

# **Verdichtungsverhalten, Festigkeit und Struktur von planen Minitabletten**

## **Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades  
des Fachbereiches Chemie  
der Universität Hamburg

vorgelegt von

**Jan-Peter Mittwollen**

aus Oldenburg

Hamburg 2002

Gutachter:

Prof. Dr. J.B. Mielck  
Prof. Dr. W. Kaminsky

Tag der mündlichen Prüfung:

14.06.2002

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Pharmazie, Abteilung Pharmazeutische Technologie, der Universität Hamburg auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. J. B. Mielck

in der Zeit vom Oktober 1998 bis Mai 2002. Meinem Doktorvater und Lehrer danke ich besonders für die herzliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, sowie die vielen wertvollen Tips und Anregungen in stets freundlicher Atmosphäre, die mir bei der Durchführung dieser Arbeit sehr geholfen haben.

Dank an dieser Stelle auch an andere Personen und Firmen, die zum Gelingen dieser Arbeit mit beigetragen haben:

Zunächst einmal gilt mein Dank Herrn Dr. Detlev Haak, der mir während aller Höhen und Tiefen dieser Arbeit geholfen hat. Weiterhin möchte ich mich auch bei den Kolleginnen Edna Sommerfeld, Janina Bielefeld und Anette Grave bedanken für die freundliche Unterstützung und etliche gute Anregungen. Nicht zuletzt auch ein Dank an Frau Ulrike Kraas für viele nette Momente während der Anfertigung der Dissertation.

Auch bei den ständigen Mitarbeitern der Abteilung für Pharmazeutische Technologie möchte ich bedanken: Frau Petra Borbe und Herrn Wulf Schüler für ihre freundliche Hilfe bei allen großen und kleinen Aufgaben, sowie Frau Petra Belda und Herrn Dr. Albrecht Sakmann für die stete Hilfsbereitschaft.

Gleichfalls zu großem Dank verpflichtet bin ich Herrn Matthias Rehfeld und Herrn Prof. Dr. H.-U. Moritz, für die Unterstützung bei der Arbeit an der Quecksilberdruckporosimetrie sowie der Gasadsorptionsanlage. Gleichwohl auch ein

Dank an die Herren Dr. Michael Nau, Michael Gottfried, Jörg Horn und Oliver Herzog für die moralische Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Ein Dank auch an Frau R. Walter und Herrn Dr. D. Keyser, Zoologisches Institut, für die gewissenhafte Anfertigung der REM-Aufnahmen. Ebenso ein Dank an Frau N. Schober, Institut für Physikalische Chemie, für die Erstellung der Röntgendiffraktogramme.

Auch großer Dank gilt Herrn W. Ritter, Ritter Pharmatechnik GmbH, für die kostenlose Anfertigung der Ministempel, sowie der Firma Fritsch GmbH für die Ermittlung der Partikelgröße mittels Laserbeugung. Ferner gilt mein Dank Frau Preine und Herrn Dr. P. Lennartz von der Firma Desitin Arzneimittel GmbH für die Hilfe bei der Nutzung des Texture Analyzers.

Ein ganz besonders liebes Dankeschön an meine Freundin Martina, die mir immer eine große Hilfe während dieser Zeit war.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern und meiner Schwester ganz besonders herzlich danken für ihr Vertrauen in meine Fähigkeiten sowie die moralische Unterstützung während der Studien- und Promotionzeit.

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	IV
------------------------------	----

<b>Tabellen- und Abbildungsverzeichnis</b>	V
--	---

### 1 Einleitung

1.1 Einführung	1
1.2 Aufgabenstellung	7

### 2 Allgemeiner Teil

2.1 Das Tablettieren	8
2.2 Die Struktur von Tabletten	10
2.3 Weitere Methoden zur Untersuchung von Tabletten	14
2.3.1 Mechanische Festigkeit	15
2.3.2 Quecksilberdruckporosimetrie	16
2.3.3 Gasadsorptions- und Gaspermeationsuntersuchungen	17
2.4 Die Auswertung der Tablettierdaten	20
2.4.1 Porositätsfunktion nach Heckel	21
2.4.2 Modifizierte Weibullfunktion	24

### 3 Materialien und Methoden

3.1 Materialien	27
3.1.1 Flowlac <sup>®</sup> – eine sprühgetrocknete Lactose	27
3.2 Methoden	29

---

3.2.1 Pulvertechnologische Untersuchungen	29
3.2.1.1 Feststoffdichte	29
3.2.1.2 Bestimmung der Haufwerksdichte	29
3.2.1.3 Fließeigenschaften	30
3.2.1.4 Partikelgrößenverteilung	31
3.2.1.5 Dynamische Differential Kalorimetrie	32
3.2.1.6 Röntgendiffraktometrie	33
3.2.2 Tablettierung	34
3.2.2.1 Tablettiermaschine und Tablettierwerkzeug	34
3.2.2.2 Datenaufnahme	35
3.2.2.3 Kraftkalibrierung und –messung	36
3.2.2.4 Wegkalibrierung und –messung	40
3.2.2.5 Stempelstauchung	42
3.2.2.6 Tablettierbedingungen	45
3.2.2.7 Versuchspläne	46
3.2.3 Untersuchung der Tabletten	47
3.2.3.1 Tablettierdaten	47
3.2.3.2 Mechanische Eigenschaften	48
3.2.3.2.1 Elastische Rückdehnung	48
3.2.3.2.2 Tablettenfestigkeit	48
3.2.3.2.3 Friabilität	50
3.2.3.3 Porosimetrie	50
3.2.3.4 Gasadsorption	52
3.2.3.5 Rasterelektronenmikroskopie	55

## **4 Ergebnisse und Diskussion**

4.1 Pulvercharakterisierung	56
4.1.1 Ergebnisse der Dichtebestimmungen	56
4.1.2 Fließgeschwindigkeit und Partikelgrößenverteilung	57

---

4.1.3 Ergebnisse der DSC- und röntgendiffraktometrischen Untersuchungen	60
4.2 Tablettiersuche	64
4.2.1 Verdichtungsgrade	64
4.2.2 Porositätsfunktion nach Heckel	67
4.2.3 Modifizierte Weibullfunktion	71
4.2.4 Arbeit und Leistung bei der Minitablettierung	73
4.3 Mechanische Eigenschaften der Tabletten	77
4.3.1 Relative tensile strength	77
4.3.2 Abrieb	80
4.4 Porosimetrie	81
4.5 Gasadsorption	90
4.6 Aufnahmen mit dem Rasterelektronenmikroskop	94
<b>5 Schlußfolgerung und Ausblick</b>	<b>100</b>
<b>6 Zusammenfassungen</b>	
6.1 Zusammenfassung	103
6.2 Summary	106
Anhang	109
Literaturverzeichnis	113
Geräteliste	123
Software	126
Lebenslauf	127

---

**Abkürzungsverzeichnis**

A/D-Wandlerkarte	Analog-Digital Wandlerkarte
Abb.	Abbildung
BET	Methode mit Berechnung nach Brunauer, Emmet und Teller
CCD	charge coupled device (Ladungsgekoppelte Einheit)
DMS	Dehnmeßstreifen
DSC	Dynamic Scanning Calorimetrie
ER	Elastische Rückdehnung
etc.	et cetera
Hg-P.	Quecksilberdruckporosimetrie
Kap.	Kapitel
Lot. No.	Chargennummer
n	Stichprobengröße
$P_{OS, max}$	Maximaler Oberstempeldruck
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea = Europäisches Arzneibuch
r. F.	Relative Feuchte
REM	Rasterelektronenmikroskopie
s	Standardabweichung geschätzt anhand einer Stichprobe
Tab.	Tabelle
ts	tensile strength
VD	Maximaler Verdichtungsgrad unter Last
Vergl.	Vergleiche
z.B.	zum Beispiel
[ ]	Siehe Literaturverzeichnis
{ }	Siehe Geräteliste
{S}	Siehe Softwareliste

---

---

## Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

### Tabellen

Tab. 1	Kalibrierte Meßbereiche für die Tablettierung	37
Tab. 2	Kalibrierparameter der Kraftkalibrierung für den Meßbereich 0,2	38
Tab. 3	Kalibrierfunktionen (berechnet und gemessen) für die Tablettierung	40
Tab. 4	Stauchungsfaktoren der Stempelbestückung	45
Tab. 5	Kalibrierung des Bruchfestigkeitstesters TBH 28	48
Tab. 6	Dichtebestimmungen von Flowlac®	56
Tab. 7	Gemessene (mit Gasadsorption) und berechnete Oberfläche der Tabletten	91
Tab. 8	Tablettierdaten I	109
Tab. 9	Tablettierdaten II	110
Tab. 10	Meßdaten I	111
Tab. 11	Meßdaten II	112
Tab. 12	Daten für die Fließfähigkeitsuntersuchungen	112

### Abbildungen

Abb. 1	Porenbereiche für Gassorption bzw. Quecksilberdruckporosimetrie	19
Abb. 2	Heckeldiagramm, 5 mm Tabletten, Verdichtungsgrad: 0,97, Lactose-Monohydrat	23
Abb. 3	Lichtmikroskopische Aufnahme von Flowlac®	28
Abb. 4	Stempelanordnung bei der Tablettierung	34
Abb. 5	Residuendarstellung für die Anpassung verschiedener Polynome an die Signal-Kraft-Kurve für den Oberstempel	39
Abb. 6	Residuen der Abwärtsbewegung der 5 mm Stempel bei 26 U/min	43

---

---

Abb. 7	Residuen der Aufwärtsbewegung der 5 mm Stempel bei 26 U/min	43
Abb. 8	Residuen der Abwärtsbewegung der 5 mm Stempel bei 16 U/min	44
Abb. 9	Fließgeschwindigkeit von Flowlac®	57
Abb. 10	Partikelgrößenverteilung von Flowlac® (Siebanalyse)	59
Abb. 11	Partikelgrößenverteilung von Flowlac® (Laserstreuung)	60
Abb. 12	DSC-Untersuchung an Flowlac®	61
Abb. 13	Röntgendiffraktogramm von Spherolac® und Flowlac®	62
Abb. 14	P OS, max bei verschiedenen maximalen Verdichtungsgraden VD für verschiedene Tablettendurchmesser	64
Abb. 15	P OS, max bei verschiedenen Verdichtungsgraden VD 24, die nach 24 Stunden gemessen sind, für verschiedene Tablettendurchmesser	65
Abb. 16	Elastische Rückdehnung nach 24 Stunden, ER 24h, bezogen auf den maximalen Verdichtungsgrad VD	66
Abb. 17	Darstellung des Verdichtungsverlaufes als Porositäts-Druck-Beziehung für den Verdichtungsgrad 0,82 nach Heckel	67
Abb. 18	Darstellung des Verdichtungsverlaufes als Porositäts-Druck-Beziehung für den Verdichtungsgrad in der Größe von 0,95	68
Abb. 19	Steigungsparameter kH der Heckelfunktion in Beziehung zu P OS, max	69
Abb. 20	Ordinatenabschnitt A der Heckelfunktion in Beziehung zu P OS, max	69
Abb. 21	Porositätsdaten nach 24 h in Abhängigkeit vom maximalen Oberstempeldruck	71
Abb. 22	$\beta/\gamma$ - Diagramm von verschiedenen Verdichtungsgraden	72
Abb. 23	Beziehung zwischen Leistung an der Oberstempel­fläche und dem maximalen Verdichtungsgrad	73
Abb. 24	Beziehung zwischen Arbeit an der Oberstempel­fläche und dem maximalen Verdichtungsgrad	74

---

Abb. 25	Beziehung zwischen spezifischer Leistung und maximalem Verdichtungsgrad	75
Abb. 26	Beziehung zwischen spezifischer Arbeit und maximalem Verdichtungsgrad	76
Abb. 27	Darstellung der Bruchfestigkeit bei unterschiedlichen maximalen Oberstempeldrücken	77
Abb. 28	Darstellung der tensile strength bei unterschiedlichen maximalen Oberstempeldrücken	78
Abb. 29	Lichtmikroskopische Aufnahme einer 3 mm Tablette	79
Abb. 30	Darstellung der Friabilität von Minitabletten bei unterschiedlichen Oberstempeldrücken	80
Abb. 31	Dichte bezogen auf den Verdichtungsgrad, gemessen mit einem Gaspyknometer	81
Abb. 32	Porenradienverteilung der 2 mm Tabletten	82
Abb. 33	Porenradienverteilung der 3 mm Tabletten	83
Abb. 34	Porenradienverteilung der 5 mm Tabletten	83
Abb. 35	Häufigster Porenradius (bestimmt mit Hg-P.) gegen den maximalen Oberstempeldruck	84
Abb. 36	Porosität der Tabletten (bestimmt mit Hg-P.) bezogen auf den maximalen Oberstempeldruck	85
Abb. 37	Die spezifische Oberfläche der Tabletten (bestimmt mit Hg-P.) gegen maximalen Oberstempeldruck	86
Abb. 38	Die tensile strength bezogen auf die Gesamtporosität (bestimmt mit Hg-P.)	87
Abb. 39	Tensile strength in Beziehung zum durchschnittlichen Porenradius (bestimmt mit Hg-P.)	88
Abb. 40	Beziehung zwischen tensile strength und spezifischer Oberfläche der Tabletten (bestimmt mit Hg-P.)	89
Abb. 41	Die spezifische Oberfläche der Tabletten (gemessen mit Gasadsorption) gegen maximalen Oberstempeldruck	90

---

Abb. 42	Tensile strength bezogen auf die spezifische Oberfläche der Tabletten, gemessen mit Gasadsorption	92
Abb. 43	Tablettengesamtaufnahme (REM) 1,5 mm, VD 0,82	95
Abb. 44	Tablettengesamtaufnahme (REM) 1,5 mm, VD 0,97	95
Abb. 45	Tablettengesamtaufnahme (REM) 2 mm, VD 0,82	96
Abb. 46	Tablettengesamtaufnahme (REM) 2 mm, VD 0,97	96
Abb. 47	Tablettengesamtaufnahme (REM) 3 mm, VD 0,82	97
Abb. 48	Tablettengesamtaufnahme (REM) 3 mm, VD 0,97	97
Abb. 49	Innere Struktur einer 1,5 mm Tablette (REM), VD 0,82	98
Abb. 50	Innere Struktur einer 3 mm Tablette (REM), VD 0,82	98
Abb. 51	Innere Struktur einer 1,5 mm Tablette (REM), VD 0,97	99
Abb. 52	Innere Struktur einer 3 mm Tablette (REM), VD 0,97	99
Abb. 53	$\beta/\gamma$ -Diagramm aus der Arbeit von Lennartz [1998, 50]	100

---

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

Die wohl am weitesten verbreitete Arzneiform in der Pharmazie ist die Tablette. Bereits Mitte des 19. Jahrhunderts werden die ersten Tabletten in der Medizin verwendet. Doch wird das Design dieser Arzneiform im Laufe der Zeit immer weiter entwickelt. In den letzten Jahren drängt eine neue Innovation auf den Markt der festen Arzneiformen, die Minitablette. In der Literatur gibt es eine Vielzahl von Artikeln, die sich mit der Herstellung von Minitabletten befassen, doch sollte zunächst einmal die Begrifflichkeit „Minitablette“ geklärt werden.

Bereits 1965 wird von Hershberg [34] in einem Patent ein Mehrfachstempelwerkzeug zur Herstellung von Minitabletten beschrieben. Gleichzeitig beschreibt dieser Artikel auch die Konkurrenz der Minitabletten, die Pellets und deren Aussehen. In der Folge befassen sich einige Autoren mit der Minitablette. Jedoch ist der Begriff Minitablette bis dato unklar definiert. Vor allem der Durchmesser, der als Mini- bzw. Mikrotabletten bezeichneten Tablette, wird in der Literatur sehr unterschiedlich behandelt. So verleihen einige Autoren, [Saettone et al., 1990, 73] [Stricker und Kulke, 1981, 79] Tabletten mit einem Durchmesser von 5 mm die Bezeichnung Minitablette. Häufiger, und vor allem in neuerer Literatur [Dietl, 1997, 17] [Moest und Spiegel, 1991, 57], wird eine Tablette mit einem Durchmesser zwischen 1 - 4 mm als Mini- bzw. Mikrotablette bezeichnet.

Lennartz [50] schlägt 1998 in seinen Aufzeichnungen eine plausible Definition für die Benennung der Minitabletten vor. Dort werden Tabletten mit einem Durchmesser kleiner 3 mm als Minitabletten bezeichnet. Er begründet seine Begriffsbestimmung damit, daß Tabletten mit einem Durchmesser größer 3 mm keine gravierenden

---

Unterschiede technologischer Art zu den „großen“ Tabletten aufweisen. Erst Tabletten mit einem Durchmesser kleiner 1 mm sollten aufgrund ihrer Größe den Namen Mikrotablette erhalten. Jedoch wird diese Möglichkeit der Benennung durch eine fehlende praktische Relevanz eingeschränkt. Deswegen setzt Lennartz den Begriff Minitablette für alle Tabletten ein, die kleiner als 3 mm sind. Eine solche Einteilung wird auch in der vorliegenden Arbeit verwendet.

Wird der medizinische Nutzen der Minitablette betrachtet, so können zunächst einmal die Vorteile der Pellets beschrieben werden, die den Minitabletten sehr ähnlich sind, bisher jedoch eine weitere Verbreitung in der Arzneimittelherstellung haben. Der Einsatzort der Pellets ist, ähnlich wie der der Minitabletten, häufig in der Langzeittherapie. Dort sind sie meist als Füllung für Hartgelatine kapseln zu finden. Es gibt mehrere Gründe, Pellets zu diesem Zweck einzusetzen. Neben den hervorragenden Fließeigenschaften, die das Befüllen der Kapseln sehr einfach machen, gibt es einige technologische und biopharmazeutische Gründe, die den Einsatz von Pellets sinnvoll erscheinen lassen. So können sie bei Wirkstoffunverträglichkeiten und vor allem bei den überzogenen Depotarzneiformen und magensaftresistenten Arzneiformen [Werner, 85] eingesetzt werden.

Vor allem in den letztgenannten Fällen werden Pelletarzneiformen den befilmten Tabletten herkömmlicher Größe vorgezogen. Bei gewöhnlichen Tabletten besteht die Gefahr des sogenannten dose dumping. Das bedeutet, daß der Überzug einer Depotarzneiform unvollständig ist oder nachträglich eine Beschädigung erfahren hat und die gesamte Wirkstoffmenge vollständig freigesetzt und damit die therapeutische Breite überschritten wird. Bei magensaftresistenten Überzügen kann es bei solchen Fehlern der Überzüge zum vollständigen Verlust der Wirkung kommen.

Das Risiko, daß eine monolithische Arzneiform einen Fehler im Film aufweist, ist ebenso groß wie bei einem Pellet. Jedoch sind bei dem Verlust eines einzigen Pellets durch einen Filmdefekt wesentlich geringere Probleme zu erwarten, da in der Regel

---

viele Pellets in der Arzneiform sind und ein Pellet nur einen Bruchteil des gesamten Wirkstoffes enthält. Das Ausbleiben der Wirkung eines Pellets bei den magensaftresistent überzogenen Pellets bringt ebenfalls keine gravierenden Nachteile für die Wirkung der gesamten Arzneiform. Solche Systeme, die aus einer Vielzahl von Pellets bestehen, werden als „multiple-unit dosage forms“ bezeichnet.

Minitabletten sind ebenfalls für solche „multiple-unit dosage forms“ geeignet, wobei sie einige gravierende Vorteile gegenüber den Pellets haben. Bei Pellets besteht aufgrund ihrer Herstellung immer die Möglichkeit, daß sie eine etwas ungleichmäßige Oberfläche besitzen, welche das Befilmen der Pellets mit einem Polymer schwierig machen kann oder gar für Fehlstellen im Polymerfilm sorgt. Dieses Problem taucht bei der Befilmung von Minitabletten nicht auf, da deren Oberflächen sehr glatt sind und keine Unebenheiten zu erwarten sind. Das ist auch ein Grund, weswegen Minitabletten häufig wesentlich geringere Mengen Überzugsmaterial benötigen, um einen gleichmäßigen Überzug zu erhalten [Munday, 1994, 60] [Munday und Fassihi, 1989, 61].

Auch die einheitliche Größe, die niedrige Porosität und die hohe erzielbare Festigkeit sind ein Vorteil gegenüber den Pellets. Die Dosiergenauigkeit, in diesem Fall die Abweichung der Ist- von der Sollmasse, ist zwar bei „multiple-unit dosage forms“ kein entscheidendes Kriterium, doch zeigt auch hier die Minitablette deutliche Vorteile gegenüber den Pellets, da letztere immer einer Korngrößenverteilung unterliegen.

Ein weiterer Vorteil besteht in der Herstellung der Minitabletten über den Weg der Direkttablettierung. Der Hersteller benötigt lediglich eine Rundläufer-tablettiermaschine und ein entsprechendes Mehrfachwerkzeug, um die Minitabletten herzustellen. Pellets hingegen werden in der Regel durch Befeuchtung der zu pelletierenden Masse mit nachfolgender Extrusion und Sphäronisation der Extrudate hergestellt. Diese stellen zusätzliche Prozessschritte dar, die nicht nur technologisch aufwendig sind, sondern auch zur Verteuerung des Prozesses beitragen [Pich und

---

Moest, 1989, 68]. Befeuchtet wird meist mit Wasser oder wässrigen Polymerlösungen, was bei hydrolyseempfindlichen Stoffen zu einer Verminderung der Stabilität des Wirkstoffes führen kann.

Natürlich hat die Direkttablettierung auch einige Nachteile. Flemming und Mielck [1996, 27] weisen auf die Notwendigkeit einer genügend guten Fließfähigkeit der verwendeten Materialien hin. Die Fließfähigkeit der zu tablettierenden Stoffe spielt ohnehin im Zuge der Massenproduktion von Tabletten eine immer größere Rolle, da von einer Produktionsmaschine meist mehrere tausend Tabletten in der Minute hergestellt werden. Eine Granulierung ist oft ausgeschlossen, da das Granulat sowohl fein genug sein als auch eine reproduzierbare Partikelgrößenverteilung besitzen muß. Deswegen wird auf Hilfsstoffe zurückgegriffen, die selbst ein sehr gutes Fließverhalten aufweisen. Gute Beispiele sind hierfür die sprühgetrockneten Lactosen, welche durch herausragende Fließeigenschaften bei relativ kleinen Korngrößen auffallen.

Weitere Schwierigkeiten sind durch die Verwendung der speziellen Tablettierwerkzeuge zu vermuten. Aufgrund der sehr kleinen Stempel ist es nötig eine Vielzahl von Stempeln auf einem Stempelhalter anzubringen, um die Produktionsgeschwindigkeit zu erhöhen. Dies wiederum führt zu einer verstärkten Reibung wegen der größeren Kontaktfläche der Stempel zu den Matrizen und es kommt in der Folge zu einer relativ starken Abnutzung des Preßwerkzeugs. Diese Abnutzung kann sich durch eine ungenaue Stempelführung der Maschine weiter verschlimmern [Pich und Moest, 1989, 68], weswegen ein präziser Einbau der Stempel von großer Wichtigkeit ist.

Von Saettone et al. [1990, 73] wird in einer Abhandlung versucht, Minitabletten als ophthalmologische Inserte zu verwenden. Des Weiteren finden die Minitabletten als Matrixminitabletten Verwendung. In einer Arbeit von de Brabander et al. [2000, 15] wird der Vorteil der Minitabletten vor allem in der besseren Übertragbarkeit von

---

Laborversuchen auf den Produktionsmaßstab gesehen. Hier sind die Pellets im Nachteil, da zwischen einem Laborextruder und den entsprechenden Anlagen in der Produktion sicherlich weit größere Unterschiede bestehen als zwischen Forschungstablettiermaschinen und den Tablettiermaschinen in der Produktion.

Neben den bereits genannten Vorteilen der Minitabletten gegenüber den Pellets gibt es darüber hinaus noch Eigenschaften, die eine Produktion von Minitabletten sinnvoll erscheinen lassen. In einem Patent der Firma Nordmark [Pich und Moest, 1989, 68] wird beispielsweise darauf hingewiesen, daß eine dort entwickelte Pankreatinmischung wohl zur Minitablette zu tablettieren ist, nicht jedoch zu einer Tablette von 10 mm Durchmesser. Das läßt auf einen anderen Verdichtungsverlauf bei der Minitablettierung gegenüber einer normalen Tablettierung schließen. Diese Untersuchungsergebnisse können durch die Abhandlung von Lennartz [1998, 50] weiter manifestiert werden. In der Arbeit wird die schlecht zu tablettierende Substanz Paracetamol getestet. Lennartz kommt zu dem Ergebnis, daß sich Paracetamol in sehr hohen Konzentrationen zu Minitabletten tablettieren läßt, wohingegen Versuche, dies mit großen Tabletten zu wiederholen, scheitern. Die Ursache des Verhaltens wird von Lennartz in einer stark reduzierten Deckelneigung gesehen. Interessant ist, daß dies trotz einer erhöhten elastischen Rückdehnung der Minitabletten gegenüber den größeren Tabletten geschieht. Vermutlich ist für die trotzdem gesunkene Deckelneigung eine gleichzeitige Steigerung der Bindungskräfte verantwortlich. Die Eigenschaft, schlecht zu tablettierende Güter besser tablettieren zu können, ist offenbar einer der deutlichen Vorteile der Minitabletten gegenüber herkömmlichen Tabletten.

Es gibt in der bisherigen Forschung einige Untersuchungen, die diese Ergebnisse unterstreichen. Hüttenrauch und Jacob [1982, 37] zeigen in ihren Ausführungen, daß gemäß der Aktivierungstheorie die mechanische Aktivierung bei kleineren Tabletten größer ist und zu einer höheren Festigkeit der Komprimat führt.

---

Lammens et al. [1980, 49] untersuchen vor allem die auftretenden Kräfte bei der Tablettierung. Sie zeigen, daß der Druck, welcher benötigt wird, um einen bestimmten Verdichtungsgrad zu erhalten, mit steigendem Tablettendurchmesser abnimmt. Allerdings gilt dies in den Untersuchungen nur für den Oberstempeldruck. Der Unterstempeldruck scheint unabhängig vom Tablettendurchmesser zu sein.

In der Arbeit von Kennerley et al. [1977, 43] zeigt sich, daß der mittlere Bruchstreß mit abnehmendem Tablettendurchmesser ebenfalls abnimmt. Diese Untersuchungen werden an biplanen Tabletten durchgeführt, die ein identisches Verhältnis von Durchmesser zu Höhe besitzen. Darüber hinaus sind die Untersuchungen von Kennerley et al. an Tabletten gemacht worden, deren Durchmesser wesentlich größer als 5 mm ist.

Flemming [1998, 26] hingegen stellt fest, daß mit abnehmendem Tablettendurchmesser von 5 mm bis 1,5 mm bei gewölbten Tabletten die Festigkeit ansteigt. Dies führt er auf eine möglicherweise homogenere Druckverteilung innerhalb der Tablette zurück. Jedoch ändert sich in seinen Versuchen das Verhältnis Durchmesser zu Höhe mit dem Tablettendurchmesser.

Lennartz [1998, 50] untersucht ebenfalls das Bruchverhalten von bikonvexen Minitabletten im Bereich von 5 mm bis 1,5 mm. Allerdings ist bei den Untersuchungen das Höhe zu Durchmesser Verhältnis für alle Minitabletten konstant. Hier ändert sich die tensile strength mit abnehmendem Durchmesser nicht signifikant.

Tatsächlich liegen derzeit lediglich die Untersuchungen von Flemming und Lennartz zum Tablettierverhalten und der mechanischen Festigkeit von Minitabletten vor, weswegen dieses Themengebiet auch noch einige Fragen offen läßt.

---

## **1.2 Aufgabenstellung**

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Eigenschaften der Minitabletten näher zu untersuchen, wobei ein Fokus auf die strukturellen Unterschiede der Tabletten gelegt wird.

Die innere Struktur der Tabletten ist letztlich wohl für die herausragenden Tablettiereigenschaften der Minitabletten verantwortlich. Hierfür werden zur Untersuchung neben den klassischen Methoden der Technologie auch weitere Methoden der Materialforschung herangezogen, wie zum Beispiel die Quecksilberdruckporosimetrie und die Gassorptionsmethode. Auch die Rasterelektronenmikroskopie kann weiteren Aufschluß über die Struktur von Tabletten geben.

Darüber hinaus soll diese Arbeit weitere Daten zur Minitablettierung liefern, da die Datenlage auf diesem Sektor noch immer nicht befriedigend ist. Insbesondere die planen Minitabletten werden in den bisherigen Arbeiten noch gar nicht untersucht.

---

## 2 Allgemeiner Teil

### 2.1 Das Tablettieren

Der Begriff des Tablettierens wird in aller Regel auf den Verdichtungsprozess zur Herstellung einer Tablette bezogen. Er beruht auf der Komprimierung eines pulverförmigen Haufwerkes zwischen einem Ober- und einem Unterstempel. Hierbei wird das Haufwerk derart verformt, so daß es schließlich zu einer Tablette mit nur geringer Restporosität verdichtet wird. Die Tablettierung erfolgt hierbei mit einer dafür entwickelten Maschine, die erstmalig 1843 von Brockedon [10] in einem Patent erwähnt wird. Der Vorgang der Verdichtung wird ausführlich von vielen Autoren behandelt, wie zum Beispiel von Duberg und Nyström [1982, 19], Hiestand et al. [1977, 35] und Nyström und Alderborn [1993, 65].

Der Verdichtungsprozess läßt sich in mehrere Phasen unterteilen, wobei diese stringente Aufteilung in die Phasen stets fraglich ist aber der Erklärung des Vorganges durchaus nützt. Zunächst findet eine Volumenreduktion durch Verschiebung der Pulverpartikel im Haufwerk statt. Die Matrize erfährt eine Kraft aus der Umsetzung einer axialen in eine radiale Spannung, die durch die Pulverpartikel auf die Matrizenwand übertragen wird. Das bedeutet aber für die einzelnen Partikel im Mittel nur eine geringe Druckbelastung. Erst wenn eine dichte Packung erreicht ist und die Partikel sich nicht mehr gegeneinander verschieben lassen, kommt es zu einer elastischen Verformung. Von diesem Punkt an treten meßbare Kräfte an Ober- und Unterstempel auf, die eigentliche Tablettierung beginnt.

Mit zunehmender Verdichtung wird eine weitere elastische Verformung der einzelnen Partikel kaum noch möglich sein. Die Partikel müssen nun entweder irreversibel plastisch verformt werden oder es kommt zum spröden Bruch einzelner Partikel. In der

---

Folge verformen sich die durch Bruch neu entstandenen Partikel weiter oder es kommt zu Folgebrüchen. Welche Art der Verformung, ob elastische, plastische oder sprödebrüchige stattfindet, hängt von der Verformungscharakteristik des Materials ab. Aber auch die Geschwindigkeit der Verdichtung kann entscheidenden Einfluß haben, da die plastische Verformung eine zeitabhängige Komponente enthält [David und Augsburg, 1977, 14].

Die Verformungen der Partikel führen zu einer Vergrößerung der Kontaktflächen der Partikel. Die Kontaktflächen wiederum sind verantwortlich für die Ausbildung von Bindungen, wie zum Beispiel durch van der Waals Kräfte, welche von Luangtananan und Fell [1990, 52] als die Hauptkomponente der Bindung in der Tablette benannt werden, beziehungsweise Lifshitz-van der Waals Kräfte wie von Podczek [1998, 69] erläutert.

Nach der Entlastung des Komprimats vollzieht sich eine elastische Rückdehnung. Allerdings erfahren nur solche Partikel eine elastische Rückdehnung, die nicht durch umgebende Partikel an der Rückdehnung gehindert werden. Die an der Rückdehnung behinderten Partikel bewirken in der Tablette eine Restspannung, die auch nach Vollendung in der Tablette verbleibt. Diese Spannung wirkt den Bindungskräften entgegen und mindert die mechanische Stabilität der Tablette.

Durch die örtlich unterschiedlichen Spannungen in dem Material resultiert auch ein unterschiedlicher Druck. Daraus resultiert, daß auch eine Variation der Dichte innerhalb der Tablette vorkommt. Die Arbeit von Train [1956, 80] weist erstmals auf unterschiedliche Dichtebereiche innerhalb einer Tablette hin.

---

## 2.2 Die Struktur von Tabletten

Untersuchungen zur Struktur von sogenannten Preßlingen werden erstmals im Bereich der Metallurgie angestellt. Auch in neueren Untersuchungen kommen interessante Ansätze aus dem Bereich der Materialforschung. So werden durch Trockenpressung hergestellte Keramiken von Mücke et al. [1998, 58] mittels 3D-Röntgentomographie auf ihre Porenverteilung hin untersucht. Die Röntgentomographie ist eines der wenigen zerstörungsfreien Prüfverfahren in der Materialforschung. Leider sind diese Verfahren nicht ohne weiteres auf den pharmazeutischen Bereich zu übertragen, da Tabletten als sehr stark verdichtete und heterogen aufgebaute Komprimata gelten müssen im Vergleich zu den hier untersuchten Keramiken. Des Weiteren sind die von Mücke et al. untersuchten Keramiken mit einem Durchmesser von 18 mm recht groß im Gegensatz zu herkömmlichen Tabletten. Trotz dieser Schwierigkeiten wird auch im Bereich Pharmazie die Strukturaufklärung der Tabletten vorangetrieben.

Wie bereits im Kapitel 2.1 erwähnt, bringt Train den Gedanken der Strukturaufklärung von Tabletten in den Bereich der Pharmazie ein. Er untersucht Komprimata aus Magnesiumcarbonatschichten, durch deren Verschiebung er Aufschlüsse über die Druckverteilung in der Tablette gewinnt.

Aber auch in der Folge untersuchen zahlreiche Autoren in der Pharmazie die Struktur von Tabletten mit dem Ziel, durch dieses Wissen die Entwicklung von festen Arzneiformen zu vereinfachen. Es werden verschiedene Möglichkeiten geprüft, die Druckunterschiede innerhalb der Tabletten zu untersuchen. So bestimmen Hüttenrauch et al. [1976, 38 und 1982, 37] die Dichteverteilung in der Tablette über die Änderung der Kristallinität einiger ausgewählter Bruchstücke der Tablette. Hierzu verwenden sie das Suspensionsschwebverfahren nach Steurer und Katheder [1949, 78] zur Bestimmung der Dichte von mikrokristallinen Cellulosen, welches auch von Hüttenrauch und Keiner [1976, 39] näher beschrieben wird. Sie stellen fest, daß bei

---

einer Variation des Wölbungsradius der Tablette, die Tablette mit mittlerer Wölbung eine sehr gleichmäßige Druckbelastung erfährt. Des weiteren finden Hüttenrauch und Jacob [1982, 37], daß die Druckwirkung an der Ober- und Unterseite der Tablette mit abnehmendem Tablettendurchmesser zunimmt, wobei gleichzeitig die Differenz der Druckwirkung zwischen Ober- und Unterseite größer wird.

Bei den Versuchen von Filbry und Mielck [1985, 25] werden in ähnlicher Weise kleine Volumenanteile aus der Tablette herauspräpariert und die Enzymaktivität eines druckempfindlichen Enzyms, in diesem Fall Chymotrypsin, bestimmt. Somit wird auch hier eine zerstörende Prüfung angewendet. Die Tabletten sind mit 18 mm Durchmesser recht groß, damit eine Präparation an vorher definierten Punkten gelingen kann. Auch in diesem Zusammenhang stehen neuere Untersuchungen von Nürnberg und Scheler [2000, 63 und 2000, 64]. Sie untersuchen die Druckempfindlichkeit digestiver Enzyme wie Amylase und Lipase und stellen eine Braunfärbung der Enzyme in den Tabletten mit steigender Preßkraft fest. Sie erkennen eine druckabhängige Veränderung vor allem am oberen Tablettensteg. Dies verwundert nicht, da bei einer Exzenterpressung in aller Regel eine ungleiche Druckverteilung zwischen Oberstempel- und Unterstempelseite beobachtet wird.

Sixsmith et al. [1981, 75] betrachten ähnlich wie Train die Verschiebung von gefärbten Schichten, wobei in ihrer Arbeit die Stempelgeometrie variiert wird. Als Ergebnis läßt sich feststellen, daß sowohl radiale als auch axiale Bewegungen im Pulverbett von der Stempelgeometrie beeinflußt werden, wobei das Ausmaß dieser Bewegung vom Grad der Wölbung der Stempel abhängig ist. Weiter wird von ihnen auch der Einfluß des Schmiermittels auf die Verformungen innerhalb der Tablette untersucht.

Andere Autoren versuchen, über die Bestimmung von Oberflächenhärten von Tabletten Aussagen über die unterschiedlich aufgetretenen Kräfte bei der Tablettierung zu treffen. Von Aulton et al. [1975, 4 und 1981, 3] wird die Brinellhärte

---

untersucht, wobei als Variable nicht nur der Druck, sondern auch unterschiedliche Stempelwölbungen betrachtet werden. Zu der Bestimmung von Brinellhärten haben sich auch Jetzer und Leunberger [1984, 40] geäußert, wobei hier die Brinellhärte und die Bruchfestigkeit in Abhängigkeit vom Preßdruck behandelt werden. Mit diesen Parametern soll die Deckeltendenz von Tabletten beschrieben werden.

Im Gegensatz zur Brinellhärtebestimmung ist bei der Vickershärtebestimmung auch der Mikrohärtetest möglich. Studien mit dieser Meßmethode werden von Perales et al. [1994, 67] veröffentlicht. Hierbei geht es um die Aufklärung der Verdichtungsmechanismen bei der Tablettierung. Interessant sind auch die Untersuchungen von Wenzel und Podczeck [1988, 84], die einen Vergleich der Anwendbarkeit von Brinell- und Vickershärte auf Strukturuntersuchung und Charakterisierung von Tabletten anstellen. Hierbei wird die Aussagekraft der Vickershärteuntersuchungen in Frage gestellt, da ein großer Einfluß der Korngröße des Ursprungsmaterials auf die gemessenen Werte zu erkennen ist. Ein grundlegender Nachteil der Bestimmung der Oberflächenhärte liegt darin, daß wirklich nur an der Oberfläche gemessen wird und keine Angaben über die Druckverteilung im Inneren der Tablette möglich sind.

Weitere Ansätze zur Bestimmung der inneren Struktur der Tabletten werden mit Hilfe der Röntgenstrahlung durchgeführt. MacLeod und Marshall [1977, 55] tablettieren Urandioxid zu Komprimaten, die sie danach zu feinen Scheiben präparieren und auf einen Röntgenfilm legen, welcher die  $\beta$ -Strahlung des Urandioxids detektiert. Allerdings bringt die Präparation dieser keramischen Komprimat Probleme mit sich, da nicht sicher davon auszugehen ist, daß es bei der Präparation nicht zu Verschiebungen in der Tablette kommt.

Eine weitere Methode, Strahlung zur Detektion von Dichteunterschieden zu nutzen, wird von Newton et al. [1985, 13; 1983, 88 und 1982, 87] gezeigt. Hierbei werden die Dichteunterschiede in Pulverbetten vor der Tablettierung und später auch in einem Komprimat über die Abschwächung von  $\gamma$ -Strahlung detektiert.

---

In frühen Untersuchungen wird von Kuno und Kuri [1983, 48] die Möglichkeit genutzt, über Verfärbungen von Druckdetectionspapier die Druckverteilung an der Tablettenunterseite während einer Tablettierung zu untersuchen. Leider ist der Fehler der Messung mit diesen Platten mit etwa 10 % recht hoch. Dieser Nachteil wird nach Meinung der Autoren allerdings durch die Einfachheit der Messung und der damit verbundenen schnellen Anhäufung vieler Messungen kompensiert.

Einen gänzlich anderen Ansatz liefert Beissenhirtz [1974, 6] durch die Untersuchung der Leitfähigkeit während der Tablettierung. Zunächst werden von ihm Mischungen herkömmlicher pharmazeutischer Pulver mit dem leitfähigen Mangandioxid hergestellt. Über die Messung der Leitfähigkeit kommt er zu einer berechneten substanzspezifischen Größe, mit deren Hilfe er eine Aussage über die Verformungscharakteristik des Materials treffen kann.

Auch Bauer kann in ihrer Arbeit [1990, 5] einen weiteren Beitrag zur Strukturaufklärung von Tabletten liefern. Um Aufschluß über die Verformungseigenschaften kristalliner Bereiche in der Tablette zu bekommen, wird die röntgenografische Analyse mit dem Zählrohr-Texturgoniometer verwendet. Die Experimente zeigen eine Abhängigkeit des Ordnungsgrades von der Preßgeschwindigkeit bei der Tablettierung. Einschränkend ist hierzu zu sagen, daß die Eindringtiefe der Röntgenstrahlen nur sehr gering ist, weswegen die Aussagen überwiegend die Oberfläche der Tabletten betreffen. Als mögliche Weiterentwicklung wird von der Autorin eine ähnliche Untersuchung mit Neutronenstrahlung aufgezeigt, da diese tiefer in die Tablette eindringen kann.

---

Neue Untersuchungen werden mit der confocalen Laser-Scanning-Mikroskopie von Guo et al. [1999, 29] durchgeführt. Mit dieser Methode soll die Partikeldeformation gemessen werden, welche die Tabletten bei der Tablettierung erfahren haben. Als Modellstoff wird Riboflavin in die Tablette eingearbeitet und die Deformation der Riboflavinpartikel über die Lasermikroskopie sichtbar gemacht. Einer der Vorteile dieser Methode liegt in der nicht zerstörenden Untersuchung der Tabletten. Allerdings läßt sich mit dem Lasermikroskop nicht tiefer als 15 bis 30 µm in die Tablette eindringen, so daß die Untersuchungen eher das Verhalten der Riboflavinpartikel an der Oberfläche der Tablette wiedergeben.

Allen diesen Arbeiten ist gemein, daß Tabletten von wenigstens 10 mm Durchmesser untersucht werden. Tabletten von 3 mm Durchmesser und weniger können bei den meisten dieser Verfahren wegen der geringen Dimensionen große Probleme erzeugen. Bei den meisten der genannten Verfahren ist ohnehin eine Präparation der Tabletten erforderlich, was bei kleinen Tabletten nur sehr schwierig zu bewerkstelligen ist. Für die Strukturuntersuchungen an kleinen Tabletten verbleiben derzeit die eingeführten Methoden der Technologie, bei denen Rückschlüsse auf die Porenstruktur der Tablette meist nur indirekt gemacht werden können. Aber auch die Tablettierdaten selber geben Hinweise auf die in der Tablette vermuteten Strukturen.

### **2.3 Weitere Methoden zur Untersuchung von Tabletten**

Neben den direkten Methoden zur Untersuchung der Struktur von Tabletten gibt es einige weitere Möglichkeiten, Aufschluß über die Eigenschaften von Tabletten und somit auch über deren Aufbau zu bekommen.

---

### 2.3.1 Mechanische Festigkeit

Die Ermittlung der Tablettenfestigkeit geschieht in der Regel durch die Messung der Bruchfestigkeit. Hierfür wird die Tablette einer diametralen Belastung ausgesetzt. Die maximale Kraft, bei der die Tablette zerbricht, wird meist als Maß für die Tablettenfestigkeit verwendet.

Allerdings sind bei vergleichenden Untersuchungen die Dimensionen der Tabletten zu berücksichtigen. Eine von Fell und Newton [1970, 23] zu diesem Zweck eingeführte Gleichung (Gl.1) bezieht Höhe und Durchmesser mit ein und erzeugt einen vergleichenden Wert, „maximum tensile strength“ genannt. Die Untersuchungen werden an biplanen Tabletten unterschiedlicher Größen durchgeführt.

$$\sigma_0 = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot h \cdot d} \quad (\text{Gleichung 1})$$

$\sigma_0$  : maximum tensile strength

F : Druckfestigkeit

h : Höhe der Tablette

d : Durchmesser der Tablette

Die Anwendbarkeit dieser Gleichung wird von Fell und Newton an Lactosen untersucht, für welche die genannte Gleichung gut verwendet werden kann. Allerdings geht die Gleichung von einer Zugbelastung der Tablette aus, welche durch Flächenbelastung und nicht durch Linienbelastung erzeugt wird. Des Weiteren ist die Bruchart von entscheidender Wichtigkeit für die Anwendung der Gleichung 1. In einer späteren Abhandlung zeigen Newton et al. [1971, 62], daß nur ein Bruch, welcher die Tablette in zwei gleich große Teile teilt, für die weiteren Untersuchungen verwendet werden kann, da alle anderen Brucharten zu großen Schwankungen der Werte der

---

Bruchfestigkeit selbst führen. Weiterhin treffen sie die Aussage, daß die tensile strength ein Parameter ist, mit welchem sich Tabletten unterschiedlicher Durchmesser durchaus vergleichend charakterisieren lassen.

### 2.3.2 Quecksilberdruckporosimetrie

Eine Möglichkeit, die Porosität von Festkörpern zu bestimmen, ist die Quecksilberdruckporosimetrie. Hierbei wird Quecksilber in die Poren einer Tablette gedrückt und so das Volumen der Poren bestimmt. Durch die hohe Oberflächenspannung des Quecksilbers wird das zu untersuchende Material nur unter Druckanwendung von Quecksilber benetzt und nach erheblicher Drucksteigerung erfolgt auch ein Auffüllen der Poren. Der hierfür benötigte Druck ist der Porengröße umgekehrt proportional. Den physikalischen Zusammenhang legt Washburn [1921, 83] in Gleichung 2 dar.

$$P = \frac{-2 \cdot \gamma \cdot \cos \Theta}{r} \quad (\text{Gleichung 2})$$

P : Druck

$\gamma$  : Oberflächenspannung der Flüssigkeit (hier Quecksilber)

$\Theta$  : Benetzungswinkel

r : Porenradius

Der Wert für den Benetzungswinkel wird üblicherweise auf 140° gesetzt. Dieser Wert leitet sich aus der DIN 66133 [1996, 16] ab. In der DIN-Vorschrift wird der Wert 140° vorgegeben, wenn keine Benetzungswinkel gemessen werden kann und es sich um vergleichende Messungen handelt. Die tatsächliche Bestimmung ist für pharmazeutische Materialien sehr aufwendig. Zudem wird der Benetzungswinkel als

---

größter Fehler bei der Ermittlung tatsächlicher Porendurchmesser angesehen, da keineswegs von einem konstanten Kontaktwinkel ausgegangen werden kann über die ganze Oberfläche der Probe. An der Oberfläche und im Inneren einer Probe werden stark unterschiedliche Kontaktwinkel vermutet [Allen, 1997, 2].

Zahlreiche Autoren versuchen mit dieser Methode die Mikrostruktur der Tablette zu erhellen. So stellen Selkirk und Ganderton [1970, 74] Porositätsuntersuchungen mit Tabletten aus granulierten und nicht granulierten Lactosen und Saccharosen an. Sie finden einen Zusammenhang zwischen der Korngröße des Granulats und der später in der Tablette entdeckten Porengrößenverteilung.

Leuenberger et al. [1989, 51] untersuchen Tabletten aus verschiedenen Lactosen. Sie betrachten hierbei aber den Zusammenhang zwischen der inneren Oberfläche von Tabletten und der Bruchfestigkeit, die in dieser Arbeit bereits in Kapitel 2.3.1 besprochen wird. Die innere Oberfläche der Tabletten bestimmen sie mit Hilfe der Quecksilberdruckporosimetrie und der in Kapitel 2.3.3 näher erläuterten Gasadsorption. Die Ergebnisse zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen den Bruchfestigkeiten der spröden Lactosetabletten und der inneren Oberfläche der Tabletten. Jedoch läßt sich dieses Ergebnis im Versuch nicht auf die amorphe, sprühgetrocknete Lactose übertragen.

### **2.3.3 Gasadsorptions- und Gaspermeationsuntersuchungen**

Zur Bestimmung der inneren Oberfläche von Feststoffen werden auch weitere Verfahren, wie z.B. die Gasadsorption, verwendet. Die Gasadsorption basiert auf der Tatsache, daß sich Atome oder Moleküle eines Gases an den aktiven Stellen eines Feststoffes durch van der Waals Kräfte reversibel adsorbieren. Dabei wird mit steigendem Druck zunächst eine monomolekulare Schicht und anschließend eine

---

Multimolekularschicht ausgebildet, wobei dieses Bild einer idealisierten Vorstellung entspricht. Tatsächlich ist die Wirklichkeit bei der Adsorption von Gasen nicht ganz so wie geschildert, lässt sich aber durch eine solche Vereinfachung hinreichend gut beschreiben. Untersuchungen über die Beziehung von Gasdruck und der an der Oberfläche sorbierten Gasmenge haben Brunnauer, Emmet und Teller durchgeführt. Aus diesen Untersuchungen resultiert die BET-Gleichung (Gl.3), mit deren Hilfe sich Rückschlüsse auf die in der Probe vorhandene Oberfläche ziehen lassen.

$$y = \frac{y_m \cdot b \cdot p}{\left(1 + b \cdot p - \frac{p}{p_0}\right) \cdot \left(1 - \frac{p}{p_0}\right)} \quad (\text{Gleichung 3})$$

p : Druck

p<sub>0</sub> : Sättigungsdampfdruck

y : adsorbierte Gasmenge

y<sub>m</sub> : maximal adsorbierte Gasmenge

b : Konstante

Die Gasadsorptionsmethode zeichnet sich im Gegensatz zur Quecksilberdruckporosimetrie durch die Detektion kleinerer Poren aus, wie in Abbildung 1 gezeigt wird. Auch wird durch die Gasadsorptionsmethode die Probe nicht nachhaltig zerstört, wie es bei der Quecksilberdruckporosimetrie der Fall ist.

---

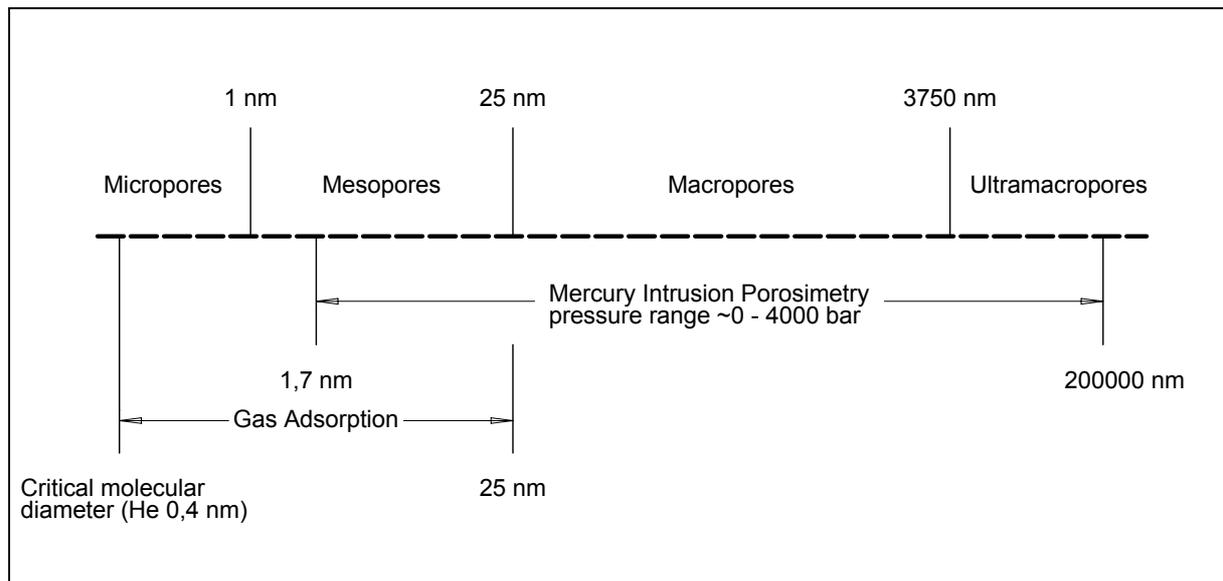


Abbildung 1: Porenbereiche für Gassorption bzw. Quecksilberdruckporosimetrie [Rehfeld, 1998, 71]

In den pharmazeutischen Untersuchungen spielt die Gasadsorption eine Rolle bei der Oberflächenbestimmung von Pulvern. Aber auch die Bestimmung der spezifischen Oberfläche von Tabletten kann mit Hilfe der Gasadsorption erfolgen. Bedenkenswert ist, daß beispielsweise in der Arbeit von Leuenberger et al. [1989, 51] die Größe der spezifischen Oberfläche von der Bestimmungsmethode abhängt. Tatsächlich wird bei den Untersuchungen mit Quecksilberdruckporosimetrie ein deutlich anderes Ergebnis erzielt als mit der Gasadsorption. Daraus läßt sich schließen, daß Ergebnisse, welche mit den beiden Methoden zustande gekommen sind, nicht untereinander verglichen werden sollten.

Alderborn et al. [1985, 1] haben ebenfalls die Gasadsorption zur Bestimmung der Tablettenoberfläche benutzt. Sie ermitteln den Zusammenhang zwischen Tablettierdruck und der spezifischen Oberfläche von Tablette. Die Ergebnisse zeigen einen Anstieg der gesamten Tablettenoberfläche mit steigendem Druck.

Neben der Gasadsorption wird in der Arbeit von Alderborn et al. auch mit der Gaspermeationsmethode die Tablettenoberfläche bestimmt. Hierbei wird die

Strömungsgeschwindigkeit der Luft durch eine komprimierte Pulvermasse bestimmt. Der Widerstand gegen diese Strömung ist abhängig von der Oberfläche der Probe. Grundlage für die Bestimmung der Oberfläche ist das Hagen-Poiseuillesche Gesetz, welches die Strömungsgeschwindigkeit in zylindrischen Poren beschreibt. Die volumenbezogene spezifische Oberfläche wird daraus folgend mit Hilfe der Carman-Kozeny-Gleichung (Gl. 4) berechnet.

$$O_v = \frac{k \cdot \varepsilon}{1 - \varepsilon} \cdot \sqrt{\frac{\varepsilon \cdot t}{\eta}} \quad (\text{Gleichung 4})$$

$O_v$  : spezifische Oberfläche

$\varepsilon$  : Porosität

$k$  : Konstante

$t$  : benötigte Zeit zum Durchströmen der Pulversäule

$\eta$  : dynamische Viskosität

Eine kritische Beurteilung der Permeationsmethode liefern unter anderem Büchi und Soliva [1982, 11]. Sie stellen fest, daß diese Methode für stark poröse Güter nicht sehr gut geeignet ist, da die Ermittlung der effektiven Porosität nicht ohne größeren Aufwand zu bewältigen ist. Dennoch ist die Bestimmung der Oberfläche von Tabletten recht gut möglich, da dort eine definierte Restporosität erzeugt werden kann, die zudem noch sehr gering ist und das Ergebnis nicht sehr stark verfälscht. Diese These unterstützt die Ergebnisse von Alderborn et al. [1985, 1], die eine recht gute Korrelation der Gasadsorptions- mit den Gaspermeationswerten ergeben.

## 2.4 Die Auswertung der Tablettierdaten

Bei der Tablettierung pharmazeutischer Haufwerke werden seit langem aus der Verdichtung resultierende Kräfte aufgezeichnet. Bereits Anfang der fünfziger Jahre hat

---

Brake [1951, 9] eine Tablettenpresse instrumentiert, um Kräfte beim Tablettiervorgang zu messen. Heutzutage wird bei der Tablettierung nicht nur die Kraft an Ober- und Unterstempel aufgenommen, sondern auch der Weg, den der Stempel während der Verdichtung zurücklegt. Aus den Daten der Kraft-Zeit- und Kraft-Weg-Messungen versuchen viele Autoren, Funktionen aufzustellen, die den Prozeß der Verdichtung beschreiben können. Abgeleitet von den Kraft-Zeit- und Kraft-Weg-Daten, ergeben sich Druck-Zeit-Verläufe (siehe Kap. 2.4.2) und Restporositäts- bzw. Dichtedaten (vergl. Kap. 2.4.1).

In der Zusammenfassung von Kawakita und Lüdde [1970, 42] werden verschiedene mathematische Versuche aufgezeigt, die Prozeßdaten der Tablettierung zu charakterisieren.

#### **2.4.1 Porositätsfunktion nach Heckel**

Die in der Pharmazie am häufigsten verwendete mathematische Beschreibung der Abnahme der Porosität bei der Tablettierung stammt von Heckel. Er nimmt an [1961, 32 und 1961, 33], daß die Porosität eines Haufwerkes bei der Verdichtung analog einer Funktion 1. Ordnung abnimmt, wie es in Gleichung 5 beschrieben wird.

$$-\frac{d\varepsilon}{dp} = k \cdot \varepsilon \qquad \text{(Gleichung 5)}$$

$\varepsilon$  : Porosität

$p$  : Druck

$k$  : Konstante

---

Heckel modifiziert seine Gleichung im folgenden zu Gleichung 6, wobei hier der Ordinatenabschnitt um den Summanden B korrigiert wird.

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = K_H \cdot p + \ln\left(\frac{1}{1-D_0}\right) + B \quad (\text{Gleichung 6})$$

D : relative Dichte des Haufwerkes während bzw. nach der Verdichtung

D<sub>0</sub> : relative Dichte des Haufwerkes vor der Verdichtung

K<sub>H</sub>, B : Konstanten

Um die Formel weiter zu vereinfachen, wird aus der Summe aus  $\ln\left(\frac{1}{1-D}\right)$  und B die neue Konstante A gebildet. ( Siehe Gl.7)

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = K_H \cdot p + A \quad (\text{Gleichung 7})$$

Tatsächlich läßt sich der Verdichtungsprozess in zwei aufeinander folgende Phasen unterteilen. Zunächst werden die Partikel untereinander verrückt und neu angeordnet, was in Abhängigkeit von Partikelform und Partikelgröße geschieht. Der zweite Bereich wird durch die Verformungseigenschaften des Materials gekennzeichnet. Hervorzuheben ist, daß die Heckelgleichung nur die Verdichtung des Pulvers, nicht jedoch die Bildung einer Tablette beschreibt.

Heckel prognostiziert einen Zusammenhang zwischen der Steigung des linearen Teils seiner Funktion, K<sub>H</sub>, und den Eigenschaften des tablettierte Materials. So soll zwischen K<sub>H</sub> und der Fließspannung σ folgender Zusammenhang bestehen (Gl.8).

$$K_H \cong \frac{1}{3\sigma} \quad (\text{Gleichung 8})$$


---

Die Abbildung 2 zeigt modellhaft, wie ein Heckeldiagramm üblicherweise aufgetragen wird. Dieser sogenannte Heckelplot beschreibt das Verdichtungsverhalten von Lactose-Monohydrat mit 5 mm Stempeln.

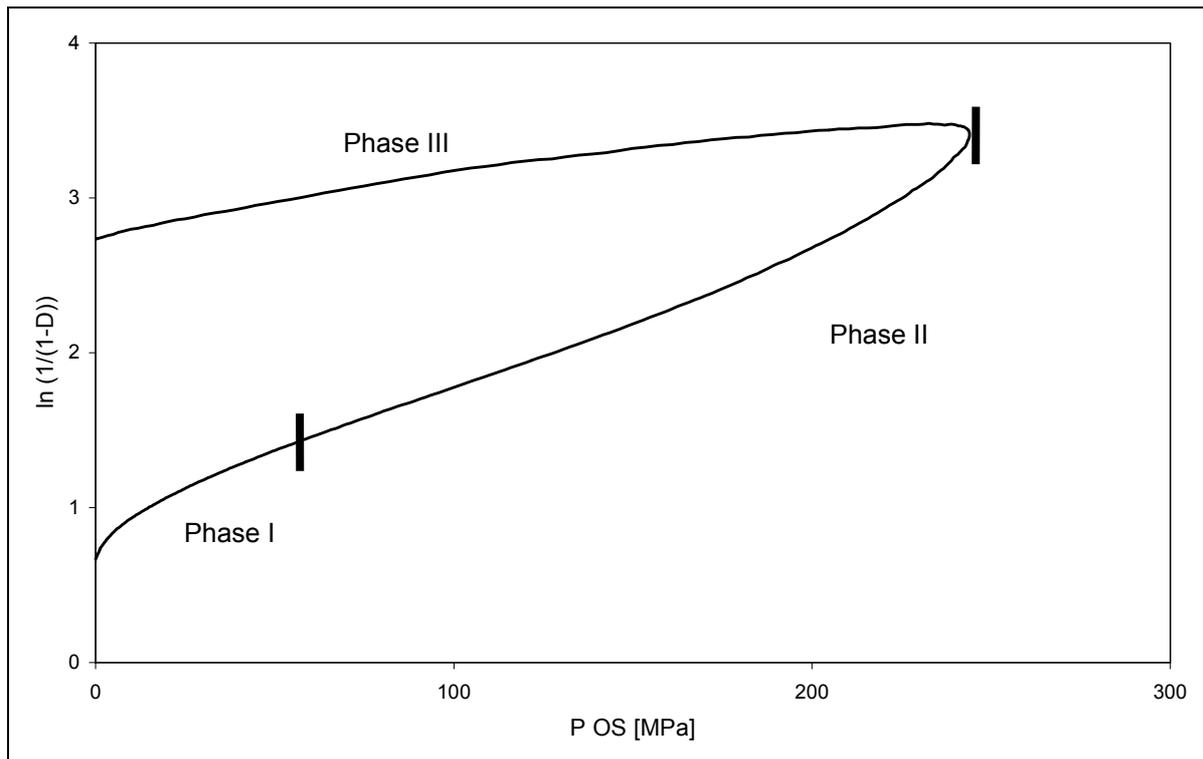


Abbildung 2: Heckeldiagramm, 5 mm Tabletten, Verdichtungsgrad: 0,97, Lactose-Monohydrat

Der Kompressionszyklus wird nach Duberg und Nyström [1986, 20] in drei Phasen eingeteilt, die in Abbildung 2 beschriftet sind. In der Phase I wird zunächst die Porosität minimiert, wobei hier die Fragmentierung der Partikel durch die Kurvenform erfaßt werden kann. Die Phase II findet bei höherem Druck statt. Hier ist die plastische bzw. elastische Verformung der dominierende Mechanismus. Die Phase III, also die Dekompression, deutet schließlich auf die elastische Rückdehnung der Tablette hin. Eine fast horizontal verlaufende Phase III indiziert ein Defizit an elastischer Rückdehnung. Die Ergebnisse von Duberg und Nyström zeigen, daß das Verdichtungsverhalten pharmazeutischer Hilfsstoffe mit Hilfe des Heckeldiagramms recht gut beschrieben werden kann.

Allerdings soll an dieser Stelle auch auf die Probleme der Heckelgleichung hingewiesen werden. Tatsächlich hinterfragt Sonnergaard [1999, 77] in seiner Arbeit den Wert der Aussagen aus den Heckelgleichungen. Er zeigt in seinen Versuchen eine starke Abhängigkeit der sogenannten Heckelparameter  $A$  und  $K_H$  von den experimentellen Bedingungen. Hiermit begründet er die starke Streuung der Werte für einige Hilfsstoffe, die in der Literatur mit der Heckelfunktion ausgewertet werden.

Die elastische Rückdehnung als weiteres wichtiges Charakteristikum bei einer Tablettierung wird von Paronen [1986, 66] untersucht, wobei dieser einen Vergleich der Heckelmethode unter Last und ohne Last anstellt. Dadurch erreicht er eine Unterscheidung der schnellen von der langsamen elastischen Rückdehnung.

#### **2.4.2 Modifizierte Weibullfunktion**

Neben der Interpretation von Kraft-Weg-Verläufen ist auch der Kraft-Zeit-Verlauf zur Klärung des Tablettierverhaltens pharmazeutischer Güter interessant, da die plastische Verformung eine zeitabhängige Komponente beinhaltet. Um diesen Kraft-Zeit- bzw. Druck-Zeit-Verlauf beschreiben zu können, nutzen Dietrich und Mielck [1984, 18] eine modifizierte Weibullfunktion. Die modifizierte Weibullfunktion wird an den an der Druckachse gespiegelten Druck-Zeit-Verlauf angepaßt und in folgender Form veröffentlicht (Gl. 9).

$$P(t) = \frac{\gamma}{\beta} \cdot \left(\frac{t}{\beta}\right)^{\gamma-a} \cdot e^{-\left(\frac{t}{\beta}\right)^{\gamma}} \quad (\text{Gleichung 9})$$

---

$P(t)$  : Druck zum Zeitpunkt  $t$

$\alpha, \beta, \gamma$  : Parameter

Hierbei ist der Parameter  $\beta$ , welcher die relative Lage des Druckmaximums innerhalb der Kontaktzeit des Oberstempels beschreibt, ein Maß für das elastische Verhalten des tablettierte Materials. Der Parameter  $\gamma$  hingegen bestimmt das Ausmaß der Kurvensymmetrie. Hohe  $\gamma$ -Werte stehen für großen Widerstand gegen die Verdichtung eines Materials.

Weiteren Modifikationen der Gleichung von Konkel und Mielck [1997, 45] ist es zu verdanken, daß auf die Spiegelung zu einem rechtssteilen Verlauf verzichtet werden kann. Weiterhin wird von ihnen auf den Parameter  $\alpha$  verzichtet, da dieser keine wesentlichen Fortschritte in der Anpassung bringt. Es verbleiben die Parameter  $\beta$  und  $\gamma$  für die Charakterisierung des Verlaufes.

$$P(t) = P_{OS,max} \cdot \left( \frac{t_{end} - t}{t_{end} - t_{max}} \right)^\gamma \cdot e^{\left( \frac{t_{end} - t}{t_{end} - t_{max}} \right)^\gamma} \quad (\text{Gleichung 10})$$

---

$$\beta = \frac{t_{\text{end}} - t_{\text{max}}}{t_{\text{end}} - t_{\text{anf}}} \cdot 100 \quad (\text{Gleichung 11})$$

$P_{\text{OS, max}}$  : Maximaldruck am Oberstempel

$t_{\text{anf}}$  : Zeit am Anfangspunkt der Kontaktzeit

$t_{\text{end}}$  : Zeit am Endpunkt der Kontaktzeit

$t_{\text{max}}$  : Zeit am Druckmaximum

Da die beiden Parameter  $\beta$  und  $\gamma$  gut zur Beurteilung der Verdichtungscharakteristik pharmazeutischer Hilfsstoffe verwendet werden können, hat Haaks [1988, 30] in ihrer Arbeit als Kombination beider Parameter die  $\beta/\gamma$ -Diagramme eingeführt.

Insgesamt lassen sich pharmazeutische Pulver mit Hilfe der modifizierten Weibullfunktion gut differenzieren. Hierzu werden von Krause [1991, 46] eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt. Er stellt fest, daß sich die Verformungsmechanismen von Hilfsstoffen gut mit den Parametern  $\beta$  und  $\gamma$  beschreiben lassen.

---

### 3 Materialien und Methoden

#### 3.1 Materialien

Folgende Materialien wurden verwendet:

- Flowlac<sup>®</sup> (Meggle GmbH, Wasserburg, Lot. No. A9384D832)
- Magnesiumstearat (Riedel-de Haën AG, Seelze, Lot. No. 92550)
- Aceton (Merck KGaA, Darmstadt, Lot.No. K26457614/918)
- Spherolac<sup>®</sup> 100 – Type EP D30 (Meggle GmbH, Wasserburg, Lot. No. 9833)

##### 3.1.1 Flowlac<sup>®</sup> – eine sprühgetrocknete Lactose

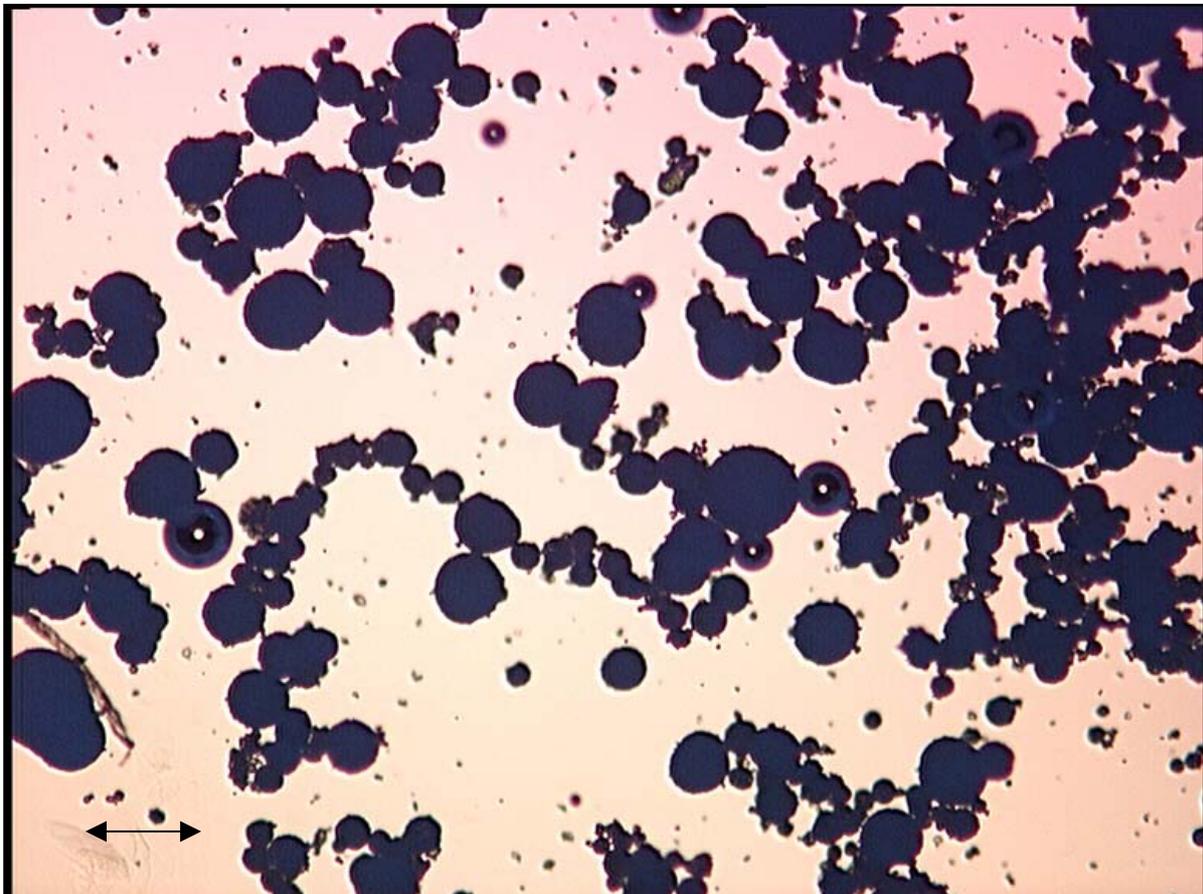
Als zu tablettierender Modellstoff wird ein sprühgetrocknetes  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat der Firma Meggle verwendet. Diese sprühgetrocknete Lactose zeichnet sich durch ihr hervorragendes Fließverhalten aus, welches Flemming [1998, 26] in seiner Arbeit bereits herausstellt. Die guten Fließeigenschaften resultieren unter anderem aus der kugelhähnlichen Partikelform. Die Abbildung 3 zeigt ein lichtmikroskopisches {25} Bild der Lactose. Die Aufnahme wird mit einer CCD-Kamera {1} durchgeführt und mit der entsprechenden Bildverarbeitungssoftware {S 4} weiter verarbeitet. Deutlich sind auf dem Bild die runden, sprühgetrockneten Lactosepartikel zu erkennen.

Ein weiterer Punkt für die Auswahl einer sprühgetrockneten Lactose sind ihre Tablettiereigenschaften. Einige Autoren haben sich in der Vergangenheit mit dem Thema beschäftigt [Bolhuis und Zuurman, 1995, 8; Maarschalk und Bolhuis, 1998, 82]. Vor allem Maarschalk und Bolhuis haben in ihrer Arbeit die

---

Tablettiereigenschaften der sprühgetrockneten Lactose untersucht. Herausragend ist die sehr hohe Festigkeit der Tabletten auch bei relativ niedrigen Stempeldrücken. Diese Tatsache unterscheidet die sprühgetrocknete von den übrigen Lactosen.

Die Partikelgröße hat keine Auswirkung auf die Tablettiereigenschaften, wie in der Arbeit von Wong und Pilpel [1990, 86] gezeigt wird. Sie ist bei stark plastisch verformbaren Materialien entscheidend und nicht bei den Lactosen, welche sich bei der Tablettierung durch ein hohes Maß an Fragmentierung auszeichnen.



*Abbildung 3: Lichtmikroskopische Aufnahme von Flowlac<sup>®</sup>. Der Balken entspricht 200  $\mu\text{m}$*

---

## 3.2 Methoden

### 3.2.1 Pulvertechnologische Untersuchungen

#### 3.2.1.1 Feststoffdichte

Zur Bestimmung der wahren Dichte von Flowlac<sup>®</sup> wird ein Gaspyknometer {38} benutzt. Für die Versuche werden zwei unterschiedlich konditionierte Lactosen verwendet. Zum einen Lactose, die über Phosphorpentoxid fünf Tage im Exsiccator getrocknet wird, und zum anderen Lactose, die fünf Tage in einem klimatisierten Raum bei 50% r. F. und 22°C gelagert wird. Diese Form der Untersuchung dient der Überprüfung, ob die Luftfeuchte einen Einfluß auf die mit dem Gaspyknometer festgestellten Dichte hat und wie stark dieser Effekt ist. Vor jeder Meßreihe wird das Gerät entsprechend der Bedienungsanleitung kalibriert. Jeweils drei Proben werden mit 10 bis 15 g genau eingewogen {3} und viermal mit dem Gaspyknometer vermessen.

#### 3.2.1.2 Bestimmung der Haufwerksdichte

Die Schütt- und Stampfdichte von Flowlac<sup>®</sup> werden mit einem Stampfvolumeter {37} gemäß den Vorschriften der Ph. Eur. [1997, 22] bestimmt.

Angegeben werden die Mittelwerte aus jeweils drei Proben. Aus der Stampf- und der Schüttdichte wird der Hausnerfaktor [Hausner, 1967, 31] mit Hilfe folgender Formel ermittelt (Gl. 12):

---

$$HF = \frac{\rho_{\text{Stampf}}}{\rho_{\text{Schütt}}} \quad (\text{Gleichung 12})$$

Des weiteren wird der Carr-Index [1965, 12] nach Gleichung 13 bestimmt.

$$C = \frac{(\rho_{\text{Stampf}} - \rho_{\text{Schütt}})}{\rho_{\text{Stampf}}} \cdot 100 \quad (\text{Gleichung 13})$$

Die beiden Faktoren dienen der Abschätzung der Fließfähigkeit der Lactose, wobei hierfür noch die Fließuntersuchungen aus Kapitel 3.2.1.3 hinzugezogen werden.

### 3.2.1.3 Fließeigenschaften

Die Fließeigenschaften der Lactose werden mit Hilfe eines Fließtrichters ermittelt. Der geometrische Aufbau dieses Fließtrichters ist bei Flemming [1998, 26] beschrieben. Die Auslaßöffnung ist mit einem variablen Ansatzstück versehen, wodurch der Ausflußdurchmesser zwischen 1 mm und 9 mm (Toleranz  $\pm 0,1$  mm) variiert werden kann. Die Einwaage sollte ca. 100 g betragen, so daß eine Fließzeit von mindestens 20 Sekunden resultiert. Mit einer Waage {32} werden die Gewichtsänderungen pro Zeit beim Ausfließen aus dem Trichter erfaßt und über eine RS 232-Schnittstelle an einen Personalcomputer {28} übertragen, wo sie mit der entsprechenden Software {S 2} ausgewertet werden.

Die Lactose wird vor den Messungen etwa eine Woche in einem klimatisierten Raum bei 22°C/50% r.F. konditioniert. Die Versuche werden ebenso in diesem klimatisierten Raum durchgeführt, wobei mit jedem Durchmesser acht wiederholende Messungen

---

durchgeführt und ausgewertet werden. Die mittlere Fließgeschwindigkeit resultiert aus den Mittelwerten der Einzelmessungen. (Ergebnisse siehe auch Tabelle 12, S.112)

#### **3.2.1.4 Partikelgrößenverteilung**

Zur Ermittlung der Partikelgrößenverteilung der verwendeten Flowlac<sup>®</sup> Charge wird zunächst eine klassische Siebanalyse durchgeführt. Hierfür werden 100 g Lactose genau abgewogen {32} und danach auf einen Analysensiebturm {2} mit Maschenweiten zwischen 0 und 315 µm gegeben und 10 Minuten mit einer Siebmaschine {19} bei einer Amplitude von ca. 1,5 mm klassiert. Die Versuche werden bei Raumtemperatur durchgeführt.

In einem weiteren Versuch wird mit einem Laser-Partikel-Sizer und einer Trockendispergiereinheit {20} die Partikelgrößenverteilung der Lactose bestimmt. Der Laser-Partikel-Sizer nutzt das physikalische Prinzip der Streuung elektromagnetischer Wellen zur Bestimmung der Partikelgrößenverteilung. Am Detektor des Gerätes werden die Beugungsringe der Partikel detektiert, wobei die Beugungsringe der kleinen Partikel einen größeren Beugungswinkel haben als die der großen Partikel. Die Eigenbewegung der Partikel wird hierbei über Fourier-Transformationslinsen eliminiert. Die Versuche werden im Anwendungslabor der Firma Fritsch durchgeführt.

Die Geräteeinstellungen für den Laser-Partikel-Sizer sind wie folgt:

- Messbereich: 2,09µm – 300,74µm
  - Messdauer: 5 Scans
  - Pumpe: 81 U/min
  - Rührer: 4 U/min
  - Berechnung: nach Fraunhofer
-

### 3.2.1.5 Dynamische Differential Kalorimetrie

Die Differential-Scanning-Calorimetry, kurz DSC, ist eine thermoanalytische Untersuchungsmethode. Sie dient in der Pharmazie zur Charakterisierung und Identifizierung von Stoffen. In der vorliegenden Arbeit soll die Identität und Reinheit der verwendeten Lactose mit dieser Methode untersucht werden.

Die zu untersuchende Substanz und eine Vergleichssubstanz werden einem Temperaturprogramm unterworfen. Gemessen wird die Differenz des Wärmestroms zu der Probe und der Referenz. Durch eine Integration über die Zeit erhält man die Enthalpieänderung der Probe [Martin et al., 1987, 56].

Zunächst wird die Anlage, bestehend aus DSC-Apparatur {8} und Personalcomputer {4} kalibriert. Hierfür wird über die Bestimmung der Schmelztemperatur von Indium und Blei eine Zellkonstante ermittelt, die in ein entsprechendes Auswerteprogramm {S 3} eingegeben wird. Die Kalibriermessung wird für 10 K/min und 20 K/min Aufheizgeschwindigkeit durchgeführt. Für diese beiden Bereiche ist die DSC-Apparatur dann kalibriert.

Die Einwaage sollte zwischen 10 und 15 mg liegen. Diese Menge wird in ein Aluminiumpfännchen {11} gefüllt und in einer Verschlußpresse mit einem Aluminiumdeckel {11} verschlossen, wobei kein Loch zur Entgasung in die Deckel gestoßen wird. Die Untersuchungen an der Lactose werden bei 10 K/min durchgeführt, wie in Kapitel 4.1.3 gezeigt.

---

### 3.2.1.6 Röntgendiffraktometrie

Die Röntgenbeugung dient im vorliegenden Fall dazu, den Grad der Kristallinität im Vergleich zu einer hochkristallinen Referenzprobe festzustellen [Maasz und Beyer, 1987, 53 und Kumar und Kothari, 1999, 47]. Hierfür werden Cu-K $\alpha$ -Strahler verwendet mit einer Wellenlänge von 0,15418 nm {35, 18, 14}, welche monochromatische Röntgenstrahlung abgeben [Skoog und Leary, 1996, 76].

Um einen Vergleich zu haben, wird im Versuch neben der verwendeten sprühgetrockneten Lactose eine hochkristalline Lactose (Spherolac<sup>®</sup>) verwendet. Die resultierenden Röntgendiffraktogramme werden auf das Vorhandensein eines amorphen Halos untersucht.

---

### 3.2.2 Tablettierung

#### 3.2.2.1 Tablettiermaschine und Tablettierwerkzeug

Als Tablettiermaschine dient bei den Versuchen eine Fette Hanseaten E XI {12}. Eingebaut werden in die Maschine Ober- und Unterstempel mehrfachwerkzeuge mit planen Stempeln {30}. Das Mehrfachwerkzeug wird in der Arbeit von Flemming [1998, 26; Fleming und Mielck, 1996, 27] ausführlich beschrieben.

Die verwendeten planen Stempel werden zunächst ausgemessen, damit keine Höhenunterschiede bei der Besetzung des Mehrfachstempelwerkzeuges zwischen den Stempeln vorkommen. Dieser Vorgang wird von Lennartz [1998, 50] schon beschrieben. Die Gefahr der Besetzung mit Stempeln unterschiedlicher Höhe liegt in einer ungleichmäßigen Befüllung der Matrizen mit dem Füllgut und daraus resultierend einer unzureichenden Dosiergenauigkeit. Das vorherige Ausmessen {9} und Zusammenstellen von Ober- und Unterstempelpaaren ergibt eine maximale Höhendifferenz von 5  $\mu\text{m}$ , wobei berücksichtigt werden muß, daß das verwendete Höhenmeßgerät selbst eine Ungenauigkeit von  $\pm 1 \mu\text{m}$  hat.

Um die erforderliche Dosiergenauigkeit zu erzielen, schlägt Lennartz weiterhin eine parallele Anordnung der Stempel vor. Diese Anordnung wird auch in der vorliegenden Arbeit verwendet und in Abbildung 4 bildhaft dargestellt.

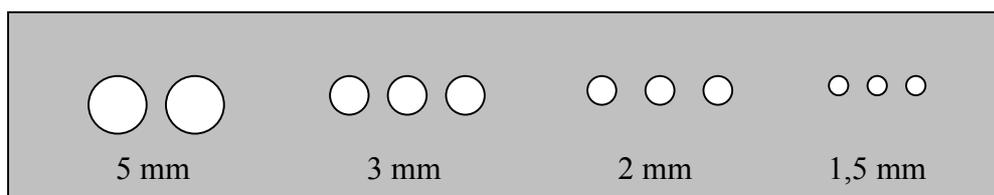


Abbildung 4: Stempelanordnung bei der Tablettierung

---

Außerdem soll durch eine niedrige Geschwindigkeit der Tablettiermaschine eine ausreichende Befüllung mit Pulver gewährleistet werden, da so der Füllschuh eine längere Zeit über der Matrize bleibt.

### **3.2.2.2 Datenaufnahme**

Die Instrumentierung einer Tablettenpresse wird im allgemeinen dazu verwendet, um eine konstante Tablettenqualität zu gewährleisten. Hier allerdings ist die Instrumentierung zur wissenschaftlichen Klärung einiger Verdichtungsphänomene gedacht und ist entsprechend aufgebaut.

Die Aufnahme der Kraft- und Wegdaten wird im folgenden Text schematisch dargestellt. Zunächst werden die Spannungssignale der Dehnmeßstreifen {26}, welche als Vollbrücken geschaltet sind, an den Verstärker {24} weitergeleitet. Dieser verstärkt die Signale und leitet sie auf eine 16 bit A/D-Wandlerkarte {23} weiter. Die digitalen Signale werden mit der Software Labview {S 5} in einem PC {29} aufbereitet, wobei die eigentliche Auswertung der Daten mit der Auswertsoftware Asyst {S 1} geschieht. Die Daten der Wegmeßeinrichtung {5} werden direkt in die A/D-Wandlerkarte geführt und von dort analog zu Kraftdaten weiterverarbeitet.

Die Aufnahmerate des Systems beträgt 1,5 kHz, wobei pro Messung 700 Messpunkte aufgenommen werden. Aus diesen Daten werden die Kräfte und die Wegdifferenz der Tablettierung berechnet. In die Berechnungen wird die Kalibrierfunktion sowohl für den Weg als auch für die Kräfte mit einbezogen.

---

### 3.2.2.3 Kraftkalibrierung und –messung

Um den Verlauf der Kräfte während der Tablettierung messen zu können, sind die Oberstempel- und Unterstempelhalter mit DMS ausgestattet. Diese DMS müssen vor den Tablettierversuchen kalibriert werden. Für die folgenden Tablettierversuche werden Kraftbereiche bis ca. 15 kN benötigt. Um einen ausreichend weiten Bereich kalibrieren zu können, werden zwei Kraftmeßdosen benutzt. Mit der ersten Kraftmeßdose (GTM-Kraftmeßdose) {16} wird der Bereich von 0 bis 6 kN kalibriert und mit der zweiten Kraftmeßdose (Burster-Kraftmeßdose) {17} der Bereich von 0 bis 15 kN.

Für eine solche Kalibrierung bietet sich die Methode nach Belda und Mielck [1998, 7] an, bei der die Kalibrierung quasistatisch durchgeführt wird. Für eine quasistatische Kalibrierung wird zunächst das Schwungrad an der Exzentertablettiermaschine durch einen Hebelarm ersetzt. Für die Kalibrierung des Oberstempelhalters wird die Kraftmeßdose auf den Unterstempelschaft montiert. Bei der Kalibrierung des Unterstempelhalters wird die Kraftmeßdose entsprechend am Oberstempelschaft montiert. Allerdings kann der Unterstempelhalter nicht direkt mit der Burster-Kraftmeßdose bis 15 kN kalibriert werden, da diese Kraftmeßdose nicht am Oberstempelhalter eingebaut werden kann. Aus diesem Grund wird der Unterstempelhalter für den Bereich bis 15 kN indirekt gegen den zuvor kalibrierten Oberstempelhalter kalibriert.

Um unnötigen Materialverschleiß durch Stahl auf Stahl Pressung bei den Messungen zu vermeiden, wird bei allen Versuchen zwischen die Kraftmeßdosen und die Stempelhalter jeweils ein Messingzylinder gesetzt. Die Datenaufnahme erfolgt wie in Kapitel 3.2.2.2 beschrieben.

---

Das Versuchsschema orientiert sich an der von Belda umgesetzten DIN 5130. Zunächst wird der Meßbereich mit zehn Meßpunkten gleichmäßig abgedeckt. Die unterschiedlichen Punkte werden mit dem Hebelarm angefahren, wobei darauf geachtet wird, daß die Belastung immer nur aus einer Richtung kommt. Das bedeutet, daß jeder Meßpunkt nur in der Abwärtsbewegung eingestellt wird. Zu Beginn einer jeden Messung wird dreimal hintereinander Vollast auf die Kraftmeßdose gegeben und danach etwa 10 Minuten gewartet. Danach wird der Nullpunkt neu justiert und eine neue Meßreihe gestartet.

Bei der Einstellung der Exzentermaschine ist darauf zu achten, daß die mechanische Einstellung am Exzenter selbst in einem Bereich liegt, der auch für die spätere Tablettierung benutzt wird. Für alle Meßbereiche werden an drei verschiedenen Tagen drei Meßreihen aufgestellt. In Tabelle 1 ist eine Aufstellung der kalibrierten Meßbereiche zusammengestellt.

*Tabelle 1: Kalibrierte Meßbereiche für die Tablettierung*

Meßbereich	Verstärkereinstellung Stempelhalter	Verstärkereinstellung Kraftmeßzelle	Kalibrierter Kraftbereich
0,2	0,2 mV/V	0,75 mV/V*	0 – 2,5 kN
0,5	0,5 mV/V	2,0 mV/V*	0 – 6 kN
1,4	1,4 mV/V	0,75 mV/V**	0 – 15 kN

\* = GTM-Kraftmeßdose

\*\* = Burster-Kraftmeßdose

Die aufgenommenen Werte entsprechen jeweils dem Mittelwert aus 700 Einzelpunkten, wodurch ein durch das Signalrauschen hervorgerufener Fehler minimiert werden kann. In Excel werden die bit-Werte zunächst in Spannungswerte und schließlich in Kräfte umgerechnet. Mit Hilfe der umgerechneten Daten wird eine Polynom Anpassung ersten bis dritten Grades durchgeführt. Weiterhin werden die

errechneten Parameter der drei Meßtage gemittelt und die weitere statistische Auswertung ebenfalls in Excel {S 6} angefertigt.

In Tabelle 2 sind die berechneten Parameter für den Bereich 0,2 beispielhaft dargestellt. Bei Betrachtung der Standardabweichung und der Regressionskoeffizienten werden keine großen Unterschiede zwischen den Polynomen ersten bis dritten Grades festgestellt. In Abbildung 5 sind für diesen Bereich die Residuen für die Anpassungen graphisch dargestellt.

*Tabelle 2: Kalbrierparameter der Kraftkalibrierung für den Meßbereich 0,2*

*a) Oberstempel*

	m1 [N/mV]	m2 [N/mV <sup>2</sup> ]	m3 [N/mV <sup>3</sup> ]	b [N]	r <sup>2</sup>	S <sub>y</sub>
1.Grad	0.36883013	-	-	-0.3455829	0.9999608	4.4130105
2.Grad	0.36805992	1.2895E-07	-	0.4244377	0.9999627	4.5936887
3.Grad	0.37045906	-8.947E-07	1.1662E-10	-0.7688937	0.9999692	4.4726919

*b) Unterstempel*

	m1 [N/mV]	m2 [N/mV <sup>2</sup> ]	m3 [N/mV <sup>3</sup> ]	b [N]	r <sup>2</sup>	S <sub>y</sub>
1.Grad	0.24266732	-	-	-1.5865917	0.9999986	0.8458500
2.Grad	0.24263124	3.8872E-09	-	-1.5303809	0.9999986	0.9037880
3.Grad	0.24060409	5.4653E-07	-3.899E-11	0.0894795	0.9999993	0.6787281

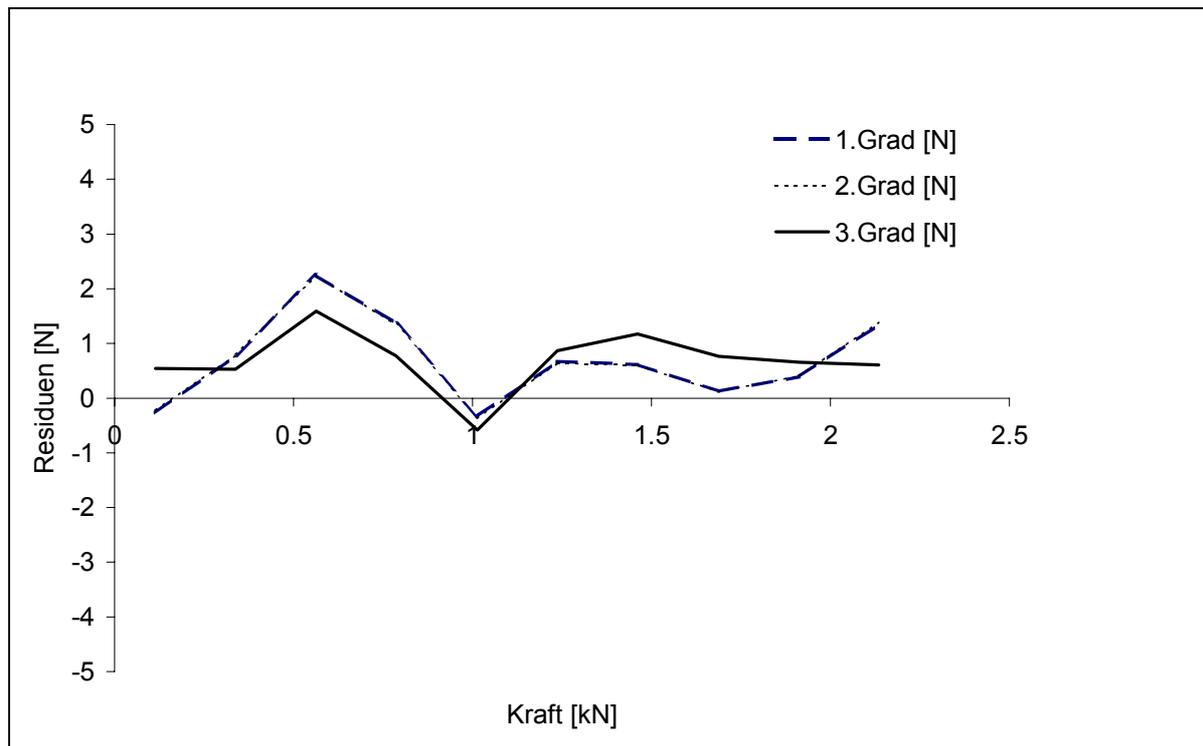


Abbildung 5: Residuendarstellung für die Anpassung verschiedener Polynome an die Signal-Kraft-Kurve für den Oberstempel im Meßbereich 0,2

In der Abbildung 5 stellen die Residuen der polynomischen Anpassung des ersten und des zweiten Grades keinen großen Unterschied dar. Hier bestätigen sich also die Erkenntnisse aus der Betrachtung des statistischen Zahlenmaterials aus Tabelle 2. Erst die polynomische Anpassung dritten Grades schafft eine signifikante Verbesserung der Anpassungsqualität. Da jedoch die Anpassung mit einem Polynom ersten Grades auch bereits ausreichend gute Werte erreicht, wird auf eine weitere Variation verzichtet und die Funktion ersten Grades gewählt.

Ein Vorteil bei der Verwendung des Polynoms ersten Grades ist, daß sich nun aus den gemessenen Kalibrierfunktionen auch weitere Funktionen berechnen lassen. Somit läßt sich der gesamte Bereich zwischen 0,1 und 1,4 mV/V nutzen. Die aus der Berechnung resultierenden Kalibrierfunktionen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Kalibrierfunktionen (berechnet und gemessen) für die Tablettierung

Meßbereich	Oberstempelhalter		Unterstempelhalter		Nutzbarer Bereich [kN]
	m	b	m	b	
0,1	0,18441505	-0,1727915	0,12133366	-0,7932958	1,2
0,2	0,3688301	-0,34558299	0,24266733	-1,55865918	2,4
0,3	0,55308294	-3,0504686	0,38826773	-1,8880446	3,8
0,4	0,737443916	-4,06729146	0,5176903	-2,5173928	5,1
0,5	0,921804895	-5,08411433	0,64711288	-3,1467411	6,4
0,75	1,404869421	-6,92506296	0,91288718	-14,242865	9,1
1,0	1,873159229	-9,23341729	1,21718291	-18,990486	12,2
1,4	2,62242292	-12,9267842	1,70405607	-26,586681	15

Der Meßbereich 0,1 wird aus dem Meßbereich 0,2, die Meßbereiche 0,3 und 0,4 aus dem Meßbereich 0,5 berechnet. Alle übrigen Bereiche werden aus dem Meßbereich 1,4 berechnet.

### 3.2.2.4 Wegkalibrierung und –messung

Für die Wegmessung wird die von Flemming [1998, 26] beschriebene berührungslose Wirbelstrommessung {5} verwendet. Bei diesem System wird zunächst ein Sensor an den Oberstempelhalter der Anlage angebracht. In diesen Sensor ist eine Spule eingebaut, durch die ein Wechselstrom fließt. Gegenüber dem Sensor ist das sogenannte Target angebracht. Wie bei Lennartz [1998, 50] bereits erwähnt, ist das Target mit einer Schraube am Unterstempelhalter befestigt und ragt durch den Matrizenbereich hindurch. Es macht alle Bewegungen des Unterstempels inklusive des Ausstoßens der Tablette mit. Wird die Spule im Sensor nun von einem Wechselstrom durchflossen, baut sich ein Magnetfeld auf. Dieses induziert in der Spule einen

Wirbelstrom, welcher in Abhängigkeit von der Entfernung zwischen Target und Sensor den Wechselstromwiderstand in der Spule beeinflusst.

Nach Herstellerangaben liegt die Meßgenauigkeit statisch bei 6 µm und dynamisch bei 12 µm [59]. Zur Kalibrierung wird das Meßsignal nicht nur direkt auf die D/A-Wandlerkarte, sondern auch auf das digitale Multimeter {10} gegeben.

Die Kalibrierung des Weges erfolgt mit Parallelendmaßen {27}. Hierfür wird der Unterstempel auf die Höhe des Matrizes gefahren. In dieser Stellung erfolgt ein vorsichtiges Absenken des Oberstempels bis zum Kontakt mit dem Unterstempel, die gemessene Kraft beträgt umgerechnet weniger als 50 N. In dieser Höhe wird mit einer Kunststoffscheibe der Offsetabstand von 1,2 mm des Sensors zum Target eingestellt. Danach wird das Signal am Potentiometer „Zero“ {5} auf 0,000 Volt gestellt. Als nächstes wird ein 3 mm Parallelendmaß auf dem Unterstempel plazierte. Bei diesem Abstand wird das zweite Potentiometer „Gain“ {5} auf 5,000 Volt gestellt. Der letzte Abgleich erfolgt mit einem 6 mm Parallelendmaß. Bei diesem Abstand wird das Potentiometer „Linearity“ {5} auf 10,00 Volt gestellt. Dieser Vorgang wird so oft wiederholt, bis sich die Werte am Potentiometer nicht mehr ändern. Vor der eigentlichen Messung muß noch einmal der Nullpunkt unter dynamischen Bedingungen getestet werden. Hierfür wird zunächst der Unterstempel heruntergefahren. Danach wird der Oberstempel auf seine tiefste Position gebracht. Nun wird der Unterstempel mit der Tiefenschraube vorsichtig gegen den Oberstempel gefahren. In dieser Einstellung wird er fixiert und eine Stempel auf Stempel Pressung mit Motor durchgeführt. Die ermittelte Nullpunktdifferenz wird zur Korrektur des Wegsignals während der folgenden Tablettierungen verwendet.

Diese Kalibrierung erfolgt vor jeder Messreihe.

---

### 3.2.2.5 Stempelstauchung

Bei der Tablettierung kommt es nicht nur zur Verdichtung des Pulverbetts, sondern auch zur Komprimierung des Stahls, aus dem die Stempel gefertigt sind. Deswegen ist es nötig einen Korrekturfaktor zu ermitteln, welcher die kraftabhängige elastische Verformung der Stempel berücksichtigt. Zu diesem Zweck werden Stauchungsversuche durchgeführt. Hierfür wird der von Filbry [1986, 24] beschriebene Versuchsablauf angewendet. Die statische Stempelstauchung wird nach Vorversuchen aufgrund starker Schwankungen bei den doppelt besetzten 5 mm Stempeln als zu ungenau angesehen. Dies ist möglicherweise auf eine Kippbewegung des Oberstempels zurückzuführen. Deswegen wird die dynamische Stempelstauchung angewendet, um mit einer größeren Anzahl von Messpunkten den Fehler zu minimieren.

Zunächst wird mit einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 26 U/min gearbeitet. Allerdings ist festzustellen, daß bei dieser Geschwindigkeit eine in Abhängigkeit von der Kraft starke Schwankung auftritt. Das läßt sich sehr gut erkennen, wenn die Residuen der Aufwärts- mit denen der Abwärtsbewegung verglichen werden, die in Abbildung 6 und 7 dargestellt sind.

Deutlich ist hier eine starke Schwankung bei der Abwärtsbewegung zu erkennen, die mit steigender Kraft abnimmt. Bei der Aufwärtsbewegung tritt diese Schwankung gar nicht auf. Die starken Schwankungen sind vermutlich auf die einseitige Befestigung des Sensors am Oberstempelhalter zurückzuführen, der dadurch leicht in Schwingungen versetzt werden kann. Leider ist eine Befestigung an zwei Seiten nicht möglich, da der Füllschuh unter der Wegmeßeinrichtung hindurch geführt wird. Aus diesem Grund wird die Umdrehungsgeschwindigkeit auf 16 U/min heruntergeregelt. Diese Maßnahme soll die Schwankungen beim Auftreffen des Oberstempels auf den Unterstempel minimieren.

---

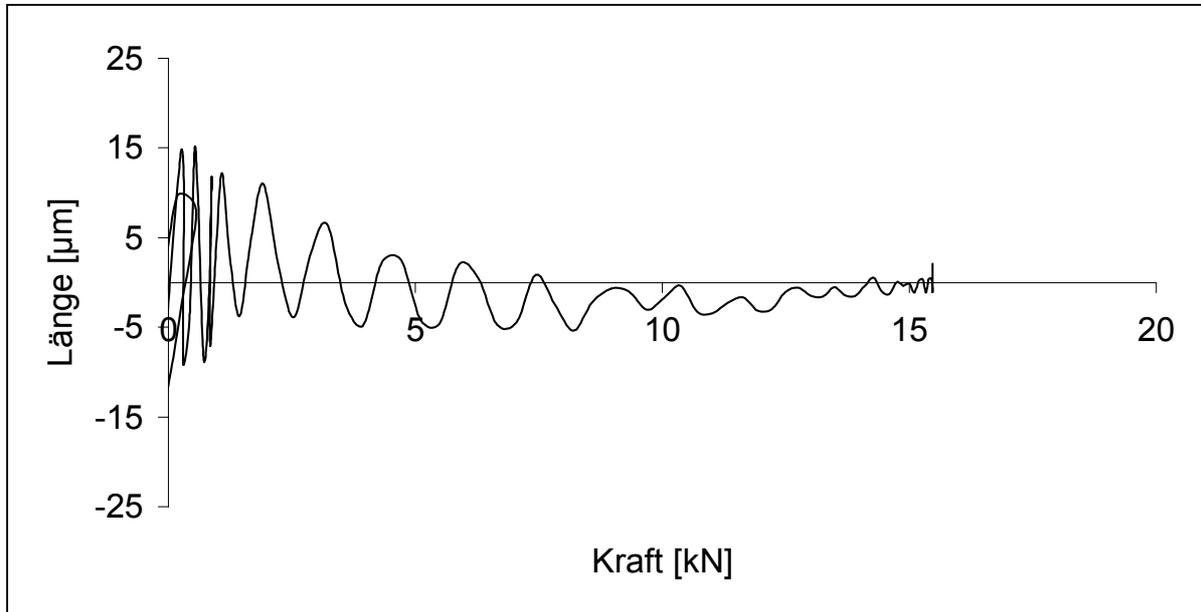


Abbildung 6: Residuen der Stempelstauchung (Abwärtsbewegung) der 5 mm Stempel bei 26 U/min

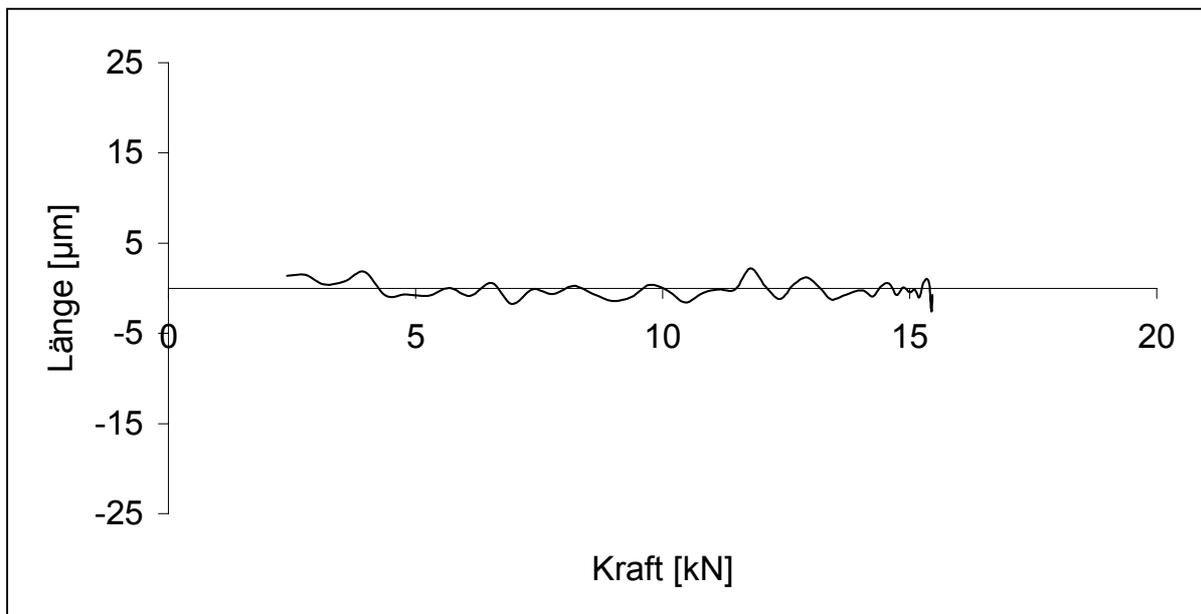
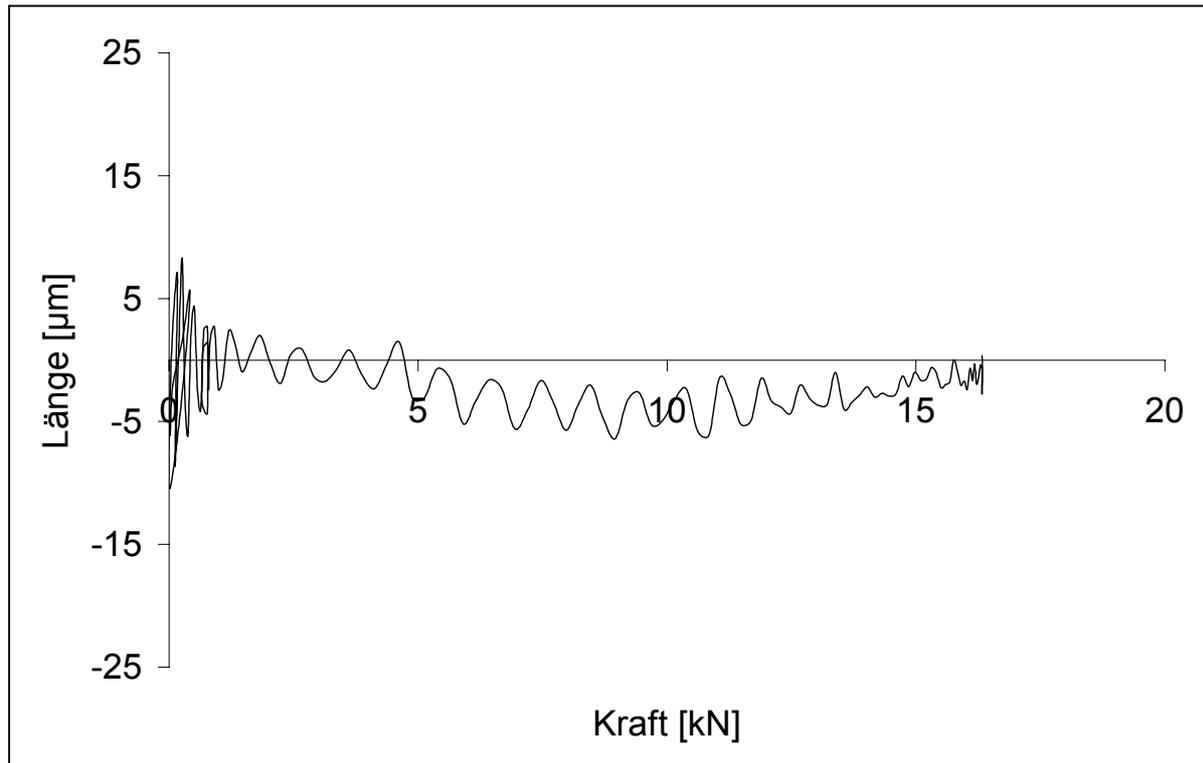


Abbildung 7: Residuen der Stempelstauchung (Aufwärtsbewegung) der 5 mm Stempel bei 26 U/min

Eine niedrige Geschwindigkeit des Exzenters wird aufgrund der besseren Dosiergenauigkeit bereits in Kapitel 3.2.2.1 gefordert. In Abbildung 8 wird der Kurvenverlauf der Abwärtsbewegung bei 16 U/min gezeigt. Deutlich ist hier die geringere Schwankung im Vergleich zu der Abwärtsbewegung in Abbildung 6 zu erkennen.



*Abbildung 8: Residuen der Stempelstauchung (Abwärtsbewegung) der 5 mm Stempel bei 16 U/min*

Die aus den Versuchen ermittelte Gesamtstauchung von Ober- und Unterstempel wird entsprechend des Hookschen Gesetzes in die Einzelstauchungen des Oberstempels und des Unterstempels aufgeteilt. In Tabelle 4 sind die Stauchungsfaktoren getrennt nach Oberstempel- und Unterstempelstauchung aufgeführt, wobei die Werte gleich die verwendete Anzahl der Stempel mit einbeziehen (siehe Abb.4).

Tabelle 4: Stauchungsfaktoren der Stempelbestückung

Stempel	1,5 mm		2 mm		3 mm		5 mm	
	OS	US	OS	US	OS	US	OS	US
Stauchungsfaktor [ $\mu\text{m}/\text{kN}$ ]	19,02	27,47	10,84	15,58	3,89	5,63	1,25	1,81

### 3.2.2.6 Tablettierbedingungen

Wie bereits in Kapitel 3.2.2.5 erklärt, werden alle Verdichtungen bei einer konstanten Umdrehungsgeschwindigkeit von 16 U/min ausgeführt. Neben den im vorhergehenden Kapitel genannten Gründen für die Einstellung einer eher niedrigen Tablettiergeschwindigkeit sind in der Literatur auch keine dem entgegen sprechenden Gründe zu finden, welche von einer Tablettierung bei niedriger Umdrehungsgeschwindigkeit abraten. Tatsächlich wird von Holmann und Leuenberger [1989, 36] angegeben, daß die Tablettiergeschwindigkeit keinen Einfluß auf die mechanischen Eigenschaften der Tabletten hat bei einem nicht-viscoelastischen Material wie Lactose.

Die Klimatisierung des Raumes liegt bei der Herstellung der Tabletten bei  $22,5 \pm 1^\circ\text{C}$  und  $39 \pm 2\%$  relativer Luftfeuchte.

Während der Versuche soll bis zu einer konstanten maximalen Verdichtung tablettiert werden. Um dies bei gegebenen geometrischen Verhältnissen der Tabletten zu erreichen, müssen die Sollgewichte der Tabletten vorher berechnet werden. Zu diesem Zweck werden zunächst die Proportionen für alle Tabletten festgelegt. Alle Tabletten haben ein konstantes Verhältnis von Höhe zu Durchmesser von 2:3. Das bedeutet, daß die Einwaage der Tabletten über die Dichte der Lactose und das vorher berechnete Volumen erfolgt.

### 3.2.2.7 Versuchspläne

Von den verschiedenen Durchmessern der Stempel, also 1,5 mm, 2 mm, 3 mm und 5 mm werden jeweils Tabletten mit vier unterschiedlichen maximalen Verdichtungsgraden unter Last hergestellt, und zwar 0,82, 0,87, 0,92 und 0,97.

Die Tablettierung wird folgendermaßen durchgeführt:

Zunächst wird die Matrize mit einer zweiprozentigen (m/V) Suspension aus Magnesiumstearat in Aceton bestrichen, die jeden Tag frisch hergestellt wird. Danach wird die Matrize mit einem Kaltluftfön {15} getrocknet. Bei laufendem Motor wird nun der Exzenter eingekuppelt und es werden drei Verdichtungsvorgänge durchlaufen, wobei der dritte Vorgang mit dem Datenauswertsystem aufgezeichnet wird. Insgesamt werden nach diesem Prinzip zehn Messungen durchgeführt, welche später auch für die Berechnung der Tablettierparameter verwendet werden. Die so gewonnenen Tabletten werden auch für die weiterführenden Untersuchungen verwendet.

Für die Untersuchungen mittels Gasadsorption und Quecksilberdruckporosimetrie wird allerdings eine sehr große Menge an Tabletten benötigt. Hierfür wird das oben beschriebene Prinzip der Tablettierung fortgeführt, bis etwa vierzehn Gramm einer Tablettencharge fertig sind. Bei einer solch großen Anzahl von Tablettiervorgängen wird allerdings auf eine zusätzliche Datenaufnahme verzichtet, da sonst die Datenmenge zu groß wird. Lediglich am Monitor wird die korrekte Einstellung des Verdichtungsgrades über den gesamten Tablettierversuch kontrolliert.

Nach der Tablettierung werden die Tabletten im Exsiccator über Kieselgel trocken gelagert, um eventuelle Veränderungen durch Luftfeuchtigkeit zu verhindern.

---

### 3.2.3 Untersuchung der Tabletten

#### 3.2.3.1 Tablettierdaten

Die aus der Tablettierung gewonnenen Daten werden in Form von bit-Werten zunächst von der A/D-Wandlerkarte {23} erfaßt und von der Analysensoftware Asyst {S 1} entsprechend der Kalibrierfunktion aus Kapitel 3.2.2.3 in kN-Werte für die Kraftdaten bzw. in  $\mu\text{m}$ -Werte für die Wegmessung umgerechnet. Bei den Daten der Wegmessung werden außerdem die Stempelstauchungsdaten aus Kapitel 3.2.2.5 mit einbezogen. Hierfür werden die aus der Stempelstauchung erhaltenen Stauchungsfaktoren jeweils für Ober- und Unterstempel entsprechend deren Länge verwendet.

Die ermittelten Kraftwerte werden auf den jeweiligen maximalen Druck des Ober- und Unterstempels ( $P_{\text{OS,max}}$  und  $P_{\text{US,max}}$ ) umgerechnet. Aus dem Weg im Stegminimum läßt sich der Verdichtungsgrad der Tabletten berechnen.

Die Parameter  $\beta$  und  $\gamma$  der modifizierten Weibullfunktion (siehe Kapitel 2.4.2) sowie die Heckelparameter aus der Heckelgleichung (siehe Kapitel 2.4.1) werden analog zu den Ausführungen von Konkel [1995, 44] berechnet.

Aus den nach 24 Stunden vermessenen Tablettendimensionen werden die langsame elastische Rückdehnung und der Verdichtungsgrad nach 24 Stunden berechnet. Die gewonnenen Werte werden auch zur Berechnung der Heckelparameter bei „zero pressure“ verwendet.

---

### 3.2.3.2 Mechanische Eigenschaften

#### 3.2.3.2.1 Elastische Rückdehnung

An zwanzig Tabletten werden die Höhen und Durchmesser mit Hilfe eines digitalen Höhenmeßgerätes {9} mindestens 24 Stunden nach der Tablettierung bestimmt. Aus den Ausmaßen läßt sich das Volumen der Tabletten berechnen, welches zur Ermittlung des tatsächlichen Verdichtungsgrades dient.

#### 3.2.3.2.2 Tablettenfestigkeit

Die 3 mm und 5 mm Tabletten werden mit dem Erweka-Bruchfestigkeitstester {7} untersucht. Zunächst wird das Gerät entsprechend der Bedienungsanleitung kalibriert. Hierfür wird das Gerät senkrecht aufgestellt und mit einem weiteren Ansatzstück versehen. In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der Kalibrierung dargestellt.

*Tabelle 5: Kalibrierung des Bruchfestigkeitstesters TBH 28*

Gewicht [g]	100	500	1000	2000	3000	3500	4000	4500
Anzeige Gerät [N]	1	5	10	20	30	35	40	45

Auch die vom Hersteller geforderte Genauigkeitstoleranz von  $\pm 1$  N wird von dem Gerät erreicht.

Für die Messungen werden jeweils 10 Tabletten eines Verdichtungsgrades untersucht und aus den Meßwerten der Mittelwert gebildet.

---

Die 2 mm und 1,5 mm Tabletten werden nicht mit dem TBH 28 untersucht, da die Empfindlichkeit des Gerätes für so kleine Tabletten zu gering ist. Für sie wird ein Test mit einem Texture Analyzer {39} durchgeführt. Bei diesen Untersuchungen wird der Kraft-Weg Verlauf bei einem Druckfestigkeitstest aufgenommen. Die Feststellung des tatsächlichen Bruchwertes wird mit einem Auswertungsprogramm {S 9} durchgeführt, wobei ein Auslösewert von 0,05 N vorgegeben ist. Durch diese Methode werden benutzerabhängige Ungenauigkeiten bei der manuellen Auswertung vermieden.

Die weiteren Einstellungen des Texture Analyzers lauten wie folgt:

Vorschubgeschwindigkeit: 0,5 mm/sec

Testgeschwindigkeit: 0,5 mm/sec

Rücklaufgeschwindigkeit: 5,0 mm/sec

Bruchweg: 1,0 %

Weg: 25 %

Kraft: 0,98 N

Zeit: 5,0 sec

Auslösewert: 0,05 N

Bruchwertkennung/Empfindlichkeit: 0,1 N

Für die Versuche werden, wie auch bei den Bruchfestigkeitsmessungen mit dem TBH 28, je 10 Tabletten eines jeden Verdichtungsgrades verwendet.

Die tensile strength, eine berechnete Größe zum Vergleich der gemessenen Druckfestigkeiten, wird entsprechend der Gleichung 1 aus Kapitel 2.3.1 aus den Ergebnissen der Bruchfestigkeitsuntersuchungen und den Dimensionen der Tabletten berechnet.

---

### 3.2.3.2.3 Friabilität

Mit dem Friabilator nach Roche {13} werden 20 vorher entstaubte, Tabletten der Größen 1,5 mm, 2 mm und 3 mm der unterschiedlichen Verdichtungsgrade je einmal auf Ihren Abrieb hin untersucht. Von den 5 mm Tabletten werden jeweils nur 10 Tabletten untersucht. Es werden mit dem Gerät 100 Umdrehungen durchgeführt, wobei die Umdrehungsgeschwindigkeit bei ca. 25 min<sup>-1</sup> liegt. Danach werden die vorher ausgewogenen Tabletten wieder entstaubt und erneut gewogen.

### 3.2.3.3 Porosimetrie

Neben der Bestimmung der Porenradienverteilung mit Hilfe der Quecksilberdruckporosimetrie, wird auch die wahre Dichte der Tabletten mit Hilfe eines Heliumpyknometers untersucht. Diese Untersuchung dient der Suche nach möglichen Poren innerhalb der Tabletten, die nur mit Helium detektiert werden können (siehe Kap.2.3.3, Abb.1). Zu diesem Zweck werden die 2 mm, 3 mm und 5 mm Tabletten genau eingewogen {3} und danach jeweils viermal mit dem Stereopyknometer {38} vermessen. Eine vorherige Kalibrierung des Gerätes erfolgt wie in Kapitel 3.2.1.1 bereits beschrieben. Da für die Methode eine sehr große Menge Probe benötigt wird, muß von der Untersuchung der 1,5 mm Tabletten abgesehen werden.

Zur Feststellung der Porenradienverteilung werden die Tabletten mit den Durchmessern 2 mm, 3 mm und 5 mm mit Hilfe der Quecksilberdruckporosimetrie untersucht.

---

Zunächst muß jedoch das Porosimeter kalibriert werden. Hierfür wird ein mit zwei Öffnungen versehener Glaskörper analog zu den käuflich zu erwerbenden Kalibrierkits von einer Glaswerkstatt hergestellt. Bei der Herstellung wird darauf geachtet, daß die Wölbung der Bohrung des Körpers nach außen gerichtet ist, damit der Körper gut be- und entleert werden kann. Das Volumen des Glaskörpers wird vorab bestimmt, indem dieser mit entgastem Wasser gefüllt und danach auf einer Analysenwaage gewogen wird. Bei der anschließenden Kalibrierung des Porosimeters {31} wird analog der Vorschrift des Herstellers vorgegangen.

Für die Versuche werden die Proben nach der Einwaage {3} mindestens 30 Minuten evakuiert. Danach wird das Dilatometer {33} in die Makroporosimereinheit {22} überführt. Die Einwaage richtet sich jeweils nach der berechneten Gesamtporosität der Probe. Sie sollte so groß sein, daß mindestens 70 % des maximal zur Verfügung stehenden Volumens eines Dilatometers erreicht werden. In der Makroporosimereinheit wird die Probe bis auf einen Restdruck von unter 1 kPa evakuiert. Nach der Evakuierung erfolgt das Befüllen des Dilatometers mit Quecksilber. Anschließend wird das Dilatometer in die Mikroporosimereinheit {31} überführt. Mit dieser Einheit lassen sich Poren mit einem Porenradius von 0,004 µm bis zu 7 µm detektieren. Hierbei wird der Druck auf bis zu 200 kPa erhöht. Um eine Aussage über schnell zu erreichende Poren und eher versteckte Poren zu erhalten, werden die Proben jeweils zweimal vermessen.

Vor den eigentlichen Messungen ist jedoch eine Blindmessung ohne Probe erforderlich. Hierfür wird das Dilatometer wie oben beschrieben mit Quecksilber gefüllt und leer vermessen. Der aus dieser Messung gewonnene Wert gibt Aufschluß über die Kompressibilität des Quecksilbers selbst.

---

Weitere Geräteeinstellungen sind wie folgt:

- Ausgleichszeit: 30 s
- Max. Druck: 200 kPa
- Pumpengeschwindigkeit: 2
- Druckreduktionsrate: 4

Folgende analytische Konditionen werden verwendet:

- Kontaktwinkel des Quecksilbers: 140°
- Oberflächenspannung des Quecksilbers: 480 dyn/cm
- Quecksilberdichte: 13,59 g/cm<sup>3</sup>

Die gewonnenen Daten werden mit Hilfe einer Software {S 7} ausgewertet, wobei neben der Porenradienverteilung auch der mittlere Porenradius und die Gesamtporosität der Tabletten dargestellt werden können.

### **3.2.3.4 Gasadsorption**

Neben der Porenradienverteilung läßt sich mit der Gasadsorption ein Rückschluß auf die innere Oberfläche der Tabletten ziehen. In der vorliegenden Arbeit wird Stickstoff als Adsorptionsgas verwendet. Hierfür werden alle Verdichtungsgrade der Tabletten mit 2 mm, 3 mm und 5 mm Durchmesser untersucht.

Vor jeder Messung wird eine Kalibrierung des Drucksensors der Gasadsorptionsanlage {36} gegen den Umgebungsdruck durchgeführt. Die Referenz hierfür ist ein Quecksilberbarometer {34}, welches den aktuellen Umgebungsdruck angibt. Der zweite Punkt der Kalibrierung entspricht dem durch die Vakuumpumpe des Gerätes fixierten Nullpunkt.

---

Folgende Parameter werden für die Messung der Tabletten verwendet:

a) Einstellungen am Gerät (Stickstoff als Adsorptionsgas)

- Molekulargewicht: 28,01 g/mol
- Gasmolekülfläche: 16,2 Å<sup>2</sup>
- Dichte des flüssigen Gases: 0,8086 g/cm<sup>3</sup>
- Oberflächenspannung des flüssigen Gases: 8,85 dyn/cm
- Dicke der Monolayerschicht: 3,54 Å
- Bürettentemperatur: -196 °C

b) Einstellungen am Gerät für die Messung

- P/P<sub>0</sub>-Bereich bis 0,3: max. Abweichung im Gleichgewicht: 0,25 Torr, Gleichgewichtszeit: 2 min
- P/P<sub>0</sub>-Bereich bis 0,7: max. Abweichung im Gleichgewicht: 0,5 Torr, Gleichgewichtszeit: 2 min
- P/P<sub>0</sub>-Bereich bis Sättigung: max. Abweichung im Gleichgewicht: 0,75 Torr, Gleichgewichtszeit: 2 min

Die Bereiche werden jeweils mit ganzen Hübchen des Kolbens bei einem Ladedruck von 400 Torr (entspricht 53,3 kPa) angefahren. Die Vorlaufzeit beträgt bei den Messungen 15 min, um das gesamte System zu evakuieren.

Für die Versuche werden ca. 12 bis 15 g der Tabletten in eine Glasburette gefüllt und exakt gewogen {3}. Danach erfolgt eine Evakuierung des Gefäßes bei Raumtemperatur für mindestens 12 Stunden auf unter 1 kPa. Die Evakuierung dient in erster Linie der Entfernung von adsorbierter Feuchtigkeit an der Oberfläche der Tabletten. Obwohl Lactose nicht sehr hygroskopisch ist, kann eine auch nur geringe Restfeuchte die Ergebnisse stark beeinflussen. Nach der Evakuierung der Burette wird diese in die Meßeinheit der Gasadsorptionsanlage Sorptomatic 1990 {36} eingebracht. Danach erfolgt eine Blindmessung der Probe mit Helium, um das Totvolumen der Probe zu

---

bestimmen. Vor der Umstellung von Helium zurück auf das eigentliche Meßgas Stickstoff ist darauf zu achten, daß das gesamte System mit Stickstoff gespült wird. Die Probe wird erneut an der Vakuumstation des Gerätes entgast und danach mit Stickstoff unter Stickstoffkühlung vermessen. Die eigentliche Messung wird dreimal wiederholt und der Mittelwert der ermittelten Oberflächenwerte gebildet.

Vor den eigentlichen Untersuchungen der Tabletten wird das Gerät mit einer von der Bundesanstalt für Materialforschung und –prüfung zertifizierten Referenzsubstanz (Aluminiumoxid) mit einer Oberfläche von  $5,41 \pm 0,24 \text{ m}^2/\text{g}$  auf Richtigkeit überprüft. Hierfür werden analog zu den Messungen der Tabletten jeweils drei Messungen angefertigt. Für die ermittelte Oberfläche ergibt sich folgender Wert (Mittelwert aus den Messungen):  $5,59 \pm 0,04 \text{ m}^2/\text{g}$ . Das bedeutet, daß die Abweichung des Gerätes bei der Kalibrierprobe bei lediglich  $0,18 \text{ m}^2/\text{g}$  liegt. Diese geringe Abweichung wird bei den folgenden Versuchen nicht weiter berücksichtigt, da die Standardabweichung deutlich unter den Vorgaben der Bundesanstalt für Materialforschung liegt.

Für die Auswertung der Versuche und die Ermittlung der spezifischen Oberfläche der Tabletten wird eine speziellen Software {S 8} verwendet.

---

### 3.2.3.5 Rasterelektronenmikroskopie

Die Methode der Rasterelektronenmikroskopie dient vor allem der optischen Bestätigung der übrigen Materialuntersuchungen. Oft lassen sich aber nur über diesen Weg Aussagen über die Struktur von Festkörpern machen, wobei stets darauf geachtet werden muß, daß Aussagen, die über diesen Weg getroffen werden, kritisch zu betrachten sind. Die Ergebnisse der Untersuchungen hängen oft stark von der subjektiven Interpretation durch den Experimentator ab [Massz und Beyer, 1987, 54], so daß solche Bilder lediglich zur Unterstützung einer These dienen können.

In der vorliegenden Arbeit werden die 1,5 mm, 2 mm und 3 mm Tabletten der Verdichtungsgrade 0,82 und 0,97 mit einem Skalpell gespalten und auf die entsprechenden Objekthalter präpariert. Danach erfolgt die Sichtung der Proben am Rasterelektronenmikroskop {21}. Neben den Präparationen mit dem Skalpell wird auch eine Einbettung in ein Epoxidharz (Spurr<sup>®</sup>) versucht. Nach mehrtägigem Einlegen in Lösungen mit unterschiedlichen Harzkonzentrationen wird die eingebettete Probe in einem Trockenschrank ausgehärtet. Danach wird die Probe mit einer Miniaturkreissäge {6} geteilt und mit einer speziellen Polierpaste (diaplast 0,7 – N, Winter GmbH & Co, Hamburg) behandelt. Allerdings erreichen die REM-Aufnahmen nicht die gewünschte Qualität, so daß im Folgenden nur die Bilder der gespaltenen Tabletten ausgewertet werden.

---

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Pulvercharakterisierung

#### 4.1.1 Ergebnisse der Dichtebestimmungen

Die Ergebnisse der Untersuchung der Dichten sind in der Tabelle 6 zusammengefaßt. Die Berechnungen des Hausnerfaktors und des Carr-Indices werden entsprechend den Formeln aus Kapitel 3.2.1.2 vorgenommen.

*Tabelle 6: Dichtebestimmungen von Flowlac® (Dichte  $n = 4$ , Stampf- und Schüttdichte  $n = 3$ , jeweils  $\pm s$ )*

	Flowlac® <sup>1</sup>	Flowlac® <sup>2</sup>
Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	1,540 ± 0,004	1,568 ± 0,006
Differenz	0,028	
Differenz [%]	1,768	
Stampfdichte	0,699 ± 0,006	-
Schüttdichte	0,618 ± 0,001	-
Hausnerfaktor	1,133 ± 0,014	-
Carr-Index [%]	11,715 ± 0,16	-
Porosität [%]	54,567 ± 0,32	-

<sup>1</sup>: Fünf Tage über Phosphorpentoxid bei Raumtemperatur

<sup>2</sup>: Fünf Tage bei 50 % r.F., 22°C

Die Dichte der trocken gelagerten Lactose unterscheidet sich nur sehr wenig von der Dichte der feucht gelagerten Lactose. Dies ist auf die niedrige Wasserdampfsorption von Lactose zurückzuführen. Da die Tabletten nach der Tablettierung bei nur wenig

Feuchte in einem Exsiccator über Kieselgel gelagert werden, werden die Dichten der trockenen Lactose für alle weiteren Berechnungen verwendet. Aus diesem Grund wird auch nur von der trockenen Lactose die Stampf- und Schüttdichte bestimmt. Des Weiteren sind die Ergebnisse des Carr-Indices und des Hausnerfaktors von Interesse. Hieraus lassen sich Rückschlüsse auf die Fließfähigkeit des Materials machen. Kleine Werte für den Hausnerfaktor und den Carr-Index deuten in aller Regel auf ein gutes Fließverhalten hin. Der hier erreichte Wert von 1,133 für den Hausnerfaktor ist sehr nahe an 1 und damit ein Indiz für die hervorragenden Fließeigenschaften der sprühgetrockneten Lactose, die hier verwendet wird.

#### 4.1.2 Fließgeschwindigkeit und Partikelgrößenverteilung

Neben den in Kapitel 4.1.1 beschriebenen Indizes läßt sich auch direkt mit einem Fließtrichter die Fließeigenschaft eines Pulvers bestimmen.

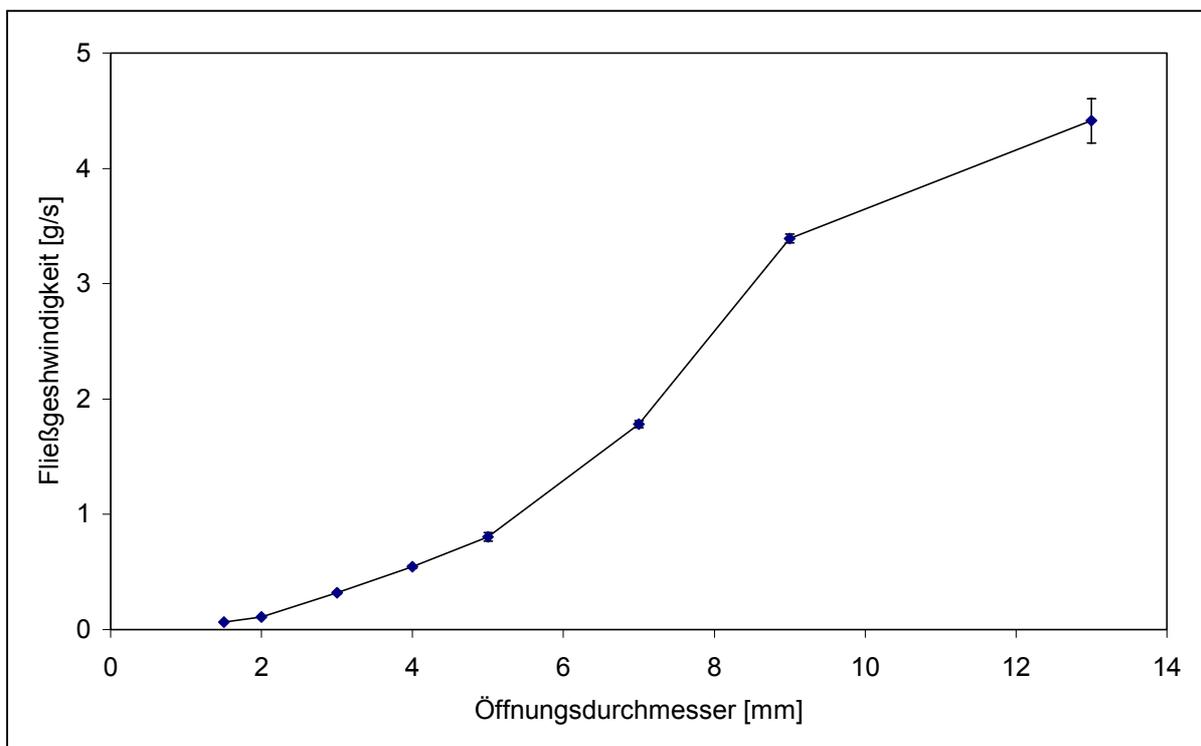


Abbildung 9: Fließgeschwindigkeit von Flowlac®

In Abbildung 9 wird die Fließgeschwindigkeit gegen den Öffnungsdurchmesser des bei den Versuchen verwendeten Fließtrichters aufgetragen.

Wie in der Grafik, aber auch in Tabelle 12 (S.112), zu erkennen ist, ergibt sich bereits bei einem kleinen Öffnungsdurchmesser von 1,5 mm eine Fließfähigkeit von 65 mg pro Sekunde. Da die Verweildauer des Füllschuhs der Tablettiermaschine über der Matrize bei einer Sekunde liegt, könnten also 65 mg frei in die Matrize fließen. Bei einem Einzelgewicht von 6,8 mg pro 1,5 mm Tablette wird jedoch nur etwa ein zehntel von der zur Verfügung stehenden Menge benötigt. Bis etwa 5 mm Öffnungsdurchmesser ändert sich die Fließgeschwindigkeit annähernd proportional zum Öffnungsdurchmesser. Danach nimmt die Fließfähigkeit mit steigendem Öffnungsdurchmesser zunächst überproportional zu, bis diese Zunahme bei größerem Ausflußdurchmesser wieder nachläßt. Weiterhin wird bei den Fließversuchen ein Massenfluß des ausfließenden Materials aus dem Trichter festgestellt. Diese Tatsache deutet ebenso auf ein gut fließendes Produkt hin.

Aus den Ergebnissen läßt sich ableiten, daß die vorliegende sprühgetrocknete Lactose sehr gute Fließeigenschaften hat, was bereits in Kap. 4.1.1 aus den Ergebnissen der Dichteuntersuchungen hervorgeht. Die guten Fließeigenschaften werden für die Verwendung als Hilfsstoff bei der Produktion von Minitabletten benötigt, da dort in nur sehr wenig Zeit die recht kleine Matrize für die Tablettierung gefüllt werden muß.

Die ermittelten Fließeigenschaften sind nicht nur auf die runde Partikelform der Lactose zurückzuführen (siehe Kap.3.1.1, Abb. 3), sondern auch auf deren Partikelgrößenverteilung.

Die Partikelgrößenverteilung wird in den vorliegenden Untersuchungen auf zwei verschiedene Arten ermittelt, zum einen durch Siebanalyse und zum anderen durch Laserstreuung.

---

Die Ergebnisse der Siebanalyse werden in Abbildung 10 gezeigt. Der Hauptanteil des Pulvers liegt in der Fraktion zwischen 180 und 224  $\mu\text{m}$ . Die in der Abbildung beschriebene sehr enge Partikelgrößenverteilung und der niedrige Feinanteil im Pulver ist ein weiteres Indiz für die guten Fließeigenschaften.

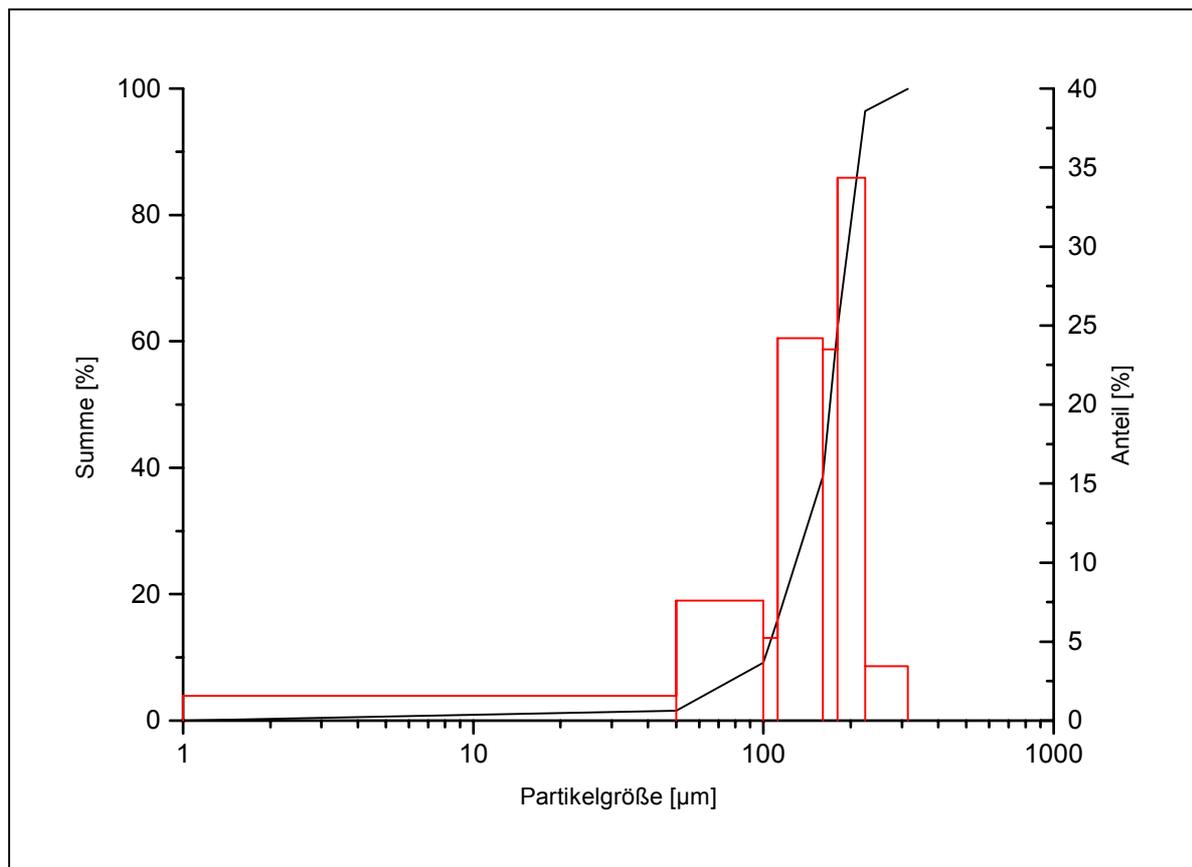


Abbildung 10: Partikelgrößenverteilung von Flowlac<sup>®</sup> (Siebanalyse)

In Abbildung 11 sind die Ergebnisse der Laserstreulichtuntersuchungen zu sehen. Zwar ist der Feinanteil bei der Größenbestimmung mittels Laserlichtstreuung erheblich bedeutender als bei der Siebanalyse, jedoch liegt der prozentuale Anteil bis 10  $\mu\text{m}$  bei unter 10 % der gesamten Summe. Auch bei dieser Methode liegt die häufigste Korngröße im Bereich von 150  $\mu\text{m}$ , was ähnlich dem Wert in der Siebanalyse ist. Der niedrigere Feinanteil in der Siebanalyse ist womöglich auf Agglomerationserscheinungen bei der Siebung zurückzuführen.

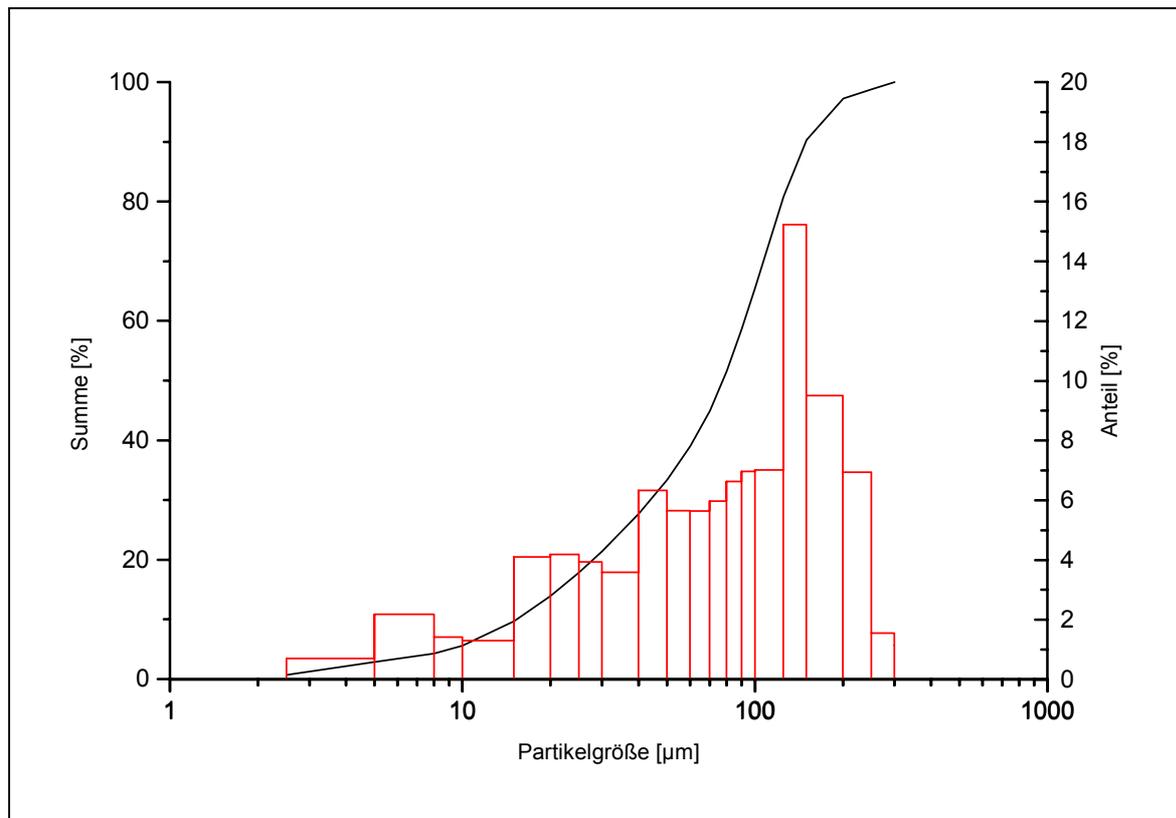


Abbildung 11: Partikelgrößenverteilung von Flowlac® (Laserstreuung)

Letztlich scheinen die sehr enge Korngrößenverteilung und die runde Form der Partikel verantwortlich für die guten Fließeigenschaften von Flowlac® zu sein.

#### 4.1.3 Ergebnisse der DSC- und röntgendiffraktometrischen Untersuchungen

Zur Charakterisierung der verwendeten Lactose sollen auch Verfahren verwendet werden, die dazu entwickelt wurden, die Identität und Reinheit von festen Phasen zu untersuchen. Hierbei spielt die Kristallinität eine große Rolle, da die Tablettiereigenschaften stark von den plastischen Verformungseigenschaften des Materials abhängen.

Zunächst wird eine DSC-Kurve der Lactose erstellt, welche in Abbildung 12 dargestellt ist. Die Untersuchung dient vor allem der Überprüfung der Reinheit. In einigen kommerziell erhältlichen  $\alpha$ -Lactosen ist auch ein Anteil von  $\beta$ -Lactose enthalten, was zum Beispiel von Holman und Leuenberger [1989, 36] in ihrer Arbeit erwähnt wird. Eine solche Verunreinigung läßt sich mit Hilfe der DSC-Messung ausschließen.

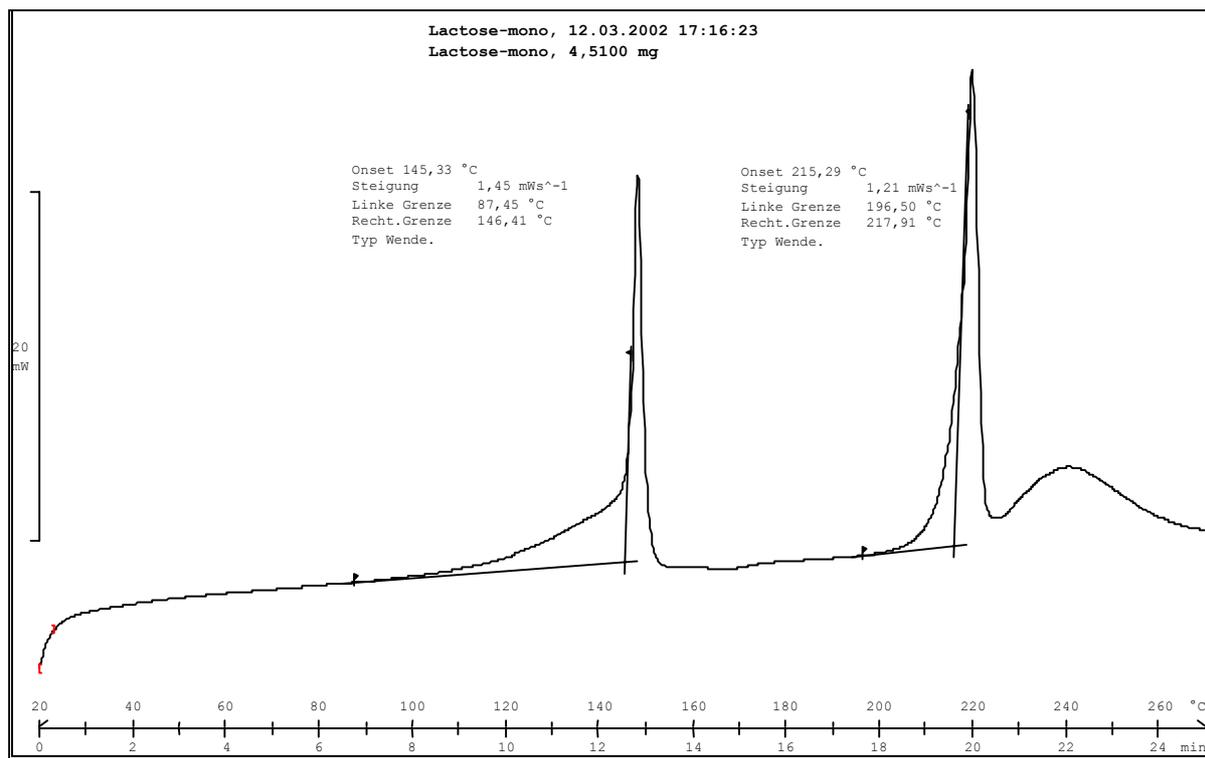


Abbildung 12: DSC-Untersuchung an Flowlac<sup>®</sup>

Wie in der Grafik sehr gut zu erkennen ist, liegt der Schmelzpunkt der  $\alpha$ -Lactose bei 215°C. In der Produktinformation [70] für Flowlac<sup>®</sup> wird ein Schmelzbereich zwischen 210°C bis 220°C für das Monohydrat der Lactose angegeben. Die Abgabe des Kristallwassers findet bei 140°C statt. Nach dieser Information wird weiterhin zwischen 230°C und 240°C eine geringe Menge  $\beta$ -Lactose schmelzen und eine Zersetzung der  $\alpha$ -Lactose stattfinden. Auch dieser Peak ist in dem oben abgebildeten Diagramm gut zu erkennen. Der Schmelzpunkt von  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat in der

weiteren Literatur wird mit 202°C und der Verlust des Kristallwassers mit etwa 130 – 140°C angegeben [1990, 81].

Im weiteren Verlauf der Untersuchungen werden die kristallinen Anteile der sprühgetrockneten Lactose untersucht. Hierfür wird ein Röntgendiffraktogramm verwendet. Als Vergleichssubstanz dient die in Kapitel 3.2.1.6 erwähnte kristalline Lactose.

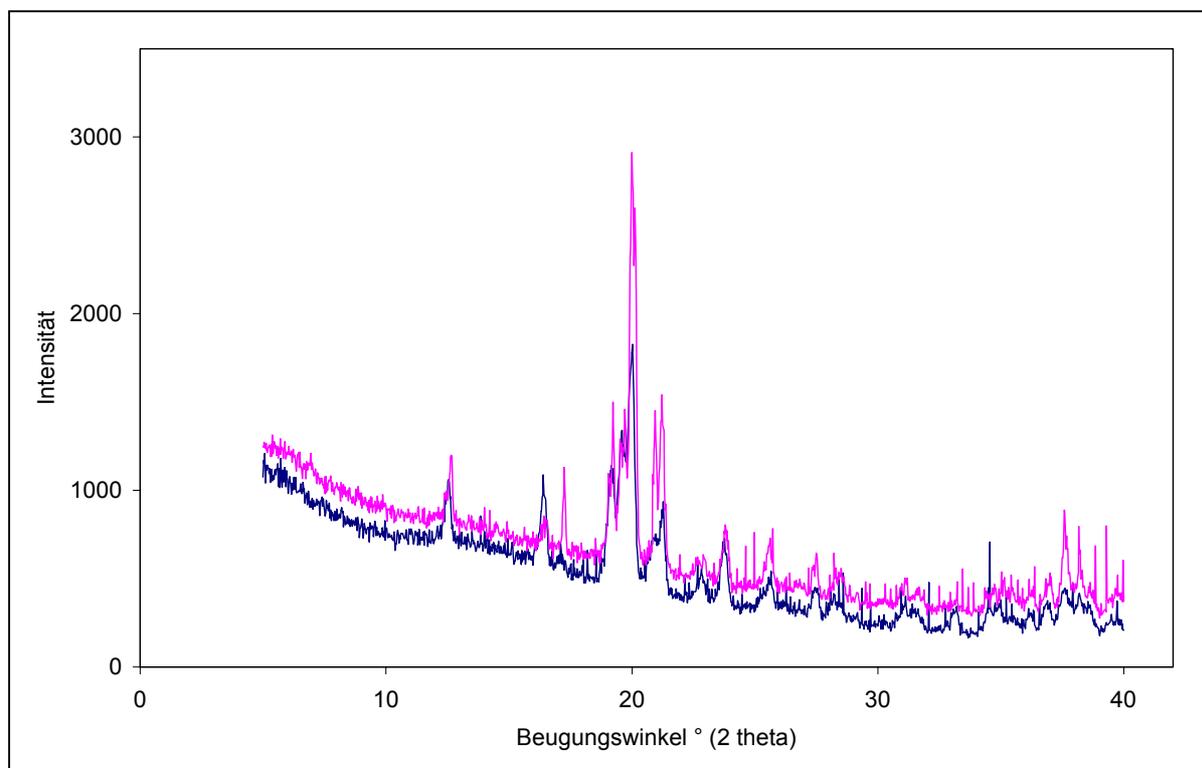


Abbildung 13: Röntgendiffraktogramm von Spherolac<sup>®</sup> (obere Kurve) und Flowlac<sup>®</sup> (untere Kurve)

In Abbildung 13 zeigt sich aufgrund der Abwesenheit eines amorphen Halos keine Röntgenamorphizität von Flowlac<sup>®</sup>. Gerade wenn der Vergleich zu dem laut Herstellerangaben [70] kristallinen Spherolac<sup>®</sup> gezogen wird, läßt sich deutlich erkennen, daß zwischen den Kurven keine Unterschiede in den Beugungswinkeln zu erkennen sind. Da sich auch die Intensitäten nicht stark unterscheiden, kann auf eine hohe Kristallinität der sprühgetrockneten Lactose geschlossen werden. Jedoch muß an

dieser Stelle angemerkt werden, daß die Nachweisgrenze für Röntgenamorphizität bei etwa 5-10 % [Maasz und Beyer, 1986, 54] liegt. Die Kristallinität wiederum hat großen Einfluß auf die spätere Tablettierbarkeit der Lactose, da amorphe Anteile in der Regel die plastische Verformbarkeit eines Materials fördern, wohingegen hohe Kristallinität eher für ein sprödebrüchiges Tablettierverhalten steht.

---

## 4.2 Tablettierversuche

### 4.2.1 Verdichtungsgrade

Zunächst werden die bei der Tablettierung entstehenden maximalen Drücke betrachtet. In Abbildung 14 sind sie gegen die Verdichtungsgrade aufgeführt.

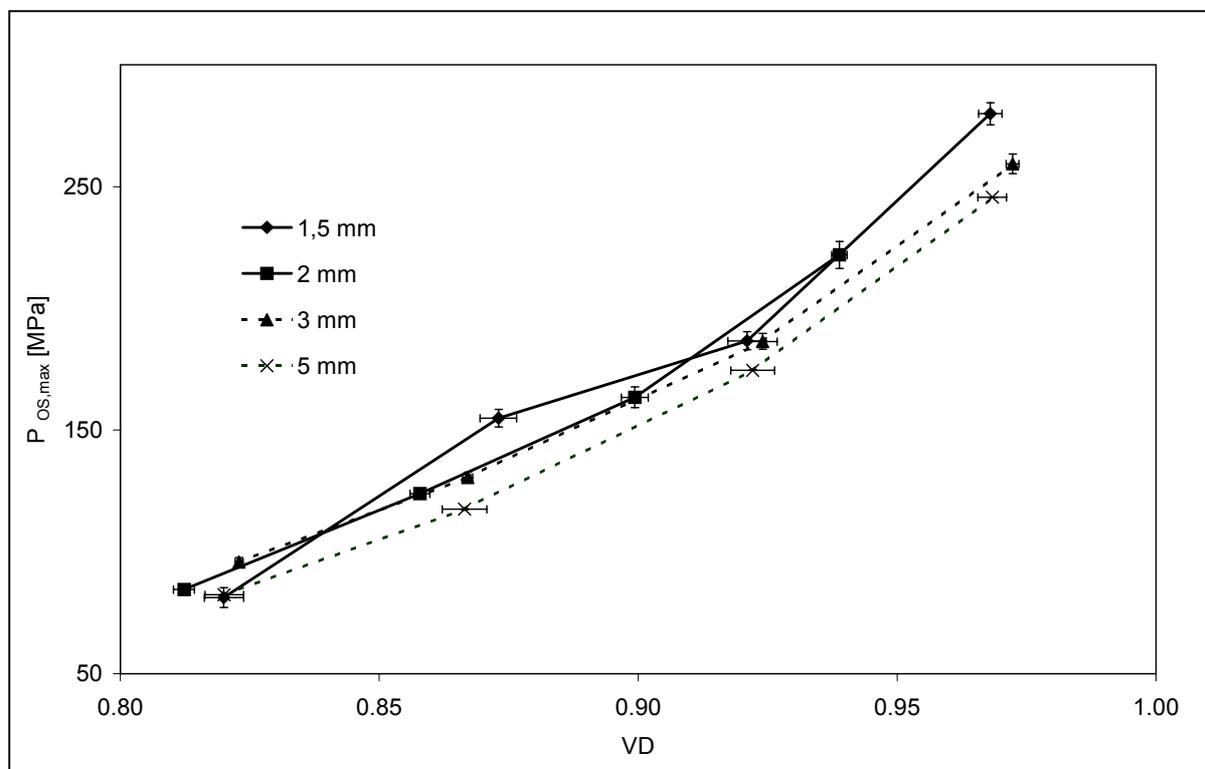


Abbildung 14:  $P_{OS,max}$  bei verschiedenen maximalen Verdichtungsgraden  $VD$  für verschiedene Tablettendurchmesser

Bei den hohen Verdichtungsgraden läßt sich erkennen, daß die kleinen Durchmesser zum Erreichen eines hohen Verdichtungsgrades einen leicht erhöhten Druck benötigen. Jedoch sind die Unterschiede in diesem Diagramm noch nicht sehr stark ausgeprägt. Allerdings ist die Reihenfolge 5 mm, 3 mm und 2 mm deutlich zu erkennen. Lediglich der zweite Wert bei den 1,5 mm Tabletten fällt ein wenig aus den

Ergebnissen heraus, obwohl er in der Tendenz zu eher höheren Druckwerten paßt. Weiterhin ist interessant, daß die Steigerung der Oberstempeldrücke mit steigenden Verdichtungsgraden nicht linear ist. So läßt sich eine überproportionale Steigerung der Oberstempeldrücke gerade bei hohen Verdichtungsgraden deutlich erkennen, wobei dieses Phänomen für die kleinen Durchmesser deutlich stärker ausgeprägt ist.

Werden anstelle der maximalen Verdichtungsgrade die relativen Verdichtungsgrade nach Rückdehnung über 24 Stunden eingesetzt, entsteht ein verändertes Bild, wie in Abbildung 15 gezeigt werden kann.

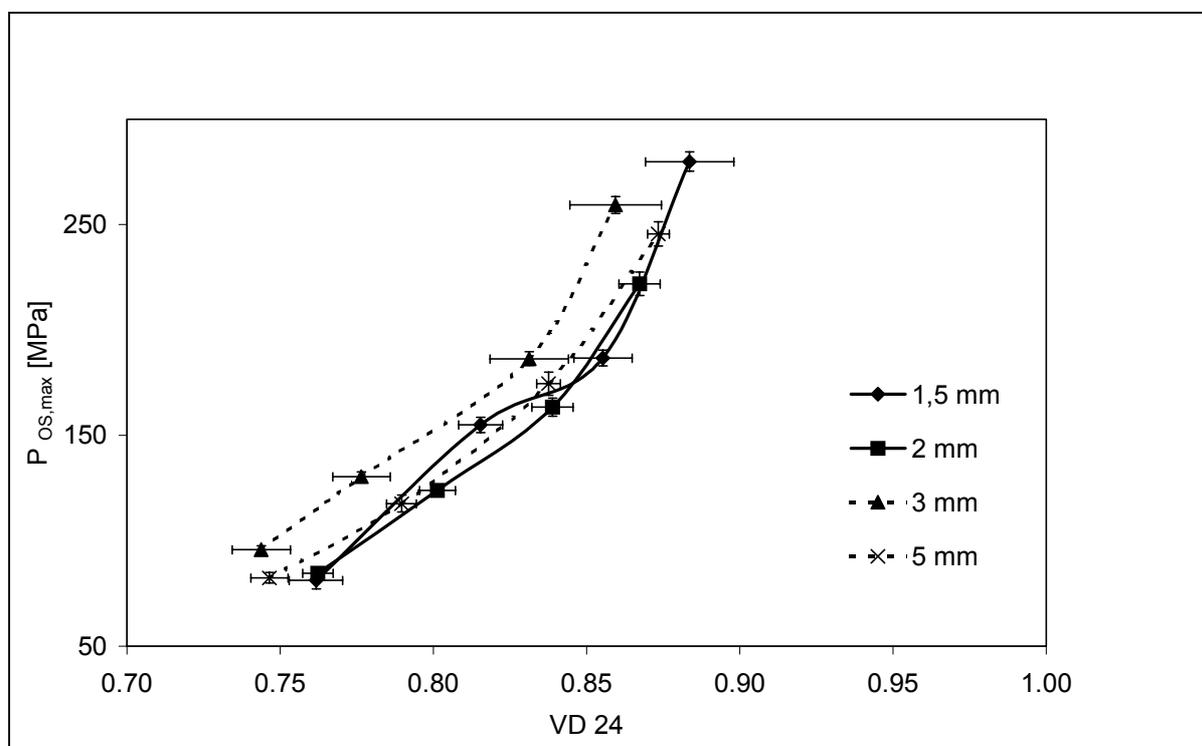


Abbildung 15:  $P_{OS, max}$  bei verschiedenen Verdichtungsgraden  $VD_{24}$ , die nach 24 Stunden gemessen sind, für verschiedene Tablettendurchmesser.

Bei den Untersuchungen nach 24 Stunden kehrt sich das Bild um, welches Abbildung 14 zeigt. In der Abbildung 15 sind tendenziell die höheren Drücke bei den großen Tabletten mit 3 mm und 5 mm Durchmesser zu finden. Die in Abbildung 14 bereits gezeigte überproportionale Steigerung der Oberstempeldrücke mit steigendem

Verdichtungsgrad hat sich in der Abbildung 15 weiter verschärft. Jedoch ist der Anstieg nun auch deutlich bei den größeren Durchmessern zu erkennen.

Um einen genaueren Überblick über die Rückdehnung der Tabletten zu erhalten, wird in Abbildung 16 die elastische Rückdehnung nach 24 Stunden gegen den Verdichtungsgrad aufgetragen.

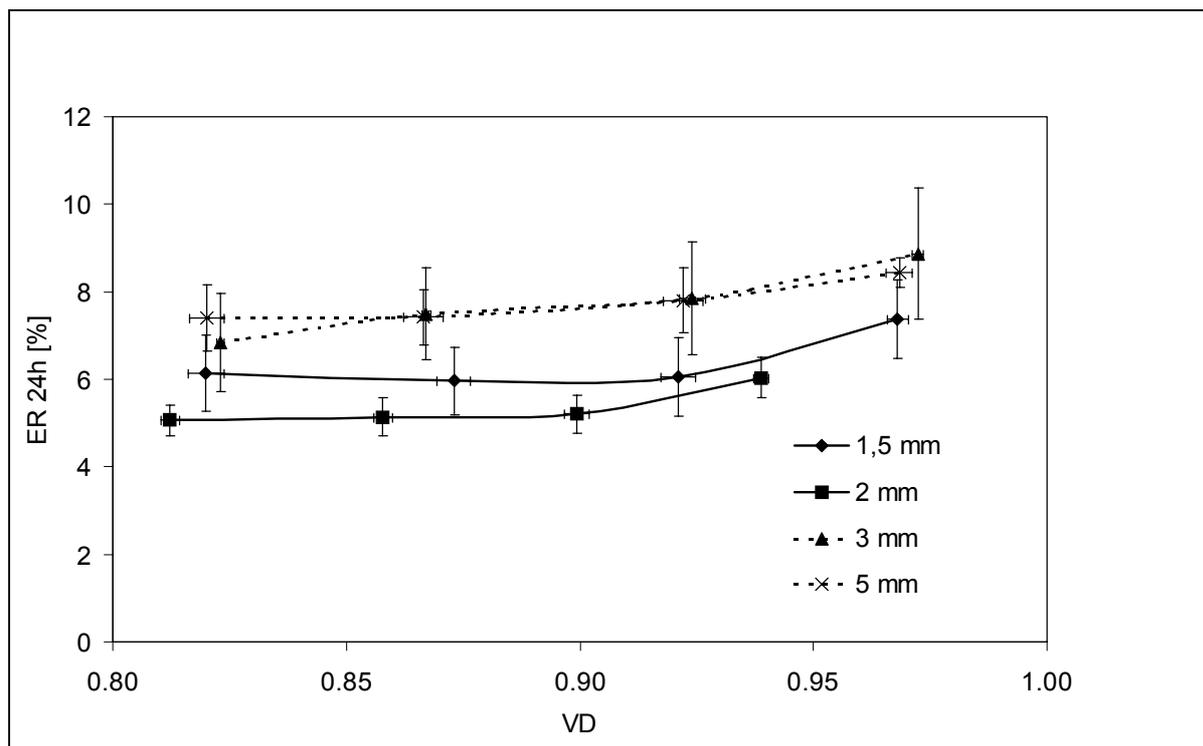


Abbildung 16: Elastische Rückdehnung nach 24 Stunden,  $ER_{24h}$ , bezogen auf den maximalen Verdichtungsgrad  $VD$

Hier lassen sich die Ergebnisse aus Abbildung 15 weiter erhärten. So ist die elastische Rückdehnung der größeren Tabletten deutlich höher als die Rückdehnung der Minitabletten. Das spricht sehr für einen festeren Zusammenhalt des Hilfsstoffes innerhalb der Minitabletten. Leider sind die Streuungen in der vorliegenden Untersuchung doch recht groß, jedoch ist der Unterschied zwischen den 1,5 mm und 2 mm Tabletten auf der einen Seite und den 3 mm und 5 mm Tabletten auf der anderen Seite deutlich zu erkennen.

#### 4.2.2 Porositätsfunktion nach Heckel

In den Abbildungen 17 und 18 sind die Porositäts-Druck-Funktionen zweier Verdichtungsgrade für verschiedene Tablettendurchmesser während einer Tablettierung gezeigt. Hierbei wird deutlich, daß die Unterschiede zwischen dem Heckelplot bei einem Verdichtungsgrad von 0,82 zu einem Heckelplot mit dem Verdichtungsgrad 0,97 zwar deutlich sind, jedoch eine klare Reihenfolge weder bei der einen noch bei der anderen Grafik getroffen werden kann.

In Abbildung 17 sind die einzelnen Kurven nicht bezeichnet, da sie wirklich sehr eng beieinander liegen. Lediglich die 3 mm Kurve weicht von den übrigen ein wenig ab.

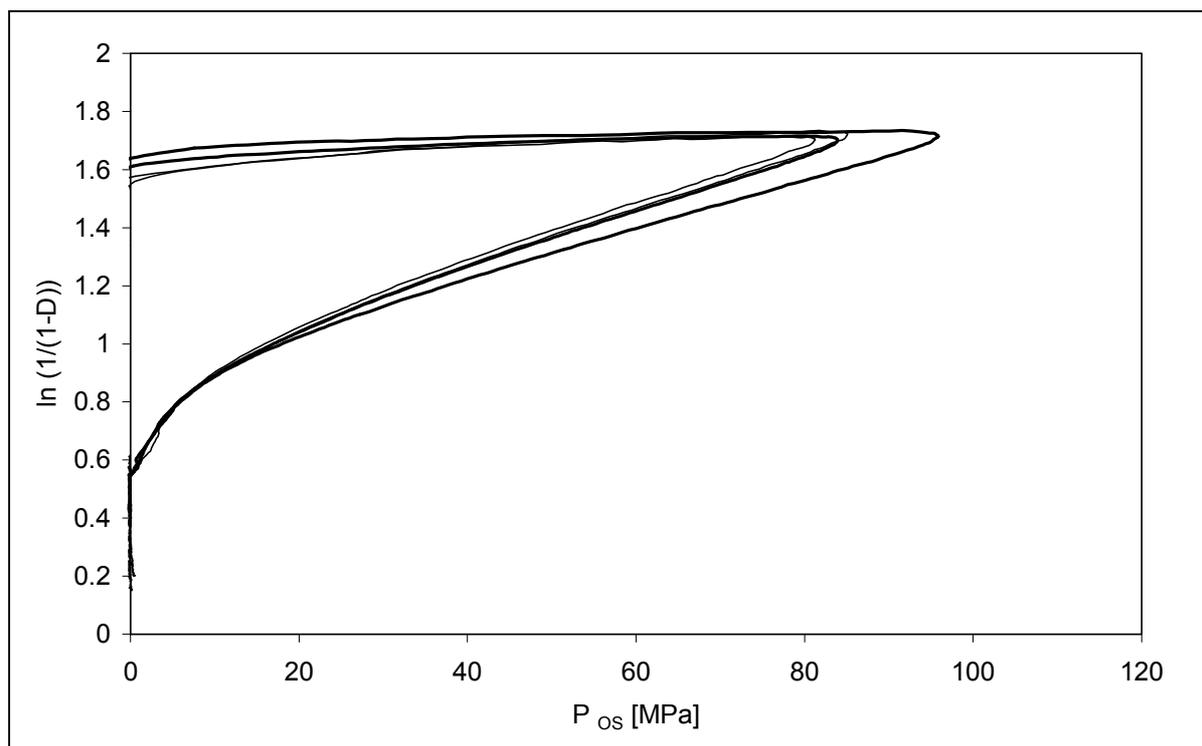


Abbildung 17: Darstellung des Verdichtungsverlaufes nach Heckel für den Verdichtungsgrad 0,82 (Kurvenverläufe nicht zu unterscheiden – siehe Text)

In Abbildung 18 ist die Reihenfolge der Kurven zwar deutlich zu unterscheiden, doch ist die Reihenfolge nicht entsprechend interpretierbar. Da die Porositäts-Druck-Kurven

keine deutlichen Unterschiede zwischen den Tablettendurchmessern unterschiedlicher Verdichtungsgrade zeigen, wird auf eine andere Art der Darstellung nach Heckel zurück zu greifen sein.

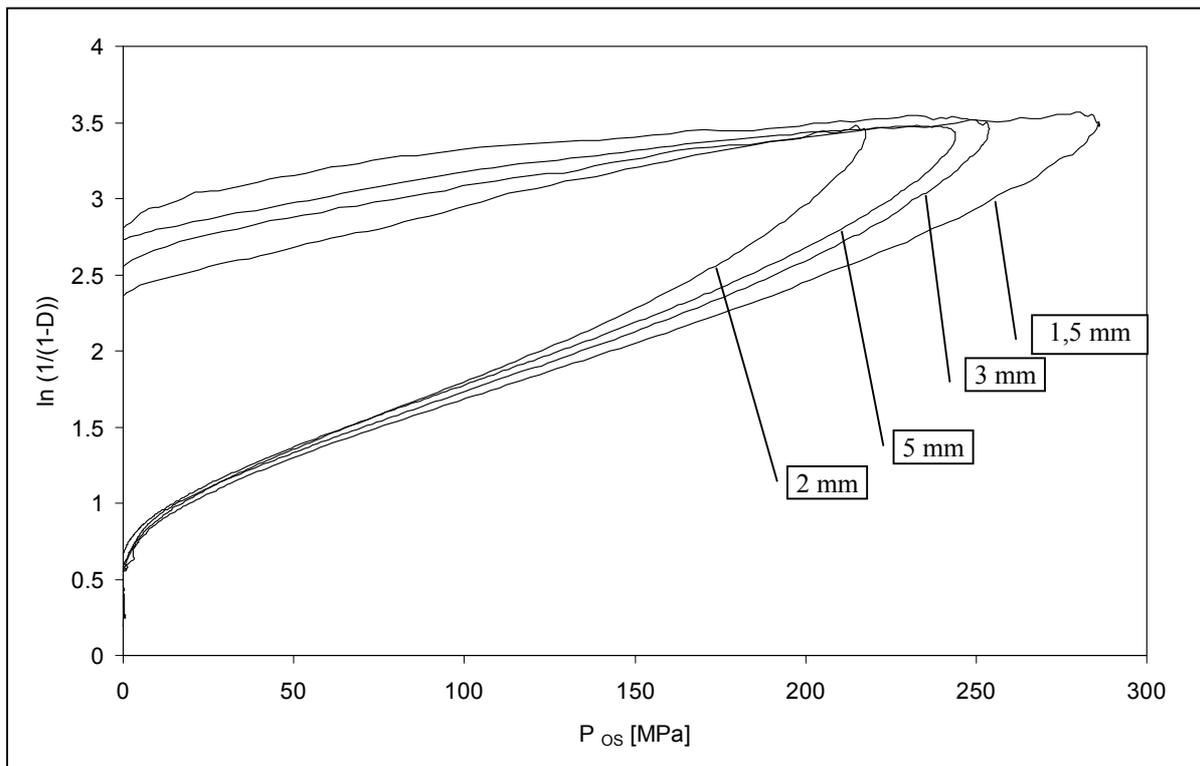


Abbildung 18: Darstellung des Verdichtungsverlaufes als Porositäts-Druck-Beziehung nach Heckel für die Verdichtungsgrade in der Größenordnung von 0,95 (1,5 mm: 0,968, 2 mm: 0,939, 3 mm: 0,972, 5 mm: 0,968)

In Abbildung 19 wird die Steigung des linearen Teils der Heckelplots gegen den maximalen Oberstempeldruck aufgetragen. Diese Darstellung liefert den Wert des charakteristischen Steigungsbereichs der Heckelfunktion. Die Grafik zeigt nur geringe Empfindlichkeit des Heckelparameters  $kH$  gegenüber einem steigenden Tablettendurchmesser. Doch ist die Aussage zulässig, daß die gestrichelten Linien in der Abbildung 17 der beiden größeren Durchmesser 3 mm und 5 mm sich leicht von den 1,5 mm und 2 mm Kurven unterscheiden. Allen Kurven ist eine abfallende Tendenz mit steigendem Druck gemein, was für eine schlechtere Kompressibilität spricht.

## Ergebnisse - Tablettierversuche

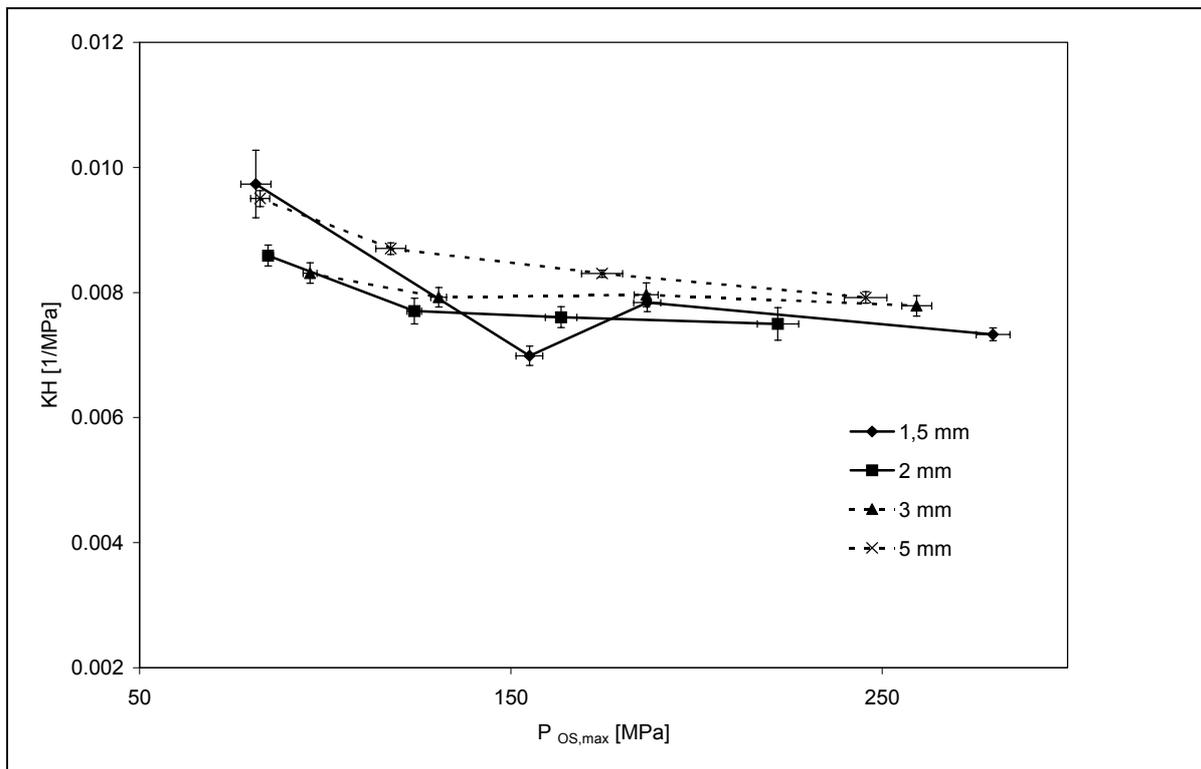


Abbildung 19: Steigungsparameter  $kH$  der Heckelfunktion in Beziehung zu  $P_{os,max}$

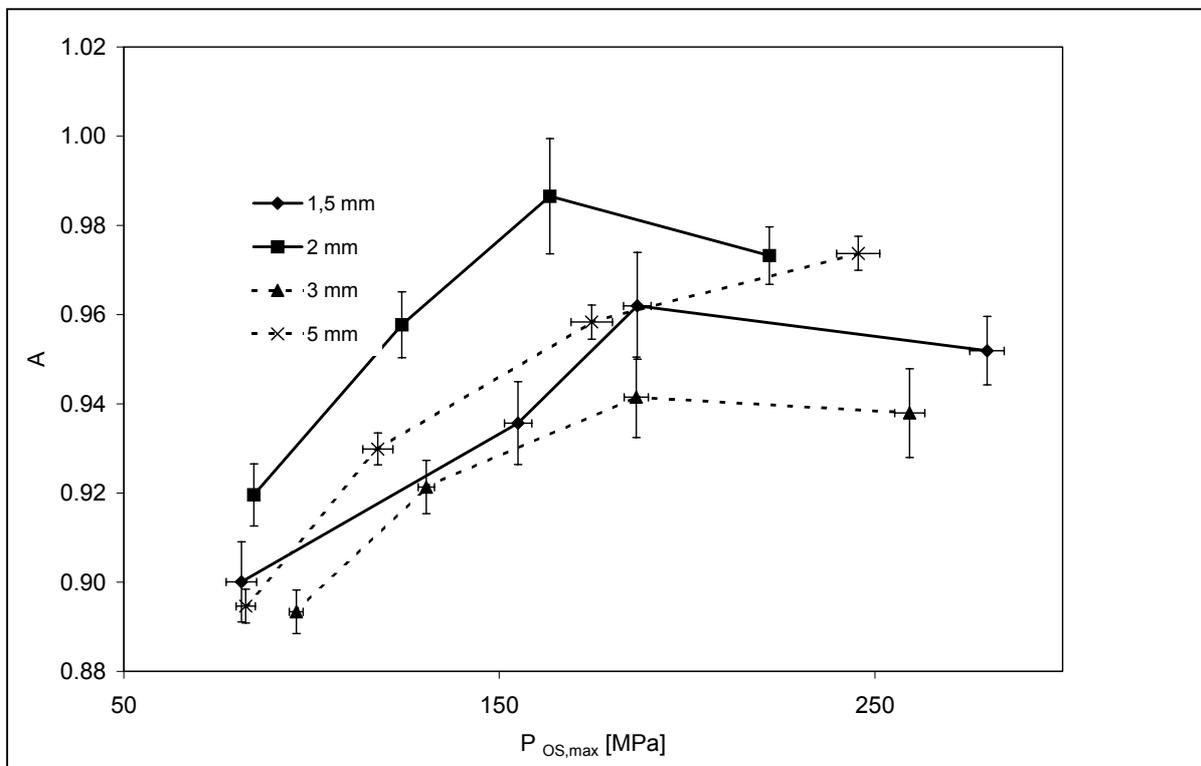


Abbildung 20: Ordinatenabschnitt  $A$  der Heckelfunktion in Beziehung zu  $P_{os,max}$

Wird mit A ein weiterer Parameter der Heckelfunktion betrachtet, resultiert das in Abbildung 20 dargelegte Ergebnis. Auch bei dieser Darstellung ist eine Reihenfolge der unterschiedlichen Tablettendurchmesser nicht zu erkennen. Interessant in der Grafik ist die Abflachung der Kurven bei großen Oberstempeldrücken. Zunächst ist eine starke Steigung der A-Werte mit steigendem Druck zu erkennen, die dann bei großen Drücken abnimmt.

An dieser Stelle soll noch einmal darauf hingewiesen werden, was der Parameter A der Heckelgleichung eigentlich bedeutet. A ist die Summe aus  $\ln(1/1-D_0)$  und dem Wert B, der die Partikelneuordnung und -bewegung zu Beginn der Verdichtung charakterisiert. Übertragen auf die oben genannten Besonderheiten der Abbildung 20 läßt das nur den Schluß zu, daß eine Partikelbewegung mit steigenden Drücken zunächst erheblich ansteigt, doch dann bei sehr großen Drücken eher gleich bleibt bzw. leicht abfällt.

Wie bereits in Kapitel 4.2.1 erwähnt wird, ist die Rückdehnung der Tabletten in Abhängigkeit von ihrem Durchmesser sehr unterschiedlich. Deswegen wird die Rückdehnung in die Beziehung nach Heckel mit einbezogen. Hierfür werden in Abbildung 21 Porositäts-Druck-Beziehungen mit Porositätsdaten gezeigt, die nach 24 Stunden gewonnen werden (zero pressure Heckelplot).

In der Abbildung 21 wird deutlich, daß die Kurven der Tabletten mit größeren Durchmessern eher tiefer liegen als die Kurven der Minitabletten, wobei die Steigung der einzelnen Grafen sicherlich nicht deutlich unterschiedlich ist. Die leichte Erhöhung der Kurven der Minitabletten spricht für eine stärkere Deformierung der Partikel des Flowlac® im Verhältnis zu den großen Tabletten. Jedoch sind die Unterschiede in den Kurven nicht deutlich hervorgehoben.

---

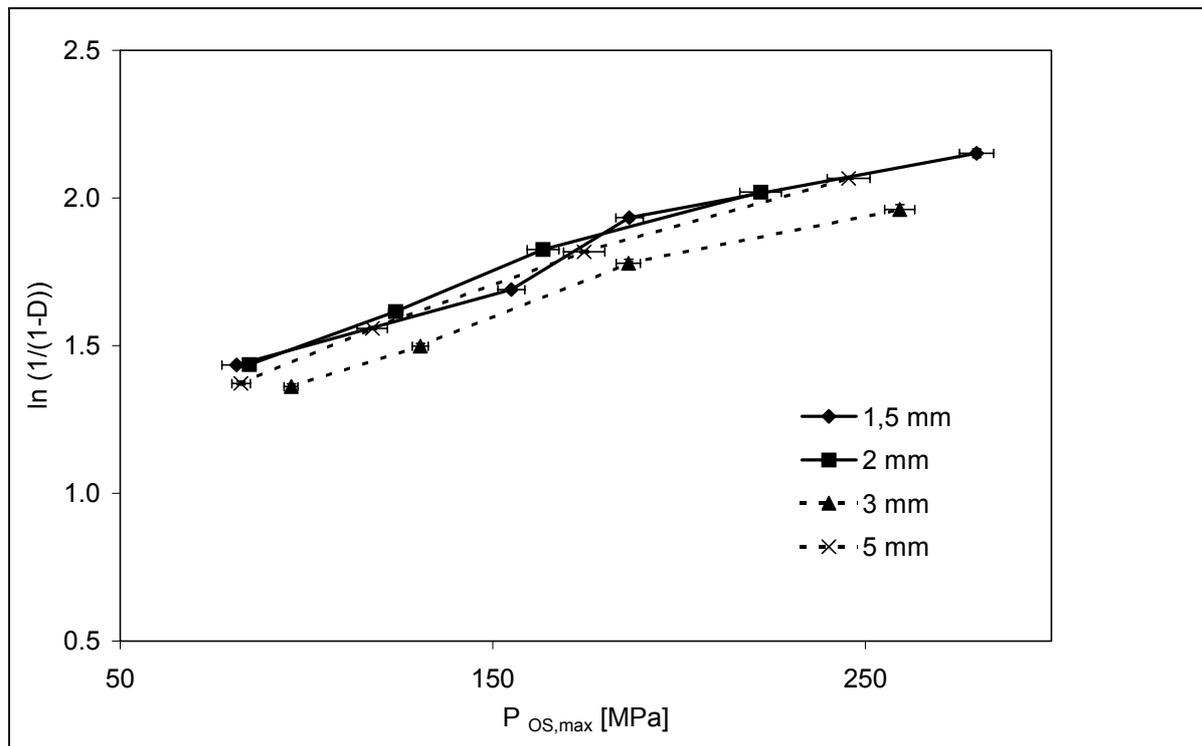


Abbildung 21: Porositäts-Druck Beziehung nach Heckel nach 24 h (zero pressure)

Allerdings sollte bei der Untersuchung der Tablettierdaten nicht nur auf die Auswertung nach Heckel Wert gelegt werden, sondern sollten auch andere Methoden zur Analyse der Tablettierdaten herangezogen werden.

#### 4.2.3 Modifizierte Weibullfunktion

Wie bereits in Kapitel 2.4.2 erwähnt, gibt es eine weitere Möglichkeit der Auswertung von Tablettierdaten, die modifizierte Weibullfunktion. Jedoch ist zu überprüfen, ob diese Art der Auswertung auch für Minitabletten sinnvoll ist. Eine solche Überprüfung wird von Lennartz [1998, 50] in seiner Arbeit bereits durchgeführt. Er kommt zu dem Ergebnis, daß sich die Tablettierdaten der Minitabletten sehr wohl mit Hilfe der Weibullfunktion untersuchen lassen.

In Abbildung 22 wird das von Haaks [1988, 30] eingeführte Diagramm mit den zwei charakteristischen Parametern  $\beta$  und  $\gamma$  der modifizierten Weibullfunktion dargestellt.

In der Abbildung wird zunächst deutlich, was für ein Unterschied zwischen den einzelnen Verdichtungsgraden besteht. Die maximalen Verdichtungsgrade sind für die einzelnen Tablettendurchmesser jeweils mit den höchsten  $\beta$ - und  $\gamma$ -Werten belegt. Das bedeutet für die hohen Verdichtungsgrade ein großes Maß an Elastizität und einen hohen Widerstand gegen die Verdichtung ein Phänomen, welches gerade bei den hohen Verdichtungsgraden auch zu erwarten ist.

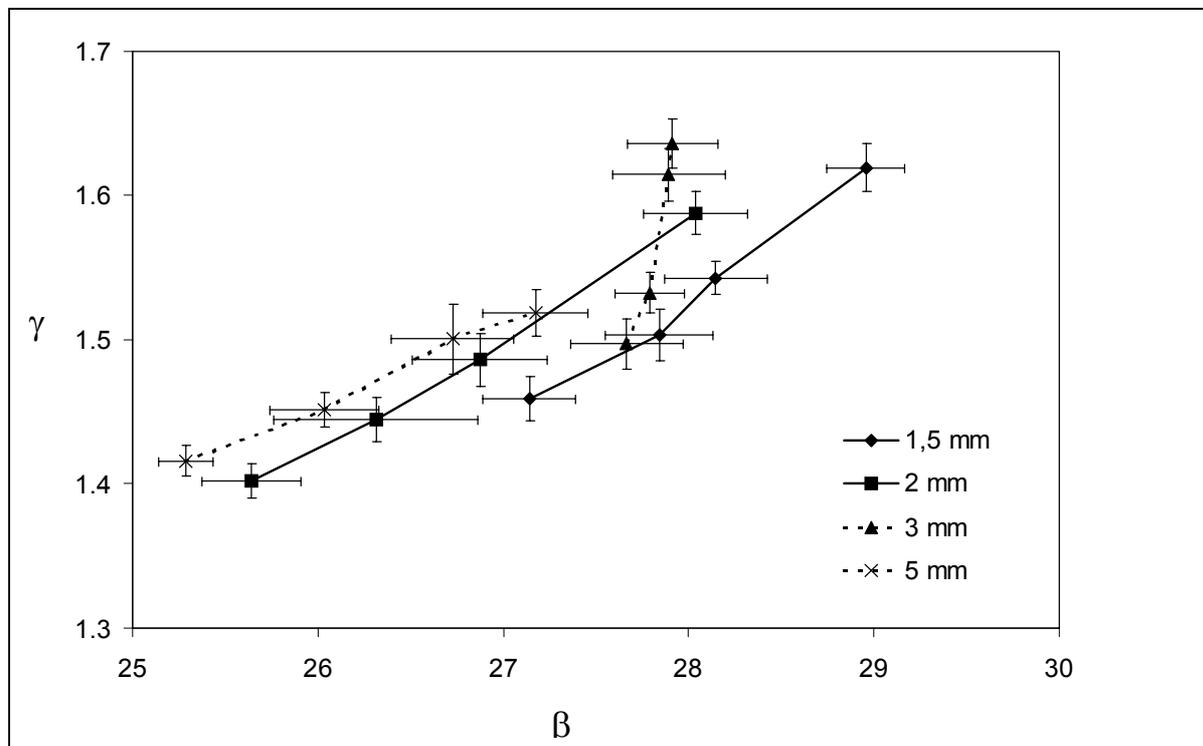


Abbildung 22:  $\beta/\gamma$ -Diagramm von verschiedenen Verdichtungsgraden (maximaler VD mit jeweils höchstem  $\gamma$ -Wert)

Darüber hinaus sind die kleinen Tablettendurchmesser deutlich zu höheren  $\gamma$ -Werten und höheren  $\beta$ -Werten verschoben. Diese Konstellation spricht sehr für einen großen Widerstand gegen die Verdichtung und ein elastisches Verhalten während der Tablettierung. Allein der Graph der 3 mm Tabletten sticht seiner Steilheit wegen aus

der Reihenfolge der anderen Graphen hervor. Eine Erklärung kann aus den Versuchen nicht abgeleitet werden. Die festgestellten Unterschiede im Verhalten der Tabletten bei unterschiedlichen Durchmessern sind im Gegensatz zu den Untersuchungen mit Hilfe der Heckel-Gleichung sehr gut zu erkennen.

#### 4.2.4 Arbeit und Leistung bei der Minitablettierung

Um einen genauen Einblick in das Tablettierverhalten bei der Tablettierung von Tabletten mit verschiedenen Durchmessern zu bekommen, lohnt sich auch ein Blick auf die Leistungsaufnahme während der Tablettierung. In Kapitel 4.2.1 wird gezeigt, daß gleiche Verdichtungsgrade in Abhängigkeit vom Tablettendurchmesser mit unterschiedlichem maximalen Oberstempeldruck erreicht werden können. Das wiederum läßt den Schluß zu, daß die in die Tablette einzutragende Energie unterschiedlich sein muß.

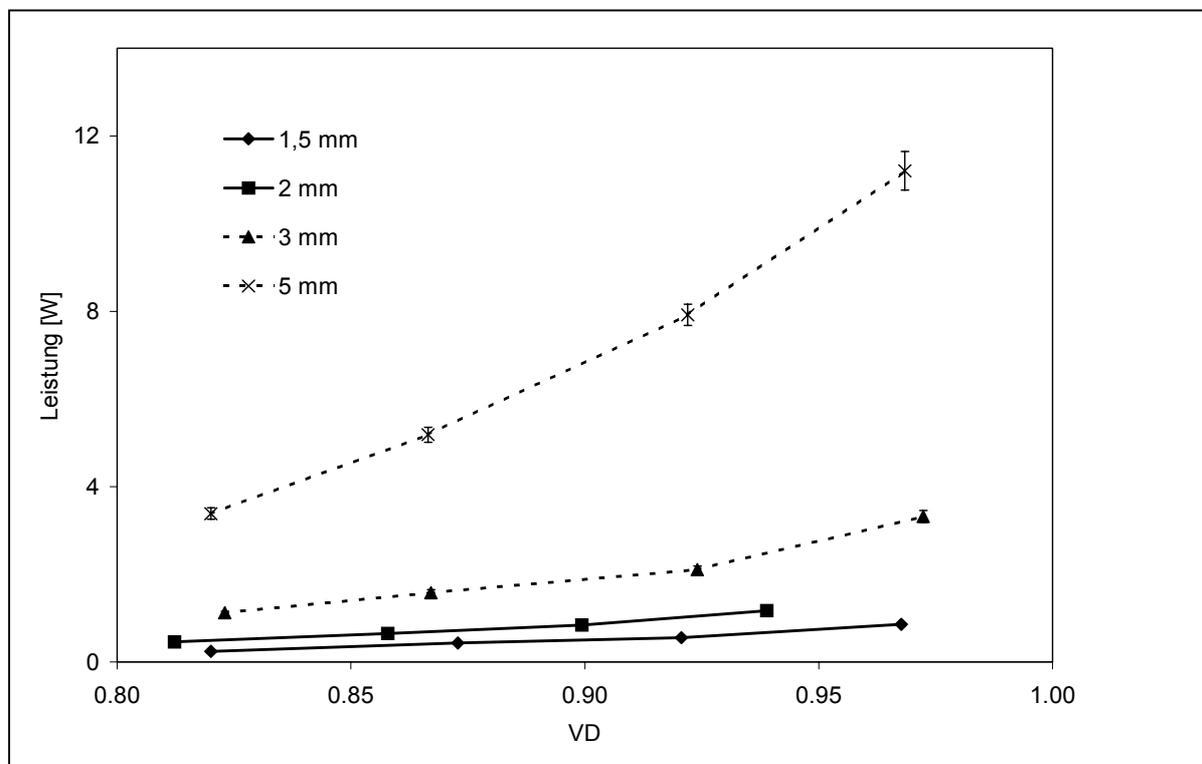


Abbildung 23: Beziehung zwischen Leistung an der Oberstempelfläche und dem maximalen Verdichtungsgrad

In Abbildung 23 wird zunächst gezeigt, wie sich die Leistung in Abhängigkeit vom Verdichtungsgrad der Tabletten ändert. Die 5 mm Tabletten brauchen hierbei die größte Leistung zur Verdichtung, wobei die Leistung mit steigendem Verdichtungsgrad gegenüber den kleineren Tablettendurchmessern überproportional zunimmt. Die kleinen 1,5 mm Tabletten zeigen nur einen sehr geringen Anstieg der Leistung bei steigendem Verdichtungsgrad.

Dieses Bild setzt sich in Abbildung 24 fort, wobei hier anstelle der Leistung die Arbeit in Bezug auf den Verdichtungsgrad gezeichnet ist.

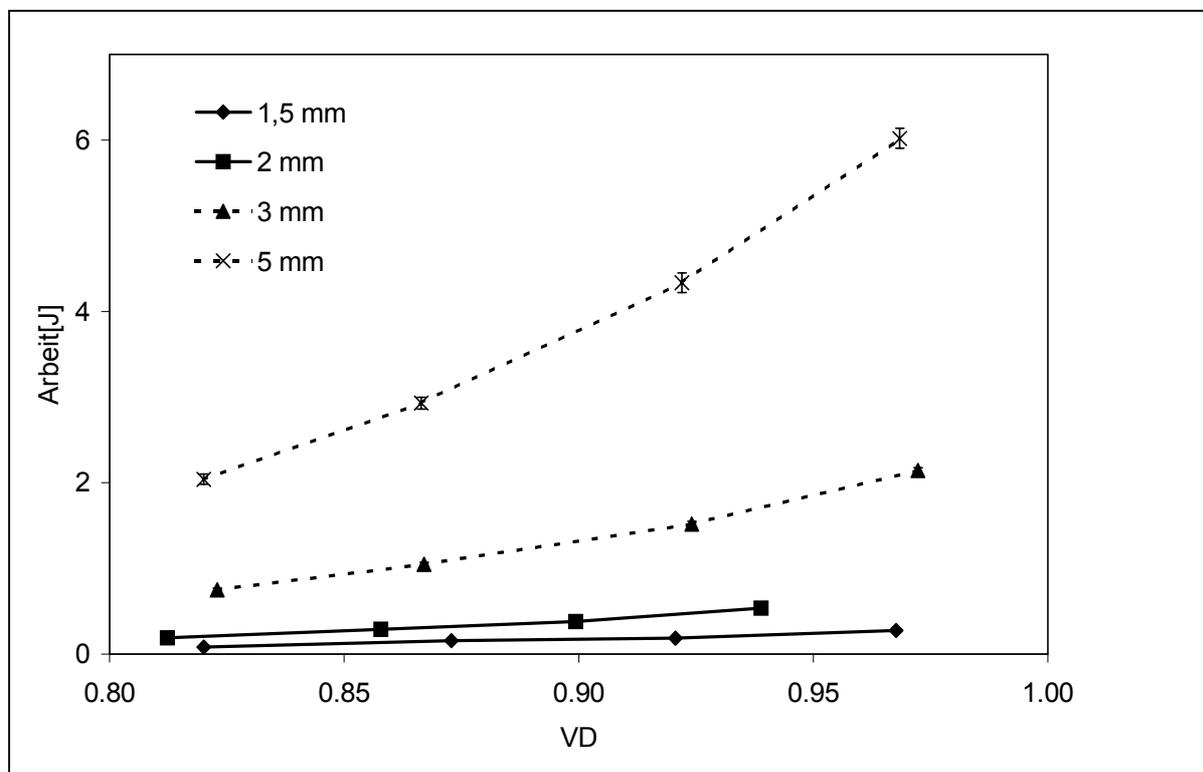


Abbildung 24: Beziehung zwischen Arbeit an der Oberstempel­fläche und dem maximalen Verdichtungsgrad

Auch hier haben die Tabletten mit größerem Durchmesser einen deutlich stärkeren Anstieg der Kurven ergeben.

Bei den Abbildungen 23 und 24 wird allerdings ein wichtiger Aspekt außer acht gelassen: das Gewicht der Tabletten. Da die Einwaage der Tabletten und somit die Menge des zu verdichtenden Materials eine große Rolle spielt, sollte dieser Faktor in die Überlegungen mit einbezogen werden.

In den Abbildungen 25 und 26 wird die Leistung bzw. Arbeit auf die Einwaage der Tabletten bezogen, was zu einem neuen Ausdruck, nämlich der „spezifischen Leistung“ und der „spezifischen Arbeit“ führt.

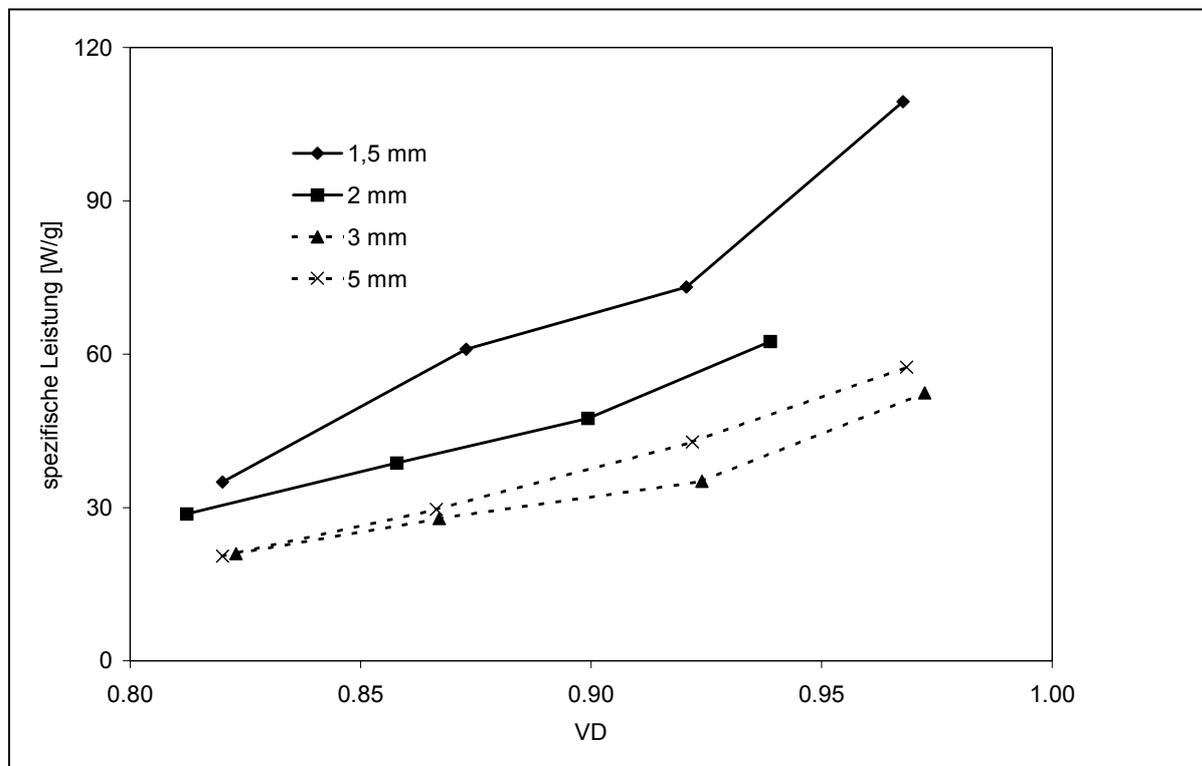


Abbildung 25: Beziehung zwischen spezifischer Leistung und maximalem Verdichtungsgrad

In Abbildung 25 sind deutliche Veränderungen zu erkennen im Vergleich zu den Graphen ohne Bezug auf die Einwaage (Abb.23). Die kleinen Tabletten haben, bezogen auf das Gewicht, eine deutlich höhere Leistungsaufnahme zu verzeichnen. Wird die Tatsache betrachtet, daß plastische Haufwerke sich durch eine höhere Leistungsaufnahme auszeichnen, so muß im Umkehrschluß davon ausgegangen

werden, daß sich die verwendete Lactose bei den 1,5 mm Tabletten „plastischer“ verhalten hat als bei den großen Tabletten. Diese Ergebnis deckt sich allerdings nicht mit den Ergebnissen aus Kapitel 4.2.3.

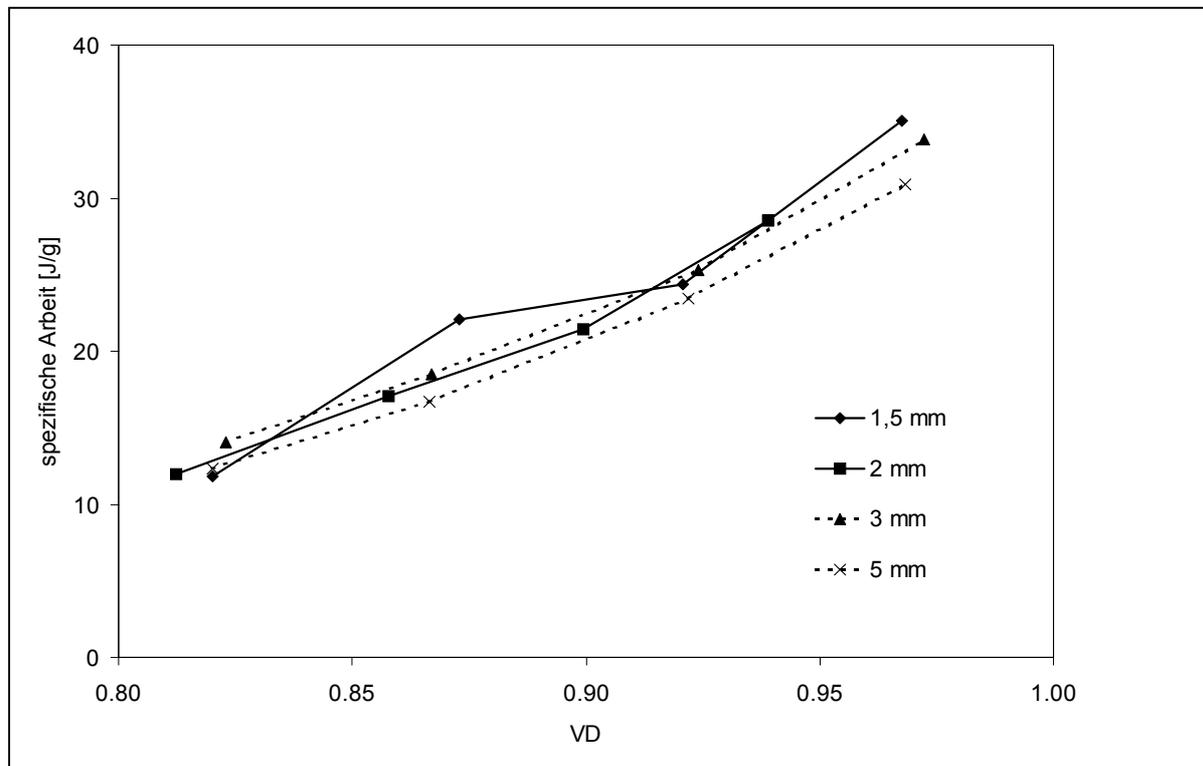


Abbildung 26: Beziehung zwischen spezifischer Arbeit und maximalem Verdichtungsgrad

Bei der Betrachtung der spezifischen Arbeit in Abbildung 26 sind jedoch keine gravierenden Unterschiede zwischen den Kurven zu sehen. Das steht im Gegensatz zur Abbildung 24, wo die großen Tabletten bei den hohen Verdichtungsgraden sehr viel Arbeit benötigen. Die Unterschiede relativieren sich, wenn die Arbeit auf das Gewicht der Tabletten bezogen wird. Hier erscheint es so, als ob die Tabletten zur Erreichung der jeweiligen Verdichtungsgrade annähernd die gleiche Arbeit benötigen.

### 4.3 Mechanische Eigenschaften der Tabletten

#### 4.3.1 Relative tensile strength

Die mechanischen Eigenschaften von Tabletten werden unter anderem durch die Bruchfestigkeit der Tabletten charakterisiert. Hierfür werden seit langem Bruchfestigkeitsuntersuchungen angestellt. So werden auch die Minitabletten auf ausreichende Bruchfestigkeit hin überprüft. Wie schon in Kapitel 3.2.3.2.2 erwähnt, werden die Tabletten mit kleinerem Durchmesser aufgrund der geringen Bruchkräfte mit dem äußerst empfindlichen Texture Analyzer {39} untersucht.

In Abbildung 27 wird zunächst die in Newton gemessene Bruchfestigkeit im Verhältnis zum maximalen Oberstempeldruck gezeigt.

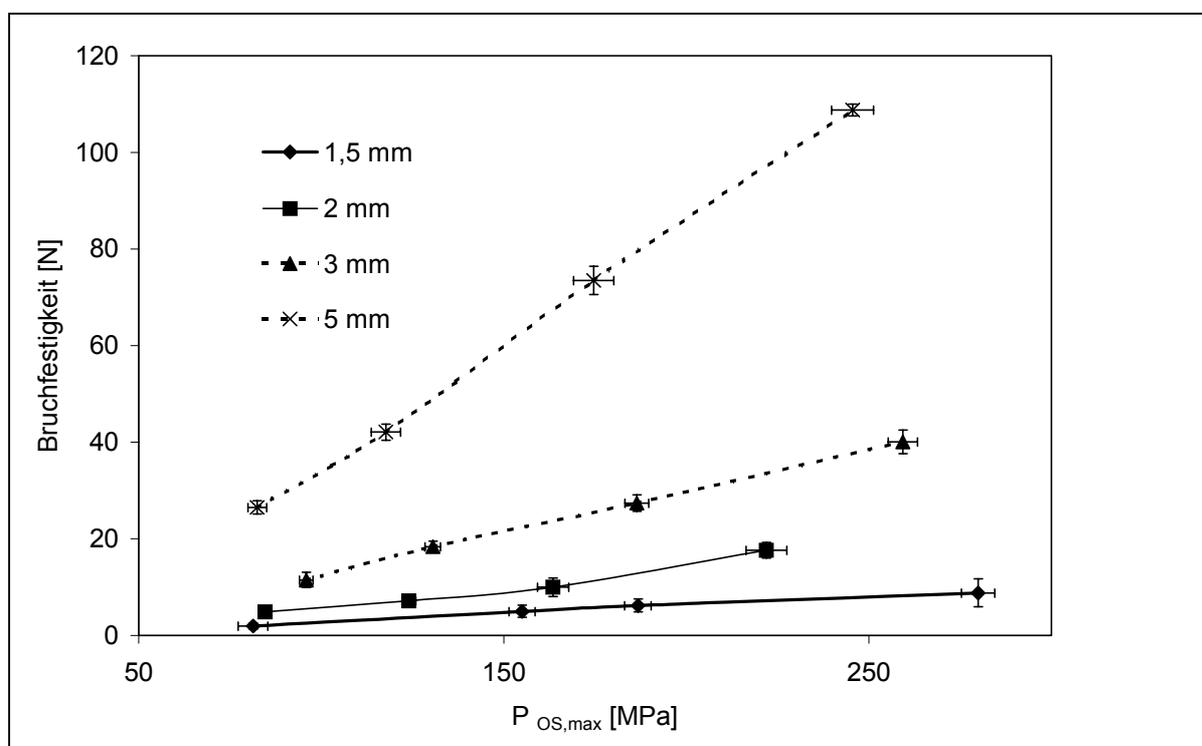


Abbildung 27: Darstellung der Bruchfestigkeit bei unterschiedlichen maximalen Oberstempeldrücken

Hier wird deutlich, welcher großen Unterschied es zwischen den Tablettendurchmessern gibt. Die großen Tabletten haben einen wesentlich größeren Bruchwert als die kleinen Tabletten.

Um die Tablettendimensionen zu berücksichtigen, wird, wie in Kapitel 2.3.1 beschrieben, die tensile strength berechnet. Die Daten aus der Umrechnung sind in Abbildung 28 dargestellt.

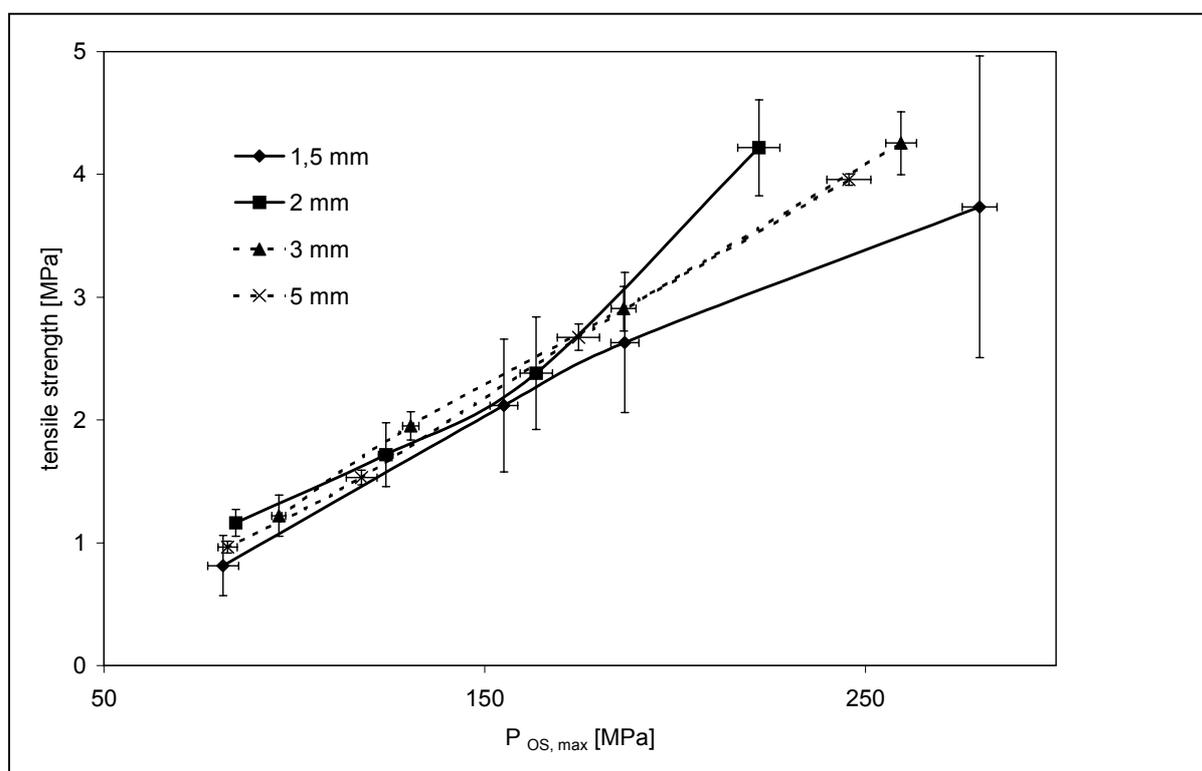


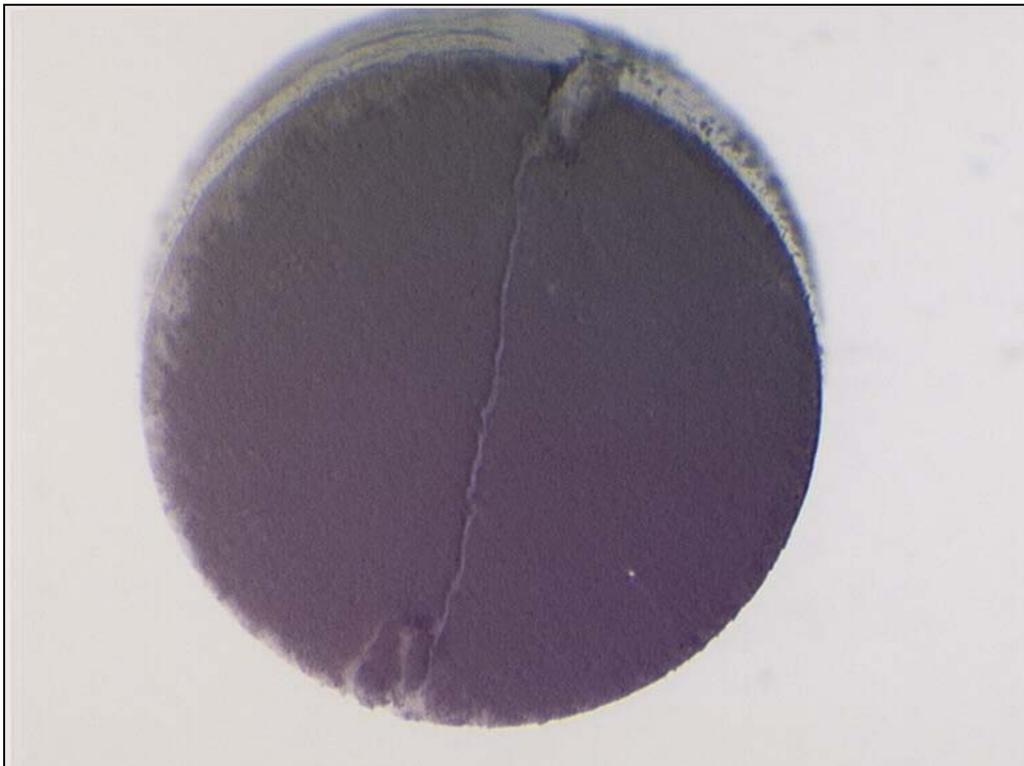
Abbildung 28: Darstellung der tensile strength bei unterschiedlichen maximalen Oberstempeldrücken

Da die tensile strength die Tablettendimensionen berücksichtigt, hat sich das Bild verändert. Die Unterschiede zwischen den Tabletten verschiedener Durchmesser sind verschwunden. Eine Tendenz hingegen, daß bei kleineren Durchmessern eine höhere tensile strength auftritt, kann zumindest für plane Minitabletten nicht bestätigt werden [Lennartz, 1998, 50]. Die Unterschiede der Tabletten vor allem bei höheren

Oberstempeldrücken sind angesichts der dort recht großen Standardabweichungen zu vernachlässigen.

Bei den Untersuchungen ist auch auf die Art des Bruches zu achten. Deswegen wird bereits in Kapitel 2.3.1 die Forderung von Newton et al. [1971, 62] erwähnt, daß die Tabletten in Belastungsrichtung halbiert werden sollen, um die Gleichung anwenden zu können.

In Abbildung 29 ist als Beispiel die lichtmikroskopische Aufnahme {25, 1} einer 3 mm Tablette nach dem Bruchfestigkeitstest gezeigt.



*Abbildung 29: Lichtmikroskopische Aufnahme einer 3 mm Tablette*

Deutlich ist hier die radiale Bruchkante zu erkennen, die die Tablette in zwei gleich große Teile teilt. Dieses Ergebnis wird auch von Newton für die von ihm untersuchten Lactosetabletten erhalten.

---

### 4.3.2 Abrieb

Eine weitere mechanische Produkteigenschaft ist die Friabilität der Tabletten. Die Abbildung 30, liefert weitere interessante Befunde.

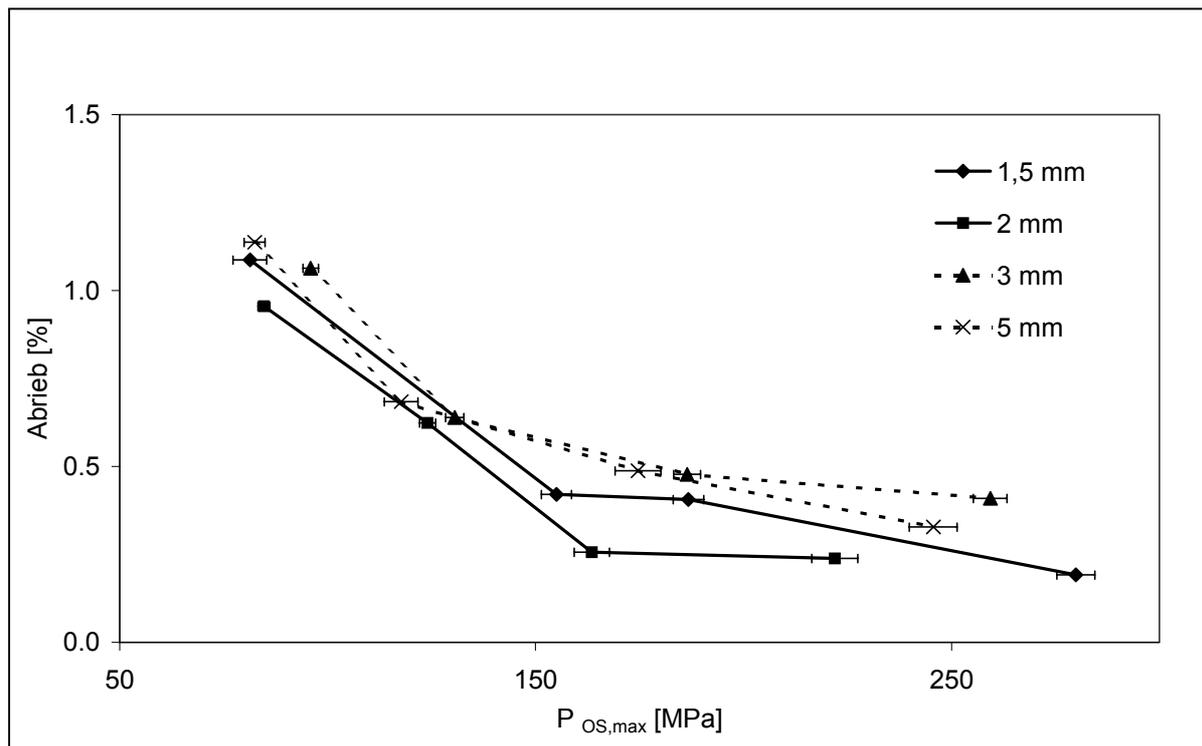


Abbildung 30: Darstellung der Friabilität von Minitabletten bei unterschiedlichen Oberstempeldrücken

Beim Abrieb läßt sich vor allem bei den höheren Drücken eine Zweiteilung der Grafik in größere Tablettendurchmesser und kleinere Tablettendurchmesser erkennen. Bei niedrigen Drücken ist die Abriebfestigkeit bei allen Tablettendurchmessern annähernd gleich, was sich jedoch bei großen Drücken deutlich verschiebt. Lediglich die Reihenfolge der Tablettendurchmesser wird nicht genau eingehalten aber dennoch scheinen die kleinen Tabletten vom Abrieb weniger betroffen zu sein.

Interessant ist auch, daß sich bei allen Tabletten nach einem anfänglich starken Abfall der Friabilität bei höheren Drücken eher eine Konstanz im Abrieb zeigt.

#### 4.4 Porosimetrie

Zunächst werden in diesem Kapitel die Ergebnisse der Gaspyknometrie gezeigt. In Abbildung 31 ist die jeweilige ermittelte Dichte gegen den Verdichtungsgrad aufgetragen.

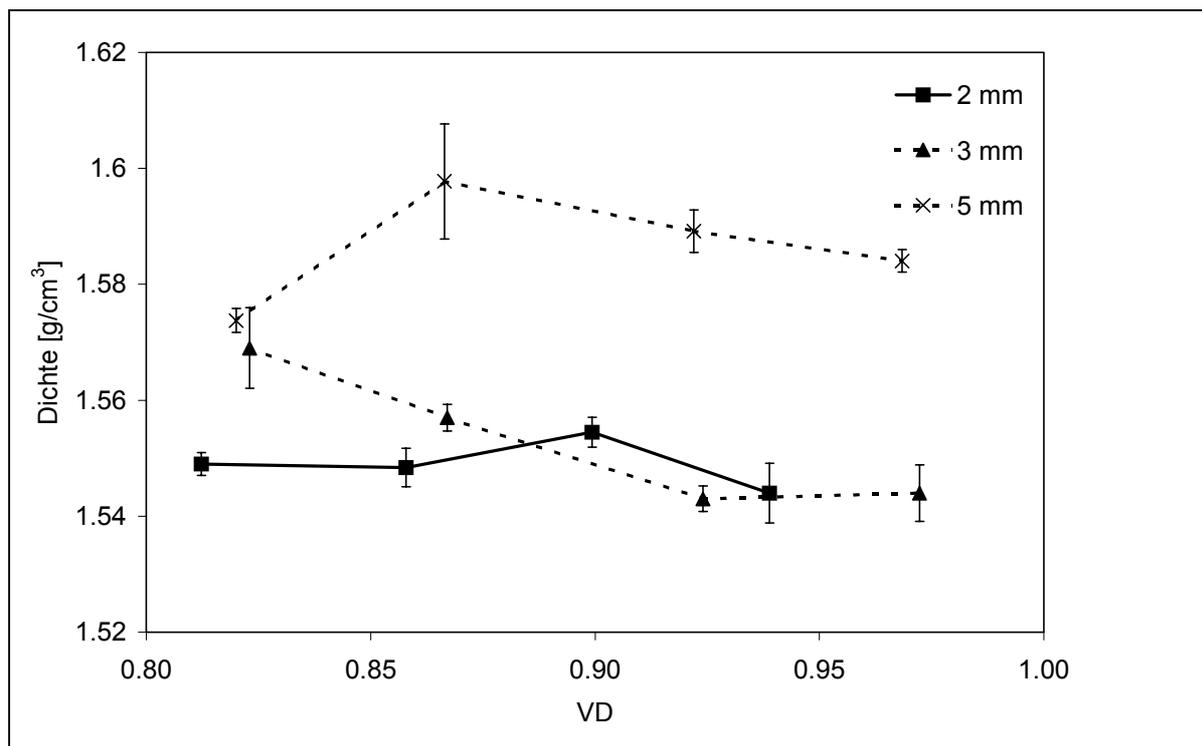


Abbildung 31: Dichte, gemessen mit einem Gaspyknometer, bezogen auf den Verdichtungsgrad

Bei den Untersuchungen zeigen die großen Tabletten eine größere Dichte als die kleinen Tabletten. Jedoch sind die Streuungen der Versuche recht hoch und die Unterschiede scheinen sich mit steigendem Verdichtungsgrad nicht zu vergrößern. Das bedeutet, daß die Anzahl an versteckten Poren in den Tabletten mit steigendem Verdichtungsgrad nicht gravierend zunimmt, wobei einschränkend gesagt werden muß, daß die Versuche wegen einer fehlenden Thermostatisierung des Gaspyknometers nur begrenzt aussagekräftig sind. Auffällig bleibt aber, daß die wahre Dichte des Rohmaterials Flowlac<sup>®</sup> mit 1,540 g/cm<sup>3</sup> trotz gleicher Lagerbedingungen

deutlich unter den Werten der gemessenen Tabletten liegt. Diese Tatsache läßt nur den Schluß zu, daß bereits in dem Rohmaterial Poren sind, die durch die Gaspyknometrie nicht erfaßt werden können, aber durch die Tablettierung wegen des Bruches von Partikeln dem Gas zugänglich gemacht werden. Daraus ergibt sich wiederum ein variabler maximaler Verdichtungsgrad bei allen Messungen, da dieser dann von Partikeldeformation und Partikelbruch abhängig ist.

Interessant für die Strukturuntersuchungen der Tabletten ist die Messung mit einem Quecksilberdruckporosimeter. In den Abbildungen 32 bis 34 werden zunächst die Porenradienverteilungen für die verschiedenen Tablettendurchmesser gezeigt.

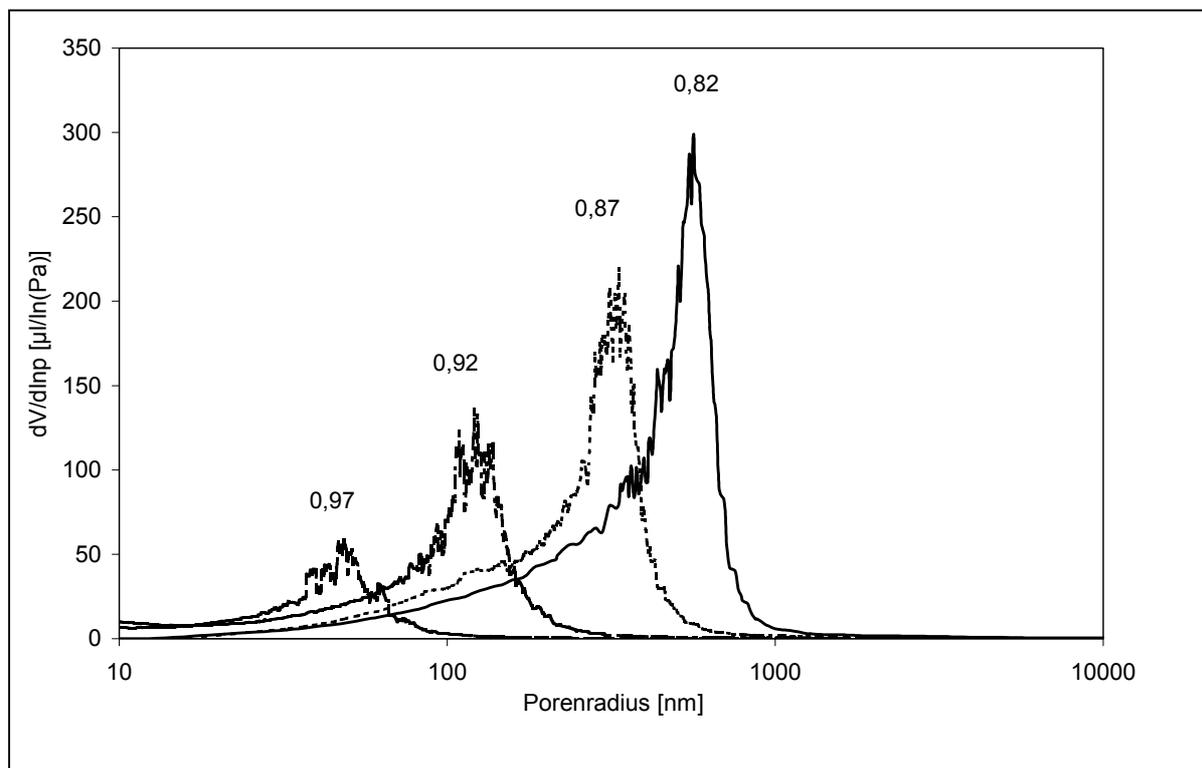


Abbildung 32: Porenradienverteilung der 2 mm Tabletten (VD stehen an den Kurven)

Bereits bei den 2 mm Tabletten sind die verschiedenen Verdichtungsgrade sehr gut voneinander zu unterscheiden. Vor allem die starke Verschiebung der Kurven mit steigendem Verdichtungsgrad zu geringeren Porenradien sind auffällig. In den Abbildungen 33 und 34 ist dieses Verhalten gleichfalls zu betrachten.

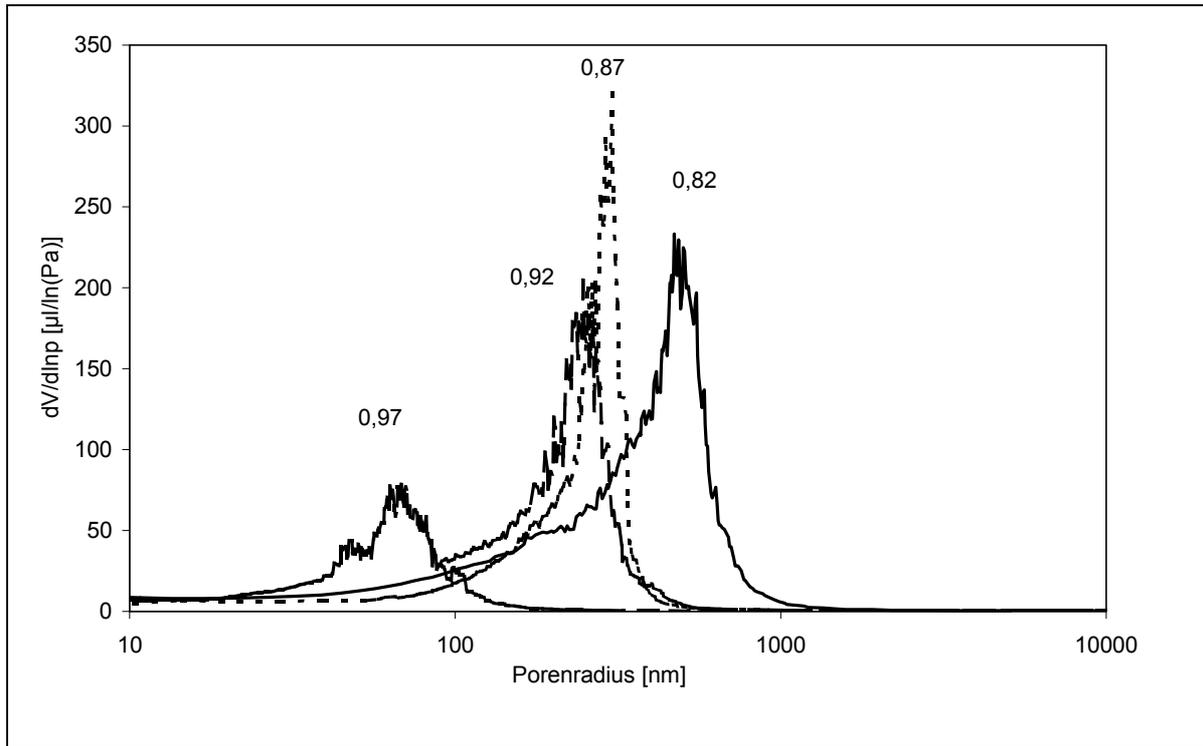


Abbildung 33: Porenradienverteilung der 3 mm Tabletten (VD stehen an den Kurven)

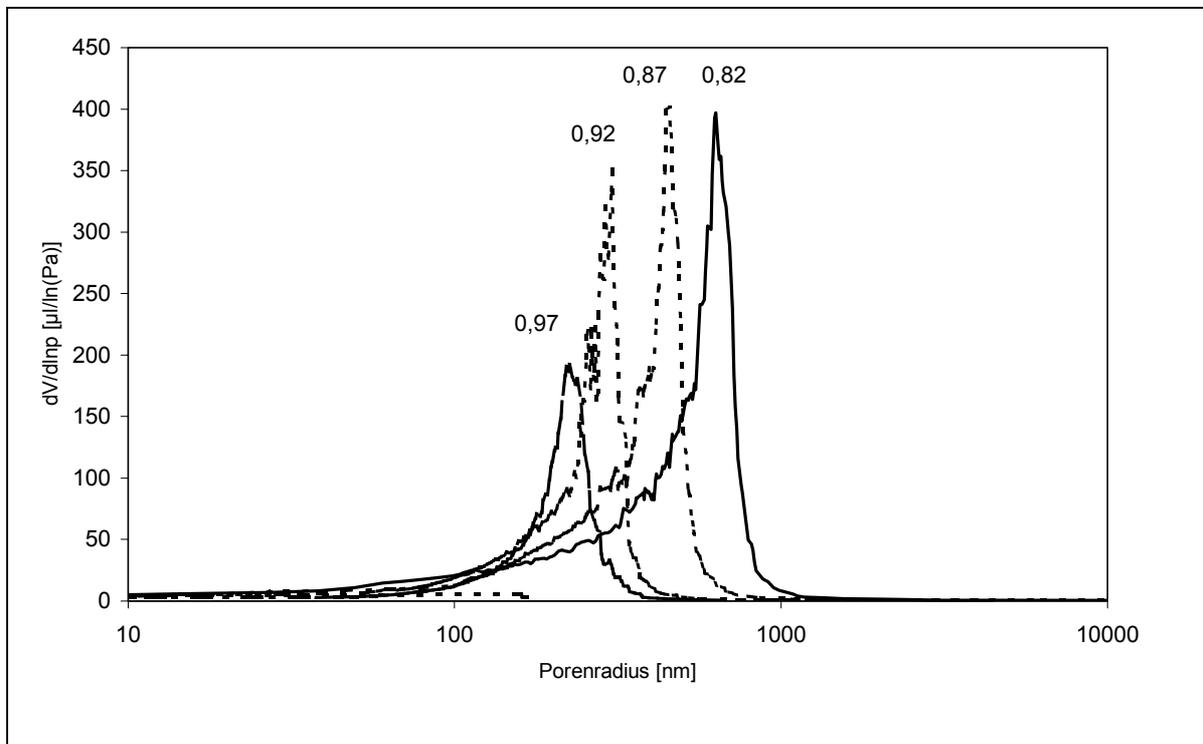


Abbildung 34: Porenradienverteilung der 5 mm Tabletten (VD stehen an den Kurven)

Bei den 3 mm Tabletten sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Verdichtungsgraden nicht so deutlich zu sehen wie bei den 2 mm und den 5 mm Tabletten. Das Ansteigen der Kurven der 2 mm und 3 mm Tabletten bei Porenradien kleiner 10 nm ist auf Fehler in dem verwendeten Dilatometer zurückzuführen.

Deutlich ist letztendlich die Verschiebung der Kurven zu kleineren Porenradien mit steigendem Verdichtungsgrad zu erkennen. Aber nicht nur zwischen den Verdichtungsgraden von Tabletten mit gleichem Durchmesser besteht ein Unterschied. In Abbildung 35 wird der maximale Oberstempeldruck in Verhältnis zum häufigsten Porenradius der Tabletten gesetzt.

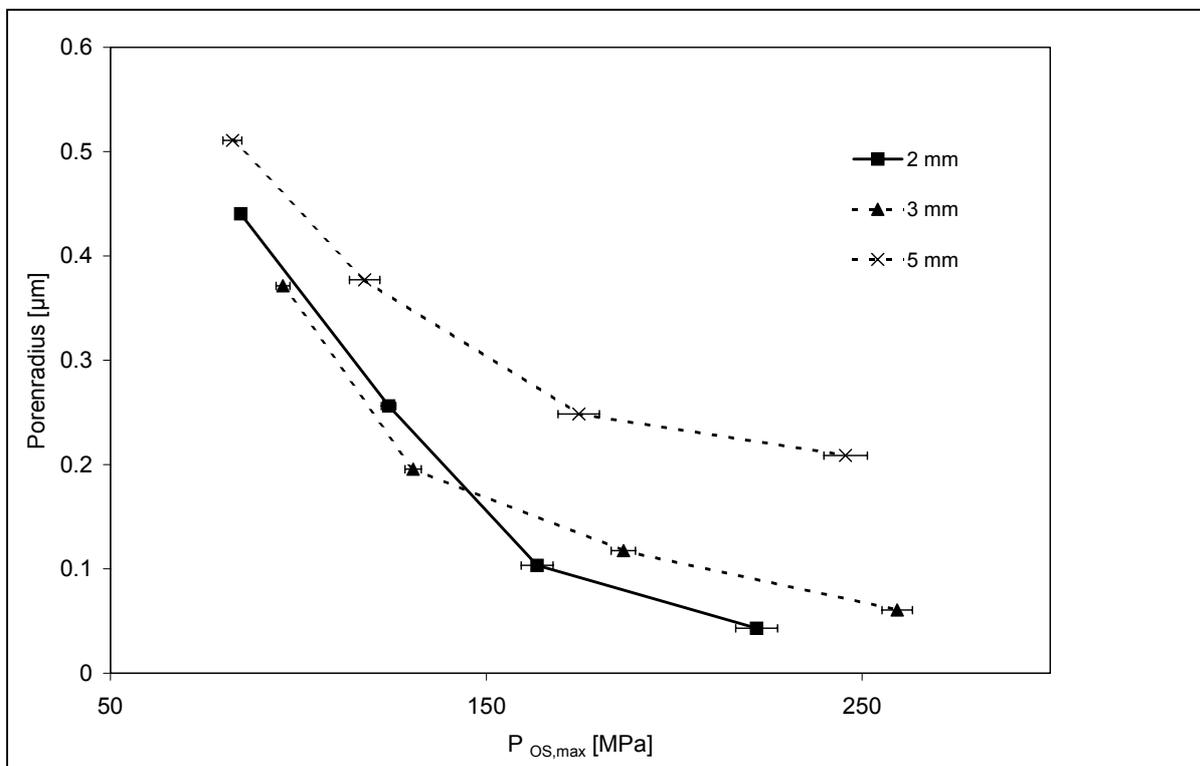


Abbildung 35: Häufigster Porenradius (bestimmt mit Quecksilberdruckporosimetrie,  $n=1$ ) gegen den maximalen Oberstempeldruck

Bei allen Tabletten ist eine Verkleinerung des häufigsten Porenradius mit steigendem Oberstempeldruck zu registrieren. Allerdings sind die Kurven bei kleineren Oberstempeldrücken zunächst steiler und flachen bei hohen Oberstempeldrücken ab. Eine zweite interessante Beobachtung ist die Tatsache, daß die Kurven der kleinen

Tabletten einen steileren Abfall haben als die der großen Tabletten. Bei relativ niedrigen Oberstempeldrücken befinden sich alle Kurven in einem vergleichbaren Bereich. Bei hohen Oberstempeldrücken besitzen die kleinen Tabletten allerdings sehr viel geringere Porenradien als die großen Tabletten.

In Abbildung 36 ist die gesamte Porosität der Tabletten gegen den Oberstempeldruck aufgetragen.

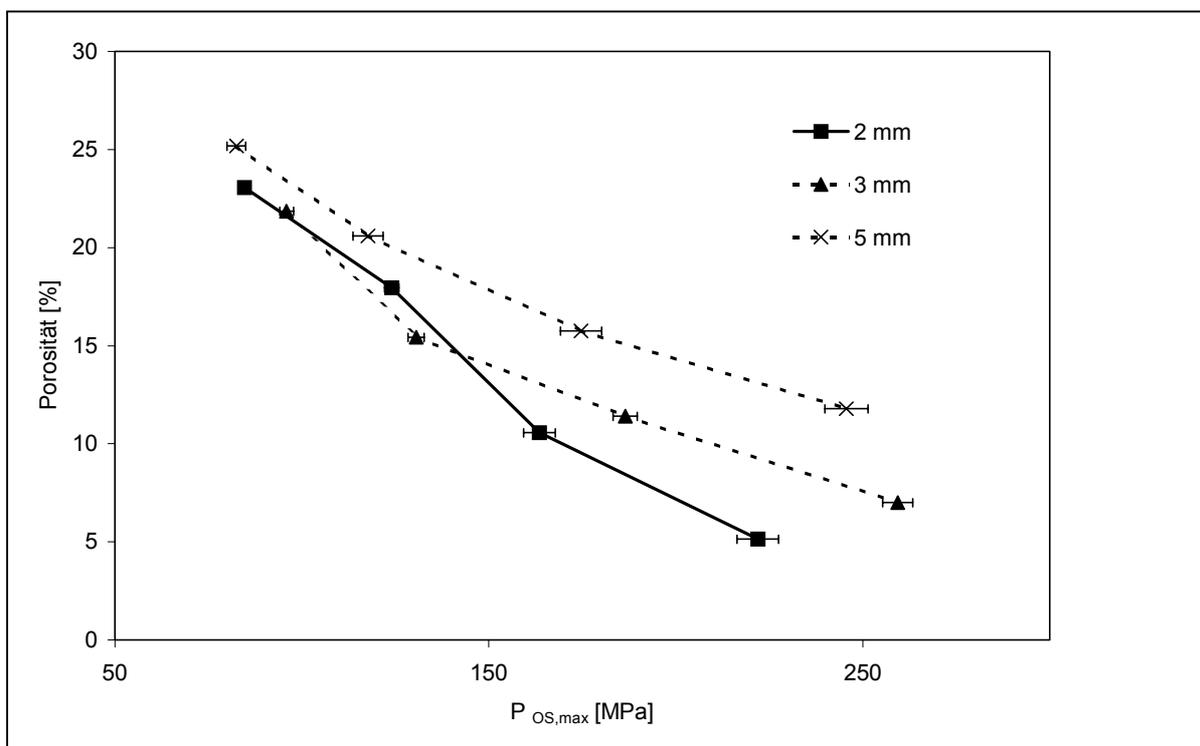


Abbildung 36: Porosität der Tabletten (bestimmt mit Quecksilberdruckporosimetrie,  $n=1$ ) bezogen auf den maximalen Oberstempeldruck

Auch hierbei wird deutlich, daß bei niedrigen Oberstempeldrücken die Unterschiede zwischen den Tabletten nicht sehr groß sind. Erst wenn der Oberstempeldruck steigt, läßt sich eine Reihenfolge der Tabletten erkennen. Hierbei sind wiederum die Tabletten mit den kleinen Durchmessern diejenigen mit den niedrigsten Porositäten bei hohen Oberstempeldrücken.

In Abbildung 37 sind die ermittelten spezifischen Oberflächen gegen den Oberstempeldruck aufgetragen.

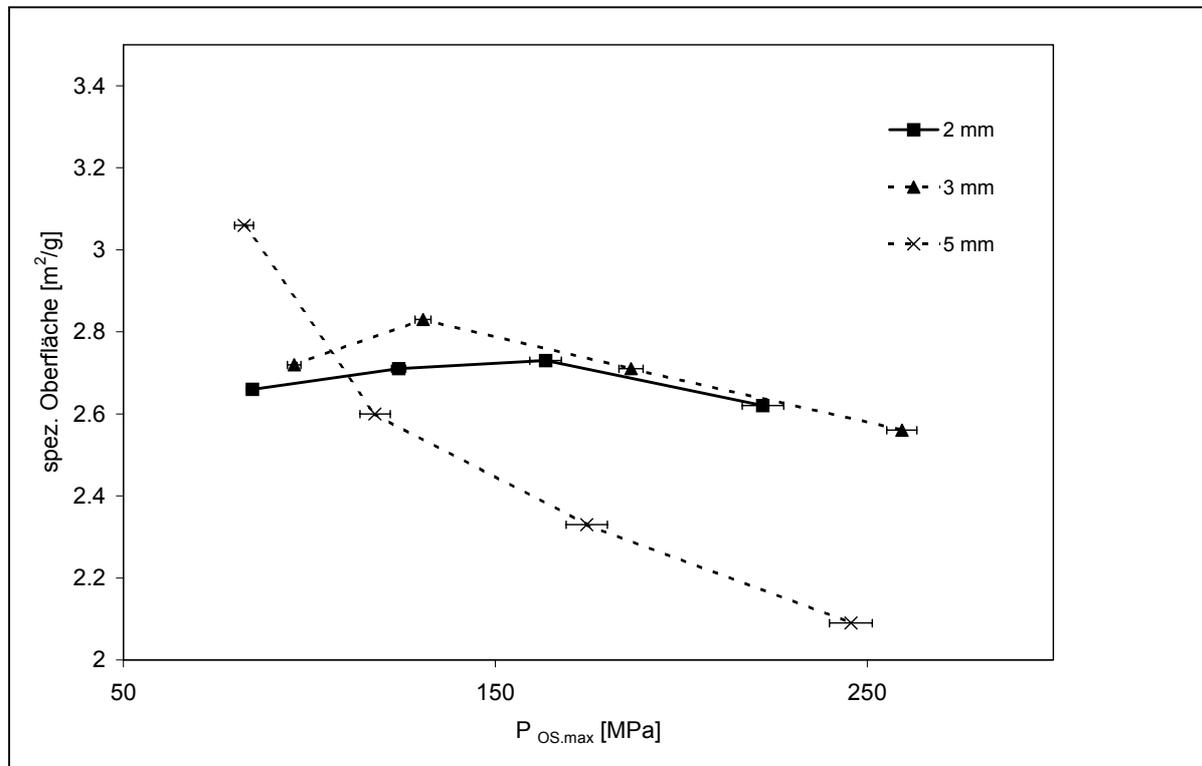


Abbildung 37: Die spezifische Oberfläche der Tabletten (bestimmt mit Quecksilberdruckporosimetrie,  $n=1$ ) gegen maximalen Oberstempeldruck

Bei der Bestimmung der spezifischen Oberfläche der Tabletten zeigt sich ein sehr heterogener Verlauf der Kurven. Zwar sinkt die Oberfläche bei den 5 mm Tabletten mit steigendem Oberstempeldruck stark ab, doch kann für die kleineren Tabletten von keinem differenzierten Verlauf gesprochen werden, da die Kurven der 2 mm und 3 mm Tabletten nahezu parallel verlaufen. Zudem schneiden sich alle Kurven in einem Bereich bei einem Oberstempeldruck von etwa 100 MPa, was eine weitere Interpretation sehr erschwert. Allen Graphen ist lediglich eine abfallende Tendenz mit steigendem Oberstempeldruck gemein.

In den folgenden Ausführungen soll der Zusammenhang zwischen der mechanischen Festigkeit der Tabletten und der Porosität dargestellt werden. Diese Untersuchungen werden auch von anderen Autoren angestellt. So setzt bereits Juppo [1996, 41] in

ihren Untersuchungen die tensile strength in Beziehung zu den mit Quecksilberdruckporosimetrie ermittelten Daten. Sie findet einen Zusammenhang zwischen Bruchfestigkeit und mittlerem Porendurchmesser sowie der absoluten Porosität der Tabletten. Doch ist bei den vorliegenden Untersuchungen der Zusammenhang zwischen spezifischer Oberfläche und Bruchfestigkeit nicht sehr stark ausgeprägt.

In Abbildung 38 werden die Ergebnisse der tensile strength Berechnungen (siehe Kap. 4.3.1) zunächst auf die Gesamtporosität der Tabletten bezogen.

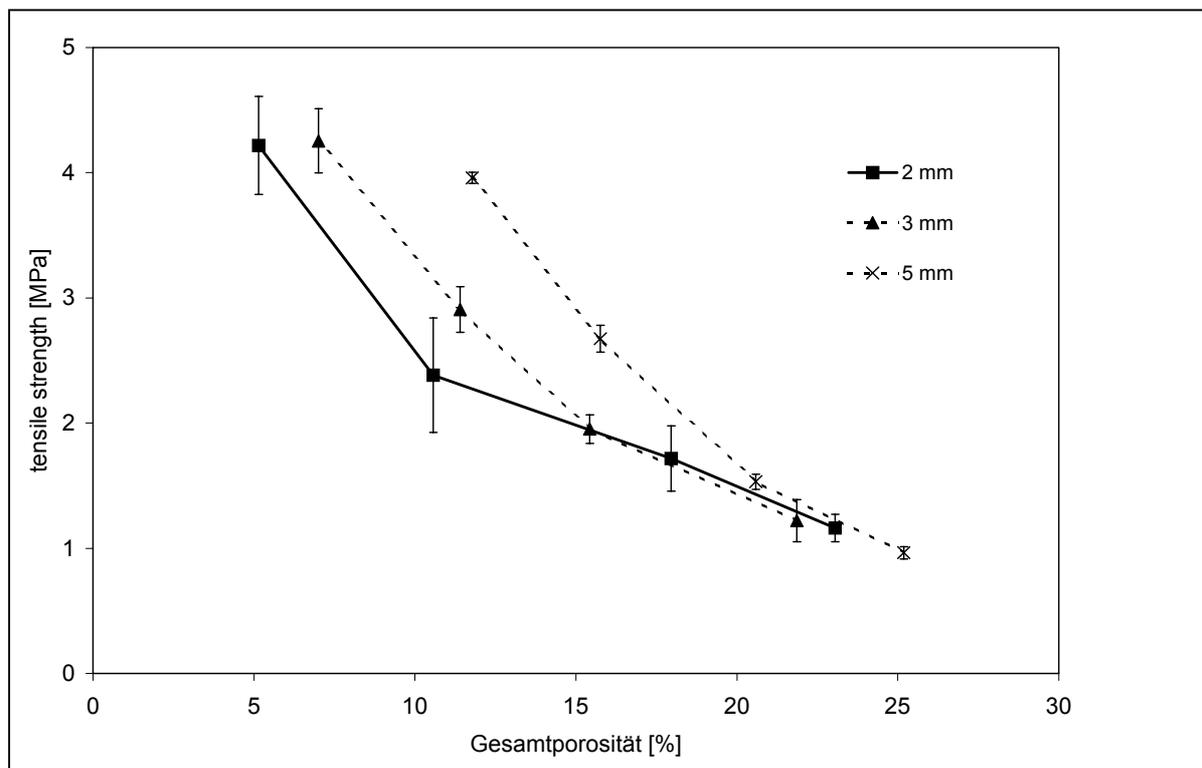


Abbildung 38: Die tensile strength bezogen auf die Gesamtporosität (bestimmt mit Quecksilberdruckporosimetrie,  $n=1$ )

Deutlich werden bei sehr hohen Porositäten für alle Tabletten die niedrigsten tensile strength Werte identifiziert. Eine Unterscheidung zwischen den einzelnen Tabletten mit unterschiedlichen Durchmessern fällt in diesem Bereich sehr schwer. Bei niedrigeren Porositäten sind allerdings die kleinen Tabletten mit sehr hohen tensile

strength Werten gekennzeichnet, wobei die tensile strength Werte der 3 mm Tabletten nicht sehr viel kleiner sind als die der 2 mm Tabletten. Die 2 mm Tabletten haben die hohen tensile strength Werte jedoch bei einer niedrigeren Gesamtporosität von 5 %.

In Abbildung 39 wird die tensile strength in Beziehung zum häufigsten Porenradius gesetzt. Hierbei ergeben sich folgende Zusammenhänge:

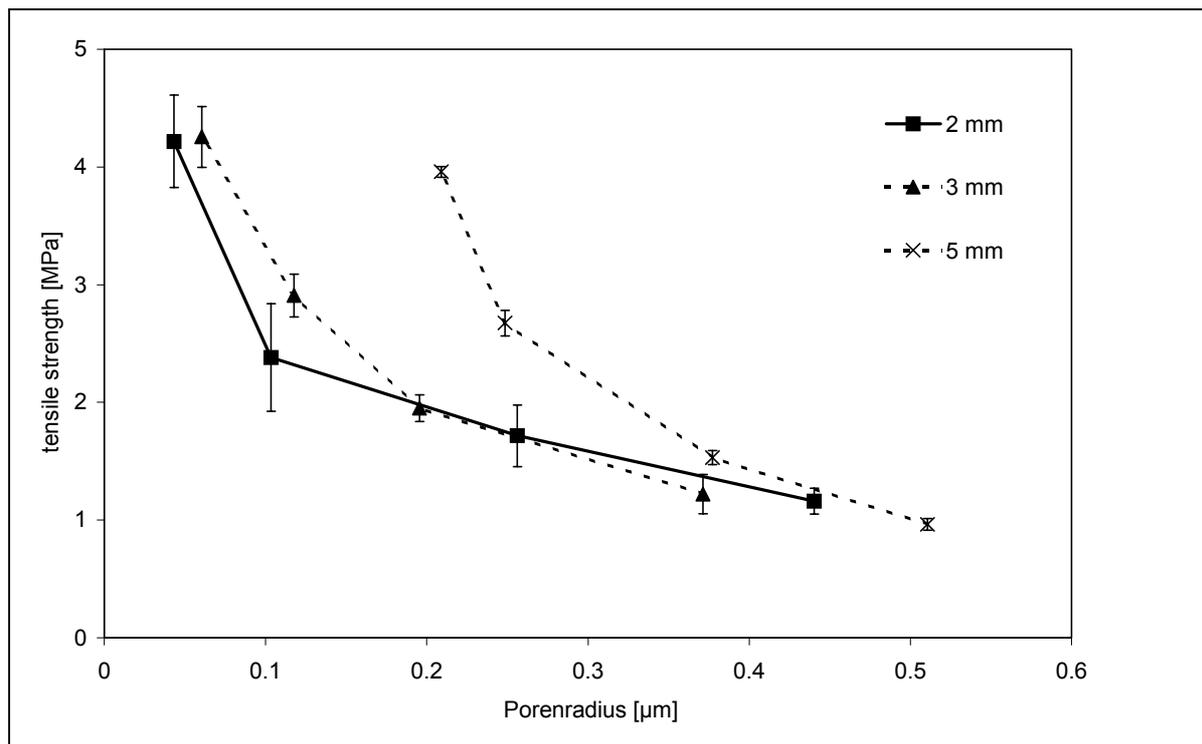


Abbildung 39: Tensile strength in Beziehung zum häufigsten Porenradius (bestimmt mit Quecksilberdruckporosimetrie,  $n=1$ )

Auch in dieser Grafik sind zunächst bei relativ großen Porenradien von 0,4 μm keine deutlichen Unterschiede zwischen den Tabletten unterschiedlicher Durchmesser zu erkennen. Erst bei niedrigeren Porenradien steigen die Werte für die tensile strength an. Wie bereits in Abbildung 38 sind auch hier die größten Werte für die tensile strength bei den kleinen Tabletten mit einem niedrigen Porenradius.

Abschließend soll auch die Beziehung zwischen tensile strength und der spezifischen Oberfläche der Tabletten betrachtet werden. In Abbildung 40 sind die Ergebnisse dargestellt.

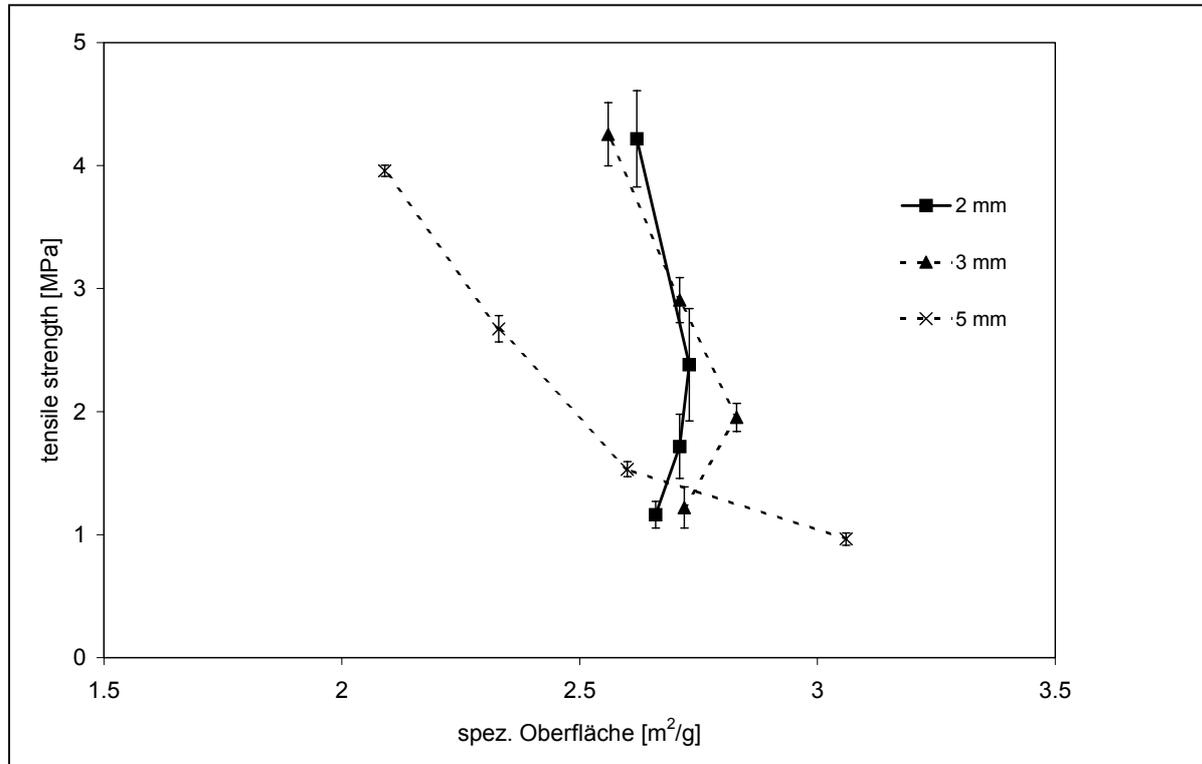


Abbildung 40: Beziehung zwischen tensile strength und spezifischer Oberfläche der Tabletten (bestimmt mit Quecksilberdruckporosimetrie,  $n=1$ )

Wie in den Erläuterungen zu Abbildung 37 bereits festgestellt, fällt auch hier eine Unterscheidung der Graphen gerade bei niedrigen tensile strength Werten schwer. Im weiteren Verlauf scheinen die 5 mm Tabletten bei steigender tensile strength eine sehr viel geringere Oberfläche zu besitzen. Ein Unterschied zwischen den 2 mm und 3 mm Tabletten hingegen ist nicht zu erkennen.

Abschließend lassen die vorliegenden Ergebnisse den Schluß zu, daß die Verringerung der Dimensionen bei Tabletten einen deutlichen Einfluß auf ihre mit der Quecksilberdruckporosimetrie bestimmte Porenstruktur hat. Dies bezieht sich nicht allein auf die Gesamtporosität, sondern auch auf die Porendurchmesser der Minitabletten.

## 4.5 Gasadsorption

Die Ergebnisse der Gasadsorptionsuntersuchungen werden auf den folgenden Seiten dargestellt. In Abbildung 41 wird zunächst die ermittelte spezifische Oberfläche gegen den maximalen Oberstempeldruck aufgetragen.

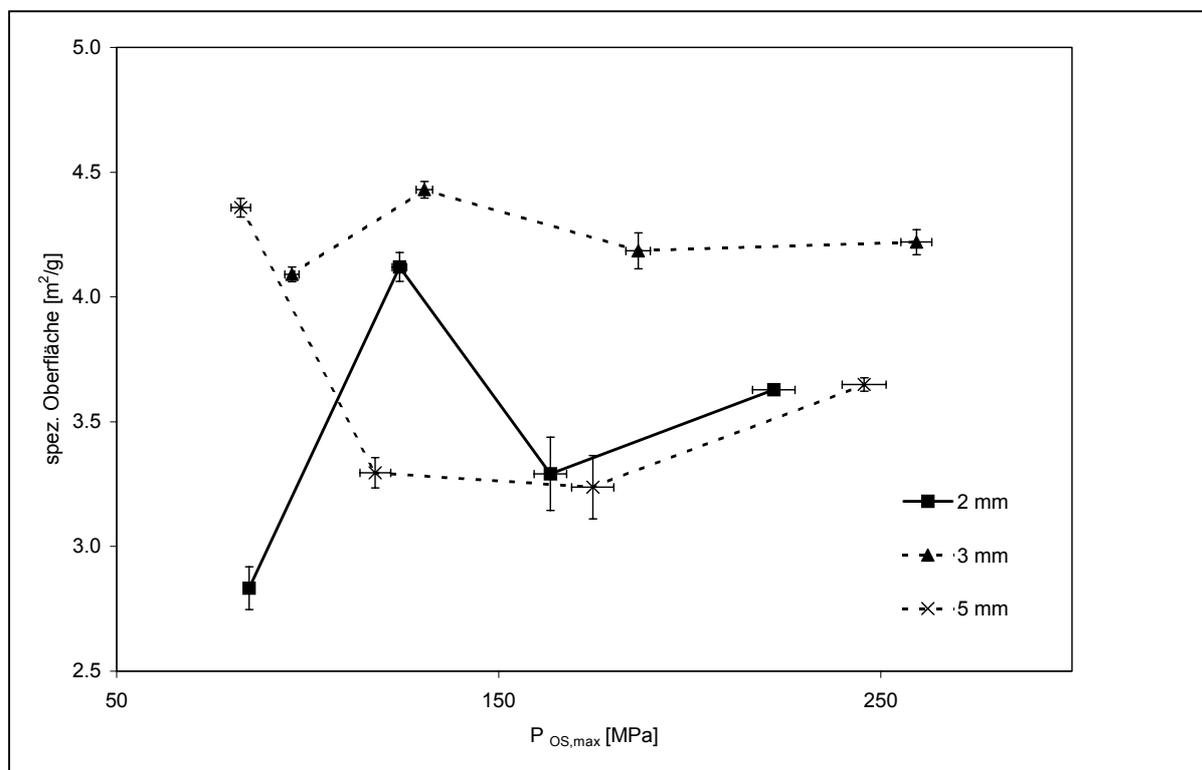


Abbildung 41: Die spezifische Oberfläche der Tabletten (gemessen mit Gasadsorption,  $n=3$ ) gegen maximalen Oberstempeldruck

In der Darstellung sind zwischen den einzelnen Tabletten keinerlei gravierende Unterschiede zu erkennen. Trotz recht kleiner Standardabweichung der Werte an sich ergeben sich keine einheitlichen Trends. Lediglich die 5 mm Tabletten zeigen entsprechend den Vermutungen bei steigenden Oberstempeldrücken eine niedrigere spezifische Oberfläche. Diese Aussage kann durch die quecksilberdruckporosimetrischen Ergebnisse in Abbildung 37 bestätigt werden, auch wenn sie durch den letzten Wert bei einem Oberstempeldruck von ca. 250 MPa eher erschwert wird.

Für die 3 mm Tabletten läßt sich ein annähernd paralleler Verlauf zeigen, wohingegen für die 2 mm Tabletten keine vernünftige Aussage zu treffen ist. Auch der parallele Verlauf der 3 mm Tabletten zeigt sich bereits in Abbildung 37.

Da bei den Untersuchungen von unterschiedlichen Einwaagen, und damit von einer unterschiedlichen Anzahl Tabletten ausgegangen wird, muß von der zu ermittelnden inneren Oberfläche noch die ebenfalls bestimmte äußere Oberfläche abgezogen werden, um diesen Fehler zu eliminieren. In Tabelle 7 liegen die Ergebnisse der Berechnung vor.

*Tabelle 7: Gemessene (mit Gasadsorption) und berechnete Oberfläche der Tabletten [n=3, ±s]*

Tablettendurchm. und VD	Oberfläche, gemessen [cm <sup>2</sup> /g]	Außenfläche, berechnet [cm <sup>2</sup> /g]	Bereinigte Oberfläche [cm <sup>2</sup> /g]
2 mm, 0,82	2,833 ±0,086	0,010	2,823
2 mm, 0,87	4,120 ±0,057	0,010	4,110
2 mm, 0,92	3,291 ±0,147	0,008	3,283
2 mm, 0,97	3,628 ±0,021	0,010	3,618
3 mm, 0,82	4,091 ±0,030	0,011	4,080
3 mm, 0,87	4,430 ±0,033	0,011	4,418
3 mm, 0,92	4,185 ±0,072	0,011	4,174
3 mm, 0,97	4,220 ±0,050	0,012	4,208
5 mm, 0,82	4,358 ±0,037	0,015	4,343
5 mm, 0,87	3,295 ±0,061	0,015	3,280
5 mm, 0,92	3,238 ±0,127	0,014	3,223
5 mm, 0,97	3,649 ±0,027	0,015	3,634

Tatsächlich aber sind die Abweichungen durch die Berechnungen so gering, daß sich keine gravierende Veränderung der Ergebnisse ergibt.

Von der Tendenz her sind die Ergebnisse der Gasadsorptions- und der Quecksilberdruckporosimetriemessungen vergleichbar (vergl. Kap. 4.4). Jedoch sind die quantitativen Werte, die mit den beiden Methoden für die spezifische Oberfläche erhalten werden nicht identisch. Ein Vergleich der Werte der ermittelten spezifischen Oberflächen erscheint aber auch nicht sinnvoll, wie bereits in einem früheren Artikel von Leuenberger et al. [1989, 51] bestätigt wird. So bleibt eine Aussage über den Einfluß des Oberstempeldruckes auf die spezifische Oberfläche schwierig. Vermutlich ist nicht nur eine Abnahme der inneren Oberfläche mit sinkender Porosität zu erkennen, sondern gleichzeitig eine Neuentstehung weiterer Oberflächen durch spröden Bruch von Partikeln in der Tablette. Diese entgegengesetzten Phänomene sind vermutlich für die schwer zu deutenden Oberflächendaten verantwortlich.

Trotzdem soll auch hier ein Blick auf den Zusammenhang zwischen Bruchfestigkeit und innerer Oberfläche geworfen werden. Die Ergebnisse sind in Abbildung 42 dargestellt.

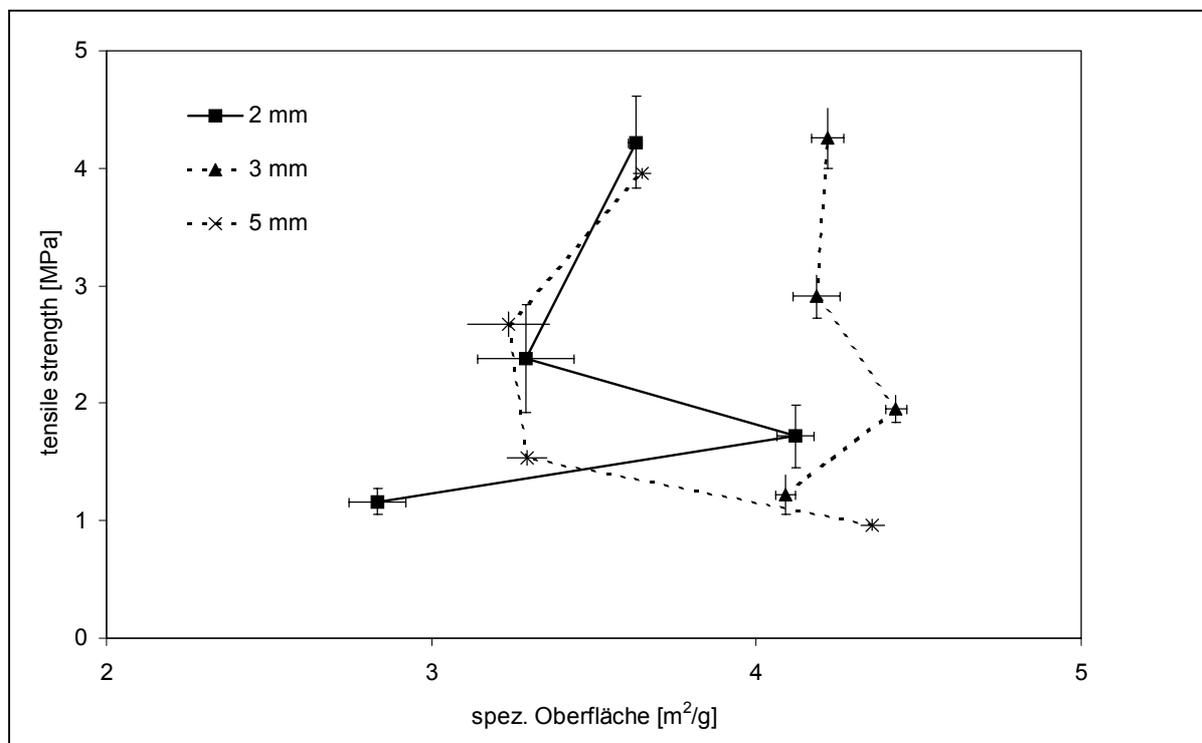


Abbildung 42: Tensile strength bezogen auf die spezifische Oberfläche der Tabletten, gemessen mit Gasadsorption ( $n=3$ )

Leider ist auch diese Abbildung nicht sehr aussagekräftig, da es wieder zu einer Überschneidung der Kurven kommt. Doch scheint die durch die Gasadsorption ermittelte Oberfläche keinen großen Einfluß auf die tensile strength der Tabletten zu haben. Dies wiederum entspricht nicht direkt den von Leuenberger et al. [1989, 51] gefundenen Ergebnissen, welche eine deutliche Proportionalität zwischen der tensile strength und der spezifischen Oberfläche von Lactose-Tabletten sehen. Allerdings muß an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß in dem oben genannten Artikel die Tabletten aus amorpher sprühgetrockneter Lactose keineswegs diese Proportionalität zeigen, sondern lediglich die aus herkömmlicher Lactose (wasserfrei und als Monohydrat) hergestellten Tabletten ein solches Verhalten an den Tag legen.

In anderen Artikeln wird darauf hingewiesen, daß sehr kleine Oberflächen, wie sie auch hier für die Tabletten ermittelt werden, besser mit Krypton als Sorptionsgas vermessen werden können [Alderborn et al., 1985, 1]. Es ist deswegen möglich, daß der Grad der Auflösung der verwendeten Gasadsorptionsanlage für die vorliegenden Untersuchungen nicht hoch genug ist.

---

#### 4.6 Aufnahmen mit dem Rasterelektronenmikroskop

Eine interessante Antwort auf die bisher aufgetretenen Fragen geben die rasterelektronenmikroskopischen Bilder. Vor allem die Übersichtsaufnahmen der gespaltenen Tabletten lassen Rückschlüsse auf die verbliebenen Restporosität der Komprimat zu. Die Porosität läßt sich recht gut anhand der Rauigkeit der Bruchebene charakterisieren. In Abbildung 43 bis 48 sind die einzelnen Tabletten der Größe nach abgebildet, wobei hier zunächst jeweils eine Tablette mit kleinem Verdichtungsgrad und danach eine Tablette mit großem Verdichtungsgrad gezeigt wird. Einheitlich ist das Ergebnis für die unterschiedlichen Verdichtungsgrade der Tabletten. Die kleineren Verdichtungsgrade zeigen die erheblich größeren Bruchkanten. Interessant ist aber in der Folge, daß die Tabletten mit dem kleinen Durchmesser bei geringen Verdichtungsgraden eine ebenere Bruchfläche besitzen als die größeren Tabletten bei vergleichbaren Verdichtungsgraden. Dies spricht für eine homogenere Verteilung des Materials und somit auch der Poren innerhalb der Minitabletten.

In den Abbildungen 49 und 50 wird dieses Bild weiter gefestigt. In Abbildung 49 ist eine Vergrößerung der inneren Struktur einer 1,5 mm Tablette mit einem Verdichtungsgrad von 0,82 zu sehen. Hier sind zwar noch einige nicht deformierte Partikel zu erkennen, doch ist die Anzahl dieser Partikel in Abbildung 50 größer, in der die Vergrößerung einer Tablette mit 3 mm bei dem gleichen Verdichtungsgrad gezeigt ist. Auch diese Beobachtung läßt den Schluß zu, daß bei den kleineren Tabletten eine Steigerung des Feinanteils durch spröden Bruch bereits bei niedrigen Verdichtungsgraden erfolgt. Dieses Bild läßt sich auch an den Abbildungen 51 und 52 weiter erhärten, in dem die innere Struktur derselben Tablettendurchmesser, jedoch mit hohem Verdichtungsgrad gezeigt wird. Bei der kleinen Tablette ist hier kaum noch ein ursprünglicher Laktosepartikel zu erkennen, wohingegen bei der 3 mm Tablette doch deutlich unzerstörte Partikel der Lactose weiterhin zu erkennen sind.

---

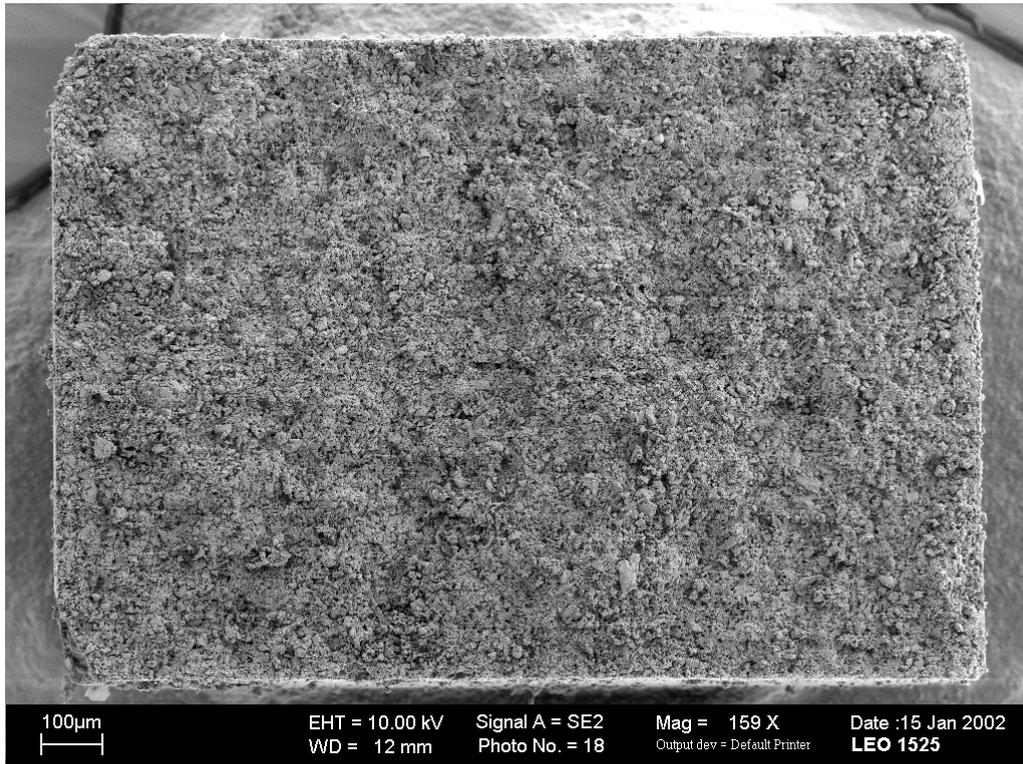


Abbildung 43: Tablettengesamtaufnahme (REM) 1,5 mm, VD 0,82

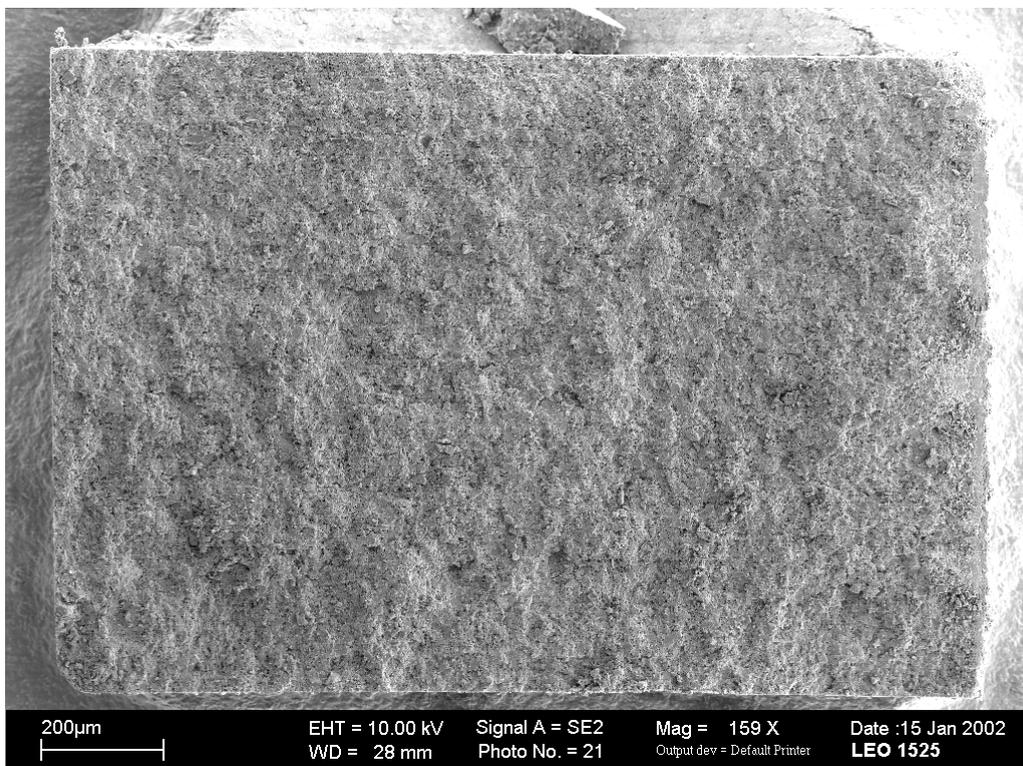


Abbildung 44: Tablettengesamtaufnahme (REM) 1,5 mm, VD 0,97

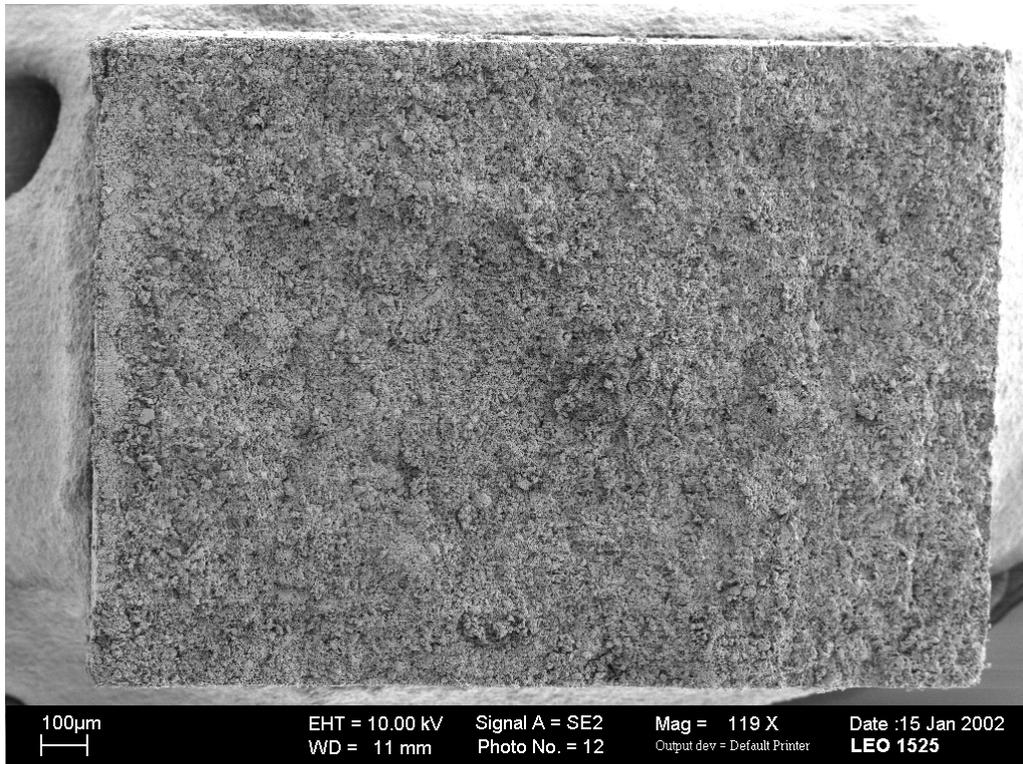


Abbildung 45: Tablettengesamtaufnahme (REM) 2 mm, VD 0,82

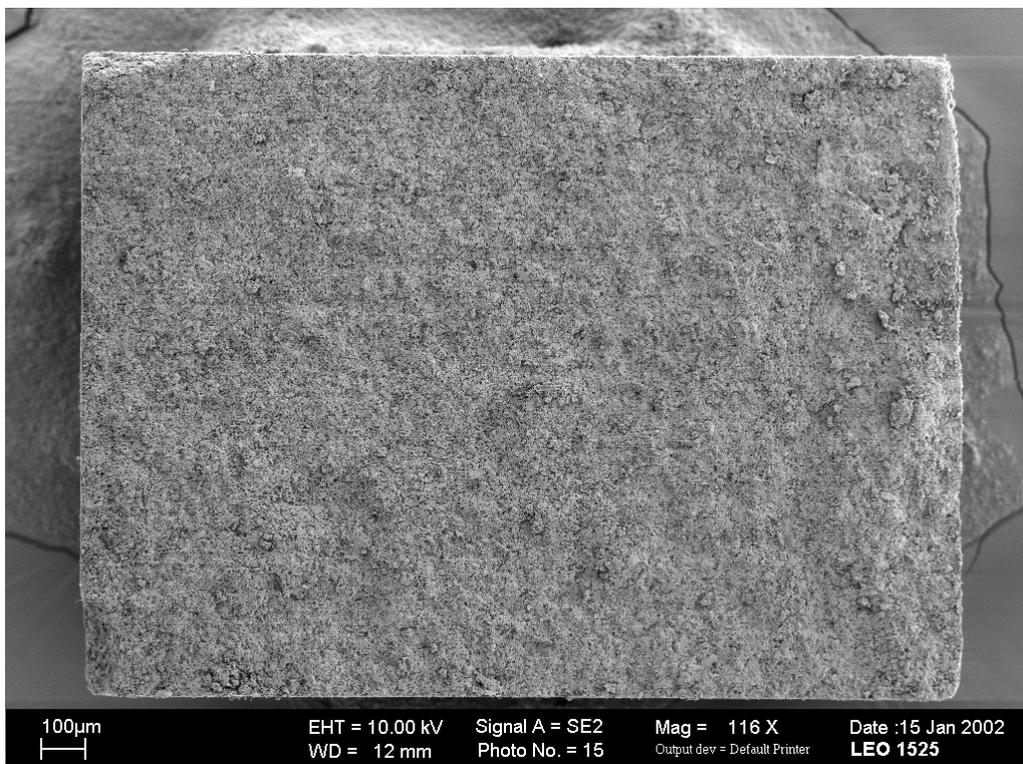
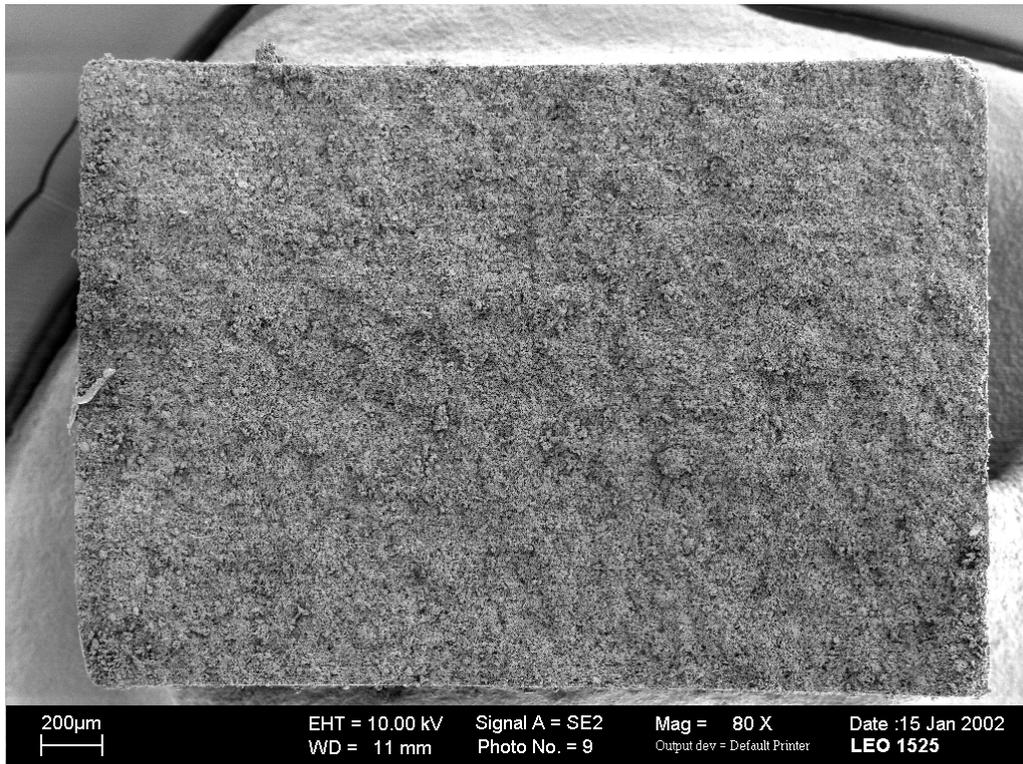
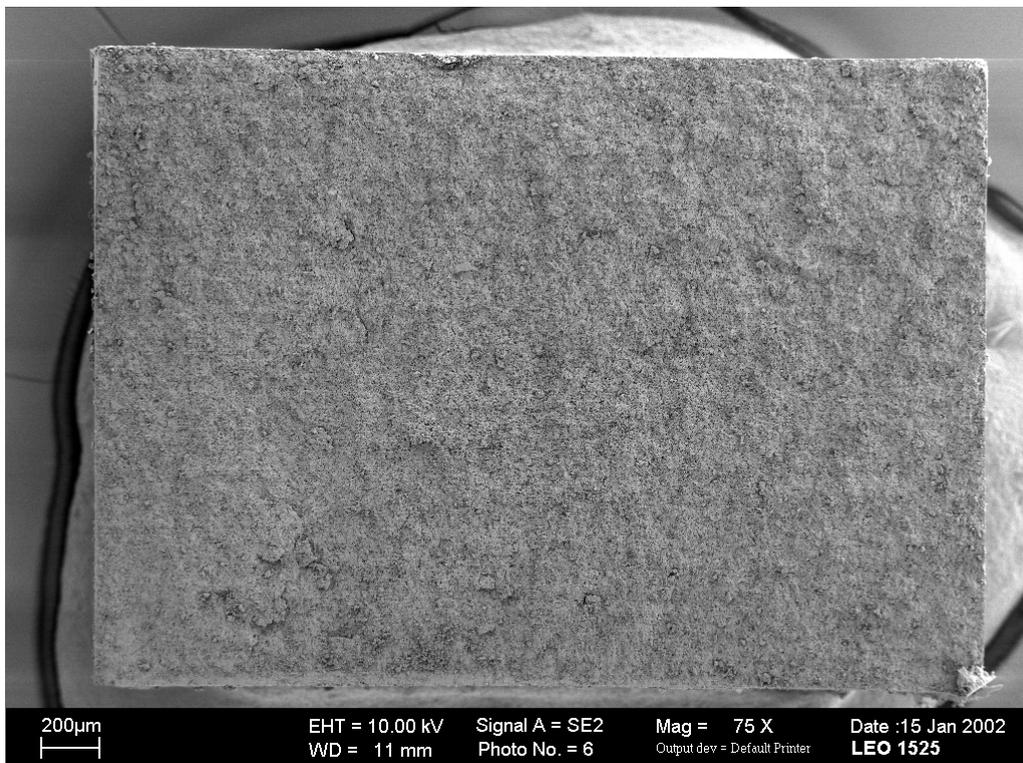


Abbildung 46: Tablettengesamtaufnahme (REM) 2 mm, VD 0,97

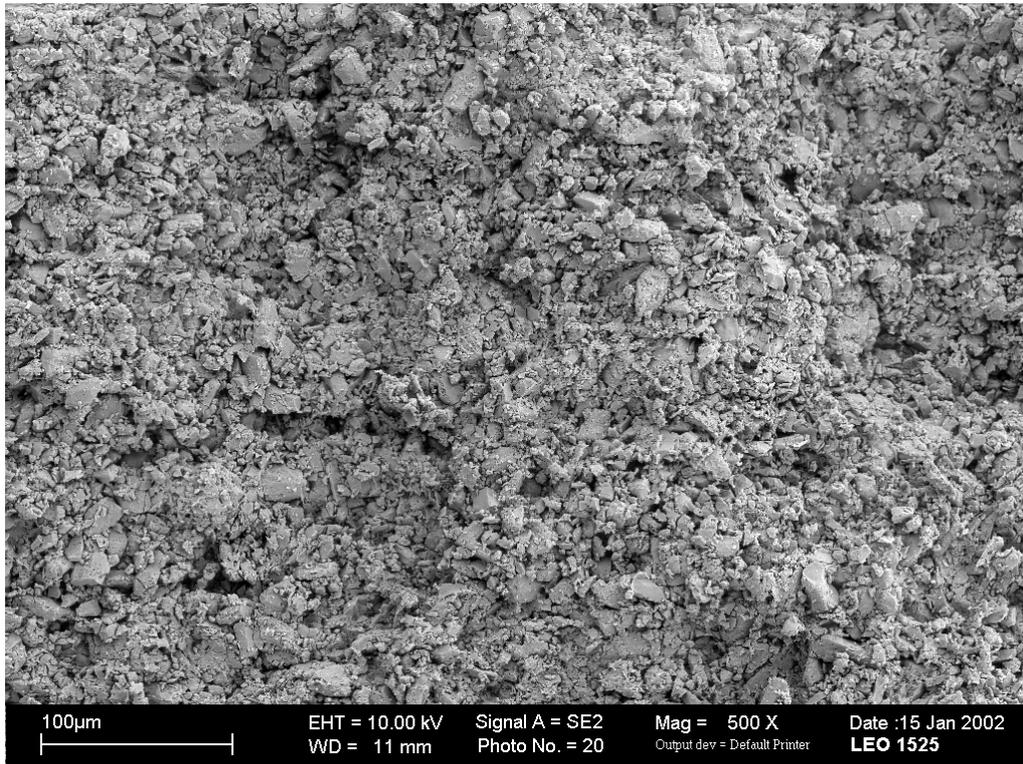


*Abbildung 47: Tablettengesamtaufnahme (REM) 3 mm, VD 0,82*

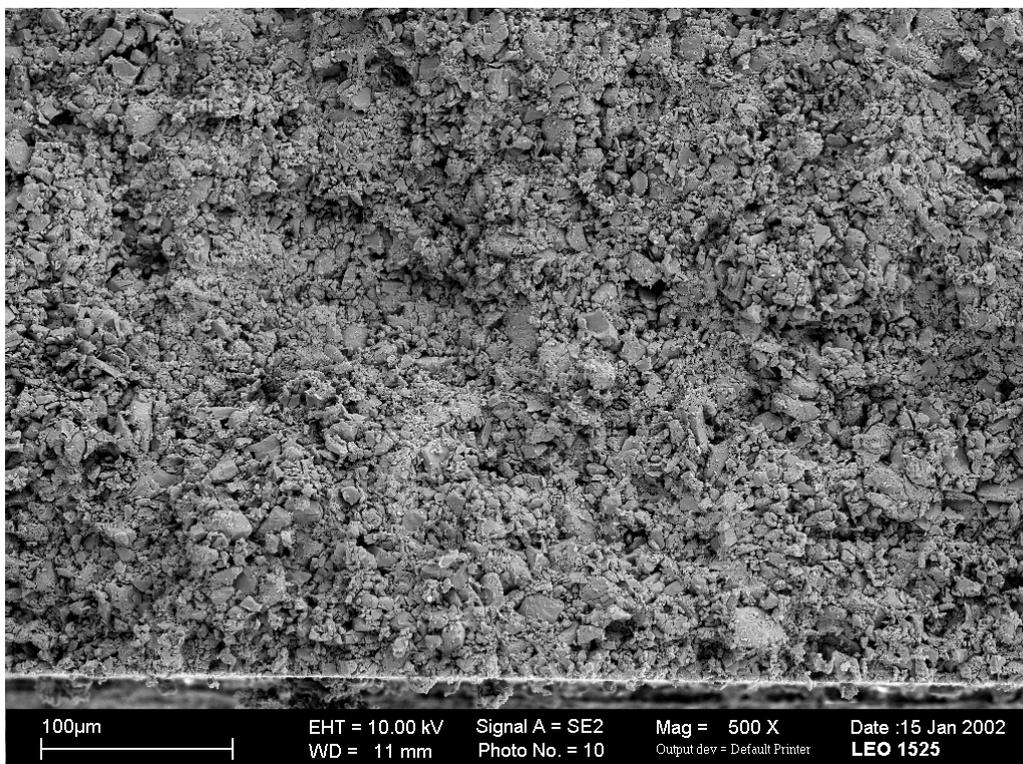


*Abbildung 48: Tablettengesamtaufnahme (REM) 3 mm, VD 0,97*

---

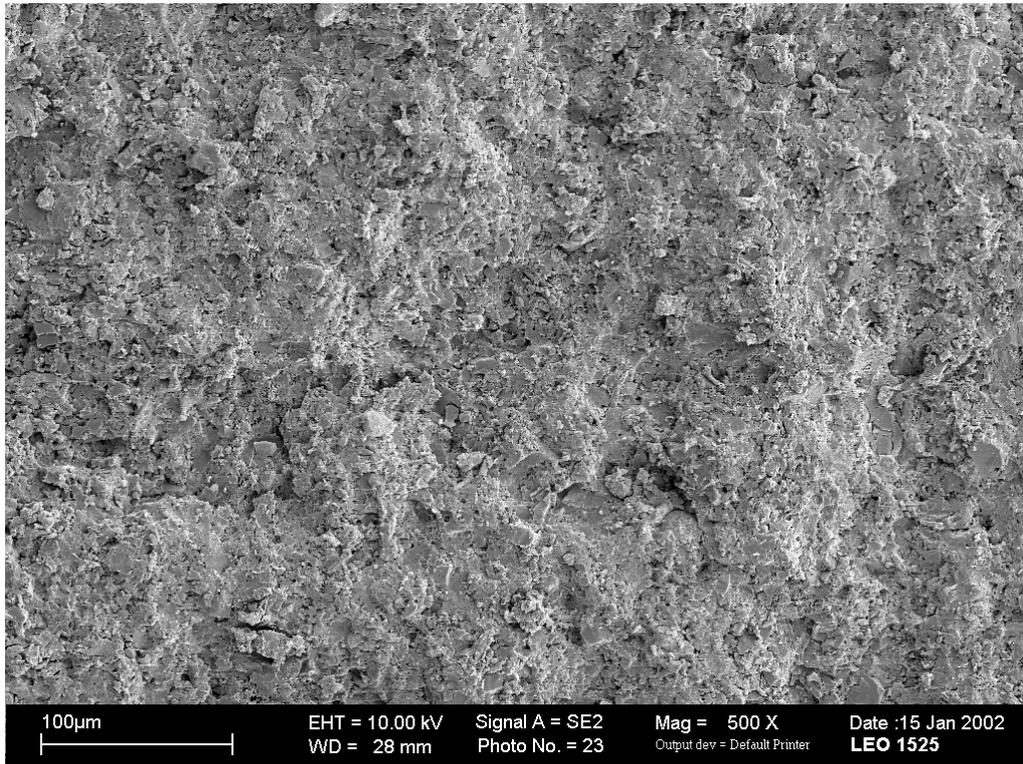


*Abbildung 49: Innere Struktur einer 1,5 mm Tablette (REM), VD 0,82*

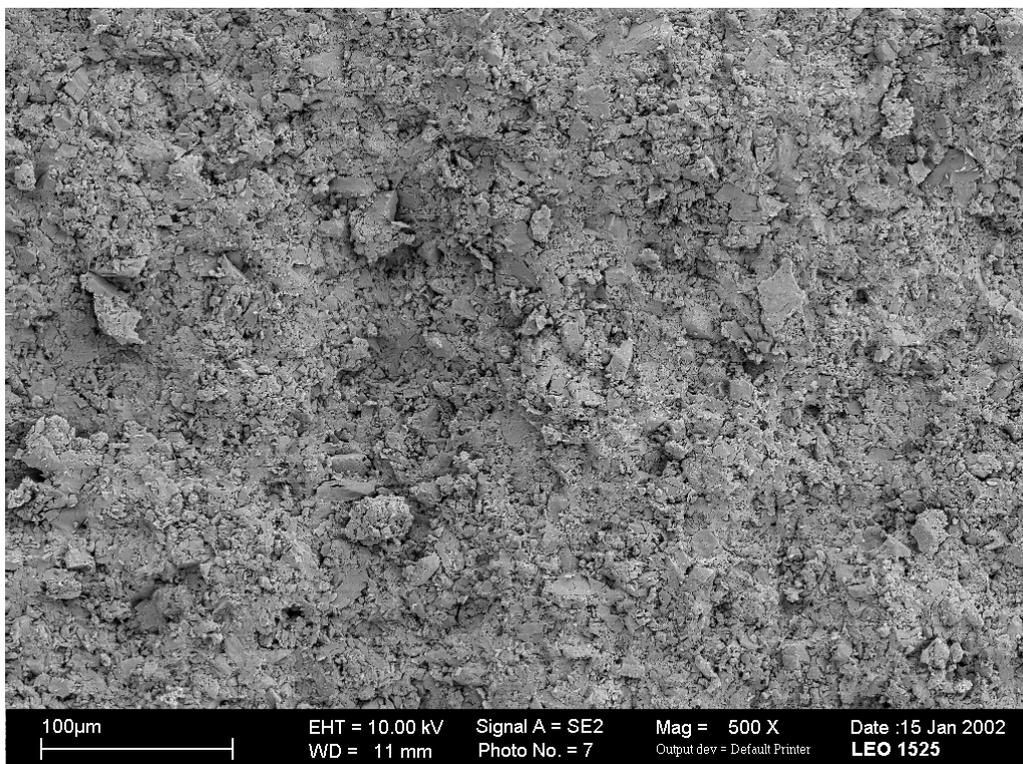


*Abbildung 50: Innere Struktur einer 3 mm Tablette (REM), VD 0,82*

---



*Abbildung 51: Innere Struktur einer 1,5 mm Tablette (REM), VD 0,97*



*Abbildung 52: Innere Struktur einer 3 mm Tablette (REM), VD 0,97*

---

## 5 Schlußfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen zahlreiche interessante Schlußfolgerungen zu. Zunächst einmal sind die Resultate der Tablettieruntersuchungen zu beurteilen, wobei hier vor allem die Unterschiede zu den vorhergehenden Arbeiten über die Tablettierung von Minitabletten in Betracht zu ziehen sind. Gerade die Ergebnisse von Lennartz mit den gewölbten Minitabletten lassen einen interessanten Vergleich zu den hier vorliegenden Untersuchungen mit biplanen Stempeln zu. Wird zunächst ein  $\beta/\gamma$ -Diagramm aus der Arbeit von Lennartz [1998, 50] herangezogen, so ist der Unterschied im Vergleich zum  $\beta/\gamma$ -Diagramm (siehe Kap. 4.2.3, Abb. 22) dieser Arbeit deutlich zu erkennen.

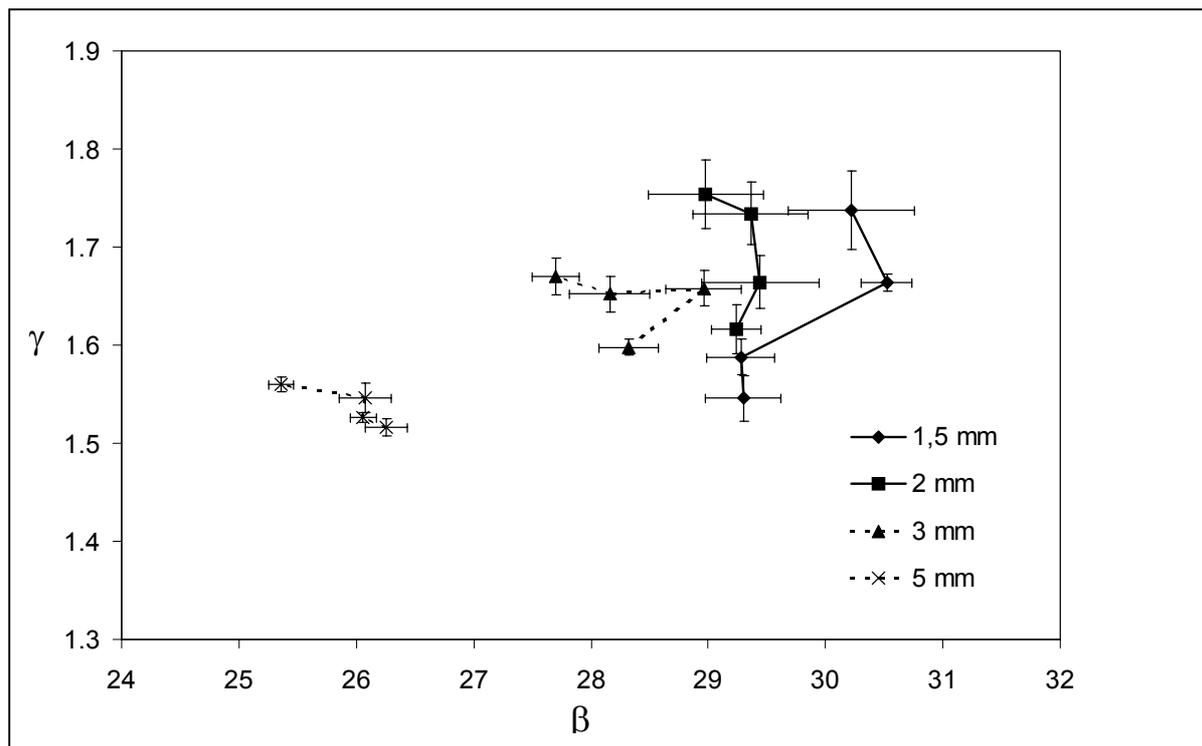


Abbildung 53:  $\beta/\gamma$ -Diagramm aus der Arbeit von Lennartz [1998, 50] (max. VD mit jeweils höchstem  $\gamma$ -Wert)

Gerade dieser Vergleich macht deutlich, daß trotz derselben Durchmesser der Tabletten und eines vergleichbaren Materials - bei Lennartz wird ebenfalls eine sprühgetrocknete Lactose verwendet - die Ergebnisse doch erheblich voneinander abweichen können. Vor allem die Orientierung der Kurven in der oben dargestellten Abbildung ist verändert im Vergleich zu Abbildung 22, da von Lennartz bei hohen Verdichtungsgraden eher niedrige  $\beta$ -Werte festgestellt werden, wohingegen in Abbildung 22 ein deutlicher Trend hin zu hohen  $\beta$ -Werten bei steigendem Druck zu erkennen ist. Dies läßt auf einen steigenden elastischen Anteil bei den planen Minitabletten mit hohen Verdichtungsgraden schließen im Vergleich zu den gewölbten Tabletten.

Eine weitere interessante Schlußfolgerung läßt sich aus den Ergebnissen der Rasterelektronenmikroskopie ziehen. Hierbei ist deutlich zu erkennen, daß die Porosität der Minitabletten deutlich geringer ist als bei den großen Tabletten desselben Verdichtungsgrades. Dieses Ergebnis läßt sich durch die Quecksilberdruckporosimetrie weiter unterstützen, obwohl hierbei leider nicht die 1,5 mm Tabletten untersucht werden konnten. Die niedrigere Porosität der Minitabletten bei gleichen maximalen Oberstempeldrücken kann eine Begründung für die bessere Tablettierbarkeit schlecht zu tablettierender Materialien sein. Gleichfalls ist dadurch eine recht hohe tensile strength der Minitabletten zu erklären, denn die Widerstandskraft einer Tablette gegen einen Bruch ist durch den Grad ihrer Porosität und nicht durch die besonderen Höhe ihrer Bindungskräfte zu erklären [Duckworth, 1953, 21 und Ryshkewitch, 1953, 72]. Wenn nun eine Tablette, wie in diesem Fall die Minitablette, mit einer geringen Restporosität aus der Tablettierung hervorgeht, so ist der Schluß logisch, daß sie eine sehr hohe mechanische Festigkeit haben muß.

Leider lassen sich in den rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen keine Unterschiede der Porosität innerhalb der Tablette entdecken. Die von Lennartz [1998, 50] beschriebenen Unterschiede im Randbereich von Minitabletten sind durch die in dieser Arbeit verwendeten Untersuchungsmethoden nicht weiter aufzuklären.

---

Allerdings liefern die Untersuchungen aus Kap. 4.2.1 zur Rückdehnung der Tabletten eine mögliche Erklärung für die höhere Porosität von großen Tabletten, denn diese erfahren eine höhere Rückdehnung nach 24 Stunden als die Minitabletten. Warum die Rückdehnung bei kleinen Tabletten selbst bei hohen Verdichtungsgraden nur gering ist, kann nur vermutet werden. Möglich ist, daß ein großer Spröbruchanteil der Partikel während der Tablettierung von Minitabletten entsteht. Der im Vergleich zu großen Tabletten höhere Feinanteil, welcher durch die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen bestätigt wird, würde zu einer niedrigeren Rückdehnung der Tablette führen, da der Anteil von elastisch verformten Partikeln in der Minitablette entsprechend geringer sein würde. Dies wiederum bedeutet eine niedrigere Restspannung in der Minitablette im Vergleich zur großen Tablette. Diese These kann Bestätigung finden in der Tatsache, daß bei der Untersuchung mit Hilfe der Quecksilberdruckporosimetrie die kleinen Tabletten sehr viel geringere Porendurchmesser aufweisen als große Tabletten bei vergleichbaren maximalen Oberstempeldrücken, ein Ergebnis, was für eine Tablette mit größerem Feinanteil erwartet würde.

In zukünftigen Forschungsansätzen sollten zum einen die guten Tablettiereigenschaften von Wirk- und Hilfsstoffen zu Minitabletten weiter untersucht werden, um ein größeres Spektrum zu erfassen, und eine vergleichende Untersuchung von gewölbten und planen Minitabletten mit unterschiedlich deformierbaren Materialien durchgeführt werden. Weitere Ansätze in der aktuellen Forschung liegen in der Untersuchung zur Befilmbarkeit von Minitabletten, bei der unter anderem die sehr glatte Oberfläche der Tabletten im Vergleich zu Pellets ausgenutzt werden soll.

---

## 6 Zusammenfassungen

### 6.1 Zusammenfassung

Minitabletten dienen in der Industrie als ein praktikabler Ersatz für Pellets. Sie werden in der Regel in sogenannten multiple unit dosage forms verabreicht. Doch obwohl die Minitabletten bereits eine industrielle Anwendung gefunden haben, ist über ihr Tablettierverhalten und ihre Struktur noch wenig bekannt. In dieser Arbeit werden die Tablettiereigenschaften und die Struktur von Minitabletten näher untersucht. Die Arbeit basiert auf der Vertiefung von Erkenntnissen aus vorhergehenden Arbeiten, welche auf grundlegend andere Eigenschaften von Minitabletten gegenüber herkömmlichen Tabletten hinweisen. Diese Eigenschaften äußern sich in der Tatsache, daß sich schwer zu tablettierende Materialien zu Minitabletten sehr gut verarbeiten lassen. Vor allem eine veränderte innere Struktur scheint der Grund für dieses Verhalten zu sein.

Als Modellsubstanz wird in dieser Arbeit eine sprühgetrocknete Lactose (Flowlac<sup>®</sup>) verwendet, die neben guten Tablettiereigenschaften auch sehr gute Fließeigenschaften aufweist. Wegen einer möglichen Beeinflussung des Tablettierhaltens und der Struktur durch das Mischen mit pulverförmigem Schmiermittel, wird eine externe Schmierung mit einer Magnesiumstearatsuspension durchgeführt. Die Lactose wird zunächst mit den klassischen Methoden der Hilfsstoffcharakterisierung untersucht, zu denen auch eine Partikelform und -größenanalyse zählt.

Auf einer instrumentierten Exzentertablettiermaschine werden Tabletten von 1,5 mm, 2 mm, 3 mm und 5 mm Durchmesser mit folgenden unterschiedlichen maximalen Verdichtungsgraden hergestellt: 0,82, 0,87, 0,92 und 0,97. Die Dimensionen der Tabletten werden hierbei konstant belassen, so daß alle Tabletten das gleiche Verhältnis Höhe zu Durchmesser von 2:3 haben, um vergleichende Untersuchungen an

---

den Tabletten unterschiedlicher Durchmesser durchführen zu können. Bei der Tablettierung werden zur Charakterisierung des Verdichtungsverhaltens die Ober- und Unterstempelkräfte sowie der Weg während der Verdichtung gemessen. Mit diesen Ergebnissen werden in der Folge weitere Berechnungen angestellt und so die Verdichtungsgrade sowie die Arbeit und Leistung bei der Tablettierung bestimmt. Um weitere Hinweise auf das Verdichtungsverhalten des Materials bei variierendem Tablettendurchmesser zu erhalten, wird die Heckelfunktion auf die Tablettierdaten angewendet und die Heckelparameter  $A$  und  $K_H$  ermittelt. Zum gleichen Zweck wird die modifizierte Weibullfunktion an die Druck-Zeit-Verläufe angepaßt und die Parameter  $\beta$  und  $\gamma$  bestimmt. Die elastische Rückdehnung nach 24 Stunden wird durch ein nachträgliches Ausmessen der Tabletten festgestellt. Neben der elastischen Rückdehnung lassen sich mit diesen Werten auch die Berechnungen für den „zero pressure“ Heckelplot anstellen. Aus den Ergebnissen läßt sich eine leichtere Verdichtbarkeit für kleinere Tabletten ablesen, da sie schon bei etwas niedrigeren Oberstempeldrücken zu hohen Verdichtungsgraden komprimiert werden können. Weiterhin ist eine kleinere elastische Rückdehnung der Minitabletten zu erkennen. In den Ergebnissen des  $\beta/\gamma$ -Diagramms stellt sich aber heraus, daß die dort ermittelten großen  $\beta$ -Werte für die Tabletten mit kleinerem Durchmesser für ein stark elastisches Verhalten von Minitabletten sprechen.

Mit den Tabletten werden im weiteren Verlauf Untersuchungen zu ihrer mechanischen Stabilität angestellt. Hierbei werden die radiale Bruchfestigkeit und die Friabilität untersucht. Die Bruchfestigkeitsergebnisse weisen zunächst auf größere Bruchfestigkeit von großen Tabletten hin. Werden die Daten allerdings auf die Dimensionen der Tabletten relativiert, so wie es Fell und Newton in ihrer Arbeit anraten, gleichen sich die Werte der Tabletten für die sogenannte tensile strength an und die kleinen Tabletten zeigen vergleichbare Festigkeiten wie die großen Tabletten. Beim Friabilitätstest ergibt sich für die Minitabletten gerade bei hohen Verdichtungsgraden eine bessere Festigkeit gegen den Abrieb.

---

Untersuchungen zur Struktur der Tabletten werden mit der Gasadsorption, der Quecksilberdruckporosimetrie und der Rasterelektronenmikroskopie angestellt. Bei der Betrachtung der mit Gasadsorption und Quecksilberdruckporosimetrie festgestellten spezifischen Oberfläche lassen sich keine wesentlichen Erkenntnisse gewinnen. Die Ergebnisse lassen weder bei großen noch bei Minitabletten eine deutliche Tendenz zu einer sich ändernden Oberfläche bei variiertem Oberstempeldruck zu. Aber die Untersuchungen zur Porenradienverteilung und Gesamtporosität der Tabletten mit Hilfe der Quecksilberdruckporosimetrie zeigen deutlich, daß die Minitabletten eine sehr viel niedrigere Gesamtporosität und auch einen kleineren durchschnittlichen Porenradius vor allem bei hohen Oberstempeldrücken aufweisen. Diese These kann durch die Ergebnisse der Rasterelektronenmikroskopie weiter erhärtet werden. Die niedrige Porosität und die geringen mittleren Porenradien scheinen auch einen Einfluß auf die tensile strength zu haben, denn mit geringeren Porositäten steigen die Werte für die tensile strength stark an. Diese These entspricht der Theorie von Rhyskhevic und Duckworth, wonach die Bruchfestigkeit von Materialien von dem Anteil ihrer Porosität abhängt. Dies wiederum scheint eine Erklärung für den besseren Zusammenhalt von schlecht tablettierbaren Stoffen bei der Tablettierung zu Minitabletten zu sein. Daß für ein solches Verhalten eine Steigerung des Sprödruches während der Tablettierung mit sinkendem Tablettendurchmesser bei relativ hohen Tablettierdrücken die Erklärung ist, besteht als These, obwohl der endgültige Beweis hierfür offen bleibt.

---

## 6.2 Summary

Minitablets are frequently used in the pharmaceutical industry as a substitute for pellets. They are normally manufactured to so called multiple unit dosage forms. Nevertheless, the industry has found applications for minitablets. However the tableting properties and their structure are not yet very well known. In this paper, the structure and the tableting properties of minitablets have been examined. A few earlier papers proposed, that minitablets have properties different from normal-sized tablets. One of these properties is the fact, that materials with poor tableting properties can be compacted to form minitablets, but not form normal-sized tablets. A reason for this might be the internal structure of the minitablets.

As excipient for the tableting a spray-dried lactose (Flowlac<sup>®</sup>) was used because of its good flow and direct compression properties. To minimize the possible influence of the lubricant on the structure, an external lubrication with a magnesium stearate suspension was used. Furthermore the lactose was characterized by measuring the size distribution and shape of its particles.

Tablets of 1,5 mm, 2 mm, 3 mm and 5 mm were produced with an instrumented, eccentric tableting machine at different values of maximum densification (0,82, 0,87, 0,92, 0,97). In all experiments the dimensions of the tablets were equal, which means, that all tablets had the same thickness to diameter ratio of 2:3. To characterize the densification behaviour of the material the compression forces of upper and lower punch and the relative displacement of the punches were measured. From this data, the maximum relative densification, the work and the power were determined. To provide more information on the densification behaviour of the material, the Heckel function was applied using different tablet diameters and the Heckel parameters  $K_H$  and  $A$  were determined. For the same reason the modified Weibull function was fitted to the pressure-time curves and the parameters  $\beta$  and  $\gamma$  were calculated. The elastic recovery

---

was determined by measurement of the dimension of tablets after 24 hours. Beside the elastic recovery, these results were used for the construction of the zero-pressure Heckel plot. The results show, that the densification to form minitables is more readily achieved than that involved in the formation of larger tablets, because the same degree of densification is reached at lower upper punch pressure when forming minitables than when forming normal-sized tablets. Furthermore minitables show a lower elastic recovery. The results of the  $\beta/\gamma$ -plot indicate that, because of their high  $\beta$  values, that minitables might have a strong elastic behaviour.

Later experiments were focused on the mechanical properties of the tablets. Therefore the diametral crushing strength and the friability of the tablets were examined. The results of the crushing strength indicate a higher value of breaking load for large tablets. But when the data of the crushing strength are related to the dimensions of the tablets the tensile strength can be derived. With the tensile strength, introduced by Fell and Newton, the minitables show strength comparable to the normal sized tablets. The friability of the tablets increased with increasing diameter. Especially at high degrees of densification the friability of minitables is much lower than that of normal sized tablets.

Investigations of the internal structure of the tablets were performed using gas adsorption, mercury intrusion porosimetry and scanning electron microscopy. With regard to the specific surface, found by mercury intrusion porosimetry and gas adsorption, no conclusions could be drawn. However, the results of the pore size distribution and the total porosity, measured by mercury intrusion porosimetry show, that minitables have a much lower porosity and average pore radius than the larger tablets at high upper punch pressures. These results were supported by scanning electron microscopy images. The low porosity and the small average pore radius have an influence on the tensile strength of the minitables, as a decrease in porosity was accompanied by an increase in tensile strength. This thesis is in accordance to the theory of Rhyskhevic and Duckworth, whereupon the tensile strength of materials

---

increases with decreasing porosity. This could be one reason for the better mechanical stability of minitablets. An increasing extent of brittleness during the manufacture of minitablets prepared at high tableting pressure could provide an explanation for this behaviour.

---

Tabelle 8: Tablettierdaten I

D [mm]	1,5				2			
VD (theoretisch)	0,82	0,87	0,92	0,97	0,82	0,87	0,92	0,97
VD (realistisch)	0,820	0,873	0,921	0,968	0,812	0,858	0,899	0,939
s	0,004	0,004	0,004	0,002	0,002	0,002	0,003	0,002
VD (nach 24h)	0,762	0,815	0,855	0,884	0,762	0,801	0,839	0,867
s	0,009	0,007	0,010	0,014	0,005	0,006	0,007	0,007
ER (nach 24 h) [%]	6,150	5,961	6,046	7,375	5,067	5,143	5,214	6,040
s	0,871	0,761	0,894	0,901	0,347	0,434	0,435	0,452
P <sub>OS,max</sub> [kN]	81,3	155,0	186,7	279,9	84,6	124,0	163,5	221,9
s	4,026	3,611	3,674	4,562	1,438	1,925	4,246	5,561
$\beta$	27,142	27,843	28,147	28,957	25,643	26,313	26,873	28,036
s	0,250	0,290	0,277	0,210	0,268	0,551	0,363	0,279
$\gamma$	1,459	1,50	1,54	1,62	1,402	1,445	1,486	1,588
s	0,015	0,018	0,011	0,017	0,012	0,015	0,018	0,015
Heckelp, K <sub>H</sub> [MPa <sup>-1</sup> *10 <sup>-2</sup> ]	0,973	0,699	0,784	0,733	0,859	0,770	0,760	0,750
s [*10 <sup>-2</sup> ]	0,054	0,015	0,015	0,010	0,017	0,021	0,017	0,026
A	0,900	0,936	0,962	0,952	0,920	0,958	0,987	0,973
s	0,009	0,009	0,012	0,008	0,007	0,007	0,013	0,006
W max [J]	0,081	0,157	0,183	0,274	0,191	0,287	0,381	0,536
s	0,007	0,005	0,005	0,004	0,004	0,006	0,011	0,014
P max [W]	0,238	0,433	0,551	0,855	0,457	0,651	0,843	1,174
s	0,016	0,016	0,018	0,034	0,023	0,032	0,042	0,060

Tabelle 9: Tablettierdaten II

D [mm]	3				5			
VD (theoretisch)	0,82	0,87	0,92	0,97	0,82	0,87	0,92	0,97
VD (realistisch)	0,823	0,867	0,924	0,972	0,820	0,866	0,922	0,968
s	0,001	0,001	0,003	0,001	0,004	0,004	0,004	0,003
VD (nach 24h)	0,744	0,777	0,831	0,859	0,747	0,790	0,838	0,873
s	0,009	0,009	0,013	0,015	0,006	0,005	0,004	0,004
ER (nach 24 h) [%]	6,836	7,499	7,858	8,870	7,389	7,424	7,806	8,431
s	1,130	1,049	1,292	1,509	0,757	0,636	0,735	0,342
P <sub>OS,max</sub> [kN]	95,9	130,5	186,5	259,3	82,5	117,7	174,6	245,6
s	1,851	2,150	3,229	4,038	2,530	4,038	5,513	5,754
$\beta$	27,667	27,793	27,893	27,913	25,287	26,033	26,727	27,173
s	0,306	0,187	0,301	0,245	0,146	0,294	0,331	0,284
$\gamma$	1,497	1,533	1,615	1,636	1,416	1,451	1,501	1,519
s	0,018	0,014	0,018	0,017	0,011	0,012	0,024	0,016
Heckelp, K <sub>H</sub> [MPa <sup>-1</sup> *10 <sup>-2</sup> ]	0,831	0,792	0,796	0,779	0,950	0,870	0,830	0,792
s [*10 <sup>-2</sup> ]	0,016	0,016	0,019	0,016	0,013	0,009	0,006	0,009
A	0,893	0,921	0,941	0,938	0,895	0,930	0,958	0,974
s	0,005	0,006	0,009	0,010	0,004	0,004	0,004	0,004
W max [J]	0,751	1,050	1,518	2,144	2,042	2,930	4,333	6,021
s	0,017	0,020	0,030	0,033	0,059	0,069	0,114	0,118
P max [W]	1,124	1,582	2,109	3,320	3,384	5,183	7,919	11,203
s	0,033	0,065	0,077	0,136	0,131	0,172	0,239	0,444

Tabelle 10: Meßdaten I

D [mm]	1,5				2			
Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	-	-	-	-	1,549	1,548	1,554	1,544
s					0,002	0,003	0,003	0,005
Bruchfestigk. [N]	1,918	4,991	6,199	8,803	4,864	7,191	9,971	17,662
s	0,579	1,276	1,345	2,896	0,457	1,095	1,916	1,640
ts [MPa]	0,814	2,118	2,631	3,736	1,161	1,717	2,381	4,218
s	0,246	0,542	0,571	1,229	0,109	0,261	0,457	0,392
Friabilität [%]	1,09	0,42	0,41	0,19	0,96	0,62	0,26	0,24
Oberfläche (BET) [m <sup>2</sup> /g]	-	-	-	-	2,833	4,120	3,291	3,628
s	-	-	-	-	0,086	0,057	0,147	0,021
Oberfläche (Hg-P.) [m <sup>2</sup> /g]	-	-	-	-	2,66	2,71	2,73	2,62
Porosität (Hg-P.) [%]	-	-	-	-	23,05	17,96	10,57	5,15
Ø-Porenrad. (Hg-P.) [µm]	-	-	-	-	0,4404	0,2562	0,1033	0,0432

Tabelle 11: Meßdaten II

D [mm]	3				5			
Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	1.569	1.557	1.543	1.544	1.574	1.598	1.589	1.584
s	0.007	0.002	0.002	0.005	0.002	0.010	0.004	0.002
Bruchfestigk. [N]	11,5	18,4	27,4	40,1	26,5	42,1	73,5	108,8
s	1,581	1,075	1,713	2,424	1,354	1,663	2,953	1,229
ts [MPa]	1.220	1.952	2.907	4.255	0.964	1.532	2.674	3.958
s	0.168	0.114	0.182	0.257	0.049	0.061	0.107	0.045
Friabilität [%]	1.06	0.64	0.48	0.41	1.14	0.68	0.49	0.33
Oberfläche (BET) [m <sup>2</sup> /g]	4,091	4,430	4,185	4,220	4,358	3,295	3,238	3,649
s	0,030	0,033	0,072	0,050	0,037	0,061	0,127	0,027
Oberfläche (Hg-P.) [m <sup>2</sup> /g]	2,72	2,83	2,71	2,56	3,06	2,60	2,33	2,09
Porosität (Hg-P.) [%]	21,86	15,43	11,40	7,00	25,18	20,59	15,76	11,78
Ø-Porenrad. (Hg-P.) [µm]	0,3714	0,1956	0,1177	0,0605	0,5107	0,3771	0,2484	0,2089

Tabelle 12: Daten für die Fließfähigkeitsuntersuchungen (n=8)

Öffnungsdurchmesser	Fließgeschw. [g/s]	s
1,5 mm	0,065	0,002
2 mm	0,109	0,003
3 mm	0,320	0,012
4 mm	0,545	0,013
5 mm	0,804	0,036
7 mm	1,782	0,030
9 mm	3,393	0,038
13 mm	4,413	0,192

**Literaturverzeichnis**

1. Alderborn, G., Duberg, M., Nyström, C. 1985  
Studies on Direct Compression of Tablets X. Measurement of tablet surface area by permeatry  
Powder Tech. 41, 49-56
  2. Allen, T. 1997  
Particle Size Measurement: Surface Area and Pore Determination  
5. Aufl., Chapman &Hall, London
  3. Aulton, M.E. 1981  
Effect of Compaction Pressure and Punch Curvature on the Indentation Hardness Profiles of some Compressed Tablets  
Pharm. Acta Helv. 56, 332-336
  4. Aulton, M.E., Tebby, H.G. 1975  
Hardness distribution over tablet faces with different curvatures  
J. Pharm. Pharmacol. 27, 4P
  5. Bauer, A. 1990  
Untersuchungen zur Prozessdatengewinnung , Viskoelastizität und Struktur von Tabletten  
Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn
  6. Beissenhirtz, M. 1974  
Ermittlung der Verformungscharakteristik von Tablettierstoffen mit Hilfe elektrisch leitfähiger Zusätze  
Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn
  7. Belda, P., Mielck, J.B., 1998  
The tableting machine as an analytical instrument: qualification of the measurement devices for punch force and validation of the calibration procedures  
Eur. J. Pharm. Biopharm. 46, 381-395
  8. Bolhuis, G.K., Zuurman, K. 1995  
Tableting properties of experimental and commercially available lactose granulations for direct compression  
Drug Dev. Ind. Pharm. 18, 2057-2071
  9. Brake, F. 1951  
Development of methods for measuring pressures during tablet manufacture  
Master Thesis, University of Purdue
-

10. Brockedon, W. 1843  
Shaping pills, lozenges and black lead by pressure in dies  
British Patent No. 9977
  
  11. Büchi, W., Soliva, M. 1982  
Bestimmung der spezifischen Oberfläche mittels Permeabilitätsmessung: eine kritische Überprüfung  
Acta Pharm. Tech. 28, 253-266
  
  12. Carr, R.L., 1965  
Evaluating Flow Properties of Solids  
Chem. Engng. 72, 163-168
  
  13. Charlton, B., Newton, J.M. 1985  
Application of Gamma-Ray Attenuation to the Determination of Density Distribution within Compacted Powders  
Powder Tech. 41, 123-134
  
  14. David, S.T., Augsburger, L.L. 1977  
Plastic flow during Compression of Directly Compressible Fillers and its Effect on Tablet Strength  
J. Pharm. Sci. 66, 155-159
  
  15. De Brabander, C., Vervaet, C., Fiermans, L., Remon, J.P. 2000  
Matrix mini-tablets based on starch/microcrystalline wax mixtures  
Int. J. Pharm. 199, 195-203
  
  16. Deutsches Institut für Normung e.V. 1996  
Partikelmeßtechnik, DIN-Taschenbuch 133  
Beuth Verlag GmbH, Berlin
  
  17. Dietl, H. 1997  
Calciumhaltige Mittel zur intestinalen Phosphatbindung und Verfahren zu seiner Herstellung  
Offenlegungsschrift, DE 19 528 524 A1, 06.02.1997
  
  18. Dietrich, R., Mielck, J.B. 1984  
Parametrisierung des zeitlichen Verlaufs der Verdichtung bei der Tablettierung mit Hilfe der modifizierten Weibull Funktion  
Pharm. Ind. 46, 863-868
-

19. Duberg, M., Nyström, C. 1982  
Studies on direct compression of tablets VI. Evaluation of methods for the estimation of particle fragmentation during compaction  
Acta Pharm. Suec. 19, 421-436
  
  20. Duberg, M., Nyström, C. 1986  
Studies on direct compression of tablets XVII. Porosity-pressure curves for the characterization of volume reduction mechanism in powder compression  
Powder Tech. 46, 67-75
  
  21. Duckworth, W. 1953  
Discussion of Ryshkewitch Paper by Winston Duckworth  
J. Am. Ceram. Soc. 36, 68
  
  22. Europäisches Arzneibuch 1997  
3. Ausgabe, Amtl. Deutsche Ausgabe  
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart
  
  23. Fell, J.T., Newton, J.M. 1970  
Determination of Tablet Strength by the Diametral-Compression Test  
J. Pharm. Sci. 59, 688-691
  
  24. Filbry, A. 1986  
Homogenität des Druckes in Tabletten verschiedener Wölbung und ihr Einfluss auf errechnete und gemessene Parameter der Verdichtung verschiedener Substanzen.  
Dissertation, Universität Hamburg
  
  25. Filbry, A., Mielck, J.B. 1985  
Wölbungsabhängige Druckverteilung von im Exzenter hergestellten Tabletten am Beispiel des relativen Aktivitätsverlustes von Chymotrypsin  
Acta Pharm. Tech. 31, 146-150
  
  26. 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
  
  27. Flemming, J., Mielck, J.B. 1996  
Experimental micro tableting: construction of an instrumented punch holder for an eccentric tableting machine  
Eur. J. Pharm. Biopharm. 42, 212-214
-

28. 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
29. Guo, H.X., Heinämäki, J., Yliruusi, J. 1999  
Characterization of particle deformation during compression measured by confocal laser scanning microscopy  
Int. J. Pharm. 186, 99-108
30. Haaks, C. 1988  
Anwendbarkeit und Aussagekraft zweier Preßgleichungen zur Charakterisierung des Verformungsverhaltens binärer Mischungen.  
Dissertation, Universität Hamburg
31. Hausner, H.H., 1967  
Friction Conditions in a Mass of Metal Powder  
Int. Powder Met. 3, 7-13
32. Heckel, R.W. 1961  
Density-pressure relationships in powder compaction  
Trans. Metall. Soc., A.I.M.E. 221, 671-675
33. Heckel, R.W. 1961  
An analysis of powder compaction phenomena  
Trans. Metall. Soc. A.I.M.E. 221, 1001-1008
34. Hershberg, E. B., 1965  
Apparatus for punching miniature tablets  
US Patent 3, 175, 521; 30 Mar.
35. Hiestand, E.N., Wells, J.E., Poet, C.B., Ochs, J.F. 1977  
The physical process of tableting  
J. Pharm. Sci. 66, 510-519
36. Holman, L.E., Leuenberger, H. 1989  
Effect of compression speed on the relationship between normalised solid fraction and mechanical properties of compacts  
Int. J. Pharm, 57, R1-R5
37. Hüttenrauch, R., Jacob, J. 1982  
Abhängigkeit der Preßdruckverteilung von der Tablettengeometrie  
Act. Pharm. Tech. 28, 44-52
-

38. Hüttenrauch, R., Keiner, I. 1976  
Molekulargalenik, 15. Mitteilung: Bestimmung der Preßdruckverteilung in  
Komprimaten aus der Änderung des Ordnungsgrades  
Pharm. 31, 652-653
39. Hüttenrauch, R., Keiner, I. 1976  
Wie kristallin sind mikrokristalline Cellulosen  
Pharm. 31, 183-187
40. Jetzer, W., Leuenberger, H. 1984  
Zur Bestimmung der Deckeltendenz von pharmazeutischen Wirk- und Hilfsstoffen  
Pharm. Acta Helv. 59, 2-7
41. Juppo, A.M. 1996  
Relationship between breaking force and pore structure of lactose, glucose and  
mannitol tablets  
Int. J. Pharm. 127, 95-102
42. Kawakita, K., Lüdde, K.-H. 1970  
Some Consideration on Powder Compression Equations  
Powder Tech. 4, 61-68
43. Kennerley, J.W., Newton, J.M., Stanley, P. 1977  
The influence of dimensions on the strength and strength variability of tablets  
J. Pharm. Pharmacol. 29, 39P
44. Konkel, P. 1995  
Untersuchungen zur Vergleichbarkeit von Parametern der Tablettierbarkeit  
pharmazeutischer Haufwerke an Exzenter- und Rundlauf- Tablettiermaschinen  
Dissertation, Universität Hamburg
45. Konkel, P., Mielck, J.B. 1997  
Associations of parameters characterizing the time course of the tableting process  
on a reciprocating and on a rotary tableting machine for high-speed production  
Eur. Pharm. Biopharm. 44, 289-301
46. Krause, P. 1991  
Einflüsse des Geschwindigkeitsverlaufs in Exzenter-Tablettiermaschinen auf die  
Verdichtungseigenschaften von pharmazeutischen Haufwerken  
Dissertation, Universität Hamburg
-

47. Kumar, V., Kothari, S., 1999  
Effect of compressional force on the cristallinity of directly compressible cellulose excipients  
Int. J. Pharm. 177, 173 – 182
48. Kuno, H., Kuri, I. 1983  
Study on the Pressure Distribution at the Bottom of the Pressed Powder Bed by Pressure-Detecting Sheets  
Powder Tech. 34, 87-91
49. Lammens, R.F., Liem, T.B., Polderman, J., De Blaey, C.J. 1980  
Evaluation of force-displacement measurement during one-sided powder compaction in a die – the influence of friction with the die wall and of the diameter of punches and die on upper and lower punch pressure  
Powder. Tech. 26, 169-185
50. Lennartz, P., 1998  
Untersuchungen zu speziellen Eigenschaften und zur inneren Struktur von Minitabletten aus Paracetamol und sprühgetrockneter Laktose  
Dissertation, Universität Hamburg
51. Leuenberger, H., Bonny, J.D., Lerk, C.F., Vromans, H. 1989  
Relation between crushing strength and internal specific surface of lactose compacts  
Int. J. Pharm. 52, 91-100
52. Luangtana-Anan, M., Fell, J.T. 1990  
Bonding mechanism in tableting  
Int. J. Pharm. 60, 197-202
53. Maasz, J., Beyer, C. 1987  
Röntgendiffraktometrie in der Pharmazie  
Pharm. unserer Zeit 16, 12-28
54. Maasz, J., Beyer, C. 1987  
Quantitative Auswertung von Röntgendiffraktogrammen  
Pharm. Ind. 49, 4, 385-495
55. MacLeod, H.M., Marshall, K. 1977  
The Determination of Density Distributions in Ceramic Compacts Using Autoradiography  
Powder Tech. 16, 107-122
-

56. Martin, A., Swabrick, J., Cammarata, A. 1987  
Physikalische Pharmazie  
Wiss. Verl. Stuttgart
57. Moest, T., Spiegel, E. 1991  
Verbesserte Verabreichungsform für Cholestyramin  
Offenlegungsschrift DE 39 30 168 A1, 14.03.1991
58. Mücke, U., Rabe, T., Goebbels, J. 1998  
Untersuchungen zur Porositätsverteilung in SiC-Keramik mit der 3D-  
Röntgentomographie und Lichtmikroskopie  
Prakt. Metallogr. 35, 665-671
59. MultiNCDT Serie 300 – Kompakte Berührungslose Wegsysteme  
Micro Epsilon Messtechnik GmbH, Ortenburg  
Katalog 227053 09.89  
Druck: Friedrich Gebeßler, Ortenburg
60. Munday, D. L., 1994  
A comparison of the dissolution characteristics of theophylline from film coated  
granules and mini-tablets  
Drug Dev.Ind.Pharm 20, 2369-2379
61. Munday, D.L., Fassihi, A.R., 1989  
Controlled release delievery:effect of coating composition on release  
characteristics of mini-tablets  
Int.J.Pharm.52, 109-114
62. Newton, J.M., Rowley, G., Fell, J.T., Peacock, D.G., Ridgeway, K. 1971  
Computer analysis of the relation between tablet strength and compaction pressure  
J. Pharm. Pharmac. 23, 195-201
63. Nürnberg, E., Scheler, S. 2000  
Kompressions- und Desintegrationseigenschaften von Tabletten mit digestiven  
Enzymen mikrobiellen Ursprungs. 1. Mitteilung  
Pharm. Ind. 62, 630-635
64. Nürnberg, E., Scheler, S. 2000  
Kompressions- und Desintegrationseigenschaften von Tabletten mit digestiven  
Enzymen mikrobiellen Ursprungs. 2. Mitteilung  
Pharm Ind. 62, 718-725
-

65. Nyström, C., Alderborn, G., Duberg, M., Karehill, G. 1993  
Bonding surface area and bonding mechanism – two important factors for the understanding of powder compactibility  
Drud Dev. Ind. Pharm. 19, 2143-2196
66. Paronen, P. 1986  
Heckel Plots as Indicators of Elastic Properties of Pharmaceuticals  
Drug. Dev. Ind. Pharm. 12, 1903-1912
67. Perales, M., Munoz-Ruiz, A., Antequera, M., Ballesteros, M. 1994  
Study of the Compaction Mechanism of Lactose-based Direct Compression Excipients using Indentation Hardness and Heckel Plots  
J. Pharm. Pharmacol. 46, 177-181
68. Pich, C. H., Moest, T., 1989  
Magensaftresistent überzogene zylindrische Pankreatin-Mikrotabletten  
Eu-Patent EP 0 166 315 B1, 23.08.89
69. Podczeck, F. 1998  
Particle – partikel Adhesion in Pharmaceutical Powder Handling  
Imperial College Press, London
70. Produktinformationskatalog  
Meggler GmbH, Wasserburg
71. Rehfeld, M. 1998  
Auslegung und Erprobung eines adiabatischen Laboradsorbers  
Diplomarbeit, Universität Hamburg
72. Ryshkewitch, E. 1953  
Compression Strength of Prous Sintered Alumina and Zirconia  
J. Am. Ceram. Soc. 36, 65-68
73. Saettone, M., Chetoni, P., Torracca, M.T., Giannacini, B., Naber, L. 1990  
Application of the Compression Technique to the Manufacture of Pilocarpine Ophtalmic Inserts  
Acta Pharm. Technol. 36, 15-19
74. Selkirk, A., Ganderton, D. 1970  
An investigation of the pore structure of tablets of sucrose and lactose by mercury porosimetry  
J. Pharm. Pharmac. 22, 79-85
-

75. Sixsmith, D., McCluskey, D. 1981  
The effect of punch tip geometry on powder movement during the tableting process  
J. Pharm. Pharmacol. 33, 79-81
76. Skoog, D.A., Leary, J.J., 1996  
Instrumentelle Analytik,  
4.Auflage, Springer Verlag Berlin, Heidelberg
77. Sonnergaard, J.M. 1999  
A critical evaluation of the Heckel equation  
Int. J. Pharm. 193, 63-71
78. Steurer, E., Katheder F. 1949  
Dichte und Ordnungszustand von mechanisch modifizierter Zellulose  
Koll. Zeit. 114, 78-88
79. Stricker, P., Kulke, H. 1981  
Zerfalls- und Passage-Geschwindigkeit magensaftresistenter Tabletten im Gastrointestinaltrakt  
Pharm. Ind. 43, 1028-1021
80. Train, D. 1956  
An investigation into the compaction of powders  
J. Pharm. Pharmacol. 8, 745-761
81. Ullmann`s Encyclopedia of industrial chemistry 1990  
Vol. A15  
VCH Verlagsgesellschaft, Stuttgart
82. Van der Voort Maarschalk, K., Bolhuis, G.K 1998  
Improving Properties of Materials for Direct Compaction Part II  
Pharm. Tech. Eur. 10, 28-36
83. Washburn, E.W. 1921  
Note on a method of determinig the distribution of pore sizes in a porous material  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 7, 115-116
84. Wenzel, U., Podczeck, F. 1988  
Beiträge zur Anwendung von Härtemessungen an Tabletten  
Acta Pharm. Technol. 34, 208-212
-

85. Werner, D.  
Pellets – eine moderne Arzneiform mit vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten  
Pharma International
86. Wong, L.W., Pilpel, N. 1990  
The effect of the particel shape on the mechanical properties of the powders  
Int. J. Pharm., 59, 145-154
87. Woodhead, P.J., Hardy, J.G., Newton, J.M. 1982  
Determination of porosity variations in powder beds  
J. Pharm. Pharmacol. 34, 352-358
88. Woodhead, P.J., Newton, J.M. 1983  
The influence of deposition method on the packing uniformity of powder beds  
J. Pharm. Pharmacol. 35, 133-137
-

**Geräteliste**

- {1} 3-CCD Color Camera HV-C20  
Hitachi Denshi Ltd., J-Tokyo
  - {2} Analysensiebe nach DIN 4188: Maschenweiten 50 µm, 100 µm, 112 µm, 160 µm, 180µm, 224µm, 315 µm.  
F. Kurt Retsch GmbH & Co. KG, Haan
  - {3} Analysenwaage Mettler AE 166  
Mettler Waagen GmbH, Gießen
  - {4} Auswerteeinheit 9900TA Du Pont  
Du Pont de Nemours, Bad Nauheim
  - {5} Berührungsloses Wirbelstrom-Wegmeßsystem DT 311-DM mit Sensor S6 und Anpassungsplatine BC-S6/C3  
Micro-Epsilon-Messtechnik GmbH, Ortenburg
  - {6} Bohr- und Fräsgerät Minimot 40/E  
Proxxon GmbH, Niersbach
  - {7} Bruchfestigkeitstester TBH 28  
Erweka Apparatebau GmbH, Heusenstamm
  - {8} Differential Scannig Calorimeter 912  
Du Pont de Nemours, Bad Nauheim
  - {9} Digimatic Indicator 543  
Mitutoyo Corp., J-Tokyo
  - {10} Digitalmultimeter Typ 177 DMM  
Keithley Instruments, Inc., USA-Taunton, MA
  - {11} DSC-Pfännchen: Aluminium, 30µl, Stärke 0,1 mit Deckel und Verschußgerät  
Perkin & Elmer, Überlingen
  - {12} Exzenter-Tablettiermaschine Hanseaten Exacta XI  
W.Fette GmbH, Schwarzenbeck
  - {13} Friabilator nach Roche  
Eigenbau, Universität Hamburg
-

- {14} Goniometer  
Philips, NI-Eindhoven
  - {15} Haartrockner 825 mit Ständer 82 und Trockenhaube 25  
ABC-Elektrogeräte Volz KG, Kirchheim – Teck
  - {16} Kraftaufnehmer GTM-K-6kN, Kalibriert gegen das Normal der Physikalisch-  
technischen Bundesanstalt, Braunschweig  
Gassmann Theiss Meßtechnik GmbH, Seeheim-Jugenheim
  - {17} Kraftaufnehmer Typ 8431 40kN, Kalibriert gegen das Normal der Physikalisch-  
technischen Bundesanstalt, Braunschweig  
Burster Präzisionsmeßtechnik GmbH, Gernsbach
  - {18} Kupfer-Anode mit Cu-K $\alpha$ -Strahlung, Wellenlänge: 154,2 pm und Zählrohr  
Firma Berthold, Norderstedt
  - {19} Laborsiebmaschine VE1000  
F. Kurt Retsch GmbH & Co. KG, Haan
  - {20} Laser-Partikel-Sizer Analysette 22 mit Trockendispergiereinheit  
Fritsch GmbH, Idar-Oberstein
  - {21} Leo 1525 Genuini  
Leo Elektronenmikroskopie GmbH, Oberkochen
  - {22} Macropores Unit 120  
Carlo Erba Instruments, I-Rodano
  - {23} Meßdatenerfassungskarte PCI-MIO-16XE-10  
National Instruments, USA-Austin, TX
  - {24} Meßverstärkersystem MGC  
MC 55 S6 [Trägerfrequenz-) und MC 10 (Gleichspannungsmeßverstärker)  
Hottinger Baldwin Messtechnik GmbH, Darmstadt
  - {25} Mikroskop Leitz Orthoplan  
Ernst Leitz, Wetzlar
  - {26} Oberstempel: Dehnungsmeßstreifen N2A-06-S167R-350  
Unterstempel: Dehnungsmeßstreifen N2A-06-T015R-350  
Measurement Group Messtechnik GmbH, Lochham
-

- {27} Parallelendmaße nach DIN 861  
Select Gauges (CPG) Ltd., GB-Torpoint
  - {28} Personalcomputer Commodore 286  
Commodore GmbH, Frankfurt am Main
  - {29} Personalcomputer mit Intel Pentium III-Prozessor  
Siggelkow GmbH, Hamburg
  - {30} Plane Stempel für Mehrfachwerkzeug (1,5 mm, 2 mm, 3 mm, 5 mm)  
Ritter Pharmatechnik GmbH, Hamburg
  - {31} Porosimeter 2000  
Carlo Erba Instruments, I-Rodano
  - {32} Präzisionswaage 1907 004  
Sartorius GmbH, Göttingen
  - {33} Pulverdilatometer 8 cm<sup>3</sup>  
Carlo Erba Instruments, I-Rodano
  - {34} Quecksilberbarometer nach Lambrecht  
Wilh. Lambrecht GmbH, Göttingen
  - {35} Röntgendiffraktometer Iso-Debyeflex 1001  
Firma Seifert, Norderstedt
  - {36} Sorptomatic 1990  
Carlo Erba Instruments, I-Rodano
  - {37} Stampfvolumeter  
Engelsmann AG, Ludwigshafen
  - {38} Stereopyknometer SPY-2  
Quantachrome Corp., USA-Syosset, NY
  - {39} Texture Analyzer TA-XT2  
Stable Micro Systems, GB-Surrey
-

## Software

- {S 1} Asyst – Scientific Software System 4.0  
Keithley Instruments, USA-Taunton
  - {S 2} Belda, P.  
Basic-Programm zur Bestimmung der Fließgeschwindigkeit  
Universität Hamburg, 1994
  - {S 3} Data Analysis Program Manual Version 2.0  
Du Pont de Nemours, Bad Nauheim
  - {S 4} KS 400 Imaging System 3.0  
Carl Zeiss Vision GmbH, Eching
  - {S 5} Labview 5.0  
National Instruments, USA-Austin
  - {S 6} Microsoft Office  
Version 97  
Microsoft GmbH, Unterschleissheim
  - {S 7} Milestone 200  
Carlo Erba Instruments, I-Rodano
  - {S 8} Sorptomatic 1990 Version 1.00  
Carlo Erba Instruments, I-Rodano
  - {S 9} Texture Expert  
Stable Micro Systems, GB-Surrey
-

**Lebenslauf****Persönliche Daten**

---

geboren am 18.02.1972 in Oldenburg  
ledig

**Schulbildung**

---

1978 - 1984	Grundschule und Orientierungsstufe Friedrichsfehn
1984 - 1991	Gymnasium Bad Zwischenahn-Edeweicht
28. Mai 1991	Abitur

**Zivildienst**

---

Juli 1991 – Sept. 1992	Rettungsdienst Ammerland
------------------------	--------------------------

**Hochschulausbildung**

---

**1. Pharmazie**

Okt. 1992 – März 1995	Grundstudium der Pharmazie an der Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg Abschluß: 1.Staatsexamen
Okt. 1994 - März 1997	Hauptstudium der Pharmazie an der Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg Abschluß: 2.Staatsexamen
Mai 1997 – April 1998:	Praktisches Jahr:
⇒ Mai 1997 - Okt. 1997	⇒ Gödecke AG, Freiburg, Abt. F/E
⇒ Nov. 1997 - April 1998	⇒ Urban-Apotheke, Freiburg
08. Juni 1998	3.Saatsexamen Approbation als Apotheker

---

**2. Aufbaustudiengang Praktische Betriebswirtschaft**

Okt. 1999 – Juni 2001	Studium der Praktischen Betriebswirtschaft an der Fachhochschule Hamburg
April 2001	Abschlußarbeit mit dem Thema „Marketingstrategien für Apotheken unter Berücksichtigung der Werbebeschränkungen“
25. Juni 2001	Abschluß: Praktischer Betriebswirt (FH)

**Berufspraxis**

---

Juli 1998 – Sept. 1998	Anstellung als Apotheker in der Hof-Apotheke, Oldenburg
Okt. 1998 – März 2002	Wissenschaftliche Tätigkeit mit dem Ziel der Promotion bei Prof. Dr. J.B. Mielck am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg
Ab Mai 2002	Arbeit bei der BASF AG, Ludwigshafen , Abt. Strategisches Marketing Pharmahilfsstoffe

**Wissenschaftliche Veröffentlichungen**

---

April 2002	Mittwollen, J.-P., Mielck, J.B. Minitabletting with flat faced punches – Interpretation of tableting data Proc. 4 <sup>th</sup> World Meeting APGI/APV, Florenz
------------	---

---