

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[®]) 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 β und γ 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 β/γ -Diagramms stellt sich aber heraus, daß die dort ermittelten großen β -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[®]) 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 β and γ 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 β/γ -plot indicate that, because of their high β 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.
