmesser, Verteilungen der Partikelflächen in axialer Schnittebene sowie in zwei radialen Schnittebenen: aus der Mitte der Tablette (M) und aus der Nähe der Oberseite (O) 114
- Abbildung 6.77: Bikonvexe Tabletten mit 3 mm Durchmesser, Verteilungen der Partikelflächen in axialer Schnittebene sowie in drei radialen Schnittebenen: aus der Mitte der Tablette, vom Übergang Kalotte/Steg und auf halber Höhe der Kalotte; Kurven der radialen Schnittebenen von links nach rechts: Übergang Kalotte/Steg, halbe Höhe der Kalotte, Mitte der Tablette 114
- Abbildung 6.78: Biplane Tabletten mit 1,5 mm Durchmesser, Verteilungen der aspect ratio in axialer Schnittebene sowie in zwei radialen Schnittebenen: in der Mitte der Tablette und in der Nähe der Oberseite; Kurvenverläufe der radialen Schnittebenen aufgrund von Schnittpunkte nicht unterscheidbar 116
- Abbildung 6.79: Bikonvexe Tabletten mit 1,5 mm Durchmesser, Verteilungen der aspect ratio in axialer Schnittebene sowie in drei radialen Schnittebenen: aus der Mitte der Tablette, vom Übergang Kalotte/Steg und auf halber Höhe der Kalotte; Kurvenverläufe der radialen Schnittebenen aufgrund von Schnittpunkten nicht unterscheidbar 116
- Abbildung 6.80: Biplane Tabletten mit 2 mm Durchmesser, Verteilungen der aspect ratio in axialer Schnittebene sowie in zwei radialen Schnittebenen: in der Mitte der Tablette und in der Nähe der Oberseite; Kurvenverläufe der radialen Schnittebenen aufgrund von Schnittpunkten nicht unterscheidbar 117
- Abbildung 6.81: Bikonvexe Tabletten mit 2 mm Durchmesser, Verteilungen der aspect ratio in axialer Schnittebene sowie in drei radialen Schnittebenen: aus der Mitte der Tablette, vom Übergang Kalotte/Steg und auf halber Höhe der Kalotte; Kurvenverläufe aufgrund von Schnittpunkten nicht unterscheidbar 117
- Abbildung 6.82: Biplane Tabletten mit 3 mm Durchmesser, Verteilungen der aspect ratio in axialer Schnittebene sowie in zwei radialen Schnittebenen: in der Mitte der Tablette und in der Nähe der Oberseite; Kurvenverläufe der radialen Schnittebenen aufgrund von Schnittpunkten nicht unterscheidbar 118

Abbildung 6.83: Bikonvexe Tabletten mit 3 mm Durchmesser, Verteilungen der aspect ratio in axialer Schnittebene sowie in drei radialen Schnittebenen: aus der Mitte der Tablette, vom Übergang Kalotte/Steg und auf halber Höhe der Kalotte; Kurvenverläufe aufgrund von Schnittpunkten nicht unterscheidbar	118
Abbildung 6.84: Bikonvexe Tablette mit 3 mm Durchmesser, Bruchfläche in 22-facher Vergrößerung	120
Abbildung 6.85: Radiale Bruchfläche einer bikonvexen Tablette mit 5 mm Durchmesser in 300-facher Vergrößerung	121
Abbildung 6.86: Axiale Bruchfläche einer bikonvexen Tablette mit 5 mm Durchmesser in 300-facher Vergrößerung	121
Abbildung 6.87: Axiale Bruchfläche einer bikonvexen Tablette mit 2 mm Durchmesser in 150-facher Vergrößerung; an die Matrizenwand angrenzender Bereich am rechten Rand	122
Abbildung 6.88: Axiale Bruchfläche einer biplanen Tablette mit 3 mm Durchmesser in 300-facher Vergrößerung; an der Matrizenwand teilweise aufgerichtetes Partikel am linken Rand	123
Abbildung 6.89: Radiale Bruchfläche einer biplanen Tablette mit 3 mm Durchmesser in 300-facher Vergrößerung	123
Abbildung 6.90: Stegfläche einer biplanen Tablette mit 3 mm Durchmesser in 300-facher Vergrößerung	125
Abbildung 6.91: Stegfläche einer bikonvexen Tablette mit 3 mm Durchmesser in 300-facher Vergrößerung	125
Abbildung 6.92: Oberseite einer biplanen Tablette mit 3 mm Durchmesser in 394-facher Vergrößerung	126
Abbildung 6.93: Oberseite einer biplanen Tablette mit einem Durchmesser von 1,5 mm in 200-facher Vergrößerung	127
Abbildung 6.94: Oberseite einer bikonvexen Tablette mit 3 mm Durchmesser in 60-facher Vergrößerung	128
Abbildung 6.95: Unterseite einer bikonvexen Tablette mit 1,5 mm Durchmesser in 150-facher Vergrößerung	128

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1:	Einteilung bikonvexer Tabletten anhand des Verhältnisses des Wölbungsradius r zum Tablettendurchmesser d , nach Ritschel / Bauer-Brandl [Ritschel, Bauer-Brandl, 2002]	13
Tabelle 5.1:	Zusammensetzung der Sprühsuspension	25
Tabelle 5.2:	Bedingungen der Sprühtrocknung	25
Tabelle 5.3:	Zusammensetzung der Pulvermischung in Massenanteilen und entsprechende Einwaagen in g	30
Tabelle 5.4:	Schütt- und Stampfdichte der verwendeten Pulvermischung und des eingesetzten Avicel PH 101	33
Tabelle 6.1:	Einzelmassen der hergestellten Tabletten ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)	52
Tabelle 6.2:	Durchschnittliche gemessene Wölbungstiefe der konvexen Stempel und durchschnittliche Kalottenhöhe der hergestellten bikonvexen Tabletten ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)	55
Tabelle 6.3:	Anzahl der erfassten Objekte bei der Bildanalyse der Dünnschnitte in axialer und zwei radialen Schnittebenen (aus der Mitte der Tablette, M, und aus der Nähe der Oberseite, O), bei biplanen Tabletten	110
Tabelle 6.4:	Anzahl der erfassten Objekte bei der Bildanalyse der Dünnschnitte in axialer und drei radialen Schnittebenen (aus der Mitte der Tablette, M, vom Übergang Kalotte/Steg, U, und auf halber Höhe der Kalotte, K) bei bikonvexen Tabletten	110
Tabelle 9.1:	Maximale Einzelverdichtungsgrade, VD_{\max} ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)	139
Tabelle 9.2:	Elastische Rückdehnung, ER ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)	139
Tabelle 9.3:	Verdichtungsgrade nach elastischer Rückdehnung VD_{ER} ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)	140
Tabelle 9.4:	Prozentuale Änderungen der Verdichtungsgrade ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)	140
Tabelle 9.5:	Maximale Oberstempelkräfte, $F_{OS, \max}$, und maximale Oberstempeldrücke, $p_{OS, \max}$ ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$, bei 5 mm $n = 10$)	141
Tabelle 9.6:	Brutto-, Netto-, Reibungs- und elastische Arbeit bei biplanen und bikonvexen Tabletten mit einem Durchmesser von 1,5 mm bei Produktion mit einem Dreifachwerkzeug ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)	141
Tabelle 9.7:	Brutto-, Netto-, Reibungs- und elastische Arbeit bei biplanen und bikonvexen Tabletten mit einem Durchmesser von 2 mm bei Produktion mit einem Dreifachwerkzeug ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)	141

Tabelle 9.8:	Brutto-, Netto-, Reibungs- und elastische Arbeit bei biplanen und bikonvexen Tabletten mit einem Durchmesser von 3 mm bei Produktion mit einem Dreifachwerkzeug ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)	142
Tabelle 9.9:	Brutto-, Netto-, Reibungs- und elastische Arbeit bei biplanen und bikonvexen Tabletten mit einem Durchmesser von 5 mm bei Produktion mit einem Einfachwerkzeug ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)	142
Tabelle 9.10:	Nettoarbeit, W_{netto} , in % bezogen auf die Bruttoarbeit, W_{brutto} , für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$, bei 5 mm $n = 10$)	142
Tabelle 9.11:	Reibungsarbeit, W_{Reib} , in % bezogen auf die Bruttoarbeit, W_{brutto} , für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$, bei 5 mm $n = 10$)	143
Tabelle 9.12:	Elastische Arbeit, W_{elast} , in % bezogen auf die Bruttoarbeit, W_{brutto} , für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$, bei 5 mm $n = 10$)	143
Tabelle 9.13:	Steigungsparameter K der Heckel-Gleichung für biplane und bikonvexe Tabletten der Durchmesser 1,5 mm, 2 mm und 3 mm ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)	144
Tabelle 9.14:	Ordinatenabschnitt A der Heckel-Gleichung für biplane und bikonvexe Tabletten der Durchmesser 1,5 mm, 2 mm und 3 mm ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)	144
Tabelle 9.15:	Parameter β der modifizierten Weibull-Funktion für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$, bei 5 mm $n = 10$)	145
Tabelle 9.16:	Parameter γ der modifizierten Weibull-Funktion für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$, bei 5 mm $n = 10$)	145
Tabelle 9.17:	Radiale Druckfestigkeit, F, für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)	146
Tabelle 9.18:	Tensile strength für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)	146
Tabelle 9.19:	Auf die Tablettenmasse bezogene radiale Druckfestigkeit, F/m, für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)	147

1 Einleitung

Die Tablette stellt die wohl bekannteste und am meisten eingesetzte Arzneiform dar. Sie vereint eine Vielzahl günstiger Eigenschaften. Tabletten sind einfach anzuwenden und werden von den Patienten gut akzeptiert. Auch aus wirtschaftlicher Sicht besitzen Tabletten Vorteile gegenüber anderen Arzneiformen, denn sie sind maschinell in großen Mengen herstellbar und zeichnen sich durch eine gute Lager- und Transportfähigkeit aus.

Die Minitablette stellt eine Sonderform der Tablette dar. Über die begriffliche Abgrenzung zwischen herkömmlichen Tabletten, Minitabletten und Mikrotabletten liegen unterschiedliche Vorschläge vor. Eine eindeutige Klärung der Begriffe gibt es bisher nicht. Bei Flemming findet sich eine ausführliche Übersicht über die unterschiedliche Verwendung der Begriffe. Als unterscheidendes Merkmal wird in der Regel der Durchmesser herangezogen. Flemming schlägt vor, Tabletten mit einem Durchmesser von 2 mm und kleiner als Mikrotabletten zu bezeichnen. Als weitere Möglichkeit zur Abgrenzung von herkömmlichen Tabletten nennt er das Verhältnis des Durchmessers zur Gesamthöhe der Tablette, welches bei Mikrotabletten etwa bei 1:1 liegen soll, was bei größeren Tabletten unüblich ist. Den Begriff Minitablette sieht er für Tabletten mit einem Durchmesser um 3 mm vor [Flemming, 1998].

Lennartz bezeichnet Tabletten mit einem Durchmesser von größer oder gleich 3 mm als Tabletten. Den Begriff Minitabletten bezieht er auf Tabletten mit einer Größe von unter 3 mm. Gleichzeitig weist er auf die annähernde Kugelform hin, die sich bei bikonvexen Minitabletten mit einem Verhältnis von Durchmesser zu Höhe von etwa 1:1 ergibt. Die Differenzierung in Mikro- und Minitabletten hält er für nicht sinnvoll, da erst Tabletten mit einem Durchmesser unter 1 mm wirklich im Mikrometerbereich lägen, es aber bisher nicht möglich ist Tabletten in diesem Größenbereich herzustellen [Lennartz, 1998].

Für die vorliegende Arbeit wird die Begriffsfestlegung von Lennartz übernommen, so wie dies auch schon von Mittwollen [Mittwollen, 2002] getan wurde, so dass im folgenden unter Minitabletten Tabletten mit einem Durchmesser von 3 mm und kleiner zu verstehen sind.

Im Gegensatz zu herkömmlichen Tabletten sind Minitabletten nicht zur direkten Einnahme durch den Patienten bestimmt, sondern finden vor allem bei der Herstellung von Multiple Unit Dosage Forms Verwendung. Multiple Unit Arzneiformen werden meist durch Abfüllen von Pellets in Hartgelatine kapseln oder auch durch Herstellung von Tabletten aus kleineren Partikeln, wie z.B. Pellets oder Granulaten, hergestellt. Man erhält Formulierungen, die aus vielen, relativ kleinen Partikeln bestehen. Nach Einnah-

me zerfallen diese im Magen und geben die enthaltenen Partikel wieder frei. Es handelt sich bei diesen multipartikulären Arzneiformen in der Regel um Retardarzneiformen, das heißt um Präparate mit gezielt modifiziertem Auflösungs- oder Freisetungsverhalten. Multiple Unit Systeme haben dabei gegenüber Single Unit Dosage Forms, wie z.B. einer überzogenen Tablette, die den gesamten Wirkstoff in einem großen Formling enthält, einige Vorteile. Multipartikuläre Systeme bieten die Möglichkeit, durch Kombination von Partikeln mit unterschiedlichen Freisetzungseigenschaften ein gewünschtes Freisetzungsprofil zu erreichen, welches sich z.B. aus Initialdosis und Erhaltungsdosis zusammensetzen könnte. In Präparaten mit mehreren Wirkstoffen können unerwünschte Reaktionen zwischen den Wirkstoffen oder mit Hilfsstoffen vermieden werden, indem diese getrennt in überzogene Pellets oder Granulate eingebracht werden.

Beim Einsatz von magensaftresistenten Überzügen ist bei Verwendung von überzogenen Pellets in einer Kapsel ein reproduzierbarer Übergang der Partikel vom Magen in das Duodenum zu erwarten als bei einer überzogenen Tablette. Die Nahrungsaufnahme kann bei magensaftresistent überzogenen monolithischen Arzneiformen zu erheblichen Schwankungen der Wirkstofffreisetzung führen. Während der digestiven Phase können nur Nahrungsbestandteile, die auf eine Größe von 1 mm zerkleinert wurden, den Pylorus passieren und den Magen verlassen. Größere Teile der Nahrung und unlösliche Fremdkörper, zu denen man auch magensaftresistente Tabletten zählen kann, werden erst mit den sogenannten House Keeper Waves, kräftigen austreibenden Kontraktionen des Magens, durch den Pylorus in den Dünndarm befördert. Diese Kontraktionen treten in der interdigestiven Phase, der Nüchternphase, auf, etwa zwei Stunden nachdem letzte Nahrungsbestandteile aus dem Magen entleert wurden. Je nach Dauer der Verdauungsphase können so bis zu zehn Stunden vergehen, ehe eine magensaftresistente Single Unit Arzneiform in den Dünndarm gelangt und die Wirkstoffabgabe einsetzt. Werden über den Tag verteilt mehrere Zwischenmahlzeiten genommen, kann der Magen sogar erst nachts in den nüchternen Zustand übergehen, so dass neben dem Problem des um mehrere Stunden verzögerten Wirkungseintritts auch die Gefahr der Ansammlung mehrerer Einzelgaben im Magen besteht, was bei Übertritt in den Dünndarm und gleichzeitiger Freisetzung mehrerer Dosen zu Überdosierungen führen kann [Ewe et al., 1992; Wunderer, 2002].

Bei retardierten Single Unit Arzneiformen besteht außerdem die Möglichkeit, dass es, z.B. bei Beschädigungen des retardierenden Überzugs, zur plötzlichen Freisetzung der gesamten Wirkstoffmenge und dadurch zur Überdosierung kommt. Dieses Versagen des retardierenden Prinzips wird als Dose Dumping bezeichnet. Bei Multiple Unit Systemen ist diese Möglichkeit auf jede enthaltene Teileinheit bezogen auch vorhanden, aber die Wirkstoffmenge pro Teileinheit ist nur ein Bruchteil der Gesamtdosis, so dass die Auswirkungen bei vorzeitiger Freisetzung aus einer Teileinheit gering sind. Da ein gleichzeitiges Versagen des retardierenden Prinzips bei allen Teileinheiten sehr unwahr-

scheinlich ist, ist bei Multiple Unit Dosage Forms kein Dose Dumping zu erwarten.

Minitabletten unterscheiden sich von den Pellets vor allem durch die Besonderheiten ihrer Herstellung und ihre dadurch geprägten Eigenschaften. Während Minitabletten durch Direkttablettierung oder Tablettierung von Granulaten auf herkömmlichen Tablettiermaschinen mit entsprechendem Werkzeug hergestellt werden können, werden für die Pelletherstellung weitere Geräte benötigt; Extruder, Spheronizer oder Wirbelschichtenanlagen um einige Beispiele zu nennen. Außerdem erhöht jeder zusätzliche Prozess den Aufwand an Platz, Produktionszeit, und Personal sowie die Anzahl möglicher Fehlerquellen.

Da Pellets meist in abgewandelten Verfahren der Abbaugranulation produziert werden, ist der Einsatz von Flüssigkeiten notwendig, was eine Belastung der Wirkstoffe darstellen kann. So besteht bei Kontakt mit Wasser die Gefahr eines hydrolytischen Abbaus des Wirkstoffes. Diesem könnte teilweise durch Verwendung organischer Lösungsmittel vorgebeugt werden, was es aber nötig macht, dass aus Umweltschutz- und Sicherheitsgründen die Anlagen kein Entweichen von Dämpfen oder der Abluft des Trocknungsvorganges zulassen. Jeglicher Trocknungsvorgang, der auf der Zufuhr von Wärme basiert, stellt natürlich eine thermische Belastung der Wirkstoffe dar. Zudem lösen sich Wirkstoffpartikel in vielen Flüssigkeiten an. Bei der folgenden Rekristallisation können sich sowohl Partikelform und -größe des Wirkstoffs als auch die Kristallmodifikation ändern.

Außerdem weisen Pellets keine einheitliche Größe auf, sondern unterliegen einer Korngrößenverteilung. Dies und die oft ungleichmäßige Form begünstigen Dosiergenauigkeiten, da bei der Füllung von Hartgelatine kapseln eine volumenbasierte Dosierung der Pellets üblich ist. Die definierte Form der Minitabletten kann hier zu Verbesserungen führen. Minitabletten liegen in einheitlicher Größe vor und haben eine glatte Oberfläche. Beim Überziehen von Minitabletten ist deshalb eine deutlich geringere Menge an Überzugsmaterial nötig, da weniger Unregelmäßigkeiten an der Oberfläche vorliegen, die zunächst aufgefüllt werden müssen. Zudem entsteht ein Überzug von gleichmäßigerer Schichtdicke, was zu einem konstanterem Freisetungsverhalten der Minitabletten führt [Munday, 1994; Munday und Fassihi, 1989].

Minitabletten sind jedoch nicht nur als Alternative zu Pellets einsetzbar, sondern ermöglichen auch vollkommen neue Wege der Arzneistoffgabe. Von besonderem Vorteil ist hierbei, dass sie trotz ihrer geringen Größe genau definierte Abmessungen besitzen und so auch im Bereich sehr kleiner Einzelmengen eine genaue Dosierung ermöglichen. Dies kann überall dort von Nutzen sein, wo eine Einstellung der Dosierung auf die Bedürfnisse des jeweiligen Patienten nötig ist. In der Pädiatrie stehen häufig keine Fertigarzneimittel in der richtigen Dosierung zur Verfügung, so dass sowohl in der stationären Behandlung, als auch in der Versorgung zuhause Behelfslö-

sungen wie das mehrfache Teilen von dafür nicht vorgesehenen Tabletten eingesetzt werden. Dies birgt Risiken für die Patienten, aber auch für Betreuungspersonen, die dabei Stäuben der Arzneimittel ausgesetzt werden können. Minitabletten können sicher und genau in der richtigen Menge abgezählt werden. Zudem ist so im Gegensatz zu größeren Arzneiformen eine Dosisanpassung problemlos möglich, ohne dass Restmengen an nicht verwendeten Arzneimitteln zurückbleiben. Um das Abzählen zu erleichtern und so die Vorteile der individuellen Dosisanpassung auch für Patienten mit eingeschränkten motorischen Fähigkeiten, wie z.B. Parkinson-Patienten, nutzbar zu machen, wurden handliche Geräte entwickelt, die auf Knopfdruck eine vorher eingegebene Anzahl an Minitabletten zur Einnahme abgeben [Bredenberg et al., 2003; Aquilonius et al., 1998]. Bereits auf dem Markt befinden sich Produkte mit in Sachets abgefüllten Minitabletten. Die kleinen Beutel können diskret mitgeführt werden und für Patienten in Dauermedikation eine Verbesserung der Lebensqualität darstellen. Durch die geringe Größe der Minitabletten können auch große Einzeldosen leicht und teilweise sogar ohne Wasser eingenommen werden [Franke, 2004].

Die Herstellung von Tabletten mit sehr kleinem Durchmesser wird in mehreren Patentschriften und Veröffentlichungen beschrieben. Ausgangspunkt ist meist der Versuch, die negativen Eigenschaften von Pellets durch Erzeugung von Partikeln mit gleichmäßiger Form auszugleichen. Hierbei zeigte sich, dass sich Minitabletten in ihren Eigenschaften von Tabletten normaler Größe unterscheiden.

Hershberg [Hershberg, 1965] beschreibt schon 1965 die Herstellung von Tabletten mit einem Durchmesser von 0,8 bis 2,5 mm, die zur Abfüllung in Hartgelatine kapseln dienen sollen, mittels eines Mehrfachwerkzeuges. Er gibt an, dass ein granuliertes Material als Pressmasse verwendet wird. Es handelt sich also hierbei nicht um eine Direkttablettierung.

Bei Corvi [Corvi, 1969] findet sich 1969 ein Mehrfachwerkzeug zur Herstellung von Partikeln mit einem Durchmesser von 2 mm auf einer Tablettiermaschine. Mit der dort genannten Apparatur soll die Herstellung von ausreichend festen Partikeln aus Pressmassen mit einem Wirkstoffgehalt von bis zu 95 % möglich sein.

Dies passt zu der Beobachtung von Pich und Moest, dass es mit dem von ihnen beschriebenen Verfahren zur Herstellung von bikonvexen Tabletten mit einem Durchmesser von 1 bis 2,5 mm möglich ist, Pressmassen mit einem Pankreatingehalt von bis zu 99,5 % zu festen Tabletten zu verarbeiten. Werden Massen mit diesem Pankreatingehalt zu Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm komprimiert, sind die entstehenden Komprimata nur von geringer Festigkeit [Pich und Moest, 1989].

Lennartz konnte in seiner Arbeit einen entsprechenden Effekt bei Minitabletten mit Paracetamol beobachten. Die Kapazität der als Hilfsstoff eingesetzten sprühgetrockneten Lactose für Paracetamol ist bei kleinerer Tablettengröße höher. Bei hohem Parace-

tamolgehalt zeigen Minitabletten im Vergleich mit größeren Tabletten eine geringere Neigung zum Deckeln und eine höhere Festigkeit [Lennartz, 1998].

Eine besondere Schwierigkeit bei der Herstellung von Minitabletten stellen die Stempelwerkzeuge dar. Die dünnen Stempel werden während des Kompressionsvorganges besonders stark gestaucht und können abbrechen. Außerdem erfolgt eine starke Abnutzung der Stempel durch Reibung beim Einführen in die Matrizenbohrungen. Eine präzise Werkzeugführung ist deshalb besonders wichtig. Bei abgenutzten Stempeln kommt es durch eine stärkere Gratbildung zu einer erhöhten Friabilität der entstehenden Tabletten [Pich und Moest, 1989; Flemming, 1998].

Von Bedeutung sind weiterhin die Eigenschaften der zu tablettierenden Stoffe. Granulate sind für die Herstellung von Minitabletten nur dann geeignet, wenn sie fein genug sind, um die kleinen Matrizenbohrungen ohne Ausbildung von Hohlräumen zu füllen. Pich und Moest empfehlen einen maximalen Partikeldurchmesser von 20 bis 30 % des angestrebten Tablettendurchmessers [Pich und Moest, 1989].

Neben der Partikelgröße ist natürlich auch die Fließfähigkeit eines Haufwerkes entscheidend dafür, ob der vorliegende Stoff in der geringen zur Verfügung stehenden Zeit in die Matrize einfließt. Flemming hat die Eigenschaften einer Auswahl von üblichen Tablettierhilfsstoffen mit Hinblick auf deren Eignung für die Direkttablettierung zu Minitabletten untersucht. Zudem hat er die Annahme überprüft, dass aufgrund der größeren Oberfläche bei der Herstellung von Minitabletten mehr Schmiermittel nötig wäre, und konnte diese nicht bestätigen [Flemming, 1998; Flemming und Mielck, 1996].

Die genaue Ursache für die veränderten Tabletteneigenschaften bei sehr kleinem Durchmesser ist noch nicht geklärt, aber sehr wahrscheinlich werden durch die besonderen geometrischen Verhältnisse der Minitabletten die Abläufe während der Kompression und die Struktur der entstehenden Komprimat beeinflusst. Der auffälligste Unterschied der Minitabletten zu den herkömmlichen Tabletten hinsichtlich ihrer Geometrie liegt darin, dass bei kleiner werdendem Durchmesser das Verhältnis von äußerer Oberfläche zu Volumen größer wird. Das heißt, der prozentuale Anteil des Produktes, der mit der Matrizenwand und den Stempeln während der Kompression in direktem Kontakt steht, ist höher.

Die oberflächennahen Bereiche des Pulvers sind bei der Minitablettierung besonderen Scherkräften ausgesetzt. Train konnte bei Versuchen zur Verdichtung von Magnesiumcarbonat beobachten, dass die Teile des Pulvers, die in direktem Kontakt zur Matrizenwand stehen, nach der Kompression eine stärkere Verformung und Bindung der Partikel aufweisen. Er führt dies auf durch Scherkräfte entstehende neue Oberflächen zurück, die schnell neue Bindungen eingehen. Train betont, dass diese Beobachtung in den matrizenwandnahen Bereichen des Pulverbettes gemacht wurde, nicht aber in den

Pulverschichten, die an die verwendeten planen Stempelwerkzeuge angrenzen [Train, 1956].

Ridgeway et al. geben an, dass die Festigkeit der Oberfläche von Tabletten in den Randbereichen höher ist, als in Bereichen, die nicht mit der Matrizenwand in Berührung kommen, und führen dies auf Reibungseffekte zurück [Ridgeway et al., 1970].

Dies steht im Einklang mit der Aktivierungstheorie von Hüttenrauch, die Reibung als einen mechanischen Aktivierungsfaktor angibt, der zu erhöhter Bindung führt. Nach Hüttenrauch beruht die Tablettenbildung auf Störungen des Kristallgitters, die durch Energieübertragung auf das Material hervorgerufen werden. Die Energieübertragung auf das Material kann auf verschiedene Art erfolgen, bei der Tablettierung stellen Reibungs- und Bruchvorgänge während der Kompression einen wichtigen Faktor dar [Hüttenrauch, 1978]. Hüttenrauch und Jacob stellten bei Untersuchungen an Tabletten mit einem Durchmesser von 6 mm, 10 mm und 11 mm fest, dass sich die Tablettenfestigkeit umgekehrt proportional zum Durchmesser verhält und erklären dies damit, dass es bei Zunahme des Tablettendurchmessers zu einer Abnahme der mechanischen Aktivierung kommt [Jacob und Hüttenrauch, 1982]. Lennartz konnte durch Freisetzungsbildungsuntersuchungen die Vermutung unterstützen, dass strukturelle Unterschiede zwischen den oberflächennahen Bereichen von Minitabletten und großen Tabletten bestehen [Lennartz 1998].

Die von Flemming und Lennartz gemachte Beobachtung, dass bei gewölbten Tabletten bei kleinerem Durchmesser eine höhere tensile strength auftritt [Flemming, 1998; Lennartz 1998], konnte von Mittwollen für biplane Tabletten nicht bestätigt werden [Mittwollen, 2002]. Dies steht im Einklang damit, dass Train eine stärkere Verformung und Bindung der Partikel durch Schervorgänge an der Matrizenwand feststellen konnte, nicht aber an waagerechten Stempelflächen [Train, 1956]. Das unterschiedliche Verhalten der tensile strength mit abnehmendem Durchmesser bei bikonvexen und biplanen Minitabletten kann durch die Überlegung erklärt werden, dass bei bikonvexen Stempeln auch die Bereiche des Pulverbettes, die an die Stempel angrenzen, durch Scherkräfte beansprucht werden und dadurch stabilisierende Strukturen ausbilden, während an biplanen Stempeln keine Scherbeanspruchung auftritt, so dass bei gewölbten Minitabletten der Anteil der stabilisierenden Strukturen am Tablettenkörper größer ist, als bei biplanen Minitabletten.

Lennartz schließt, dass sich Tabletten unter 3 mm Durchmesser der Verdichtung weniger widersetzen, da bei ihrer Produktion zum Erreichen gleicher Verdichtungsgrade geringere maximale Oberstempeldrücke nötig waren [Lennartz, 1998]. Auch Flemming kam zu dem Ergebnis, dass bei gleichem Pressdruck mit abnehmendem Durchmesser höhere Verdichtungsgrade resultieren [Flemming, 1998]. Mittwollen beschreibt im Gegensatz dazu für biplane Minitabletten, dass zum Erreichen des gleichen maxima-

len Verdichtungsgrades, bei kleinerem Durchmesser ein leicht erhöhter Druck nötig ist, während bei Betrachtung des Verdichtungsgrades nach elastischer Rückdehnung sich das von Lennartz und Flemming beschriebene Bild zeigt [Mittwollen, 2002].

Die Angaben zur nach der Kompression auftretenden elastischen Rückdehnung bei Minitabletten sind widersprüchlich. Flemming stellte fest, dass die elastische Rückdehnung bei bikonvexen Tabletten mit einem Durchmesser von 5 mm größer ist als bei kleineren Durchmessern. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass er Tabletten mit unterschiedlichen Verhältnissen von Höhe zu Durchmesser untersuchte. Beobachtete Unterschiede können nicht auf den Tablettendurchmesser zurückgeführt werden [Flemming, 1998]. Lennartz untersuchte Minitabletten mit einem einheitlichen Verhältnis von Höhe zu Durchmesser und beobachtete einen Anstieg der elastischen Rückdehnung mit sinkendem Tablettendurchmesser [Lennartz, 1998]. Mittwollen wiederum beschreibt für plane Minitabletten eine geringere elastische Rückdehnung für Tabletten mit kleinerem Durchmesser [Mittwollen, 2002].

Eine Erklärung für das unterschiedliche Verhalten von bikonvexen und biplanen Minitabletten wurde bisher noch nicht gefunden. Ebenso ist bisher die Struktur der Minitabletten noch nicht genauer beschrieben worden.

Die innere Struktur von Tabletten und ihre Beeinflussung durch Tablettendurchmesser und -form waren Inhalt vieler Arbeiten. Der innere Aufbau von Tabletten ist in der Regel nur unter Zerstörung des Komprimates der Untersuchung zugänglich. Dabei besteht immer die Gefahr, dass Eigenschaften wie die Porosität oder die Partikelform bei der Probenentnahme verändert werden. Häufig werden Querschnitte oder Bruchflächen der Tabletten betrachtet.

So hat Train Karminrot eingesetzt, um unterscheidbare Magnesiumcarbonatschichten zu erreichen. Nach der Kompression der alternierend eingefüllten Pulverschichten zu festen Presslingen zeigte sich, dass die Matrizenwandreibung die axiale Bewegung des Pulverbettes behindert. Die randnahen Bereiche des Pulverbettes wurden zurückgehalten, während das Pulver in der Mitte der Presslinge weiter in Richtung der aufgebrachtten Kraft transportiert wurde [Train, 1956].

Sixsmith und McCluskey haben mikrokristalline Cellulose alternierend ungefärbt und mit Methylenblau gefärbt in Schichten in die Matrize eingefüllt, um Bewegungen des Pulverbettes bei der Kompression in Abhängigkeit von der Stempelgeometrie sichtbar zu machen. Wie bei Train fanden sich deutliche Unterschiede zwischen den zentralen Bereichen und jenen in der Nähe der Matrizenwand. Zudem konnte in Abhängigkeit von der Tablettenform eine radiale Bewegung des Pulvers sichtbar gemacht werden [Sixsmith und McCluskey, 1981].

Mechtersheimer und Sucker setzten eine Mischung mit 0,5 % Indigo ein, um aus den entstehenden Farbmustern auf die Pressdruckverteilung in der Tablette schließen zu können [Mechtersheimer und Sucker, 1986].

Crawford beschreibt die Möglichkeit durch Einbettung in Harze und anschließendem Schneiden mit einem Mikrotom oder einer Bandsäge, zweidimensionale Proben für die mikroskopische Untersuchung zu erhalten [Crawford, 1974].

Nebgen entwickelte eine Methode, Erkenntnisse über die Porositätsverteilung im Inneren von ganzen Tabletten zu gewinnen. Hierzu wurden die Poren der Tabletten unter Vakuum mit Silikonöl gefüllt, und anschließend die lokalen Konzentrationen an Silikonöl in der Tablette mittels ^1H -NMR Mikroskopie bestimmt [Nebgen, 1991; Nebgen et al., 1995].

Eine weitere Möglichkeit die Porositätsverteilung innerhalb von festen Arzneiformen zu untersuchen, ohne die Arzneiform zu zerstören, beschreiben Hancock und Mullarney. Sie setzten die Röntgen-Mikrotomographie ein, um strukturelle Unterschiede, Beschädigungen und auch Fremdkörper in festen Arzneiformen nachzuweisen [Hancock und Mullarney, 2005].

Obwohl die Struktur der Minitabletten und die Gründe für ihre besondere Festigkeit insbesondere bei Verwendung schwer tablettierbarer Pulver und hoher Wirkstoffkonzentrationen noch nicht bekannt sind, befinden sich bereits Fertigarzneimittel auf Basis von Minitabletten auf dem Markt. Bisher liegen nur wenige Produkte vor, aber die Klärung der noch offenen Fragen zu den Eigenschaften der Minitabletten kann dazu führen, dass die Vorteile dieser Arzneiform bei der Entwicklung neuer Arzneimittel häufiger genutzt werden.

2 Problemstellung

Ziele dieser Arbeit sind die Aufklärung der Struktur der Minitabletten und der Abläufe bei der Tablettenherstellung, die sie bedingen. Es wird davon ausgegangen, dass hiermit auch die bisher beobachteten unterschiedlichen Eigenschaften gewölbter und biplaner Minitabletten erklärt werden können. Hierzu sollen von beiden Formen Minitabletten verschiedener Durchmesser sowie Tabletten mit einem Durchmesser von 5 mm hergestellt und verglichen werden.

Zur Aufklärung der inneren Struktur werden einzelne Tabletten mittels Einbettung in ein Polymer stabilisiert und daraus Dünnschnitte für die mikroskopische Untersuchung angefertigt. Als Tablettiergut soll eine Mischung aus zwei mikroskopisch unterscheidbaren Komponenten eingesetzt werden, so dass in den Dünnschnitten separate Einzelpartikel sichtbar werden. Die Auswahl des Materials sollte so erfolgen, dass beide Komponenten des Tablettiergutes sich in ihren Pulvereigenschaften und ihrem Deformationsverhalten möglichst wenig unterscheiden.

Bei der mikroskopischen Auswertung der Schnitte soll besonderes Augenmerk auf mögliche Unterschiede, die auf die Stempelform oder den Tablettendurchmesser zurückgehen, gelegt werden. Außerdem soll überprüft werden, ob die oberflächennahen Strukturen, wie von einigen Autoren vermutet, besonders zur Festigkeit der Komprimata beitragen.

3 Allgemeiner Teil

3.1 Der Tablettiervorgang

Beim Vorgang der Tablettierung handelt es sich um die Umwandlung eines losen Haufwerkes in einen festen Tablettenkörper durch Verdichtung. Das Volumen des Haufwerkes wird so weit reduziert, bis ein Komprimat mit nur noch geringer Restporosität resultiert. Der Vorgang findet in einer durch die Matrizenwand und die Stempel begrenzten Presskammer statt. Der nötige Druck wird je nach verwendeter Tablettiermaschine durch die Bewegung beider Stempel oder nur eines Stempels auf das zu tablettierende Gut ausgeübt.

Der Vorgang der Haufwerksverdichtung wird von vielen Autoren näher beschrieben [Hiestand et al., 1977; David und Augsburg, 1977; Duberg und Nyström, 1986; Nyström et al., 1993]. Die Reduktion des Volumens des Haufwerkes und die Bildung fester Kontaktpunkte zwischen den Partikeln laufen unter Verformung des Materials ab. Diese kann in drei Hauptmechanismen eingeteilt werden, welche in Abhängigkeit von den Eigenschaften der komprimierten Substanz und dem Grad der Verdichtung dominieren oder auch nebeneinander ablaufen.

Bei der elastischen Verformung wird das Material unter Belastung dem Hookschen Gesetz folgend verformt. Die Formänderung ist nach Beendigung der Belastung vollkommen reversibel.

Die plastische Verformung ist dadurch gekennzeichnet, dass sie im Gegensatz zur elastischen Verformung nicht reversibel ist. Unter Belastung wird das Material bleibend verformt, wobei das Ausmaß der Formänderung von der einwirkenden Kraft und der Dauer der Belastung abhängt.

Geht die aufgebrachte Kraft über die Belastungsgrenze der komprimierten Partikel hinaus kommt es zum Bruch. Hierbei spricht man von einem elastischen Bruch, wenn die Substanz sich bis dahin elastisch verformt hat. Folgt der Bruch auf eine plastische Verformung, wird dies als duktiler Bruch bezeichnet.

Seelig und Wulff [Seelig und Wulff 1946] geben eine Einteilung des Tablettiervorgangs in drei Phasen an, welche durch die jeweils dominierenden Mechanismen der Verdichtung gekennzeichnet sind und fließend ineinander übergehen. Bei Wray findet sich eine Unterteilung in vier Phasen, die auf Arbeiten von Train zurückgeht [Wray, 1992].

In der ersten Phase gibt das Pulverbett der Volumenreduktion durch eine Neuordnung der Partikel nach. Diese werden gegeneinander verschoben, so dass die Packungsdichte

erhöht wird. Der Widerstand, den das Haufwerk in dieser Phase der Verdichtung entgegengesetzt geht nur auf die interpartikuläre Reibung zurück, an den Stempeln auftretenden Kräfte sind im Verhältnis zur Volumenreduktion gering.

In der zweiten Phase ist das Haufwerk bereits so weit verdichtet, dass keine weitere Verschiebung der Partikel gegeneinander möglich ist. Die immobilisierten Partikel bilden gewölbeartige Strukturen und Hohlräume aus.

Die dritte Phase ist dadurch gekennzeichnet, dass die einwirkenden Kräfte die Stabilität der in der zweiten Phase ausgebildeten Strukturen übersteigen und diese zusammenbrechen. Es kommt zur Verformung und zum Bruch der Partikel. An Bruchstellen entstehen neue Oberflächen, die neue Bindungen ausbilden können. Ob es zur Ausbildung neuer Bindungen kommt, hängt von den Eigenschaften des eingesetzten Materials ab.

In der vierten Phase der Verdichtung sind die entstandenen Strukturen so fest, dass sie dem aufgebrachten Druck standhalten. Jede weitere Volumenreduktion beruht nun auf der Kompressibilität des Materials.

Wird das Material nach der Kompression wieder entlastet, kommt es zu einer teilweisen Rückverformung des Komprimates. Elastisch verformte Partikel haben die Tendenz in ihre ursprüngliche Form zurückzukehren. Diese elastische Rückdehnung wird durch umgebende Partikel behindert. Es entstehen Spannungen innerhalb der Tablette, die den Bindungskräften entgegenwirken und die Stabilität des Komprimates beeinträchtigen können.

Welche Vorgänge die Verdichtung dominieren und ob dabei ein stabiles Komprimat entsteht, wird von vielen Faktoren beeinflusst. Dazu gehören beispielsweise die Verformungseigenschaften des Materials, die Partikelgröße und -form, die Höhe des aufgebrachten Drucks und die Dauer der Belastung.

3.2 Tablettenformen

In der Literatur und auf dem Arzneimittelmarkt findet sich eine Vielzahl unterschiedlicher Tablettenformen. Die Einteilung der verschiedenen Tabletten erfolgt meist nach ihrem Verwendungszweck.

Peroraltabletten werden eingenommen und geben den enthaltenen Wirkstoff im Gastrointestinaltrakt frei. Oraltabletten zur Anwendung im Mund- und Rachenraum werden im Mund zergehen gelassen oder gelutscht. Parenteraltabletten dienen zur Herstellung von Injektionslösungen oder werden als Implantationstabletten in den Körper eingesetzt. Extern anzuwendende Tabletten werden an der Körperoberfläche oder in Körperhöhlen appliziert und haben meist nur lokale Wirkung. Die Auswahl einer Tablettenform für ein Arzneimittel ist meist an den Anforderungen der weiteren Verarbeitung, des Therapieschemas oder gewünschter Freisetzungseigenschaften

orientiert, in selteneren Fällen auch an ästhetischen oder verkaufstechnischen Gesichtspunkten.

Tabletten können in den verschiedensten Geometrien hergestellt werden. Sie können Zylinder-, Würfel-, Stäbchen- oder Diskusform annehmen, aber auch annähernd kugelförmig sein, wie es bei bikonvexen Minitabletten der Fall ist. Besonders verbreitet sind runde Tabletten mit unterschiedlich stark bikonvex gewölbter Form. An dieser Stelle sollen kurz die Merkmale und Eigenschaften der zwei in dieser Arbeit untersuchten Geometrien verglichen werden.

Die einfachste Tablettengeometrie stellen biplane Tabletten dar. Zu ihrer Produktion wird das zu tablettierende Gut in einer runden Matrizenbohrung zwischen zwei flachen Stempeln komprimiert. Es resultiert ein zylinder- oder auch scheibenförmiges Komprimat. Bei bipanen Tabletten ist die Gesamthöhe der Tablette gleichzeitig ihre Steghöhe. Als Steg bezeichnet man die Mantelfläche des Zylinders, die bei der Kompression in Kontakt mit der Matrizenwand steht.

Tabletten dieser Geometrie sind weit verbreitet, obwohl ihre Anwendbarkeit begrenzt ist. So zeigen sie hohe mechanische Abnutzungserscheinungen, die fast ausschließlich auf ihre rechtwinkligen Kanten zurückzuführen sind. Bei großen Tabletten können diese Kanten bei der Einnahme als unangenehm empfunden werden. Als Drageekerne oder zur Herstellung von Filmtabletten sind biplane Tabletten nicht geeignet, weil sie im rotierenden Dragierkessel kaum rollen, sondern auf einer Seite liegend abgeschliffen werden. Beim Einbringen der Überzugslösung kommt es zudem leicht zu einem Zusammenkleben der Tabletten an ihren flachen Ober- und Unterseiten. Für die Herstellung von überzogenen Arzneiformen sind gewölbte Tabletten besser geeignet.

Die Form von bikonvexen Tabletten kann als Zylinder beschrieben werden, der an beiden Seiten von Kugelkalotten begrenzt wird. Die Gesamthöhe einer bikonvexen Tablette setzt sich aus der Steghöhe und den Höhen der beiden Kugelkalotten zusammen. Der Radius der Kugelkalotte wird als Wölbungsradius r bezeichnet. Das Verhältnis des Wölbungsradius zum Durchmesser d der Tablette kann als Wölbungsgrad für die Beschreibung der Form bikonvexer Tabletten verwendet werden. Die Bezeichnungen der Wölbungsgrade und die entsprechenden Wölbungsradien sind nicht einheitlich definiert. In Tabelle 3.1 sind einige Bezeichnungen für gewölbte Tabletten aufgeführt.

Mit zunehmender Wölbung der Tabletten verläuft der Übergang von den an die Stempel angrenzenden Flächen zum Steg flacher, bis kaum noch eine Kante vorhanden ist. Die annähernd kugelförmigen Minitabletten sind mit einem Wölbungsradius von etwa $0,7 d$ als sehr stark gewölbte Tabletten einzuordnen.

Tabelle 3.1: Einteilung bikonvexer Tabletten anhand des Verhältnisses des Wölbungsradius r zum Tablettendurchmesser d , nach Ritschel / Bauer-Brandl [Ritschel, Bauer-Brandl, 2002]

Wölbungsradius r	Wölbungsgrad
2-3 d	leicht gewölbt
1,5 d	normal gewölbt
0,9 d	dragee-gewölbt
0,8 d	stark gewölbt
0,7 d	sehr stark gewölbt

Bei der Weiterverarbeitung im Dragierkessel und beim Überziehen mit Filmen zeigen bikonvexe Tabletten einen geringeren Abrieb und ein besseres Rollverhalten als biplane Tabletten.

Neben der Eignung zur Weiterverarbeitung der entstehenden Komprimatate können bei der Tablettierung mit flachem und unterschiedlich stark gewölbtem Stempelwerkzeug weitere Unterschiede beobachtet werden.

Seth und Münzel [Seth und Münzel, 1960] stellten bei ihren Untersuchungen an flachen und unterschiedlich stark gewölbten Tabletten, die aus gleichem Granulat, mit gleicher Masse, in der gleichen Maschine, bei gleichem Druck und gleich langer Presszeit hergestellt wurden, fest, dass plane Tabletten eine höhere Bruchfestigkeit und eine härtere Oberfläche besitzen. Da bei diesen Versuchen, um eine einheitliche Höhe der Komprimatate zu erreichen, kein einheitlicher Tablettendurchmesser für die verschiedenen Stempelgeometrien verwendet wurde, können diese Ergebnisse nur bedingt zum Vergleich mit anderen Untersuchungen herangezogen werden.

Sixsmith und McCluskey führten Untersuchungen zur Bewegung des Pulverbettes während der Tablettierung durch und konnten zeigen, dass mit zunehmender Tablettenwölbung die Unterschiede in der axialen Pulverbewegung zwischen Regionen in der Nähe der Matrizenwand und in der Mitte der Tablette zunehmen. Zudem findet bei gewölbten Tabletten eine stärkere radiale Bewegung des Pulverbettes von der Mitte nach außen statt [Sixsmith und McCluskey, 1980].

Auch die Oberflächehärte von Tabletten wird von der Stempelgeometrie beeinflusst. Die durchschnittliche Oberflächehärte wird mit zunehmender Wölbung geringer. Dabei nimmt jedoch die Oberflächehärte in den Randbereichen zu. Plane Presslinge besitzen in der Mitte die größte Oberflächehärte. Während es bei normal gewölbten Komprimataten kaum Unterschiede zwischen den äußeren Zonen und der Mitte gibt, ist bei stark und sehr stark gewölbten Tabletten die Oberflächehärte in den Randbereichen

am höchsten. Der relative Anstieg der Oberflächenhärte in den äußeren Regionen der Tablette mit zunehmender Wölbung wird als Folge einer stärkeren Verdichtung des Pulvers in diesen Bereichen angesehen. Die deutlichen Unterschiede in der Verteilung der Oberflächenhärte zwischen flachen und gewölbten Tabletten werden auf wölbungsabhängige Änderungen der Pressdruckverteilung innerhalb der Tablette zurückgeführt [Ridgway et al., 1970; Aulton und Tebby, 1975; Aulton 1981 a, b].

Im Gegensatz zu Flüssigkeiten oder Gasen breitet sich der aufgebrachte Druck in einem komprimierten Pulverbett nicht gleichmäßig über das eingeschlossene Volumen aus. In Abhängigkeit von der Form der verwendeten Stempel, der Höhe des Komprimates und der Höhe des aufgebrachten Druckes, entstehen Regionen mit höheren und niedrigeren lokalen Drücken und daraus resultierend Zonen mit unterschiedlicher Verdichtung des Materials. So ist bei Verwendung einer Exzentertablettiermaschine der am Unterstempel auftretende Druck aufgrund der Reibung innerhalb des Pressgutes und zwischen Pressgut und Matrizenwand geringer, als der am Oberstempel aufgebrachte Druck.

In der Vergangenheit wurde mit unterschiedlichen Methoden versucht, Hinweise auf die Druck- und Dichteverteilung, die während der Kompression innerhalb der Tablette vorliegt, zu gewinnen.

Macleod und Marshall untersuchten die Dichteverteilung von biplanen Tabletten aus Urandioxid durch Bestimmung der lokal auftretenden β -Strahlung und stellten fest, dass eine Zone höherer Verdichtung sich axial durch die Mitte der Tabletten ausbreitet, während eine weitere in den Randbereichen der Tablette auftritt. Während die peripher gelegenen Bereiche eine Abnahme der Verdichtung mit zunehmender Entfernung zum druckausübenden Stempel zeigen, wird die höchste Verdichtung der in der Mitte gelegenen Zone in der unteren Hälfte des Komprimates in der Nähe des nicht bewegten Unterstempels gebildet [Macleod und Marshall, 1977]. Diese Ergebnisse passen zu jenen, die Train durch Ableitung des lokalen Verdichtungsgrades aus den Höhenunterschieden von vor der Verdichtung gleich hoch eingefüllten, gefärbten Pulverschichten gewonnen hat. [Train, 1956].

Jacob und Hüttenrauch beschäftigten sich mit der Abhängigkeit der Pressdruckverteilung vom Wölbungsgrad konvexer Komprimata. Sie konnten anhand von Änderungen des Kristallinitätsgrades von Cellulosepulver zeigen, dass die Druckverteilung innerhalb der Tabletten mit zunehmender Wölbung bei mittelstark gewölbten Tabletten zunächst gleichmäßiger wird, bevor die Inhomogenität bei stark gewölbten Tabletten ihr Maximum erreicht [Jacob und Hüttenrauch, 1982]. Bei Filbry und Mielck finden sich ähnliche Ergebnisse, die auf die Bestimmung des druckabhängigen Aktivitätsverlustes von Chymotrypsin zurückgehen. Sie stellen ein Minimum der mittleren Druckbelastung und der Inhomogenität der Druckverteilung bei einem Verhältnis des Wölbungsradius zum Tablettendurchmesser von etwa 1:1 fest [Filbry und Mielck, 1985]. Mit steigender

Wölbung steigt bei konvexen Tabletten die Druckbelastung der Kanten, nachdem sie zunächst ein Minimum durchläuft, bis auf Werte, die deutlich oberhalb der bei planen Tabletten beobachteten an. Auffällig ist, dass bei stark gewölbten Tabletten im Gegensatz zu planen Komprimaten die Druckwirkung an der unteren Kante höher ist, als an der oberen. Außerdem zeigen stark gewölbte Komprimata in ihrem Zentrum das Auftreten geringerer Drücke, als jeweils in der Mitte der Ober- und Unterseite.

Mechtersheimer und Sucker untersuchten unter anderem den Einfluss gewölbter Stempel auf den an der Matrizenwand auftretenden Druck, der als Maß für die radiale Druckausbreitung in einem Pressgut angesehen werden kann. Sie beschreiben, dass bei der Produktion von gewölbten Tabletten höhere Drücke an der Matrizenwand auftreten, als bei der Herstellung von planen Tabletten, und zeigen gleichzeitig mittels einem in das Tablettiergut eingebrachten Farbstoff, dass die Stegbereiche und Kanten bikonvexer Tabletten stärker verfärbt und damit stärker belastet wurden, als dies bei planen Tabletten der Fall war [Mechtersheimer und Sucker, 1986].

3.3 Mathematische Beschreibung der Verdichtung

Das Fortschreiten der Verdichtung eines Haufwerkes kann anhand der während der Tablettierung aufgezeichneten Daten beobachtet werden. Bei den aufgezeichneten Variablen handelt es sich meist um die Bewegung der Stempel und die an den Stempeln auftretenden Kräfte. Weitere Variablen, die zur Auswertung aufgezeichnet werden, sind beispielsweise die Matrizenwandreibung, die Ausstoßkraft oder auftretende Temperaturveränderungen. Die Aufzeichnung dieser Daten während der Tablettierung soll dazu dienen, den Ablauf der Tablettierung genauer zu analysieren. Zur Beschreibung der Verläufe des Pressdruckes mit der Porosität des Haufwerkes während der Verdichtung wurden in der Vergangenheit Funktionen entwickelt, die die Bestimmung der Verformungseigenschaften des komprimierten Materials ermöglichen sollen. Übersichten über eine Vielzahl der eingesetzten Funktionen finden sich bei Celik [Celik, 1992] und Kawakita und Lüdde [Kawakita und Lüdde, 1969]. Diese dienen zunächst zur Beschreibung von Zusammenhängen zwischen den maximal auftretenden Pressdrücken und den resultierenden Porositäten nach Entspannung der Tabletten. Mit Weiterentwicklung der Messtechnik wurden diese Funktionen auch auf Kraft/Weg-Messwertpaare angewandt, die aus dem Verlauf einer einzigen Verdichtung stammen, womit sich jedoch der Informationsgehalt der Parameter der Funktionen wesentlich verändert.

3.3.1 Porositätsfunktion nach Heckel

Die am häufigsten zur Beschreibung der Tablettierung pharmazeutischer Materialien gebrauchte Gleichung ist die Porositätsfunktion nach Heckel. Sie beschreibt die Abhän-

gigkeit der Porosität des Pressgutes vom aufgebrachtten Pressdruck in einer Geradengleichung unter der Annahme, dass die Reduktion der Porosität einer Kinetik 1. Ordnung folgt [Heckel, 1961 a und b].

$$-\ln \varepsilon = \ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = K \cdot P + \ln\left(\frac{1}{1-D_0}\right) + B$$

ε Porosität

D relative Dichte des Haufwerkes während bzw. nach der Verdichtung

D_0 relative Dichte des Haufwerkes vor der Verdichtung

P Druck während der Verdichtung bzw. Maximaldruck der Verdichtung

K, B Konstanten

Die Gleichung kann zu

$$-\ln \varepsilon = \ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = K \cdot P + A$$

vereinfacht werden.

Die Konstante K steht für die Steigung im linearen Teil des Porositäts-Druck-Verlaufes. Sie wird als Maß für die Verformung des komprimierten Materials angesehen. Eine höhere Steigung deutet auf eine höhere Plastizität des Materials hin, während eine geringe Steigung mit einem hohen Maß an Fragmentation in Verbindung gebracht wird [Iloanusi und Schwartz, 1998; Duberg und Nyström, 1982]. Heckel gibt folgenden Zusammenhang zwischen K und der Fließspannung σ des Materials an:

$$K \cong \frac{1}{3 \cdot \sigma}$$

Der Kehrwert der Konstanten K wird auch als Fließdruck P_Y bezeichnet [Hersey und Rees, 1971; Paronen und Ilkka, 1996].

$$P_Y = \frac{1}{K}$$

Die von Heckel aufgestellte Geradengleichung gilt nicht bei sehr niedrigen Drücken, sondern erst, wenn die Verdichtung in die Phase der Verformung eingetreten ist. Die Konstante A ist der Ordinatenabschnitt der Geraden und steht für die Vorgänge, die vor Erreichen des linearen Bereiches der Kompression ablaufen. Der in der Konstanten A enthaltene Ausdruck

$$\ln\left(\frac{1}{1-D_0}\right)$$

beschreibt die Porosität des Pulvers in der Matrize vor der Verdichtung. Die Konstante B dient als Beschreibung für die Neuorientierung der Partikel in der Matrize zu Beginn der Verdichtung, wenn noch keine Verformung stattfindet.

Die von Heckel entwickelte Funktion kann entweder auf die unter Kompression, at pressure, gemessene Porosität oder auf die nach Entlastung und vollständiger elastischer Rückdehnung, bei zero pressure, vorliegende Porosität angewandt werden. In die während der Verdichtung aufgenommenen Daten geht auch der elastische Anteil der Verformung mit ein, so dass eine niedrige Fließspannung des Materials resultieren würde [Krycer et al., 1982]. Paronen nutzte at pressure und zero pressure Daten, um die elastische Rückdehnung von Tabletten zu untersuchen. Er stellt fest, dass der Verlauf des Heckel Plots während der Dekompressionsphase zur Beschreibung der schnellen elastischen Rückdehnung geeignet ist [Paronen, 1986].

Die Anwendung der Porositätsfunktion ist nicht ohne Einschränkungen möglich [Rue und Rees, 1978; Sonnergaard, 1999]. Die für ein Material bestimmten Heckelparameter können sich in Abhängigkeit von den Versuchsbedingungen ändern. So haben die Partikelgrößenverteilung, die Tablettiergeschwindigkeit, die Kontaktzeit, der Einsatz von Schmiermitteln und das verwendete Presswerkzeug Einfluss auf die Heckelparameter. Vergleichende Untersuchungen zu den Tablettiereigenschaften verschiedener Pressgüter sollten nur unter gleichen Versuchsbedingungen durchgeführt werden. Belda und Mielck konnten zeigen, dass Änderungen der Tablettierbedingungen die Genauigkeit der bestimmten Heckelparameter beeinflussen [Belda und Mielck, 1999].

3.3.2 Modifizierte Weibull-Funktion

Da vorherig überwiegend Funktionen zur Beschreibung von Druck-Weg-Diagrammen erarbeitet wurden, diese aber zur vollständigen Erfassung zeitabhängiger Vorgänge wie der plastischen Verformung nicht geeignet sind, beschäftigte sich Dietrich [Dietrich 1983] mit der mathematischen Beschreibung von Druck-Zeit-Verläufen. Während die Weibull-Funktion zur Beschreibung linksschiefer statistischer Verteilungen dient, ist bei Tablettierung mit einer Exzentertablettiermaschine bei den im Laufe der Kompression aufgezeichneten Druck-Zeit-Kurven das Maximum nach rechts verschoben. Je größer die Verschiebung des Maximums nach rechts, desto höher der Anteil an bleibender Verformung bei der Verdichtung einer Substanz. Dietrich stellte fest, dass der an der Ordinate gespiegelte Druck-Zeit-Verlauf durch Einfügung eines weiteren Parameters in die Weibull-Funktion mit dieser beschrieben werden kann. Er gibt für die von ihm verwendete Funktion die folgende Form an.

$$P(t) = \frac{\gamma}{\beta} \left(\frac{t}{\beta} \right)^{\gamma - \alpha} \cdot e^{-\left(\frac{t}{\beta} \right)^{\gamma}}$$

$P(t)$ Druck zum Zeitpunkt t

t Zeit

α, β, γ Parameter

Der Parameter α wurde von Dietrich zur besseren Anpassung der Weibull-Funktion an die Messwerte eingefügt. β beschreibt die Breite der Kurve und die zeitliche Lage des Druckmaximums. γ beschreibt Form und Schiefe des Druck-Zeit-Verlaufes und gestattet Aussagen über die Verformungseigenschaften der verdichteten Substanz. Je kleiner der für γ gefundene Wert, desto asymmetrischer der Kurvenverlauf und desto höher der Anteil irreversibler Verformung [Dietrich und Mielck, 1984].

Konkel erreichte durch weitere Modifikationen, dass ein Spiegeln der aufgezeichneten Druck-Zeit-Kurve an der Ordinate nicht mehr erforderlich ist. Zudem verzichtete er auf den Parameter α , da dieser zu keiner wesentlichen Verbesserung der Anpassung führte [Konkel, 1995]. Daraus ergab sich die folgende Gleichung:

$$P(t) = P_{max} \cdot \left(\frac{t_{end} - t}{t_{end} - t_{max}} \right)^{\gamma} \cdot e^{-\left(\frac{t_{end} - t}{t_{end} - t_{max}} \right)^{\gamma}}$$

$P(t)$ Druck zum Zeitpunkt t

t Zeit

P_{max} maximaler Druck

t_{end} Ende der Kontaktzeit

t_{max} Zeit des Druckmaximums

γ Parameter

Für die Bestimmung des Parameters β wird die folgende Formel eingesetzt.

$$\beta = \frac{t_{end} - t_{max}}{t_{end} - t_{anf}} \cdot 100$$

t_{anf} Beginn der Kontaktzeit

Die Kontaktzeit wird durch einen Mindestdruck am Oberstempel definiert.

Haaks [Haaks, 1988] stellte fest, dass auch die Symmetrie der an die Druck-Zeit-Daten angepassten Kurve einen Einfluss auf den Parameter β besitzt und β so zur Beschreibung des elastischen Anteils der Verdichtung genutzt werden kann. Je höher β , desto

größer ist der elastische Anteil. Hohe γ -Werte können ebenfalls auf ein hohes Maß an elastischer Verformung hinweisen. Haaks führte zur übersichtlichen Darstellung der Verdichtungscharakteristik die Darstellung der Parameter β und γ in β/γ -Diagrammen ein.

Mielck und Stark [Mielck und Stark, 1995] untersuchten das Verdichtungsverhalten von Mischungen pharmazeutischer Hilfsstoffe mit unterschiedlichen Verformungseigenschaften und konnten feststellen, dass die Parameter der modifizierten Weibull-Funktion zur Feststellung des dominierenden Verformungsverhaltens geeignet sind.

3.3.3 Beschreibung der mechanischen Festigkeit von Tabletten

Die ausreichende mechanische Festigkeit von Tabletten ist wichtig für ihre maschinelle Weiterverarbeitung und Verpackung, den Transport, die Lagerung und nicht zuletzt die Anwendung durch den Patienten. Da bei diesen Vorgängen unterschiedliche Formen der Belastung auf die Komprimat einwirken, wurde mit der Zeit eine Vielzahl möglicher Testmethoden entwickelt. Als Beispiele seien der Roll- und Schüttelverschleiß, auch als Friabilität bezeichnet, die Druckfestigkeit, die Biegefestigkeit und die Bestimmung der Oberflächenhärte genannt.

Die wohl am häufigsten eingesetzte Methode ist die Bestimmung der radialen Druckfestigkeit. Diese wird häufig auch als Bruchfestigkeit oder crushing strength bezeichnet. Hierbei wird die Tablette einer zunehmenden radialen Belastung ausgesetzt. Angegeben wird die Kraft in N, bei der die Tablette zerbricht.

Vergleiche von Tabletten unterschiedlicher Dimensionen sind mit den erhaltenen Werten jedoch nicht möglich. Weder Masse und Durchmesser noch die Geometrie fließen in die Druckfestigkeit ein.

Newton und Fell [Fell und Newton, 1968; Fell und Newton, 1970a und b] entwickelten eine Gleichung zur Berechnung der sogenannten tensile strength, die - zunächst nur für biplane Tabletten – den Vergleich der Tablettenfestigkeit bei unterschiedlichen Tablettendimensionen ermöglicht.

$$\sigma_0 = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot h \cdot d}$$

σ_0	maximale tensile strength
F	Druckfestigkeit
h	Höhe der Tablette
d	Durchmesser der Tablette

Die Gleichung beruht auf der Annahme, dass die Tablette einer Zugbelastung ausgesetzt ist, die senkrecht zur aufgebrachten Kraft auftritt. Hierzu darf die Belastung der Tablette

nicht als Linienbelastung erfolgen, sondern es muss eine Flächenbelastung gewährleistet sein. Weiche Tabletten unterliegen unter Belastung einer Verformung, die eine Flächenbelastung zur Folge hat, bei harten Tabletten kann dies durch Einbringen eines verformbaren Materials zwischen die Tablette und die Backen des Druckfestigkeitstesters erreicht werden.

Zur Anwendbarkeit der Gleichung muss außerdem der Bruch der Tablette so erfolgen, dass sie in zwei etwa gleich große Teile gespalten wird, da nur so die innerhalb der Tablette auftretende Zugbelastung berechnet werden kann. Werden diese Bedingungen erfüllt, ist die aus der Druckfestigkeit berechnete tensile strength zur Charakterisierung von Tabletten unterschiedlicher Dimensionen geeignet [Fell und Newton, 1970b; Newton et al., 1971].

Die tensile strength bikonvexer Tabletten kann nicht direkt aus der Druckfestigkeit berechnet werden, da auf die Kalotten keine direkte Belastung erfolgt, diese aber dennoch Anteil an der Festigkeit der Tabletten haben. Die Modifizierung der Gleichung durch Austauschen des Ausdruckes $h \cdot d$, welcher der Querschnittsfläche einer biplanen Tablette entspricht, gegen die Querschnittsfläche des bikonvexen Komprimates wurde von Esezobo und Pilpel eingesetzt [Esezobo und Pilpel, 1975]. Die in der Tablette auftretende Zugbelastung könnte bei diesem Vorgehen nur unter der Annahme berechnet werden, dass eine gleichmäßige Stressverteilung über den gesamten Tablettenquerschnitt vorläge. Diese Bedingung kann aber nicht erfüllt werden.

Newton et al. bestimmten für stark gewölbte Tabletten empirisch eine scheinbare tensile strength basierend auf der tensile strength planer Tabletten gleichen Materials. Sie setzten dafür voraus, dass eine gewölbte Tablette die gleiche tensile strength aufweist wie eine plane Tablette und dass zwischen der tensile strength und dem zur Herstellung der Tabletten nötigen Pressdruck eine direkte Proportionalität vorliegt [Newton et al., 1972].

Pitt et al. untersuchten photoelastisch die Stressverteilung in bikonvexen Tabletten unterschiedlicher Wölbung und führten zur Berechnung der tensile strength einen Stress-Faktor ein [Pitt et al., 1988].

$$\sigma_t = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot d \cdot s} \cdot I_{\max}$$

σ_t maximale tensile strength

F Druckfestigkeit

s Steghöhe der Tablette

d Durchmesser der Tablette

I_{\max} Stress-Faktor

Außerdem bestimmten sie experimentell Vergleichsfaktoren für verschiedene Tablettengeometrien zur Berechnung der tensile strength auf Basis der von ihnen als material tensile strength definierten tensile strength einer planen Tablette mit einem Verhältnis von Höhe zu Durchmesser von 0,2. Die resultierende Gleichung ist gültig für Tabletten mit Wölbungsradien von bis zu $1,43 d$ und einem Verhältnis der Steghöhe s zum Durchmesser von bis zu 0,3.

$$\sigma_t = \frac{10 \cdot F}{\pi \cdot d^2 \cdot v}$$

σ_t	maximale tensile strength
F	Druckfestigkeit
d	Durchmesser der Tablette
v	Vergleichsfaktor

In den Vergleichsfaktor v gehen die Gesamthöhe der Tablette, der Durchmesser und die Steghöhe nach folgender Formel ein:

$$v = 2,84 \cdot \frac{h}{d} - 0,126 \cdot \frac{h}{s} + 3,15 \cdot \frac{s}{d} + 0,01$$

v	Vergleichsfaktor
h	Gesamthöhe der Tablette
s	Steghöhe der Tablette
d	Durchmesser der Tablette

Untersuchungen an bikonvexen Tabletten aus Acetylsalicylsäure zeigten, dass ab einem Verhältnis der Steghöhe zum Durchmesser von mehr als 0,2 die tensile strength unabhängig vom Wölbungsradius ist. Dies wurde darauf zurückgeführt, dass mit zunehmender Steghöhe das Volumen des zylindrischen Mittelteils der Tablette steigt und dieser Teil die Eigenschaften der Tablette dominiert [Pitt et al., 1989; Pitt et al., 1991].

4 Materialien

4.1 Auswahl der Materialien

Für die Zusammensetzung des zu tablettierenden Pulvers stehen grundsätzlich zwei Möglichkeiten zur Verfügung. Zunächst sollte ein Pulver aus zwei unterschiedlichen Materialien, die mikroskopisch gut unterscheidbar sind, verwendet werden. Diese Überlegungen wurden aber verworfen, da unterschiedliche Materialien unterschiedliche Verformungseigenschaften aufweisen können, so dass Beobachtungen, die an der untergemischten kleineren Fraktion gemacht werden, nicht als Struktur des restlichen Formlings angesehen werden können. Die Verwendung eines Pulvers aus zwei Komponenten desselben Materials wurde deshalb als vorteilhaft angesehen. Hierbei sollten wenige Partikel mittels eines Farbstoffes markiert werden. Die Belegung der Partikel mit dem Farbstoff sollte so erfolgen, dass die markierten Partikel sich möglichst wenig von den nicht markierten unterscheiden, damit weder ein verändertes Verhalten während der Kompression noch Änderungen des Fließverhaltens, welche Entmischungen fördern könnten, auftreten.

Als zu komprimierendes Material und als Farbstoff mussten Stoffe gefunden werden, die für die vorgesehene Form der Stabilisierung der Komprimat geeignet sind. Die Polymereinbettung sollte durch Polymerisation eines flüssigen Monomers erfolgen. Die Formlinge dürfen sich im flüssigen Monomer nicht auflösen oder quellen, da sonst die Zielstrukturen zerstört werden würden. Zudem musste eine ausreichende Benetzbarkeit des Formlings durch das Monomer gegeben sein, damit die Flüssigkeit in die Poren der Tabletten eindringen kann und auch die inneren Strukturen verfestigt werden. Der Farbstoff darf während der Einbettung nicht im Monomer gelöst oder durch chemische Reaktionen entfärbt werden.

Da die Untersuchungen an Tabletten mit Durchmessern von 5 mm, 3 mm, 2 mm und 1,5 mm durchgeführt werden sollten, wurde für das Pressmaterial eine mittlere Partikelgröße von etwa 50 μm angestrebt, damit auch bei den kleinsten Tabletten ein günstiges Verhältnis zwischen Partikelgröße und Tablettendurchmesser besteht, um die Partikelschicht in Oberflächennähe und Partikel mit Lage im Inneren des Formlings gezielt betrachten zu können.

4.2 Avicel PH 101

Avicel PH 101 ist eine mikrokristalline Cellulose, mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von etwa 50 μm . Es handelt sich um ein Polysaccharid, welches aus $\beta(1,4)$ -

glycosidisch verknüpften D-Glucoseeinheiten aufgebaut ist. Seine Herstellung erfolgt durch saure Hydrolyse von Rohcellulosen und anschließende Sprühtrocknung. Durch diese Behandlung werden ein Polymerisationsgrad von etwa 200 bis 300 und eine Verringerung der amorphen Anteile erreicht. Das Pulver besitzt eine relativ schlechte Fließfähigkeit, diese kann jedoch durch einen Zusatz von hochdisperssem Siliciumdioxid verbessert werden. Anwendung findet es vor allem als Binde- und Füllmittel, besonders für die Direkttablettierung, aber auch als Zerfallsbeschleuniger.

Avicel PH 101 wurde als Pressmaterial ausgewählt, da dieses Material bei der Herstellung von Tabletten weit verbreitet ist und seine Eigenschaften bekannt sind. Mikrokristalline Cellulose ist weitgehend inert und in vielen Lösungsmitteln unlöslich, was für das Versuchsvorhaben als besonders positiv angesehen wird. Außerdem zeichnet sie sich durch eine hohe Plastizität aus.

Verwendet wurde Avicel PH 101 von der Firma FMC Biopolymers, Irland, mit der Chargenbezeichnung 6113C.

4.3 Indigocarmin

Indigocarmin ist ein gut wasserlösliches Natriumsalz der Indigodisulfonsäure. Schon geringe Konzentrationen in wässriger Lösung ergeben eine intensive blaue Farbe. Als Farbstoff für die Herstellung des markierten Pulveranteils wurde Indigocarmin ausgewählt, da es in lipophilen Flüssigkeiten, wie dem für die Einbettung der Tabletten vorgesehenen Monomer Methylmethacrylat, nicht löslich ist und durch seine Löslichkeit in Wasser die Färbung des zu markierenden Pulveranteils durch Sprühtrocknung zulässt.

Das eingesetzte Indigocarmin stammt von der Firma Merck KGaA, Darmstadt (Chargenbezeichnung K29807624 335).

4.4 Aerosil 200

Bei Aerosil 200 handelt es sich um ein hochdisperses Siliciumdioxid. Das bläulich-weiße, amorphe Pulver besitzt eine sehr geringe Schüttdichte und eine große spezifische Oberfläche. Es ist in allen Flüssigkeiten mit Ausnahme starker Laugen unlöslich. Eingesetzt wird es zur Fließverbesserung pulverförmiger Stoffe, als Adsorptionsmittel, sowie als Gelbildner zur Viskositätserhöhung in flüssigen und halbfesten Arzneiformen. Die Kennzahl steht für die spezifische Oberfläche der Substanz in m^2/g .

Verwendet wurde Aerosil 200 von der Degussa AG, Frankfurt, mit der Chargenbezeichnung 1238.

4.5 Magnesiumstearat

Magnesiumstearat ist ein Gemisch der Magnesiumsalze mehrerer Fettsäuren, hauptsächlich der Ölsäure, Palmitinsäure und Stearinsäure, mit unterschiedlichen Hydratationsgraden. Das Pulver ist weiß, sehr leicht, in Wasser unlöslich und hinterlässt ein fettiges Gefühl auf der Haut.

Eingesetzt wird es hauptsächlich als Schmier- und Formentrennmittel für die Tablettierung und Kapselabfüllung, aber auch zur Verbesserung der Gleit- und Deckfähigkeit in Pudern, sowie in Salben als konsistenzerhöhender Zusatz in der lipophilen Phase.

Das für diese Arbeit verwendete Magnesiumstearat wurde von der Firma Riedel-de Haën, Seelze, unter der Chargenbezeichnung 92550 bezogen.

5 Methoden

5.1 Herstellung und Untersuchung der Pulvermischung

5.1.1 Herstellung des markierten Pulveranteils

Die Markierung eines Teils der mikrokristallinen Cellulose mit dem ausgewählten Farbstoff Indigocarmin erfolgte durch Sprühtrocknung einer Suspension von Avicel PH 101 in der wässrigen Lösung des Farbstoffes. Die Sprühtrocknung wurde mit einer Zerstäubungstrocknungsanlage Minor der Firma Niro Atomizer [G35] durchgeführt. Das zu trocknende Gut wird bei diesem Gerätetyp in einem Druckluftstrom von einer rotierenden Scheibe in die Sprühkammer geschleudert.

Die verwendete Suspension setzte sich wie in Tabelle 5.1 angegeben zusammen.

Tabelle 5.1: Zusammensetzung der Sprühsuspension

Komponente	Massenanteil in %	Einwaage in g
Indigocarmin	0,4	4,0
Avicel PH 101	5,0	50,0
Demineralisiertes Wasser	94,6	946,0

Die Substanzen wurden in ein Becherglas eingewogen [G6] und mit einem Magnetrührer [G17] suspendiert. Um eine Sedimentation zu vermeiden, wurde die Suspension während der Sprühtrocknung weiter mit dem Rührer bewegt. Die Förderung der Suspension vom Becherglas zur Sprühscheibe erfolgte mittels einer Schlauchpumpe [G25].

Die Sprühtrocknung wurde unter den in Tabelle 5.2 angeführten Bedingungen durchgeführt.

Tabelle 5.2: Bedingungen der Sprühtrocknung

Druckluft	3,2 kg / cm ²
Fördergeschwindigkeit	69 ml / min
Eingangstemperatur	etwa 180 ° C
Ausgangstemperatur	etwa 115 ° C

Das erhaltene Produkt (Abbildung 5.1) besteht aus gefärbten Cellulosefasern und Agglomeraten aus etwa 5 µm großen Farbstoffkügelchen, die offenbar entstehen, wenn fein versprühte Tröpfchen der Farbstofflösung verdampfen, die keine Cellulosefasern enthalten.

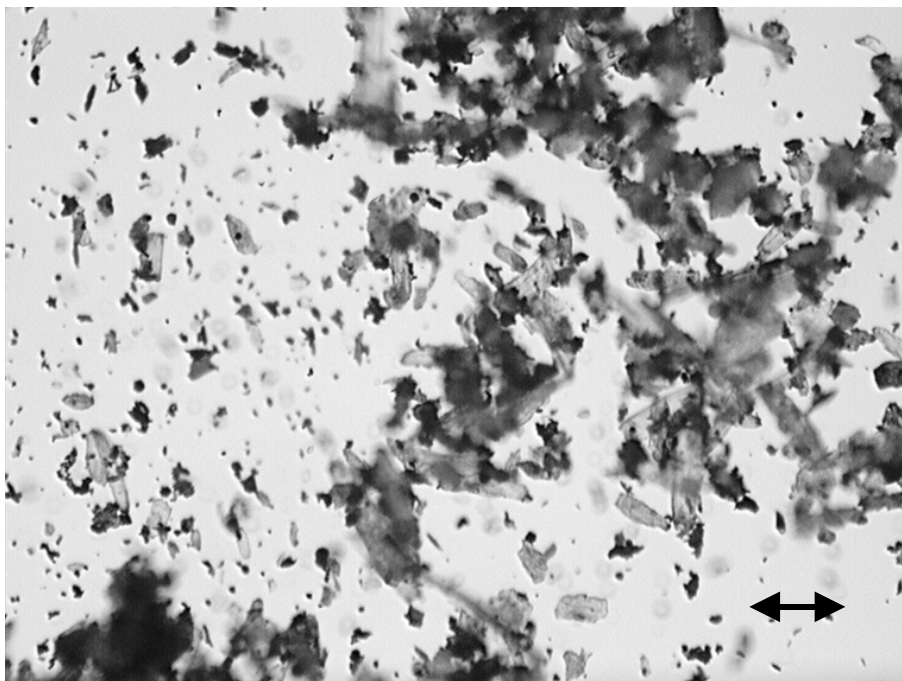


Abbildung 5.1: lichtmikroskopische Aufnahme des Sprühtrocknungsproduktes, der eingefügte Balken entspricht 100 µm

Entgegen den Erwartungen zeigen die Cellulosefasern des Produktes keine Schicht aus Farbstoff um einen helleren Kern, sondern jede Faser weist für sich eine gleichmäßige Färbung auf. Farbunterschiede zwischen den Fasern kommen vor, sind aber nicht stark ausgeprägt. Anscheinend dringt die Farbstofflösung in die amorphen Anteile der Cellulose ein und hinterlässt dort nach der Trocknung den gleichmäßig verteilten Farbstoff.

Die kleinen nur aus Farbstoff bestehenden Partikel müssen aus dem Produkt entfernt werden, da sie die spätere Auswertung der Dünnschnitte stören würden. Die Entfernung erfolgte mit einem Luftstrahlsieb [G2, G3] mit einer Maschenweite von 32 µm. Das Sprühtrocknungsprodukt wurde in Portionen von etwa 10 g auf das Sieb aufgebracht und etwa 60 Sekunden mit dem Luftstrahl behandelt. Danach wurde der Siebdurchgang verworfen, während der auf dem Sieb verbleibende Rückstand gesammelt und vor der weiteren Verwendung durch ein Sieb der Maschenweite 100 µm [G16] gegeben wurde. Abbildung 5.2 zeigt das Produkt nach der Entfernung des Feinanteils.

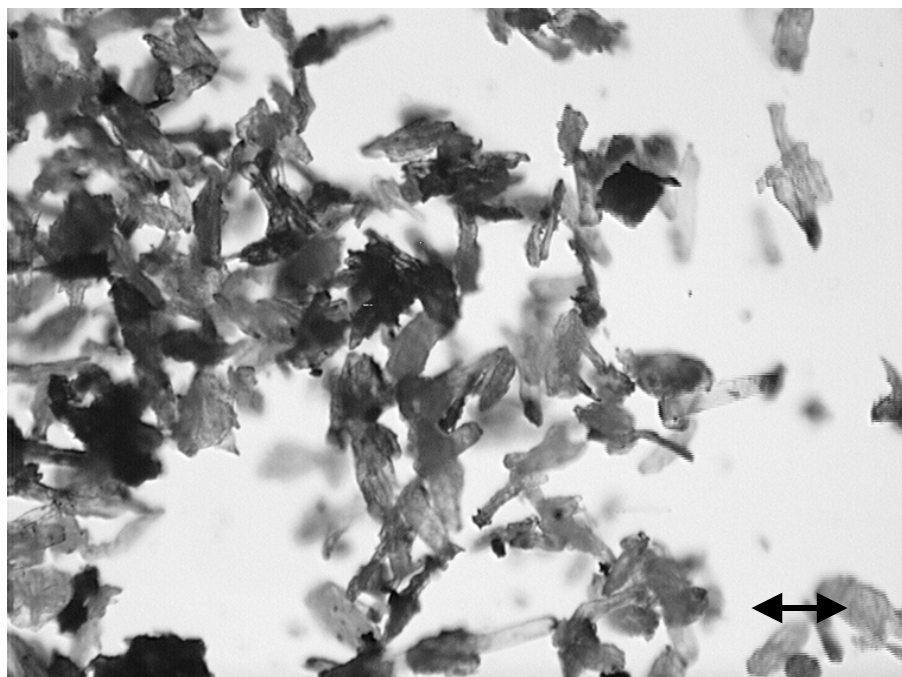


Abbildung 5.2: lichtmikroskopische Aufnahme des Sprühtrocknungsproduktes nach Abtrennung des Feinanteils, der eingefügte Balken entspricht 100 μm

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen [G23] des markierten (Abbildung 5.3 und 5.5) und des unbehandelten (Abbildung 5.4 und 5.6) Materials zeigen, dass es durch die Färbung zu keinen auffälligen Änderungen der Struktur der Cellulosefasern gekommen ist, die zu Problemen bei der Herstellung einer homogenen Mischung aus gefärbtem und nicht gefärbtem Material oder zu einem veränderten Verhalten bei der Tablettierung führen könnten.

Es wurden keine Untersuchungen zum Fließverhalten des markierten Materials durchgeführt, da dazu mehrere hundert Gramm nötig gewesen wäre, die Ausbeute der Herstellung des Materials aber bei lediglich 50 % der in der Sprühsuspension eingesetzten Menge an Avicel PH 101 lag.

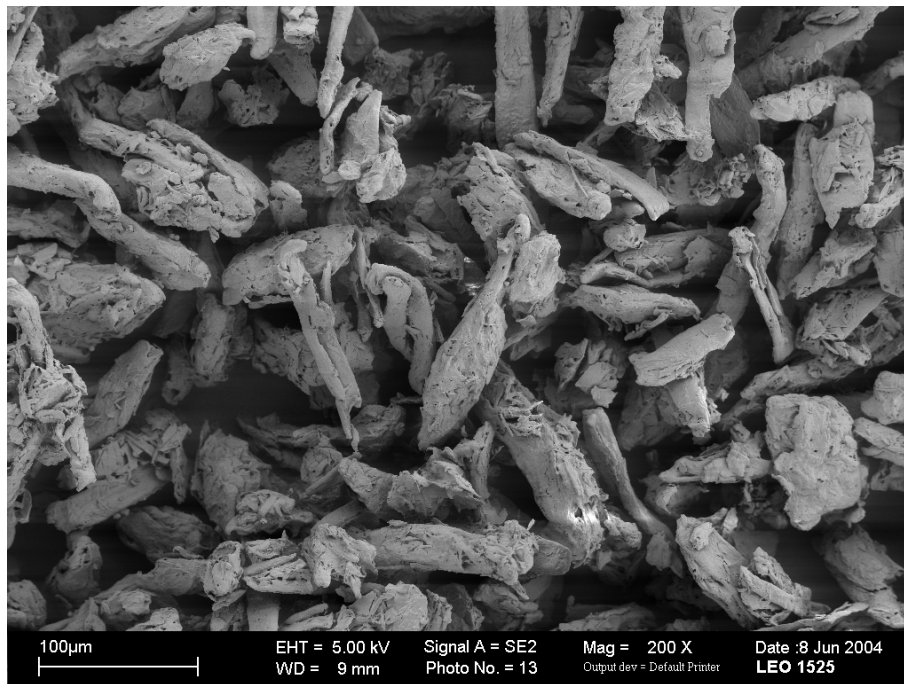


Abbildung 5.3: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme des gefärbten Produktes in 200-facher Vergrößerung

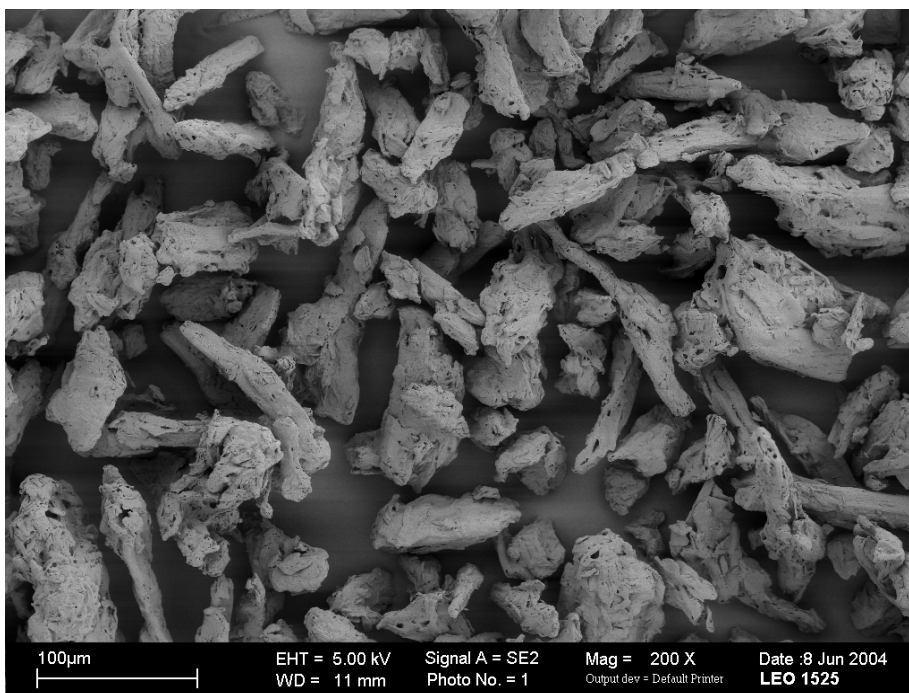


Abbildung 5.4: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von unbehandeltem Avicel PH 101 in 200-facher Vergrößerung

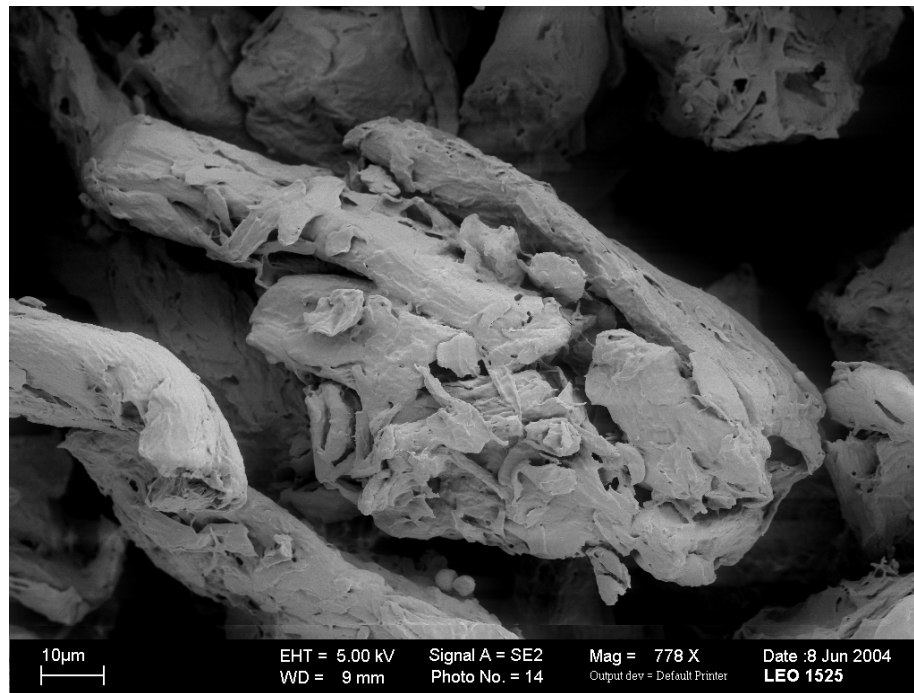


Abbildung 5.5: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme des gefärbten Produktes in 778-facher Vergrößerung

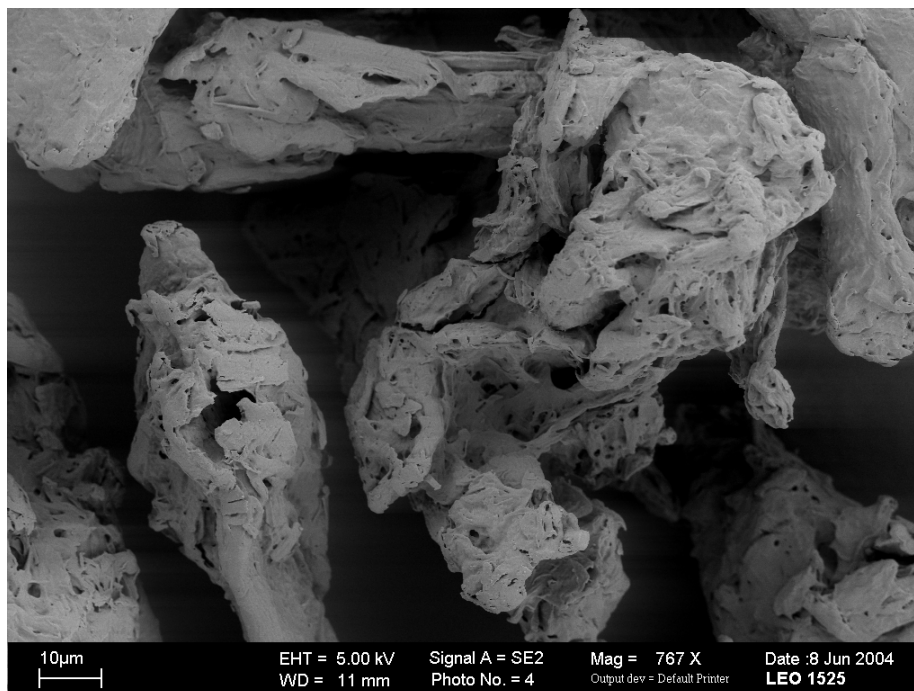


Abbildung 5.6: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von unbehandeltem Avicel PH 101 in 767-facher Vergrößerung

5.1.2 Zusammensetzung der Pulvermischung

Die verwendete Pulvermischung setzt sich wie in Tabelle 5.3 angegeben zusammen.

Tabelle 5.3: Zusammensetzung der Pulvermischung in Massenanteilen und entsprechende Einwaagen in g

Komponente	Anteil % m/m	Einwaage in g
Markierter Anteil nach 5.1.1	1	3,0
Aerosil 200	0,5	1,5
Avicel PH 101	98,5	294,5

Die Hauptkomponente der Mischung, Avicel PH 101, wurde, um Unterschiede zum markierten Pulveranteil zu vermeiden, ebenfalls durch ein Sieb [G16] mit einer Maschenweite von 100 μm gegeben und der Feinanteil mit dem Luftstrahlsieb, wie unter 5.1.1 für den gefärbten Anteil beschrieben, entfernt.

5.1.3 Mischen

Für die Herstellung der Pulvermischung wurde ein Turbula-Mischer [G26] verwendet. Bei diesem Gerätetyp, einem Schleudermischer, wird die Durchmischung des enthaltenen Gutes durch eine mechanisch vorgegebene dreidimensionale Bewegung des Gefäßes mit wechselnder Richtung und Beschleunigung erreicht. Dieses Mischverfahren ist schonend, Veränderungen der Partikelgrößenverteilung sind nicht zu erwarten. Die Geschwindigkeit des Gerätes ist in Stufen wählbar und wurde auf 40 Umdrehungen pro Minute eingestellt.

Die einzelnen Komponenten für 300 g der Mischung wurden abgewogen [G5, G6] und in das zum Gerät gehörende Mischgefäß mit einem Volumen von 2,4 l gegeben. Nach einer Mischzeit von 10 min wurde die Mischung durch ein Sieb [G16] mit einer Maschenweite von 100 μm gegeben und danach für weitere 10 min gemischt.

Vor der weiteren Verwendung für die Untersuchungen der Pulvereigenschaften und die Tablettierversuche wurde die Pulvermischung für mindestens 48 Stunden bei einer Temperatur von $22 \pm 1^\circ \text{C}$ und $50 \pm 2\%$ relativer Feuchte [G14] in offenen Gefäßen gelagert.

5.1.4 Partikelgrößenverteilungen

Um die Mischung genauer zu charakterisieren wurden die Partikelgrößenverteilungen der Mischung, des markierten Anteils nach 5.1.1 und der eingesetzten mikrokristallinen

Cellulose mittels Laserbeugung [G31, S5] untersucht. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 5.7 bis 5.9 dargestellt.

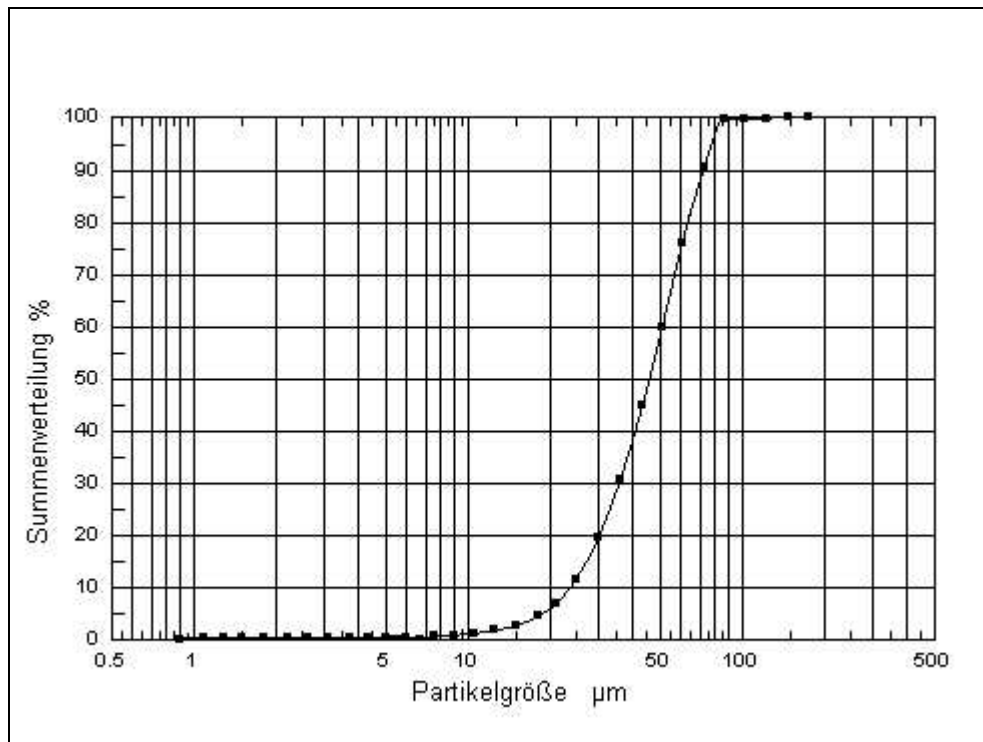


Abbildung 5.7: Partikelgrößenverteilung des eingesetzten Avicel PH 101

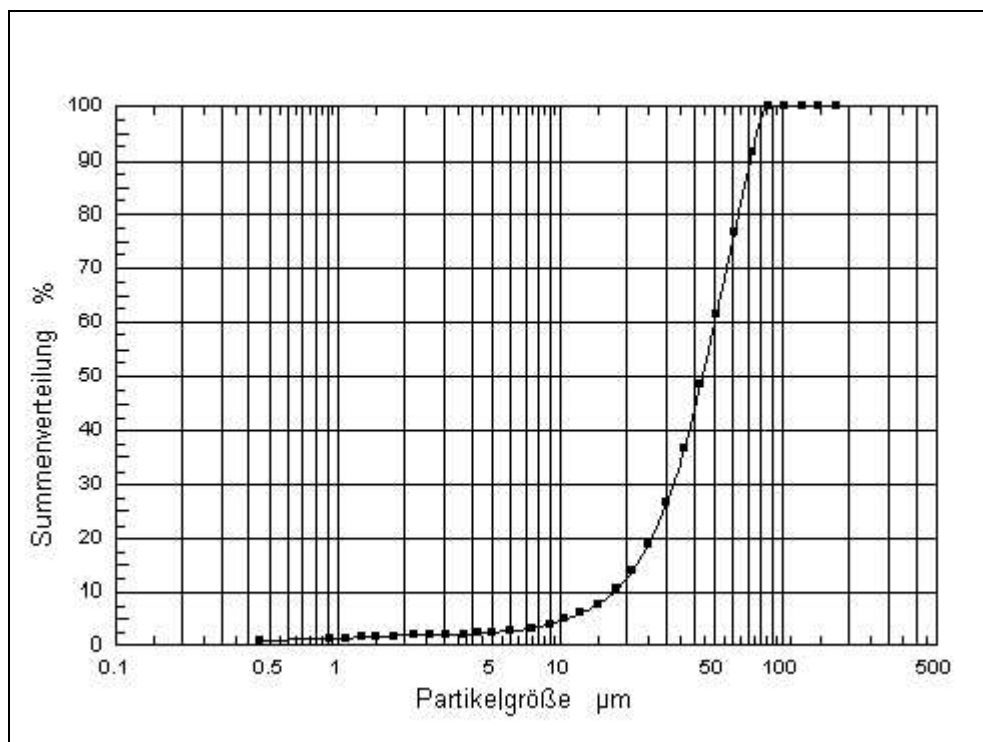


Abbildung 5.8: Partikelgrößenverteilung des gefärbten Anteils nach 5.1.1

Die Partikelgrößenverteilungen der gefärbten und der nicht markierten mikrokristallinen Cellulose unterscheiden sich kaum. Bei der gefärbten Komponente ist der Anteil an Partikel zwischen 1 und 5 μm leicht erhöht. Die mittlere Partikelgröße beträgt 45,9 μm für die nicht gefärbte mikrokristalline Cellulose und 44,1 μm für das markierte Material.

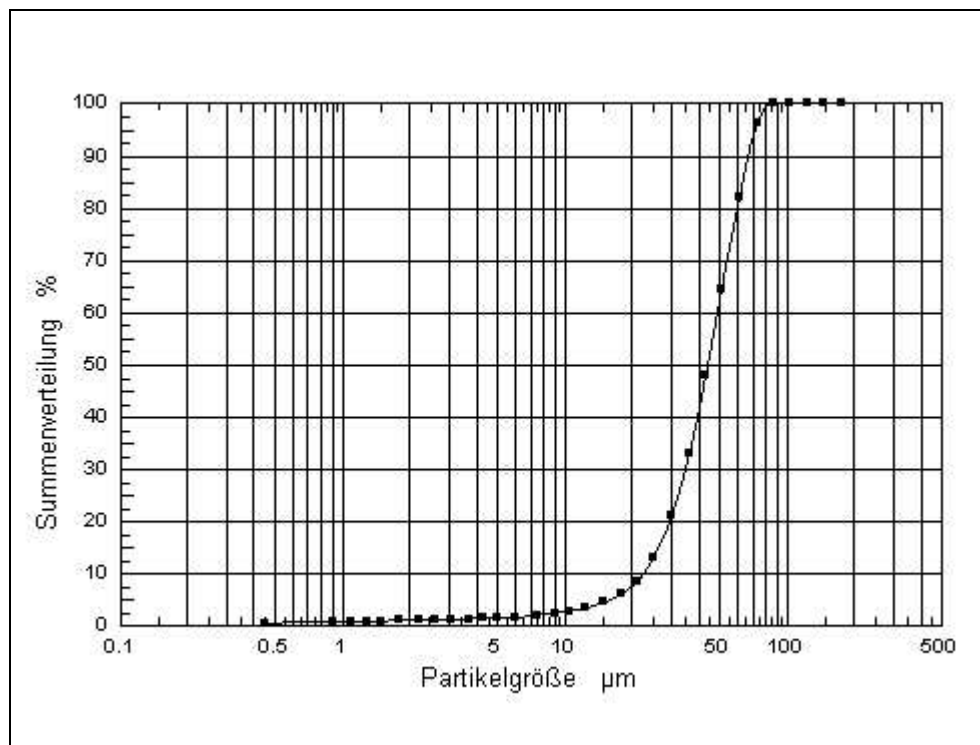


Abbildung 5.9: Partikelgrößenverteilung der Pulvermischung

Erwartungsgemäß unterscheidet sich die Partikelgrößenverteilung der Mischung kaum von jener der mikrokristallinen Cellulose. Die mittlere Partikelgröße liegt mit 44,2 μm im gewünschten Bereich.

5.1.5 Bestimmung der Schütt- und Stampfdichte

Die Bestimmung der Schütt- und Stampfdichte der Pulvermischung wurde nach dem Europäischen Arzneibuch [Europäisches Arzneibuch 2004] mit einem Stampfvolumeter [G27] vorgenommen. Zum Vergleich wurde die verwendete Fraktion des Avicel PH 101 untersucht. Der Hausner-Faktor, das Verhältnis der Stampfdichte zur Schüttdichte, wurde zur einfachen Abschätzung des Fließvermögens herangezogen [Hausner, 1967]. Niedrigere Werte für den Hausner-Faktor deuten auf bessere Fließigenschaften hin.

In Tabelle 5.4 sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung aus drei Bestimmungen angegeben.

Tabelle 5.4: Schütt- und Stampfdichte der verwendeten Pulvermischung und des eingesetzten Avicel PH 101

	Mischung	Avicel PH 101
Schüttdichte	$0,400 \pm 0,0032 \text{ g/cm}^3$	$0,334 \pm 0,0011 \text{ g/cm}^3$
Stampfdichte	$0,492 \pm 0,0019 \text{ g/cm}^3$	$0,459 \pm 0,0070 \text{ g/cm}^3$
Hausner-Faktor	$1,233 \pm 0,0090$	$1,376 \pm 0,0231$

Die Pulvermischung weist eine sehr niedrige Schüttdichte auf. Bei der Tablettierung war es daher nötig, den Unterstempel in der Matrize weit abzusenken, damit ein ausreichendes Füllvolumen resultierte. Der niedrigere Hausner-Faktor zeigt außerdem, dass durch den Zusatz von hochdisperssem Siliciumdioxid zur Pulvermischung die Fließeigenschaften gegenüber der mikrokristallinen Cellulose verbessert werden konnten.

5.1.6 Einschätzung der Fließfähigkeit der Pulvermischung

Die Fließfähigkeit eines Pressgutes ist bei der Herstellung von Minitabletten von besonderer Bedeutung, da dieses auch bei einem geringen Durchmesser der Matrizenbohrung in diese einfließen muss. Fleming beschäftigte sich in seiner Arbeit intensiver mit den Anforderungen an Hilfsstoffe, die zur Herstellung von Minitabletten verwendet werden sollen [Flemming und Mielck, 1996; Fleming 1998]. Er formuliert unter anderem Mindestanforderungen an die Fließgeschwindigkeit der Hilfsstoffe.

Während Avicel PH 101 ohne fließverbessernde Zusätze diese Anforderungen nicht erfüllt, sollte im Rahmen dieser Arbeit lediglich festgestellt werden, ob die vorgesehene Pulvermischung dennoch ein ausreichendes Fließvermögen für die Herstellung von Minitabletten besitzt. Lee et al. untersuchten das Fließverhalten verschiedener Hilfsstoffe mit unterschiedlichen Verfahren und kamen zu dem Ergebnis, dass Avicel PH 101 ein ungünstiges Fließverhalten beim Ausfließen durch enge Durchmesser zeigt, aber sein Lawinenverhalten auf bessere Fließeigenschaften hindeutet [Lee et al., 2000]. Da die Auswahl des Materials sich vornehmlich an der Eignung für die geplante Präparation von Dünnschnitten orientierte, sollten Änderungen an der Zusammensetzung der Mischung unbedingt vermieden werden.

Bei Fleming [Flemming 1998] findet sich die genaue Beschreibung eines Fließtrichters mit Ansatzstücken, der für Ausfließversuche verwendet wurde. Die Ansatzstücke weisen Öffnungsdurchmesser von 1 mm bis 9 mm auf. Durch unterschiedliche Längen der Ansatzstücke ergibt sich trotz der unterschiedlichen Öffnungsdurchmesser ein konstanter Öffnungswinkel von $27,5^\circ$. Weitere Ausfließversuche wurden mit einem Fließtrichter mit einem festen Durchmesser von 6 mm und einem Öffnungswinkel von

60°, wie er vom Arzneibuch [Europäisches Arzneibuch, 2004] vorgeschlagen wird, durchgeführt.

Bei einem Öffnungswinkel von 27,5° und einem Öffnungsdurchmesser von 2 mm musste das Ausfließen der Pulvermischung durch ein Klopfen an den Trichter ausgelöst werden und stockte, bevor das ganze Material aus dem Trichter ausgeflossen war. Bei der Vergrößerung des Öffnungsdurchmessers auf 9 mm vergrößerte sich zwar die ausgeflossene Pulvermenge, ein vollständiges und spontanes Ausfließen konnte jedoch nicht erreicht werden. Eine Bestimmung der Fließgeschwindigkeit bei verschiedenen Öffnungsdurchmessern, wie sie von Flemming durchgeführt wurde, war unter diesen Umständen nicht möglich. Aus dem Fließtrichter nach dem Europäischen Arzneibuch floss die Pulvermischung spontan und vollständig aus.

Für den Einsatz der Pulvermischung war jedoch nicht das Fließverhalten aus einem Trichter entscheidend, sondern die Füllung der Matrizenbohrung bei der Tablettierung. Da zumindest ein Teil der Mischung auch bei einem Öffnungsdurchmesser von 2 mm aus dem Trichter ausfloss, bevor das Ausfließen zum Erliegen kam, wurde ein Tablettierungsversuch durchgeführt. Mit der Exzentertablettiermaschine Fette Hanseaten Exacta XI [G12], die für die Produktion vorgesehen war, wurden unter Verwendung eines Standardfüllschuhs Minitabletten mit einem Durchmesser von 2 mm hergestellt und die Massen von 100 Tabletten bestimmt [G4]. Die durchschnittliche Masse betrug 5,25 mg. Die relative Standardabweichung der Massen lag bei 6,6 %. Die erhaltenen Tabletten erfüllten die Anforderungen der Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse des Arzneibuches [Europäisches Arzneibuch, 2004], obwohl die Anwendung dieser Kriterien nur für Tabletten mit einer Masse von mindestens 40 mg vorgesehen ist. Aufgrund dieses Ergebnisses wurde die Fließfähigkeit der Pulvermischung als ausreichend angesehen, um die im Rahmen dieser Arbeit vorgesehen Produktion von Minitabletten durchzuführen.

5.1.7 Homogenität der Mischung

Die Homogenität der Pulverchargen wurde bildanalytisch in Anlehnung an die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts des Europäischen Arzneibuches [Europäisches Arzneibuch 2004] untersucht. Von jeder Pulvercharge wurden 20 Proben von etwa 2 g aus verschiedenen Bereichen des Mischgefäßes entnommen und auf einer Glasplatte in einer etwa 3 mm dicken Schicht ausgebreitet. Die Proben wurden mit einem Objektglas abgedeckt und dieses vorsichtig angedrückt, so dass es waagrecht lag und sich darunter ein Pulverbett befand, das frei von sichtbaren Rissen oder Hohlräumen war. Von diesen Präparaten wurden mit einer digitalen Videokamera [G1, G21] Aufnahmen mit einem Bildausschnitt von 2 cm x 1,5 cm erstellt. Die Beleuchtung der Proben erfolgte dabei möglichst senkrecht mit einem Abstand von etwa 30 cm mittels einer Kaltlichtquelle [G13]. Dieses Vorgehen ergibt, wenn ein Pulverbett aus nicht gefärbtem Pulver vor-

liegt, eine weiße Fläche, die kaum durch Schatten oder Lücken zwischen den Partikeln unterbrochen ist. Bei Aufnahmen der Mischung mit markiertem Pulveranteil heben sich aus dieser Fläche gefärbte Partikel als deutlich hervortretende dunkelblaue Objekte ab. Außerdem sind Zonen von hellblauer bis hellgrauer Farbe vorhanden, die durch markierte Partikel, die aus tieferen Schichten durchscheinen, entstehen. Durch den deutlichen, farblichen Unterschied zwischen den gefärbten Partikeln in der obersten Pulverschicht und ihrer Umgebung ist es möglich, diese bei der bildanalytischen Auswertung der Aufnahmen zu erfassen.

Die Bearbeitung und Auswertung der Aufnahmen wurde mit dem Bildanalyseprogramm KS 400 3.0 [S2] durchgeführt. Die von den Proben erstellten Aufnahmen wurden zunächst einer Kontrastverstärkung und einer Schattenkorrektur, welche Effekte durch das leicht schräg einfallende Licht aufhebt, unterworfen. Anschließend erfolgte die Umwandlung der Aufnahmen in Binärbilder, in denen die erfassten markierten Partikel als weiße Punkte auf schwarzem Hintergrund dargestellt wurden. Zur Binärisierung eines Farbbildes wird für jeden der drei Farbkanäle (rot, grün und blau) ein Wertepaar zwischen 0 (schwarz) und 255 (weiß) festgelegt, welches den zu erfassenden Farbbereich definiert. Die Eigenschaften der in den Binärbildern enthaltenen erfassten Objekte können automatisch bestimmt werden. Als Maß für den Gehalt der Pulverproben an gefärbten Partikeln wurden ihre Anzahl im Bildausschnitt und die von ihnen eingenommene Fläche bestimmt.

Da die markierten Partikel im Verhältnis zum Bildausschnitt ausreichend klein sind, kann bei einer Konzentration von 1 % gefärbtem Material in der Mischung davon ausgegangen werden, dass etwa 1 % des Bildausschnitts von markierten Partikeln eingenommen wird. Das von der Digitalkamera erzeugte Bild hatte eine Fläche von 438 806 Pixeln, 1 % davon entspricht etwa 4390 Pixeln.

Zur Kalibrierung des Systems wurde vor der Messung ein Weißabgleich durchgeführt, um eventuell auftretende Änderungen der Beleuchtungsverhältnisse auszugleichen. Hierzu wurde eine Aufnahme eines weißen Blatt Papiers erstellt und die entsprechenden Farbwerte für die drei Farbkanäle für weiß (255/255/255) eingestellt. Anschließend wurden mit einer Vergleichsmischung die Schwellenwerte für die Binärisierung so eingestellt, dass der von erfassten Objekten eingenommene Anteil der Ausschnittsfläche dem Sollwert von 4390 Pixeln so gut wie möglich entsprach. Das Wertepaar für den Kanal blau konnte auf 0/217 festgelegt werden. Die Farbe der markierten Partikel ist so intensiv, dass die aufgetretenen Schwankungen der Beleuchtungsverhältnisse praktisch keinen Einfluss in diesem Kanal haben. Die Wertepaare für die Kanäle rot und grün konnten nicht festgelegt werden, sie bewegten sich zwischen 0/160 und 0/180.

Die Vergleichsmischung wurde wie unter 5.1.2 und 5.1.3 beschrieben hergestellt, mit dem Unterschied, dass die Ansatzgröße auf 30 g reduziert wurde. Als Mischgefäß für

diesen Ansatz wurde ein 300 ml Schraubdeckelgefäß verwendet. Die Homogenität der Vergleichsmischung wurde mit einer Probenzahl von 10 wie oben beschrieben bestimmt. Es ergab sich eine relative Standardabweichung der Fläche der markierten Partikeln von 4,3 %. Eine Probe der Vergleichsmischung wurde zwischen zwei Objektträgern fixiert und das Referenzgebiet für die Einstellung der Schwellenwerte markiert.

Die Homogenität einer Pulvercharge wurde als ausreichend angesehen, wenn die Anzahl der erfassten Partikel und der Anteil der davon eingenommenen Fläche im Bildausschnitt bei maximal zwei Proben um mehr als 15 % vom Durchschnittswert abwich und bei keiner um mehr als 25 %.

Um festzustellen, ob bei der Tablettierung Entmischungerscheinungen der Pulvermischung zu erwarten waren, wurde mit dem oben beschriebenen Verfahren auch die Stabilität der Mischung untersucht. Hierzu wurden bei der Bestimmung der Stampfdichte und beim Ausfließen aus dem Fließtrichter nach dem Arzneibuch Proben entnommen.

Mit bloßem Auge konnten weder bei der Bestimmung der Stampfdichte noch bei den Ausfließversuchen Entmischungerscheinungen, wie z. B. das Ansammeln der markierten Komponente an der Oberfläche oder an der Gefäßwand, beobachtet werden. Die bildanalytische Auswertung der Proben zeigte, dass es beim Stampfen zu keiner messbaren Verschlechterung der Homogenität kam. Die eingesetzte Mischung wies bei der Bestimmung ihrer Homogenität eine relative Standardabweichung der Flächen von 8 % und zwei Proben, die um mehr als 15 % vom Durchschnittswert abwichen, auf. Beim Ausfließen blieb die Anzahl der Proben, die um mehr als 15 % vom Durchschnittswert abwichen konstant, es konnte lediglich eine Erhöhung der relativen Standardabweichung bei den Flächenwerten auf 9,8 % beobachtet werden. Da bei der Tablettierung das Pulver im Vergleich zum Fließtrichter nur eine kurze Wegstrecke zurücklegen muss, wurde davon ausgegangen, dass es nicht zu relevanten Entmischungen bei der Verarbeitung des Pulvers kommen würde.

5.1.8 Bestimmung der wahren Dichte

Für die Berechnung des Verdichtungsgrades bei der Tablettierung muss die wahre Dichte des verwendeten Pulvers bekannt sein.

Die wahre Dichte der Pulvermischung wurde mittels eines Helium-Vergleichspyknometers [G30] bestimmt. Das Gerät wurde unmittelbar vor der Messung entsprechend der Bedienungsanleitung kalibriert.

Die Pulvermischung wurde vor der Bestimmung drei Tage im Exsikkator über Phosphorpentoxid getrocknet. Untersucht wurden jeweils drei genau eingewogene Proben von 22-23 g, jede Probe wurde 10 min mit Helium umspült und dreifach vermessen.

Aus den Ergebnissen der Einzelmessungen ergab sich ein Mittelwert von $1,5622 \pm 0,0033 \text{ g / cm}^3$.

5.2 Tablettierung

5.2.1 Maschine

Die Tablettierversuche wurden mit einer Exzenter-Tablettiermaschine Hanseaten Exakta XI [G12] ohne Verwendung einer Füllleinrichtung durchgeführt. Alle Versuche wurden mit einer Hubzahl von 16 min^{-1} durchgeführt.

5.2.2 Tablettierwerkzeug

Das im Rahmen dieser Arbeit verwendete Mehrfachwerkzeug und die zugehörigen Unter- und Oberstempelhalter wurden von Flemming ausführlich beschrieben [Flemming 1998; Flemming und Mielck 1996]. Die Stempelhalter und die eingesetzten planen und gewölbten Ministempel wurden von der Firma Ritter Pharmatechnik GmbH, Stapelfeld [G28] hergestellt.

Das Mehrfachwerkzeug bietet die Möglichkeit bei den Tablettendurchmessern 1,5 mm, 2 mm und 3mm mit bis zu sieben Stempelpaaren und bei 5 mm Durchmesser mit zwei Stempelpaaren zu arbeiten. Lennartz hat die Auswirkungen der Stempelposition auf die Befüllung der Matrizenbohrungen bei Einsatz eines Mehrfachwerkzeuges mit sieben Stempelpaaren und eines Standardfüllschuhes untersucht [Lennartz 1998]. Es zeigte sich, dass die dem Füllschuh zugewandten Positionen besser befüllt wurden, als die anderen Positionen. Um Masseschwankungen und daraus resultierende Schwankungen des Verdichtungsgrades zu vermeiden, verzichtete er auf den Einsatz von sieben Stempelpaaren und setzte lediglich drei in einer Reihe nebeneinander angeordnete Stempelpaare ein. Obwohl für die nun vorliegende Arbeit kein Füllschuh eingesetzt werden sollte, wurden die Stempelpaare für die Produktion der Minitabletten, wie von Lennartz beschrieben, in einer Reihe angeordnet, da auch beim Einfüllen des Pulvers von Hand mittels eines Kartenblattes der beschriebene Effekt nicht ausgeschlossen werden kann. Für die Herstellung der Tabletten mit 5 mm Durchmesser wurde nur ein Stempelpaar eingesetzt.

Der Wölbungsradius der zur Produktion der konvexen Tabletten verwendeten Stempel entsprach dem 0,7-fachen des Stempeldurchmessers.

Vor dem Einbau wurde die Länge der Stempel gemessen [G10], um Stempelpaare mit möglichst geringen Höhenunterschieden zu erhalten. Die Verwendung von Stempel unterschiedlicher Höhe kann eine ungleichmäßige Befüllung der Matrizenbohrungen mit dem Füllgut zur Folge haben. Außerdem kann es zu einer ungleichen Verteilung der

bei der Tablettierung auftretenden Kräfte und dadurch zum Bruch von überbelasteten Stempeln kommen. Es konnte erreicht werden, Stempelpaare mit einer maximalen Höhendifferenz von 3 μm zusammenzustellen.

Bei den gewölbten Stempeln wurde zusätzlich die Tiefe der Wölbung bestimmt. Aus dem Wölbungsradius der zur Produktion der bikonvexen Tabletten verwendeten Stempel ergibt sich eine theoretische Wölbungstiefe des 0,21-fachen des Stempeldurchmessers. Auch bei neuen Stempeln wird diese oft unterschritten und kann durch Abnutzung des Werkzeuges weiter sinken. Es wurden Stempel ausgewählt, die möglichst geringe Abweichungen von der theoretischen Wölbungstiefe aufwiesen. Die Berechnung der Verdichtungsgrade der konvexen Tabletten wurde mit den tatsächlich festgestellten Wölbungstiefen durchgeführt.

5.2.3 Kraftmessung und Kalibrierung

Zur Messung der während der Tablettierung auftretenden Kräfte waren Ober- und Unterstempelhalter mit Dehnmessstreifen [G9] ausgestattet, deren Anordnung bei Flemming ausführlich beschrieben ist [Flemming, 1998].

Die Kalibrierung der Dehnmessstreifen erfolgte statisch nach DIN 51 301 [DIN 51301, 1986] gegen einen Kraftaufnehmer [G15]. Hierzu wurde das Schwungrad der Exzenter-tablettiermaschine durch einen Hebelarm ersetzt. Bei Lennartz ist der Einbau des Kraftaufnehmers skizziert [Lennartz, 1998]. Dieser wird für die Kalibrierung des Oberstempelhalters am Unterstempelschaft eingebaut und für den Unterstempelhalter entsprechend am Oberstempelschaft.

5.2.4 Wegmessung und Kalibrierung

Neben der Messung der auftretenden Kräfte wurde während der Tablettierung der Weg als Abstand zwischen dem Ober- und dem Unterstempel gemessen. Die Wegmessung erfolgte mittels eines berührungslosen Wirbelstrom-Messsystems [G8]. Das System besteht aus einem Sensor mit einer Spule, die von einem Wechselstrom durchflossen wird, und einer Aluminiumscheibe als Target. Die stromdurchflossene Spule erzeugt ein Magnetfeld, welches im Target einen Wirbelstrom auslöst. In Abhängigkeit vom Abstand zwischen Sensor und Target wird durch diesen Wirbelstrom der Wechselstromwiderstand der Spule messbar verändert.

Die Anordnung des Meßsystems wird bei Lennartz beschrieben [Lennartz, 1998]. Der Sensor wurde am Oberstempelhalter montiert, das Target wurde, um die Messung des Abstandes zwischen den Stempeln zu ermöglichen, mit einer Halterung am Unterstempelschaft befestigt und befand sich in einer Bohrung im Matrizenstisch unterhalb des Sensors.

Da die Stempel unter Belastung eine Stauchung erfahren, ist es nötig, die gemessenen Wegdaten zu korrigieren. Das Ausmaß der Stauchung ist von der einwirkenden Kraft abhängig. Die Korrektur erfolgte rechnerisch mittels Stauchungsfaktoren, deren Ermittlung bei Lennartz beschrieben wird [Lennartz, 1998].

Zur Kalibrierung der Wegmessung wurde das Meßsignal auf ein digitales Multimeter [G11] gegeben. Zu Beginn wurde der Unterstempel hochgefahren, bis er sich oberhalb der Matrize befand. Der Oberstempel wurde vorsichtig auf den Unterstempel gefahren und mittels einer Kunststoffscheibe zwischen Sensor und Target ein Offsetabstand von 1,2 mm eingestellt. Anschließend wurde das Signal des Meßsystems am Potentiometer Zero auf 0,000 V eingestellt. Danach wurde ein Parallelendmaß [G22] von 3 mm Dicke zwischen die Stempel gelegt und am Potentiometer Gain das Signal auf 5,000 V abgeglichen. Abschließend wurde für den Abgleich der Linearität ein Endmaß von 6 mm Dicke zwischen den Stempeln plaziert und das Messsignal am Potentiometer Linearity auf 10,000 V eingestellt. Dieser Vorgang wurde wiederholt, bis bei Einstellung der verschiedenen Abstände keine Anpassung der Potentiometereinstellungen mehr nötig war.

Vor Beginn der Versuche wurde zudem der Nullpunkt unter dynamischen Bedingungen ermittelt. Hierzu wurde der Oberstempel in der Matrize auf seine tiefste Position gebracht und der Unterstempel mit der Tiefenschraube vorsichtig gegen diesen gefahren, bis ein Kraftsignal auftrat, und dort fixiert. Unter diesen Bedingungen wurde die Maschine eingeschaltet und eine Pressung der Stempel aufeinander durchgeführt. Das Wegsignal bei der Tablettierung wurde um die dabei ermittelte Differenz zum Nullpunkt korrigiert.

Die Kalibrierung wurde vor jedem Versuchstag durchgeführt.

5.2.5 Datenaufnahme

Die Signale der Dehnmessstreifen wurden an einen Verstärker [19] weitergeleitet und die verstärkten Signale durch eine 16 bit A/D-Wandlerkarte [G18] mit einer Aufnahme-frequenz von 1,5 kHz digitalisiert. Die Signale der Wegmesseinrichtung wurden direkt auf die A/D-Wandlerkarte gegeben.

Die Aufnahme und Speicherung der digitalisierten Kraft- und Wegdaten erfolgte mit der Software LabView 7.0 [S3].

Der Beginn der Datenaufnahme wurde manuell nach dem Einkuppeln des Exzenters ausgelöst. Je Messung wurden 1200 Messpunkte aufgenommen.

5.2.6 Vorgehen bei der Produktion

Die Produktion der Tabletten erfolgte in einem klimatisierten Raum [G14] bei einer Temperatur von $22 \pm 1^\circ \text{C}$ und einer relativen Luftfeuchte von $50 \pm 2 \%$.

Bei den Tablettierversuchen wurde eine externe Schmierung der Matrizenwand vorgenommen. Das Schmiermittel wurde nicht der Pulvermischung zugesetzt, da die Auswirkungen auf die Einbettung der Tabletten in ein Polymer kaum abzuschätzen sind, wenn dieses als Bestandteil der zu tablettierenden Mischung auch im Inneren der Tablette vorliegt.

Die Matrizenbohrungen wurden vor der Befüllung mit einer 2-prozentigen (m/V) Suspension von Magnesiumstearat in Aceton ausgepinselt und die Verdunstung des Acetons abgewartet. Zur Befüllung mit der Pulvermischung wurde diese mit einem Löffel in die Matrizenbohrungen geschüttet und überschüssiges Pulver mit einem Kartenblatt abgestriffen. Danach wurde bei laufendem Motor der Exzenter eingekuppelt, ein Verdichtungsvorgang durchlaufen und der Exzenter wieder ausgekuppelt. Die erhaltenen Tabletten wurden entnommen und von anhaftenden Pulverresten mit einem Pinsel gesäubert, ihre Masse bestimmt [G4] und die Summe ihrer Massen in das zur Aufzeichnung der Tablettierdaten verwendete Programm [S3] zur Berechnung des Verdichtungsgrades eingetragen.

Die Schmierung der Matrizenwand wurde vor jeder dritten Verdichtung vorgenommen. Um Effekte durch einen eventuellen Überschuss an Magnesiumstearat in der Matrize zu minimieren, wurden für die späteren Auswertungen und Untersuchungen nur die aufgezeichneten Tablettierdaten und Tabletten der jeweils dritten Verdichtung nach der Schmierung herangezogen.

Bei den Tabletten mit 5 mm Durchmesser musste für das Einfüllen der Pulvermischung in die Matrize ein anderes Vorgehen gewählt werden, als bei den übrigen Durchmessern. Aufgrund der niedrigen Schüttdichte hätte der Unterstempel zum Erreichen der erforderlichen Pulvermenge in der Matrizenbohrung durch Einfließen sehr weit heruntergefahren werden müssen. Die Länge des Oberstempels würde dann aber nicht ausreichen, um sich dem Unterstempel in der Matrize so weit zu nähern, dass Tabletten der vorgesehenen Höhe entstehen. Um das Verhältnis von Höhe zu Durchmesser beibehalten zu können, musste der Unterstempel höher positioniert werden. Damit dennoch genug Pulver für eine Tablette des vorgesehenen Verdichtungsgrades in die Matrizenbohrung eingefüllt werden konnte, wurde dieses abgewogen [G4] und unter leichtem Stopfen eingefüllt.

Alle Untersuchungen an den erhaltenen Tabletten wurden nach einer Wartezeit von mindestens 48 Stunden durchgeführt, um die vollständige elastische Rückdehnung zu gewährleisten. Die Lagerung erfolgte in offenen Gefäßen bei den oben angegebenen, während der Produktion herrschenden Klimabedingungen.

5.2.7 Tablettendimensionen

Wie bereits erwähnt ist für bikonvexe Minitabletten ein Verhältnis von Gesamthöhe zu Durchmesser von 1:1 üblich. Um Vergleiche zwischen den beiden untersuchten Tablettenformen zu erleichtern, wurde für alle Chargen ein maximaler Verdichtungsgrad festgelegt, der unter Kompression erreicht werden sollte. Außerdem wurden die biplanen Tabletten jeweils mit der gleichen Masse wie die bikonvexen Tabletten gleichen Durchmessers hergestellt. So besitzen die Tabletten der beiden Geometrien bei gleichem Durchmesser unter Kompression gleiches Volumen. Für die biplanen Tabletten ergab sich daraus ein Verhältnis von Höhe zu Durchmesser von etwa 4:5. Sie sind damit deutlich höher, als für diese Tablettenform üblich. Dies wurde wegen der großen Vorteile für die Auswertung der während der Tablettierversuche aufgezeichneten Daten und der zu untersuchenden Tabletteneigenschaften toleriert.

5.2.8 Auswahl des Verdichtungsgrades

Bei der Auswahl des Verdichtungsgrades musste ein Kompromiss gefunden werden zwischen der für die Einbettung in ein Polymer notwendigen verbleibenden Porosität und den zu untersuchenden Strukturen innerhalb der Tabletten, die vermutlich mit steigendem Verdichtungsgrad deutlicher hervortreten würden. Erste Tablettierversuche zeigten, dass mit zunehmendem Verdichtungsgrad die Tabletten an ihrer Oberfläche intensivere blaue Verfärbungen aufweisen, die darauf zurückgeführt wurden, dass die gefärbten Cellulosefasern bei höheren Verdichtungsgraden stärker verformt werden. Besonders auffällig war die Blaufärbung am Steg der Tabletten sowie in den Randbereichen der Kalotten der bikonvexen Tabletten. Es darf natürlich nicht angenommen werden, dass die zugrundeliegenden Prozesse bei niedrigeren Verdichtungsgraden nicht auftreten. Da aber das Ziel war, die entstehenden Strukturen optisch erfassbar zu machen, wurde ein möglichst hoher Verdichtungsgrad angestrebt.

Zur Auswahl des Verdichtungsgrades wurden Tabletten mit 3 mm Durchmesser mit Verdichtungsgraden von 0,80 bis 0,95 hergestellt und die Durchführbarkeit der Anfertigung von Schnitten für die mikroskopische Untersuchung getestet. Es zeigte sich, dass das unter 5.4 beschriebene Verfahren zur Einbettung der Tabletten in Polymethylmethacrylat auch bei den mit einem Verdichtungsgrad von 0,95 hergestellten Tabletten mit entsprechend nur noch sehr geringem Hohlraumvolumen anwendbar ist. Aufgrund dieses Ergebnisses wurde für die folgenden Tablettierversuche ein Sollverdichtungsgrad von 0,95 festgelegt.

Die Sollmassen der Tabletten wurden nach folgender Formel aus dem gewählten Verdichtungsgrad und der wahren Dichte berechnet.

$$m = VD \cdot \rho_{wahr} \cdot V$$

m Sollmasse einer Tablette

VD Verdichtungsgrad

ρ_{wahr} wahre Dichte

V Volumen der Tablette

5.3 Untersuchung der Tabletten

5.3.1 Tablettierdaten

Die Analyse der Kraft- und Wegdaten erfolgte mit LabView 7.0 [S3]. Es wurden für die Durchmesser 1,5 mm, 2 mm, und 3 mm die Daten von je 5 nach 5.2.6 durchgeführten Verdichtungen verwendet, für die Versuche mit 5 mm Durchmesser die Daten von je 10 Verdichtungen. Aus den Kraft- und Wegdaten wurden Parameter zur weiteren Auswertung des Verdichtungsvorganges abgeleitet.

Aus den während der Tablettierung gemessenen maximalen Kräften und den Stempel­flächen wurden die an Ober- und Unterstempel maximal auftretenden Drücke, $p_{\text{OS, max}}$ und $p_{\text{US, max}}$ berechnet. Als Kontaktzeit wurde die Zeit festgelegt, in welcher der Oberstempeldruck größer oder gleich 1 MPa war.

Die Steghöhe im Wegminimum wurde zur Berechnung des maximalen Verdichtungs­grades, VD_{max} , verwendet.

Als schnelle elastische Rückdehnung wurde die Rückdehnung der Tablette innerhalb der Matrize vom Wegminimum bis zum Ende der Kontaktzeit bestimmt.

Die Bruttoarbeit, W_{brutto} , entspricht dem Integral der Kraft-Weg-Kurve des Oberstem­pels bis zum Wegminimum. Die Reibungsarbeit, W_{Reib} , ergibt sich aus der Differenz der Flächen unter der Ober- und Unterstempelkurve im Kraft-Weg-Diagramm. Als elasti­sche Arbeit, W_{elast} , wird die Arbeit vom Wegminimum bis zum Ende der Kontaktzeit bezeichnet. Durch Abziehen der Reibungs- und der elastischen Arbeit von der Bruttoar­beit wird die Nettoarbeit, W_{netto} , erhalten. Diese stellt den Anteil der Arbeit dar, der scheinbar zur dauerhaften Verformung des Pressgutes geführt hat.

Die Parameter β und γ der modifizierten Weibull-Funktion sowie die Parameter K und A der Porositätsfunktion nach Heckel wurden wie bei Konkelt beschrieben ermittelt [Konkel, 1995]. Die Bestimmung der Heckel-Parameter erfolgte at pressure. Um Fehler bei der Bestimmung des linearen Teils des Heckel-Plots zu vermeiden, wurde der Mindestdruck hierbei auf 5,5 MPa festgelegt.

5.3.2 Bestimmung der Einzelmassen und –verdichtungsgrade

Da während der Tablettierversuche lediglich die Gesamtmasse der aus einer Verdich­tung hervorgegangenen Tabletten überprüft wurde, wurden die Einzelmassen der Tabletten anschließend mit einer Analysenwaage mit einer Genauigkeit von 1 μg [G7] bestimmt, und daraus die Verdichtungsgrade der einzelnen Tabletten unter Kompressi­on, VD_{max} , errechnet.

Die erreichten Verdichtungsgrade wurden mit dem statistischen Auswertungsprogramm SPSS [S4] einer univariaten Varianzanalyse unterzogen, um signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Tablettenchargen auszuschließen und so die Vergleichbarkeit der aus den Untersuchungen an den Tabletten und der Auswertung der Tablettierdaten hervorgehenden Ergebnisse sicherzustellen. Bei der Varianzanalyse wird der Einfluss einer oder mehrerer unabhängiger Variablen auf eine oder mehrere abhängige Variablen untersucht. Als unabhängige Variablen wurden der Faktor Tablettendurchmesser in den Faktorstufen 1,5 mm, 2 mm, 3 mm und 5 mm und der Faktor Stempel­form in den Stufen plan und gewölbt untersucht. Abhängige Variable war jeweils der maximale Verdichtungsgrad.

5.3.3 Bestimmung der Tablettenmaße und elastische Rückdehnung

Nach einer Wartezeit von mindestens 48h wurden mit einem digitalen Höhenmessgerät [G10] die Gesamthöhe und der Durchmesser der Tabletten bestimmt. Aus den erhaltenen Daten wurde nach der folgenden Formel die elastische Rückdehnung, ER, in bezug auf die Tablettenhöhe berechnet [Armstrong und Haines-Nutt, 1972].

$$ER = 100 \cdot \left(\frac{h_{ER} - h_C}{h_C} \right)$$

ER Elastische Rückdehnung in %

h_{ER} Tablettenhöhe nach vollständiger elastischer Rückdehnung

h_C minimale Tablettenhöhe unter Kompression

Es muss bei der Betrachtung der Ergebnisse und der Berechnung des Verdichtungsgrades nach vollständiger elastischer Rückdehnung, VD_{ER} , beachtet werden, dass bei bikonvexen Tabletten das Volumen nicht direkt proportional zur Tablettenhöhe ist.

Bei den bikonvexen Tabletten wurden zur genaueren Charakterisierung des unterschiedlichen Rückdehnungsverhaltens der beiden untersuchten Tablettenformen zudem die Kalottenhöhen mikroskopisch ausgemessen [G20].

5.3.4 Mechanische Festigkeit

Die Bestimmung der radialen Druckfestigkeit, F, wurde mit dem Erweka Bruchfestigkeitstester TBH 28 durchgeführt [G32]. Untersucht wurden für die Durchmesser 1,5 mm, 2 mm und 3 mm für jede Stempelform jeweils die Tabletten, die aus fünf Verdichtungen hervorgegangen sind, also 15 Tabletten. Für die Komprimat mit 5 mm Durchmesser wurden jeweils 10 Tabletten untersucht.

Die Messgenauigkeit des Gerätes beträgt 1 N. Vor der Untersuchung wurde die Kalibrierung gegen eine kalibrierte Kraftmessdose [G15] überprüft.

Aus der Druckfestigkeit wurde die tensile strength der Tabletten berechnet. Für die planen Tabletten wurde folgende Gleichung nach Newton und Fell [Fell und Newton, 1968; Fell und Newton, 1970a und b] verwendet.

$$\sigma_0 = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot h \cdot d}$$

σ_0 maximale tensile strength
 F Druckfestigkeit
 h Höhe der Tablette
 d Durchmesser der Tablette

Die tensile strength der bikonvexen Tabletten wurde nach Pitt et al. [Pitt et al., 1988] berechnet.

$$\sigma_t = \frac{10 \cdot F}{\pi \cdot d^2 \cdot \nu}$$

σ_t maximale tensile strength
 F Druckfestigkeit
 d Durchmesser der Tablette
 ν Vergleichsfaktor

$$\nu = 2,84 \cdot \frac{h}{d} - 0,126 \cdot \frac{h}{s} + 3,15 \cdot \frac{s}{d} + 0,01$$

h Gesamthöhe der Tablette
 s Steghöhe der Tablette
 d Durchmesser der Tablette

Pitt et al. bestimmten den Vergleichsfaktor ν für gewölbte Tabletten mit einem Verhältnis der Steghöhe zum Durchmesser von maximal 0,3. Bei den in dieser Arbeit untersuchten Minitabletten beträgt dieses Verhältnis etwa 0,6. Die Gültigkeit des Vergleichsfaktors für diesen Bereich ist nicht erwiesen. Lennartz konnte rechnerisch nachweisen, dass bei Anwendung des Vergleichsfaktors außerhalb des Bereiches, für den seine Gültigkeit nachgewiesen ist, bei Tabletten gleicher geometrischer Verhältnisse aber unterschiedlichem Durchmesser die erhaltenen Werte einen konstanten Fehler enthalten [Lennartz, 1998b]. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den herzustellenden bikonvexen Tabletten ist damit möglich. Abweichungen der geometrischen Verhältnisse, die sich aus einem unterschiedlichen Rückdehnungsverhalten der Tabletten ergeben, bleiben jedoch unberücksichtigt.

Der Vergleich der Ergebnisse von biplanen und bikonvexen Tabletten stellt weiterhin ein Problem dar. Eine Möglichkeit zum Vergleich der Festigkeit von Tabletten unter-

schiedlicher Formen und Durchmesser stellt der Bezug der Druckfestigkeit auf die Tablettenmasse dar. Bei gleichem Verdichtungsgrad ist die Masse direkt proportional zum Volumen des Komprimates. Hiermit wäre ein Bezug auf die Abmessungen der Tabletten gegeben.

5.4 Präparation und Schnitthanfertigung

5.4.1 Einbettung in Polymethylmethacrylat

Die Anfertigung von Dünnschnitten für die mikroskopische Untersuchung wurde nur mit den Minitabletten, nicht aber mit den Tabletten mit 5 mm Durchmesser durchgeführt, da die Herstellung einer ausreichend großen Anzahl dieser Tabletten bei dem notwendigen aufwendigerem Vorgehen bei der Produktion sehr langwierig gewesen wäre. Außerdem war die vorgesehene Einbettungs- und Schneidemethode für Tabletten dieser Größe nur schwer anwendbar.

Die Einbettung von Proben in Polymethylmethacrylat zur Präparation von Dünnschnitten ist ein in der Biologie häufig eingesetztes Verfahren. Rathmeyer beschreibt eine Methode zur Einbettung von Insekten mit Methylmethacrylat [Rathmeyer, 1962]. Die Frage der Benetzbarkeit der ausgewählten mikrokristallinen Cellulose mit Methylmethacrylat wurde durch Versuche mit Probechargen geklärt. Die Flüssigkeit benetzt die Oberfläche der Cellulosekomprimat und wurde bei Aufgabe eines Tropfens auf eine Tablette niedrigen Verdichtungsgrades von dieser sogar vollständig aufgenommen, so dass eine ausreichende Benetzbarkeit angenommen werden konnte.

Die Polymerisation des Methylmethacrylates erfolgte unter Wärmezufuhr und Zusatz eines Initiators. Als Initiator wurde tertiär-Butylperoxyethylhexanoat ausgewählt, da dieses schon bei etwa 50°C die Polymerisation auslösen kann und im Gegensatz zu Initiatoren mit Azo-Strukturen während der Reaktion keinen Stickstoff abspaltet, der die Strukturen der Minitabletten zerstören könnte. Der Initiator wurde in einer Konzentration von 10 % (V/V) direkt vor Gebrauch dem Monomer zugesetzt.

Als Gefäße für die Befüllung der Tablettenhohlräume mit dem flüssigen Monomer und die anschließende Polymerisation wurden Hartgelatine kapseln der Kapselgröße 5 eingesetzt. Die Gelatine kapseln sind in Methylmethacrylat nicht löslich und lassen sich, im Gegensatz zu Gefäßen aus Glas, durch Quellung der Gelatine in kaltem Wasser leicht und ohne Beschädigung der gebildeten Polymerkörper von diesen entfernen.

Rathmeyer gibt an, dass die Reaktionsgefäße in einem Wärmeschrank in Gefäße mit Wasser eingestellt werden sollten, um die entstehende Wärme abzuleiten und so Blasenbildung zu vermeiden [Rathmeyer, 1962]. Als Halterung für die Gelatine kapseln wurde ein Metallblock mit passenden Bohrungen angefertigt, der eine gleichmäßige Wärmeverteilung bei der Polymerisation begünstigen sollte. Das Sieden des Monomers und die daraus resultierende Bildung von Blasen im Polymer können weiterhin durch niedrigere Starttemperaturen vermieden werden, welche jedoch zu wesentlich längeren Reaktionszeiten führen würden. Unter Verwendung des angefertigten Metallblocks

konnten durch Einstellen in den auf eine Temperatur von 70° C vorgeheizten Wärmeschrank [G33] innerhalb von 60 Minuten blasenfreie, klare Polymerkörper hergestellt werden.

Um auch das Innere des zu stabilisierenden Objektes mit dem Monomer zu durchdringen, sieht Rathmeyer lediglich vor, die Insekten nach einer Behandlung zur Entfettung für etwa vier Stunden in ein Gemisch aus Monomer und Initiator einzulegen [Rathmeyer, 1962]. Zur Füllung der Hohlräume der Minitabletten wurde dies jedoch als nicht ausreichend angesehen, da die Poren der Komprimat so eng sind, dass die Flüssigkeit von allein wahrscheinlich nicht bis in das Innere vordringt. Nebgen setzte in seiner Arbeit Unterdruck ein, um Tabletten mit Silikonöl zu füllen [Nebgen, 1991]. Die Minitabletten wurden in das flüssige Monomer eingelegt und die unverschlossenen Hartgelatinekapselformen in einem Exsikkator für etwa 10 min einem auf 90 mbar [G34] abgesenktem Druck ausgesetzt. Ob, wie von Nebgen beschrieben, mit diesem Vorgehen eine vollständige Füllung der vorhandenen Hohlräume mit dem Monomer erreicht werden konnte, wurde nicht untersucht, da für den vorliegenden Zweck dies nicht zwingend erforderlich war. Es musste lediglich ausreichend Monomer bis ins Innere der Tabletten eindringen, um die Anfertigung der Dünnschnitte zur mikroskopischen Betrachtung zu ermöglichen.

5.4.2 Anfertigung der Dünnschnitte

Die Anfertigung der Dünnschnitte wurde mit einem Rotationsmikrotom Reichert-Jung Autocut 2040 [G24] mit Glasklingen durchgeführt. Es wurde bei einer Schnittdicke von etwa 8 µm gearbeitet. Durch die beim Schneiden auf das sehr harte Präparat einwirkenden Kräfte wurden die Schnitte leicht gestaucht, was bei der Auswertung der Schnitte beachtet werden musste. Vor der Präparation auf Objektträger waren die Schnitte stark eingerollt und empfindlich. Bei Rathmeyer [Rathmeyer, 1962] findet sich ein Beispiel dafür, das Entrollen aufgerollter Schnitte durch Befeuchtung mit 50 prozentigem Alkohol zu erleichtern. Dies war aber im vorliegenden Fall nicht möglich, da die in den Schnitten enthaltenen Tablettenteile trotz Polymereinbettung bei Kontakt mit der Flüssigkeit sofort zerfielen. Stattdessen wurden die Schnitte mit einer spitzen Pinzette und einem Pinsel noch auf der Klinge durch einen Tropfen Silikonöl gezogen und dann auf ein durchsichtiges Klebeband überführt, wo sie vorsichtig entrollt wurden. Das Klebeband wurde anschließend auf einem Objektträger fixiert. Das Silikonöl erleichtert das Entrollen des Schnittes und verdrängt zwischen Präparat und Glasfläche bzw. Klebeband befindliche Luftblasen, so dass die optische Qualität gegenüber dem trockenen Aufkleben deutlich verbessert werden konnte.

Angefertigt wurden axiale Schnitte aus der Mitte der Tabletten sowie radiale Schnitte auf verschiedenen Schnittebenen, die erst nach Betrachtung der axialen Schnitte ausgewählt wurden.

Neben den Dünnschnitten wurden bei der Schnitthanfertigung die Reste der Polymerkörper erhalten, die eine sehr glatte Schnittfläche aufweisen und so ebenfalls zur Betrachtung von Querschnitten durch die Tabletten zur Verfügung standen. Die mikroskopische Betrachtung dieser Schnittflächen und der letzten davon abgeschnittenen Schnitte bzw. der Vergleich von dicht hintereinander angefertigten Schnitten zeigte, dass bei der Anfertigung der Schnitte die markierten Partikel nicht von ihrer Position verschoben werden, und es auch nicht zum Verschmieren von markiertem Material in Richtung der Messerbewegung kommt.

5.5 Untersuchung der Dünnschnitte und Schnittflächen

5.5.1 Verwendete Mikroskope und Aufnahmebedingungen

Von den Dünnschnitten und den zurückbleibenden Schnittflächen der in Polymer eingebetteten Tabletten wurden mit einer digitalen Videokamera [G1] Übersichts- und Detailaufnahmen erstellt. Die Auswahl des eingesetzten Mikroskops und der Vergrößerung richtete sich nach der Größe der untersuchten Schnitte bzw. des betrachteten Gebietes. Verwendet wurden ein Stereomikroskop Wild M3 [G30] sowie ein Mikroskop Orthoplan von der Firma Leitz [G20].

Die Erstellung der Aufnahmen der Dünnschnitte für die bildanalytische Auswertung wurde unter Auflichtbeleuchtung [G13] durchgeführt. Die Durchlichtbeleuchtung der Präparate war nicht möglich, da das Tablettenmaterial in so dichter Packung vorlag, dass auch bei einer Schnittdicke von nur etwa 8 μm die enthaltenen Partikel sehr dunkel erschienen und die farbige Markierung eines Teils der Partikel kaum auszumachen war.

Um einen ausreichenden Kontrast des Hintergrundes sowohl zu den dunklen markierten Partikeln, als auch zu den hellen Bereichen des nicht gefärbten Materials zu erreichen, wurde ein orangefarbener Hintergrund etwa 1 cm unterhalb des Objektträgers befestigt.

5.5.2 Bildanalytische Auswertung

Der Einsatz bildanalytischer Methoden zur Untersuchung der äußeren und inneren Strukturen von Tabletten gewinnt zunehmend an Bedeutung. Beispielsweise nutzten Seitavuopio et al. [Seitavuopio et al., 2003] die bildanalytische Auswertung lichtmikroskopischer Aufnahmen zur Beurteilung der Oberflächenbeschaffenheit von Tabletten. Wagner et al. bestimmten Form und Verteilung von farbigen Pellets in Tabletten, um die Einflüsse verschiedener Bindemittel zu untersuchen [Wagner et al., 1999].

Die bildanalytische Bearbeitung und Auswertung der von den Dünnschnitten erstellten Aufnahmen wurden mit dem Bildanalyse Programm KS 400 3.0 [S2] durchgeführt. Mit Hilfe des Programms wurden die in den Schnitten enthaltenen markierten Partikel erfasst und automatisch vermessen. Zur Beschreibung ihrer Größe wurden ihre Fläche sowie der maximale Feret-Durchmesser herangezogen. Um Aussagen über die Form der Partikel machen zu können, wurde die aspect ratio, das Verhältnis des minimalen Durchmessers zum maximalen Feret-Durchmesser, berechnet. Als minimaler Durchmesser wird dabei die kleinste Abmessung des betrachteten Objektes im rechten Winkel zum maximalen Feret-Durchmesser bezeichnet.

Für die Erfassung der markierten Partikel mussten die Aufnahmen, wie schon unter 5.1.7 für die Untersuchung der Pulvermischung beschrieben, zunächst in Binärbilder

umgewandelt werden. Aufgrund der deutlichen Farbunterschiede zwischen den blau gefärbten Partikeln, dem hellen Tablettenkörper und dem orangefarbenen Hintergrund konnte die Binärisierung weitgehend automatisch erfolgen, jedoch mussten für die verschiedenen verwendeten Vergrößerungen jeweils eigene Schwellenwerte festgelegt werden. In den Binärbildern wurden die erfassten markierten Partikel als weiße Flächen auf schwarzem Hintergrund dargestellt. Diese wurden automatisch ausgemessen und die Ergebnisse in Tabellen ausgegeben, die mit Excel [S1] weiter bearbeitet werden konnten.

Von jeder untersuchten Schnittebene wurden 50 Schnitte bildanalytisch ausgewertet.

Die Aufnahmen der Schnittflächen der eingebetteten Tabletten wurden nicht für die bildanalytische Auswertung herangezogen, da bei diesen im Gegensatz zu den Dünnschnitten markierte Objekte aus tieferen Schichten durchschienen und die Fokussierung sowie die genaue Erfassung der markierten Objekte unmöglich machten.

5.6 Rasterelektronenmikroskopie

Zur Ergänzung der Untersuchungen an den Dünnschnitten und Schnittflächen der eingebetteten Tabletten wurden rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von radialen und axialen Bruchflächen einiger Tabletten und der Oberflächen jeweils aus Bereichen, die mit dem Stempelwerkzeug und der Matrizenwand in Kontakt standen, angefertigt [G23].

6 Ergebnisse und Diskussion

6.1 Verdichtungsgrad und elastische Rückdehnung

6.1.1 Maximale Verdichtungsgrade

In Tabelle 6.1 sind die durchschnittlichen Einzelmassen der nach 5.2.6. hergestellten Tabletten aufgeführt.

Alle Chargen erfüllen die Anforderungen der Prüfung auf Gleichförmigkeit der Massen des Europäischen Arzneibuches [Europäisches Arzneibuch 2004]. Die bei gleichem Stempeldurchmesser mit planem und gewölbtem Werkzeug erreichten Tablettenmassen sind vergleichbar. Die im Vergleich zu den anderen Durchmessern geringen Schwankungen der Masse bei den Tabletten mit 5 mm Durchmesser sind darauf zurückzuführen, dass bei ihrer Herstellung die Pulverdosisierung nicht über das Volumen der Matrizenbohrung, sondern durch Einwaage erfolgte.

Tabelle 6.1: Einzelmassen der hergestellten Tabletten ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)

Durchmesser	Stempelform	Tablettengewicht in mg
1,5 mm	plan	3,146 ± 0,0393
	konvex	3,136 ± 0,0494
2 mm	plan	7,535 ± 0,1027
	konvex	7,509 ± 0,0767
3 mm	plan	25,219 ± 0,231
	konvex	25,132 ± 0,254
5 mm	plan	116,293 ± 0,108
	konvex	116,310 ± 0,118

Die aus den Einzelmassen und der Steghöhe im Wegminimum berechneten maximalen Verdichtungsgraden sind in Abbildung 6.1 und im Anhang in Tabelle 9.1 dargestellt.

Die erzielten maximalen Verdichtungsgrade sind bei allen Tablettenformen und Durchmessern etwas niedriger als der angestrebte Verdichtungsgrad von 0,95.

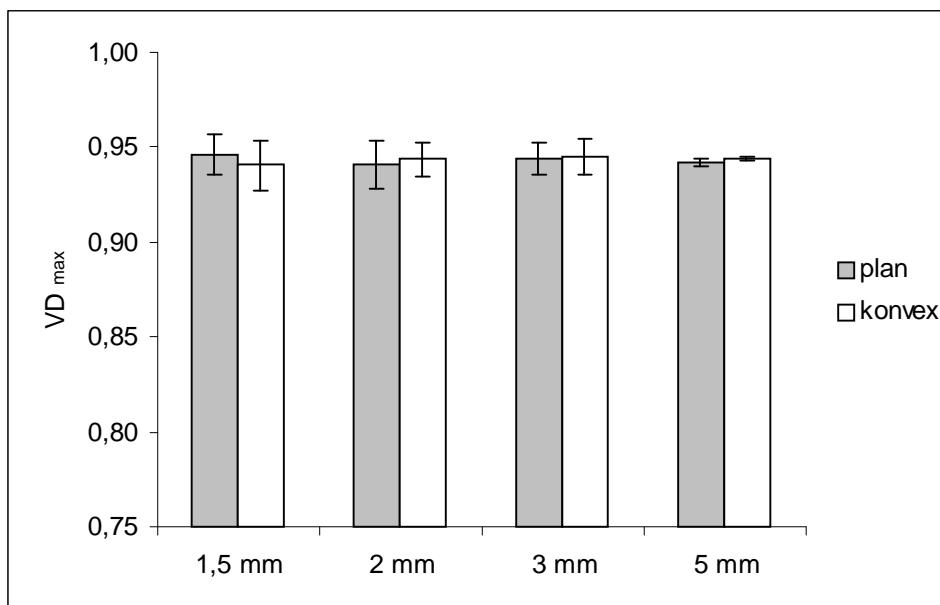


Abbildung 6.1: Maximale Einzelverdichtungsgrade VD_{\max} der untersuchten Tabletten ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)

Die Varianzanalyse der durchschnittlichen maximalen Verdichtungsgrade führte zu dem Ergebnis, dass keine signifikanten Unterschiede der maximalen Verdichtungsgrade vorhanden sind. Damit ist die Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse für die verschiedenen Tablettendurchmesser und Stempelformen gegeben. Jedoch zeigte sich, dass keine Homogenität der Fehlervarianzen vorlag, sondern diese vom Faktor Durchmesser beeinflusst wurden.

Die Abhängigkeit der Fehlervarianzen vom Tablettendurchmesser geht zum einen auf die Vorgehensweise bei der Herstellung der 5 mm Tabletten zurück. Wie oben bereits erwähnt traten hierbei geringere Abweichungen der Masse auf, als bei den übrigen Durchmessern. Des weiteren liegen bei der Bestimmung der Steghöhe im Wegminimum und der Tablettenmasse während der Produktion bei allen Tablettendurchmessern dieselben Messungenauigkeiten vor, welche jedoch bei kleinerem Durchmesser zu größeren Ungenauigkeiten bei der Berechnung des Verdichtungsgrades führen. Die Volumina der Tabletten mit 5 mm, 3 mm, 2 mm und 1,5 mm Durchmesser stehen zueinander im Verhältnis von etwa 37 : 8 : 2,4 : 1. Lennartz hat die Änderung des Verdichtungsgrades in Abhängigkeit von der Tablettengröße bei Variation der Masse und der Steghöhe um die Messungenauigkeit bestimmt [Lennartz, 1998]. Bei Verwendung eines Dreifachwerkzeuges kann für die Tabletten mit 1,5 mm Durchmesser bei einer Genauigkeit des Stegminimums von 1 μm und der Tablettenmasse (für drei Tabletten) von 0,1 mg der Verdichtungsgrad nur mit einer Genauigkeit von 0,0090 bestimmt werden, während die Genauigkeit für 2 mm Durchmesser bei 0,0050 und für 3 mm bei 0,0014 liegt. Für mit einem Einfachwerkzeug hergestellte Tabletten mit einem

Durchmesser von 5 mm liegt die Genauigkeit der Erfassung des Verdichtungsgrades bei 0,0008.

6.1.2 Elastische Rückdehnung

Die Ergebnisse der Bestimmung der elastischen Rückdehnung, ER, sind in Abbildung 6.2 dargestellt. Tabelle 9.2 im Anhang enthält die zugrunde liegenden Daten.

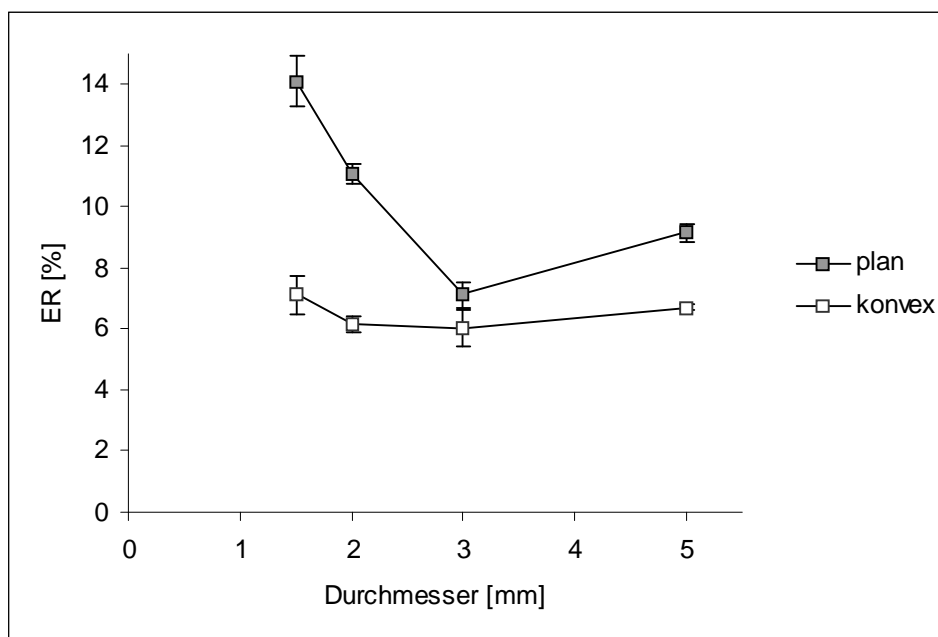


Abbildung 6.2: Elastische Rückdehnung, ER, in % bezogen auf die Gesamthöhe der Tabletten im Wegminimum ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)

Die elastische Rückdehnung der Tabletten wird erheblich vom Tablettendurchmesser und der verwendeten Stempelform beeinflusst. Die bikonvexen Tabletten zeigen für alle Durchmesser eine niedrigere elastische Rückdehnung als die planen Tabletten. Zudem sind die Unterschiede zwischen den verschiedenen Tablettendurchmessern bei bikonvexer Form geringer, die elastische Rückdehnung ist bei 2 mm und 3 mm Durchmesser etwas niedriger als bei 1,5 mm und 5 mm Durchmesser. Bei den biplanen Tabletten ist eine stärkere Abhängigkeit der elastischen Rückdehnung vom Tablettendurchmesser festzustellen. Mit abnehmendem Tablettendurchmesser nimmt die elastische Rückdehnung bei den biplanen Tabletten zunächst ab und steigt dann bei den kleineren Tablettendurchmessern stark an. Bei 3 mm Durchmesser wurde für die biplanen Tabletten die niedrigste elastische Rückdehnung und der geringste Unterschied zur Rückdehnung der bikonvexen Tabletten festgestellt.

Bei Lennartz finden sich Ergebnisse zur Untersuchung der elastischen Rückdehnung bei bikonvexen Tabletten aus einer Mischung aus Paracetamol und sprühgetrockneter

Lactose. Er stellte fest, dass zwar bei der schnellen elastischen Rückdehnung innerhalb der Matrize die Werte mit abnehmendem Durchmesser deutlich anstiegen, jedoch nach 24 h bei den Durchmessern 5 mm, 3 mm und 2 mm vergleichbare Werte vorlagen, während Tabletten mit einem Durchmesser von 1,5 mm eine höhere elastische Rückdehnung zeigten [Lennartz, 1998].

Mittwollen untersuchte die elastische Rückdehnung bei biplanen Minitabletten aus sprühgetrockneter Lactose. Er stellte fest, dass bei abnehmendem Tablettendurchmesser die elastische Rückdehnung bei 5 mm und 3 mm Durchmesser zunächst vergleichbar blieb, bei 2 mm Durchmesser deutlich abnahm und bei 1,5 mm wieder leicht anstieg. Aus diesem Ergebnis zog er den Schluss, dass die elastische Rückdehnung mit steigendem Durchmesser zunimmt [Mittwollen, 2002].

Beim Vergleich dieser Ergebnisse darf jedoch nicht vergessen werden, dass die Rückdehnung der Tabletten auch stark vom verwendeten Material bestimmt wird.

Zur genaueren Untersuchung des unterschiedlichen Verhaltens von biplanen und bikonvexen Tabletten wurde die Rückdehnung der Kalotten der bikonvexen Tabletten betrachtet. In Tabelle 6.2 sind die gemessenen Kalottenhöhen den Wölbungstiefen der verwendeten Stempel gegenübergestellt.

Tabelle 6.2: Durchschnittliche gemessene Wölbungstiefe der konvexen Stempel und durchschnittliche Kalottenhöhe der hergestellten bikonvexen Tabletten ($\bar{x} \pm s$, n = 15, bei 5 mm n = 10)

Stempeldurchmesser	Wölbungstiefe in mm	Kalottenhöhe in mm
1,5 mm	0,274 ± 0,006	0,277 ± 0,004
2 mm	0,345 ± 0,009	0,342 ± 0,008
3 mm	0,585 ± 0,007	0,585 ± 0,008
5 mm	1,020 ± 0,001	1,0314 ± 0,014

Wird die Wölbungstiefe als Kalottenhöhe im Wegminimum angenommen, so ist praktisch keine elastische Rückdehnung der Kalotten feststellbar. Es ist denkbar, dass lediglich die äußeren Schichten der Kalotten in ihrer Form erhalten bleiben, während in tiefere Schichten, soweit es diese äußere Schale zulässt, Rückdehnung stattfindet, so dass die Rückdehnung bei bikonvexen Tabletten scheinbar nur im zylindrischen Mittelteil der Tablette abläuft.

Die Bestimmung des Tablettendurchmessers 48 h nach der Produktion ergab, dass die Rückdehnung in radialer Richtung bei allen untersuchten Tabletten weniger als 1 % des ursprünglichen Durchmessers betrug.

Da bei bikonvexen Tabletten im Gegensatz zu biplanen Komprimaten der Verdichtungsgrad nicht direkt mit der Tablettenhöhe korreliert, dieser aber besser für Aussagen über die Stabilität der Tabletten geeignet ist, wurden in Abbildung 6.3 und 6.4 die nach vollständiger elastischer Rückdehnung erhaltenen Verdichtungsgrade, VD_{ER} , und die prozentuale Änderung des Verdichtungsgrades für die verschiedenen Tablettenformen und –durchmesser dargestellt. Die berechneten Werte für die Verdichtungsgrade nach elastischer Rückdehnung, VD_{ER} , sind außerdem in Tabelle 9.3 im Anhang aufgeführt. In Tabelle 9.4 im Anhang sind die Werte der Änderungen des Verdichtungsgrades wiedergegeben.

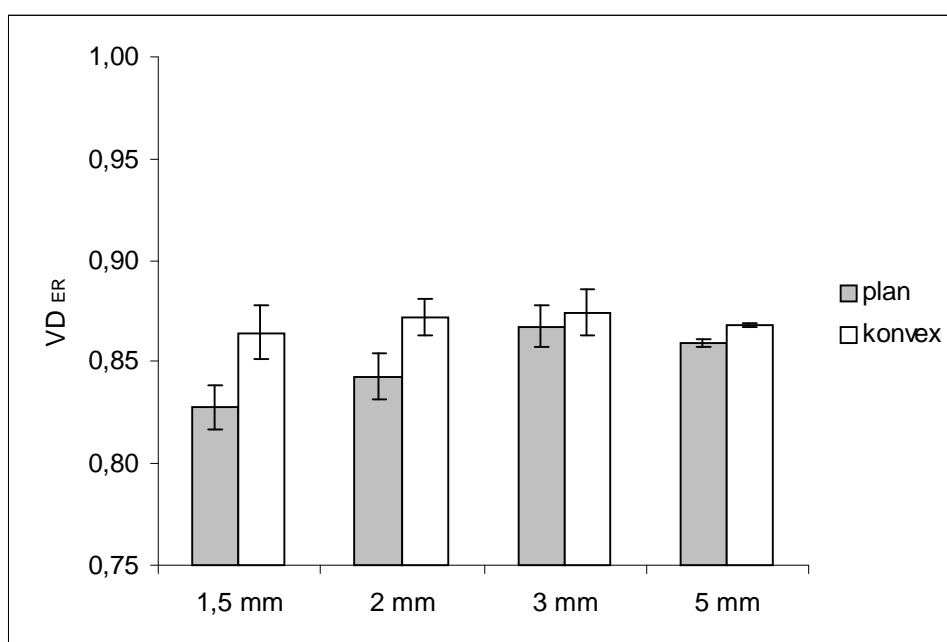


Abbildung 6.3: Verdichtungsgrade nach vollständiger elastischer Rückdehnung, VD_{ER} , in Abhängigkeit vom Tablettendurchmesser und der Tablettenform ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)

Beim Vergleich von Abbildung 6.3 mit Abbildung 6.1 wird deutlich, dass der Verdichtungsgrad bei allen Tablettenarten deutlich gesunken ist. Wie schon bei der Betrachtung der Änderung der Tablettenhöhen zeigt sich auch bei der Entwicklung des Verdichtungsgrades, dass das Verhalten der bikonvexen Tabletten sich bei abnehmendem Durchmesser kaum verändert. Da die prozentuale Änderung bei allen Durchmessern vergleichbar ist, resultieren auch nach 48 h vergleichbare Verdichtungsgrade.

Bei den planen Tabletten ergeben sich aufgrund der stark vom Durchmesser abhängigen prozentualen Änderung des Verdichtungsgrades nach 48 h keine vergleichbaren Verdichtungsgrade mehr. Die Verdichtungsgrade der biplanen Tabletten sind deutlich geringer als jene der bikonvexen Tabletten, nur bei einem Durchmesser von 3 mm ist

der Verdichtungsgrad weiterhin mit dem der entsprechenden bikonvexen Tabletten vergleichbar.

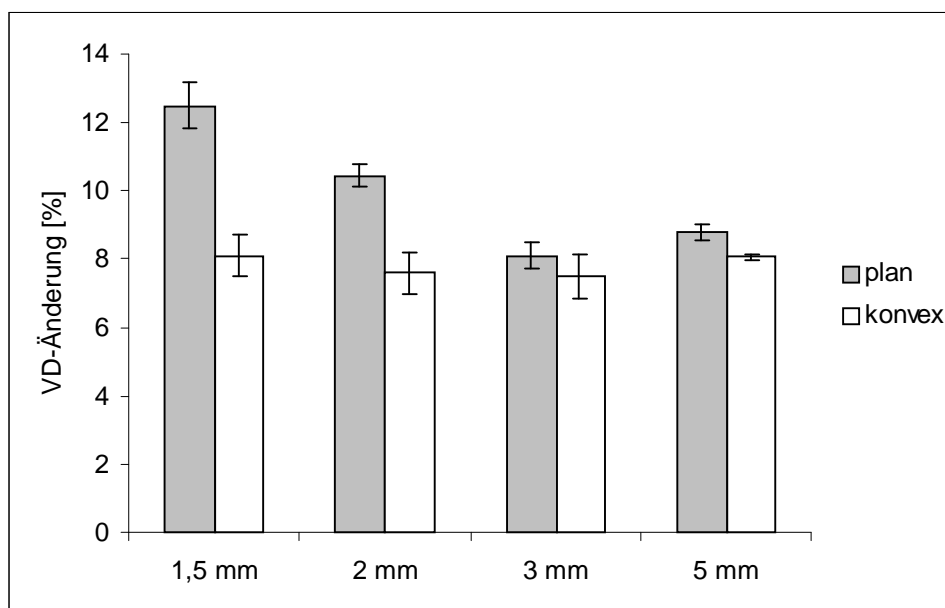


Abbildung 6.4: Prozentuale Änderungen der Verdichtungsgrade durch elastische Rückdehnung (bezogen auf die maximalen Verdichtungsgrade) in Abhängigkeit vom Tablettendurchmesser und der Tablettenform ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)

Aus den Ergebnissen kann kein eindeutiger Trend zum Rückdehnungsverhalten in Abhängigkeit vom Durchmesser abgelesen werden. Bei fallendem Durchmesser durchläuft die elastische Rückdehnung zunächst ein Minimum, um dann bei sehr kleinen Durchmessern wieder anzusteigen. Der optimale Tablettendurchmesser, um eine möglichst geringe elastische Rückdehnung zu erhalten, scheint material- und stempel-formabhängig unterschiedlich zu sein. Da sowohl in dieser Arbeit für plane und gewölbte Tabletten, als auch bei Lennartz und Mittwollen, bei einem Durchmesser von 1,5 mm die stärkste Rückdehnung festgestellt wurde, kann angenommen werden, dass Tabletten mit sehr geringen Durchmessern eine höhere elastische Rückdehnung aufweisen.

6.2 Tablettierdaten

6.2.1 Maximale Oberstempelkräfte und -drücke

Abbildung 6.5 zeigt die während der Produktion gemessenen maximalen Oberstempelkräfte, $F_{OS, max}$. Da die Tabletten mit 5 mm Durchmesser nicht mit einem Dreifachwerkzeug sondern mit nur einem Stempelpaar hergestellt wurden, wurden die dabei erhaltenen Kraftwerte mit dem Faktor drei multipliziert, so dass alle enthaltenen Daten die zur Herstellung von drei Tabletten der jeweiligen Form und Größe aufzubringenden Kräfte darstellen.

Die maximale Oberstempelkraft, $F_{OS, max}$, nimmt mit steigendem Tablettendurchmesser annähernd linear zu. Bei allen untersuchten Durchmessern waren für die Produktion der bikonvexen Tabletten etwas höhere Kräfte nötig als bei den biplanen Tabletten gleichen Durchmessers.

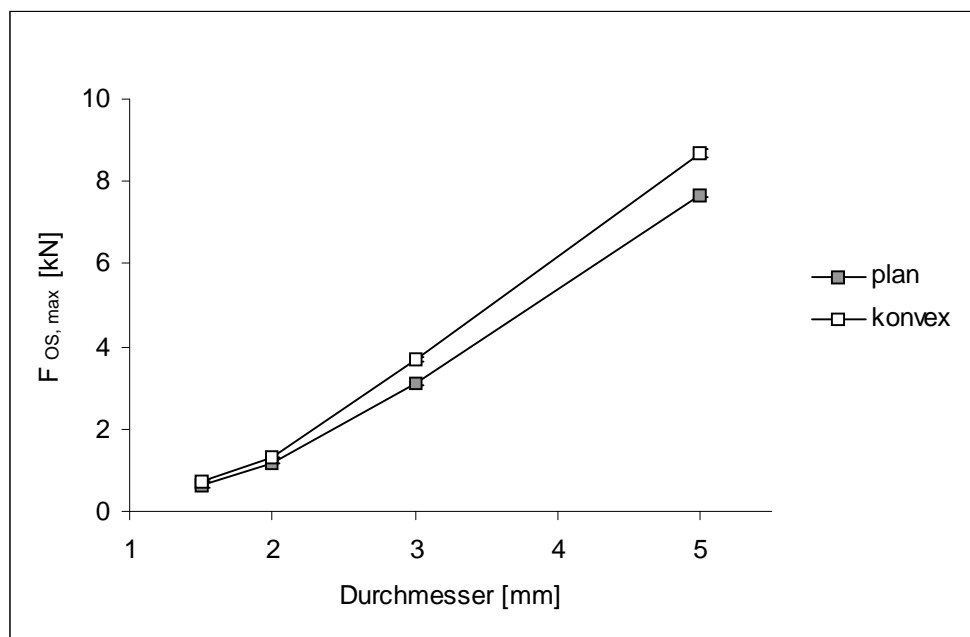


Abbildung 6.5: Maximale Oberstempelkräfte $F_{OS, max}$, für jeweils drei biplane und bikonvexe Tabletten ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$, bei 5 mm $n = 10$)

Aus den maximalen Oberstempelkräften und den Flächen der verwendeten Stempel wurden die maximalen Oberstempeldrücke, $p_{OS, max}$, berechnet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 6.6 und in Tabelle 9.5 im Anhang dargestellt.

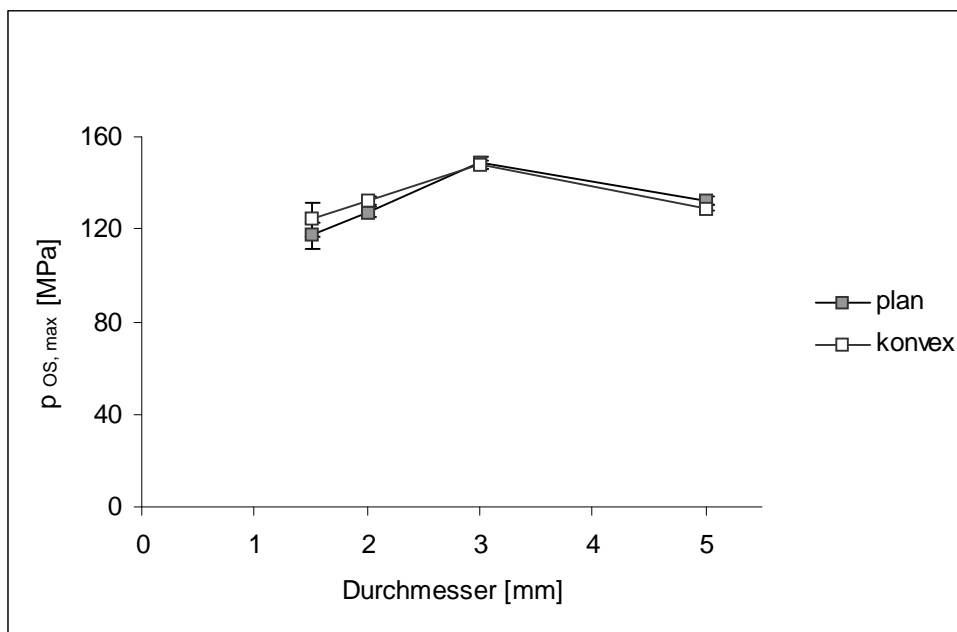


Abbildung 6.6: Maximale Oberstempeldrücke, $p_{OS, \max}$, für biplane und bikonvexe Tabletten ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$, bei 5 mm $n = 10$)

Der maximale Oberstempeldruck steigt nicht kontinuierlich mit zunehmendem Durchmesser an, sondern es wurden für die Tabletten mit 3 mm Durchmesser die höchsten Werte festgestellt, während bei weiterer Erhöhung des Durchmessers wieder eine Abnahme des Oberstempeldrucks auftrat. Die Kurven für die beiden Stempelformen haben dieselbe Form und zeigen bei gleichem Stempeldurchmesser jeweils sehr ähnliche Werte.

Für bikonvexe Tabletten finden sich bei Lennartz ähnliche Ergebnisse. Der maximale Oberstempeldruck, der zum Erreichen eines bestimmten maximalen Verdichtungsgrades nötig ist, ist bei einigen der von ihm untersuchten Mischungen bei 3 mm Durchmesser höher als bei einem Durchmesser von 5 mm, in den übrigen Fällen zumindest ungefähr gleich hoch. Aufgrund der niedrigeren bei Durchmessern von 1,5 mm und 2 mm beobachteten maximalen Oberstempeldrücke, geht Lennartz davon aus, dass die kleineren Tabletten leichter verdichtet werden, als die größeren [Lennartz, 1998].

Die von Mittwollen für biplane Minitabletten festgestellten maximalen Oberstempeldrücke decken sich nicht mit den hier angeführten Ergebnissen. Bei gleichem maximalem Verdichtungsgrad wurden höhere maximale Oberstempeldrücke bei kleineren Durchmessern gefunden [Mittwollen, 2002].

Sowohl bei Verwendung eines planen Stempelwerkzeuges als auch bei Einsatz gewölbter Stempel ergibt sich, wenn mit einem festen Verhältnis der Tablettenhöhe zum Durchmesser gearbeitet wird, bei steigendem Durchmesser eine größere Höhe der zu komprimierenden Pulversäule. Demnach wäre bei steigendem Durchmesser ein höherer

maximaler Oberstempeldruck zu erwarten, und niedrigere aufzubringende Drücke bei kleinerem Stempeldurchmesser können nicht als Folge einer leichteren Verdichtung angesehen werden. Die in Abbildung 6.6 dargestellten Ergebnisse legen zudem nahe, dass die Abhängigkeit des maximalen Oberstempeldruckes vom Stempeldurchmesser von mehreren Faktoren abhängt, deren Einfluss bei verschiedenen Stempeldurchmessern nicht konstant ist. Neben der Höhe der Pulversäule, die sich proportional zum Stempeldurchmesser verhält, nimmt das Verhältnis der Bereiche, die in direktem Kontakt zur Matrizenwand stehen, zum Gesamtvolumen der Tablette bei kleineren Durchmessern zu, so dass ein stärkerer Einfluss der Matrizenwandreibung anzunehmen ist.

Interessant ist die Ähnlichkeit der Kurvenverläufe des Oberstempeldrucks zu den nach elastischer Rückdehnung vorliegenden Verdichtungsgraden (Abbildung 6.3). Während bei beiden Stempelformen bei einem Durchmesser von 3 mm die höchsten maximalen Oberstempeldrücke beobachtet wurden, zeigen die Tabletten dieses Durchmessers gegenüber den anderen Durchmessern ein günstigeres Rückdehnungsverhalten. Obwohl die auftretenden Drücke bei gleichem Durchmesser aber unterschiedlicher Stempelform ähnlich sind, unterscheidet sich das Rückdehnungsverhalten von biplanen und bikonvexen Komprimaten deutlich. Demnach müssen bei der Kompaktierung mit gewölbten Stempeln stabilisierende Strukturen entstehen, deren Bildung jedoch nicht zu einer Erhöhung des Oberstempeldruckes führt.

6.2.2 Reibungsarbeit und elastische Arbeit

Die Abbildungen 6.7 bis 6.10 zeigen, nach Stempeldurchmesser getrennt, die bei der Herstellung der Tabletten aufgebrauchte Arbeit, unterteilt in die Bruttoarbeit, W_{brutto} , die Nettoarbeit, W_{netto} , die Reibungsarbeit, W_{Reib} , und die elastische Arbeit, W_{elast} . Die angegebenen Werte (siehe auch Tabelle 9.6 bis 9.9 im Anhang) beziehen sich auf fünf Verdichtungen bei den Durchmessern 1,5 mm, 2 mm und 3 mm und auf zehn Verdichtungen bei 5 mm Durchmesser. Bei einer Verdichtung wurden jeweils drei Tabletten bei den mit dem Mehrfachwerkzeug hergestellten Durchmessern 1,5 mm, 2 mm und 3 mm erhalten und eine Tablette bei 5 mm Durchmesser.

Brutto- und Nettoarbeit sind bei allen untersuchten Durchmessern bei der Produktion von gewölbten Tabletten höher als bei der Produktion von biplanen Tabletten. Die Unterschiede sind mit Ausnahme der Bruttoarbeit bei den Tabletten mit 2 mm Durchmesser sehr deutlich. Aus der höheren Nettoarbeit kann geschlossen werden, dass tatsächlich mehr Energie für die dauerhafte Verformung des Materials genutzt wurde. Dies deckt sich mit der Beobachtung, dass die konvexen Tabletten eine geringere elastische Rückdehnung zeigen. Jedoch wird bei der Berechnung der Nettoarbeit nur die schnelle elastische Rückdehnung innerhalb der Matrize berücksichtigt, nicht aber der Anteil der Rückdehnung der erst nach Ausstoß der Tablette erfolgt.

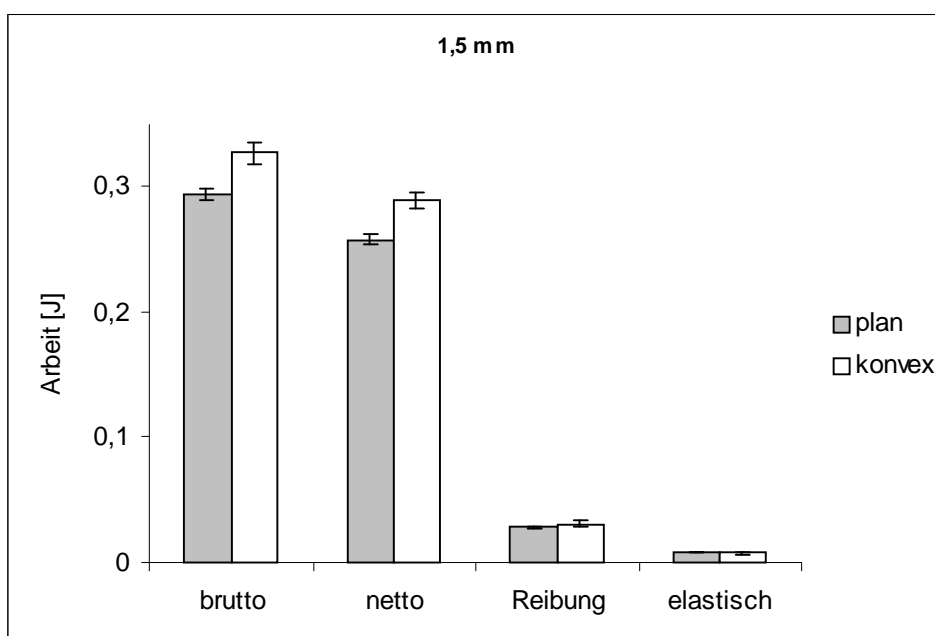


Abbildung 6.7: Brutto-, Netto-, Reibungs- und elastische Arbeit bei biplanen und bikonvexen Tabletten mit einem Durchmesser von 1,5 mm bei Produktion mit einem Dreifachwerkzeug ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

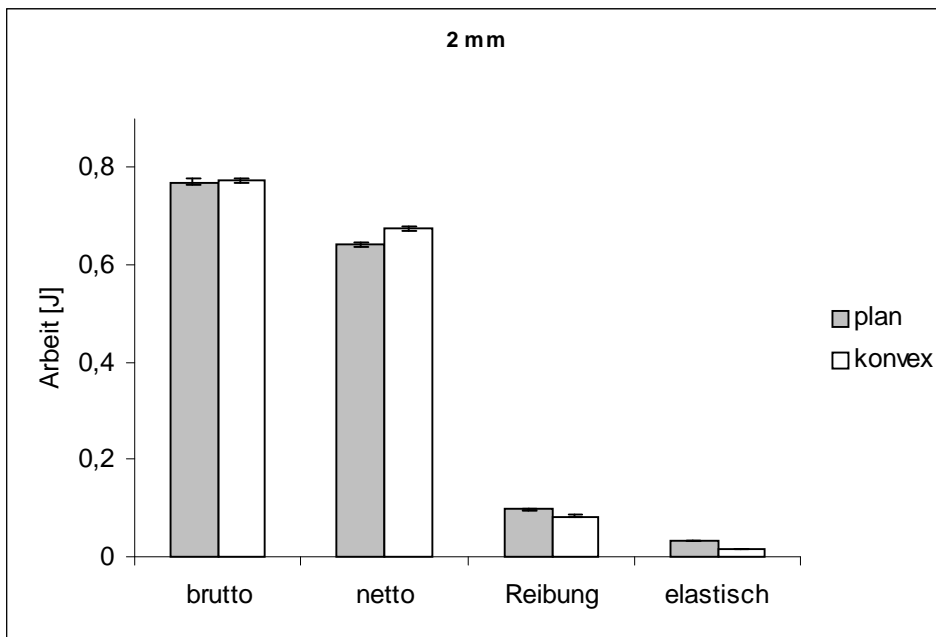


Abbildung 6.8: Brutto-, Netto-, Reibungs- und elastische Arbeit bei biplanen und bikonvexen Tabletten mit einem Durchmesser von 2 mm bei Produktion mit einem Dreifachwerkzeug ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

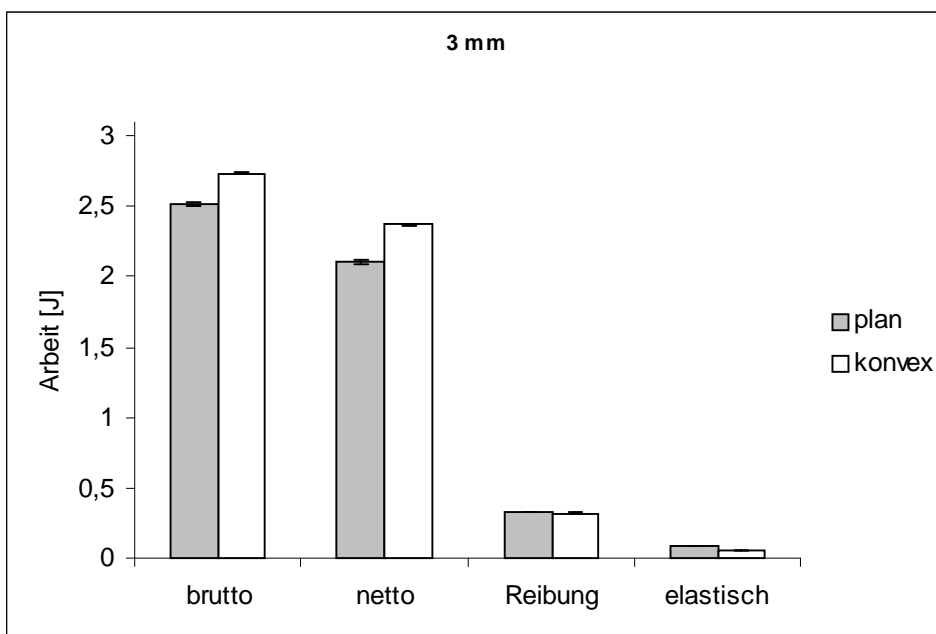


Abbildung 6.9: Brutto-, Netto-, Reibungs- und elastische Arbeit bei biplanen und bikonvexen Tabletten mit einem Durchmesser von 3 mm bei Produktion mit einem Dreifachwerkzeug ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

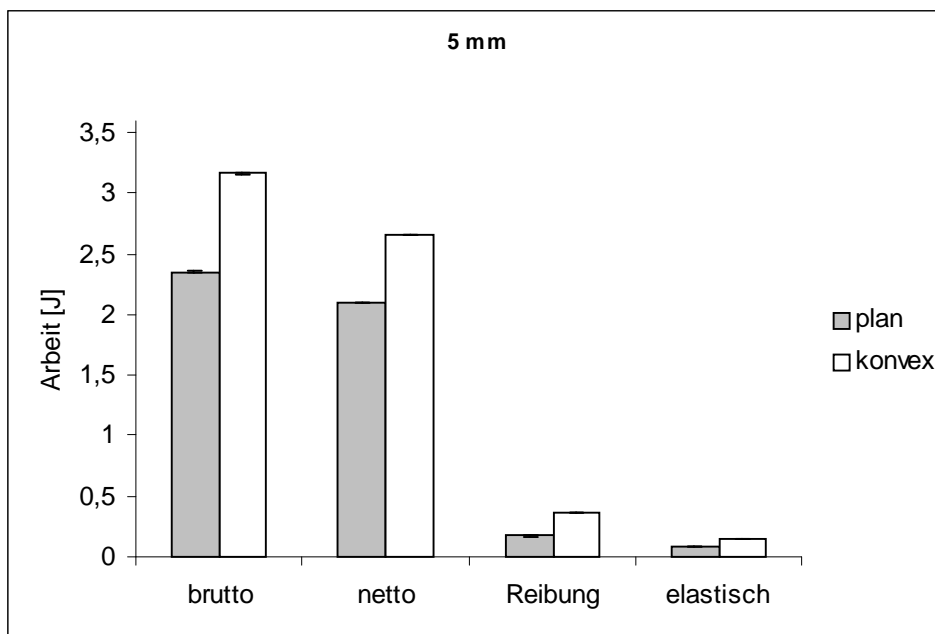


Abbildung 6.10: Brutto-, Netto-, Reibungs- und elastische Arbeit bei biplanen und bikonvexen Tabletten mit einem Durchmesser von 5 mm bei Produktion mit einem Einfachwerkzeug ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Während sich die Reibungsarbeit bei Herstellung der Minitabletten mit planer und gewölbter Form kaum unterscheidet, ist bei 5 mm Stempeldurchmesser eine deutlich höhere Reibungsarbeit bei gewölbten Stempeln feststellbar.

Auch bei der elastischen Arbeit ist das Verhältnis zwischen planer und gewölbter Stempelform bei 5 mm Durchmesser im Vergleich zu den kleineren Stempeldurchmessern umgekehrt. Während bei den Durchmessern 1,5 mm, 2 mm und 3 mm die elastische Arbeit bei den bikonvexen Tabletten etwas geringer ist, als bei den planen, ist diese bei 5 mm Durchmesser bei den biplanen Tabletten niedriger. Das Rückdehnungsverhalten innerhalb der Matrize entspricht damit bei den kleineren Tabletten den Ergebnissen nach 48 h. Bei 5 mm Durchmesser ist dies nicht der Fall.

Um einen Vergleich der gemessenen Arbeiten bei den verschiedenen Stempeldurchmessern zu ermöglichen, wurden die prozentualen Anteile der Nettoarbeit, W_{netto} , der Reibungsarbeit, W_{Reib} , und der elastischen Arbeit, W_{elast} , jeweils in Bezug auf die Bruttoarbeit, W_{brutto} , berechnet.

Die Ergebnisse für die Nettoarbeit, W_{netto} , sind in Abbildung 6.11 und in Tabelle 9.10 im Anhang wiedergegeben.

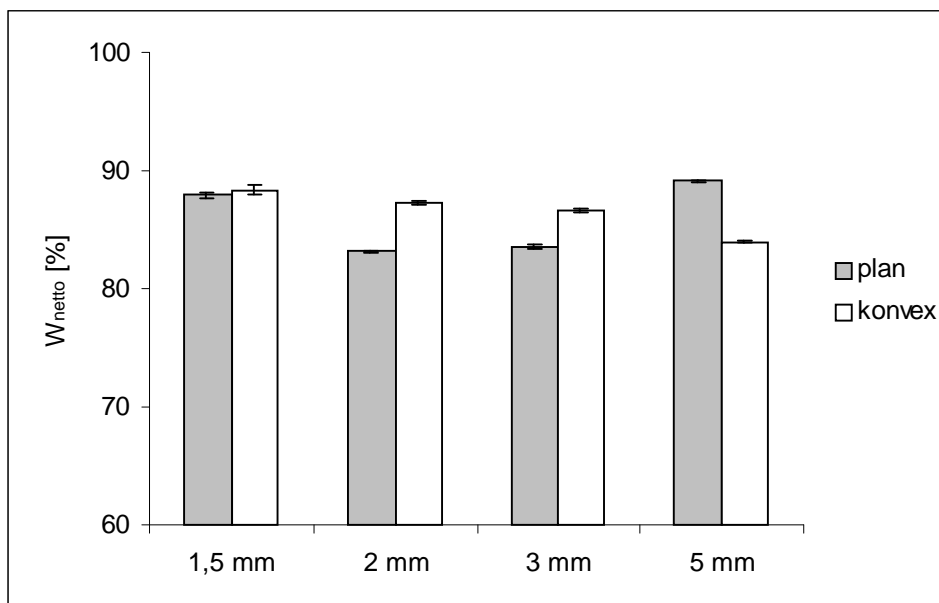


Abbildung 6.11: Nettoarbeit, W_{netto} , in % bezogen auf die Bruttoarbeit, W_{brutto} , für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$, bei 5 mm $n = 10$)

Bei gewölbter Stempelform nimmt der prozentuale Anteil der Nettoarbeit, W_{netto} , mit steigendem Tablettendurchmesser ab. Demnach scheint der Anteil der am Oberstempel geleisteten Arbeit, der zur dauerhaften Verformung des Pressgutes geführt hat, bei kleinerem Tablettendurchmesser höher zu sein.

Bei planer Stempelform liegt der Anteil der Nettoarbeit für die Durchmesser 2 mm und 3 mm deutlich niedriger als bei 1,5 mm und 5 mm Durchmesser. Der Einfluss des Stempeldurchmessers auf die Nettoarbeit ist hier wesentlich größer, als bei den bikonvexen Komprimaten.

Auffällig ist, dass wie schon bei den Absolutwerten der Reibungs- und elastischen Arbeit die prozentuale Nettoarbeit bei den Minitabletten mit gewölbter Stempelform höher ist, während bei 5 mm Durchmesser die plane Stempelform einen höheren Anteil der Nettoarbeit aufweist. Bei gewölbter Stempelform scheint bei den Minitabletten ein größerer Anteil der geleisteten Arbeit für die Verformung genutzt worden zu sein als bei planer Stempelform. Dieser Vorteil der bikonvexen Tabletten ist bei größerem Durchmesser aber nicht mehr vorhanden.

Die Darstellungen der prozentualen Anteile der Reibungs- und elastischen Arbeit an der Gesamtarbeit zeigen ebenfalls eine entsprechende Umkehrung der Verhältnisse bei den 5 mm Tabletten. In Abbildung 6.12 und Tabelle 9.11 im Anhang ist der prozentuale Anteil der Reibungsarbeit, W_{Reib} , dargestellt.

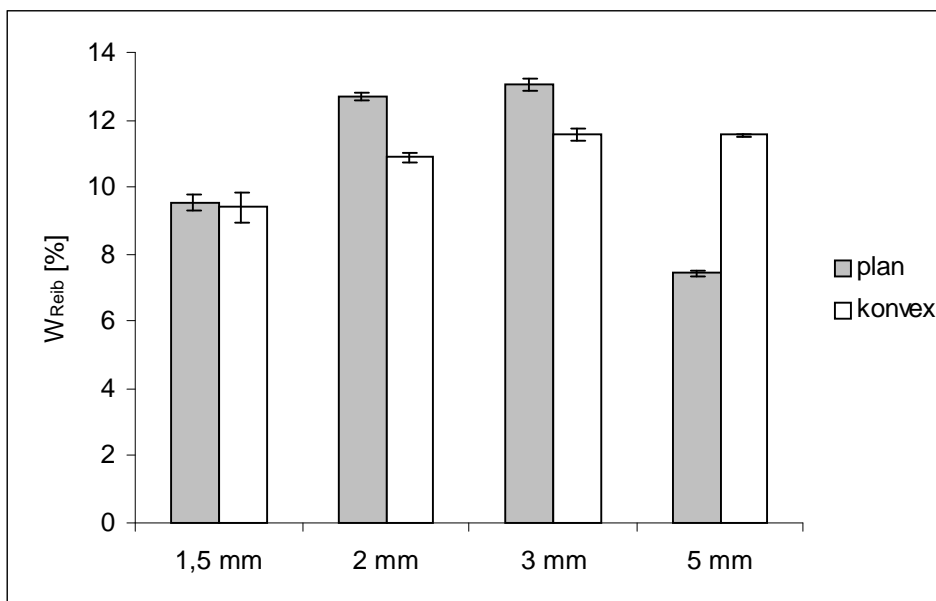


Abbildung 6.12: Reibungsarbeit, W_{Reib} , in % bezogen auf die Bruttoarbeit, W_{brutto} , für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$, bei 5 mm $n = 10$)

Während bei den Absolutwerten kaum Unterschiede zwischen den biplanen und bikonvexen Tabletten der Durchmesser 1,5 mm, 2 mm und 3 mm auftreten, ist der prozentuale Anteil der Reibungsarbeit bei den bikonvexen Tabletten aufgrund der höheren Bruttoarbeit deutlich geringer. Der höhere Anteil der Reibungsarbeit bei den bikonvexen Tabletten mit 5 mm Durchmesser entspricht dem bei den Absolutwerten gewonnenen Eindruck.

Auch bei der Reibungsarbeit ist der Einfluss des Durchmessers bei planer Stempelform höher als bei gewölbter. Weiterhin besteht wiederum Ähnlichkeit mit den nach vollständiger elastischer Rückdehnung erhaltenen Verdichtungsgraden (s. 6.1.2). Es muss jedoch festgestellt werden, dass offenbar kein direkter Zusammenhang zwischen dem Anteil der Reibungsarbeit und der Rückdehnung besteht. Die bikonvexen Tabletten weisen eine geringere elastische Rückdehnung auf und zeigen einen niedrigeren Anteil der Reibungsarbeit. Beim Vergleich der Stempelformen muss also von einem negativen Einfluss der Reibung ausgegangen werden. Wird hingegen der Stempeldurchmesser betrachtet, weisen die 3 mm Tabletten sowohl einen hohen Anteil der Reibungsarbeit, aber gleichzeitig auch die höchsten Verdichtungsgrade nach elastischer Rückdehnung auf. Dies würde auf einen positiven Einfluss der Reibung auf die Stabilität der erhaltenen Komprimat hindeuten.

Abbildung 6.13 zeigt den Anteil der elastischen Arbeit, W_{elast} , für die untersuchten Stempeldurchmesser und -formen (siehe auch Tabelle 9.12 im Anhang).

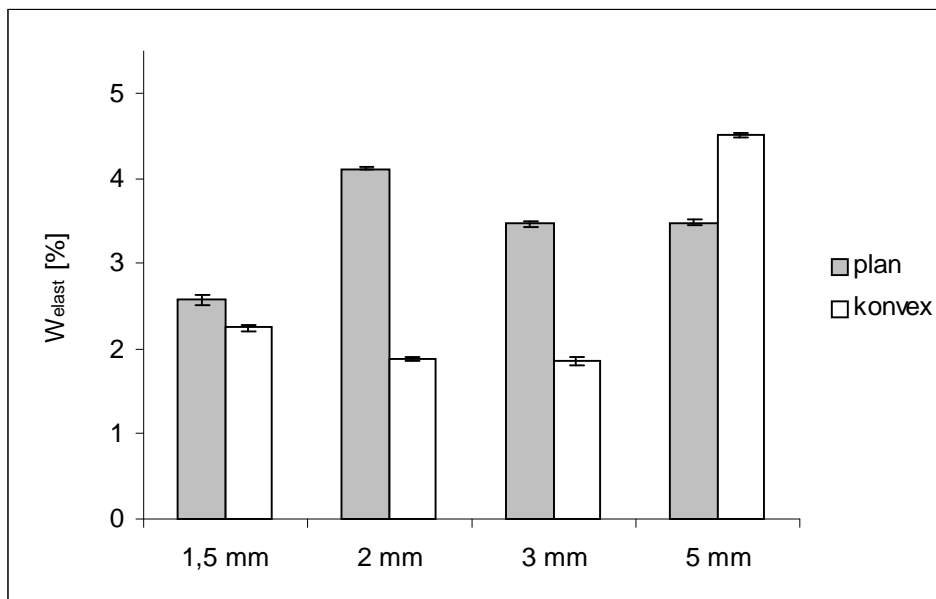


Abbildung 6.13: Elastische Arbeit, W_{elast} , in % bezogen auf die Bruttoarbeit, W_{brutto} , für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$, bei 5 mm $n = 10$)

Auch hier fällt der abweichende Einfluss der Stempelform bei 5 mm Durchmesser auf. Während für die bikonvexen Komprimierte bei den kleineren Stempeldurchmessern jeweils niedrigere Werte erhalten werden, sind diese bei 5 mm Durchmesser deutlich höher als bei den biplanen Tabletten.

Wie schon für den prozentualen Anteil der Reibungsarbeit angeführt, treten auch hier im Vergleich zu den Absolutwerten bei den kleineren Durchmessern deutlichere Unterschiede zwischen den beiden Stempelformen aufgrund der bei den bikonvexen Tabletten höheren Bruttoarbeit auf.

Die elastische Arbeit ist ein Maß für die schnelle elastische Rückdehnung innerhalb der Matrize. Übereinstimmungen des hier dargestellten prozentualen Anteils der elastischen Arbeit mit der festgestellten vollständigen elastischen Rückdehnung sind kaum vorhanden. Zwar entspricht die Tendenz der planen Komprimierte zu einer höheren elastischen Arbeit den niedrigeren Verdichtungsgraden nach Rückdehnung, doch der Vergleich der verschiedenen Durchmesser ist teilweise den Ergebnissen bei der vollständigen elastischen Rückdehnung entgegengerichtet. So finden sich für die bikonvexen Tabletten die niedrigsten Werte bei 2 mm und 3 mm Durchmesser, was den Verdichtungsgradänderungen entspricht, jedoch ist der Anteil der elastischen Arbeit bei 5 mm Durchmesser deutlich höher, als bei 1,5 mm, obwohl diese kaum Unterschiede in der Verdichtungsgradänderung zeigen. Bei planer Stempelform ergibt sich bei 1,5 mm Durchmesser der niedrigste Anteil der elastischen Arbeit, die entstehenden Tabletten zeigen jedoch die höchste Änderung des Verdichtungsgrades aller untersuchten Tabletten.

Die schnelle elastische Rückdehnung und die Rückdehnungsprozesse, die in den folgenden 48 h ablaufen, scheinen durch Änderung des Tablettendurchmessers je nach Stempelform unterschiedlich beeinflusst zu werden.

6.2.3 Porositätsfunktion nach Heckel

Die Auswertung der bei der Tablettierung aufgezeichneten Kraft- und Wegdaten mit der Porositätsfunktion nach Heckel wurde nur für die Stempeldurchmesser 1,5 mm, 2 mm und 3 mm durchgeführt, da aufgrund der niedrigen Schüttdichte des verwendeten Pulvers bei 5 mm Durchmesser die Pulversäule in der Matrizenbohrung so hoch war, dass schon zu Beginn des kalibrierten Wegbereiches am Oberstempel messbare Kräfte auftraten. Die Bestimmung der Parameter K und A der Heckel-Funktion war dadurch nicht möglich.

Abbildung 6.14 zeigt die Porositäts/Druck-Darstellung nach Heckel für jeweils eine exemplarische Verdichtung der Durchmesser 1,5 mm, 2 mm und 3 mm bei planem Stempelwerkzeug. Die Steigung des linearen Teils der Verdichtung nimmt mit abnehmendem Durchmesser zu. Dies deutet auf eine erleichterte Deformation hin.

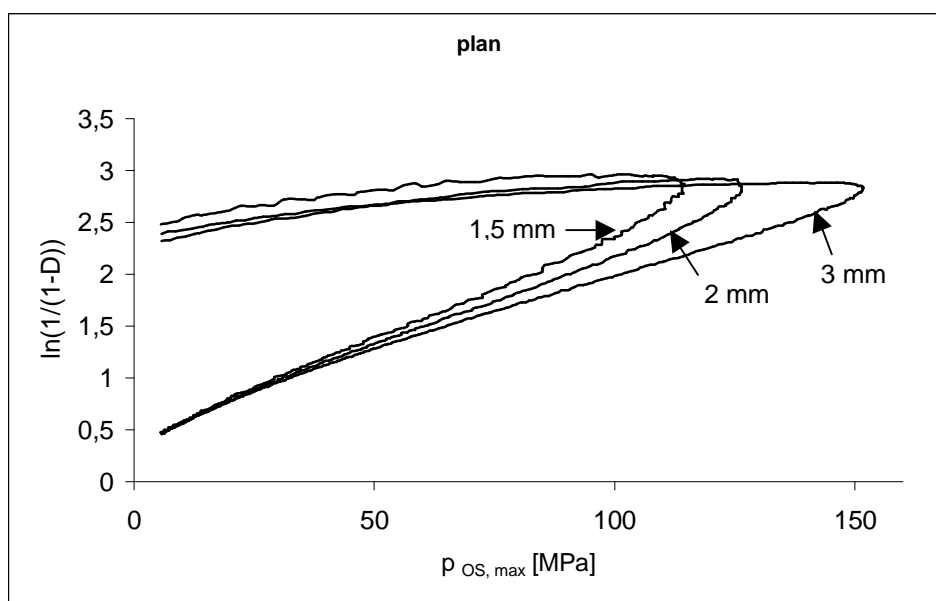


Abbildung 6.14: Darstellung der Porositätsabnahme in Abhängigkeit vom Oberstempeldruck nach Heckel für je eine Verdichtung von biplanen Tabletten der Durchmesser 1,5 mm, 2 mm und 3 mm

In Abbildung 6.15 ist die Porositäts/Druck-Darstellung für die bikonvexen Komprimat wiedergegeben. Wie bei den biplanen Tabletten nimmt die Steigung des linearen Anteils mit abnehmendem Durchmesser zu, jedoch sind die Unterschiede deutlich geringer. Auch hier ist der Einfluss des Stempeldurchmessers auf die Verdichtung bei gewölbter Stempelform geringer als bei Verwendung planer Stempel.

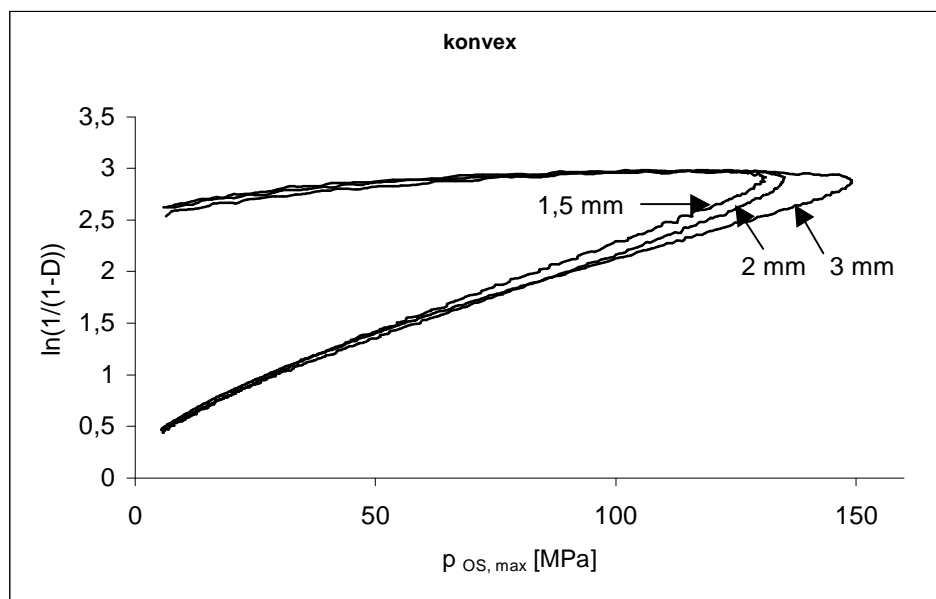


Abbildung 6.15: Darstellung der Porositätsabnahme in Abhängigkeit vom Oberstemmeldruck nach Heckel für je eine Verdichtung von bikonvexen Tabletten der Durchmesser 1,5 mm, 2 mm und 3 mm

Zur genaueren Auswertung wurden die Steigung des linearen Anteils der Verdichtung, K , und der Ordinatenabschnitt, A , berechnet. Die Ergebnisse sind im Anhang in den Tabellen 9.13 und 9.14 aufgeführt.

In Abbildung 6.16 ist K für die untersuchten Tablettendurchmesser dargestellt. Die Zunahme der Steigung K mit abnehmendem Verdichtungsgrad wird durch diese Werte bestätigt. Wie schon in den Porositäts/Druck-Darstellungen erkennbar, ist der Abstand zwischen dem bei 1,5 mm Durchmesser festgestellten Wert und dem bei 3 mm Durchmesser bei den mit planen Stempeln durchgeführten Verdichtungen größer. Die erhaltenen Werte zeigen keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Steigung K und der verwendeten Stempelform. Bei Stempeldurchmessern von 1,5 mm und 2 mm finden sich höhere Steigungswerte, und damit eine scheinbar höhere Plastizität, bei den bipanen Komprimaten. Bei 3 mm zeigt sich jedoch ein umgekehrtes Bild, hier tritt eine höhere Steigung bei gewölbter Stempelform auf.

Der Ordinatenabschnitt A der Heckel-Funktion setzt sich aus der Porosität des in die Matrize eingefüllten Pulvers und der Neuorientierung der Partikel zu Beginn der Verdichtung zusammen. Die für die untersuchten Verdichtungen berechneten Werte für den Ordinatenabschnitt A sind in Abbildung 6.17 dargestellt.

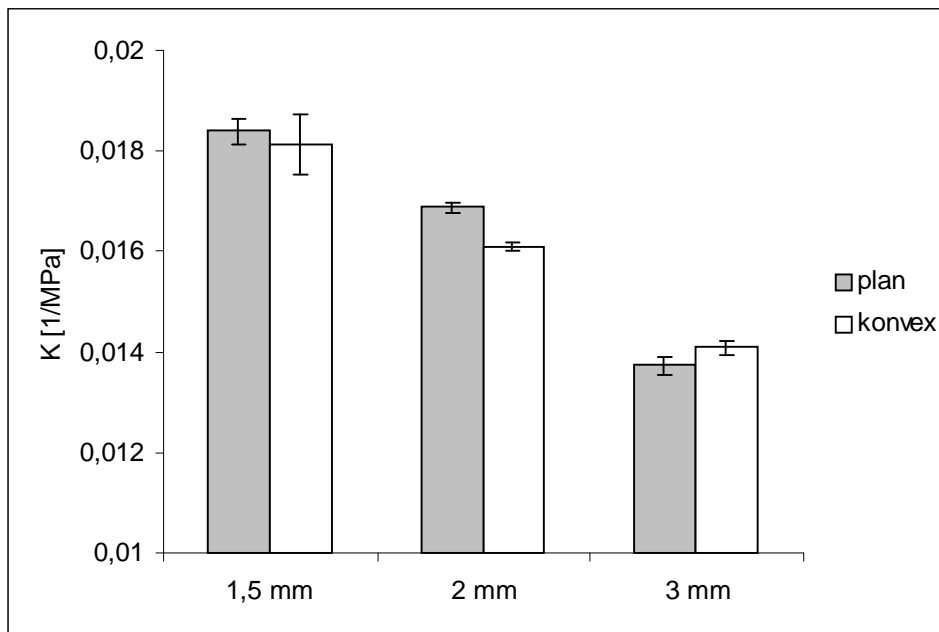


Abbildung 6.16: Steigungsparameter K der Heckel-Gleichung für biplane und bikonvexe Tabletten der Durchmesser 1,5 mm, 2 mm, und 3 mm ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

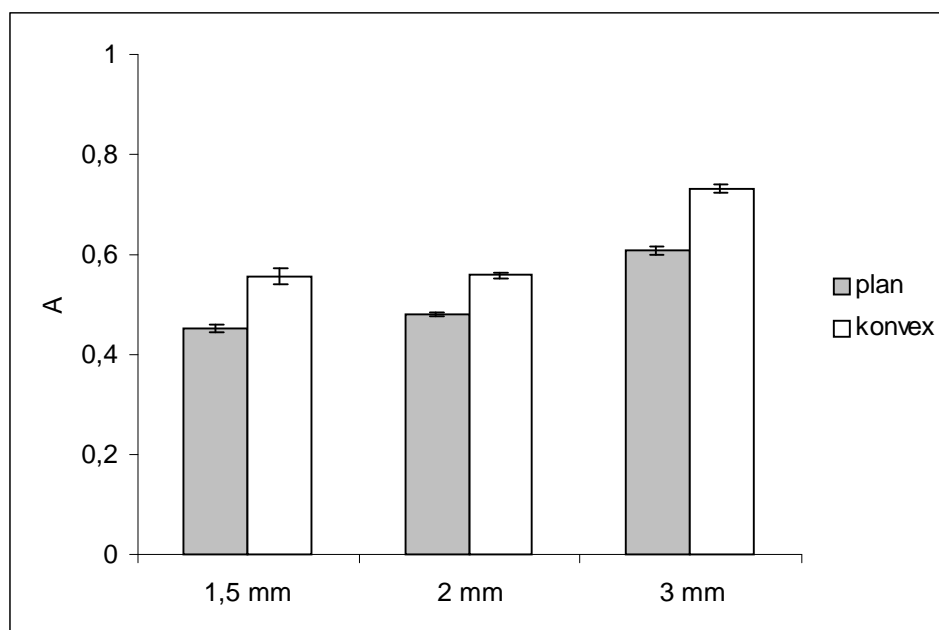


Abbildung 6.17: Ordinatenabschnitt A der Heckel-Gleichung für biplane und bikonvexe Tabletten der Durchmesser 1,5 mm, 2 mm, und 3 mm ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

Sowohl bei planem als auch bei gewölbtem Stempelwerkzeug steigt A mit steigendem Durchmesser an, wobei jeweils nur ein geringer Unterschied zwischen den Durchmessern 1,5 mm und 2 mm und ein größerer Anstieg bei einem Durchmesser von 3 mm zu

erkennen ist. Ursache hierfür kann eine Behinderung des einfließenden Pulvers bei kleineren Durchmessern sein, wodurch es zu einer höheren Porosität des eingefüllten Pulvers kommt. Außerdem steht bei zunehmendem Tablettendurchmesser dem Pulver mehr Raum für die Neuorientierung der Partikel vor dem Ansteigen des Oberstempeldruckes zur Verfügung.

Der Ordinatenabschnitt A ist bei der Verdichtung mit konvexen Stempel jeweils höher als bei der Herstellung von biplanen Tabletten. Unterschiede in der Porosität des in die Matrize eingefüllten Pulver werden als Erklärung dafür ausgeschlossen, da bei den beiden Stempelformen etwa gleiche Füllhöhen vorlagen, lediglich die untere Begrenzung der Matrizenbohrung wies entsprechend der Stempelform eine andere Form auf. Es ist wahrscheinlicher, dass bei gewölbten Stempeln eine ausgeprägtere Neuorientierung der Partikel gerade im Bereich des Oberstempels erfolgt. Vor der Tablettierung schließt das Pulverbett bei beiden Tablettenformen waagrecht mit der Matrizenbohrung ab. Während sich die Form der Oberseite des Pulverbettes beim Eintauchen des planen Oberstempels kaum ändert, wird sie durch den gewölbten Oberstempel an seine Form angepasst. Dabei wird das Pulver vom Rand der Matrize durch die Kante des Stempels nach unten gedrückt oder zur Mitte verschoben. Hierbei kann das Pulver in der Mitte nach oben in die Kalotte ausweichen, bis diese ausgefüllt ist. Beim Eintauchen des planen Stempels ist dagegen besonders in radialer Richtung kaum eine Bewegung der Partikel zu erwarten, so dass vor dem Druckanstieg die Anordnung der Partikel nur in axialer Richtung optimiert wird.

6.2.4 Modifizierte Weibull-Funktion

Der Parameter β der modifizierten Weibull-Funktion ist der prozentuale Anteil der Zeit vom Druckmaximum bis zum Ende der Kontaktzeit an der gesamten Kontaktzeit und wird deshalb auch als relative Entlastungszeit bezeichnet. Je höher der Anteil an bleibender Verdichtung, desto kürzer ist die Zeit, in der das Komprimat nach der Verdichtung durch schnelle elastische Rückdehnung dem Oberstempel folgen kann, und desto kleiner ist der Parameter β .

Abbildung 6.18 zeigt die für den Parameter β bei den Tablettierversuchen erhaltenen Werte (siehe auch Tabelle 9.15 im Anhang). Die Verdichtungen mit planem und gewölbtem Stempelwerkzeug zeigen bei zunehmendem Durchmesser ähnliches Verhalten. Bei beiden Stempelformen nimmt die relative Entlastungszeit bis zu einem Durchmesser von 3 mm zunächst ab, um dann bei 5 mm Durchmesser wieder anzusteigen. Das Pressgut scheint sich bei 2 mm und 3 mm Durchmesser weniger elastisch zu verhalten, als bei 1,5 mm und 5 mm. Auffällig ist auch hier die Ähnlichkeit zu den nach 48 h festgestellten Verdichtungsgraden (s. 6.1.2).

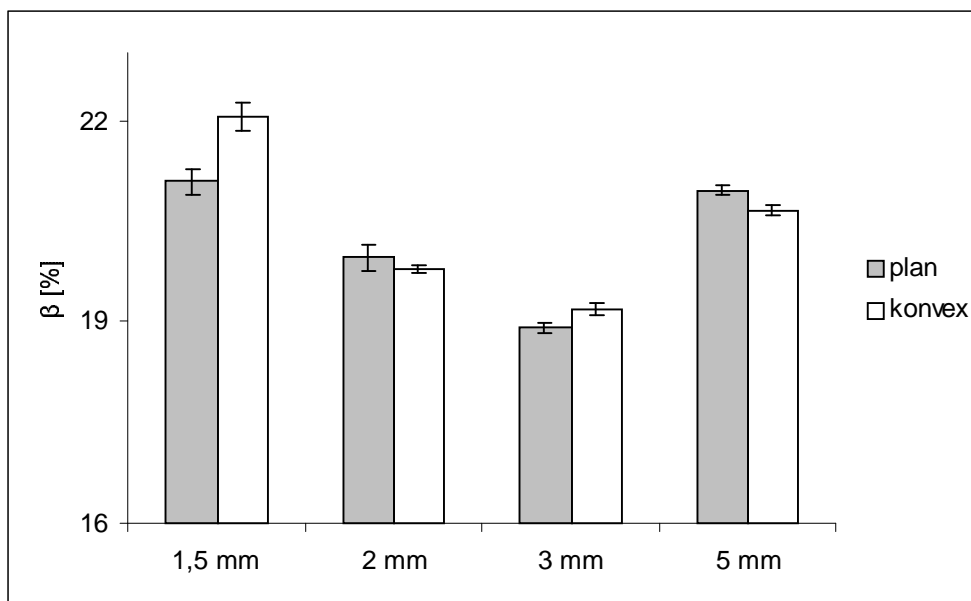


Abbildung 6.18: Parameter β der modifizierten Weibull-Funktion für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$, bei 5 mm $n = 10$)

Die Ergebnisse der Bestimmung des Parameters γ sind in Abbildung 6.19 und im Anhang in Tabelle 9.16 dargestellt. Der Parameter γ gibt Auskunft über die Form der normierten Druck-Zeit-Kurve der Verdichtung. Je kleiner γ , desto geringer ist der Widerstand des Materials gegen die Verdichtung. Es muss aber beachtet werden, dass die beiden Parameter γ und β nicht voneinander unabhängig sind [Haaks, 1988].

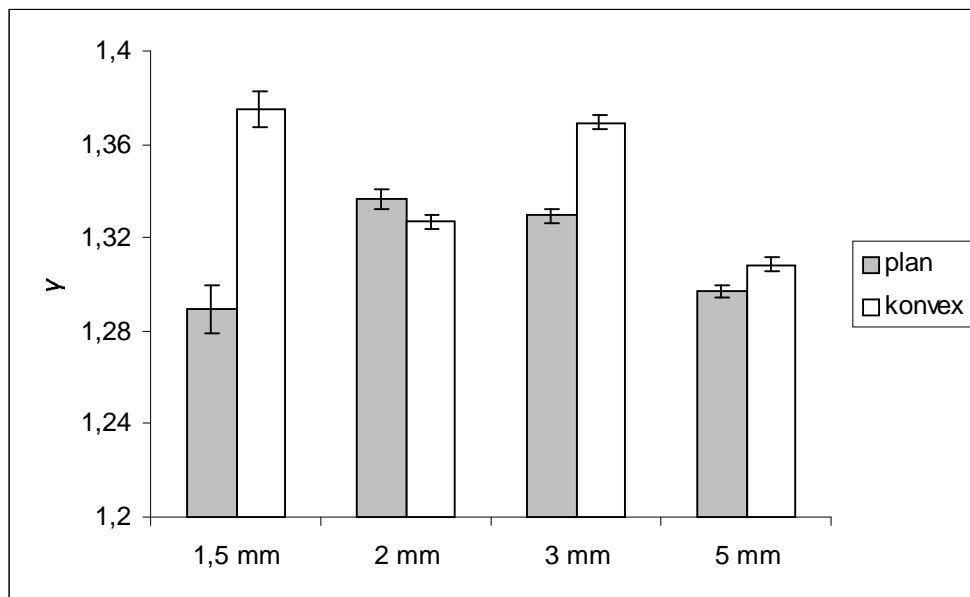


Abbildung 6.19: Parameter γ der modifizierten Weibull-Funktion für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$, bei 5 mm $n = 10$)

Die für die biplanen Tabletten erhaltenen γ -Werte sind bei den Durchmessern 1,5 mm und 5 mm geringer, als bei 2 mm und 3 mm Durchmesser. Bei den bikonvexen Komprimaten finden sich bei 1,5 mm und 3 mm Durchmesser die höchsten Werte des Parameters γ , während diese bei 2 mm und 5 mm Durchmesser deutlich niedriger sind.

Es ist kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Tablettendurchmesser und dem Parameter γ erkennbar. Es muss jedoch beachtet werden, dass γ durch den Tablettierdruck beeinflusst werden kann. Innerhalb dieser Untersuchung wurde die Kompaktierung zu einem gleichem maximalen Verdichtungsgrad durchgeführt, zu dessen Erreichen unterschiedliche Oberstempeldrücke nötig waren (s. 6.2.1), so dass die bei den verschiedenen Durchmessern festgestellten Unterschiede nicht nur mit dem Stempeldurchmesser zu erklären sind.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Parameter γ bei gewölbter Stempelform höher ist, und das Material damit der Verdichtung mehr Widerstand entgegensetzt als bei planer Stempelform. Lediglich bei 2 mm Durchmesser zeigen die bikonvexen Tabletten einen niedrigeren Wert als die biplanen Tabletten. Dieses Ergebnis würde bei getrennter Betrachtung den bei der Auswertung erhaltenen Werten des Parameters β widersprechen.

6.3 Mechanische Festigkeit der Tabletten

6.3.1 Radiale Druckfestigkeit

Die Ergebnisse der Bestimmung der radialen Druckfestigkeit der hergestellten Tabletten sind in Abbildung 6.21 und im Anhang in Tabelle 9.17 dargestellt.

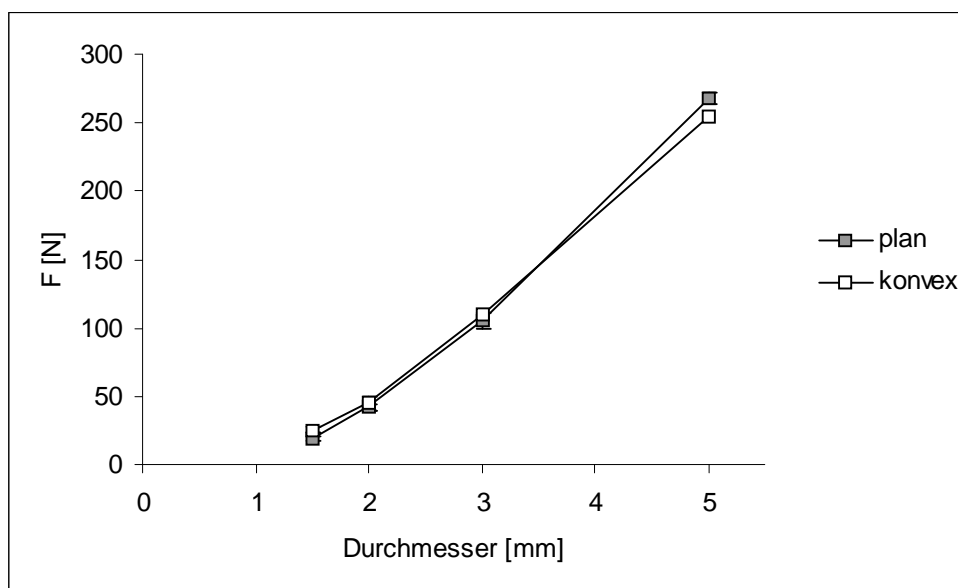


Abbildung 6.20: Radiale Druckfestigkeit, F , für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)

Die radiale Druckfestigkeit, F , nimmt mit steigendem Durchmesser erwartungsgemäß zu. Je größer der Durchmesser der Tabletten, desto größer die Kraft, die zu ihrem Bruch nötig ist. Bei den Durchmessern 1,5 mm, 2 mm und 3 mm sind die gefundenen Werte für die bikonvexen Tabletten etwas höher, als für die biplanen Komprimat. Bei 5 mm Durchmesser ist der höhere Wert bei den biplanen Tabletten zu finden. Die Beobachtung von Seth und Münzel [Seth und Münzel, 1960], dass bei gleicher Masse und gleichem Verdichtungsgrad biplane Tabletten eine höhere Festigkeit besitzen als bikonvexe, scheint im Bereich sehr kleiner Tablettendurchmesser nicht gültig zu sein.

6.3.2 Relative tensile strength

Um den Vergleich der Festigkeit der Tabletten verschiedener Durchmesser zu ermöglichen, wurde die tensile strength der untersuchten Komprimat berechnet. Die tensile strength stellt die beim Bruch der Tablette in deren Inneren auftretende Zugbelastung

dar. Die Ergebnisse sind nach Stempelform getrennt in den Abbildungen 6.22 (biplan) und 6.23 (bikonvex) wiedergegeben (siehe auch Tabelle 9.18 im Anhang).

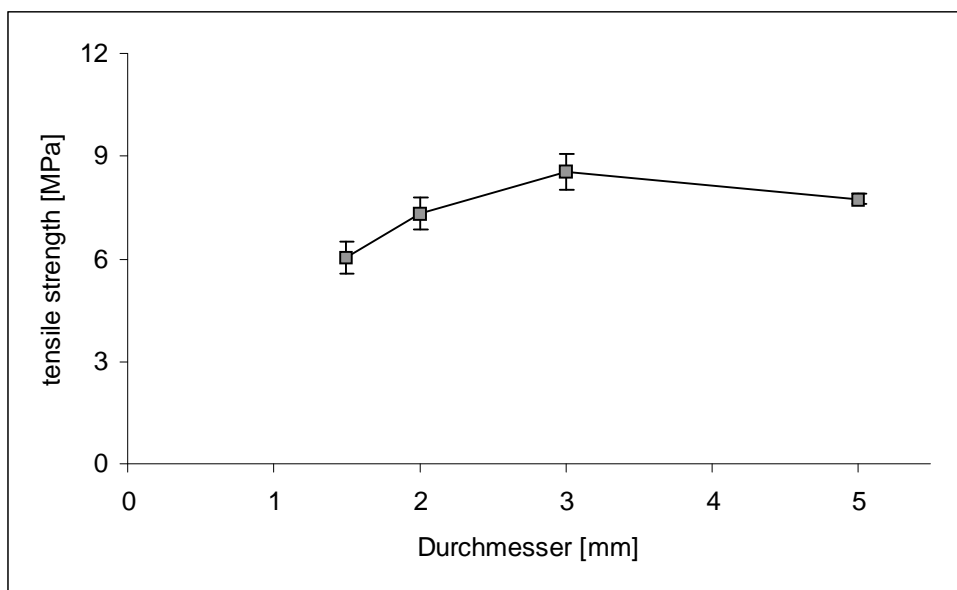


Abbildung 6.21: Tensile strength für biplane Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)

Bei den biplanen Tabletten steigt die tensile strength mit zunehmendem Durchmesser an, bis bei 3 mm Durchmesser der höchste festgestellte Wert erreicht ist, und fällt dann bei 5 mm Durchmesser wieder etwas ab. Dieser Verlauf mit zunehmendem Durchmesser ähnelt dem Verlauf der nach Rückdehnung erhaltenen Verdichtungsgrade. Je höher die Verdichtung eines Komprimates, desto höher ist ihre Widerstandskraft gegen die bei radialer Belastung in ihrem Inneren auftretende Zugbelastung. Gleichzeitig entspricht die hier für die tensile strength gefundene Reihenfolge 3 mm > 5 mm > 2 mm > 1,5 mm der Reihenfolge der bei der Tablettierung beobachteten maximalen Oberstempeldrücke, $p_{OS, max}$. Es scheint ein Zusammenhang zu bestehen, zwischen dem aufgetragenen Druck und der Stabilität der erhaltenen Tabletten.

Bei Mittwollen finden sich für biplane Minitabletten aus sprühgetrockneter Lactose ähnliche Ergebnisse. Je nach betrachtetem Verdichtungsgrad weisen die Komprimata mit 2 mm oder 3 mm Durchmesser die höchste tensile strength der untersuchten Tabletten auf [Mittwollen, 2002].

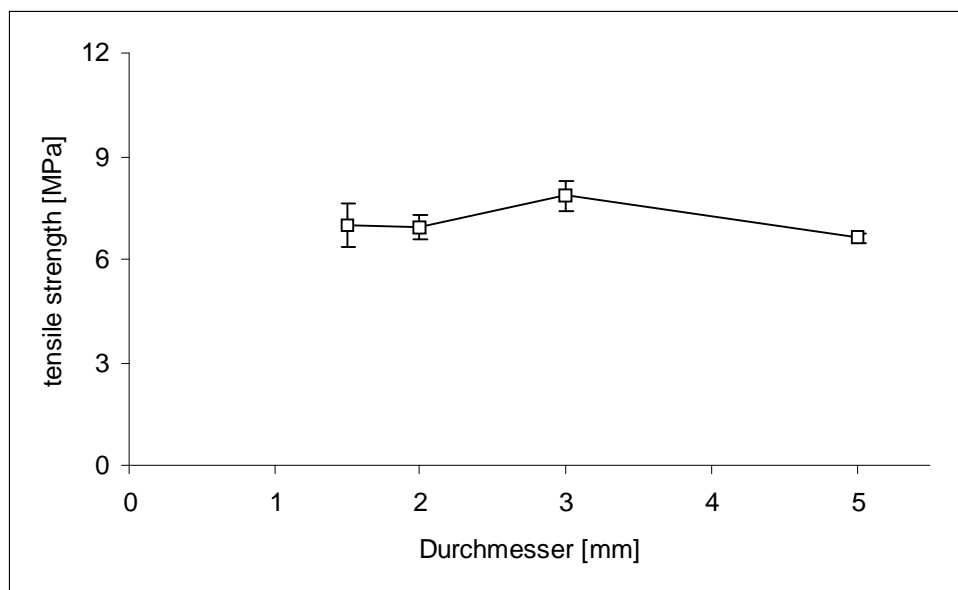


Abbildung 6.22: Tensile strength für bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)

Bei bikonvexer Tablettenform tritt, wie bei den biplanen Tabletten, ein Maximum der tensile strength bei einem Durchmesser von 3 mm auf, jedoch sind die Werte bei einem Durchmesser von 1,5 mm und 2 mm geringfügig höher, als bei 5 mm. Die Änderung der tensile strength in Abhängigkeit vom Tablettendurchmesser ist geringer, als bei den biplanen Tabletten festgestellt wurde. Auch hier zeigt der Kurvenverlauf Ähnlichkeit zum Verdichtungsgrad nach elastischer Rückdehnung, VD_{ER} , und zu den maximalen Oberstempeldrücken.

Lennartz gibt zur Druckfestigkeit bei bikonvexen Minitabletten an, dass die tensile strength sich bei Tabletten aus sprühgetrockneter Lactose ohne Paracetamol-Anteil mit zunehmendem Durchmesser kaum verändert. Dies wird durch die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigt. Bei steigendem Paracetamol-Gehalt stellte Lennartz jedoch einen Anstieg der tensile strength mit abnehmendem Durchmesser fest und begründete damit seine Schlussfolgerung, dass bei bikonvexen Minitabletten mit abnehmendem Durchmesser eine Zunahme der Festigkeit auftritt [Lennartz, 1998]. Diese Eigenschaft der Minitabletten tritt anscheinend nur bei der Kompaktierung schwer tablettierbarer Materialien wie Paracetamol auf.

Wie schon von Mittwollen für biplane Minitabletten festgestellt, kann eine generelle Zunahme der tensile strength bei abnehmendem Durchmesser auch für bikonvexe Minitabletten nicht bestätigt werden.

6.3.3 Massenbezogene Druckfestigkeit

Die tensile strength ist nicht zum direkten Vergleich der beiden Stempelformen geeignet, da die Gültigkeit der zur Berechnung verwendeten Formel für die bei den bikonvexen Minitabletten vorliegenden geometrischen Verhältnisse nicht bewiesen ist. Zur weiteren Beurteilung des Einflusses der Stempelform auf die mechanische Festigkeit der Komprimat ist in Abbildung 6.24 die auf die Tablettenmasse bezogene radiale Druckfestigkeit, F/m , gegen den Tablettendurchmesser aufgetragen (siehe auch Tabelle 9.19 im Anhang).

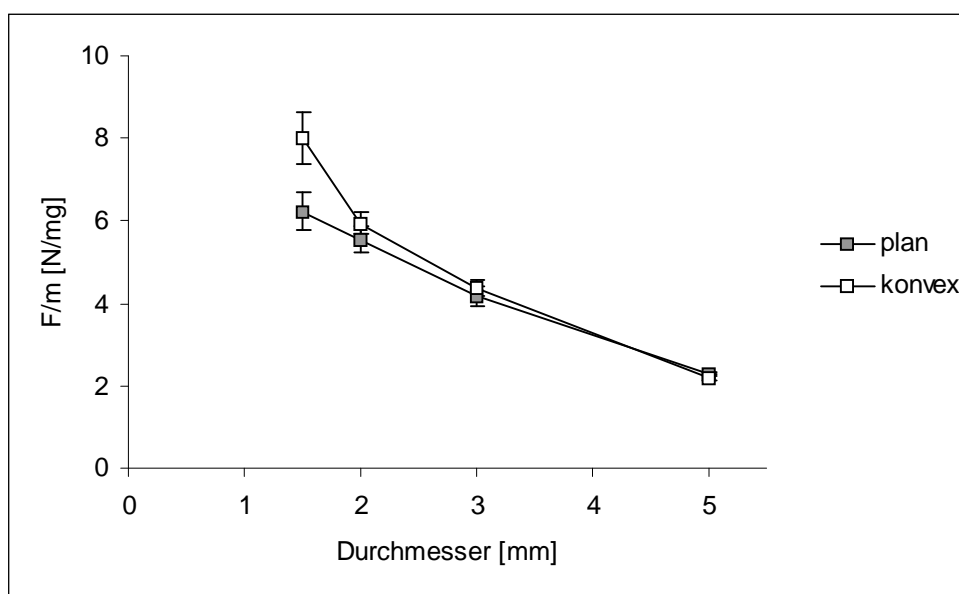


Abbildung 6.23: Auf die Tablettenmasse bezogene radiale Druckfestigkeit, F/m , für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)

Bei abnehmendem Durchmesser steigt der Widerstand, den die Tablette pro mg einer radialen Belastung leistet, steil an. Während bei 5 mm Durchmesser ein höherer Wert für die biplanen Tabletten berechnet wurde, scheinen bei den kleineren Durchmessern gewölbte Komprimat von Vorteil zu sein. Mit abnehmendem Durchmesser nimmt der Abstand zwischen den beiden Stempelformen zu.

6.4 Auswertung der Schnitte und Schnittflächen

Für die mikroskopische und bildanalytische Auswertung wurden in axialer Schnittebene jeweils Schnitte aus der Mitte der Tabletten angefertigt. In radialer Schnittrichtung wurden bei beiden Stempelformen Schnitte auf halber Höhe der Tabletten entnommen, sowie bei den biplanen Tabletten in direkter Nähe zum Oberstempel und bei den bikonvexen Tabletten auf halber Höhe der Oberstempelkalotte und aus der Region am Übergang vom Oberstempel zum Steg. In die Auswertungen gingen pro Schnittebene etwa 50 Schnitte ein, die aus fünf Tabletten von jeder Kombination aus Durchmesser und Stempelform gewonnen wurden.

Bei der Auswertung der Aufnahmen muss sowohl bei der mikroskopischen Betrachtung, als auch bei den Untersuchungen mittels Bildanalyse beachtet werden, dass die Verteilung der markierten Partikel in der Tablette und dadurch auch in den erhaltenen Schnitten zufällig ist. Nicht in jedem Schnitt sind in den Regionen, die von besonderem Interesse sind, auch markierte Objekte vorhanden. Sowohl bei der Interpretation auffälliger Strukturen, als auch bei der Bildanalyse müssen daher die Informationen vieler Schnitte zusammengefasst werden. Außerdem darf nicht vergessen werden, dass die Schnittebene in den seltensten Fällen mit der Ebene der größten Ausdehnung eines betrachteten Objektes übereinstimmt. Es ist möglich, dass die im Schnitt sichtbaren Objekte in Größe, Form und Ausrichtung vollkommen vom ursprünglichen Partikel abweichen, wenn z.B. nur ein kleiner hervorstehender Teilbereich eines größeren Partikels in der Schnittebene liegt.

Der Effekt, dass in praktisch allen Regionen der Schnitte kleine markierte Objekte zu finden sind, aus deren Vorhandensein aber nicht darauf geschlossen werden darf, dass hier tatsächlich die Partikel in der Tablette stark zerkleinert wurden, geht zudem darauf zurück, dass es sich bei dem verwendeten Material um längliche Fasern handelt. Vor allem in der axialen Schnittebene fällt auf, dass die Fasern natürlich nicht nur in der Schnittebene ihre größte Ausdehnung haben können, sondern auch quer dazu in jedem Winkel liegen können. In den Schnitten finden sich dann neben sehr breiten Objekten, die in der Schnittebene ausgerichtet sind, kleine Objekte, die Querschnitte der Fasern darstellen. Grundsätzlich kann davon ausgegangen werden, dass die Wahrscheinlichkeit, dass die Orientierung eines Objektes in den Schnitten derjenigen des Partikels in der Tablette entspricht, umso höher ist, je größer das betrachtete Objekt ist.

6.4.1 Mikroskopische Untersuchung der Schnitte und Schnittflächen

6.4.1.1 Schnittflächen der in Polymer eingebetteten Tabletten

Die nach der Anfertigung zurückbleibenden Reste der polymerstabilisierten Tabletten weisen eine sehr glatte Schnittflächen auf, die aufgrund des Durchscheinens von markierten Partikeln aus tieferen Schichten zwar nicht für die bildanalytische Auswertung geeignet sind, aber dennoch Auskünfte über die innere Struktur der Tabletten geben können. Gegenüber den Dünnschnitten besitzen sie sogar den Vorteil, dass sie keine Stauchung aufweisen. Zudem kann ein Eindruck über die Lage und Größe der enthaltenen Partikel gewonnen werden, der bei den Dünnschnitten teilweise verloren geht, da diese nur einen sehr schmalen Bereich der in der Schnittebene liegenden Partikel wiedergeben.

Die axialen und radialen Schnittflächen der untersuchten Tabletten sind in den Abbildungen 6.24 bis 6.35 wiedergegeben. Die axialen Schnitte sind mit der Oberseite nach oben ausgerichtet.

Beim Vergleich der axialen mit den radialen Schnittflächen fällt auf, dass die markierten Fasern in radialer Richtung eine größere Fläche besitzen als in axialer Schnittrichtung. In den axialen Schnittflächen weisen die Fasern eine überwiegend flache Form auf. Bei der Verdichtung werden die Partikel anscheinend in axialer Richtung, also in der Richtung der Stempelbewegung, gestaucht und weichen der Belastung durch eine Ausdehnung in radialer Richtung aus. Die nadelförmigen Partikel werden in eine flachere Form gedrückt.

Während die markierten Objekte in den radialen Schnittflächen keine bevorzugte Ausrichtung besitzen, weisen die Partikel in den axialen Schnittflächen eine auffällige Orientierung auf. Bei den planen Tabletten ist die Mehrzahl der größeren Objekte von flacher, länglicher Form und ungefähr waagrecht ausgerichtet. In der Nähe des Stegs finden sich Partikel, die im Vergleich zur Orientierung der Partikel in der Mitte der Tablette aufgerichtet sind. Hierbei ist das weiter außen gelegene Ende der Fasern in Richtung der Oberseite der Tablette gerichtet. Diese Strukturen müssen durch die am Steg auftretende Matrizenwandreibung entstanden sein.

In den axialen Schnittflächen der bikonvexen Tabletten dominiert die Ausrichtung parallel zur Form der Stempel die Orientierung der Fasern, so dass nur wenige Fasern waagrecht liegen. Durch die entgegengesetzte Form von Ober- und Unterstempel gibt es keine Vorzugsrichtung, die den größten Teil der Tablette dominiert, wie es bei den biplanen Komprimaten der Fall ist. In der Nähe des Stegs findet sich auch hier eine Aufrichtung der Fasern, die jedoch weniger stark ausgeprägt ist.

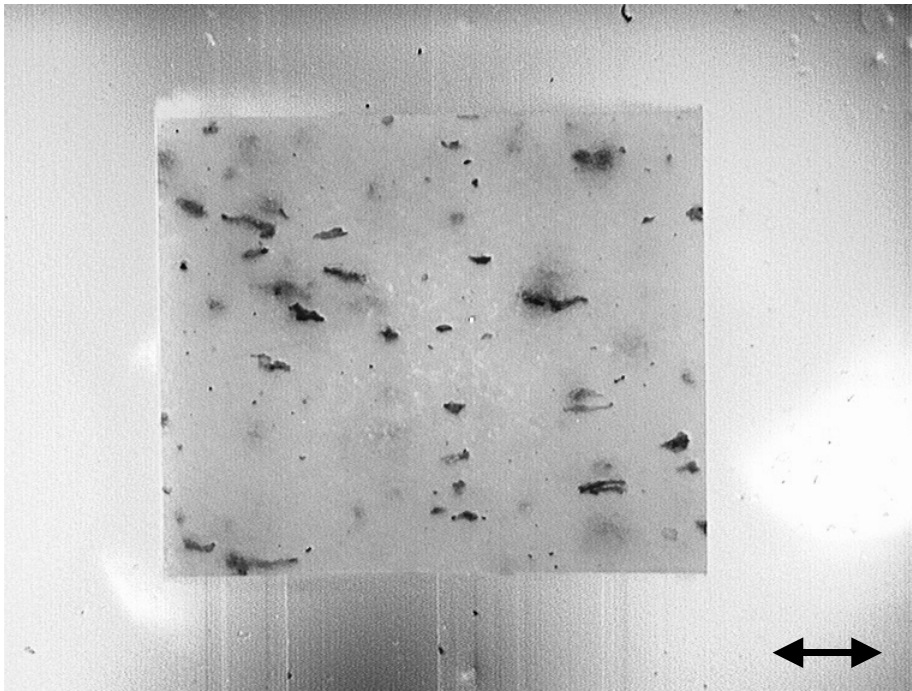


Abbildung 6.24: Biplane Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, axiale Schnittfläche, der eingefügte Balken entspricht 300 μm

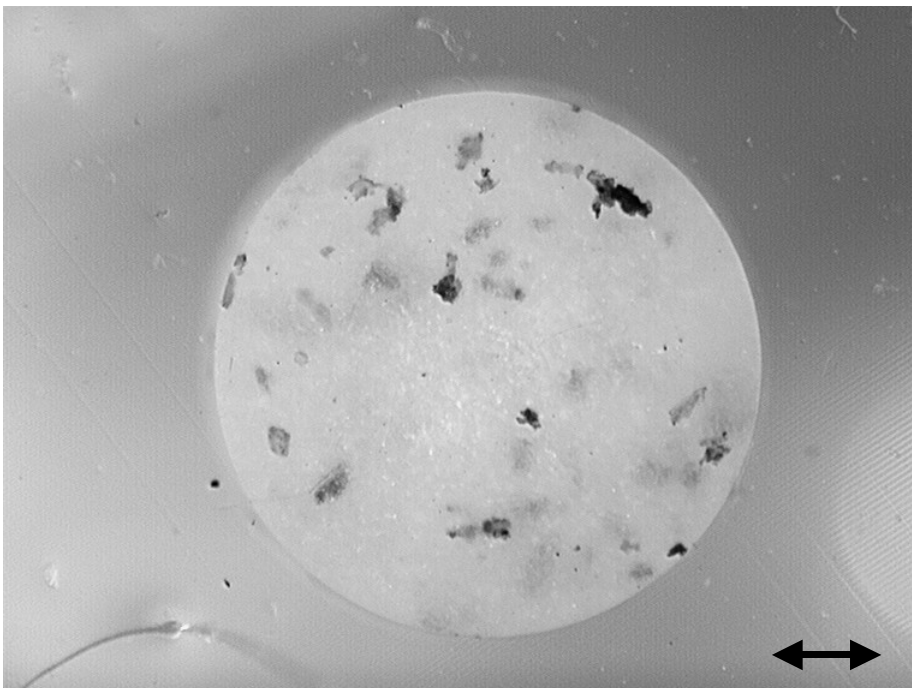


Abbildung 6.25: Biplane Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, radiale Schnittfläche, der Balken entspricht 300 μm

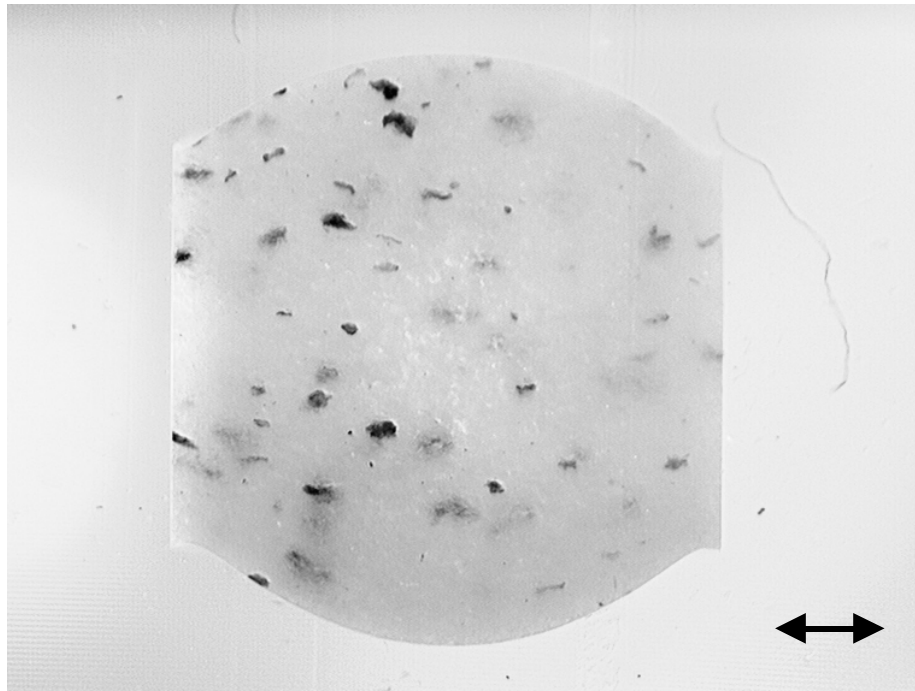


Abbildung 6.26: Bikonvexe Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, axiale Schnittfläche, der eingefügte Balken entspricht 300 μm

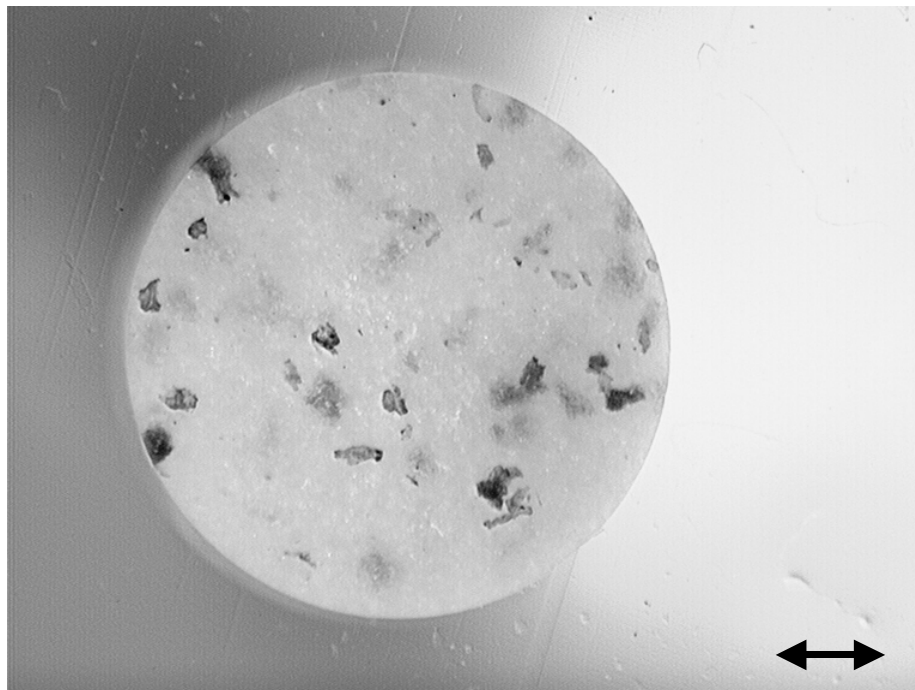


Abbildung 6.27: Bikonvexe Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, radiale Schnittfläche, der eingefügte Balken entspricht 300 μm

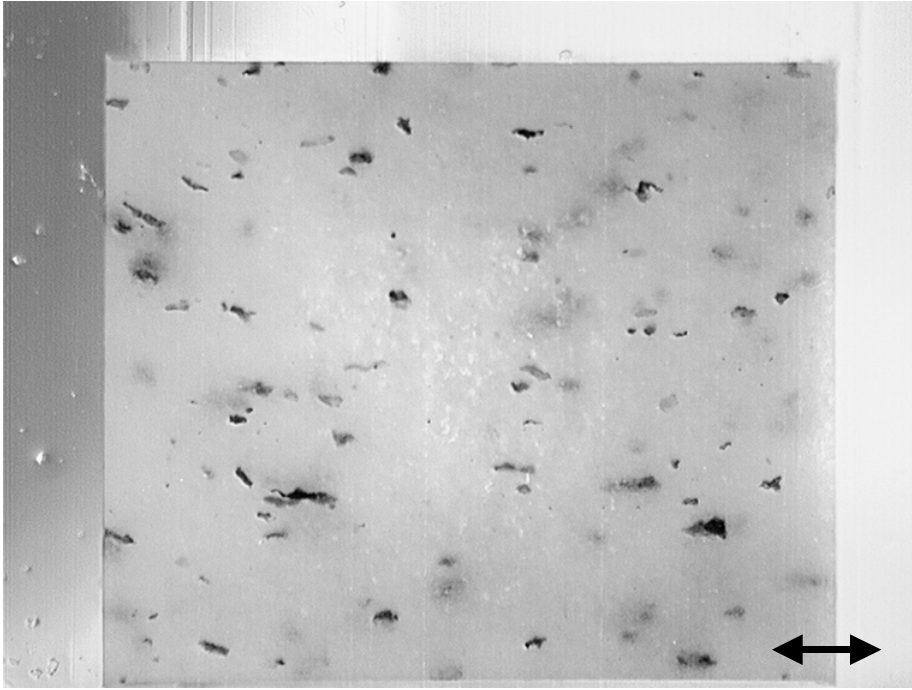


Abbildung 6.28: Biplane Tablette mit 2 mm Durchmesser, axiale Schnittfläche, der eingefügte Balken entspricht 300 μm



Abbildung 6.29: Biplane Tablette mit 2 mm Durchmesser, radiale Schnittfläche, der eingefügte Balken entspricht 300 μm

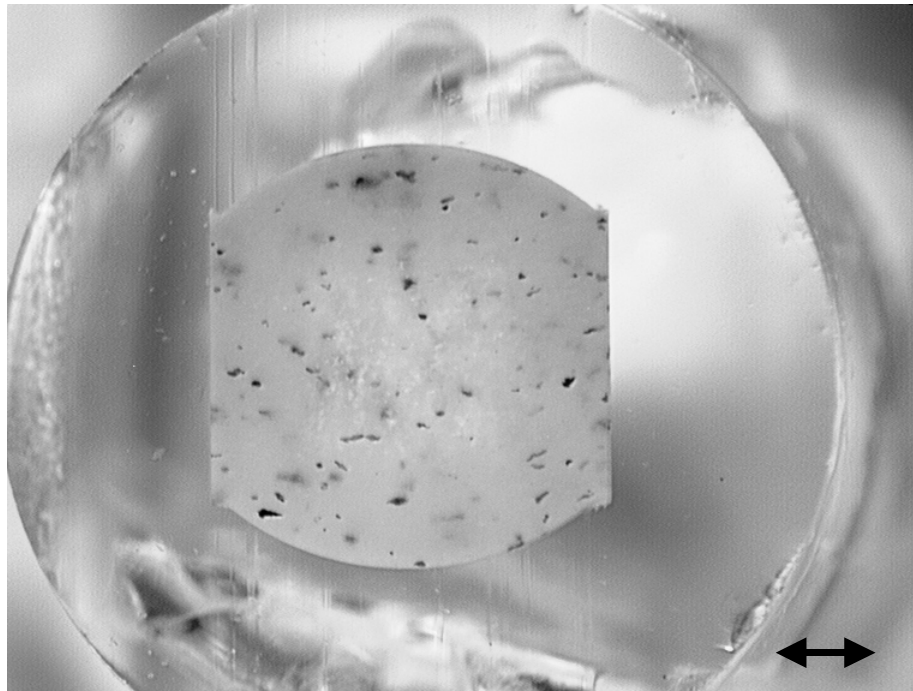


Abbildung 6.30: Bikonvexe Tablette mit 2 mm Durchmesser, axiale Schnittfläche, der eingefügte Balken entspricht 500 μm

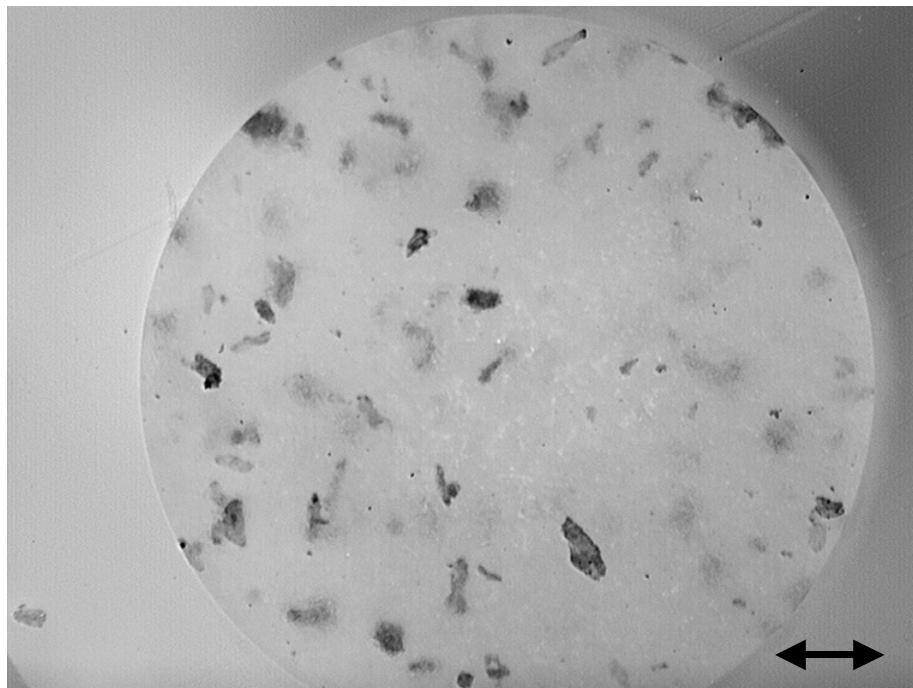


Abbildung 6.31: Bikonvexe Tablette mit 2 mm Durchmesser, radiale Schnittfläche, der eingefügte Balken entspricht 300 μm

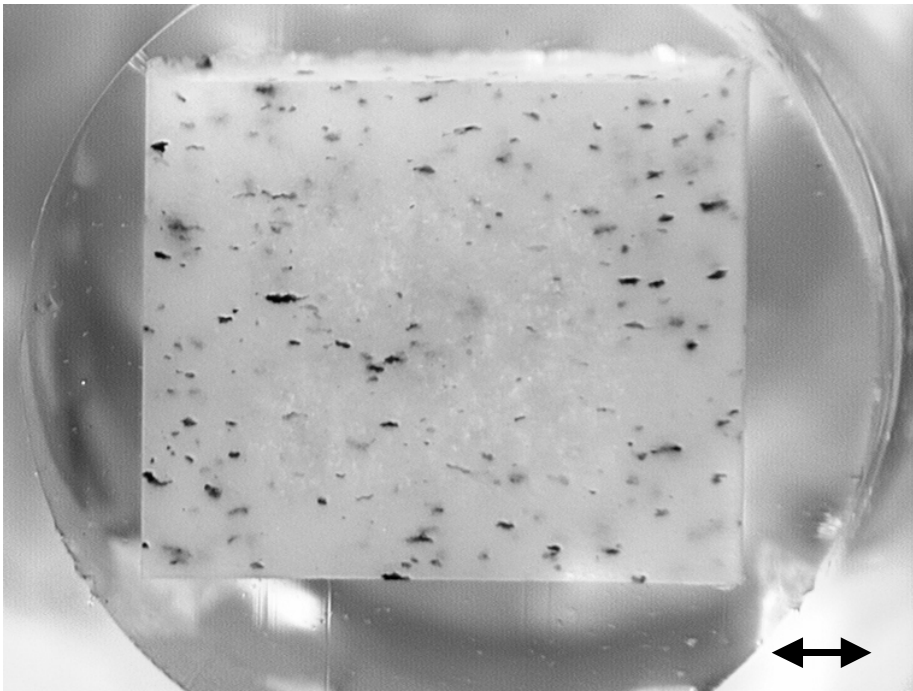


Abbildung 6.32: Biplane Tablette mit 3 mm Durchmesser, axiale Schnittfläche, der eingefügte Balken entspricht 500 μm

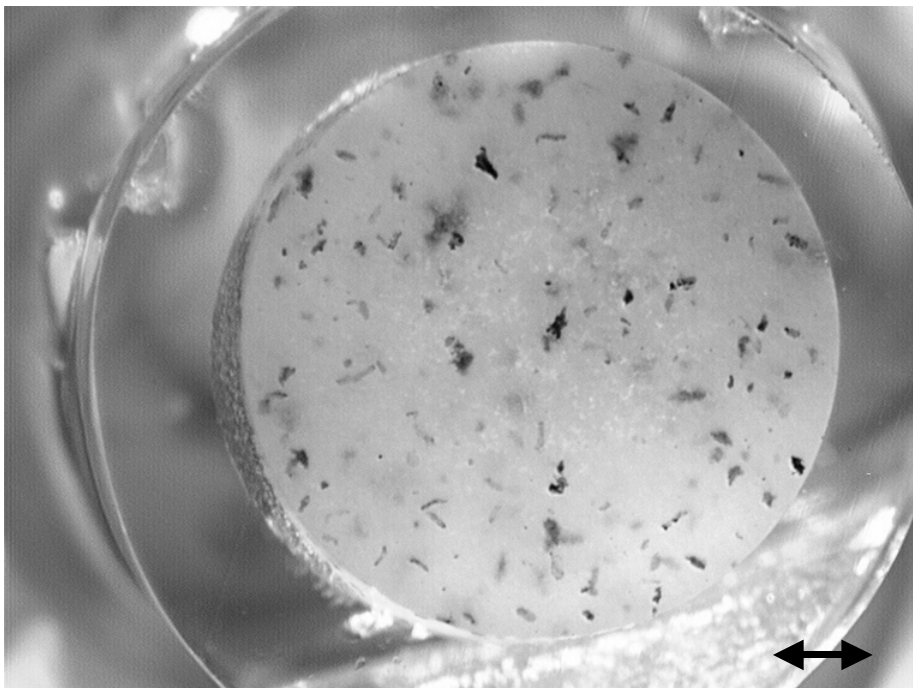


Abbildung 6.33: Biplane Tablette mit 3 mm Durchmesser, radiale Schnittfläche, der eingefügte Balken entspricht 500 μm

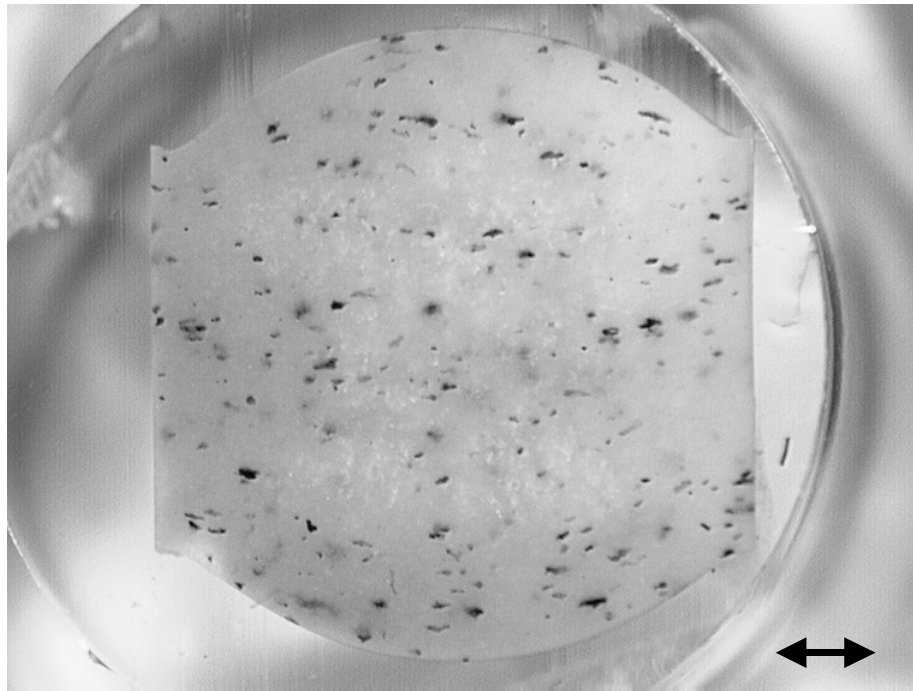


Abbildung 6.34: Bikonvexe Tablette mit 3 mm Durchmesser, axiale Schnittfläche, der eingefügte Balken entspricht 500 μm



Abbildung 6.35: Bikonvexe Tablette mit 3 mm Durchmesser, radiale Schnittfläche, der eingefügte Balken entspricht 500 μm

6.4.1.2 Dünnschnitte in axialer Schnittrichtung

Zur genaueren Untersuchung der in den Schnittflächen gefundenen Strukturen wurden die Dünnschnitte herangezogen.

Die Abbildungen 6.36 bis 6.41 zeigen Übersichtsaufnahmen der aus der Mitte der Tabletten stammenden axialen Dünnschnitte. Die Oberseite der Tabletten ist jeweils nach oben gerichtet.

Die in den Schnittflächen festgestellte überwiegend waagerechte Ausrichtung der Partikel in den biplanen Tabletten ist auch in den axialen Dünnschnitten gut erkennbar. Ebenso wird bei den bikonvexen Tabletten die Anordnung der Partikel parallel zur Form der Stempel bestätigt.

Die Struktur der biplanen Tabletten ist deutlich gleichmäßiger, als jene der bikonvexen Tabletten, da bis auf die dem Steg nahen Bereiche die waagerechte Ausrichtung der Partikel vorwiegt. In der Nähe des Stegs zeigen die Partikel die schon bei den Schnittflächen festgestellte Aufrichtung, die mit zunehmender Entfernung zum Steg flacher wird bis schließlich ein fließender Übergang zur waagerechten Vorzugsrichtung erfolgt. Es sind kaum strukturelle Unterschiede zwischen der Oberseite und der Unterseite der Tabletten erkennbar. Lediglich die Orientierung der durch die Matrizenwandreibung aufgerichteten Fasern in Richtung des Oberstempels deutet auf die Richtung hin, in der die Verdichtung erfolgt ist.

Bei den bikonvexen Tabletten findet sich nur ein relativ kleiner Bereich mit einer waagerechten Schichtung der Partikel in der Mitte der Tablette, während in weiten Teilen der Tablette unterschiedliche Ausrichtungen vorhanden sind. Die Ausrichtung an der Stempelform dominiert die Struktur der Tabletten, da dieser Effekt nicht auf die Kalotten beschränkt ist, sondern sich im Mittelteil der Tablette fortsetzt. Hier sind Unterschiede zwischen der Ober- und der Unterseite der Tablette erkennbar, da die Ausrichtung der Partikel an der Unterstempelwölbung sich über die Kalotte hinaus deutlich weiter in die Tablette fortsetzt, als dies am Oberstempel der Fall ist.

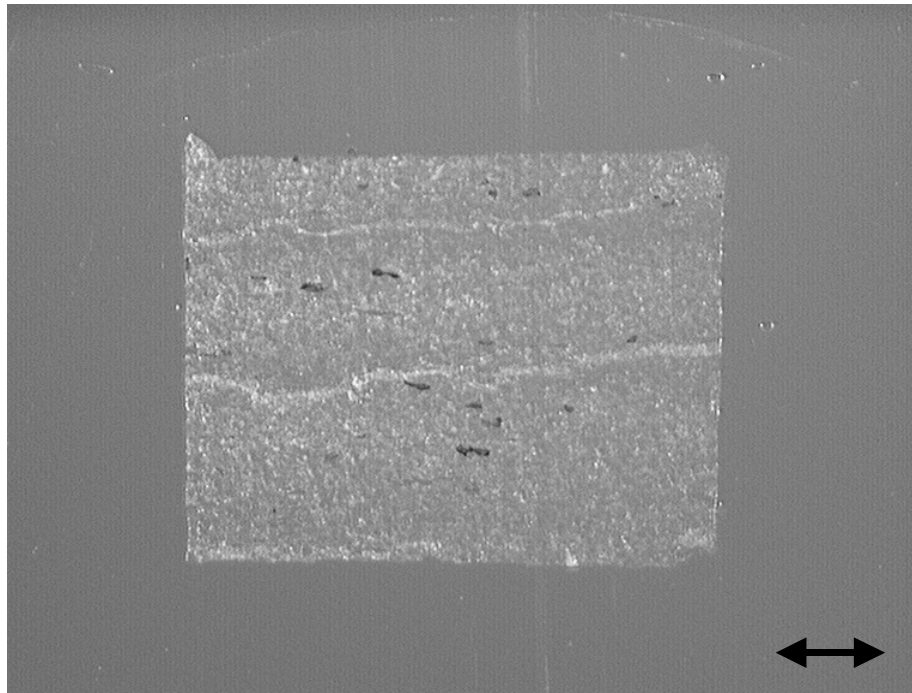


Abbildung 6.36: Biplane Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Richtung, der eingefügte Balken entspricht 300 µm

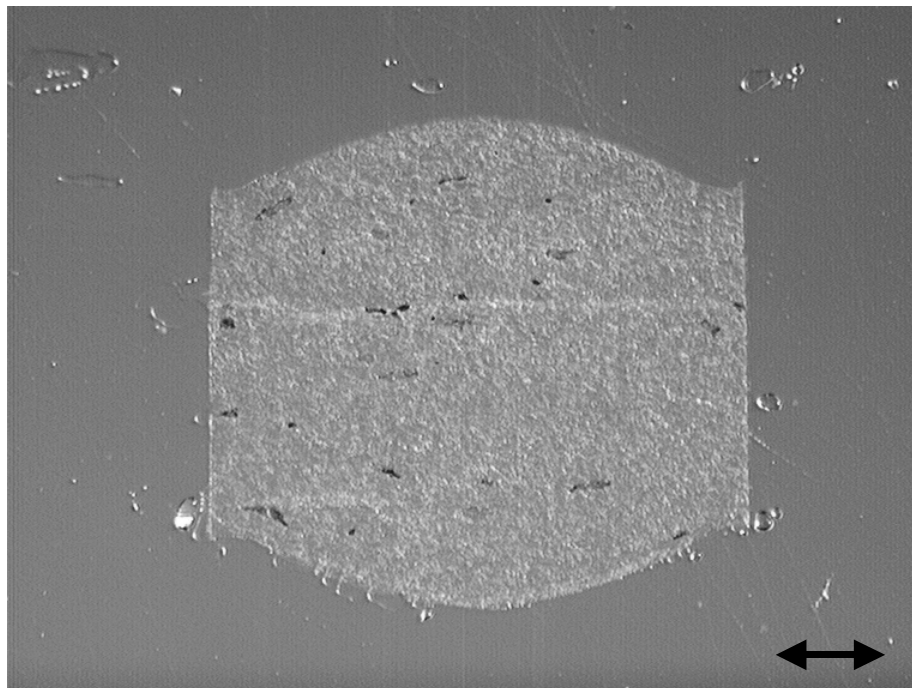


Abbildung 6.37: Bikonvexe Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Richtung, der eingefügte Balken entspricht 300 µm

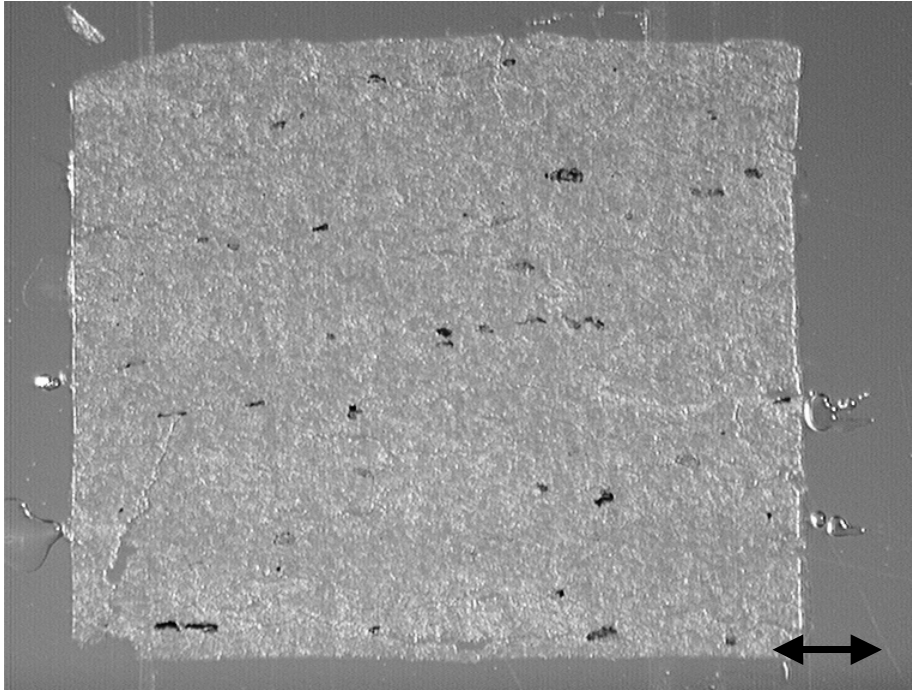


Abbildung 6.38: Biplane Tablette mit 2 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Richtung, der eingefügte Balken entspricht $300\ \mu\text{m}$

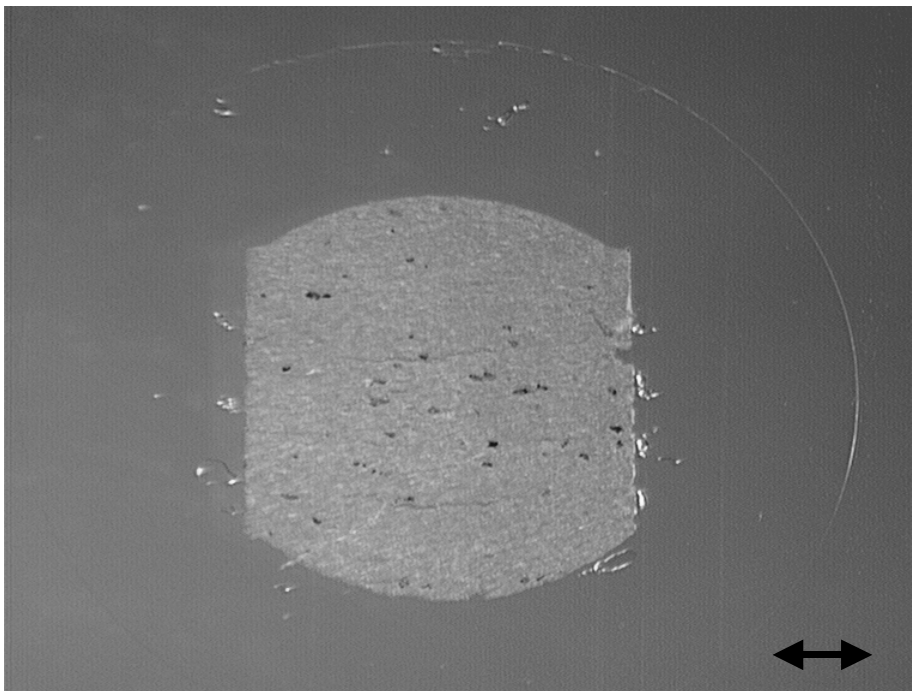


Abbildung 6.39: Bikonvexe Tablette mit 2 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Richtung, der eingefügte Balken entspricht $500\ \mu\text{m}$

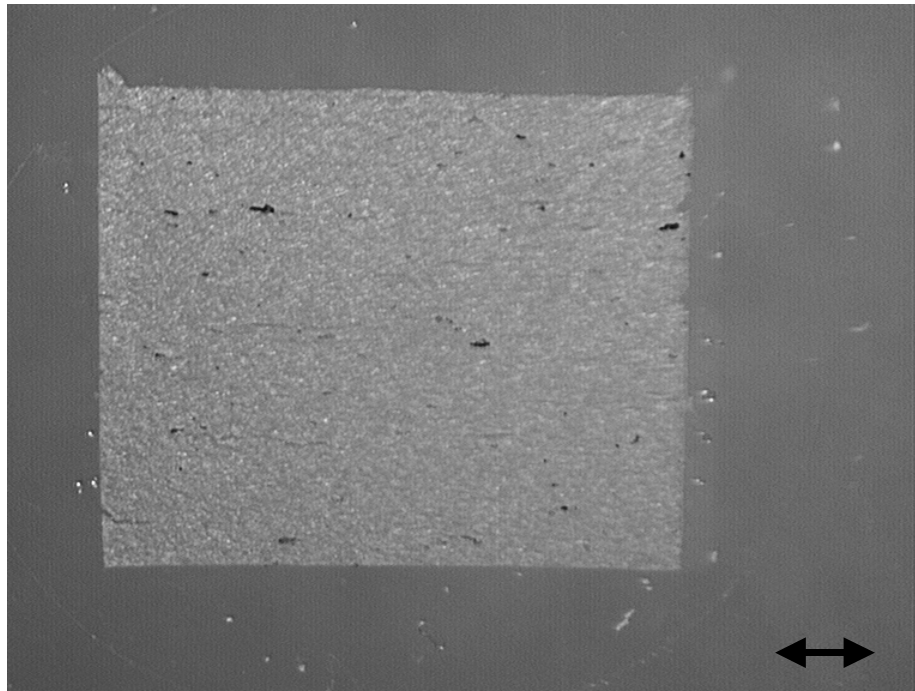


Abbildung 6.40: Biplane Tablette mit 3 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Richtung, der eingefügte Balken entspricht 500 μm

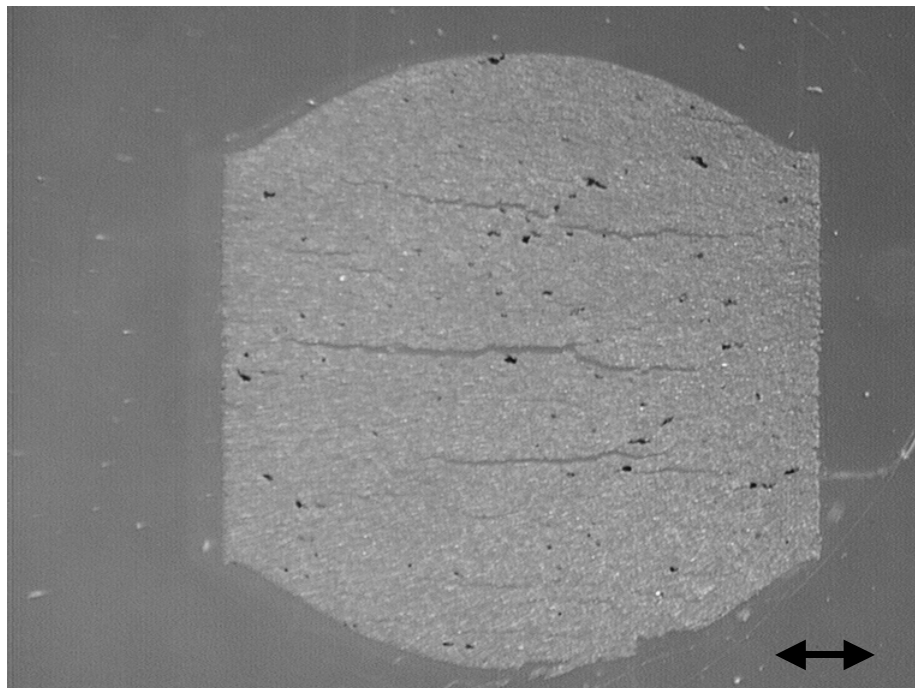


Abbildung 6.41: Bikonvexe Tablette mit 3 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Richtung, der eingefügte Balken entspricht 500 μm

Von den in den Übersichtsaufnahmen besonders auffälligen Bereichen wurden Vergrößerungen erstellt, um die Reichweite der Matrizenwandreibung und der gewölbten Stempelform in das Innere der Tablette und die erfolgte Verformung der Partikel besser beschreiben zu können. Die Abbildungen 6.42 bis 6.46 zeigen Vergrößerungen der Stegbereiche von biplanen und bikonvexen Tabletten.

Der Einflussbereich der Matrizenwandreibung nimmt mit abnehmendem Durchmesser ab. Bei den biplanen Tabletten mit 1,5 mm Durchmesser ist die von der Schrägstellung der Fasern betroffene Zone bis etwa 300 μm breit. Bei 2 mm Durchmesser wurden entsprechende Strukturen bis zu einer Entfernung von etwa 350 μm vom Steg gefunden, bei 3 mm Durchmesser bis etwa 400 μm . Bei den bikonvexen Tabletten ist der Bereich, in dem diese Strukturen gefunden wurden, schmaler. Bei 1,5 mm Durchmesser ist er bis etwa 160 μm breit, bei 2 mm Durchmesser bis etwa 175 μm und bei 3 mm Durchmesser bis zu 270 μm . Durch die gewölbte Stempelform ist anscheinend die Scherung zwischen der Pulverbewegung im Inneren der Tablette und der Reibung an der Matrizenwand geringer.

Mit zunehmendem Durchmesser nimmt die Breite des von der Matrizenwandreibung beeinflussten Gebietes zu. Der Anteil dieses Bereiches am Gesamtvolumen der Tablette ist dennoch größer, je kleiner der Durchmesser der Tablette.

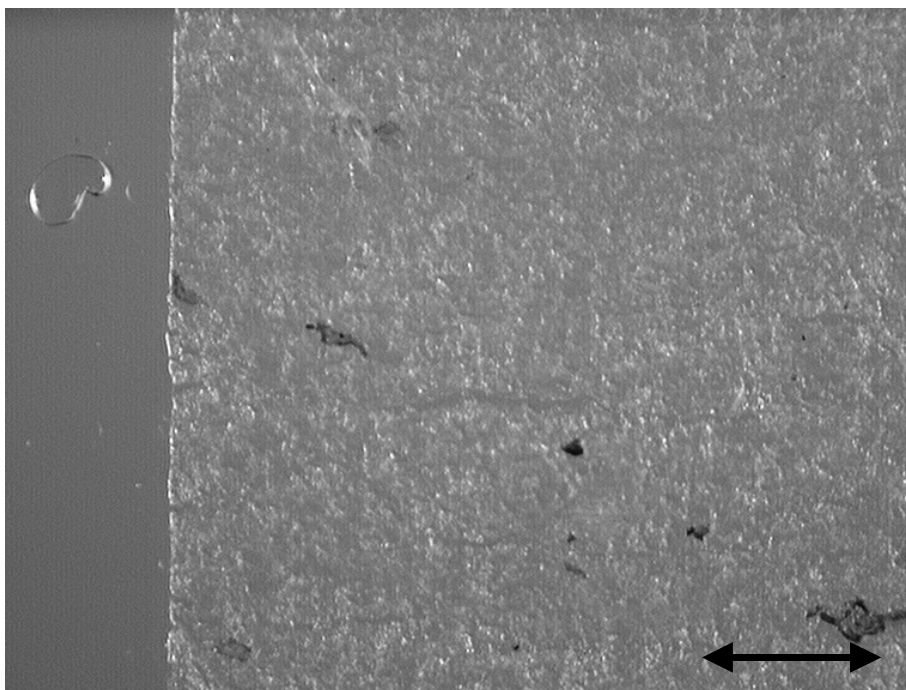


Abbildung 6.42: Biplane Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Schnittrichtung, der eingefügte Balken entspricht 200 μm

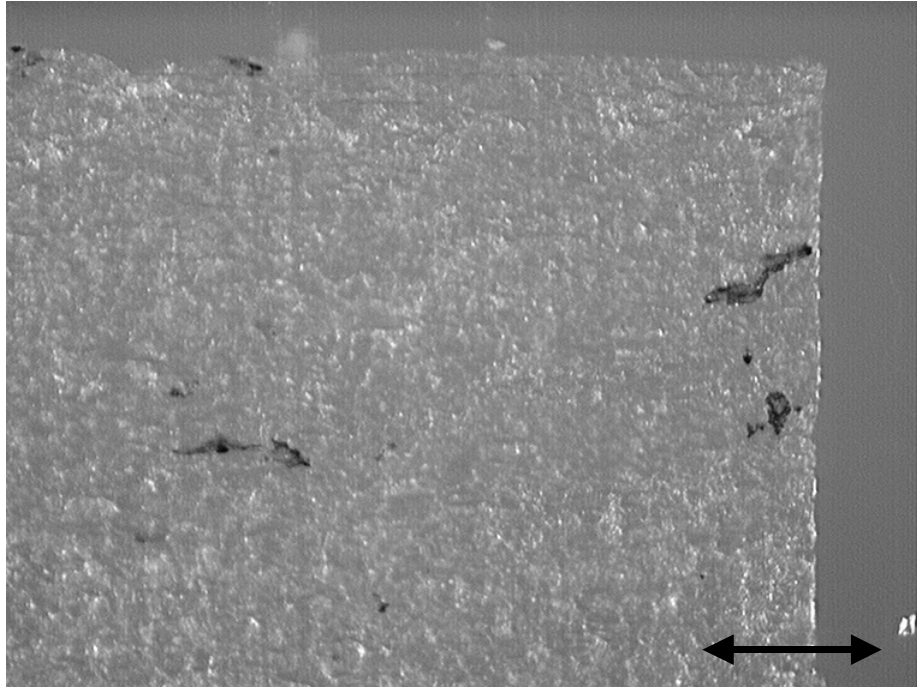


Abbildung 6.43: Biplane Tablette mit 2 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Schnittrichtung, der eingefügte Balken entspricht 200 μm

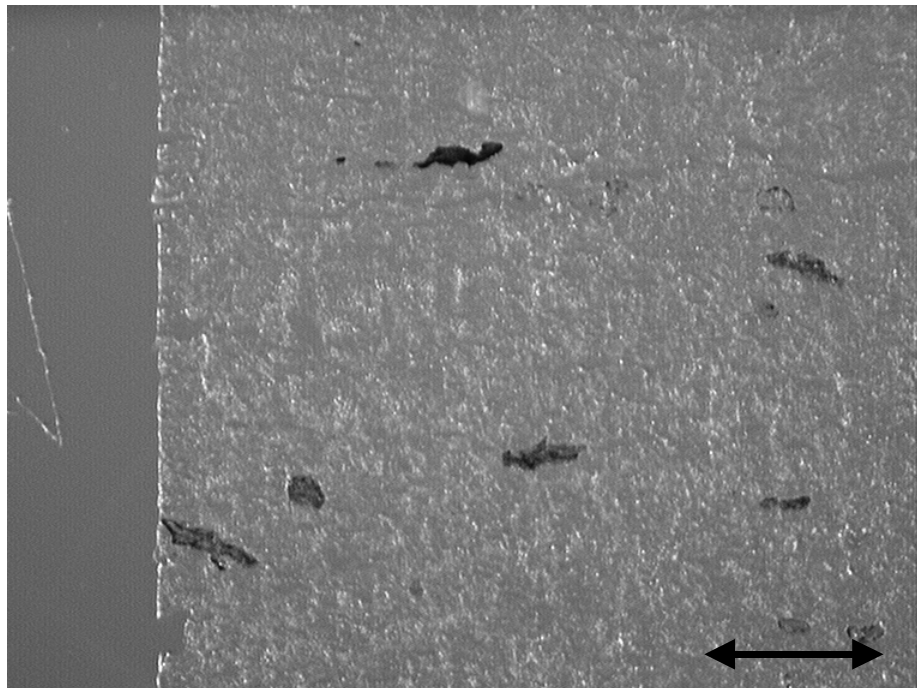


Abbildung 6.44: Biplane Tablette mit 3 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Schnittrichtung, der eingefügte Balken entspricht 200 μm

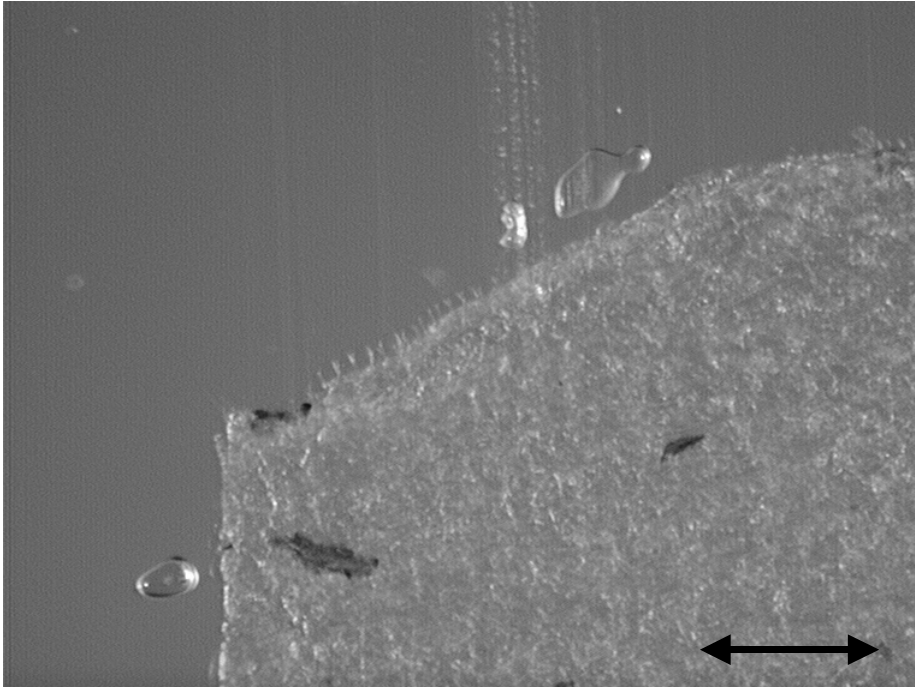


Abbildung 6.45: Bikonvexe Tablette mit 2 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Schnittrichtung, der eingefügte Balken entspricht 200 μm

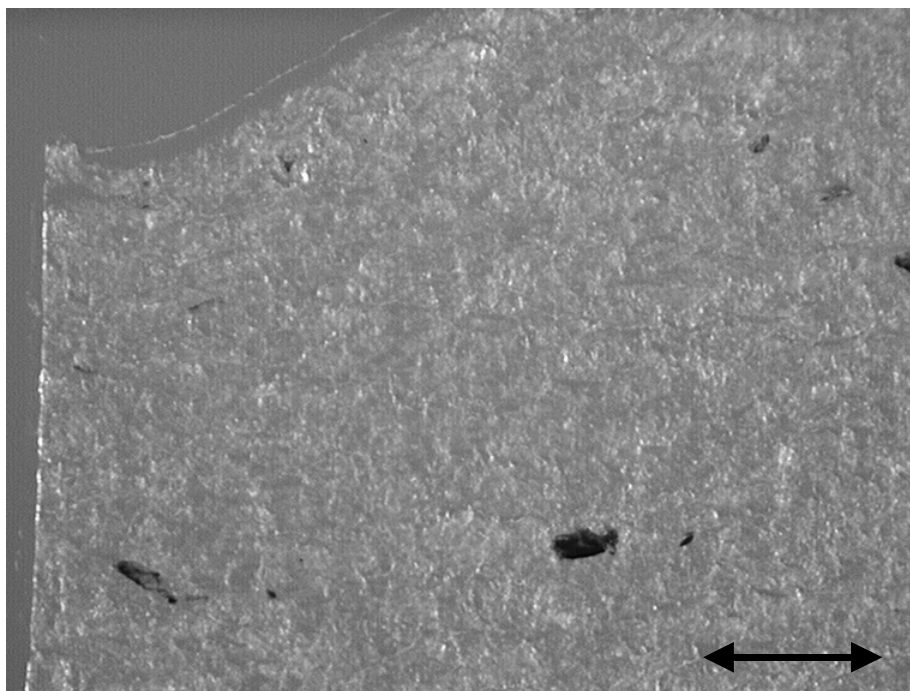


Abbildung 6.46: Bikonvexe Tablette mit 3 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Schnittrichtung, der eingefügte Balken entspricht 200 μm

Die bevorzugte waagerechte Ausrichtung der Fasern in den biplanen Tabletten erfolgt schon beim Einfüllen des Pulvers in die Matrizenbohrung. Bei der anschließenden Komprimierung wird das Pulverbett durch den Oberstempel nach unten bewegt. Durch die Reibung an der Matrizenwand kann das Pulver hier dieser Bewegung nicht frei nachgeben. Die Scherung zwischen der Matrizenwand und dem sich nach unten bewegenden Inneren der Pulverbettes führt dazu, dass die dichter am Steg befindlichen Enden der Partikel zurückgehalten werden, während die weiter innen befindlichen Pulverteile sich abwärts bewegen. Bei der Kompression von Pulvern zu biplanen Tabletten befinden sich in den oberen Ecken der Tablette Zonen, in denen höhere Drücke auftreten. Hier werden die durch die Matrizenwandreibung zurückgehaltenen Partikel durch den Oberstempel gegen den Widerstand der Reibung nach unten an der Matrizenwand entlang bewegt.

Die Abbildungen 6.47 und 6.48 zeigen Beispiele für die Ausrichtung der Partikel in den Kalotten der bikonvexen Tabletten.

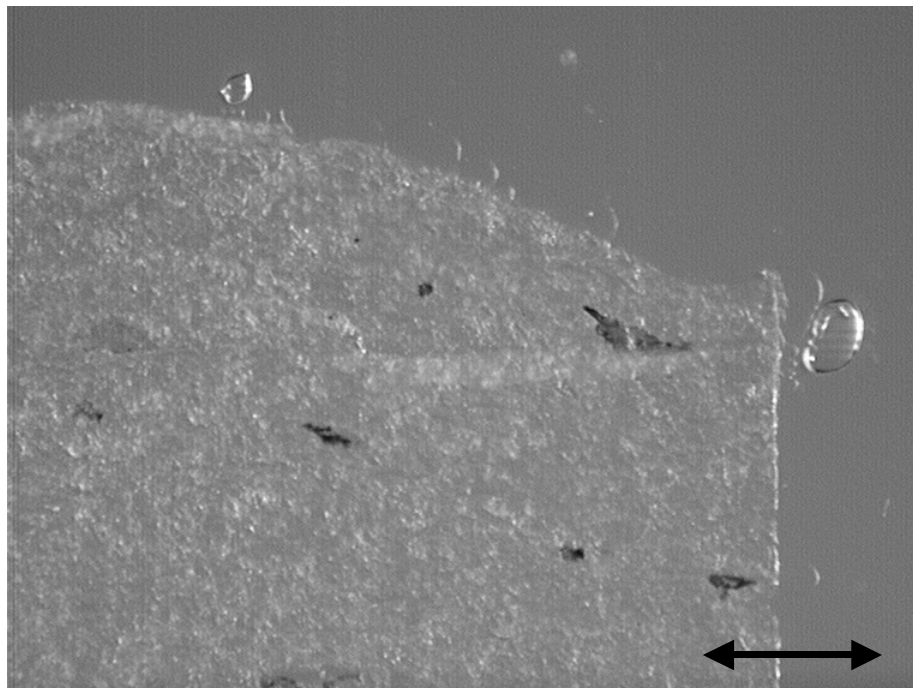


Abbildung 6.47: Bikonvexe Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Schnittrichtung, Übergang von der Oberstempelkalotte zum Steg, der eingefügte Balken entspricht 200 μm

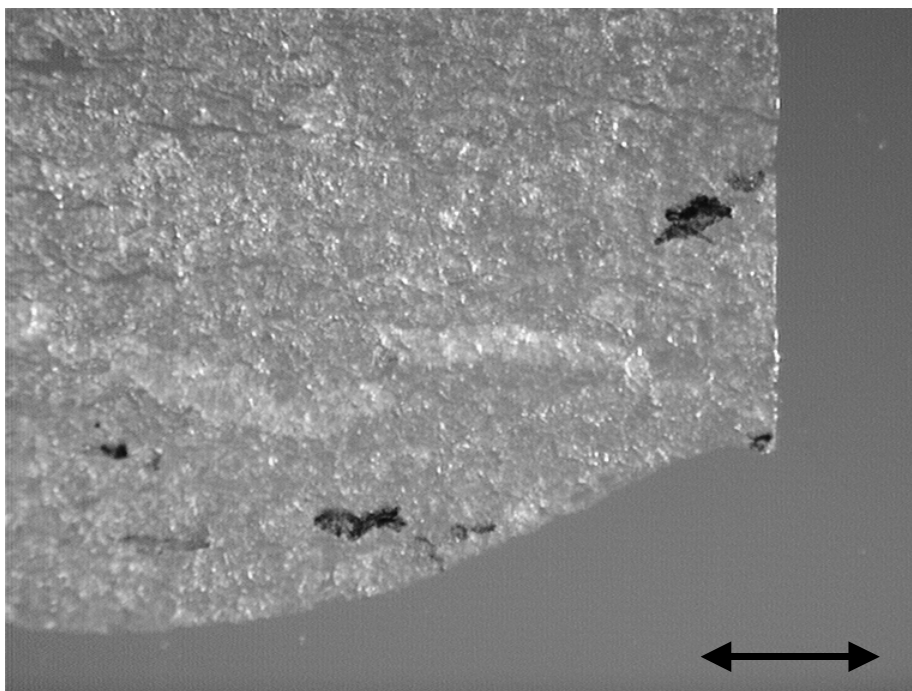


Abbildung 6.48: Bikonvexe Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Schnittrichtung, Übergang von der Unterstempelkalotte zum Steg, der eingefügte Balken entspricht 200 μm

Der Einfluss des Unterstempels dehnt sich weiter über die Kalotte hinaus aus, als dies am Oberstempel der Fall ist. Die genaue Ausdehnung dieses Bereiches ist am Unterstempel nur schwer erkennbar, da die Parallelstellung der Fasern zum Stempel mit der Aufrichtung in der Nähe des Stegs gleichgerichtet ist und beide Gebiete fließend ineinander übergehen. Der Grund für den weiter in die Tablette reichenden Einfluss des Unterstempels auf die Partikelorientierung besteht weiterhin darin, dass das Pulver beim Einfüllen in die Matrizenbohrung bereits an der Form des Unterstempels orientiert zu liegen kommt, und diese Orientierung während der Kompression beibehalten wird.

Für den oberen Bereich der Matrizenbohrung ist nach dem Einfüllen des Pulvers eine etwa waagerechte Ausrichtung der Fasern anzunehmen. Die Anpassung an die Oberstempelwölbung beginnt erst, wenn der Stempel in das lockere Pulverbett eintaucht und ist nur so lange möglich, wie die Packungsdichte noch niedrig genug ist, um eine Verschiebung der Partikel untereinander zuzulassen. Am Oberstempel ist das Ausmaß des Einflusses auf die Vorzugsrichtung besser sichtbar, da hier die Parallelstellung zur Stempelwölbung der Aufrichtung am Steg entgegengerichtet ist. Die Oberstempelkante bewirkt, dass zunächst die weiter außen gelegenen Pulverschichten stärker nach unten bewegt werden. Es finden sich Fasern, deren nach außen gewandtes Ende nach unten zeigt, während das vom Steg abgewandte Ende zum Oberstempel gerichtet ist. Am Übergang vom Oberstempel zum Steg trifft diese vom Stempel nach unten bewegte Schicht auf die durch die Matrizenwandreibung zurückgehaltene, dem Steg nahe

Pulverschicht. In diesem Bereich treten bei der Verdichtung von Pulvern zu bikonvexen Tabletten die höchsten Drücke auf. In den oberen Ecken werden die entgegengesetzt orientierten Pulverschichten ineinander geschoben. Es finden sich dicht beieinander Objekte beider Vorzugsrichtungen. In Abbildung 6.49 ist der Übergangsbereich von der Kalotte zum Steg bei einer bikonvexen Tablette mit einem Durchmesser von 2 mm wiedergegeben.

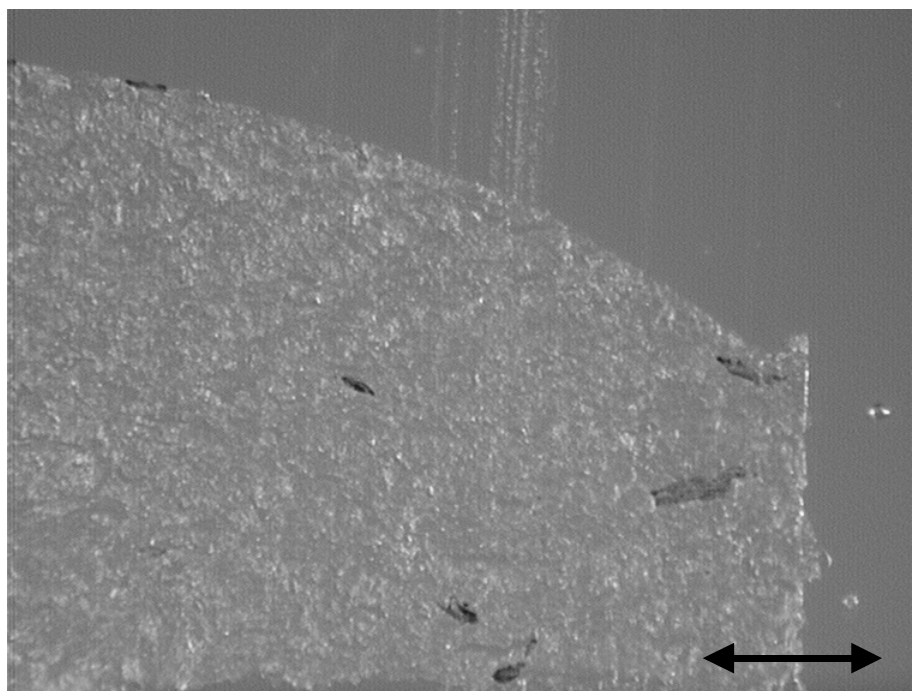


Abbildung 6.49: Bikonvexe Tablette mit 2 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Schnittrichtung, Übergang von der Oberstempelkalotte zum Steg, der eingefügte Balken entspricht 200 μm

Es finden sich auch Partikel, deren Form darauf hindeutet, dass sie sowohl durch den Oberstempel als auch durch die Matrizenwandreibung verformt wurden. Abbildung 6.50 zeigt den Übergangsbereich von der Kalotte zum Steg bei einer bikonvexen Tablette mit einem Durchmesser von 2 mm. Während der größte Teil der gekennzeichneten Faser wie die übrigen markierten Partikel im Bereich der Kalotte etwa parallel zur Form des Oberstempels ausgerichtet ist, ist der an den Steg angrenzende Teil der Faser durch die Matrizenwandreibung nach oben gebogen worden.

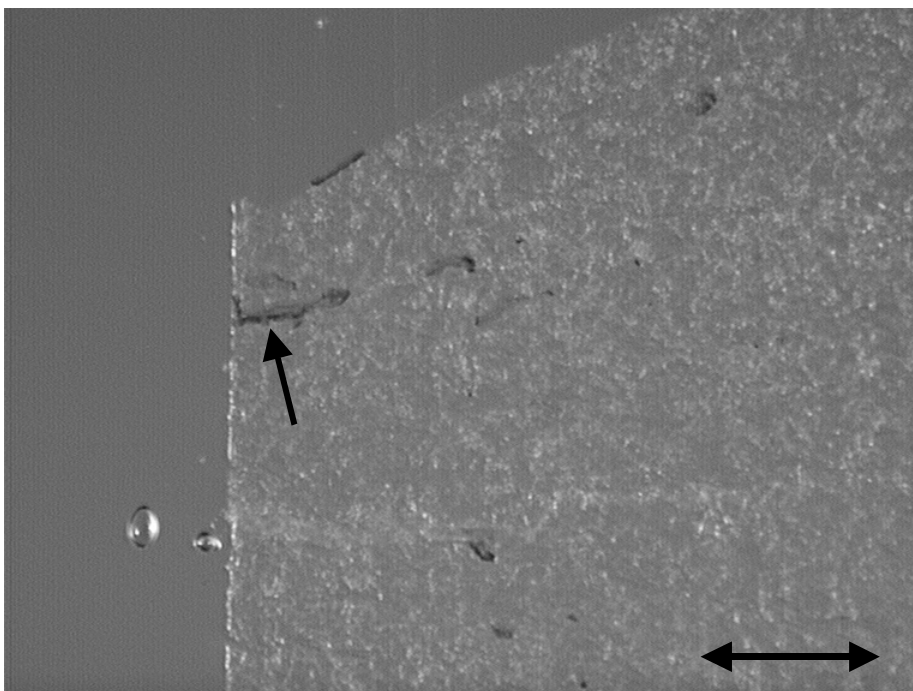


Abbildung 6.50: Bikonvexe Tablette mit 2 mm Durchmesser, Dünnschnitt in axialer Schnittrichtung, Übergang von der Oberstempelkalotte zum Steg, der eingefügte Balken entspricht 200 μm

6.4.1.3 Dünnschnitte in radialer Schnittrichtung

Die Übersichten der in den verschiedenen radialen Schnittebenen angefertigten Schnitte sind in den Abbildungen 6.51 bis 6.65 wiedergegeben. Durch die beim Schneiden erfasene Stauchung sind die Schnitte nicht rund sondern ellipsenförmig.

Wie schon bei den Schnittflächen festgestellt, haben die Partikel in radialer Schnittrichtung eine größere Ausdehnung als in axialer. Hieraus kann auf die Verformung der Partikel bei der Tablettierung geschlossen werden. Während ihre Ausdehnung in axialer Richtung bei der Kompression verringert wurde, sind die Partikel in radialer Richtung breiter geworden. Die Objekte weisen keine bevorzugte Orientierung auf. Ihre Form ist runder und weniger nadelförmig als die der markierten Objekte in den axialen Schnitten.

Bei der Betrachtung der jeweils 50 Schnitte konnten keine Unterschiede der Partikelform in den verschiedenen radialen Schnittebenen festgestellt werden. Die genaue Untersuchung von Form und Größe der markierten Objekte in Abhängigkeit von der Entfernung vom Oberstempel erfolgte bildanalytisch (siehe 6.4.2).

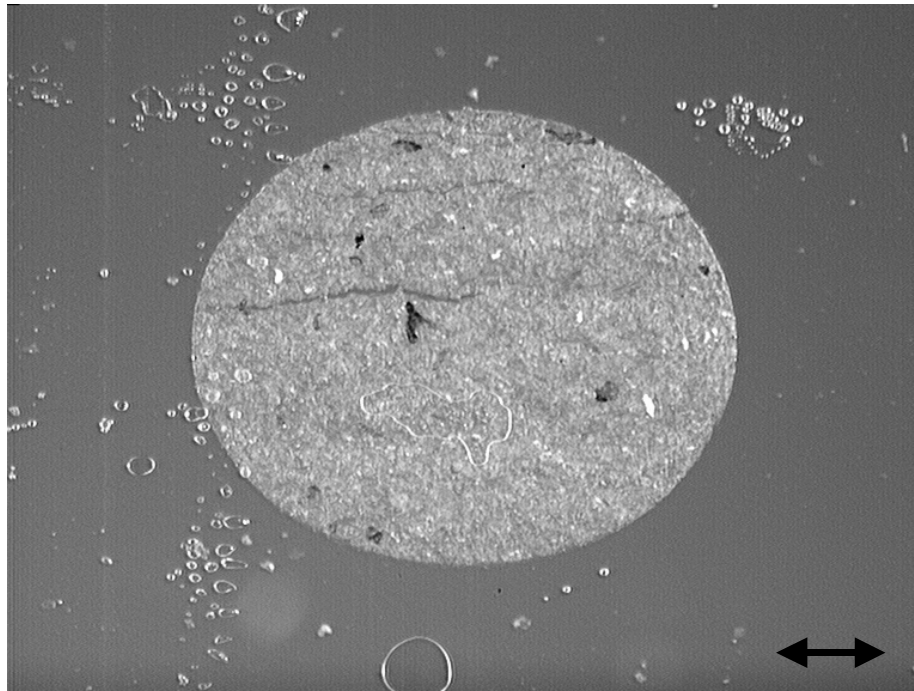


Abbildung 6.51: Biplane Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus dem direkt an den Oberstempel angrenzenden Bereich, der eingefügte Balken entspricht 300 μm

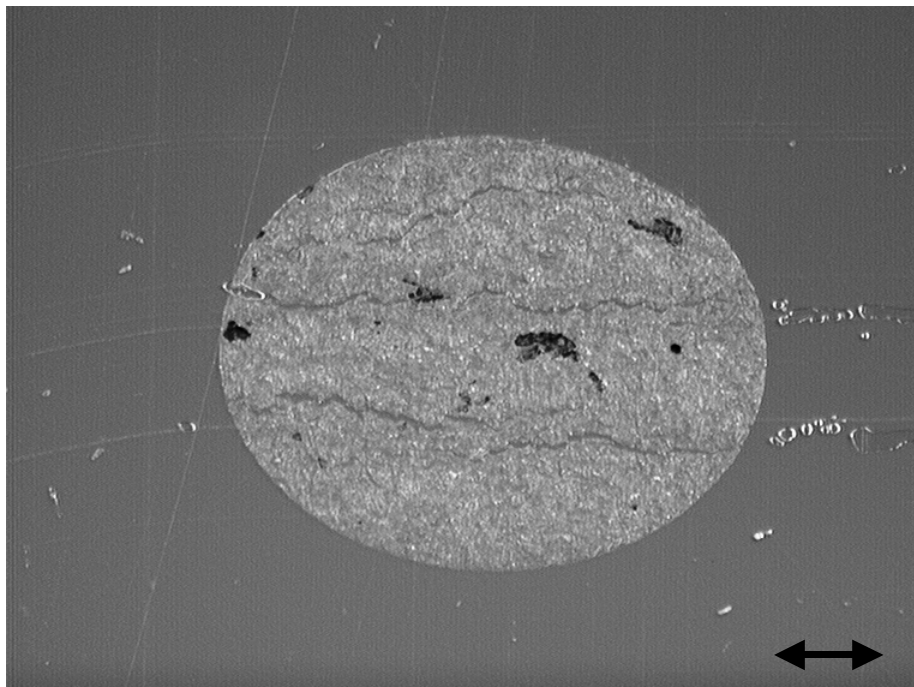


Abbildung 6.52: Biplane Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus der Mitte der Tablette, der eingefügte Balken entspricht 300 μm

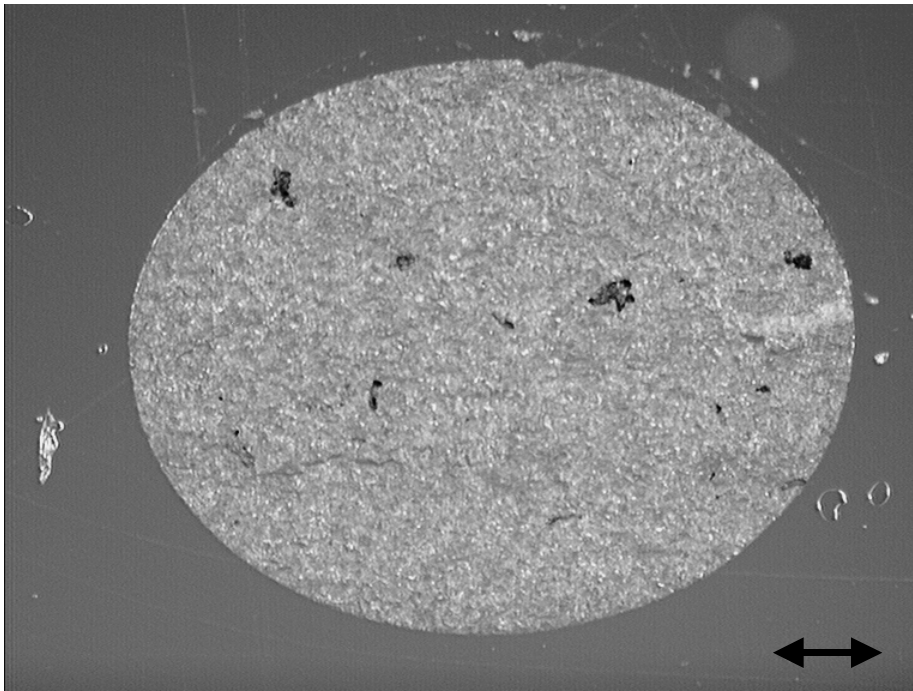


Abbildung 6.53: Biplane Tablette mit 2 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus dem direkt an den Oberstempel angrenzenden Bereich, der eingefügte Balken entspricht 300 µm

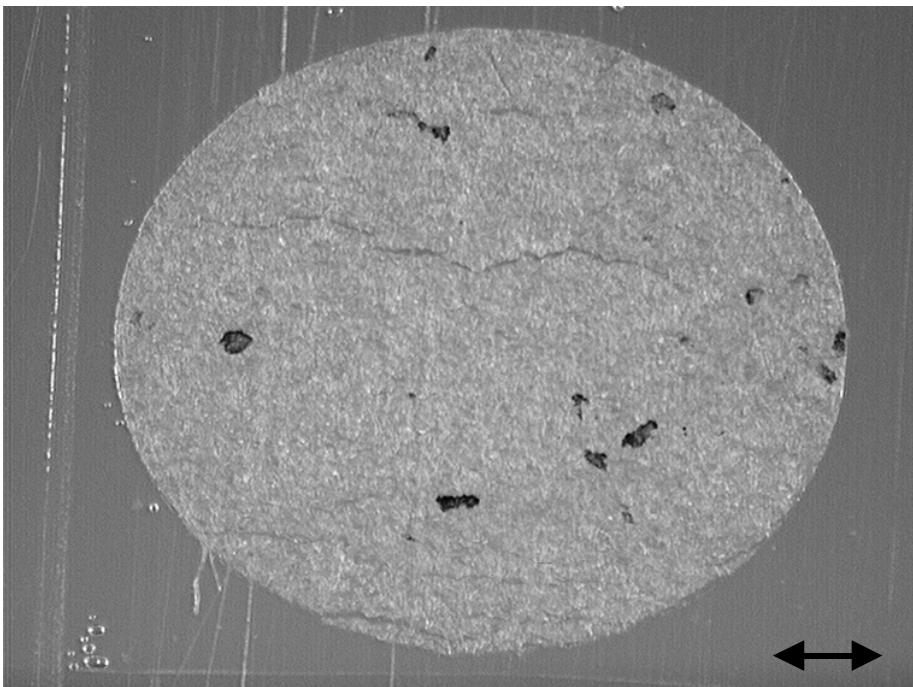


Abbildung 6.54: Biplane Tablette mit 2 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus der Mitte der Tablette, der eingefügte Balken entspricht 300 µm



Abbildung 6.55: Biplane Tablette mit 3 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus dem direkt an den Oberstempel angrenzenden Bereich, der eingefügte Balken entspricht 500 µm

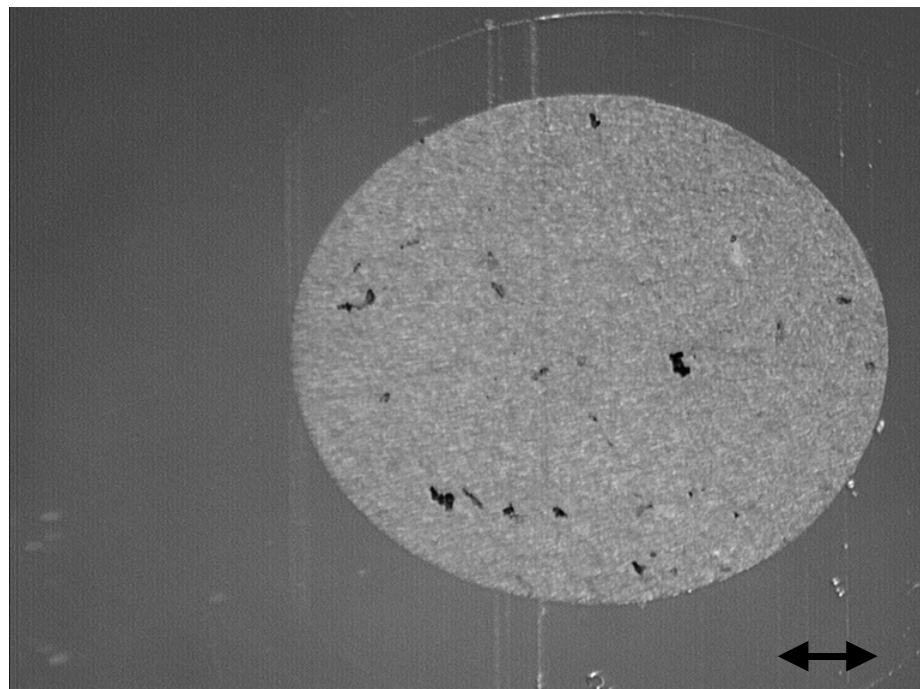


Abbildung 6.56: Biplane Tablette mit 3 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus der Mitte der Tablette, der eingefügte Balken entspricht 500 µm

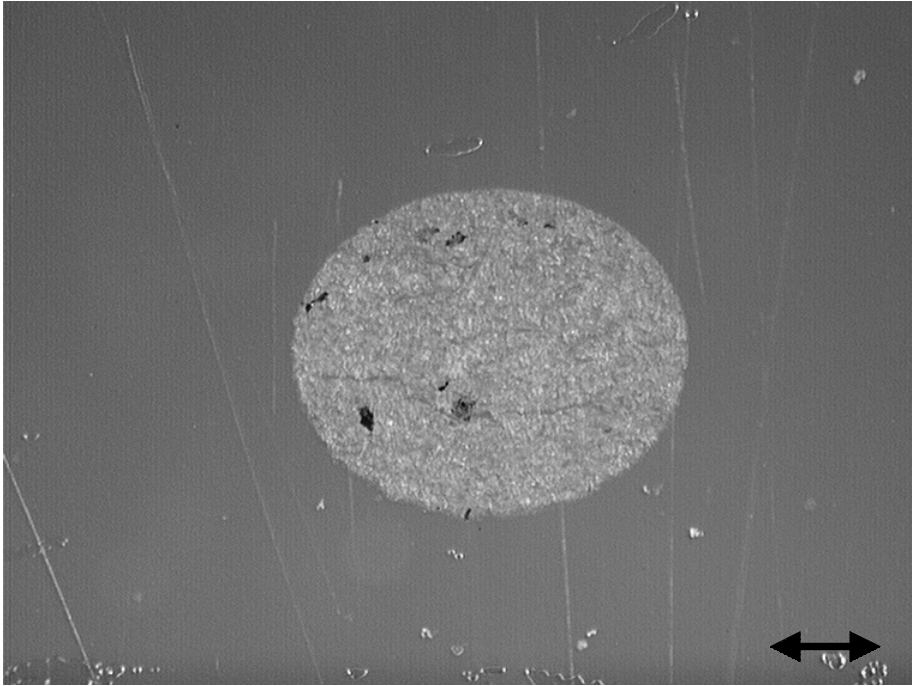


Abbildung 6.57: Bikonvexe Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung auf halber Höhe der Oberstempelkalotte, der eingefügte Balken entspricht 300 μm

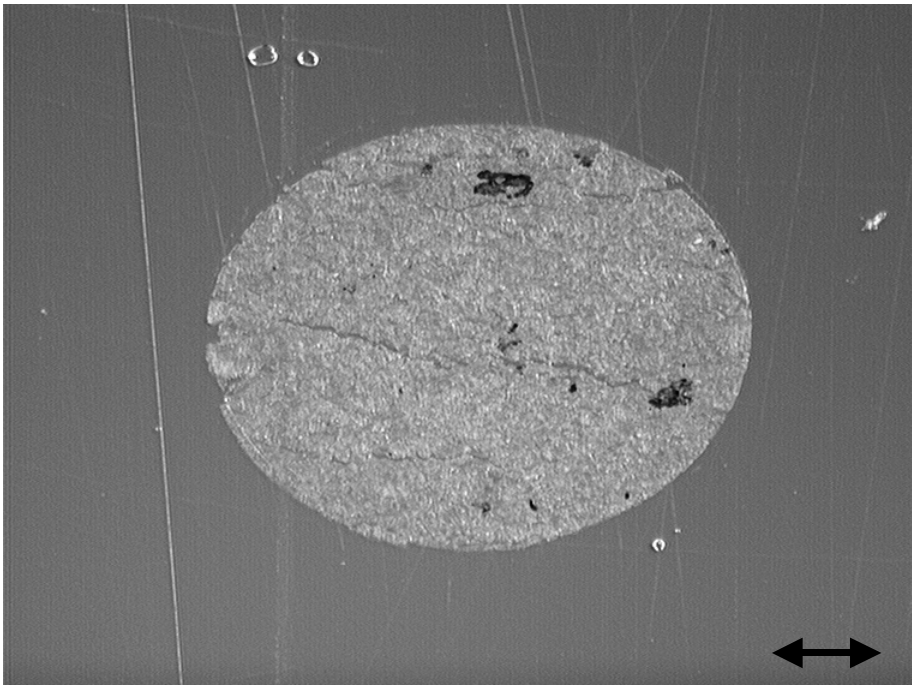


Abbildung 6.58: Bikonvexe Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus dem Übergangsbereich von der Kalotte zum Steg, der eingefügte Balken entspricht 300 μm

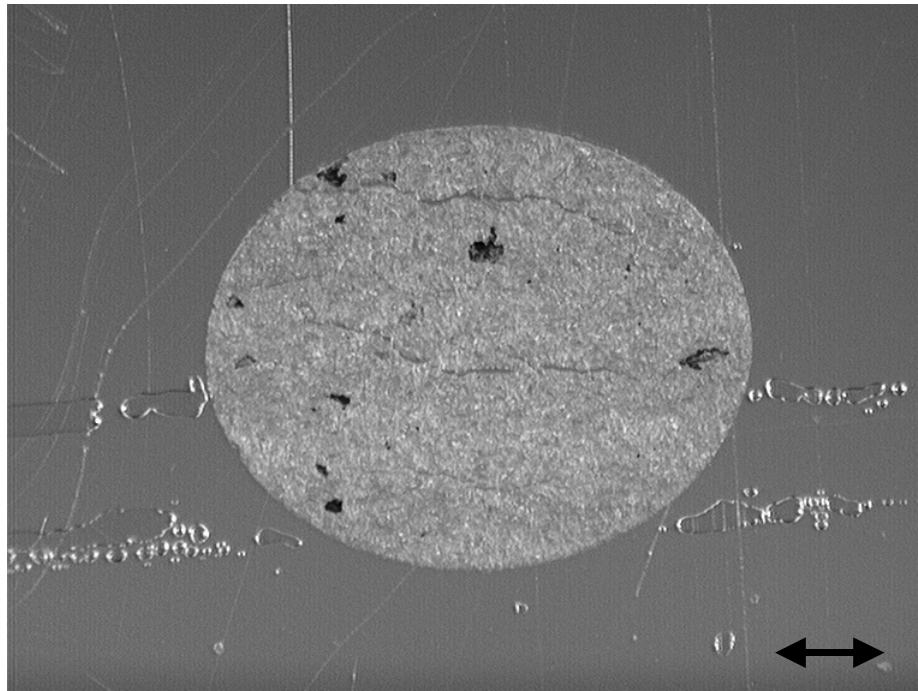


Abbildung 6.59: Bikonvexe Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus der Mitte der Tablette, der eingefügte Balken entspricht 300 μm

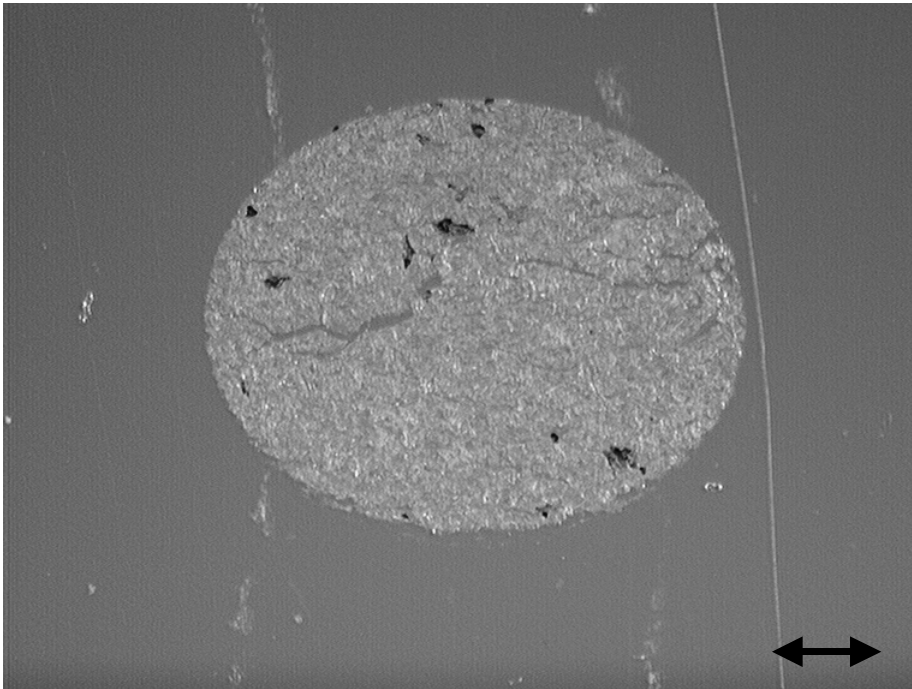


Abbildung 6.60: Bikonvexe Tablette mit 2 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung auf halber Höhe der Oberstempelkalotte, der eingefügte Balken entspricht 300 µm

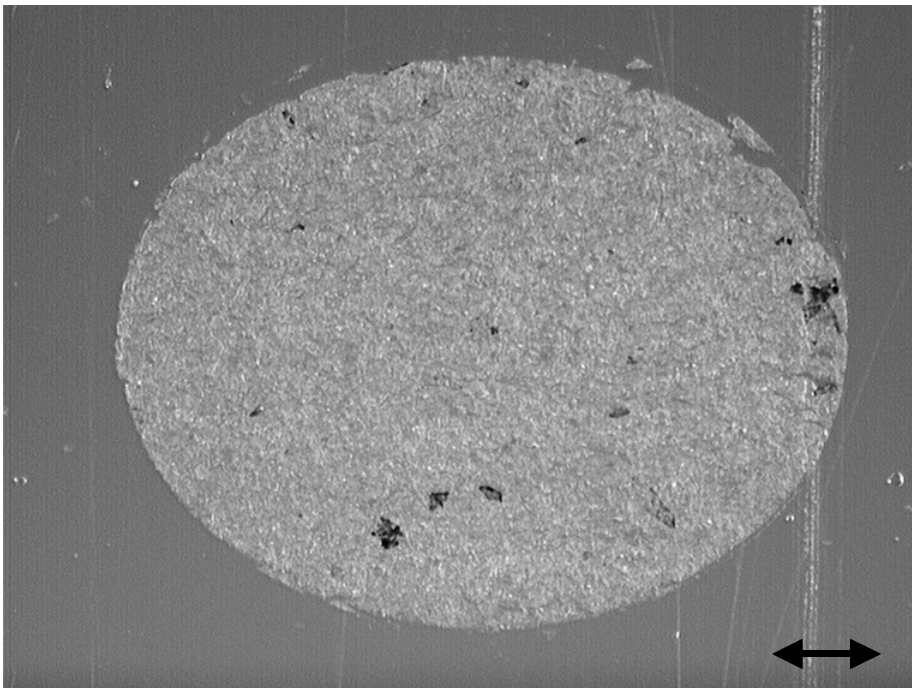


Abbildung 6.61: Bikonvexe Tablette mit 2 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus dem Übergangsbereich von der Kalotte zum Steg, der eingefügte Balken entspricht 300 µm

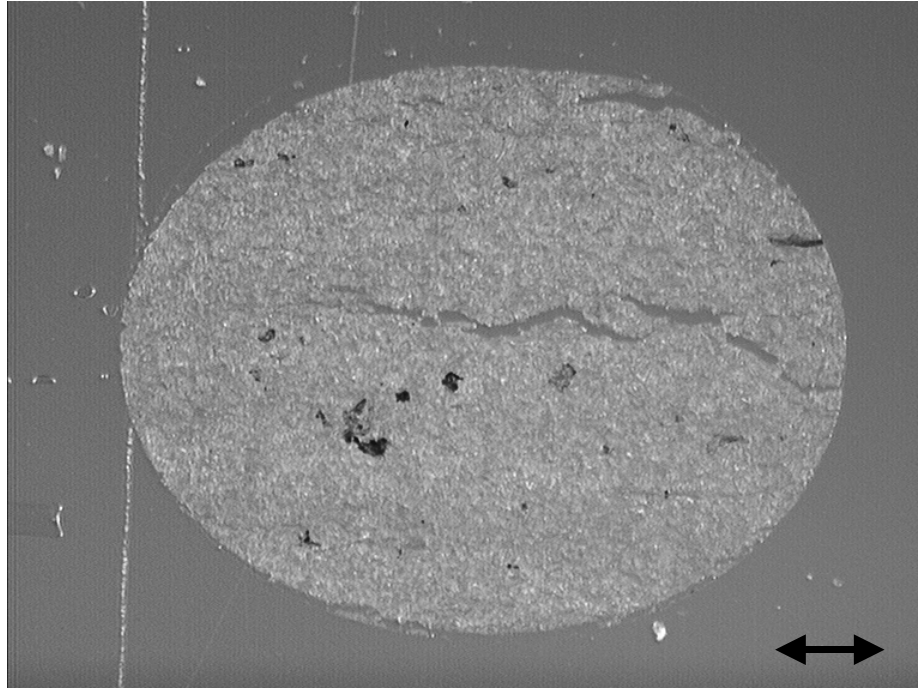


Abbildung 6.62: Bikonvexe Tablette mit 2 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus der Mitte der Tablette, der eingefügte Balken entspricht 300 µm

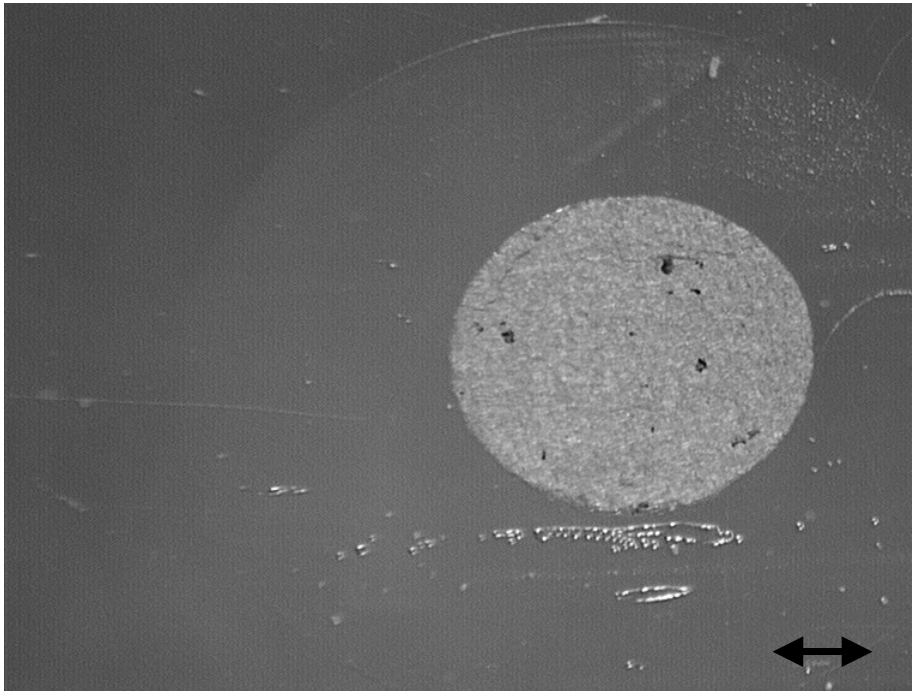


Abbildung 6.63: Bikonvexe Tablette mit 3 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung auf halber Höhe der Oberstempelkalotte, der eingefügte Balken entspricht 500 μm

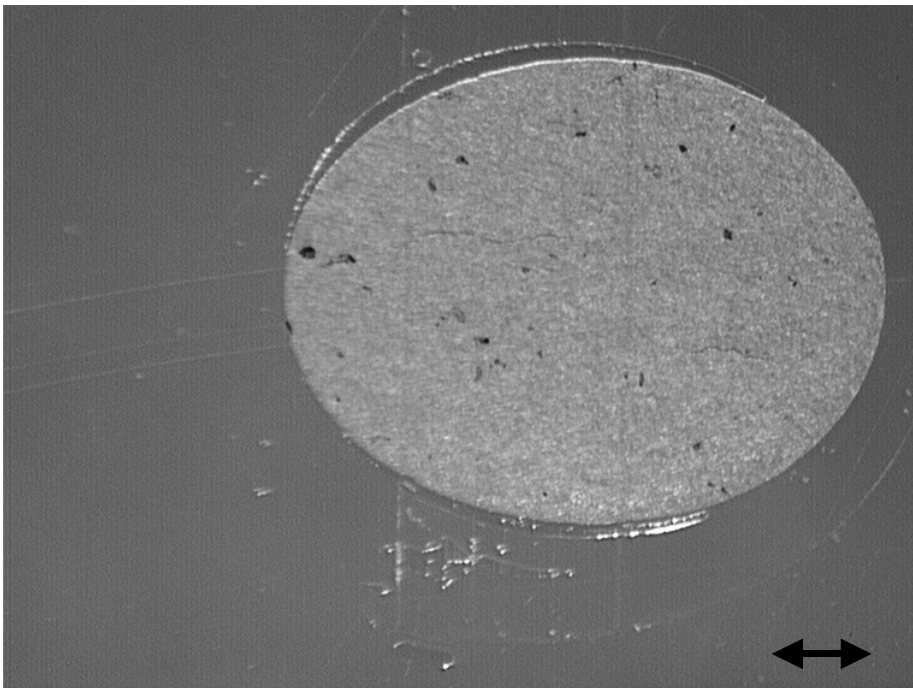


Abbildung 6.64: Bikonvexe Tablette mit 3 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus dem Übergangsbereich von der Kalotte zum Steg, der eingefügte Balken entspricht 500 μm

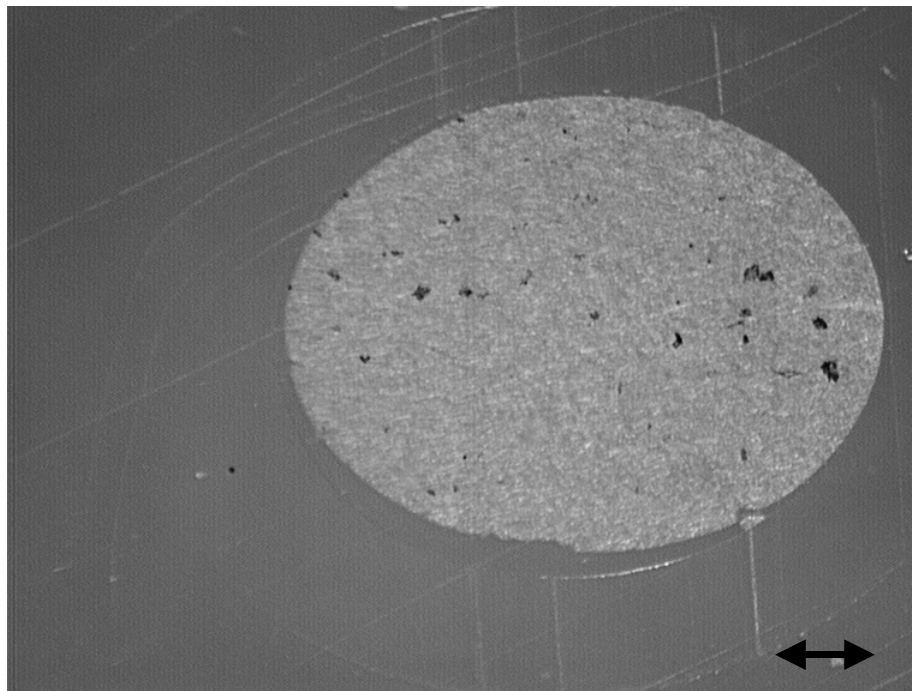


Abbildung 6.65: Bikonvexe Tablette mit 3 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus der Mitte der Tablette, der eingefügte Balken entspricht 500 μm

Bei der Untersuchung der radialen Schnitte größerer Vergrößerung wurden auch in dieser Schnittrichtung auffällige Strukturen in der Nähe der Matrizenwand entdeckt. Hier befinden sich Partikel, die im Gegensatz zu jenen in der Mitte der Tablette sehr schmal sind. Diese Partikel sind überwiegend nadelförmig und weisen meist eine Breite zwischen 20 und 30 μm auf, die schmalsten Objekte haben eine Breite von 7 μm .

Die Abbildungen 6.66 zeigt ein Beispiel für diese Struktur bei einer biplanen Tablette mit 1,5 mm Durchmesser. In Abbildung 6.67 sind zum Vergleich Partikel aus der Mitte eines Schnittes abgebildet. Weitere Beispiele sind in den Abbildungen 6.68 und 6.69 dargestellt.

Befinden sie sich direkt am Rand der Tablette, wie in Abbildung 6.66 sichtbar, nehmen sie die Form der Matrizenwand an. Liegen sie etwas vom Rand entfernt, wie in Abbildung 6.68 der Fall, sind sie etwa parallel zum Verlauf des Randes orientiert. Am häufigsten wurden diese Objekte im Abstand von bis zu 40 μm vom Rand gefunden, vereinzelt auch im Abstand von bis zu 90 μm bei Tabletten mit einem Durchmesser von 1,5 mm oder 2 mm, und bis zu 120 μm bei 3 mm Durchmesser. Die meisten dieser Strukturen wurden in radialen Schnitten aus der Mitte der Tabletten gefunden, in Schnitten aus dem Bereich nahe des Oberstempels bei planen Tabletten bzw. aus dem Bereich des Übergangs von der Kalotte zum Mittelteil bei konvexen Tabletten kamen sie seltener vor. In radialen Schnitten auf halber Höhe der Kalotten wurden entsprechende Strukturen nur vereinzelt gefunden, was darauf zurückzuführen ist, dass hier

durch die Wölbung die Schnittebene nicht senkrecht zum Verlauf der Krafteinwirkung liegt.

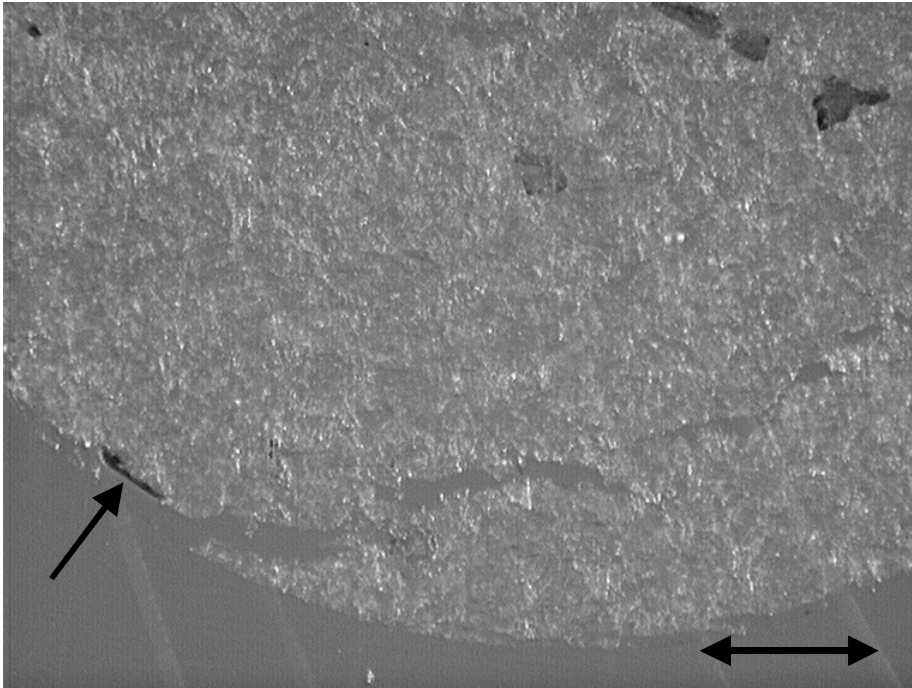


Abbildung 6.66: Biplane Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus der Mitte der Tablette, der eingefügte Balken entspricht 200 μm

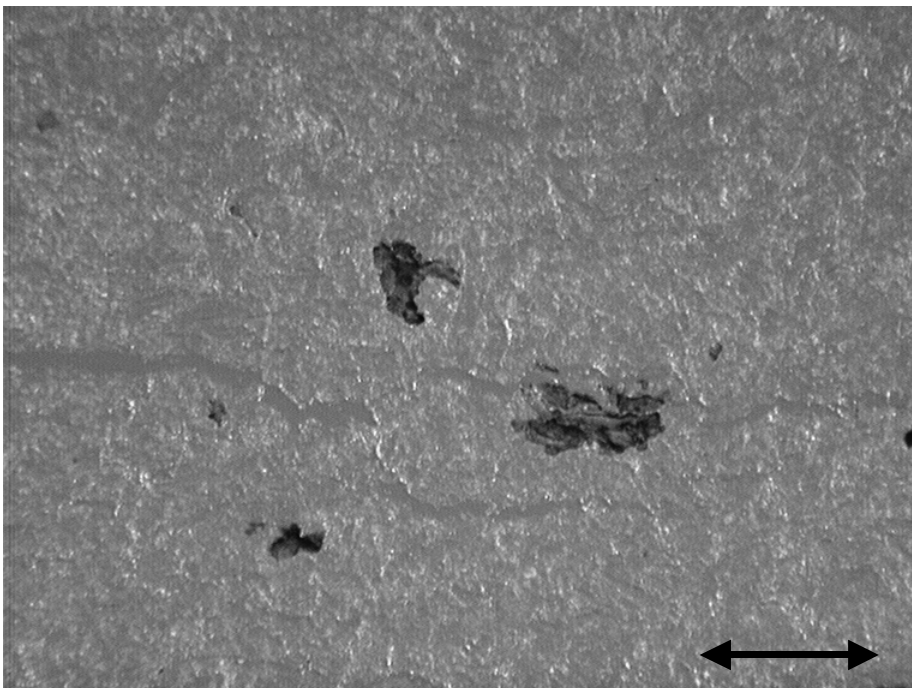


Abbildung 6.67: Biplane Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus der Mitte der Tablette, der eingefügte Balken entspricht 200 μm

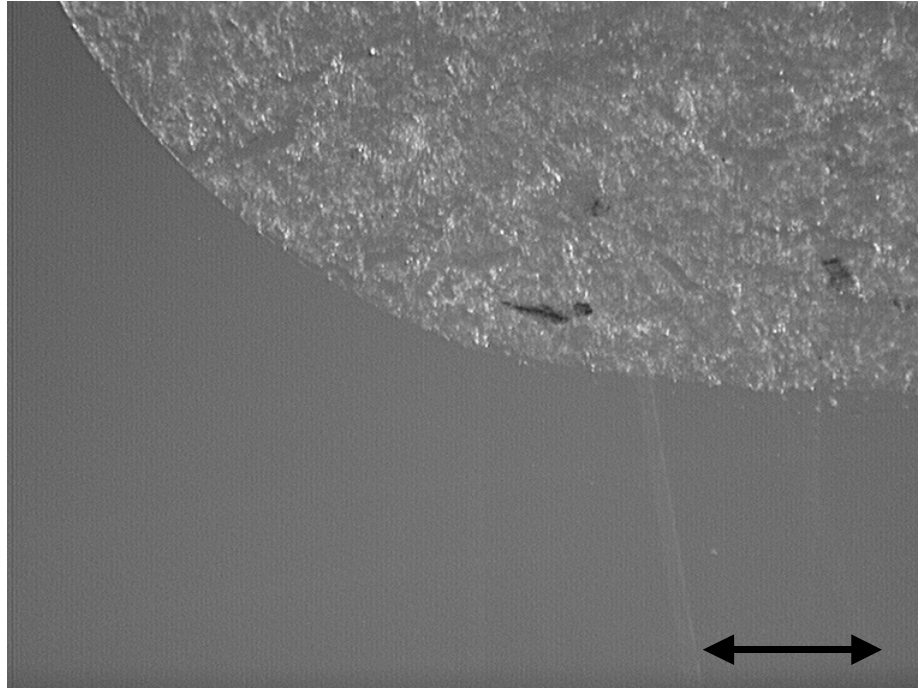


Abbildung 6.68: Biplane Tablette mit 2 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus der Mitte der Tablette, der eingefügte Balken entspricht 200 μm

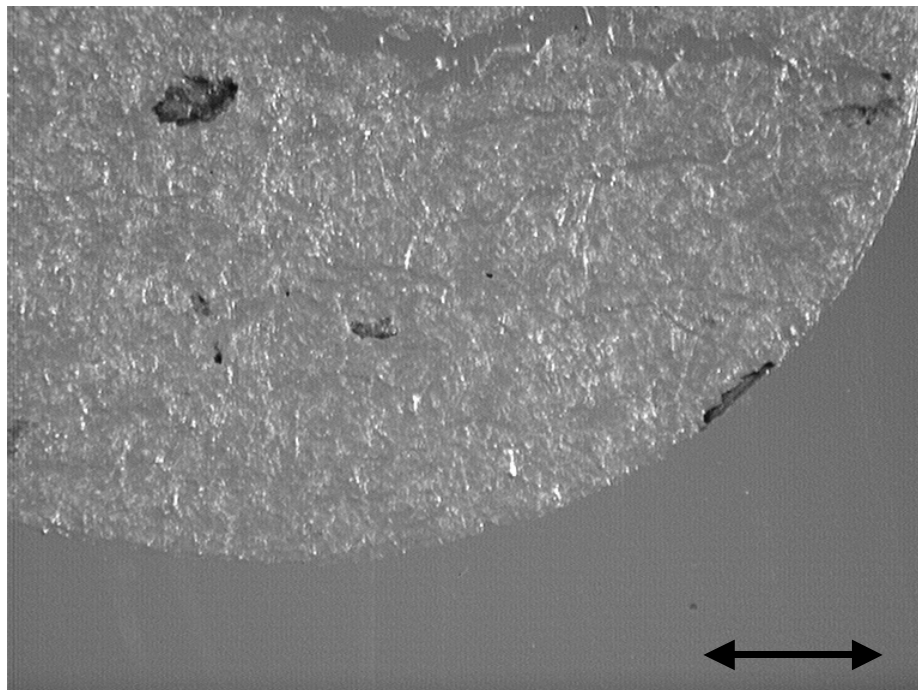


Abbildung 6.69: Bikonvexe Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus dem Übergang von der Kalotte zum Steg, der eingefügte Balken entspricht 200 μm

Form und Lage dieser sehr schmalen Partikel können auf zwei Mechanismen zurückgeführt werden. Zum einen unterliegen die Partikel in diesem Bereich einer Scherung zwischen der Matrizenwand und dem sich bewegenden Pulverbett, welche zu einem Auseinanderziehen der Fasern in axialer Richtung führen kann. Zum anderen werden die Partikel in diesem Bereich einem Druck in radialer Richtung ausgesetzt. Bei der Tablettierung entsteht durch die axial aufgebrachte Kraft innerhalb des Pulverbettes auch eine radiale Bewegung des Pulvers. Sixsmith und McCluskey [Sixsmith und McCluskey, 1981] konnten diese durch Kompressionsversuche mit axial angeordneten Pulverschichten unterschiedlicher Färbung sichtbar machen. Partikel aus der Mitte drängen nach außen. Die Partikel am Rand können jedoch nicht weiter nach außen ausweichen und werden dadurch an der Matrizenwand radial gestaucht.

In den radialen Schnitten finden sich in der Nähe des Randes auch breite Objekte, die offensichtlich überwiegend durch axiale Kräfte verformt wurden. In diesem Bereich scheinen die Fasern gleichzeitig radialen und axialen Kräften ausgesetzt zu sein. Welcher Einfluss die Verformung eines Partikels in diesem Bereich bestimmt und in den Schnitten sichtbar wird, scheint von der Ausrichtung des Partikels vor der Kompression und seiner Umgebung abzuhängen. Wie schon in den axialen Schnitten beobachtet finden sich auch hier Fasern, deren Form durch gleichzeitige radiale und axiale Belastung entstanden sein muss. In Abbildung 6.70 ist eine Faser sichtbar, die durch radiale Belastung an der Matrizenwand verformt wurde. Abbildung 6.71 zeigt den übernächsten Schnitt, der etwa 16 μm weiter vom Oberstempel entfernt ist. Die Faser reicht in dieser Schnittebene weiter in die Tablette hinein und wurde hier durch axiale Belastung in radialer Richtung ausgedehnt.

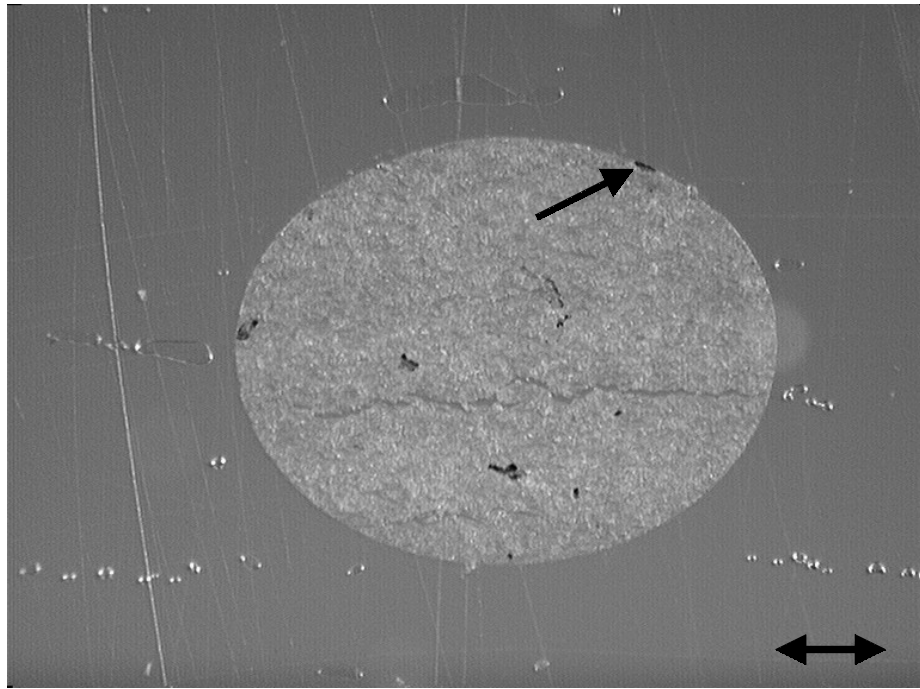


Abbildung 6.70: Bikonvexe Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus dem Übergang von der Kalotte zum Steg, der eingefügte Balken entspricht 300 µm

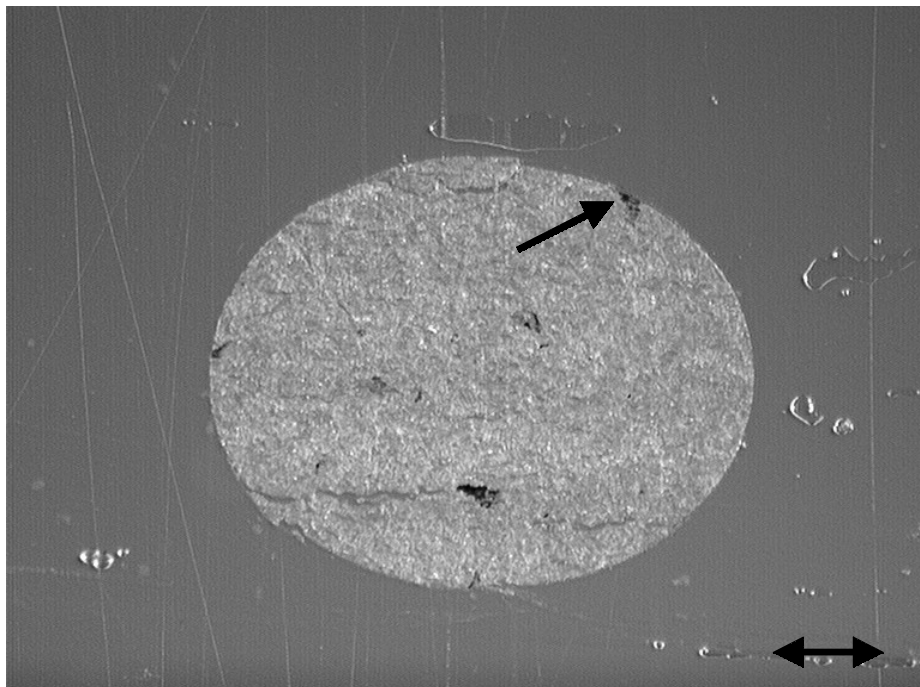


Abbildung 6.71: Bikonvexe Tablette mit 1,5 mm Durchmesser, Dünnschnitt in radialer Schnittrichtung aus dem Übergang von der Kalotte zum Steg, der eingefügte Balken entspricht 300 µm

6.4.2 Bildanalytische Auswertung der Schnitte

Der bei der mikroskopischen Untersuchung der Schnitte erhaltene Eindruck über die Verformung der Partikel in axialer und radialer Richtung sollte durch die bildanalytische Auswertung von Form und Größe der markierten Partikel in den Übersichtsaufnahmen überprüft und wenn möglich quantifiziert werden. Zugleich sollte untersucht werden, ob Unterschiede in der Verformung mit zunehmender Entfernung vom Oberstempel feststellbar sind. Hierzu wurden 50 Schnitte pro Schnittebene untersucht und die Ergebnisse der verschiedenen radialen Schnittebenen mit denen der axialen Schnitte verglichen.

Bei der Erfassung der markierten Partikel wurden nur Objekte einbezogen, die in den Aufnahmen mindestens einen Durchmesser von 5 Pixeln aufwiesen, um Fehlerfassungen von Schatten oder anderen Artefakten zu vermeiden. Daraus ergab sich für die kleinsten erfassten Objekte eine Fläche von etwa $218 \mu\text{m}^2$.

Die Tabellen 6.3 und 6.4 geben Auskunft über die Anzahl der erfassten Objekte in den verschiedenen Schnittebenen.

Tabelle 6.3: Anzahl der erfassten Objekte bei der Bildanalyse der Dünnschnitte in axialer und zwei radialen Schnittebenen (aus der Mitte der Tablette, M, und aus der Nähe der Oberseite, O) bei biplanen Tabletten

Schnittebene	1,5 mm	2 mm	3 mm
axial	687	1279	2951
radial, M	530	1059	2520
radial, O	657	1048	2206

Tabelle 6.4: Anzahl der erfassten Objekte bei der Bildanalyse der Dünnschnitte in axialer und drei radialen Schnittebenen (aus der Mitte der Tablette, M, vom Übergang Kalotte/Steg, U, und auf halber Höhe der Kalotte, K) bei bikonvexen Tabletten

Schnittebene	1,5 mm	2 mm	3 mm
axial	694	1962	4011
radial, M	558	1176	2621
radial, U	590	1068	2556
radial, K	337	727	985

Als Maß für die Ausdehnung der Partikel in der jeweiligen Schnittebene wurde ihre Fläche verwendet. Der maximale Feret-Durchmesser wurde hierzu nicht herangezogen, da zu erwarten ist, dass dieser in axialer und radialer Schnittrichtung geringere Unterschiede in den Verteilungen aufweist als die Querschnittsfläche. Die Fläche eines verformten Partikels sollte in radialer Schnittebene größer sein als in axialer.

Zur Beurteilung der Form der erfassten Objekte wurde die aspect ratio herangezogen. Für die beobachteten Partikelformen wurde eine höhere aspect ratio für die in radialer Schnittrichtung erfassten Objekte erwartet, als für jene in den axialen Schnitten.

6.4.2.1 Partikelflächen

In den Abbildungen 6.72 bis 6.77 sind die Ergebnisse für die Partikelflächen in den verschiedenen Schnittebenen dargestellt.

Die Verteilung ist bei den radialen Schnitten im Vergleich zu den axialen Schnitte zu größeren Flächen verschoben. Dies bestätigt, dass die Cellulosefasern bei der Verdichtung in radialer Richtung eine Ausdehnung erfahren haben, während sie in axialer Richtung gestaucht wurden.

Bei den Schnitten der biplanen Tabletten mit 1,5 mm Durchmesser und der gewölbten Tabletten mit 2 mm Durchmesser sind die Verteilungen der verschiedenen radialen Schnittebenen nicht zu unterscheiden.

Die Verteilungen der Flächen in den radialen Schnittebenen der bikonvexen Tabletten mit Durchmessern von 1,5 mm und 3 mm liegen sehr eng beieinander, wobei in den Schnitten aus den Kalotten und aus dem Übergangsbereich zum Steg die Partikelflächenverteilung geringfügig zu kleineren Flächen verschoben ist. Dies kann jedoch darauf zurückgehen, dass in diesen Bereichen Partikel, die parallel zum Stempel ausgerichtet wurden, in einem großen Winkel zur Schnittebene liegen, während Partikel aus der Mitte der Tablette mit größerer Wahrscheinlichkeit ihre größte Ausdehnung in der Schnittebene haben.

Bei den biplanen Tabletten der Durchmesser 2 mm und 3 mm sind die Partikelflächen in den radialen Schnitten aus der Mitte der Tablette größer, als in den radialen Schnitten aus der Nähe des Oberstempels. Dies deutet darauf hin, dass die Verformung der Partikel in radialer Richtung in der Mitte der Tablette stärker ausgeprägt ist, und steht im Einklang mit der von Sixsmith und McCluskey besonders in der Mitte der Tablette beobachteten radialen Bewegung des Pulverbettes während der Kompression [Sixsmith und McCluskey, 1981].

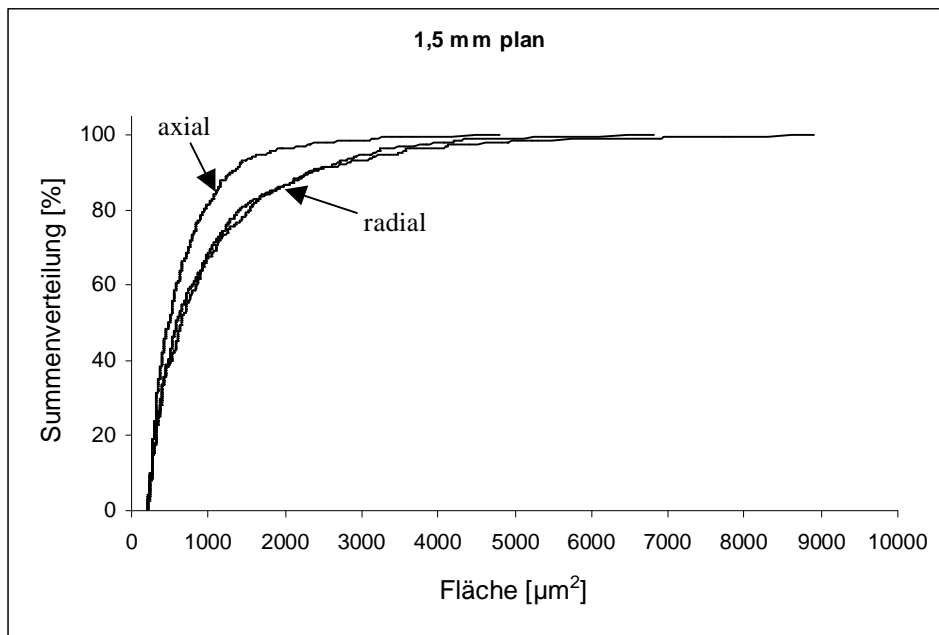


Abbildung 6.72: Biplane Tabletten mit 1,5 mm Durchmesser, Verteilungen der Partikelflächen in axialer Schnittebene sowie zwei radialen Schnittebenen: aus der Mitte der Tablette und aus der Nähe der Oberseite, Kurven der radialen Schnittebenen wegen mehrfacher Schnittpunkte nicht differenzierbar

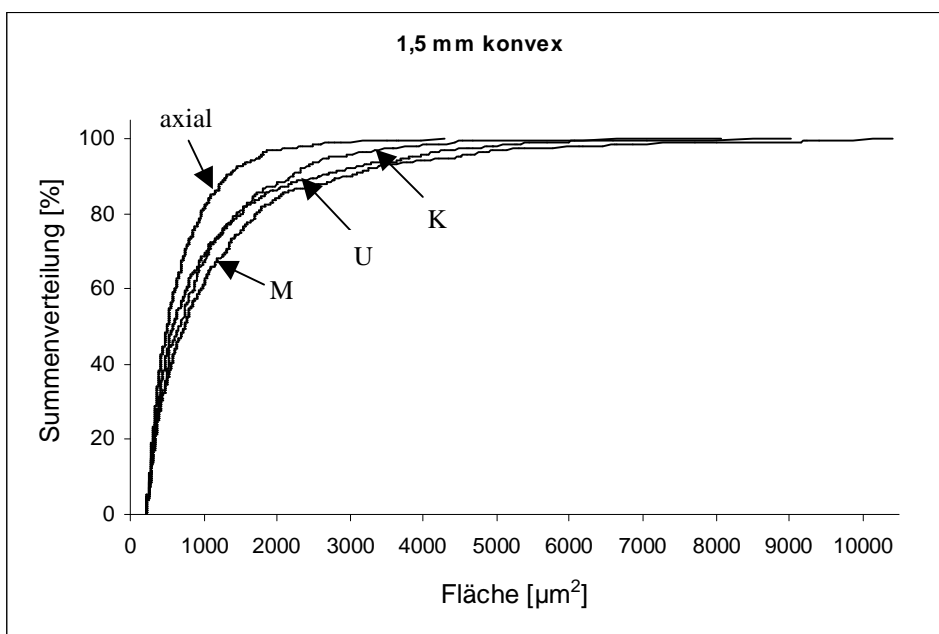


Abbildung 6.73: Bikonvexe Tabletten mit 1,5 mm Durchmesser, Verteilungen der Partikelflächen in axialer Schnittebene sowie in drei radialen Schnittebenen aus der Mitte der Tablette (M), vom Übergang Kalotte/Steg (U) und auf halber Höhe der Kalotte (K)

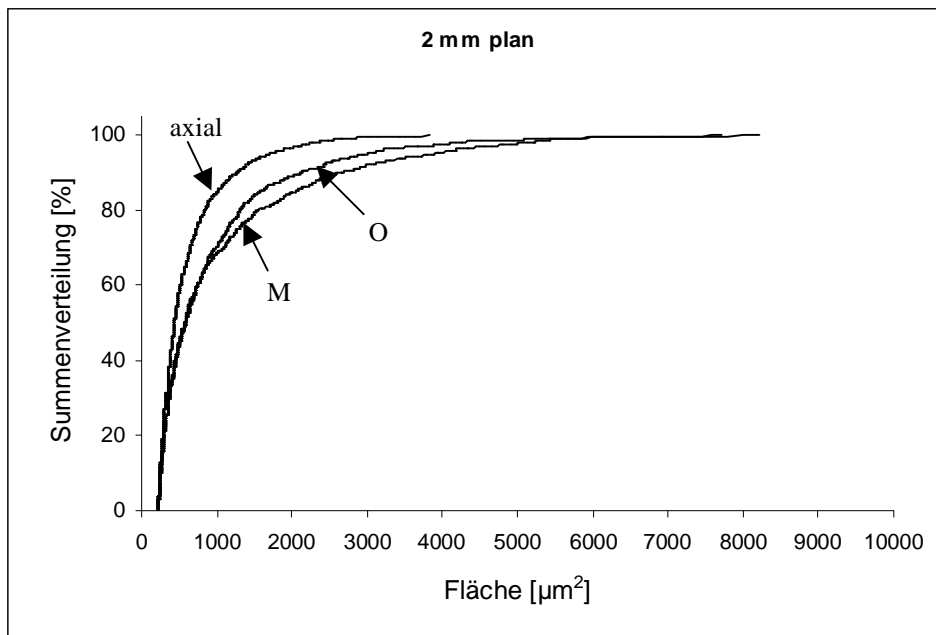


Abbildung 6.74: Biplane Tabletten mit 2 mm Durchmesser, Verteilungen der Partikel­flächen in axialer Schnittebene sowie in zwei radialen Schnittebenen: aus der Mitte der Tablette (M) und aus der Nähe der Oberseite (O)

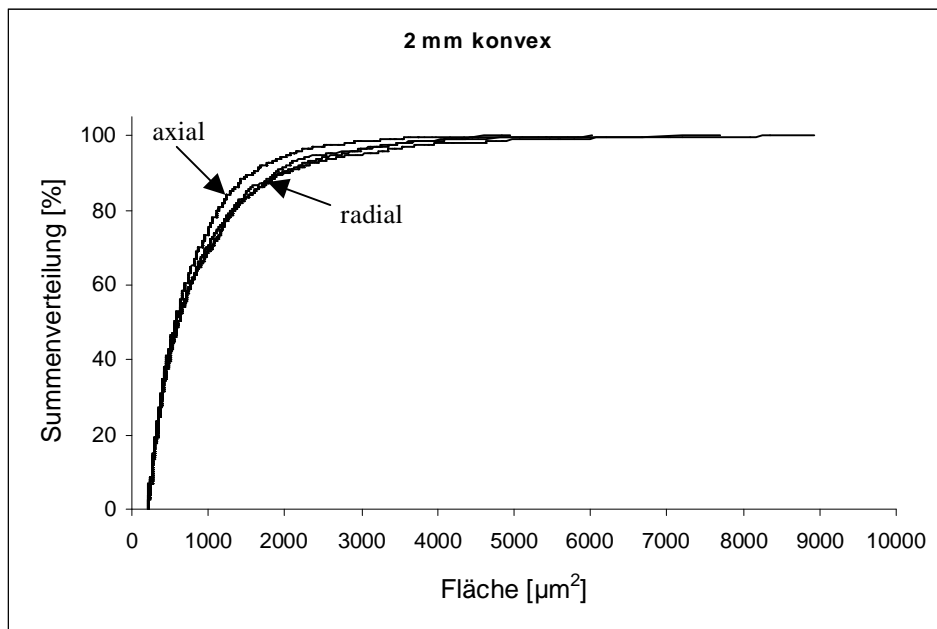


Abbildung 6.75: Bikonvexe Tabletten mit 2 mm Durchmesser, Verteilungen der Partikel­flächen in axialer Schnittebene sowie in drei radialen Schnittebenen: aus der Mitte der Tablette, vom Übergang Kalotte/Steg und auf halber Höhe der Kalotte; Kurvenverläufe der radialen Schnittebenen aufgrund mehrerer Schnittpunkte nicht unterscheidbar

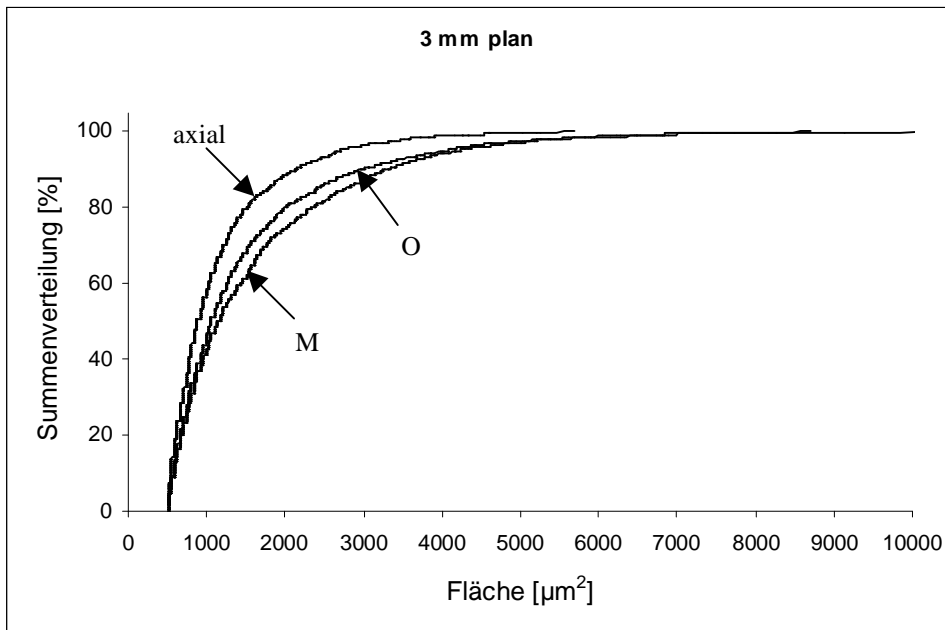


Abbildung 6.76: Biplane Tabletten mit 3 mm Durchmesser, Verteilungen der Partikel­flächen in axialer Schnittebene sowie in zwei radialen Schnittebenen: aus der Mitte der Tablette (M) und aus der Nähe der Oberseite (O)

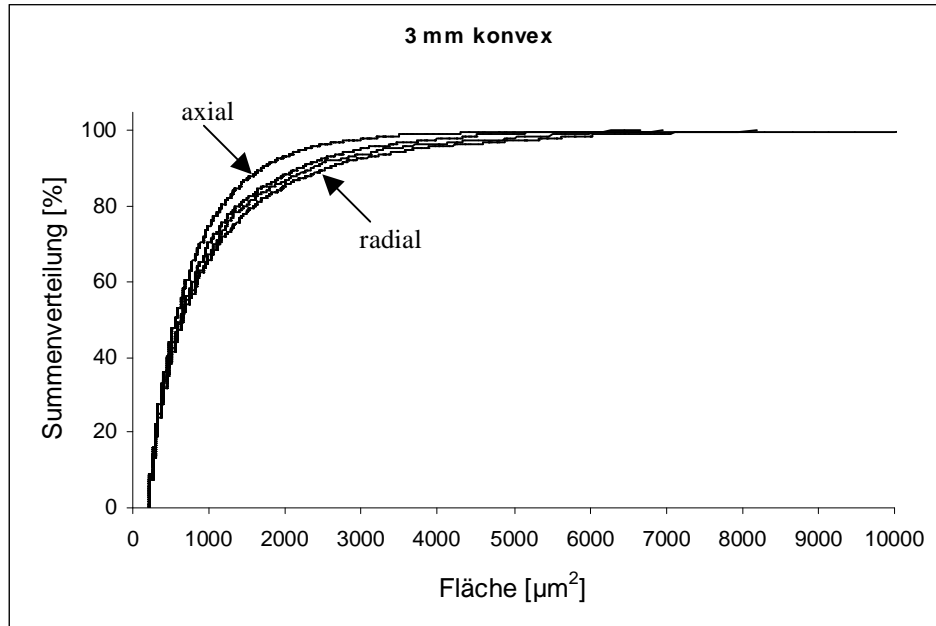


Abbildung 6.77: Bikonvexe Tabletten mit 3 mm Durchmesser, Verteilungen der Partikel­flächen in axialer Schnittebene sowie in drei radialen Schnittebenen: aus der Mitte der Tablette, vom Übergang Kalotte/Steg und auf halber Höhe der Kalotte; Kurven der radialen Schnittebenen von links nach rechts: Übergang Kalotte/Steg, halbe Höhe der Kalotte, Mitte der Tablette

6.4.2.2 Aspect ratio

Die Ergebnisse der Bestimmung der aspect ratio sind in den Abbildungen 6.78 bis 6.83 dargestellt. Bei den bikonvexen Tabletten mit 2 mm Durchmesser ist kein Unterschied zwischen den Verteilungen der aspect ratio in axialen und radialen Schnitten vorhanden. Bei den übrigen Tablettendurchmessern und -formen sind die Kurven der radialen Schnitte im Vergleich zur axialen Schnittrichtung etwas nach rechts verschoben.

Die Form der in den axialen und radialen Schnitten erfassten Objekte unterscheidet sich kaum, jedoch ist das Verhältnis ihrer Breite zu ihrer Länge in den radialen Schnitten etwas größer. Dieses stimmt mit dem Ergebnis, dass die Flächen der erfassten Objekte bei den radialen Schnitten größer sind, überein und bestätigt die Annahme, dass die Partikel bei der Verdichtung ihre Form in Richtung von Plättchen verändert haben.

Die aspect ratio zeigt in den verschiedenen radialen Schnittebenen kaum Unterschiede, die Kurvenverläufe sind nicht zu unterscheiden. Mit zunehmendem Abstand zum Oberstempel tritt keine messbare Veränderung der Form der erfassten Objekte auf.

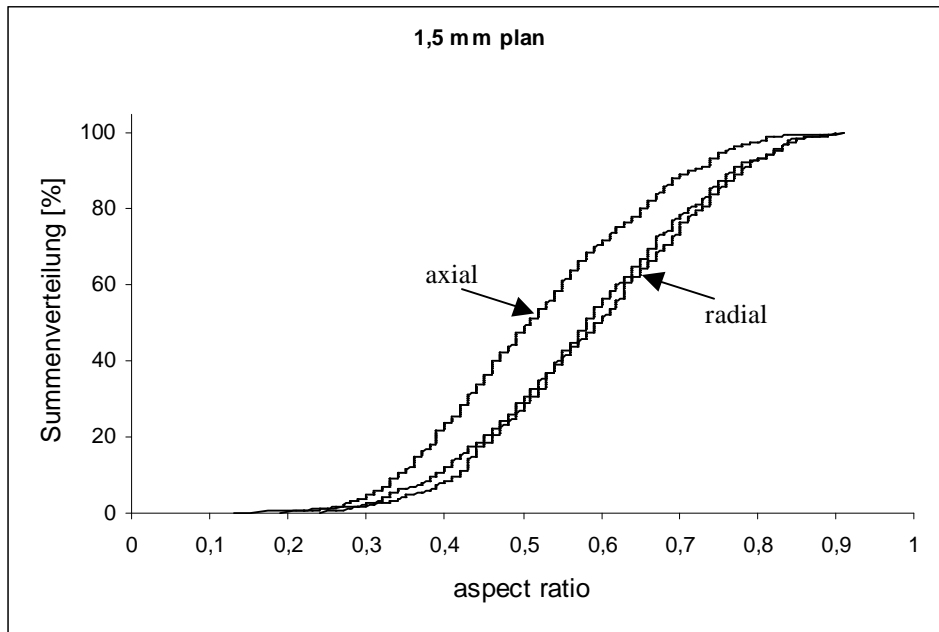


Abbildung 6.78: Biplane Tabletten mit 1,5 mm Durchmesser, Verteilungen der aspect ratio in axialer Schnittebene sowie in zwei radialen Schnittebenen: in der Mitte der Tablette und in der Nähe der Oberseite; Kurvenverläufe der radialen Schnittebenen aufgrund von Schnittpunkte nicht unterscheidbar

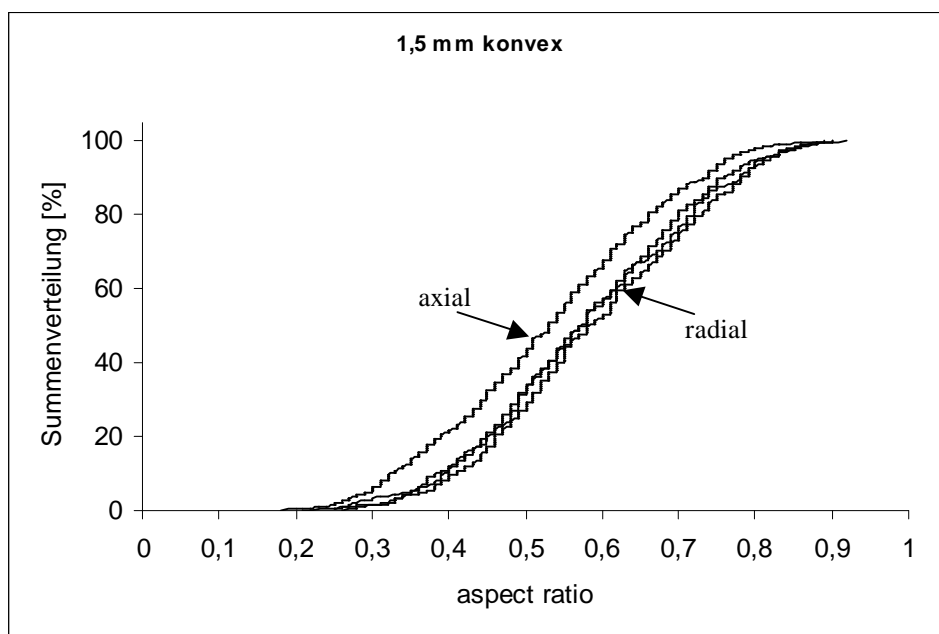


Abbildung 6.79: Bikonvexe Tabletten mit 1,5 mm Durchmesser, Verteilungen der aspect ratio in axialer Schnittebene sowie in drei radialen Schnittebenen: aus der Mitte der Tablette, vom Übergang Kalotte/Steg und auf halber Höhe der Kalotte; Kurvenverläufe der radialen Schnittebenen aufgrund von Schnittpunkten nicht unterscheidbar

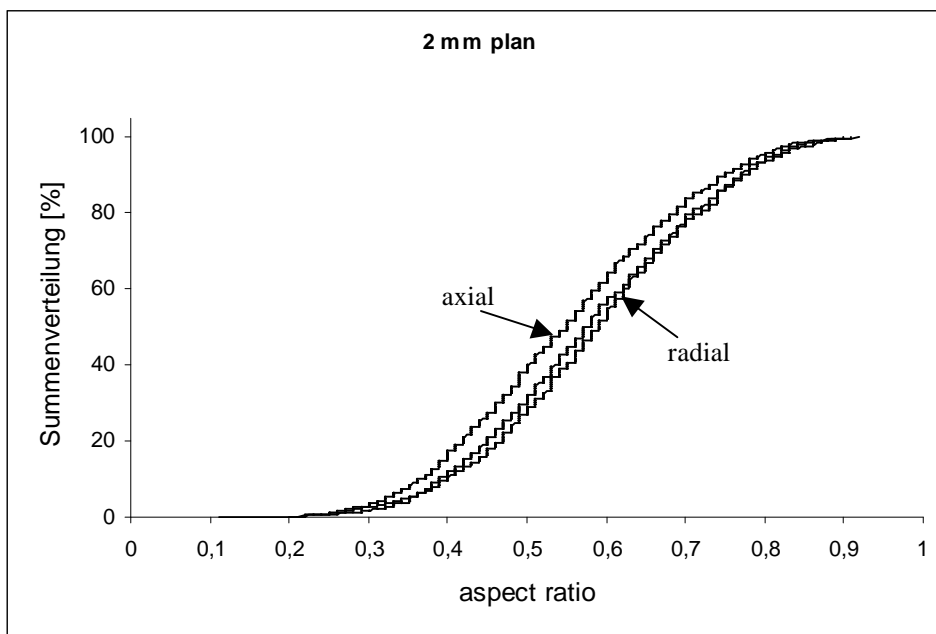


Abbildung 6.80: Biplane Tabletten mit 2 mm Durchmesser, Verteilungen der aspect ratio in axialer Schnittebene sowie in zwei radialen Schnittebenen: in der Mitte der Tablette und in der Nähe der Oberseite; Kurvenverläufe der radialen Schnittebenen aufgrund von Schnittpunkten nicht unterscheidbar

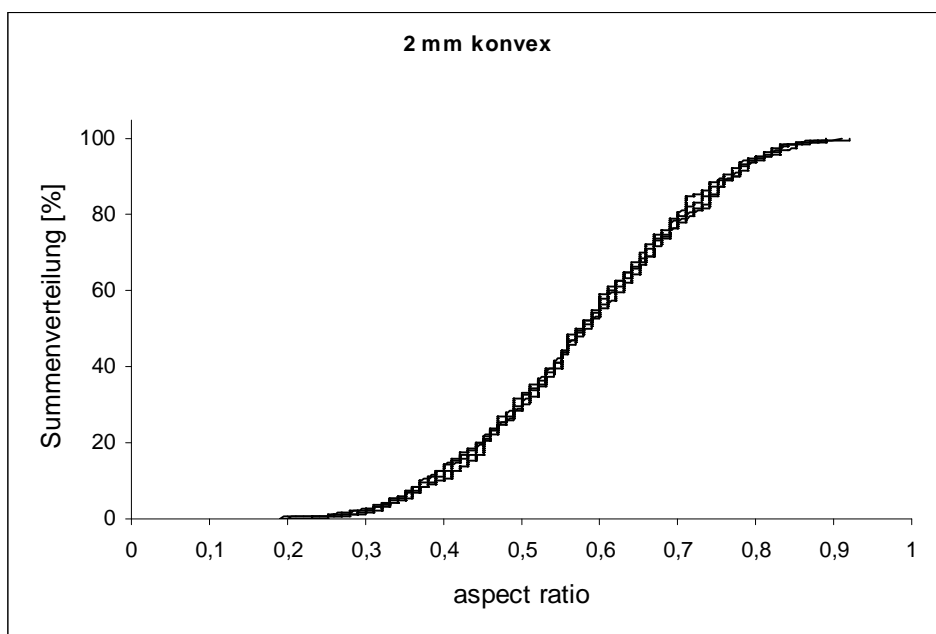


Abbildung 6.81: Bikonvexe Tabletten mit 2 mm Durchmesser, Verteilungen der aspect ratio in axialer Schnittebene sowie in drei radialen Schnittebenen: aus der Mitte der Tablette, vom Übergang Kalotte/Steg und auf halber Höhe der Kalotte; Kurvenverläufe aufgrund von Schnittpunkten nicht unterscheidbar

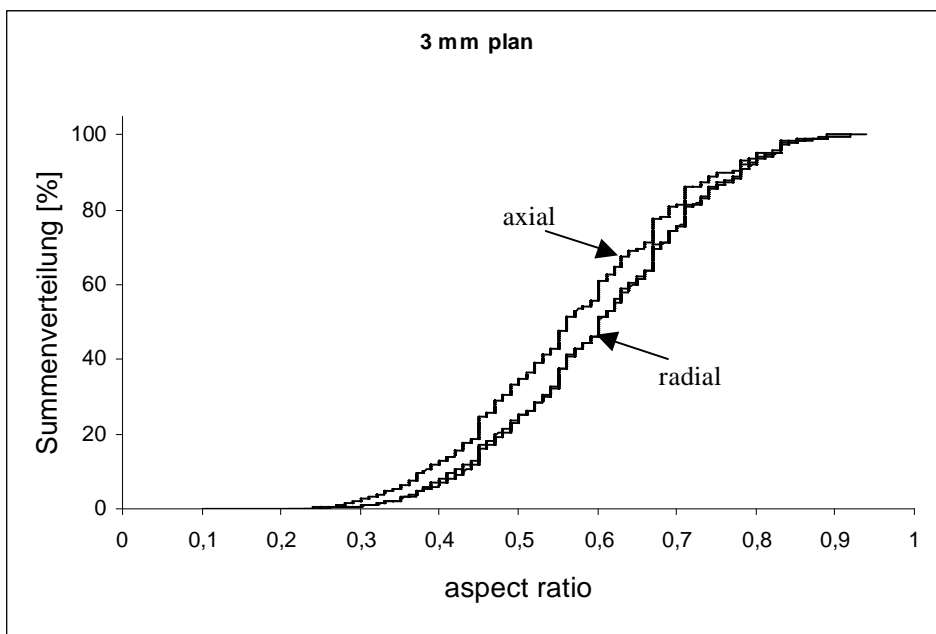


Abbildung 6.82: Biplane Tabletten mit 3 mm Durchmesser, Verteilungen der aspect ratio in axialer Schnittebene sowie in zwei radialen Schnittebenen: in der Mitte der Tablette und in der Nähe der Oberseite; Kurvenverläufe der radialen Schnittebenen aufgrund von Schnittpunkten nicht unterscheidbar

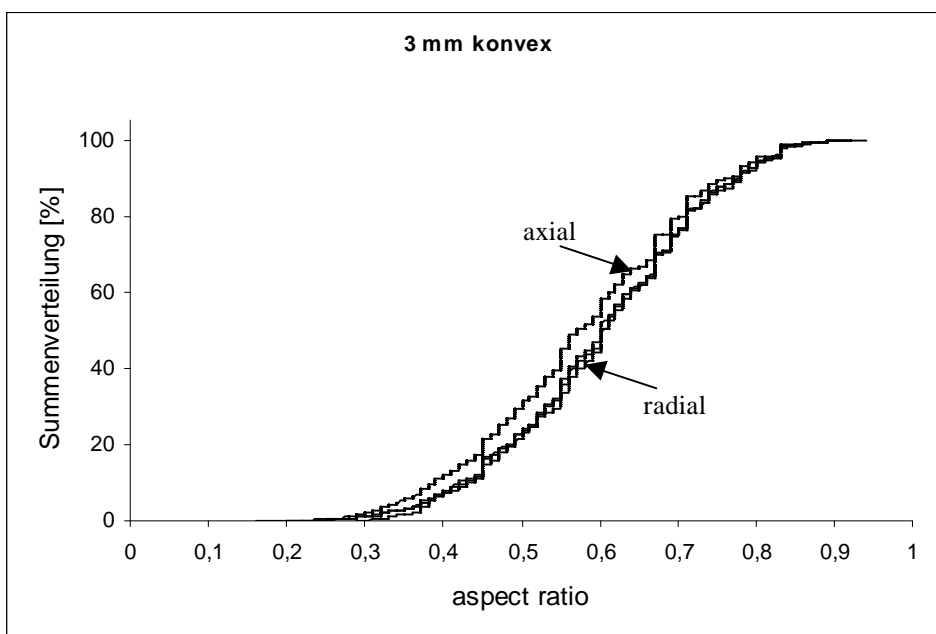


Abbildung 6.83: Bikonvexe Tabletten mit 3 mm Durchmesser, Verteilungen der aspect ratio in axialer Schnittebene sowie in drei radialen Schnittebenen: aus der Mitte der Tablette, vom Übergang Kalotte/Steg und auf halber Höhe der Kalotte; Kurvenverläufe aufgrund von Schnittpunkten nicht unterscheidbar

6.4.3 Zusammenfassung der Schnittauswertung

Die Fasern werden durch die axial aufgebrauchten Kräfte zu plättchenartigen Strukturen verformt, deren Ausdehnung in axialer Richtung geringer ist, als in radialer. Dies ist in den Schnitten sichtbar und wird durch die bildanalytische Bestimmung der Flächen der erfassten Objekte und ihrer aspect ratio bestätigt.

Die Struktur der planen Minitabletten besteht überwiegend aus waagrecht übereinander liegenden Schichten der plättchenförmigen Partikel, die Tabletten zeigen eine ausgeprägte Anisotropie. Die konvexen Tabletten sind weniger anisotrop aufgebaut. Die Partikel sind in weiten Teilen der Tabletten parallel zum Ober- bzw. Unterstempel orientiert, so dass die Hauptachsen der Partikel in großen Bereichen der Tablette nicht nur waagrecht sondern auch annähernd senkrecht ausgerichtet sind. Dies kann als Ursache für die geringere elastische Rückdehnung der konvexen Tabletten und besonders der Kalotten angesehen werden.

In den Schnitten wurden Strukturen gefunden, die darauf hindeuten, dass die Partikel in der Nähe der Matrizenwand anders belastet und verformt werden, als im Inneren der Tablette. Durch die Matrizenwandreibung werden bei beiden Stempelformen die Fasern in der Nähe des Stegs aus ihrer ursprünglichen Position aufgerichtet. Dieser Bereich ist bei biplanen Tabletten deutlich ausgeprägter, als bei bikonvexen. Bei gewölbten Stempeln scheint der Unterschied zwischen der Abwärtsbewegung des Pulverbettes in der Mitte der Tablette und in der Nähe der Matrizenwand geringer zu sein.

In den radialen Schnitten finden sich schmale Objekte, die darauf hindeuten, dass die Partikel in der Nähe der Matrizenwand anders belastet werden als in der Mitte des Schnittes. Die Form dieser Objekte kann auf eine Belastung in radialer Richtung oder auf eine Streckung der Partikel in axialer Richtung zurückgeführt werden.

6.5 Rasterelektronenmikrographien

6.5.1 Bruchflächen

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der Tablettenquerschnitte geben im Vergleich zu den Dünnschnitten kaum Auskunft über die Orientierung der enthaltenen Fasern, da hierbei keine Markierung einzelner Partikel möglich ist und so die Übergänge zwischen einzelnen Fasern häufig nicht erkennbar sind. Abbildung 6.84 zeigt die Bruchfläche einer bikonvexen Tablette mit 3 mm Durchmesser.

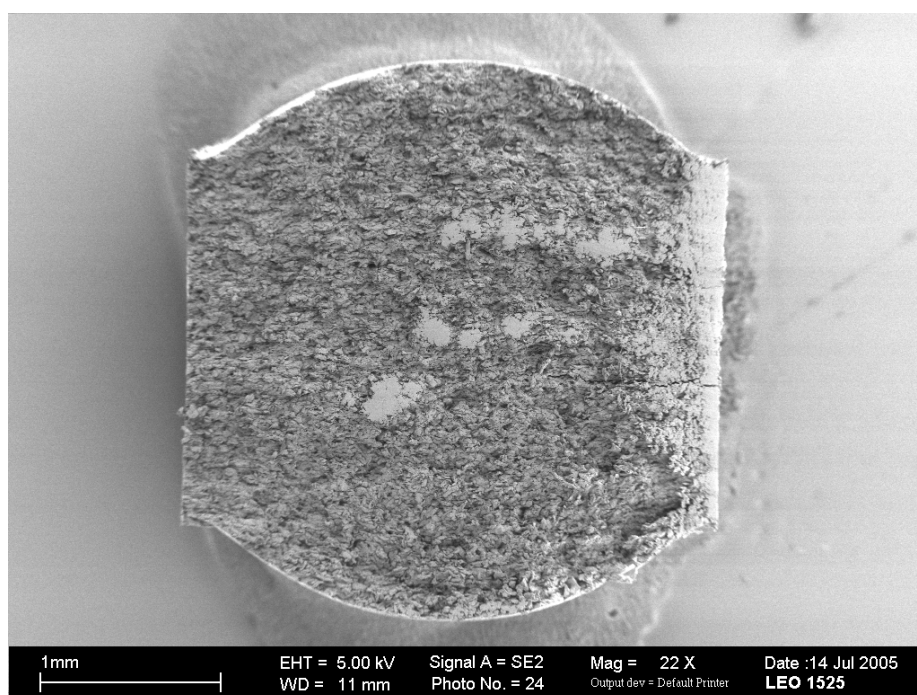


Abbildung 6.84: Bikonvexe Tablette mit 3 mm Durchmesser, Bruchfläche in 22-facher Vergrößerung

Die bei der Auswertung der Dünnschnitte gemachten Beobachtungen zur Verformung der Cellulosepartikel können durch die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen bestätigt werden. Die Abbildungen 6.85 und 6.86 zeigen Bruchflächen von bikonvexen Tabletten mit einem Durchmesser von 5 mm in 300-facher Vergrößerung. Die Partikel in der radial verlaufenden Bruchfläche in Abbildung 6.85 scheinen größer als die Partikel in der axialen Bruchfläche in Abbildung 6.86. Die radial verlaufende Bruchfläche erscheint zudem glatter und weniger zerklüftet. Beim Bruch scheinen sich die horizontal übereinander liegenden Partikelschichten leicht voneinander zu trennen, während in der unregelmäßiger strukturierten axialen Bruchfläche mehr Vertiefungen zu erkennen sind, wo Partikel beim Bruch aus der Fläche herausgerissen wurden.

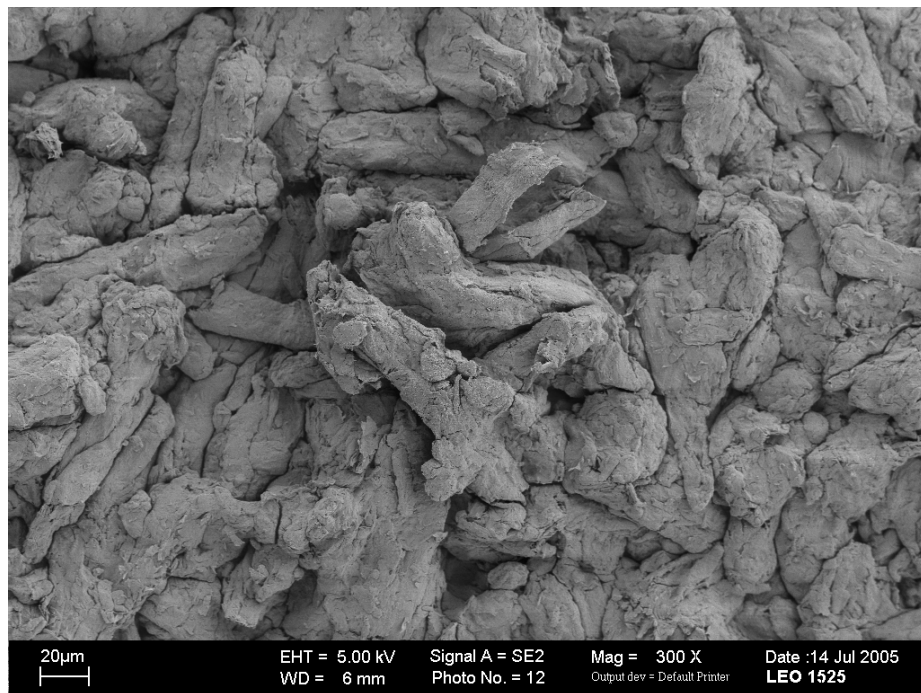


Abbildung 6.85: Radiale Bruchfläche einer bikonvexen Tablette mit 5 mm Durchmesser in 300-facher Vergrößerung

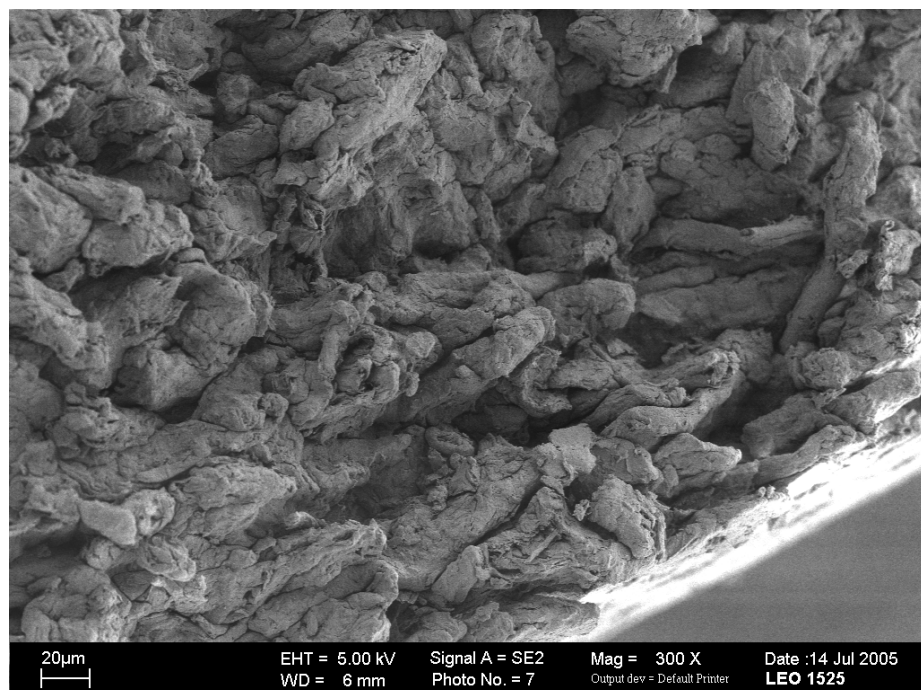


Abbildung 6.86: Axiale Bruchfläche einer bikonvexen Tablette mit 5 mm Durchmesser in 300-facher Vergrößerung

Die Abbildung 6.87 zeigt einen Ausschnitt aus der axialen Bruchfläche einer bikonvexen Tablette mit 2 mm Durchmesser in 150-facher Vergrößerung. Auf der rechten Seite ist der Steg der Tablette sichtbar. Die Partikel weisen die schon in den Dünnschnitten beobachtete Schrägstellung an der Matrizenwand auf und liegen im Bereich des Randes in einer dichteren Packung vor.

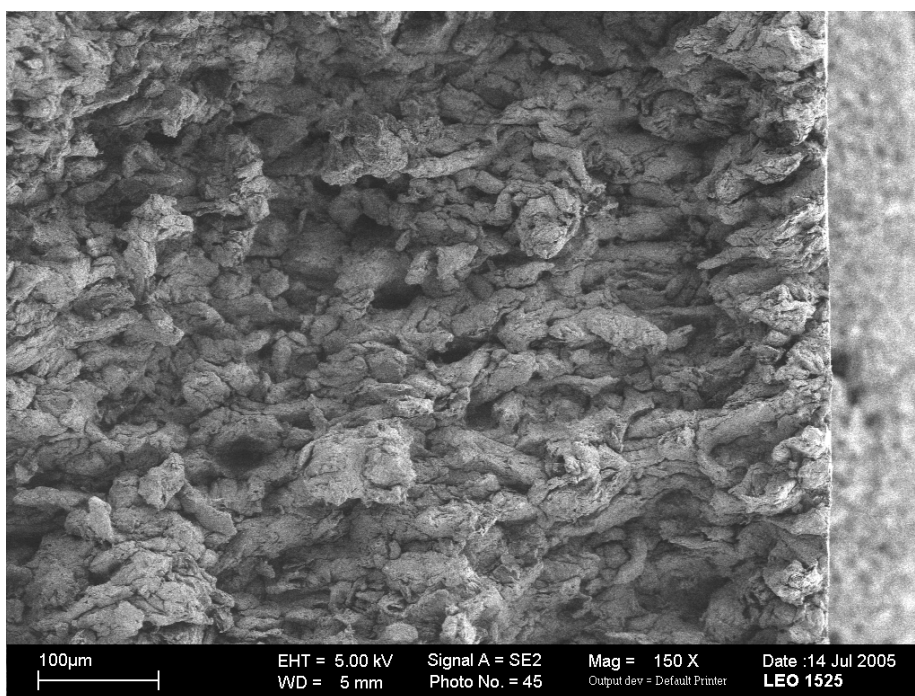


Abbildung 6.87: Axiale Bruchfläche einer bikonvexen Tablette mit 2 mm Durchmesser in 150-facher Vergrößerung; an die Matrizenwand angrenzender Bereich am rechten Rand

Abbildung 6.88 gibt einen Ausschnitt aus der axialen Bruchfläche einer biplanen Tablette mit 3 mm Durchmesser in 300-facher Vergrößerung wieder. Auf der linken Seite ist ein durch die Matrizenwandreibung verformtes Partikel erkennbar (Pfeil). Der obere Teil des Partikels verläuft senkrecht und stand während der Verdichtung in direktem Kontakt mit der Matrizenwand. Der rechte Teil der Faser verläuft waagrecht. Durch die stärkere Bewegung des Pulverbettes mit zunehmendem Abstand zum Rand befindet sich der zur Mitte stehende Teil des Partikels etwas tiefer.

Die dichte Packung der Partikel im direkt an die Matrizenwand angrenzenden Bereich ist auch in Aufnahmen von radialen Bruchflächen erkennbar. Ein Ausschnitt der radialen Bruchfläche einer biplanen Tablette mit 3 mm Durchmesser in 300-facher Vergrößerung ist in Abbildung 6.89 dargestellt. Die Partikel am Rand haben auf der Außenseite der Tablette die Form der Matrizenwand angenommen und liegen nahezu lückenlos zusammen.

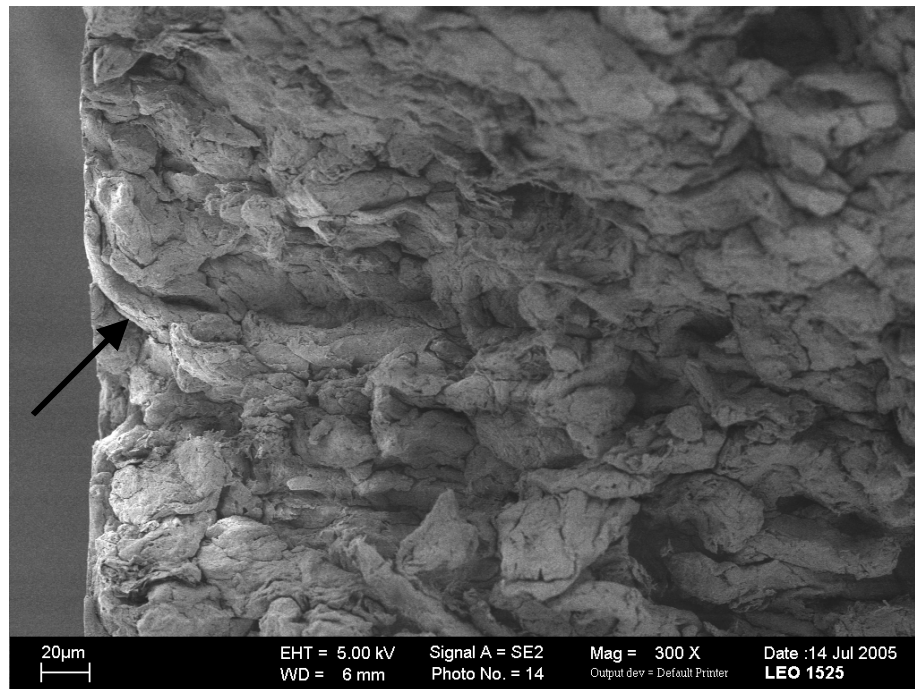


Abbildung 6.88: Axiale Bruchfläche einer biplanen Tablette mit 3 mm Durchmesser in 300-facher Vergrößerung; an der Matrizenwand teilweise aufgerichtetes Partikel am linken Rand

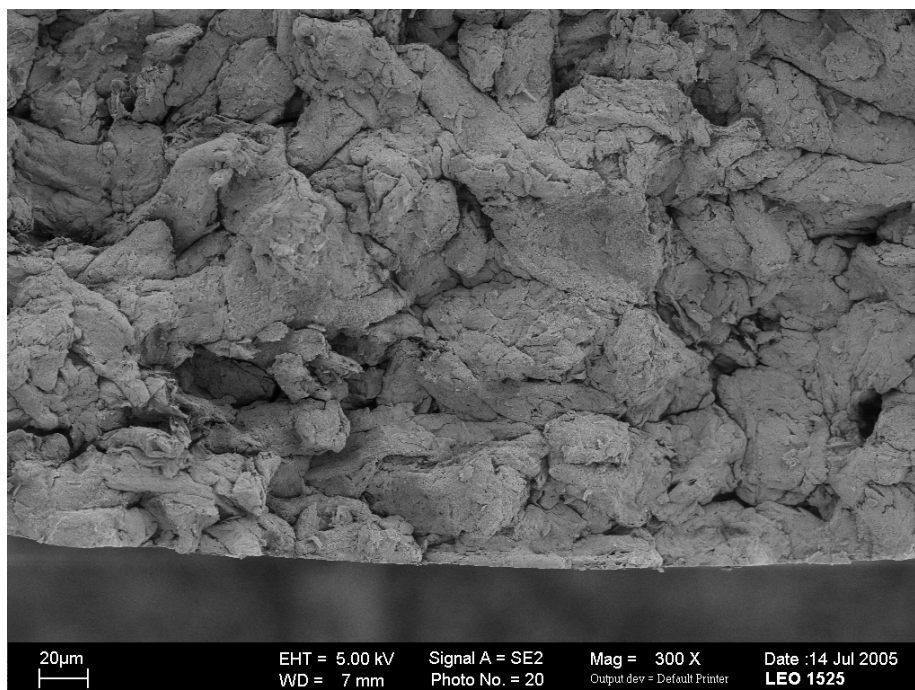


Abbildung 6.89: Radiale Bruchfläche einer biplanen Tablette mit 3 mm Durchmesser in 300-facher Vergrößerung

6.5.2 Stegflächen

Zur Beurteilung der Struktur der randnahen Bereiche der Tabletten wurden auch Aufnahmen der Tablettenoberfläche angefertigt. In den Abbildungen 6.90 und 6.91 sind beispielhaft Aufnahmen einer biplanen und einer bikonvexen Tablette mit 3 mm Durchmesser wiedergegeben.

Abbildung 6.90 zeigt die Stegfläche einer biplanen Tablette mit 3 mm Durchmesser in 300-facher Vergrößerung. Die Partikel besitzen eine glatte Oberfläche. Zudem sind deutlich weniger Lücken zwischen den Partikeln vorhanden, als in den Bruchflächen.

Abbildung 6.91 zeigt die Stegfläche einer bikonvexen Tablette mit 3 mm Durchmesser in 300-facher Vergrößerung. Diese zeigt deutlich weniger Lücken, als die Stegfläche der biplanen Tablette. Übergänge zwischen den Fasern sind nur schwer auszumachen.

Die Stegflächen der übrigen untersuchten Tabletten mit Durchmessern von 1,5 mm, 2 mm und 5 mm zeigen bei bikonvexer Tablettenform ebenfalls weniger Lücken als bei biplaner Tablettenform. Die randnahen Bereiche scheinen bei Verwendung von gewölbten Stempeln eine höhere Verdichtung erreicht zu haben. Bei gleicher Tablettenform unterscheiden sich die Stegflächen bei den verschiedenen Durchmessern kaum.

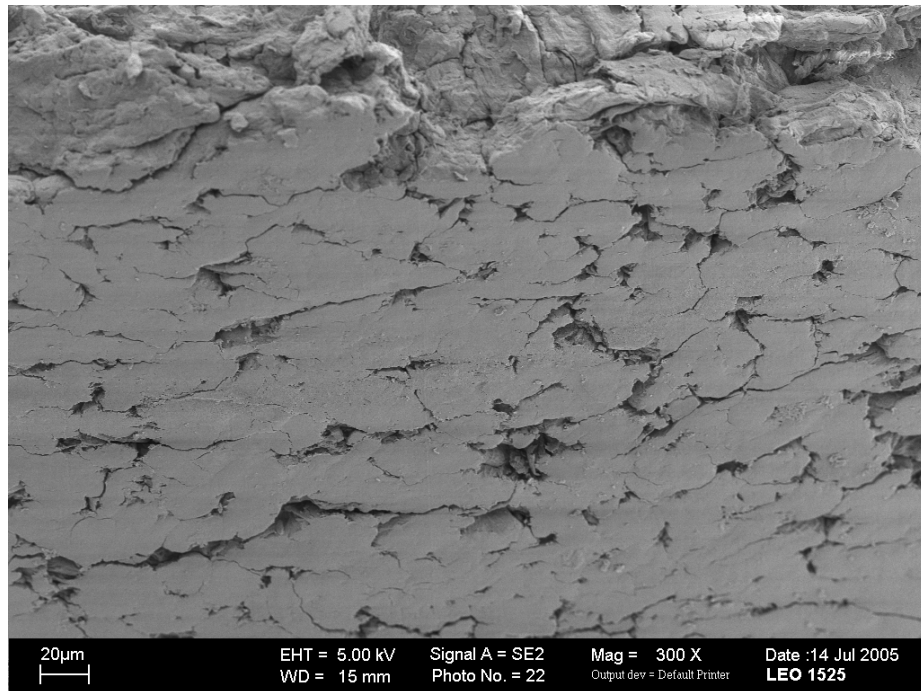


Abbildung 6.90: Stegfläche einer biplanen Tablette mit 3 mm Durchmesser in 300-facher Vergrößerung

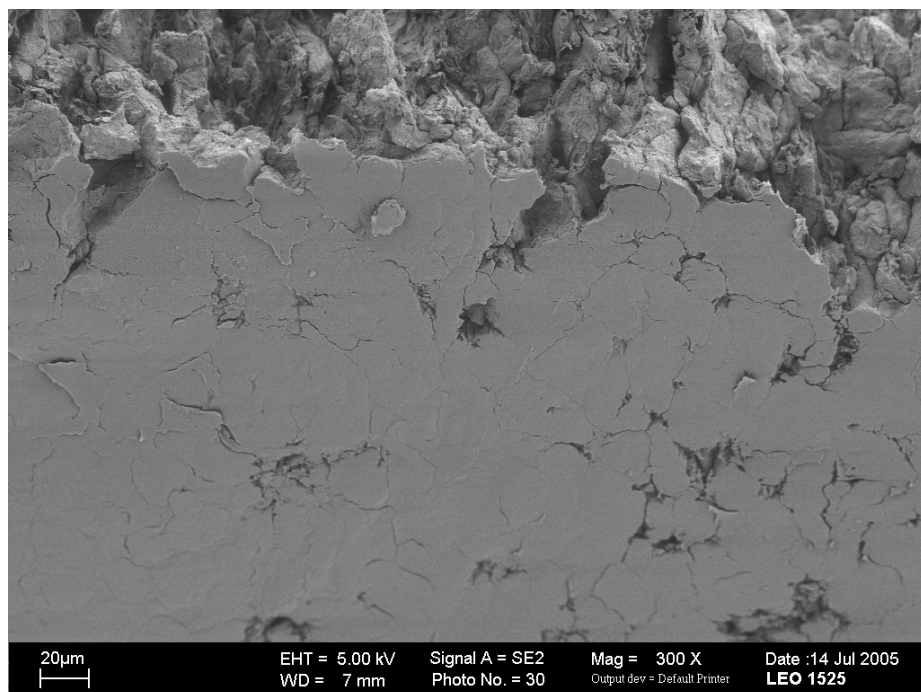


Abbildung 6.91: Stegfläche einer bikonvexen Tablette mit 3 mm Durchmesser in 300-facher Vergrößerung

6.5.3 Ober- und Unterseiten der Tabletten

In den Abbildungen 6.92 bis 6.95 sind die an die Stempel angrenzenden Flächen der beiden untersuchten Tablettenformen gegenübergestellt.

Biplane Tabletten

Die Abbildungen 6.92 und 6.93 zeigen Aufnahmen der Oberseiten biplaner Tabletten mit Durchmessern von 3 mm und 1,5 mm. Die Oberflächen zeigen im Vergleich mit der Stegfläche in Abbildung 6.90 mehr und deutlich größere Lücken. Die Partikel an der Oberfläche haben auch die glatte Struktur des Stempelwerkzeuges angenommen, dies ist jedoch weit weniger ausgeprägt als am Steg. Dies kann zum einen darauf zurückgeführt werden, dass die Partikel am Steg an der Matrizenwand abwärts bewegt werden und dabei zwischen der Matrizenwand und dem sich bewegenden Pulverbett einer Scherung unterliegen. Die mit den Stempeln in Kontakt stehenden Partikel sind dagegen während der Kompression weniger dazu gezwungen, sich entlang der Oberfläche des Werkzeuges zu bewegen. Miteinbezogen werden muss außerdem, dass die Verdichtung vor allem in axialer Richtung erfolgt, so dass Aufnahmen der Stegflächen einen Blick senkrecht zur Verdichtungsrichtung darstellen, während eine Aufnahme der Oberseite in Richtung der Verdichtung erfolgt.

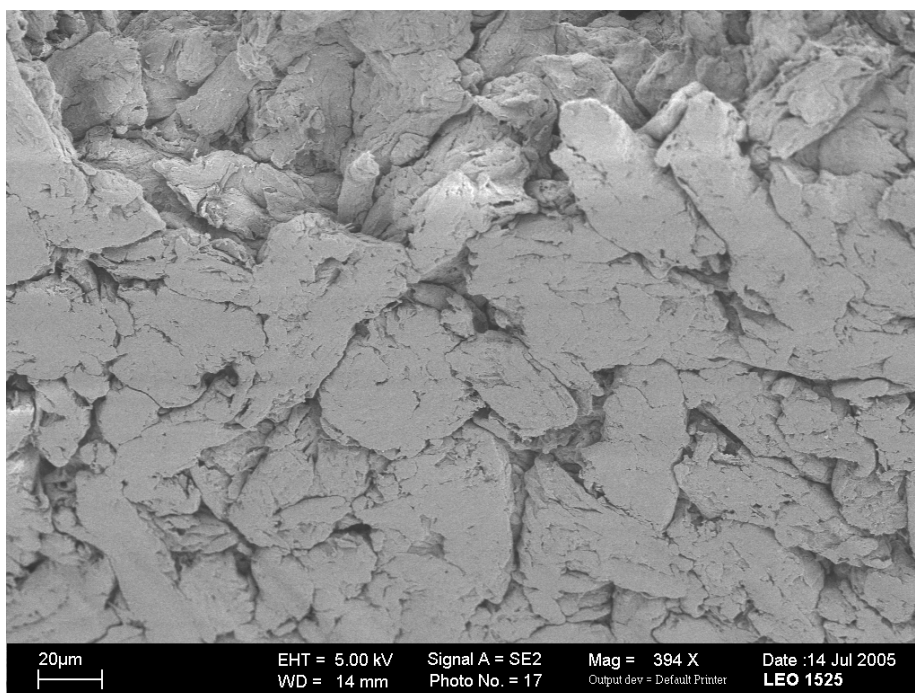


Abbildung 6.92: Oberseite einer biplanen Tablette mit 3 mm Durchmesser in 394-facher Vergrößerung

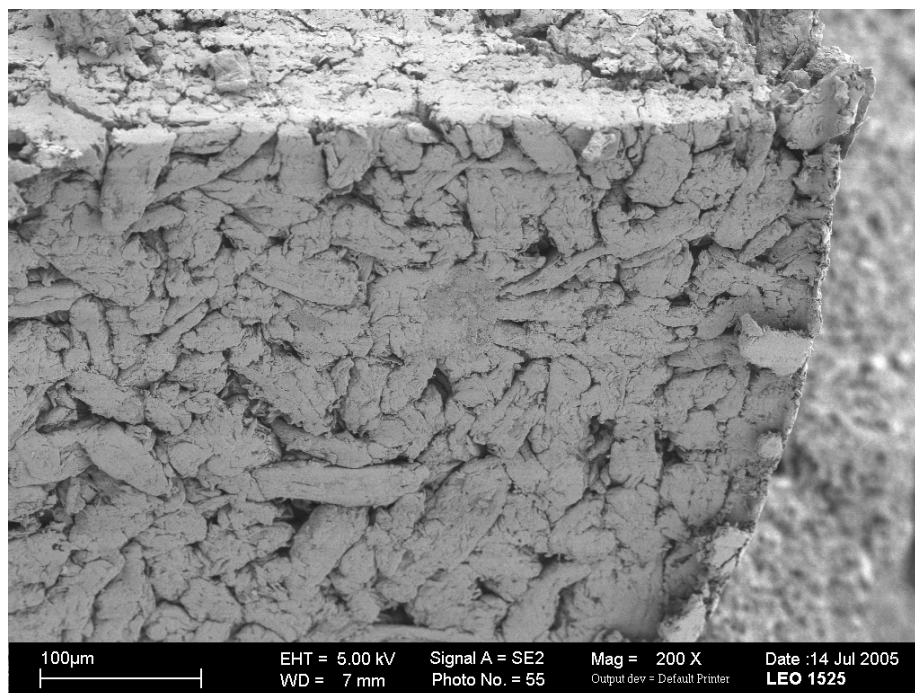


Abbildung 6.93: Oberseite einer biplanen Tablette mit einem Durchmesser von 1,5 mm in 200-facher Vergrößerung

Bikonvexe Tabletten

Die Abbildungen 6.94 und 6.95 zeigen Oberflächen der Kalotten von bikonvexen Tabletten mit Durchmessern von 3 mm und 1,5 mm. Die Oberflächenstruktur ähnelt in der Mitte der Kalotte der an den Oberseiten der biplanen Tabletten (Abbildungen 6.92 und 6.93). Zum Rand hin nimmt die Packungsdichte der Partikel und ihre Verformung zu, bis die direkt am Rand gelegenen Bereiche eine Struktur aufweisen, die jener in den Stegflächen entspricht. Beim Eintauchen des Stempels werden die Partikel in diesem Bereich durch die Stempelkante verdrängt und es kommt zur Bewegung des Pulvers entlang der Stempelwölbung in die Kalotte.

Die Strukturen der Partikel in der Mitte der Kalotte sind bei den unterschiedlichen Tablettendurchmessern gleich, Unterschiede in Packungsdichte und Verformung sind nicht erkennbar. Dies gilt ebenso für den stärker verdichteten Bereich am Rand, wobei die Breite dieses Randbereiches bei abnehmendem Stempeldurchmesser etwa gleich bleibt, so dass größere Anteile hiervon betroffen sind, je kleiner der Tablettendurchmesser ist.

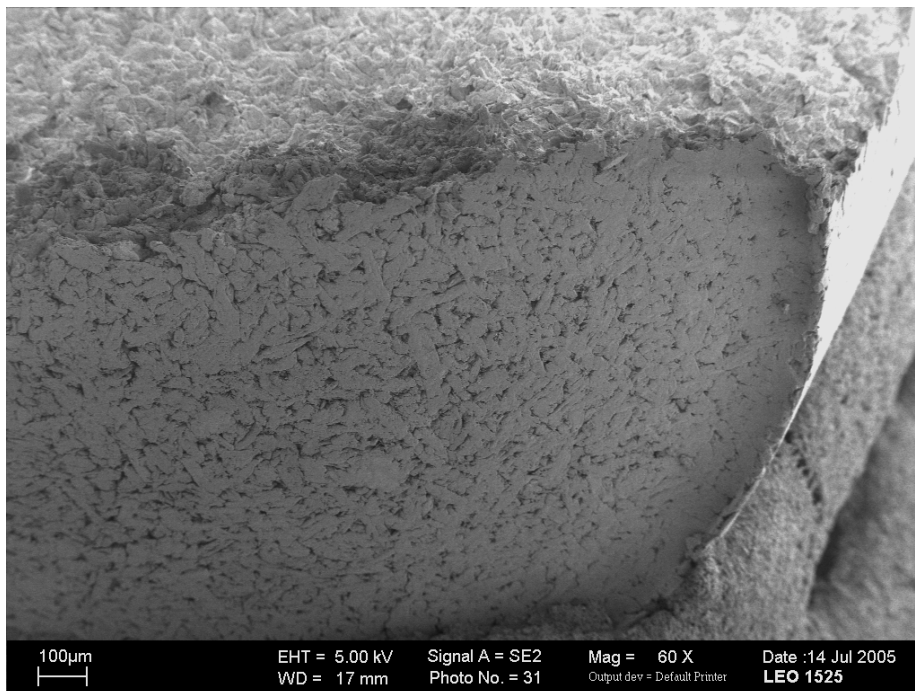


Abbildung 6.94: Oberseite einer bikonvexen Tablette mit 3 mm Durchmesser in 60-facher Vergrößerung

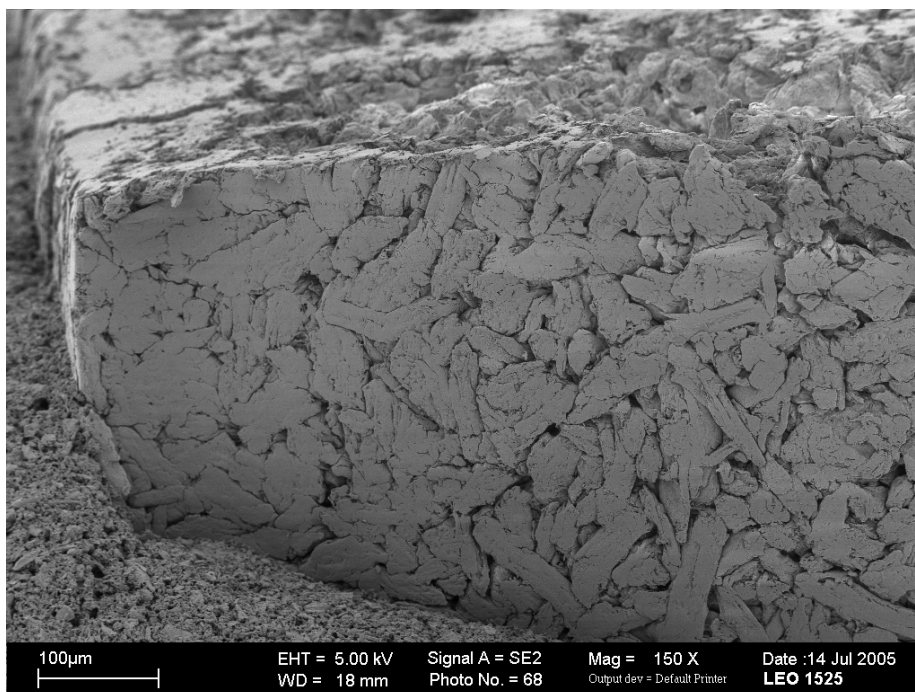


Abbildung 6.95: Unterseite einer bikonvexen Tablette mit 1,5 mm Durchmesser in 150-facher Vergrößerung

7 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen zeigten, dass biplane und bikonvexe Minitabletten sich in ihren Eigenschaften und ihrer inneren Struktur unterscheiden. Außerdem wurde ein Zusammenhang festgestellt zwischen dem zum Erreichen eines bestimmten maximalen Verdichtungsgrades notwendigen maximalen Oberstempeldruck und der Festigkeit der Tabletten.

Bei gleichem Stempeldurchmesser und gleicher Tablettenmasse treten bei biplaner und bikonvexer Stempelform etwa gleiche maximale Oberstempeldrücke auf.

Bei beiden Stempelformen wurden bei einem Durchmesser von 3 mm die höchsten Oberstempeldrücke gemessen. Tabletten dieses Durchmessers wiesen bei beiden Stempelformen die geringste Veränderung des Verdichtungsgrades durch elastische Rückdehnung und die höchste tensile strength auf.

Die Berechnung der prozentualen Reibungsarbeit zeigte ebenfalls eine Abhängigkeit vom Oberstempeldruck, auch hier werden bei 3 mm Durchmesser die höchsten Werte gefunden. Dies wirkt sich aber nicht negativ auf die Festigkeit der entstehenden Tabletten aus. Obwohl durch den höheren Anteil der Reibungsarbeit die prozentuale Nettoarbeit niedriger ist, als bei den anderen Durchmessern, steht durch den höheren Druck anscheinend dennoch mehr Energie für die dauerhafte Verformung des Materials zur Verfügung.

Der Steigungsparameter K der Porositätsfunktion nach Heckel nahm bei den Tabletten-durchmessern 1,5 mm und 2 mm höhere Werte an als bei 3 mm. Dies könnte auf eine höhere Plastizität des Tablettiergutes bei kleineren Durchmessern hindeuten, stimmt jedoch mit der beobachteten höheren Rückdehnung überein. Es muss nämlich beachtet werden, dass die Untersuchung der Tablettierdaten mit der Porositätsfunktion nach Heckel *at pressure* durchgeführt wurde, dabei geht die elastische Verformung der Partikel in die Berechnung der Parameters K mit ein.

Der Parameter A der Heckel-Funktion ergibt bei einem Stempeldurchmesser von 3 mm höhere Werte als bei den kleineren Durchmessern. Dies deutet auf eine ausgeprägtere Neuordnung der Partikel zu Beginn der Verdichtung hin. Bei zunehmendem Tabletten-durchmesser steht den Partikeln mehr Raum zur Neuordnung zur Verfügung.

Die Auswertung der Tablettierdaten mit der modifizierten Weibull-Funktion korreliert mit der bisher festgestellten, besonderen Festigkeit bei 3 mm Tablettendurchmesser. Der Parameter β zeigt ein weniger elastisches Verhalten der Pressmasse bei 2 mm und 3 mm Durchmesser an, als bei 1,5 mm und 5 mm. Eine eindeutige Abhängigkeit des Parameters γ vom Tablettendurchmesser konnte nicht festgestellt werden.

Aus den erhaltenen Ergebnissen kann für beide Stempelformen abgeleitet werden, dass nicht grundsätzlich von einer Verbesserung der Tablettiereigenschaften mit abnehmendem Durchmesser ausgegangen werden kann, sondern dass im Bereich sehr kleiner Tablettendurchmesser ein Maximum an Festigkeit durchlaufen wird und bei weiterer Reduzierung des Durchmessers die Festigkeit der Tabletten wieder abnimmt. So wurde bei beiden Tablettenformen die höchste elastische Rückdehnung bei einem Durchmesser von 1,5 mm gefunden. Obwohl zum Erreichen des vorgesehenen maximalen Verdichtungsgrades bei den kleinsten Tabletten die niedrigsten Oberstempeldrücke auftreten, kann nicht von einer erleichterten Tablettenbildung ausgegangen werden, da die erhaltenen Komprimat eine geringere Festigkeit aufweisen. Die genaue Lage des Festigkeitsmaximums und damit der günstigste Stempeldurchmesser zur Tablettierung eines Materials sind von den Eigenschaften des eingesetzten Stoffes abhängig.

Bei Betrachtung der Untersuchungsergebnisse in Abhängigkeit von der verwendeten Stempelform fällt auf, dass häufig die negativen Effekte des abnehmenden Stempeldurchmessers bei bikonvexer Tablettenform weniger stark ausgeprägt sind. So sind die vom Durchmesser abhängigen Unterschiede bei der elastischen Rückdehnung und der tensile strength der Tabletten im Vergleich zu den biplanen Komprimaten nur gering.

Eine besondere Rolle scheinen dabei die Kalotten der bikonvexen Tabletten zu spielen. Diese weisen praktisch keine elastische Rückdehnung auf. Dies deutet darauf hin, dass die strukturellen Vorteile der bikonvexen Minitabletten in diesem Bereich liegen. Die höheren Werte für den Parameter A der Heckel-Funktion und die daraus abgeleitete höhere Neuordnung der Partikel zu Beginn der Verdichtung bei Verwendung von gewölbten Stempeln sind weitere Indizien hierfür.

Obwohl beide Tablettenformen etwa gleiche Oberstempeldrücke aufweisen, zeigen die bikonvexen Minitabletten eine höhere Festigkeit. Es entstehen festere Strukturen, ohne dass ein höherer Druck auftritt. Dies legt die Vermutung nahe, dass sehr ähnliche Mechanismen ablaufen, aber mit unterschiedlichem Ergebnis. Das kann darauf zurückgeführt werden, dass aufgrund der gewölbten Stempelform die Druckeinwirkung gleichmäßiger erfolgt. Des Weiteren besitzt das gewölbte Stempelwerkzeug eine größere Kontaktfläche zum Tablettiergut. Das Verhältnis der gewölbten Stempelfläche zur Fläche eines planen Stempels gleichen Durchmessers beträgt etwa 6:5. Zum Erreichen des gleichen Druckes ist bei gewölbter Stempelform eine entsprechend höhere Oberstempelkraft nötig und so wird mehr Energie auf das Pulver übertragen.

Weiterhin ist auffällig, dass das Verhalten der Tabletten mit 5 mm Durchmesser häufig von dem der Minitabletten abweicht. So sind die radiale Druckfestigkeit und die massenbezogene Druckfestigkeit der gewölbten Minitabletten höher als bei den flachen Minitabletten. Bei 5 mm Durchmesser zeigt die biplane Tablettenform Vorteile. Ein entsprechendes Ergebnis besteht für die prozentuale Netto-, Reibungs- und elastische

Arbeit. Während bei den Minitabletten eine höhere Nettoarbeit auf einen höheren Anteil der dauerhaften Verformung bei gewölbter Stempelform hindeutet, ist dies bei einem Durchmesser von 5 mm umgekehrt. Anscheinend besitzen bikonvexe Komprimatete einen strukturellen Vorteil, der erst bei sehr kleinen Tablettendurchmessern wirksam wird. Beim kleinsten untersuchten Durchmesser sind die Unterschiede bei der elastischen Rückdehnung und der Tablettenfestigkeit zwischen bikonvexer und biplaner Tablettenform am größten.

Die Untersuchungen zur Struktur der Minitabletten zeigten, dass die nadelförmigen Partikel in den Tabletten parallel zur Stempelform angeordnet sind. Daraus ergibt sich bei den biplanen Tabletten ein stark anisotroper Aufbau, während in bikonvexen Tabletten Zonen mit unterschiedlicher Partikelausrichtung vorliegen und so einen weniger anisotropen Aufbau bilden. Die halbkugelförmige Schichtung des Pulvers an den gewölbten Stempeln setzt sich in den zylindrischen Mittelteil der bikonvexen Tabletten fort, so dass nur ein sehr kleiner Bereich in der Mitte der Tabletten eine waagerechte Schichtung wie bei den biplanen Tabletten aufweist. Ein hohes Maß an Anisotropie wird mit einer geringeren Tablettenfestigkeit in Verbindung gebracht.

Dass dieser strukturelle Vorteil erst bei den Minitabletten zu einer höheren Tablettenfestigkeit führt, kann damit erklärt werden, dass bei den für die Schnitthanfertigung verwendeten Minitabletten die Ausrichtung an der gewölbten Stempelform weit genug reicht, um große Teile der Tablette zu beeinflussen, und ein geringerer Wölbungsradius vorliegt. Bei größeren Tabletten ist in der Mitte eine weitere Ausdehnung des Bereiches waagerechter Partikelorientierung denkbar und die Pulverschichten erfahren aufgrund des größeren Wölbungsradius eine geringere Krümmung.

Die von Lennartz [Lennartz, 1998] bei Freisetzungsversuchen festgestellten Unterschiede zwischen den Randbereichen der Minitabletten und ihrem Inneren konnten bei der Untersuchung der Dünnschnitte und durch rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen bestätigt werden. Die an den Steg angrenzenden Pulverschichten besitzen eine auf die Matrizenwandreibung zurückzuführende, andere Ausrichtung als weiter innen befindliche Bereiche und zeigen Strukturen, die auf eine radiale Druckwirkung in diesem Bereich schließen lassen.

Zudem wurde gezeigt, dass die Partikel im Stegbereich zur einer fast lückenlosen, sehr glatten Oberfläche verformt wurden. Während die Stegflächen eine sehr dichte Packung der Partikel in der Oberfläche zeigen, weisen die an die Stempel angrenzenden Flächen jedoch mehr Lücken und eine geringere Verformung der Partikel auf.

Ob die stärkere Verformung der Randbereiche durch Reibung zur Stabilisierung der Tabletten beiträgt konnte nicht abschließend geklärt werden, da ein höherer Anteil der Reibungsarbeit beim Vergleich der Stempelformen einen negativen Effekt aufweist, während bei 3 mm Durchmesser eine höhere Festigkeit als bei den übrigen untersuchten

Durchmessern aber gleichzeitig ein erhöhter Anteil der Reibungsarbeit beobachtet wurden.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine strukturelle Ursache für das unterschiedliche Verhalten biplaner und bikonvexer Minitabletten gefunden werden und ebenso Hinweise auf die Gründe für die besondere Festigkeit der Minitabletten. Um die innere Struktur der Minitabletten und die sie bedingenden Mechanismen während der Verdichtung besser verstehen zu können, wäre die Betrachtung der Struktur von Tabletten, die aus einem anderen Material hergestellt wurden, nötig. Die eingesetzte mikrokristalline Cellulose besteht aus nadelförmigen Partikeln und zeigt ein sehr plastisches Verdichtungsverhalten. Interessant wäre eine Untersuchung der entstehenden Strukturen und der Verformung der Partikel bei Verwendung eines Materials, das sprödere Verformungseigenschaften besitzt, oder dessen Partikelform annähernd isotrop ist.

8 Zusammenfassungen

8.1 Zusammenfassung

Minitabletten sind Tabletten mit einem Durchmesser von bis zu 3 mm. Sie stellen eine Sonderform der Tablette dar und werden in der Regel als Alternative zu Pellets zur Herstellung von multipartikulären Arzneiformen eingesetzt. Dabei besitzen sie aufgrund ihrer definierten Form und gleichmäßigen Oberfläche gegenüber den Pellets Vorteile bei der Dosiergenauigkeit und beim Überziehen mit Filmen. Für einige Arzneistoffe mit ungünstigen Verdichtungseigenschaften ist bekannt, dass sie zu Minitabletten kompaktiert werden können, auch wenn ihre Verarbeitung zu Tabletten herkömmlicher Größe keine stabilen Komprimata ergibt.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte ein direkter Vergleich der Eigenschaften von biplanen und bikonvexen Minitabletten durchgeführt werden, um die bisher beobachteten Unterschiede zwischen diesen beiden Tablettenformen zu bestätigen. Außerdem sollte der innere Aufbau der Minitabletten beschrieben und auf Strukturen, die das unterschiedliche Verhalten der biplanen und bikonvexen Minitabletten hervorrufen, untersucht werden.

Um die Verformung der Partikel im pulverförmigen Tablettiergut und ihre Anordnung im Inneren der Tabletten sichtbar zu machen, wurde eine Mischung von 99 % (m/m) mikrokristalliner Cellulose (Avicel PH101) und 1 % (m/m) blau gefärbter mikrokristalliner Cellulose tablettiert. Die gefärbten Partikel wurden durch Sprühtrocknung einer Suspension von Avicel PH 101 in einer wässrigen Lösung von Indigocarmin hergestellt. Die Homogenität der verwendeten Pulvermischung wurde mittels Bildanalyse überprüft und entsprach den Anforderungen der Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts des Europäischen Arzneibuches.

Die Herstellung der Tabletten erfolgte mit einer instrumentierten Exzentertablettiermaschine. Für die Tablettendurchmesser 1,5 mm, 2 mm und 3 mm wurde ein Mehrfachwerkzeug mit drei Stempelpaaren verwendet. Außerdem wurden Tabletten mit einem Durchmesser von 5 mm mit einem Einfachwerkzeug hergestellt.

Die eingesetzten gewölbten Stempel hatten ein Verhältnis des Wölbungsradius r zum Stempeldurchmesser d von 0,7. Für die bikonvexen Tabletten wurde ein Verhältnis von Höhe zu Durchmesser von 1:1 festgelegt. Um den Vergleich der Eigenschaften der Tabletten beider Formen zu erleichtern, wurden die biplanen Tabletten bei gleichem Durchmesser mit der gleichen Masse wie die entsprechenden bikonvexen Tabletten

hergestellt. Für die biplanen Tabletten ergab sich daraus ein Verhältnis von Höhe zu Durchmesser von etwa 4:5.

Alle Tabletten wurden mit dem gleichen maximalen Verdichtungsgrad hergestellt.

Zur Beobachtung des Verlaufs der Tablettierung wurden während der Verdichtung die an Ober- und Unterstempel auftretenden Kräfte und der Abstand zwischen den Stempelbasen aufgezeichnet. Diese Daten wurden zur Berechnung des Verdichtungsgrades unter Kompression, des Druckverlaufes mit der Zeit bzw. mit abnehmender Porosität sowie der an den Stempeln geleisteten Arbeit herangezogen.

Zur Beschreibung des Verdichtungsvorganges wurden die Porositätsfunktion nach Heckel und die modifizierte Weibull-Funktion an die entsprechenden Tablettierdaten angepasst.

Nach einer Wartezeit von 48 h wurden die Abmessungen der Tabletten bestimmt und daraus die elastische Rückdehnung und der Verdichtungsgrad nach vollständiger elastischer Rückdehnung berechnet.

Als Maß für die Stabilität der Tabletten wurde ihre radiale Druckfestigkeit gemessen. Um die für die verschiedenen Tablettendurchmesser erhaltenen Werte vergleichen zu können, wurden die relative tensile strength der Tabletten sowie ihre massenbezogene Druckfestigkeit berechnet.

Zur Untersuchung der inneren Strukturen der Minitabletten wurden die Poren der Tabletten unter Unterdruck mit flüssigem Methylmethacrylat gefüllt und dieses zu Polymethylmethacrylat polymerisiert. Aus den so eingebetteten Tabletten wurden Dünnschnitte in verschiedenen Schnittebenen mit einem Rotationsmikrotom angefertigt und mikroskopisch untersucht.

Zur Beurteilung der Verformung der durch Färbung markierten Partikel wurden die Größe der angeschnittenen Partikelflächen in den Dünnschnitten und ihre aspect ratio bildanalytisch bestimmt.

Die mikroskopische Untersuchung der Tablettenstruktur wurde durch rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Bruchflächen der Tabletten und ihrer Oberfläche am Steg und im an die Stempel angrenzenden Bereich ergänzt.

Aus den Untersuchungsergebnissen wurden die folgenden Schlussfolgerungen abgeleitet.

Mit dem verwendeten Material werden bei einem Stempeldurchmesser von 3 mm für beide Tablettenformen die besten Ergebnisse hinsichtlich der Tablettenfestigkeit erzielt: Zwar ist bei diesem Durchmesser der höchste Druck zum Erreichen des gewünschten Verdichtungsgrades nötig, doch weisen die Tabletten gegenüber den anderen untersuch-

ten Tablettendurchmessern auch die geringste elastische Rückdehnung und die höchste tensile strength auf.

Bei gleichem Tablettendurchmesser weisen die bikonvexen Minitabletten eine geringere elastische Rückdehnung auf als die biplanen Minitabletten. Je geringer der Tablettendurchmesser, desto deutlicher wird der Vorteil der gewölbten Stempelform. Die radiale Druckfestigkeit ist bei Durchmessern von bis zu 3 mm bei bikonvexen Tabletten höher als bei den biplanen. Bei den untersuchten Tabletten mit 5 mm Durchmesser war dies umgekehrt. All dies deutet darauf hin, dass die bikonvexe Tablettenform gegenüber der biplanen strukturelle Vorteile besitzt, die mit abnehmendem Durchmesser deutlicher werden. Bei gewölbter Stempelform treten bei abnehmendem Tablettendurchmesser deutlich geringere Änderungen der tensile strength und der elastischen Rückdehnung auf. Der Einfluss des Durchmessers auf die Festigkeit der Tabletten ist geringer als bei planen Tabletten.

Die Untersuchungen zur Struktur der Minitabletten zeigten, dass die mit planem Stempelwerkzeug hergestellten Minitabletten einen anisotropen Aufbau besitzen, während die Struktur bikonvexer Minitabletten durch Zonen unterschiedlicher Partikelausrichtungen gebildet wird. Von besonderer Bedeutung sind dabei die Kalotten. Die höhere Anisotropie der biplanen Tabletten könnte als Erklärung für ihre geringere Stabilität dienen.

Die bildanalytische Auswertung der Dünnschnitte ergab, dass die Partikel bei der Verdichtung in axialer Richtung gestaucht werden und sich in radialer Richtung ausdehnen. Diese uniaxiale Verdichtung erhöht die Anisotropie der entstehenden Komprimate.

Es wurde weiterhin beobachtet, dass die Stegbereiche der Tabletten strukturelle Unterschiede zum Inneren der Tablette aufweisen: Die Matrizenwandreibung führt zu einer veränderten Ausrichtung der Partikel und einer höheren Dichte dieser Bereiche. Die Ausdehnung der hiervon betroffenen Bereiche ist bei gewölbter Stempelform geringer als bei planem Stempelwerkzeug. Mit abnehmendem Durchmesser wird diese Zone schmaler, dennoch nimmt ihr Anteil am Volumen der Tablette mit abnehmendem Durchmesser zu. Außerdem wurden in den Randbereichen der Tabletten Partikel gefunden, deren Form mit einer Belastung in radialer Richtung oder einer Streckung in axialer Richtung zu erklären ist. Vergleichbare Strukturen wurden im Inneren der Tabletten nicht gefunden.

Der Volumenanteil der durch die Reibung am Steg hervorgerufenen Strukturen nimmt mit abnehmendem Tablettendurchmesser unabhängig von der Form zu und ist gleichzeitig bei bikonvexer Tablettenform kleiner als bei biplaner. Es kann also nicht davon ausgegangen werden, dass diese Strukturen grundsätzlich die Festigkeit der Tabletten erhöhen, da Tabletten beider Formen mit 3 mm Durchmesser eine höhere Festigkeit

aufweisen als die kleineren Tabletten und bikonvexe Komprimat stabiler sind als biplane Komprimat gleichen Durchmessers.

8.2 Summary

Minitablets are tablets with diameters up to 3 mm. They represent a special type of tablets and are mainly used as an alternative to pellets in the production of multiple-unit dosage forms. In comparison to pellets minitables offer advantages in dosing and coating because of their accurately defined shape and smooth surface. A number of drugs with poor tableting properties can be used for the production of minitables although their compaction to normal-size tablets does not result in mechanically stable compacts.

The aim of this study was a comparison of the different properties of flat-faced and convex-faced minitables and the approval of the differences between the two shapes discovered in former studies. Additionally the internal structures of flat-faced and convex-faced minitables were investigated and compared in order to find the reasons for their different properties.

To create an approach to the deformation and orientation of the particles within the compacts a mixture of 99 % (m/m) microcrystalline cellulose (Avicel PH 101) and 1 % (m/m) blue stained microcrystalline cellulose was compacted to minitables. The coloured particles were prepared by spraydrying a suspension of Avicel PH 101 in an aqueous solution of indigo carmine. The quality of the powder mixtures was tested by image analysis, the mixtures conformed to the criteria on content uniformity of the European Pharmacopoeia.

The production of the tablets was performed on an instrumented eccentric tableting machine. Minitables of 1,5 mm, 2 mm and 3 mm diameter were produced using a multiple tooling. For the production of tablets of 5 mm diameter a single punch was used.

The curved punches had a ratio of radius of curvature to diameter of 0,7. The height of the convex-faced tablets was adjusted to obtain a ratio between overall height at maximum densification and diameter of 1:1.

The comparison of the properties of the two tablet forms was facilitated by producing the flat-faced tablets with the same mass as the convex-faced compacts of the same diameter. This resulted for the flat-faced compacts in a ratio between height at maximum densification and diameter of 4:5.

All tablets were produced with the same maximum relative density.

The forces at the upper and the lower punch and the relative distances between the upper and lower punch bases were continuously measured with time and registered during tableting. From these data the maximum density of the compacts, the pressure and the work were calculated.

The porosity function of Heckel and the modified Weibull function were applied to the respective data to achieve information about the compaction process.

48 h after the compaction, the diameter and the height of the compacts were measured and the elastic recovery and apparent density of the tablets were calculated.

The crushing strength of the tablets was determined. To achieve further information about the influence of the diameter on the stability of the compacts, the relative tensile strength and the ratio between the crushing strength and the mass of the tablets were calculated.

To investigate the internal structures of the compacts the pores of the tablets were filled with liquid methacrylate which was subsequently polymerised to polymethylmethacrylate. The embedded minitables were cut in different sectional planes by microtoming. The resulting slices and cross sections were analysed by light microscopy.

The deformation of the blue particles was evaluated by their cross sectional area and their aspect ratio as determined by image analysis.

The faces and sides of the tablets and their fracture surfaces were investigated by scanning electron microscopy to complete the analysis of the tablet structures.

From the results of this study the following conclusions could be drawn:

For the compaction of microcrystalline cellulose, the best results with respect to mechanical stability were obtained with a tablet diameter of 3 mm regardless of the form of the tablet: Although at this diameter a higher upper punch pressure was necessary to achieve the required maximum relative density, a lower elastic recovery and the highest tensile strength resulted for these compacts.

At the same diameter convex-faced minitables show a smaller elastic recovery than flat-faced tablets, the convex-faced tablets show increasing advantages with decreasing diameter. Higher values of the crushing strength were found for the convex-faced tablets of 1,5 mm, 2 mm and 3 mm diameter. However with 5 mm diameter higher values were obtained for flat-faced tablets. This indicates that convex-faced tablets have more strengthening structures than flat-faced tablets and that these structural advantages increase with decreasing diameter. The influence of tablet diameter on tensile strength and elastic recovery is smaller for convex-faced tablets than for flat-faced tablets.

The investigation of the internal structures of the compacts displayed a highly anisotropic structure for the flat-faced minitables, whereas the particles in convex-faced

tablets show a more isotropic arrangement. Thereby the spherical caps have great influence on the arrangement of the particles and the structure in convex-faced tablets. The highly anisotropic structure of the flat-faced compacts might be the reason for their minor stability.

Image analysis of the cross sections of the compacts showed that the particles passed through a vertical compression and a horizontal expansion during compaction. The unidirectional compaction of the powder leads to an increase of the anisotropy of the compacts.

Furthermore structural differences between the regions close to the die wall and the centre have been observed. Die wall friction causes changes in the arrangement of the particles and a closer packing in this region. The depth of the region affected by die wall friction is lower in convex-faced tablets than in flat-faced compacts. With decreasing diameter the depth of this area decreases but the percentage of the affected tablet volume increases. Additionally in this region particles were found which indicate a horizontal loading of the material or a vertical stretching because of the frictional forces at the die wall. Similar structures were not found in the centre of the tablet.

The percentage of tablet volume affected by die wall friction increases with decreasing tablet diameter for both tablet forms and is smaller in convex-faced tablets than in flat-faced tablets. Therefore the general conclusion that these structures improve the stability of the tablets is not justified, since higher values in crushing strength and lower elastic recovery were found for tablets of 3 mm diameter of both forms and of the convex-faced tablets were more stable than flat-faced tablets of the same diameter.

9 Anhang

Tabelle 9.1: Maximale Einzelverdichtungsgrade, VD_{\max} ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)

Durchmesser	Stempelform	VD_{\max}
1,5 mm	plan	$0,9463 \pm 0,0109$
	konvex	$0,9406 \pm 0,0133$
2 mm	plan	$0,9413 \pm 0,0128$
	konvex	$0,9413 \pm 0,0128$
3 mm	plan	$0,9441 \pm 0,0084$
	konvex	$0,9452 \pm 0,0096$
5 mm	plan	$0,9421 \pm 0,0020$
	konvex	$0,9444 \pm 0,0011$

Tabelle 9.2: Elastische Rückdehnung, ER ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)

Durchmesser	Stempelform	ER [%]
1,5 mm	plan	$14,10 \pm 0,835$
	konvex	$7,11 \pm 0,597$
2 mm	plan	$11,06 \pm 0,306$
	konvex	$6,15 \pm 0,263$
3 mm	plan	$7,12 \pm 0,440$
	konvex	$6,04 \pm 0,579$
5 mm	plan	$9,14 \pm 0,266$
	konvex	$6,69 \pm 0,093$

Tabelle 9.3: Verdichtungsgrade nach elastischer Rückdehnung VD_{ER} ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)

Durchmesser	Stempelform	VD_{ER}
1,5 mm	plan	$0,8279 \pm 0,0106$
	konvex	$0,8644 \pm 0,0133$
2 mm	plan	$0,8429 \pm 0,0110$
	konvex	$0,8720 \pm 0,0093$
3 mm	plan	$0,8675 \pm 0,0102$
	konvex	$0,8744 \pm 0,0115$
5 mm	plan	$0,8593 \pm 0,0020$
	konvex	$0,8682 \pm 0,0012$

Tabelle 9.4: Prozentuale Änderungen der Verdichtungsgrade ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)

Durchmesser	Stempelform	VD-Änderung [%]
1,5 mm	plan	$12,51 \pm 0,696$
	konvex	$8,11 \pm 0,623$
2 mm	plan	$10,45 \pm 0,319$
	konvex	$7,60 \pm 0,629$
3 mm	plan	$8,11 \pm 0,400$
	konvex	$7,49 \pm 0,633$
5 mm	plan	$8,79 \pm 0,236$
	konvex	$8,07 \pm 0,092$

Tabelle 9.5: Maximale Oberstempelkräfte, $F_{OS, \max}$, und maximale Oberstempeldrücke, $p_{OS, \max}$ ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$, bei 5 mm $n = 10$)

Durchmesser	Stempelform	$F_{OS, \max}$ [N]	$p_{OS, \max}$ [MPa]
1,5 mm	plan	$0,6094 \pm 0,0287$	$117,431 \pm 5,522$
	konvex	$0,7498 \pm 0,0442$	$124,328 \pm 7,336$
2 mm	plan	$1,1840 \pm 0,0204$	$127,532 \pm 2,197$
	konvex	$1,3102 \pm 0,0160$	$132,582 \pm 1,620$
3 mm	plan	$3,1274 \pm 0,0552$	$148,769 \pm 2,625$
	konvex	$3,7024 \pm 0,0435$	$147,853 \pm 1,736$
5 mm	plan	$7,6792 \pm 0,0802$	$132,174 \pm 1,484$
	konvex	$8,6889 \pm 0,0833$	$129,261 \pm 1,453$

Tabelle 9.6: Brutto-, Netto-, Reibungs- und elastische Arbeit bei biplanen und bikonvexen Tabletten mit einem Durchmesser von 1,5 mm bei Produktion mit einem Dreifachwerkzeug ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

	biplan	bikonvex
Bruttoarbeit [J]	$0,29365 \pm 0,00469$	$0,32695 \pm 0,00876$
Nettoarbeit [J]	$0,25804 \pm 0,00365$	$0,28876 \pm 0,00651$
Reibungsarbeit [J]	$0,02802 \pm 0,00103$	$0,03083 \pm 0,00224$
Elastische Arbeit [J]	$0,00759 \pm 0,00028$	$0,00736 \pm 0,00023$

Tabelle 9.7: Brutto-, Netto-, Reibungs- und elastische Arbeit bei biplanen und bikonvexen Tabletten mit einem Durchmesser von 2 mm bei Produktion mit einem Dreifachwerkzeug ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

	biplan	bikonvex
Bruttoarbeit [J]	$0,77053 \pm 0,00796$	$0,77198 \pm 0,00342$
Nettoarbeit [J]	$0,64076 \pm 0,00578$	$0,67348 \pm 0,00373$
Reibungsarbeit [J]	$0,09799 \pm 0,00183$	$0,08398 \pm 0,00092$
Elastische Arbeit [J]	$0,03178 \pm 0,00043$	$0,01452 \pm 0,00012$

Tabelle 9.8: Brutto-, Netto-, Reibungs- und elastische Arbeit bei biplanen und bikonvexen Tabletten mit einem Durchmesser von 3 mm bei Produktion mit einem Dreifachwerkzeug ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

	biplan	bikonvex
Bruttoarbeit [J]	2,51650 \pm 0,01207	2,73600 \pm 0,00486
Nettoarbeit [J]	2,10140 \pm 0,01088	2,36909 \pm 0,00279
Reibungsarbeit [J]	0,32781 \pm 0,00437	0,31586 \pm 0,00498
Elastische Arbeit [J]	0,08729 \pm 0,00107	0,05106 \pm 0,00119

Tabelle 9.9: Brutto-, Netto-, Reibungs- und elastische Arbeit bei biplanen und bikonvexen Tabletten mit einem Durchmesser von 5 mm bei Produktion mit einem Einfachwerkzeug ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

	biplan	bikonvex
Bruttoarbeit [J]	2,35231 \pm 0,00453	3,16610 \pm 0,00537
Nettoarbeit [J]	2,09568 \pm 0,00425	2,65808 \pm 0,00385
Reibungsarbeit [J]	0,17457 \pm 0,00206	0,36516 \pm 0,00156
Elastische Arbeit [J]	0,08200 \pm 0,00067	0,14286 \pm 0,00083

Tabelle 9.10: Nettoarbeit, W_{netto} , in % bezogen auf die Bruttoarbeit, W_{brutto} , für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$, bei 5 mm $n = 10$)

Durchmesser	Stempelform	W_{netto} [%]
1,5 mm	plan	87,8852 \pm 0,2747
	konvex	88,3608 \pm 0,4573
2 mm	plan	83,1629 \pm 0,1276
	konvex	87,2400 \pm 0,1447
3 mm	plan	83,5047 \pm 0,1558
	konvex	86,5899 \pm 0,1220
5 mm	plan	89,0904 \pm 0,0881
	konvex	83,9547 \pm 0,0445

Tabelle 9.11: Reibungsarbeit, W_{Reib} , in % bezogen auf die Bruttoarbeit, W_{brutto} , für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$, bei 5 mm $n = 10$)

Durchmesser	Stempelform	W_{Reib} [%]
1,5 mm	plan	$9,5344 \pm 0,2509$
	konvex	$9,3872 \pm 0,4405$
2 mm	plan	$12,7130 \pm 0,1183$
	konvex	$10,8795 \pm 0,1394$
3 mm	plan	$13,0270 \pm 0,1720$
	konvex	$11,5438 \pm 0,1666$
5 mm	plan	$7,4207 \pm 0,0815$
	konvex	$11,5332 \pm 0,0349$

Tabelle 9.12: Elastische Arbeit, W_{elast} , in % bezogen auf die Bruttoarbeit, W_{brutto} , für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$, bei 5 mm $n = 10$)

Durchmesser	Stempelform	W_{elast} [%]
1,5 mm	plan	$2,5804 \pm 0,0571$
	konvex	$2,2521 \pm 0,0368$
2 mm	plan	$4,1241 \pm 0,0144$
	konvex	$1,8805 \pm 0,0140$
3 mm	plan	$3,4683 \pm 0,0284$
	konvex	$1,8663 \pm 0,0455$
5 mm	plan	$3,4889 \pm 0,0319$
	konvex	$4,5121 \pm 0,0236$

Tabelle 9.13: Steigungsparameter K der Heckel-Gleichung für biplane und bikonvexe Tabletten der Durchmesser 1,5 mm, 2 mm und 3 mm ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

Durchmesser	Stempelform	K [1/MPa]
1,5 mm	plan	$0,01839 \pm 0,00025$
	konvex	$0,01812 \pm 0,00059$
2 mm	plan	$0,01688 \pm 0,00011$
	konvex	$0,01611 \pm 0,00008$
3 mm	plan	$0,01373 \pm 0,00017$
	konvex	$0,01410 \pm 0,00014$

Tabelle 9.14: Ordinatenabschnitt A der Heckel-Gleichung für biplane und bikonvexe Tabletten der Durchmesser 1,5 mm, 2 mm und 3 mm ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

Durchmesser	Stempelform	A
1,5 mm	plan	$0,45060 \pm 0,00836$
	konvex	$0,55543 \pm 0,01646$
2 mm	plan	$0,48092 \pm 0,00485$
	konvex	$0,55898 \pm 0,00553$
3 mm	plan	$0,60894 \pm 0,00892$
	konvex	$0,73263 \pm 0,00856$

Tabelle 9.15: Parameter β der modifizierten Weibull-Funktion für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$, bei 5 mm $n = 10$)

Durchmesser	Stempelform	β [%]
1,5 mm	plan	$21,0893 \pm 0,1974$
	konvex	$22,0476 \pm 0,2042$
2 mm	plan	$19,9492 \pm 0,1881$
	konvex	$19,7834 \pm 0,0618$
3 mm	plan	$18,9155 \pm 0,0775$
	konvex	$19,1743 \pm 0,0907$
5 mm	plan	$20,9456 \pm 0,0749$
	konvex	$20,6517 \pm 0,0720$

Tabelle 9.16: Parameter γ der modifizierten Weibull-Funktion für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$, bei 5 mm $n = 10$)

Durchmesser	Stempelform	γ
1,5 mm	plan	$1,28900 \pm 0,01043$
	konvex	$1,37510 \pm 0,00755$
2 mm	plan	$1,33661 \pm 0,00411$
	konvex	$1,32686 \pm 0,00287$
3 mm	plan	$1,32930 \pm 0,00330$
	konvex	$1,36935 \pm 0,00281$
5 mm	plan	$1,29724 \pm 0,00249$
	konvex	$1,30838 \pm 0,00286$

Tabelle 9.17: Radiale Druckfestigkeit, F, für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, n = 15, bei 5 mm n = 10)

Durchmesser	Stempelform	F [N]
1,5 mm	plan	19,6 ± 1,50
	konvex	25,1 ± 2,26
2 mm	plan	41,9 ± 2,72
	konvex	44,7 ± 2,26
3 mm	plan	105,4 ± 6,40
	konvex	109,8 ± 5,62
5 mm	plan	267,5 ± 4,62
	konvex	255,2 ± 5,61

Tabelle 9.18: Tensile strength für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, n = 15, bei 5 mm n = 10)

Durchmesser	Stempelform	tensile strength [MPa]
1,5 mm	plan	6,029 ± 0,479
	konvex	7,000 ± 0,647
2 mm	plan	7,337 ± 0,475
	konvex	6,913 ± 0,352
3 mm	plan	8,535 ± 0,541
	konvex	7,853 ± 0,443
5 mm	plan	7,737 ± 0,137
	konvex	6,615 ± 0,145

Tabelle 9.19: Auf die Tablettenmasse bezogene radiale Druckfestigkeit, F/m , für biplane und bikonvexe Tabletten verschiedener Durchmesser ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$, bei 5 mm $n = 10$)

Durchmesser	Stempelform	F/m [N/mg]
1,5 mm	plan	$6,229 \pm 0,468$
	konvex	$8,008 \pm 0,632$
2 mm	plan	$5,553 \pm 0,300$
	konvex	$5,947 \pm 0,251$
3 mm	plan	$4,178 \pm 0,224$
	konvex	$4,368 \pm 0,202$
5 mm	plan	$2,300 \pm 0,040$
	konvex	$2,194 \pm 0,049$

Literaturverzeichnis

- Aquilonius, S.-M., Sandell, A., Sundell, S., Nyström, C., 1998
A handy dose-automat for adjustable delivery of oral levodopa / carbidopa
Mov. Disord. 13, 79
- Armstrong, N. A., Haines-Nutt, R. F., 1972
Elastic recovery and surface area changes in compactes powder systems
J. Pharm. Pharmacol., 24, 135P-136P
- Aulton, M. E., 1981 a
Indentation Hardness Profiles Across the Faces of Some Compressed Tablets
Pharm. Acta Helv. 56, 133-136
- Aulton, M. E., 1981 b
Effect of Compaction Pressure and Punch Curvature on the Indentation Hardness
Profiles of Some Compressed Tablets
Pharm. Acta Helv. 56, 332-336
- Aulton, M. E., Tebby, H. G., 1975
Hardness distribution over tablet faces with different curvatures
J. Pharm. Pharmacol. 26, 4P
- Belda, P. M., Mielck, J. B., 1999
The tableting machine as an analytical instrument: consequences of uncertainties in
punch force and punch separation data on some parameters describing the course of the
tableting process
Eur. J. Pharm. Biopharm. 48, 157-170
- Bredenberg, S., Nyholm, D., Aquilonius, S.-M., Nyström, C., 2003
An automatic dose dispenser for microtablets – a new concept for individual dosage of
drugs in tablet form
Int. J. Pharm. 261, 137-146
- Celik, M., 1992
Overview of compaction data analysis techniques
Drug Dev. Ind. Pharm. 18, 767-810
- Corvi, C., 1969
Method for the Production of Slow release Pharmaceutical Compositions
GB-Patentschrift 1.147.245, 2.4.1969

- Crawford, R. A., 1974
A preparative technique for studying the structure of compacts
J. Pharm. Pharmacol. 26, Suppl., 59P
- David, S. T., Augburger, L. L., 1977
Plastic Flow during Compaction of Directly Compressible Fillers and Its Effect on
Tablet Strength
J. Pharm Sci. 66, 155-159
- Deutsches Institut für Normung e. V., 1986
Werkstoffprüfmaschinen: Kraftmessgeräte für statische Kräfte zur Prüfung von Werk-
stoffprüfmaschinen
DIN 50 301, Beuth Verlag GmbH, Berlin
- Dietrich, R., 1983
Versuch einer Parametrisierung des zeitlichen Verlaufs der Verdichtung bei der Tablettierung am Beispiel zweier polymorpher Modifikationen von Chlorpropamid
Dissertation, Universität Hamburg,
- Dietrich, R., Mielck, J. B., 1984
Parametrisierung des zeitlichen Verlaufs der Verdichtung bei der Tablettierung mit
Hilfe der modifizierten Weibull-Funktion
Pharm. Ind. 46, 863-869
- Duberg, M., Nyström, C., 1982
Studies on the Direct Compression of Tablets
VI. Evaluation of methods for the estimation of particle fragmentation during compaction
Acta Pharm. Suec. 19, 421-436
- Duberg, M., Nyström, C., 1986
Studies on the Direct Compression of Tablets
XVII. Porosity-pressure curves for the characterization of volume reduction mechanisms in powder compression
Powder Technol. 46, 67-75
- Europäisches Arzneibuch
Amtliche deutsche Ausgabe 2004
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart
- Esezobo, S., Pilpel, N., 1975
Some formulation factors affecting the tensile strength, disintegration and dissolution of uncoated oxytetracycline tablets
J. Pharm. Pharmacol. 28, 8-16

- Ewe, K., Press, A.G., Oestreicher, M., 1992
Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die Magenentleerung magensaftresistenter Tabletten und Kapseln
Dtsch. Med. Wochenschr. 117, 287-290
- Fell, J. T., Newton, J. M., 1968
The tensile strength of lactose tablets
J. Pharm. Pharmacol. 20, 257-258
- Fell, J. T., Newton, J. M., 1970a
Determination of Tablet Strength by the Diametral-Compression Test
J. Pharm. Sci. 59, 688-691
- Fell, J. T., Newton, J. M., 1970b
The prediction of the tensile strength of tablets
J. Pharm. Pharmacol. 22, 247-248
- Filbry, A., Mielck, J. B., 1985
Wölbungsabhängige Druckverteilung von im Exzenter hergestellten Tabletten am Beispiel des relativen Aktivitätsverlustes von Chymotrypsin
Acta Pharm. Techn. 31, 146-150
- Flemming, J., 1998
Experimentelle Mikrotablettierung: Fließverhalten von Hilfsstoffen und Tablettierverhalten von Cellactose bei Herstellung von Tabletten mit einem Durchmesser von 5 bis 1,5 mm
Dissertation, Universität Hamburg
- Flemming, J., Mielck, J.B., 1996
Requirements for the production of micro-tablets: Suitability of direct compression excipients estimated from powder characteristics and flow rates
Drug. Dev. Ind. Pharm. 21, 2239-2251
- Franke, H., 2004
Minitabletten – ein integriertes Konzept
DPhG-Vortrag, Hamburg, 3.2.2004
- Haaks, C., 1988
Anwendbarkeit und Aussagekraft zweier Preßgleichungen zur Charakterisierung des Verformungsverhaltens binärer Mischungen
Dissertation, Universität Hamburg
- Hancock, R. C., Mullarney, P., 2005
X-ray Microtomography of Solid Dosage Forms
Pharm. Tech. 29 (4), 92-100

- Hausner, H. H., 1967
Friction Conditions in a Mass of Metal Powder
Int. J. Powder Met. 3, 7-13
- Heckel, R. W., 1961a
Density-Pressure Relationships in Powder Compaction
Trans. Met. Soc. AIME 221, 671-675
- Heckel, R. W., 1961b
An Analysis of Powder Compaction Phenomena
Trans. Met. Soc. AIME 221, 1001-1008
- Hersey, J. A., Rees, J. E., 1971
Deformation of Particles during Briquetting
Nature PS 230, 96
- Hershberg, E.B., 1965
Apparatus for punching miniature tablets
US Patent 3 175 521, 30. Mar. 1965
- Hiestand, E. N., Wells, J. E., Peot, C. B., Ochs, J. F., 1977
Physical Process of Tableting
J. Pharm. Sci. 66, 510-519
- Hüttenrauch, R., 1978
Molekulargalenik als Grundlage der modernen Arzneiformung
Acta Pharm. Technol. Supp. 6, 55-127
- Iloanusi, N. O., Schwartz, J. B., 1998
The Effect of Wax on Compaction of Microcrystalline Cellulose Beads Made by
Extrusion and Spheronization
Drug Dev. Ind. Pharm. 24, 37-44
- Jacob, J., Hüttenrauch, R., 1982
Abhängigkeit der Preßdruckverteilung von der Tablettengeometrie
Acta Pharmaceutica Technologica 28, 44-52
- Kawakita, K., Lüdde, K.-H., 1970
Some Considerations on Powder Compression Equations
Powder Technology 4, 61-68
- Konkel, P., 1995
Untersuchungen zur Vergleichbarkeit von Parametern der Tablettierbarkeit pharmazeu-
tischer Haufwerke an Exzenter- und Rundlauf-Tablettiermaschinen
Dissertation, Universität Hamburg

- Krycer, I., Pope, D. G., Hersey, J. A., 1982
The Interpretation of Powder Compaction Data – a Critical Review
Drug Dev. Ind. Pharm. 8, 307-342
- Lee, Y. S. L., Poynter, R., Podczeck, F., Newton, J. M., 2000
Development of a dual Approach to Assess Powder Flow from Avalanching Behaviour
Pharm. Sci. Tech., 1, article 21
- Lennartz, P., 1998
Untersuchungen zu speziellen Eigenschaften und zur inneren Struktur von Minitabletten aus Paracetamol und sprühgetrockneter Lactose
Dissertation, Universität Hamburg
- Lennartz, P., Mielck, J.B., 1998
Minitabletting: Improving the compactability of paracetamol powder mixtures
Int. Journal of Pharmaceutics 173, 75-85
- Macleod, H. M., Marshall, K., 1977
The Determination of Density Distributions in Ceramic Compacts Using Autoradiography
Powder Technology 16, 107-122
- Mechtersheimer, B., Sucker, H., 1986
The effects of punch-face geometry and different magnesium stearate / talc combinations on tableting properties
Pharm. Technol. 10, 38-50
- Mielck, J. B., Stark, G., 1995
Tabletting of Powder Mixtures: Parameters of Evolved Pressure-Time Profiles Indicate Percolation Thresholds During Tabletting
Eur. J. Pharm. Biopharm. 41, 206-214
- Mittwollen, J.-P., 2002
Verdichtungsverhalten, Festigkeit und Struktur von planen Minitabletten
Dissertation, Universität Hamburg
- Munday, D.L., 1994
A comparison of the dissolution characteristics of theophyllin from film coated granules and mini-tablets
Drug Dev. Ind. Pharm. 20,2369-2379
- Munday, D.L., Fassihi, A.R., 1989
Controlled Release Delivery: Effect of Coating Composition on Release Characteristics of Minitablets
Int. J. Pharm. 52, 109-114

- Nebgen, G., 1991
Erkenntnisse über Struktur und Porosität von Tabletten mit $^1\text{H-NMR}$ Mikroskopie
Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
- Nebgen, G., Gross, D., Lehmann, V., Müller, F., 1995
 $^1\text{H-NMR}$ Microscopy of Tablets
J. Pharm. Sci. 84, 283
- Newton, J. M., Rowley, G., Fell, J. T., Peacock, D. G., Rigdway, K., 1971
Computer analysis of the relation between tablet strength and compaction pressure
J. Pharm. Pharmacol. 23, 195S-201S
- Newton, J. M., Rowley, G., Fell, J. T., 1972
The tensile strength of deep concave tablets
J. Pharm. Pharmacol. 24, 503-504
- Nyström, C., Alderborn, G., Duberg, M., Karehill, P. G., 1993
Bonding surface area and bonding mechanism – two important factors for the understanding of powder compactibility
Drug. Dev. Ind. Pharm. 19, 2143-2196
- Paronen, P., 1986
Heckel Plots as Indicators of Elastic Properties of Pharmaceuticals
Drug Dev. Ind. Pharm. 12, 1903-1912
- Paronen, P., Ilkka, J., 1996
Porosity-Pressure Functions
In: Alderborn, G., Nyström, C. (Eds.), Pharmaceutical Powder Compaction Technology (Drugs and the Pharmaceutical Sciences Series / 71), Marcel Decker, New York, S. 59
- Pich, C.H., Moest, T., 1989
Magensaftresistent überzogene zylindrische Pankreatin-Mikrotabletten
EU-Patent EP 0 166 315 B1, 8. Aug. 1989
- Pitt, K. G., Newton, J. M., Stanley, P., 1988
Tensile fracture of doubly-convex cylindrical discs under diametral loading
J. Mat. Sci. 23, 2723-2728
- Pitt, K. G., Newton, J. M., Stanley, P., 1991
Effects of Compaction Variables on Porosity and Material Tensile Strength of Convex-faced Aspirin Tablets
J. Pharm. Pharmacol. 43, 219-225
- Pitt, K. G., Newton, J. M., Richardson, R., Stanley, P., 1989
The Material Tensile Strength of Convex-faced Aspirin Tablets
J. Pharm. Pharmacol. 41, 289-292

- Rathmeyer, W., 1962
Methylmethacrylat als Einbettungsmedium für Insekten
Experientia 18, 47-48
- Ridgway, K., Aulton, M.E. Rosser, P.H., 1970
The surface hardness of tablets
J. Pharm. Pharmacol. Suppl. 22, 70S-78S
- Ritschel, W. A., Bauer-Brandl, A., 2002
Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung
2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, S. 46
Editio-Cantor-Verlag, Aulendorf
- Rue, P. J., Rees, J. E., 1978
Limitations of the Heckel relation for predicting powder compaction mechanisms
J. Pharm. Pharmacol. 30, 642
- Seelig, R. P., Wulff, J., 1946
The Pressing Operation in the Fabrication of Articles by Powder Metallurgy
Metals Technology, Techn. Publ. No.2044, 1-13
- Seitavuopio, P., Rantanen, J., Yliruusi, J., 2003
Tablet surface characterisation by various imaging techniques
Int. J. Pharm. 254, 281-286
- Seth, P. L., Münzel, K., 1960
Der Einfluß verschiedener Tablettenformen und -größen auf die Tabletteneigenschaften
Pharm. Ind. 22, 7-10
- Sixsmith, D., McCluskey, D., 1981
The effect of punchtip geometry on powder movement during the tableting process
J. Pharm. Pharmacol., 33, 79-81
- Sonnergaard, J. M., 1999
A critical evaluation of the Heckel equation
Int. J. Pharm. 193, 63-71
- Train, D., 1956
An investigation into the compaction of powders
J. Pharm. Pharmacol. 8, 745-761
- Wagner, K. G., Krumme, M., Schmidt, P. C., 1999
Investigation of the pellet-distribution in single tablets via Image analysis
Eur. J. Pharm. 47, 79-85

Wray, P. E., 1992

The Physics of Tablet Compaction Revisited

Drug Dev. and Ind. Pharm. 18, 627-658

Wunderer, H., 2002

Diclofenac - Monolithische Arzneiformen nur nüchtern

Pharmazeutische Zeitung 45, 36-41

Geräteliste

- G1 3-CCD Color Camera HV-C20
Hitachi Denshi Ltd., J-Tokyo
- G2 Alpine Luftstrahlsieb A200 LS
Alpine AG, D-Augsburg
- G3 Analysensieb 32 µm
Haver und Boecker OHG, D-Oelde
- G4 Analysenwaage 1712
Sartorius GmbH, D-Göttingen
- G5 Analysenwaage AE 166
Mettler Waagen GmbH, D-Gießen
- G6 Analysenwaage BL 1500S
Sartorius GmbH, D-Göttingen
- G7 Analysenwaage Micro M 500 P
Sartorius GmbH, D-Göttingen
- G8 Berührungsloses Wirbelstrom-Wegmeßsystem DT311-SM mit Sensor S6 und
Anpassungsplatine BC-S6/C3
Micro-Epsilon-Messtechnik GmbH, D-Ortenburg
- G9 Dehnungsmessstreifen N2A-06-S167R-350
Measurements Group Messtechnik GmbH, GB-Lochham
- G10 Digimatic Indicator 543
Mitotuyo Corp., J-Tokyo
- G11 Digital Multimeter DT 311-SM
Micro-Epsilon-Messtechnik GmbH, D-Ortenburg
- G12 Exzenter –Tablettiermaschine Hanseaten Exacta XI
W. Fette GmbH, D-Schwarzenbek
- G13 Kaltlichtquelle KL 150 B mit flexiblem Lichtleiter
Schott AG, D-Mainz

- G14 Klimaanlage RB 2000S
Weiss Klimatechnik GmbH, D-Reiskirchen
- G15 Kraftaufnehmer GTM-K-6-kN
Gassmann Theiss Messtechnik GmbH, D-Seeheim-Jugenheim
- G16 Kressner Rezeptursieb Ø 40 cm
Linke Industrie Technik GmbH, D-Kassel
- G17 Magnetrührer IKA-Combimag-RCH
Janke und Kunkel KG, D-Staufen im Breisgau
- G18 Meßdatenerfassungskarte PCI-6036 E
National Instruments, USA-Austin, TX
- G19 Messverstärkersystem MGC mit Trägerfrequenz-Meßverstärker MC55 S6 (TF 9600 Hz) und Gleichspannungs-Meßverstärker MC10
Hottinger Baldwin Messtechnik GmbH, D-Darmstadt
- G20 Mikroskop Orthoplan, Vergrößerungen 40-, 100-, und 400-fach
Leitz, D-Wetzlar
- G21 Objektiv Micro-Nikkor, 55 mm
Nikon GmbH, D-Düsseldorf
- G22 Parallelendmaße
Hahn und Kolb Werkzeuge GmbH, D-Stuttgart
- G23 Rasterelektronenmikroskop Leo 1525 Gemini
Zeiss, D-Oberkochen
- G24 Rotationsmicrotom Autocut 2040
Reichert-Jung GmbH, D-Nussloch
- G25 Schlauchpumpe SP-mini
Heidolph Elektro GmbH & Co. KG, D-Kelheim
- G26 Schleudermischer Turbula System T2 / A
Willi Bachofen, CH-Basel
- G27 Stampfvolumeter
Engelsmann AG, D-Ludwigshafen

- G28 Stempel für Mehrfachwerkzeug, plan und konvex, 1,5 mm, 2 mm, 3 mm, 5 mm
Ritter Pharmatechnik GmbH, D-Stapelfeld
- G29 Stereomikroskop Wild M3
Wild Heerbrugg AG, CH-Heerbrugg
- G30 Stereopycnometer SPY-2
Quantachrome Corp., USA-Syosset, NY
- G31 Sympatec Laserdiffraktometer (Helos / Rodos)
Sympatec GmbH, D-Clausthal-Zellerfeld
- G32 Tablettenbruchfestigkeitstester TBH 28
Erweka Apparatebau GmbH, D-Heusenstamm
- G33 Trockenschrank ET5084
Heraeus Instruments GmbH, D-Hanau
- G34 Wasserstrahlpumpe Plastibrand
Brand GmbH und Co., D-Wertheim
- G35 Zerstäubungstrocknungsanlage Transportable Minor
Niro Atomizer Ltd., DK-Kopenhagen

Software

- S1 Excel 2000
Microsoft Corp., USA
- S2 KS 400 Imaging System 3.0
Carl Zeiss Vision GmbH, D-Eching
- S3 LabView, Version 7.0
National Instruments, D-München
- S4 SPSS Version 10.0
SPSS Inc., GB-Working
- S5 Windox 3.2
Sympatec GmbH, D-Clausthal-Zellerfeld

Lebenslauf

Geburtsdatum 11.9.1977

Geburtsort Bremen

Schulausbildung

1984-1988 Grundschule Arbergen, Bremen

1988-1990 Schulzentrum an der Drebbberstraße,
Bremen

1990-1997 Altes Gymnasium, Bremen

Schulabschluss

Juli 1997 Abitur

Studium und Pharmaziepraktikum

Oktober 1997 Aufnahme des Studiums der Pharmazie an
der Christian-Albrechts-Universität Kiel

April 1998 Aufnahme in die Förderung der Studien-
stiftung des Deutschen Volkes

August 1999 Erster Abschnitt der Pharmazeutischen
Prüfung

November 2001 Zweiter Abschnitt der Pharmazeutischen
Prüfung

Dezember 2001 bis Mai 2002 Erste Hälfte des Praktischen Jahres in der
Apotheke im Elbe-Einkaufszentrum,
Hamburg

Juni 2002 bis November 2002 Zweite Hälfte des Praktischen Jahres bei
Lilly Forschung GmbH, Hamburg

Dezember 2002 Dritter Abschnitt der Pharmazeutischen
Prüfung und Approbation als Apothekerin

Berufliche und wissenschaftliche Tätigkeit

Februar 2003	Beginn der Promotionsarbeit in der Abteilung Pharmazeutische Technologie, Institut für Pharmazie, Universität Hamburg
Mai 2003 bis März 2004	Teilzeittätigkeit in der Industrie-Apotheke, Hamburg
ab April 2004	Promotionstipendium nach dem Hamburgischen Gesetz zur Förderung des wissenschaftlichen und künstlerischen Nachwuchses

