

Untersuchungen zur Minitablettierung schwer zu tablettierender Wirkstoffe am Beispiel von Ibuprofen

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereiches Chemie der Universität Hamburg

vorgelegt von
Carsten Röttger
aus Kempen

Hamburg 2010

Gutachter: Prof. Dr. J. B. Mielck

Prof. Dr. H.-J. Duchstein

Tag der Disputation: 01.10.2010

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter der Leitung von

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

am Institut für Pharmazie, Abteilung Pharmazeutische Technologie, der Universität Hamburg.

Meinem Doktorvater und Lehrer, Herrn Prof. emer. Dr. J. B. Mielck, gilt mein ganz besonderer Dank. Die herzliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die stetige Unterstützung und die vielen interessanten Diskussionen sowohl am Institut als auch auf hoher See haben mir bei dieser Arbeit sehr geholfen und mich für meinen weiteren Lebensweg stark geprägt.

Weiterhin möchte ich mich bei allen bedanken, die direkt oder indirekt bei der Erstellung dieser Arbeit beigetragen haben:

Frau Petra Belda, die durch ihr außergewöhnliches Engagement und ihrer großzügigen Wissensweitergabe viele der durchgeführten Versuche ermöglicht hat.

Meinen Kolleginnen Janina Bielefeldt, Anette Grave, Natascha Fleischmann, Edna Wallmann und Stefanie Welzel, für die interessante, spannende und schöne Zeit, die wir am Institut verbracht haben und für die vielen interessanten Gespräche und Anregungen.

Danken möchte ich auch den ständigen Mitarbeitern der Abteilung für Pharmazeutische Technologie, Herrn Dr. Albrecht Sakmann, Frau Petra Borbe und Herrn Wulf Schüler (†2003) für die stets schnelle und unkomplizierte Hilfe bei allen Problemen im Laboralltag.

Großer Dank gilt Herrn W. Ritter, Ritter Pharmatechnik GmbH, für die kostenlose Anfertigung der Ministempel, Herrn Dr. Peter Mittwollen von der BASF AG für die kostenlose Bereitstellung des Ibuprofens sowie allen anderen Firmen, die dem Institut die in dieser Arbeit verwendeten Hilfsstoffe kostenlos bereitgestellt haben.

Desweiteren möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. C.S. Leopold und ihrem Hamburger Arbeitskreis Robert Conradi, Dr. Enrico Hanusa und Torben Ueckermann für die nette Zusammenarbeit bedanken.

Ein ganz besonderer Dank geht an Claudia meine Frau, für ihre moralische Unterstützung, ihr Verständnis und ihre Geduld, die sie während der ganzen Zeit für mich und diese Arbeit aufgebracht hat.

INHALTSVERZEICHNIS

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	17
Abkürzungsverzeichnis	20
1. Einleitung und Problemstellung	1
1.1. Einleitung	1
1.2. Aufgabenstellung	5
2. Allgemeiner Teil	6
2.1. Tablettieren	6
2.2. Direkttablettierung	8
2.3. Tablettierparameter	11
2.3.1. Kompressionsparameter	14
2.3.1.1. Kompressionsparameter nach Heckel	14
2.3.1.2. Modifizierte Weibullfunktion	18
2.4. Mechanische Festigkeit	20
2.5. Freisetzung	21
3. Material und Methoden	24
3.1. Material	24
3.1.1. Ibuprofen	24
3.1.2. Pharmatose DCL 11	26
3.1.3. Weitere Hilfsstoffe	27

INHALTSVERZEICHNIS

3.1.4.	Mischungsverhältnis	27
3.2.	Methoden	29
3.2.1.	Pulvertechnologie	29
3.2.1.1.	Partikelgrößenverteilung	29
3.2.1.2.	Klassieren	31
3.2.1.3.	Mischen	31
3.2.1.4.	Bestimmung der Feststoffdichte	32
3.2.1.5.	Bestimmung der Haufwerksdichte	34
3.2.1.6.	DSC	35
3.2.2.	Tablettierung	37
3.2.2.1.	Maschinen und Werkzeuge	37
3.2.2.2.	Instrumentierung und Datenaufnahme	41
3.2.2.3.	Kalibrierung	45
3.2.2.4.	Tablettierbedingungen	48
3.2.2.5.	Versuchspläne	49
3.2.3.	Untersuchungsmethoden	51
3.2.3.1.	Tablettierdaten	51
3.2.3.2.	Mechanische Eigenschaften	52
3.2.3.2.1.	Elastische Rückdehnung	52
3.2.3.2.2.	Tablettenfestigkeit	52
3.2.3.2.3.	Deckelneigung	54
3.2.3.2.4.	Wirkstoffkapazität	55
3.2.3.3.	Freisetzung	55
3.2.3.3.1.	Versuchsaufbau	55
3.2.3.3.2.	Validierung	57

INHALTSVERZEICHNIS

3.2.3.3.3. Durchführung	70
3.2.3.3.4. Auswertung	71
4. Ergebnisse und Diskussion	74
4.1. Tablettierdaten	74
4.1.1 Maximaler Oberstempeldruck	74
4.1.2 Reibung	80
4.1.3 Porositätsfunktion nach Heckel	87
4.1.4 Modifizierte Weibullfunktion	101
4.2 Mechanische Eigenschaften	111
4.2.1 Elastische Rückdehnung	111
4.2.1.1 Verdichtungsgrad nach sofortiger elastischer Rückdehnung	111
4.2.1.2 Rückdehnung nach 24 Stunden und nach einer Woche	117
4.2.2 Deckelneigung	119
4.2.3 Relative tensile strength	120
4.2.4 Wirkstoffkapazität	130
4.3 Freisetzung	131
4.4 Gemeinsame Diskussion der Untersuchungsergebnisse	161
5. Schlußfolgerungen	172
6. Zusammenfassung	173

INHALTSVERZEICHNIS

Literaturverzeichnis	181
Geräteliste	189
Software	193
Gefahrstoffe	193
Lebenslauf	194

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	schematische Darstellung einer Komprimierung	13
Abb. 2:	Theoretische Abbildung eines Heckel plot	16
Abb.3:	Anzahl an gedeckelten Tabletten in Prozent innerhalb von je zwei Minuten; Geschwindigkeit des Rundläufer: 140 Tabletten pro Minute, Tablettendurchmesser 2 mm, 19fach Euro-B-Stempelwerkzeug, Rührflügelfüllschuh	28
Abb.4:	Partikelgrößenverteilung von DCL11	30
Abb.5:	Exzenter-Tablettiermaschine Hanseaten Exacta E XI	38
Abb.6:	mögliche Stempelanzahl und Positionen	39
Abb.7:	Erzielte Verdichtungsgrade bei Verwendung des kleinen Füllschuhs	40
Abb.8:	A: Dehnmessstreifen an den universalen Stempelhaltern zur Erfassung der auftretenden Kräfte; B: Induktive Wegaufnehmer zur Aufzeichnung des Ober- und Unterstempelabstandes; C: Berührungsloser Wirbelstrom Wegaufnehmer zur Kontrolle der Unterkolbenposition	42
Abb.9:	Beispielhaft die Zusammenfassung aller 9 Belastungsreihen für den Unterstempel.	46
Abb.10:	Residuen	47
Abb.11:	Punkteschema nach Lennartz zur visuellen Beurteilung der Fragmente beim Druckfestigkeitstest	54

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb.12: t_{diff} und $t_{95\%}$ fünf verschiedener Volumina gesättigter Ibuprofen-lösungen	59
Abb.13: t_{diff} von sechs verschiedene Massen kristallinen Ibuprofens die zum Zeitpunkt $t = 0$ auf die Oberfläche der Pufferlösung gestreut wurden	60
Abb.14: Vergleich zwei 3mm Tabletten mit 70 % Ibuprofenanteil und einem Verdichtungsgrad von 0,95 freigesetzt bei 50 UpM und bei 100 UpM	62
Abb.15: UV Spektrum aller Hilfsstoffe sowie Ibuprofen (oberste Kurve)	63
Abb.16: homogene Kalibrierfunktion der 0.2 cm Küvette im unteren Konzentrationsbereich	67
Abb.17: homogene Kalibrierfunktion der 0.2 cm Küvette im oberen Konzentrationsbereich	68
Abb.18: homogene Kalibrierfunktion der 1 cm Küvette	68
Abb.19: homogene Kalibrierfunktion der 5 cm Küvette	69
Abb.20: kumulative Freisetzungskurve	73
Abb.21: Maximaler Oberstempeldruck, $p_{\text{OS,max}}$, bei vorgegebenen Verdichtungsgraden, 50 % Ibuprofenanteil und verschiedenen Tablettendurchmessern ($n = 30$)	75
Abb.22: Maximaler Oberstempeldruck, $p_{\text{OS,max}}$, bei vorgegebenen Verdichtungsgraden, 70 % Ibuprofenanteil und verschiedenen Tablettendurchmessern ($n = 30$)	75

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb.23: Maximaler Oberstempeldruck, $p_{OS,max}$, bei vorgegebenen Verdichtungsgraden, 80 % Ibuprofenanteil und verschiedenen Tablettendurchmessern (n = 30)	95
Abb.24: Maximaler Oberstempeldruck, $p_{OS,max}$, bei vorgegebenen Verdichtungsgraden, 90 % Ibuprofenanteil und verschiedenen Tablettendurchmessern (n = 30)	76
Abb.25: Verdichtungsgrad 0,90	78
Abb.26: Verdichtungsgrad 0,95	78
Abb.27: Verdichtungsgrad 0,99	79
Abb.28: R-Werte bei vorgegebenen Verdichtungsgraden, 1,5 mm Tablettendurchmesser und verschiedene Ibuprofenanteile (n = 30)	81
Abb.29: R-Werte bei vorgegebenen Verdichtungsgraden, 2 mm Tablettendurchmesser und verschiedene Ibuprofenanteile (n = 30)	81
Abb.30: R-Werte bei vorgegebenen Verdichtungsgraden, 3 mm Tablettendurchmesser und verschiedene Ibuprofenanteile (n = 30)	82
Abb.31: R-Werte bei vorgegebenen Verdichtungsgraden, 5 mm Tablettendurchmesser und verschiedene Ibuprofenanteile (n = 30)	82
Abb.32: Reibungsarbeit der 1,5 mm Tabletten mit den verschiedenen Wirkstoffanteilen (n = 30)	85
Abb.33: Reibungsarbeit der 5 mm Tabletten mit den verschiedenen Wirkstoffanteilen (n = 30)	85

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb.34: Verdichtungsvorgang nach Heckel einer 50 %igen Wirkstoffmischung zum Verdichtungsgrad 0,95 bei verschiedenen Tablettendurchmessern	87
Abb.35: Verdichtungsvorgang nach Heckel einer 70 %igen Wirkstoffmischung zum Verdichtungsgrad 0,95 bei verschiedenen Tablettendurchmessern	88
Abb.36: Verdichtungsvorgang nach Heckel einer 80 %igen Wirkstoffmischung zum Verdichtungsgrad 0,95 bei verschiedenen Tablettendurchmessern	88
Abb.37: Verdichtungsvorgang nach Heckel einer 90 %igen Wirkstoffmischung zum Verdichtungsgrad 0,95 bei verschiedenen Tablettendurchmessern	89
Abb.38: Heckel plots einer 80 %igen Wirkstoffmischung bei verschiedenen Verdichtungsgraden mit einem Tablettendurchmesser von 1,5 mm.	90
Abb.39: Heckel plots einer 80 %igen Wirkstoffmischung bei verschiedenen Verdichtungsgraden mit einem Tablettendurchmesser von 3 mm.	91
Abb.40: Heckel plot einer 80 %igen Wirkstoffmischung, Verdichtungsgrad 0,92, Tablettendurchmesser 3 mm.	92
Abb.41: K-Werte aus den Heckel plots der 50 %igen Wirkstoffmischung gegen die max. Oberstempeldrücke, bei unterschiedlichen Tablettendurchmessern	93
Abb.42: K-Werte aus den Heckel plots der 90 %igen Wirkstoffmischung gegen die max. Oberstempeldrücke, bei unterschiedlichen Tablettendurchmessern	94

Abb.43: K-Werte aus den Heckel plots der 50 %igen Ibuprofenmischung aufgetragen gegen den logarithmierten maximalen Oberstempeldruck, bei unterschiedlichen Tablettendurchmessern	95
Abb.44: K-Werte aus den Heckel plots der 90 %igen Ibuprofenmischung gegen den logarithmierten maximalen Oberstempeldruck, bei unterschiedlichen Tablettendurchmessern	96
Abb.45.: A-Werte nach Heckel der 50 %igen Wirkstoffmischung gegen die max. Oberstempeldrücke, bei unterschiedlichen Tablettendurchmessern	98
Abb.46: A-Werte nach Heckel der 70 %igen Wirkstoffmischung gegen die max. Oberstempeldrücke, bei unterschiedlichen Tablettendurchmessern	98
Abb.47: A-Werte nach Heckel der 90 %igen Wirkstoffmischung gegen die max. Oberstempeldrücke, bei unterschiedlichen Tablettendurchmessern	99
Abb.48: A-Werte nach Heckel der Tabletten mit 3 mm Durchmessern gegen die max. Oberstempeldrücke, bei unterschiedlichen Wirkstoffmischungen	99
Abb.49: Weibull-Kurven mit konstanten Werten für $\gamma = 1,5$ und $\alpha = 0,0$ bei unterschiedlichen β -Werten	102
Abb.50: Weibull-Kurven mit konstanten Werten für $\beta = 25$ und $\alpha = 0,0$ bei unterschiedlichen γ -Werten	105
Abb.51: Schematische Auswertung eines β/γ – Diagramms	107

Abb.52: β/γ – Diagramm der Tabletten mit 1,5 mm Durchmesser bei den vorgegebenen Verdichtungsgraden, von den unterschiedlichen Wirkstoff-mischungen	109
Abb.53: β/γ – Diagramm der Tabletten mit 2 mm Durchmesser bei den vorgegebenen Verdichtungsgraden, von den unterschiedlichen Wirkstoff-mischungen	
Abb.54: β/γ – Diagramm der Tabletten mit 3 mm Durchmesser bei den vorgegebenen Verdichtungsgraden, von den unterschiedlichen Wirkstoff-mischungen	109
Abb.55: β/γ – Diagramm der Tabletten mit 5 mm Durchmesser bei den vorgegebenen Verdichtungsgraden, von den unterschiedlichen Wirkstoff-mischungen	110
Abb.56: Maximaler Oberstempeldruck, $p_{os,max}$, gegen den resultierenden Verdichtungsgrad am Abhebepunkt des Oberstempels, 50 % Ibuprofenanteil und verschiedene Tablettendurchmessern	112
Abb.57: Maximaler Oberstempeldruck, $p_{os,max}$, gegen den resultierenden Verdichtungsgrad am Abhebepunkt des Oberstempels, 70 % Ibuprofenanteil und verschiedene Tablettendurchmessern	112
Abb.58: Maximaler Oberstempeldruck, $p_{os,max}$, gegen den resultierenden Verdichtungsgrad am Abhebepunkt des Oberstempels, 80 % Ibuprofenanteil und verschiedene Tablettendurchmessern	113
Abb.59: Maximaler Oberstempeldruck, $p_{os,max}$, gegen den resultierenden Verdichtungsgrad am Abhebepunkt des Oberstempels, 90 % Ibuprofenanteil und verschiedene Tablettendurchmessern	113

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb.60: Elastische Rückdehnung in Prozent gegen den aufgetragenen Druck, bei der 50 %igen Wirkstoffmischung und verschiedenen Tablettendurchmessern	115
Abb.61: Elastische Rückdehnung in Prozent gegen den aufgetragenen Druck, bei der 70 %igen Wirkstoffmischung und verschiedenen Tablettendurchmessern	116
Abb.62: Elastische Rückdehnung in Prozent gegen den aufgetragenen Druck, bei der 80 %igen Wirkstoffmischung und verschiedenen Tablettendurchmessern	116
Abb.63: Elastische Rückdehnung in Prozent gegen den aufgetragenen Druck, bei der 90 %igen Wirkstoffmischung und verschiedenen Tablettendurchmessern	117
Abb.64: Notwendige Kraft bis zum Bruch der 1.5 mm Tabletten mit unterschiedlichem Ibuprofenanteil, in Abhängigkeit vom max. Oberstempeldruck $p_{OS,max}$ (n=24).	121
Abb.65: Notwendige Kraft bis zum Bruch der 3 mm Tabletten mit unterschiedlichem Ibuprofenanteil, in Abhängigkeit vom max. Oberstempeldruck $p_{OS,max}$ (n=24).	121
Abb.66: Festigkeits/Druck Profil 1.5 mm Tabletten mit unterschiedlichem Ibuprofenanteil. Relative tensile strength, t_s , in Abhängigkeit vom max. Oberstempeldruck $p_{OS,max}$ (n=24).	123
Abb.67: Festigkeits/Druck Profil 2 mm Tabletten mit unterschiedlichem	123

Abb.68: Festigkeits/Druck Profil 3 mm Tabletten mit unterschiedlichem Ibuprofenanteil. Relative tensile strength, t_s , in Abhängigkeit vom max. Oberstempeldruck $p_{OS,max}$ (n=24).	125
Abb.69: Festigkeits/Druck Profil 5 mm Tabletten mit unterschiedlichem Ibuprofenanteil. Relative tensile strength, t_s , in Abhängigkeit vom max. Oberstempeldruck $p_{OS,max}$ (n=24).	125
Abb.70: Festigkeits/Druck Profil 1.5 mm Tabletten mit unterschiedlichem Ibuprofenanteil. Relative tensile strength, t_s , in Abhängigkeit vom max. Oberstempeldruck $p_{OS,max}$ (n=24) , halblogarithmisch aufgetragen	127
Abb.71: Festigkeits/Druck Profil 2 mm Tabletten mit unterschiedlichem Ibuprofenanteil. Relative tensile strength, t_s , in Abhängigkeit vom max. Oberstempeldruck $p_{OS,max}$ (n=24) , halblogarithmisch aufgetragen	127
Abb.72: Festigkeits/Druck Profil 3 mm Tabletten mit unterschiedlichem Ibuprofenanteil. Relative tensile strength, t_s , in Abhängigkeit vom max. Oberstempeldruck $p_{OS,max}$ (n=24) , halblogarithmisch aufgetragen	128
Abb.73: Festigkeits/Druck Profil 5 mm Tabletten mit unterschiedlichem Ibuprofenanteil. Relative tensile strength, t_s , in Abhängigkeit vom max. Oberstempeldruck $p_{OS,max}$ (n=24) , halblogarithmisch aufgetragen	128

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb.74: Durch Integration der Kurven in den Festigkeits/Druck- Profilen gewonnene und auf den 50 % Ibuprofen-Wert normierte Flächenwerte in Abhängigkeit vom Ibuprofengehalt für die unterschiedlichen Tablettendurchmesser	130
Abb.75: Freisetzungsprofil einer 2 mm Tabletten mit 70 % Wirkstoffanteil bei einem Verdichtungsgrad von 0.99	132
Abb.76: Freigesetzte Wirkstoffmenge gegen die Zeit der 2 mm Tabletten mit einem Verdichtungsgrad von jeweils 0,99	134
Abb.77: Zerfallszeiten von 1,5 mm und 2 mm Tabletten gegen ihren Wirkstoffanteil	136
Abb.78: Berechnete Nullpunkte bei einem Verdichtungsgrad von 0.90 gegen die Wirkstoffanteile bei unterschiedlichen Tablettendurchmessern	137
Abb.79: Berechnete Nullpunkte bei einem Verdichtungsgrad von 0.92 gegen die Wirkstoffanteile bei unterschiedlichen Tablettendurchmessern	137
Abb.80: Berechnete Nullpunkte bei einem Verdichtungsgrad von 0.95 gegen die Wirkstoffanteile bei unterschiedlichen Tablettendurchmessern	138
Abb. 81: Berechnete Nullpunkte bei einem Verdichtungsgrad von 0.99 gegen die Wirkstoffanteile bei unterschiedlichen Tablettendurchmessern	138
Abb.82: gemittelttes Freisetzungsprofil (n=5) der 5 mm Tabletten mit 80 % Wirkstoffanteil und einem Verdichtungsgrad von 0,95 sowie die zugehörigen Standardabweichungen der gemittelten Kurven	141

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb.83: Freisetzungsprofile der 1,5 mm Tabletten mit 50 % Wirkstoffanteil bei 4 verschiedenen Verdichtungsgraden	142
Abb.84: Freisetzungsprofile der 1,5 mm Tabletten mit 70 % Wirkstoffanteil bei 4 verschiedenen Verdichtungsgraden	142
Abb.85: Freisetzungsprofile der 1,5 mm Tabletten mit 80 % Wirkstoffanteil bei 4 verschiedenen Verdichtungsgraden	143
Abb.86: Freisetzungsprofile der 1,5 mm Tabletten mit 90 % Wirkstoffanteil bei 4 verschiedenen Verdichtungsgraden	143
Abb.87: Freisetzungsprofile der 1,5 mm Tabletten mit unterschiedlichen Wirkstoffanteilen bei einem Verdichtungsgrad von 0,99.	144
Abb.88: Vergrößerung der Freisetzungskurven aus Abbildung 87	145
Abb.89: Freisetzungsprofile der 2 mm Tabletten mit 50 % Wirkstoffanteil bei 4 verschiedenen Verdichtungsgraden	146
Abb.90: Freisetzungsprofile der 2 mm Tabletten mit 70 % Wirkstoffanteil bei 4 verschiedenen Verdichtungsgraden	146
Abb. 91: Freisetzungsprofile der 2 mm Tabletten mit 80 % Wirkstoffanteil bei 4 verschiedenen Verdichtungsgraden	147
Abb.92: Freisetzungsprofile der 2 mm Tabletten mit 90 % Wirkstoffanteil bei 4 verschiedenen Verdichtungsgraden	147
Abb.93: Freisetzungsprofile der 2 mm Tabletten mit unterschiedlichen Wirkstoffanteilen bei einem Verdichtungsgrad von 0,95.	148
Abb.94: Freisetzungsprofile der 3 mm Tabletten mit 50 % Wirkstoffanteil bei 4 verschiedenen Verdichtungsgraden	150

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb.95: Freisetzungsprofile der 3 mm Tabletten mit 70 % Wirkstoffanteil bei 4 verschiedenen Verdichtungsgraden	150
Abb.96: Freisetzungsprofile der 3 mm Tabletten mit 80 % Wirkstoffanteil bei 4 verschiedenen Verdichtungsgraden	151
Abb.97: Freisetzungsprofile der 3 mm Tabletten mit 90 % Wirkstoffanteil bei 4 verschiedenen Verdichtungsgraden	151
Abb.98: Freisetzungsprofile der 5 mm Tabletten mit 50 % Wirkstoffanteil bei 4 verschiedenen Verdichtungsgraden	153
Abb.99: Freisetzungsprofile der ungemittelten 5 mm Tabletten mit 50 % Wirkstoffanteil bei einem Verdichtungsgrad von 0,90	153
Abb.100: Freisetzungsprofile der 5 mm Tabletten mit 70 % Wirkstoffanteil bei 3 verschiedenen Verdichtungsgraden	154
Abb.101: Freisetzungsprofile der 5 mm Tabletten mit 80 % Wirkstoffanteil bei 3 verschiedenen Verdichtungsgraden	154
Abb.102: Freisetzungsprofile der 5 mm Tabletten mit 90 % Wirkstoffanteil bei 3 verschiedenen Verdichtungsgraden	155
Abb.103: Fließgeschwindigkeit	161
Abb.104: Lichtmikroskopische Aufnahme von Ibuprofen (10er Okular)	90 164
Abb.105: K-Werte einer 70 %igen Ibuprofenmischung bei einem Stempeldurchmesser von 2 mm	165
Abb.106: A-Werte einer 70 %igen Ibuprofenmischung bei einem Stempeldurchmesser von 2 mm	166

Abb.107:Resultierende Verdichtungsgrade am Abhebepunkt des Oberstempels (Abszisse), die im Graph angegeben Verdichtungsgrade sind die vorgebenen Verdichtungsgrade am maximalen Eintauchpunkt des Oberstempels mit den entsprechenden maximalen Drücken (Ordinate) 168

Abb.108:Relative tensile strength, t_s , in Abhängigkeit vom Verdichtungsgrad nach Rückdehnung, für unterschiedliche Tablettengrößen (70 %ige Ibuprofenmischung) 170

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht Mischungsverhältnisse	31
Tabelle 2:	Wahre Dichten, bestimmt mit dem Helium-Pyknometer	33
Tabelle 3:	Schütt- und Stampfvolumina verschiedener Tablettiermischungen mit unterschiedlichem Wirkstoffanteil	35
Tabelle 4:	Ergebnisse DSC Untersuchungen Ibuprofen 70 % bei verschiedenen Drücken verdichtet	36
Tabelle 5:	Kalibrierte Messbereiche	46
Tabelle 6:	Kalibrierfunktionen entsprechend: $y [N] = m [N/mV] \cdot x [mV] + b [N]$	47
Tabelle 7:	Küvettengrößen	65
Tabelle 8:	Validierungsergebnisse (0.2 cm Küvette ^a = 0-20 mg, ^b = 0-80 mg)	69
Tabelle 9:	Differenz zwischen maximalem Oberstempel- und Unterstempel-druck in MPa	84
Tabelle 10:	β -Werte nach mod. Weibull in Prozent und deren Standardabweichungen (n=30)	103
Tabelle 11:	Flächenanteil nach Erreichen des Druck-Maximums bezogen auf die Gesamtfläche unter der Kurve	104
Tabelle 12:	Flächenanteil nach Erreichen des Maximums bezogen auf die Gesamtfläche unter der Kurve	105
Tabelle 13:	γ -Werte und deren Standardabweichungen (n=30)	106

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 14: Prozentuale Abnahme der Verdichtungsgrade bis zum Abhebepunkt, ausgehend vom Verdichtungsgrad VD beim maximalen Oberstempeldruck	114
Tabelle 15: Veränderung der Verdichtungsgrade in Prozent, der 2 mm Tabletten nach 24 Stunden und einer Woche	118
Tabelle 16: Deckelneigung für verschiedene Tablettendurchmesser ($d\varnothing$) unterschiedliche Ibuprofenanteile (WS) und verschiedenen Verdichtungsgraden	119
Tabelle 17: Steigungen m bei verschiedenen Tablettendurchmessern und unterschiedlichen Ibuprofenanteilen	129
Tabelle 18: visuelle Prüfung des Zeitpunkt des Zerfalls in Minuten, n.b. = nicht bestimmbar, da kein direkter Zerfall erkennbar war	135
Tabelle 19: Standardabweichungen ($n=5$) der verschiedenen Freisetzungskurven	140
Tabelle 20: Parameter $t_{50\%}$, $t_{80\%}$ und $t_{90\%}$ für Minitabletten mit einem Wirkstoffanteil von 50 % (WS = Masse Ibuprofen in der Tablette) und die zu diesen Zeitpunkten in der Wirkstofffreisetzung auftretende Standardabweichung s [%]	156
Tabelle 21: Parameter $t_{50\%}$, $t_{80\%}$ und $t_{90\%}$ für Minitabletten mit einem Wirkstoffanteil von 70 % (WS = Masse Ibuprofen in der Tablette) und die zu diesen Zeitpunkten in der Wirkstofffreisetzung auftretende Standardabweichung s [%]	157

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 22: Parameter $t_{50\%}$, $t_{80\%}$ und $t_{90\%}$ für Minitabletten mit einem Wirkstoffanteil von 80 % (WS = Masse Ibuprofen in der Tablette) und die zu diesen Zeitpunkten in der Wirkstofffreisetzung auftretende Standardabweichung s [%]	158
Tabelle 23: Parameter $t_{50\%}$, $t_{80\%}$ und $t_{90\%}$ für Minitabletten mit einem Wirkstoffanteil von 90 % (WS = Masse Ibuprofen in der Tablette) und die zu diesen Zeitpunkten in der Wirkstofffreisetzung auftretende Standardabweichung s [%]	159
Tabelle 24: Mean Dissolution Time	160

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Ibu	Ibuprofen
DC	Direct Compressible (Direkt tablettierbar)
DCL	Direct Compressible Lactose
DSC	Dynamic Scanning Calorimetriy
ER	Elastische Rückdehnung
h	hora (Stunde)
m/m	Masse/Masse
MDT	Mean Dissolution Time
n	Stichprobengröße
p _{OS, max}	Maximaler Oberstempeldruck
p _{US, max}	Maximaler Unterstempeldruck
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea
r.F.	relative Feuchte
ts	tensile strength
t _{50%}	Zeit, nach der 50% des Wirkstoffes freigesetzt wurde
UpM	Umdrehungen pro Minute
USP	Unites States Pharmacopoea
VD	Verdichtungsgrad
WS	Wirkstoff
[]	siehe Literaturverzeichnis
{}	siehe Geräteliste
()	siehe Softwareliste

1. Einleitung und Problemstellung

1.1. Einleitung

Mit der Erfindung der Tablettenpresse im Jahre 1843 durch den Engländer William Brockedon [4] begann der Siegeszug der Tablette. Keine andere Arzneiform findet eine so häufige Anwendung wie die oral applizierte Tablette. Mit ihrer einfachen Handhabung erreicht sie eine Patienten-Compliance, die wohl auch in der Zukunft durch keine andere Arzneiform erreicht werden kann.

Ein weiterer Grund für die große Popularität der Tablette liegt in ihrer Wirtschaftlichkeit. Kostengünstige Herstellung, sowie hohe physikalische und chemische Stabilität erlauben die Produktion in großer Stückzahl und reduzieren den Schwerpunkt der Kosten einer einzelnen Tablette auf den verwendeten Wirkstoff, dessen systemische Einbringung in den menschlichen Körper in der Regel Ziel einer jeden oralen Arzneiform ist.

Im Idealfall kann die gesamte Dosis, die zur Erzielung eines therapeutischen Effekts benötigt wird, mit einer einzelnen Tablette, einer so genannten „single unit dosage“, verabreicht werden. Dies stellt zumeist dann kein Problem dar, wenn das therapeutische Ziel mit einer einzigen Anwendung erreicht werden kann. Als Beispiel sei die einmalige Verwendung eines Analgetikums erwähnt.

Meistens liegt das Ziel einer medikamentösen Therapie aber in der Behandlung von längeren bzw. chronischen Erkrankungen. Hier ist eine tägliche, einmalige Gabe zwar für den Patienten wünschenswert, kann aber bei Wirkstoffen mit einer hohen Eliminationsrate oder mit einer geringen therapeutischen Breite

unzureichend sein. Erst eine wiederholte Applikation führt zu einer Plasmakonzentration, die pharmakologisch effektiv ist.

Besonders bei der Verwendung von hochpotenten Wirkstoffen ist der Bereich, in der die Plasmakonzentration schwanken darf, sehr gering und fordert eine exakte Steuerung der Wirkstoffzufuhr in den menschlichen Körper. Diese kann entweder durch eine hohe und genau einzuhaltende Einnahmefrequenz oder durch eine gezielte Steuerung der Wirkstofffreigabe aus der Arzneiform erreicht werden. Da mit der Häufigkeit der Einnahme die Patienten-Compliance abnimmt [8], ist die modifizierte Wirkstofffreisetzung, d.h. Freisetzung des Wirkstoffes aus der Arzneiform, über einen längeren Zeitraum die bessere Alternative.

Diese verlangsamte Freisetzung lässt sich im einfachsten Fall mit Hilfe eines Polymerüberzuges erreichen, der nach Applikation und Kontakt mit Wasser quillt und eine Diffusionsbarriere um die Tablette errichtet. Handelt es sich bei dem Wirkstoff aber um einen hochpotenten Wirkstoff, besteht bei einer mechanischen Beschädigung des Filmüberzuges die Gefahr, dass durch eine sofortige, ungesteuerte Wirkstofffreigabe die Plasmakonzentration zu stark ansteigt und die therapeutische Breite überschritten wird. Dieses so genannte „dose dumping“ oder „burst-effect“ kann zu schwerwiegenden Schädigungen bis hin zum Tode führen.

Um diese Gefahr zu minimieren, wird bei hochpotenten Wirkstoffen die Gesamtdosis auf mehrere Untereinheiten aufgeteilt. So genannte „multiple unit dosages“ bestehen meistens aus einer größeren Anzahl überzogener Pellets, die abgefüllt in einer Kapsel appliziert werden. Durch die geringe Wahrscheinlichkeit, dass mehrere Untereinheiten gleichzeitig eine beschädigte

Diffusionsbarriere aufweisen, kann ein Versagen des Retardierungseffektes nahezu ausgeschlossen werden.

Ein weiterer entscheidender Vorteil von multiple unit -Arzneiformen liegt in ihren Auswirkungen auf die Pharmakokinetik. Nach Einnahme fester Nahrung lässt der Pylorus Anteile des Speisebreis, die größer als 2 mm sind, nicht in den Zwölffingerdarm passieren. Erst mit den „housekeeper waves“ kommt es zu einer vollständigen Entleerung des Magens. Die Untereinheiten einer multiple unit- Arzneiform, welche in der Regel kleiner als 2 mm sind, sind somit in ihrer Passage unabhängiger von der Nahrungsaufnahme als eine einzelne, große Tablette und erreichen dadurch konstantere Plasmakonzentrationen. Desweiteren lassen sich durch geschicktes Kombinieren von verschiedenen Untereinheiten mit unterschiedlichen Eigenschaften (z.B. verschiedene Überzüge, unterschiedlicher Gehalt usw.) Arzneiformen herstellen, die noch weitere pharmakokinetische Möglichkeiten, wie z.B. die Chronopharmakologie, berücksichtigen können.

Multiple unit- Arzneiformen können somit eine sinnvolle Alternative zur einzeln applizierten Tablette darstellen. Ihr Nachteil liegt aber in der kostenintensiveren Herstellung. Besonders bei der Verwendung von Pellets als Untereinheit wird der eigentlichen Herstellung der Arzneiform eine im Vergleich zur direkten Tablettierung teure und aufwendige Pelettierung vorangestellt.

Eine Alternative zur Pelettierung ergibt sich durch die Verwendung kleinster Tabletten – sogenannter „Minitabletten“. Der Begriff Minitablette unterliegt dabei in der Literatur keiner klaren Definition. Lennartz [27, 28] definierte 1998 den Begriff Minitablette für Tabletten mit einem Durchmesser von kleiner als 3 mm und begründet seine Definition mit den technologischen Besonderheiten,

die bei Tabletten mit einer Dimension unterhalb dieses Durchmessers auftreten. Diese Definition für Minitabletten wurde für die vorliegende Arbeit übernommen.

Die Minitablettierung birgt gegenüber der klassischen Pelletierung einige Vorteile. Ihre Herstellung erfolgt auf Standard-Tablettiermaschinen mit entsprechend kleinen Stempelwerkzeugen. Die Tablettierung ermöglicht hierbei die Herstellung kleinster Untereinheiten mit nahezu identischen Dimensionen. Gegenüber Pellets wird damit eine engere Streuung der spezifischen Oberfläche erreicht, was bei anschließender Befilmung zu einer deutlichen Reduzierung der einzusetzenden Menge an Überzugsmaterial führt und zu einer reproduzierbareren Freisetzung [22].

Desweiteren lässt sich eine Kapselabfüllung mit minimal streuenden Tablettendimensionen genauer steuern und sichert die Gehaltseinheitlichkeit des Endproduktes. Nicht zu vernachlässigen ist die Kostenersparnis, die durch Verwendung von Minitabletten erreicht werden kann. Der maschinelle und energetische Aufwand ist geringer und Wirkstoffverluste, bei Pellets verursacht durch die Sphäronisation, werden ebenfalls reduziert. Zusätzlich wird gegenüber der Pelletierung auf die Verwendung von Wasser verzichtet, wodurch das Wirkstoffspektrum auch auf hydrolyse-empfindliche Stoffe erweitert werden kann.

Auch ohne die weitere Verarbeitung zu multiple unit- Arzneiformen birgt die Minitablette in einigen Anwendungen Vorteile. Durch die Entwicklung spezieller Dosierlöffel bzw. Dosierspender lässt sich die Minitablette direkt anwenden und ermöglicht dadurch eine genauere Einstellung der jeweiligen Dosis auf den Bedarf des Patienten, v.a. in der Pädiatrie.

An ihre Grenzen gerät die Minitablettierung a) durch die mechanische Belastbarkeit der Stempelwerkzeuge und b) durch die Fließeigenschaften der Tablettiermischungen. Ab einem Stempel- bzw. Matrizendurchmessers unterhalb von 1.5 mm lässt sich keine galenisch sinnvolle und reproduzierbare Tablettierung mehr durchführen.

1.2. Aufgabenstellung

Arbeiten zu Minitabletten, wie z.B. die von Peter Lennartz [27, 28], haben gezeigt, dass bei der Herstellung von Minitabletten negative Wirkstoffeigenschaften in Hinblick auf die Tablettierbarkeit reduziert werden können.

Ziel dieser Arbeit war zum einen, Erkenntnisse zur Herstellung von Minitabletten bei Verwendung des schwer zu tablettierenden Wirkstoffes Ibuprofen zu bekommen, und zum anderen, die resultierenden Eigenschaften der so erhaltenden Tabletten zu untersuchen.

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit enthielt die „Rote Liste“ [46] 132 verschiedene Arzneimittel, die den Wirkstoff Ibuprofen in Tablettenform beinhalteten. Bei fast allen angebotenen Tabletten lag der Hilfsstoffanteil zwischen 40 und 50 Prozent.

Um zu überprüfen, ob Minitabletten eine höhere Wirkstoffkonzentration ermöglichen, wurden in dieser Arbeit Untersuchungen zur Tablettierbarkeit mit Mischungen ab 50 % (m/m) Ibuprofengehalt durchgeführt.

2. Allgemeiner Teil

2.1. Tablettieren

Der Begriff „Tablettieren“ steht für das Verdichten eines pulverförmigen Haufwerks zu einem Kompaktat.

Zur Herstellung von Tabletten findet man sowohl in der galenischen Entwicklung als auch in der industriellen Produktion eine Vielzahl verschiedenster Typen an Tablettiermaschinen. Dennoch ist der Prozess, der während einer Verdichtung (Volumenreduktion) im Haufwerk abläuft, bei allen Maschinen prinzipiell gleich.

Das zu kompaktierende Haufwerk wird in eine Matrizenbohrung gefüllt, die auf der Unterseite durch den Unterstempel verschlossen ist. Dies geschieht entweder klassisch mit einem Füllschuh, der das Haufwerk von oben in die Matrize füllt, oder wie bei den neuen Maschinen der Firma IMA-Kilian, die die Matrizen mit Hilfe der Zentrifugalkraft von der Seite her füllen.

Die Position des Unterstempels bestimmt dabei das Füllvolumen in der Matrize und damit die Masse der fertigen Tablette. Durch die axiale Absenkung des Oberstempels wird das Haufwerk verformt und eine Tablette mit geringer Restporosität entsteht. Die Matrizenwand bildet dabei die seitliche Begrenzung der so genannten Preßkammer.

Zusammenfassend und sehr verallgemeinert lassen sich die physikalischen Vorgänge, die während dieser Verdichtung stattfinden, wie folgt beschreiben:

Um dem auftretenden Druck auszuweichen, kommt es im ersten Schritt zu einem Platzwechsel und einer damit verbundenen Neuorientierung der einzelnen Pulverpartikeln. Daraus resultiert eine dichtere Packung, bei der das Volumenverhältnis zwischen Feststoff und Gasphase in Richtung Feststoff verschoben wurde. Eine Vergrößerung der Feststoffdichte findet hierbei noch nicht statt. Der entgegengebrachte Widerstand ist zu diesem Zeitpunkt noch sehr gering und führt trotz zunehmender Anzahl an Kontaktstellen im Haufwerk noch nicht zu Bindungen.

Sobald die über den Stempel eingebrachte Energie nicht mehr in eine reine Ausweichbewegung umgesetzt werden kann, kommt es zur Deformation der Partikel im Haufwerk. Die fortschreitende Volumenreduktion zwingt hierbei die Partikel, die jetzt noch vorhandenen Zwischenräume auszufüllen und die Gasphase zu verdrängen.

Ermöglicht wird dieser Vorgang zu Beginn durch eine reversible, elastische Verformung der Partikel. Mit zunehmender Verdichtung wird die materialabhängige Fließgrenze erreicht und die elastische Verformung geht in die irreversible, plastische Verformung oder in den spröden Bruch über.

Durch Bruch neu entstehende Partikel durchlaufen dieselben physikalischen Abläufe und erzeugen gleichzeitig durch die stärkere Oberflächenzunahme eine größere Anzahl an Kontaktstellen, als rein elastische oder plastische Verformungen. Da hier die notwendige Nähe zur Ausbildung von Bindungen wie z.B. durch van der Waals Kräfte erreicht wird, sind diese Kontaktstellen verantwortlich für den Zusammenhalt der Tablette. Je größer die Fähigkeit ist, interpartikuläre Bindungen einzugehen, umso fester ist die resultierende Tablette.

Desweiteren wird in diesem Zusammenhang die Theorie der Viskoelastizität diskutiert [45]. Man geht davon aus, dass zugleich sowohl plastische als auch elastische Verformungen mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten stattfinden. Dies ermöglicht eine Erklärung auftretender Kriech- und Relaxationsphänomene während und auch nach der Tablettierung.

Welcher Vorgang wann, wo und wie ausgeprägt im Haufwerk abläuft, hängt von den eingesetzten Materialien ab. Prinzipiell lässt sich nach der anfänglichen elastischen Verformung kein fester Ablauf der physikalischen Vorgänge mehr festlegen, da zum selben Zeitpunkt an jedem Ort im Haufwerk unterschiedliche Drücke, Scherkräfte, Geschwindigkeiten und Bewegungsrichtungen vorherrschen.

2.2. Direkttablettierung

Tabletten direkt aus einer Pulvermischung zu erstellen, ohne den vorangestellten Schritt der Granulierung, ist seit Mitte des letzten Jahrhunderts verstärkt Ziel vieler Entwicklungen in der Tablettenherstellung [23, 33, 34].

Durch die Entwicklung neuer Hilfsstoffe stiegen die Möglichkeiten stark an, Wirkstoff-Hilfsstoffgemische direkt zu Tabletten zu komprimieren. Dank neuer Herstellungstechniken konnten bekannte Hilfs- und Wirkstoffe so verändert werden, dass ihre physikalischen Eigenschaften eine direkte Tablettierung zuließen. Im Gegensatz zu den ersten Formulierungen mit nur geringem Wirkstoffanteil konnte durch die weiter fortlaufenden Entwicklungen und durch den Einsatz von Trockenbindemitteln der Anteil an Wirkstoff stetig gesteigert werden [40].

Zusätzlichen Aufschwung gaben die Entwicklungen im Maschinenbau. Durch bessere Techniken in der Zufuhr des Haufwerks in die Presskammern konnten auch schlecht fließende Pulvermischungen verarbeitet werden. Ohne Rührflügelfüllschuh oder ähnliche Zwangsfördereinrichtungen werden heutzutage keine Tablettiermaschinen mehr entwickelt und gebaut.

Besonders in den 90iger Jahren des letzten Jahrhunderts stieg die Bedeutung der Direkttablettierung [47] stark an. Mit dem wachsenden Generikamarkt stieg der finanzielle Druck in der Herstellung. Prinzipiell versucht jeder Galeniker bei einer generischen Entwicklung die Formulierung zu finden, die eine direkte Tablettierung ermöglicht.

Kostengünstig, in der Regel schnell zu entwickeln und in ihrer Entwicklung überschaubar, bietet die direkte Tablettierung die günstigste Alternative. Im Gegensatz zu anderen Methoden sind nur zwei Prozessschritte notwendig, Mischen und Komprimieren, um eine Tablette herzustellen.

Der Umweg z.B. über ein Feuchtgranulat dagegen erfordert zusätzliche Prozessschritte wie: Granulieren, Desaggregieren, Trocknen, Sieben und finales Mischen. Jeder einzelne Prozessschritt erfordert zusätzliche Energie, Ausrüstung, Platz und Zeit und treibt dabei die Kosten für eine einzelne Tablette in die Höhe bzw. schmälert den erstrebten Gewinn, der für Wachstum und neue Entwicklungen unumgänglich ist. Zusätzlich steigt mit jedem Prozessschritt das Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit, dass Varianzen erzeugt werden, die die Qualität des Endproduktes in die Nähe, im schlimmsten Fall sogar außerhalb der Spezifikationsgrenze verschieben.

Obwohl seit mehr als 150 Jahren die Direkttablettierung angewendet wird, stößt sie immer wieder an ihre Grenzen. Gerade die zunehmende Vielfalt und Komplexität der Wirkstoffe erfordert und fördert eine neue Art der

Direkttablettierung bzw. Formulierung. Die Anforderungen an eine Pulvermischung haben sich nicht verändert, aber der Weg zur Erzielung einer brauchbaren Mischung verändert sich zunehmend.

Der ökonomische Druck und die steigende Verwendung so genannter Schnellläufer-Tablettiermaschinen, die zum Teil mehr als eine Million Tabletten pro Stunde herstellen können - führen immer mehr dazu, dass problematische Formulierungen nicht mehr beim Hersteller des Fertigarzneimittels granuliert werden, sondern dass dieser Schritt in Teilprozessen schon im Voraus durchgeführt wird.

So genannte „DC excipients“ werden schon beim Hilfsstoffhersteller in eine Form gebracht, die eine direkte Tablettierung ermöglicht. Als erster direktkomprimierbarer Hilfsstoff kam die sprühgetrocknete Laktose auf den Markt. Später folgten granuliert Stärken, Cellulosen, Saccharosen, Maltodextrine und diverse andere, aggregierte oder sprühgetrocknete Hilfsstoffe. Hauptmarktanteil besitzt aufgrund ihrer guten Fließeigenschaften und preiswerten Herstellung noch immer die sprühgetrocknete Laktose.

2.3. Tablettierparameter

Wie im vorangegangenen Kapitel schon erwähnt, hat sich durch die nationalen und globalen Veränderungen in der Gesundheits- und Pharmabranche, sowie durch die verstärkte Entwicklung hochpotenter und kostenintensiver Wirkstoffe, der ökonomische Druck auf die Hersteller erhöht.

Um dieser Entwicklung gerecht zu werden, ist es unumgänglich, schon in der frühen Phase der Rezepturentwicklung eine Charakterisierung der Tablettiereigenschaften der eingesetzten Wirkstoffe durchzuführen. Früher wurden für diese Untersuchungen und Machbarkeitsprüfungen hauptsächlich instrumentierte Exzenter-Tablettiermaschinen eingesetzt, die im Gegensatz zum Rundläufer nur wenig Wirkstoff verbrauchten. Durch die Entwicklung von kleinen Forschungs-Rundläufern mit 4 bis 10 Stempelsätzen verlieren die Exzentermaschinen aber immer mehr an Bedeutung. Hinzu kommt, dass die neuen Maschinen für kleine Chargengrößen geeignet sind und somit zur Produktion von Tabletten für klinische Studien genutzt werden können.

Simulatoren können zur Charakterisierung ebenfalls verwendet werden. Diese simulieren hydraulisch den Tablettiervorgang eines Rundläufers mit zweiseitiger Verdichtung an einzelnen Matrizenfüllungen. Allerdings sind diese Maschinen aufgrund des hohen technischen Aufwands sehr teuer und werden daher hauptsächlich in der Forschung verwendet.

In den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts wurden besonders durch die Arbeiten von Strickland, Higuchi und Münzel die Möglichkeiten aufgezeigt, wie mit Hilfe von Prozessdaten die Tablettenherstellung optimiert werden kann.

In Abbildung 1 ist das Prinzip der Verdichtung eines Haufwerks in einem Exzenter schematisch dargestellt. Es ergeben sich dabei zwei relevante Größen, deren Messungen für die pharmazeutische Entwicklung genutzt werden können. Das ist zum einen der Abstand zwischen dem Ober- und dem Unterstempel (in der Abbildung mit d gekennzeichnet) und zum anderen die Kraft, die auf das Haufwerk einwirkt.

Während der Verdichtung geht man davon aus, dass der Unterstempel seine Position nicht verändert. Somit ergibt sich aus der kontinuierlichen Messung des Stempelabstandes der Weg für den Oberstempel.

Die auf das Haufwerk einwirkende Kraft kann leider nicht direkt im Haufwerk erfasst werden. Sie wird daher über ihre Gegenkraft bestimmt, die während der Verdichtung auf den Ober- und Unterstempel wirkt (in der Abbildung mit F gekennzeichnet).

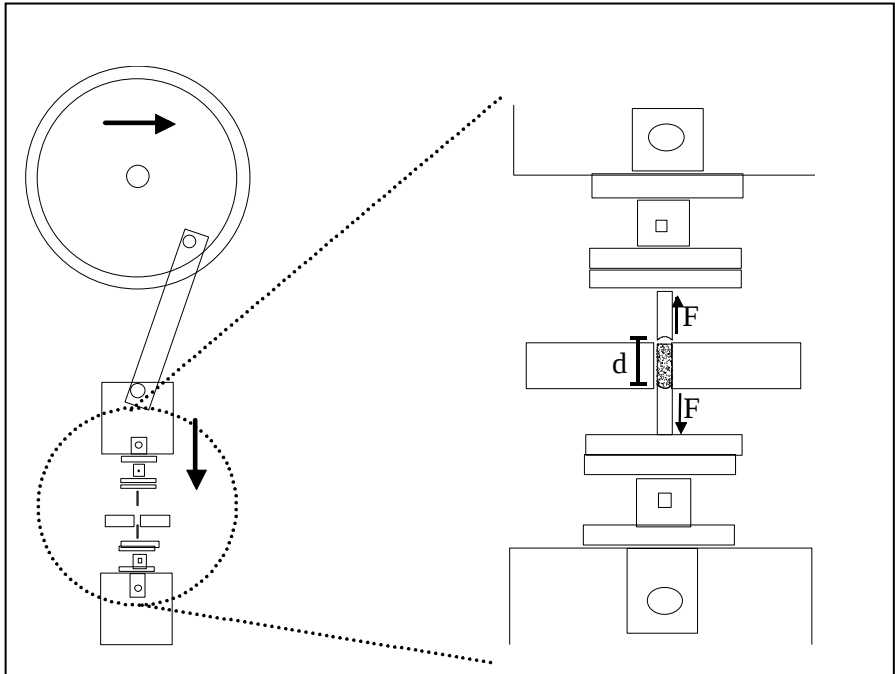


Abb. 1: schematische Darstellung einer Komprimierung

Werden die beiden Größen Weg und Kraft in Relation zueinander gesetzt, lässt sich der Tablettiervorgang als Kraft-Weg-Diagramm darstellen, wenn man die Zeit als weitere Größe mit einbezieht, auch als Kraft-Zeit-Diagramm oder Weg-Zeit-Darstellungen, wobei Weg-Zeit Darstellungen weniger sinnvoll sind, da der Weg eine rein maschinenspezifische Größe ist.

2.3.1. Kompressionsparameter

Es existiert eine Vielzahl an mathematischen Modellen, die mit Hilfe der erhalten Messgrößen Kraft und Weg, Kompressionsparameter berechnen lassen, die zur Beschreibung des Kompressionsvorgangs herangezogen werden können.

Einen Überblick über die Fülle der beschriebenen Versuche zur Beschreibung des Kompressionsvorganges findet man bei Celik [30].

2.3.1.1. Kompressionsparameter nach Heckel

Eine der am häufigsten angewendeten Gleichungen zur Beschreibung der Volumenänderung eines Haufwerks mit dem Druck ist die von Heckel [16, 17] empirisch gefundene und nach ihm benannte Heckel-Gleichung. Heckel untersuchte das Verdichtungsverhalten von Metallpulvern und fand heraus, dass sich die Abnahme der Porosität in Bezug auf den aufgetragenen Druck mit Hilfe einer Reaktion erster Ordnung beschreiben lässt.

$$-\frac{d\varepsilon}{dp} = K \cdot \varepsilon \quad (\text{Gleichung 1})$$

ε = Porosität

p = Druck

K = Konstante

Durch Umstellung und Integration ergibt sich:

$$\frac{\ln 1}{\varepsilon} = K \cdot p + A \quad (\text{Gleichung 2})$$

A = Integrationskonstante

Drückt man die Porosität mit Hilfe der relativen Dichte aus, lautet die Heckel-Gleichung wie folgt:

$$\ln \left(\frac{1}{1 - D_{rel}(p)} \right) = K \cdot p + A \quad (\text{Gleichung 3})$$

$D_{rel}(p)$ = Relative Dichte des Haufwerks

während bzw. nach der Verdichtung

Wird entsprechend dieser Gleichung $\ln(1/1-D_{\text{rel}}(p))$ gegen den Druck aufgetragen, erhält man den sogenannten Heckel plot (Abb. 2).

Die Konstante K ergibt sich dann aus der Steigung eines annähernd linearen Bereiches der Kurve, die Konstante A wird durch Extrapolation des als linear angenommenen Verlaufs auf die y-Achse gewonnen. Beide Konstanten, auch Heckelparameter genannt, geben Hinweise auf die Tablettiereigenschaften des eingesetzten Haufwerks.

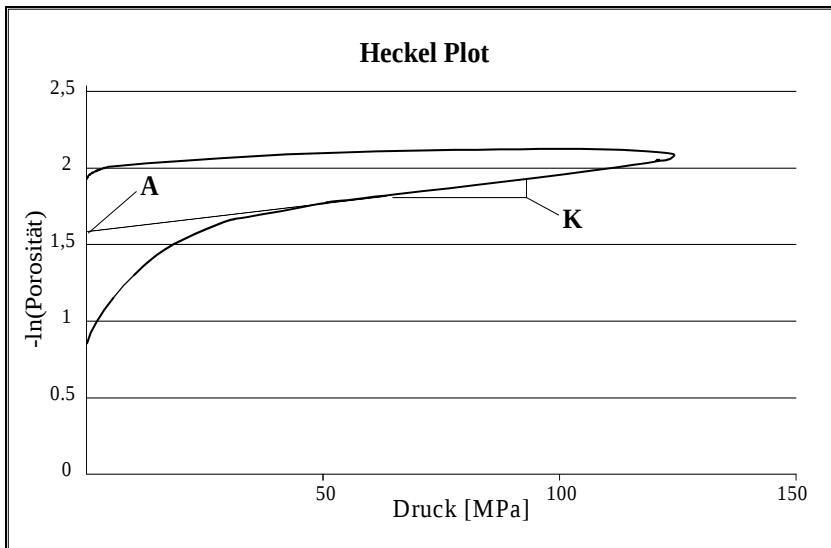


Abb. 2: Theoretische Abbildung eines Heckel plot

Die Konstante A ist eine Kenngröße für die Relativbewegung der Partikel im Haufwerk zu Beginn der Verdichtung bis zu dem Zeitpunkt, ab dem das Haufwerk durch Deformation in ein festes Komprimat übergeht (siehe Kapitel 2.1 Tablettierung). Da dieser Wert sehr von den experimentellen

Bedingungen abhängig ist, dürfen nur Daten aus reproduzierbaren Versuchsaufbauten bewertet bzw. mit einander verglichen werden.

Die Steigung K ist ein Maß für die Verdichtung des Haufwerkes unter Druck, für die nach Heckel folgender Zusammenhang zu der Fließspannung σ besteht:

$$K \cong \frac{1}{3\sigma} \quad (\text{Gleichung 4})$$

Ihr Kehrwert $1/K$ beschreibt dabei den Widerstand, den das Haufwerk einer Verformung entgegensetzt und kann als materialspezifische Größe zur Charakterisierung der eingesetzten Wirkstoff/Hilfsstoffmischung herangezogen werden. Dieser Wert wird auch als „Yield pressure“ [18] bezeichnet.

Bestimmt werden die Konstanten A und K mit Hilfe der Software Exenter03 (1). Die Software unterteilt den Heckel plot in viele Intervalle, wobei diese sich jeweils überschneiden, und bestimmt für jedes Intervall die Steigungen durch lineare Regression. Für den aufsteigenden Teil des Heckel plots wird das Intervall mit der kleinsten Steigung bestimmt. Anschließend werden alle Werte bestimmt, die um weniger als die mittlere absolute Abweichung der Werte innerhalb des Intervalls von der Regressionsgeraden abweichen und zu einem Feld von mindestens 10 zusammenhängenden Werten gehören. Die so gefundenen Werte werden als linearer Bereich angesehen, für den eine Geradenanpassung gemäß der Methode der kleinsten Quadrate nach Gauß durchgeführt wird.

2.3.1.2. Modifizierte Weibullfunktion

Während die Auswertung nach Heckel die Größen Kraft und Weg verwendet, wird die zeitliche Komponente, in der die Kraft auf das Haufwerk einwirkt, durch die modifizierte Weibullfunktion berücksichtigt. Zeitabhängige Verformungen unter Kraft (plastisches Fließen) werden dadurch erfasst.

Dietrich [5] erkannte die Ähnlichkeit zwischen der Weibull-Verteilung, welche häufig zur Beschreibung von Lebensdauern in der Qualitätssicherung verwendet wird, und dem Druck/Zeit-Verlauf eines Oberstempels von einem Exzenter. Da die Weibullfunktion eine linkssteile Kurve beschreibt, muss die rechtssteile Druck/Zeit-Kurve durch Spiegelung an der y-Achse mit anschließender Verschiebung durch Nullsetzung des Anfangswertes der Weibullfunktion angepasst werden.

Durch mathematische Annäherung der Weibullfunktion an den Druck/Zeit-Verlauf (Die Software Exzenter03 nutzt zur Anpassung den Levenberg-Marquardt-Algorithmus), erhält man Werte für die Parameter α , β und γ .

$$p(t) = \frac{\gamma}{\beta} \cdot \left(\frac{t}{\beta} \right)^{\gamma-\alpha} \cdot e^{-\left(\frac{t}{\beta} \right)^{\gamma}} \quad (\text{Gleichung 5})$$

$p(t)$ = Druck zum Zeitpunkt t

α, β, γ = Parameter

Entsprechend der Funktion ist der Parameter α der Parameter für die Lage, β für den Maßstab und γ für die Gestalt der Kurve. In Hinblick auf den Druck/Zeit-Verlauf ist β ein Maß für die Breite der Verteilung und beschreibt somit den Zeitpunkt des maximalen Druckes. Der Parameter γ beschreibt die Schiefe des Kurvenverlaufs bis zum Maximum und gibt dadurch Auskunft über die Größe und Art des Widerstandes des Haufwerks gegen die Verdichtung.

Der Parameter α hat kaum einen Einfluss auf die Anpassung der Weibullfunktion auf den Druck/Zeit-Verlauf und wurde daher bei der weiteren Modifikation der Gleichung 4 durch Konkel [26] weggelassen.

Konkel modifizierte die Weibullfunktion zudem soweit, dass auf eine Spiegelung der Druck/Zeit-Kurve an der y-Achse verzichtet werden kann.

$$p(t) = p_{OS, \max} \cdot \left(\frac{t_{end} - t}{t_{end} - t_{\max}} \right)^{\gamma} \cdot e^{\left(1 - \left(\frac{t_{end} - t}{t_{end} - t_{\max}} \right)^{\gamma} \right)}$$

(Gleichung 6)

Der Parameter β wird dabei wie folgt bestimmt:

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

(Gleichung 7)

2.4. Mechanische Festigkeit

Die Beurteilung der Festigkeit von Tabletten geschieht in der Regel durch Bestimmung ihrer Druckfestigkeit. Bei dieser Prüfung möchte man den Widerstand bewerten, den eine Tablette einer diametrisch wirkenden Kraft bis zu ihrem Bruch entgegensetzt. Da der Widerstand nicht direkt erfasst werden kann, wird als Kenngröße die Kraft genommen, bei der es zum Bruch der Tablette kommt (Druckfestigkeit). Meistens verwendet man für diese Prüfung einen Druckfestigkeitstester, wie er zum Beispiel im Arzneibuch beschrieben wird.

Nachteil bei der Bestimmung der Druckfestigkeit ist, wie bei allen Konventionsmethoden, dass ein Vergleich der erhaltenen Werte nur bei identischen Voraussetzungen möglich ist. Die hergestellten und untersuchten Tabletten weisen aber verschiedene Dimensionen auf, die beim Vergleich der Messwerte berücksichtigt werden müssen. Um dies zu ermöglichen, wurde von Fell und Newton [9] eine Gleichung zur Normierung verschieden großer, planer Tabletten vorgeschlagen. Diese bezieht Höhe und Durchmesser mit ein und berechnet aus der Druckfestigkeit die „tensile strength“ (Gleichung 8) zum Vergleich der Tablettenfestigkeiten.

$$\sigma = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot h \cdot d} \quad (\text{Gleichung 8})$$

σ = tensile strength

F = Druckfestigkeit

h = Höhe der Tablette

d = Durchmesser der Tablette

Für gewölbte Tabletten wird von Pitt et al. [41] eine empirisch gefundene Gleichung vorgeschlagen.

$$\sigma_t = \frac{10 \cdot F}{\pi \cdot d^2} \left(2,84 \frac{t}{d} - 0,123 \frac{t}{s} + 3,15 \frac{s}{t} + 0,01 \right)^{-1}$$

(Gleichung 9)

σ_t = tensile strength von gewölbten Tabletten

F = Druckfestigkeit

t = Gesamthöhe der Tablette

d = Durchmesser der Tablette

s = Steghöhe

Diese Gleichung bezieht die Verhältnisse von Gesamthöhe zu Durchmesser, Gesamthöhe zu Steghöhe und Steghöhe zu Durchmesser mit ein.

2.5. Freisetzung

Eine wesentliche Voraussetzung für die Wirkstoffresorption in den Körper ist die Freisetzung des Wirkstoffes aus der Tablette. Das Freigabeverhalten von schnellfreisetzenden Tabletten wird bestimmt durch die Benetzung der Tablette mit dem Lösungsmittel, den Zerfall der Tablette und den anschließenden Auflösungsprozess der beim Zerfall entstanden Partikel im Medium.

Im Idealfall kann die Wirkstofffreigabe durch die von Noyes und Whitney [21, 29] aufgestellte Gleichung beschrieben werden:

$$\frac{dc}{dt} = K \cdot (c_s - c_t) \quad (\text{Gleichung 10})$$

dc/dt = Lösungsgeschwindigkeit
 c_s = Sättigungskonzentration
 c_t = Konzentration der Lösung zum Zeitpunkt t
 K = Geschwindigkeitskonstante [s^{-1}]

Die Lösungsgeschwindigkeit ist somit proportional abhängig vom Konzentrationsgradienten zwischen der Sättigungskonzentration und der Konzentration der umgebenden Lösung zum Zeitpunkt t .

Unter Berücksichtigung der Diffusionsschicht, die sich beim Auflösungsvorgang um die Tablette bildet, lässt sich die Konstante K nach Nernst, Brunner und Boguski wie folgt beschreiben:

$$K = \frac{D \cdot F}{h \cdot V} \quad (\text{Gleichung 11})$$

D = Diffusionskoeffizient des Wirkstoffes im Lösungsmittel
 F = Oberfläche
 h = Dicke der Diffusionsschicht
 V = Volumen des Lösungsmittels

Mit Hilfe dieser von dem 1.Fickschen Gesetz abgeleiteten Konstante ergibt sich folgende Geschwindigkeitsgleichung:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{D \cdot F}{h \cdot V} (c_s - c_t) \quad (\text{Gleichung 12})$$

Unberücksichtigt bleibt bei dieser Gleichung, dass bei der sich auflösenden Tablette eine Änderung der Oberfläche stattfindet. Hixon und Crowell [20] entwickelten daher eine Gleichung, die die Verringerung der Oberfläche und die damit einhergehende Verringerung der Tablettenmasse berücksichtigt.

$$W_0^{\frac{1}{3}} - W_t^{\frac{1}{3}} = K \cdot t \quad (\text{Gleichung 13})$$

W_0 = eingesetzte Substanzmenge

W_t = verbleibende Substanzmenge zum Zeitpunkt t

K = Konstante [$\text{kg}^{1/3} \text{s}^{-1}$]

3. Material und Methoden

3.1. Material

Folgende Substanzen wurden verwendet:

- Ibuprofen (Ibuprofen 90 Grade, BASF, Charge IB1M121)
- Lactose (Pharmatose DCL11[®], DMV International, Charge 10171196)
- Kolloidale Kieselsäure (Aerosil[®] 200, Degussa, Charge 1238)
- Crosscarmellose Natrium (VIVASOL[®], JRS Pharma, Charge 3211041005)
- Calciumbehenat (Synopharm, Charge 0202A266)

3.1.1. Ibuprofen

Ibuprofen ist ein nicht-opioides Analgetikum aus der Gruppe der Acrylpropionsäure-Derivate. Es ist ein relativ schwacher, nicht selektiver Hemmstoff der Cyclooxygenasen I und II. Gastrointestinale Nebenwirkungen treten bei Ibuprofen in geringeren Maßen auf als z.B. bei der Acetylsalicylsäure. Neben seiner analgetischen Wirkung weist Ibuprofen auch eine antiphlogistische Wirkung auf. Es gehört deswegen mit zu den Standardtherapeutika, die bei der Behandlung rheumatischer Arthritis eingesetzt werden.

Seit einigen Jahren wird auch die antipyretische Wirkung von Ibuprofen ausgenutzt, hier besonders in Form von Säften zur Behandlung fieberiger Erkrankungen bei Kindern.

Die Einzeldosis bei Erwachsenen beträgt bei der analgetischen Therapie 200 - 400 mg bzw. 400 – 800 mg bei der antirheumatischen Therapie [36].

Ibuprofen ist aufgrund seiner kostengünstigen Beschaffung ein gern eingesetzter Modellarzneistoff in der Pharmazie und Pharmakologie - Untersuchungen zum Tablettierverhalten wurden im Vergleich zu anderen Wirkstoffen aber nur wenige publiziert.

Die in den letzten Jahren durchgeführten wissenschaftlichen Untersuchungen beschäftigten sich hauptsächlich mit den Kristallstrukturen von Ibuprofen und deren resultierenden Tablettiereigenschaften [37, 38].

Für diese Arbeit wurde Ibuprofen aufgrund seiner bekannten schlechten Tablettiereigenschaften gewählt. Durch seine hohen kohäsiven und adhäsiven Eigenschaften weist Ibuprofen ein schlechtes Fließverhalten auf. Ein weiteres Problem ist die starke Klebetendenz an den Stempelflächen, wahrscheinlich verursacht durch einen sehr niedrigen Schmelzpunkt von ca. 75 – 78 °C.

Industriell produzierte Ibuprofentabletten werden daher in der Regel mit granulierten Wirkstoffmischungen hergestellt, bzw. für eine Direkttablettierung existiert für den Wirkstoffanteil im Kern ein Erfahrungswert von höchstens 70 %.

Bei dieser Arbeit wurden Mischungen mit Wirkstoffanteilen von zum Teil > 70 % verwendet. Aus diesem Grund wurde Ibuprofen 90 Grade von BASF ausgewählt, dessen mittlere Partikelgröße zwischen 70 und 115 µm liegt.

Dadurch wurde auch bei hohen Wirkstoffanteilen ein reproduzierbares Einfüllen der Mischungen in die Matrize ermöglicht.

3.1.2. Pharmatose DCL 11

Als Füllstoff wurde eine sprühgetrocknete Lactose (Pharmatose DCL 11) der Firma DMV verwendet.

Sprühgetrocknete Lactosen werden durch Sprühtrocknung gesättigter, wässriger Suspensionen von α -Lactose-Monohydrat gewonnen. Durch anschließende Siebung wird eine enge Korngrößenverteilung erreicht, die zusammen mit der sphärischen Partikelform die guten Fließeigenschaften der Lactose bestimmt. Diese guten Fließeigenschaften unterstützen ebenfalls das reproduzierbare Einfüllen der Wirkstoffmischungen in die Matrize.

Pharmatose DCL 11 besteht aus ca. 15 % amorpher Lactose und ca. 85 % α -Lactose-Monohydrat [15, 25]. Durch das plastische Verformungsverhalten der amorphen Lactose verbessert sich die Tablettierfähigkeit gegenüber der rein kristallinen Lactose.

Ein weiterer Vorteil der sprühgetrockneten Lactose ist, dass bei geringen Stempeldrücken eine ausreichende Festigkeit der Tabletten erreicht wird [3].

3.1.3. Weitere Hilfsstoffe

Zur Verbesserung der Fließeigenschaften wurde kolloidale Kieselsäure (Aerosil 200) verwendet.

Um einen ausreichenden Zerfall der Tablette zu gewährleisten, wurde als Sprengmittel Crosscarmellose Natrium von JRS Pharma eingesetzt. Aufgrund der bekannten Inkompatibilität von Ibuprofen mit Magnesiumstearat wurde als Schmiermittel Calciumbehenat verwendet.

3.1.4. Mischungsverhältnis

Da keine verlässlichen Literaturangaben zur Verfügung standen, basiert die eingesetzte Menge von 6 % Calciumbehenat zum einen auf der Empfehlung von Mitarbeitern der BASF AG, zum anderen auf Versuchen an einem Rundläufer {30, 31}, bei dem die Anzahl an gedeckelten Tabletten gemessen wurde (Abbildung 3).

Der notwendige Anteil von 3 % Crosscarmellose wurde durch Freisetzungsversuche bestimmt (s. Kapitel 3.3).

Kolloidale Kieselsäure wurde zur Verbesserung der Fließeigenschaften mit einem Anteil von 1 % eingesetzt.

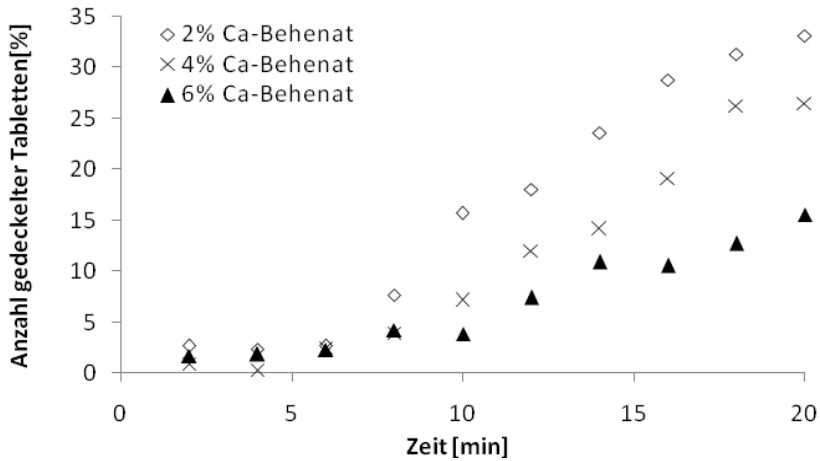


Abb.3: Anzahl an gedeckelten Tabletten in Prozent innerhalb von je zwei Minuten; Geschwindigkeit des Rundläufer: 140 Tabletten pro Minute, Tablettendurchmesser 2 mm, 19fach Euro-B-Stempelwerkzeug, Rührflügelfüllschuh

3.2. Methoden

3.2.1. Pulvertechnologie

3.2.1.1. Partikelgrößenverteilung

Die Partikelgrößenverteilung der beiden Hauptkomponenten Ibuprofen 90 Grade und Pharmatose DCL11 wurde mittels Laserdiffraktometrie untersucht. Hierbei nutzt man die Eigenschaft von Partikeln, Lichtstrahlen in Abhängigkeit ihrer Größe unterschiedlich stark zu beugen. Dieses Prinzip ist seit langem bekannt. Fraunhofer beschrieb 1817 [12] eine Anordnung zur Erzeugung von Beugungsbildern, die sich im Prinzip bis heute kaum verändert hat.

Das verwendete Laserdiffraktometer Helos von Sympatec {1} wurde in Kombination mit der Trockendispersiereinheit RODOS eingesetzt. Die Dispersiereinheit verfügt über eine Schwingrinne, über die das untersuchte Pulver in einen Luftstrom geführt wird. Durch die hohe Beschleunigung kommt es zu Partikel-Partikel-Kollisionen, Partikel-Wand-Kollisionen und zu Zentrifugalkräften, die zusammen den Grad der Dispersierung bestimmen.

Die dispergierten Partikel werden anschließend mit Hilfe einer Absaugvorrichtung in einer laminaren Strömung durch die Meßzone des Laserdiffraktometers geleitet.

Für die durchgeführten Messungen wurden folgende Messparameter gewählt:

<i>Messbereich (Linsenbrennweite)</i>	<i>1,8 – 350 μm</i>
<i>Auflösung</i>	<i>31 Klassen</i>
<i>Treibdruck</i>	<i>1,5 bar</i>

Vakuum	50,0 mbar
Meßdauer	zwischen 20 und 30 Sekunden
Zykluszeit	100 ms
Start / Stopp	bei 0,05 %

Die gefundenen Werte entsprechen den Angaben der Hersteller:

Bei Ibuprofen 90 Grade lag die häufigste Korngröße bei 90 μm , ca. 10 % der Partikel war kleiner 20 μm und 50 % kleiner 90 μm .

DCL11 wies eine häufigste Korngröße von ca. 120 μm auf, ca. 10 % der Partikel war kleiner 50 μm und 50 % kleiner 120 μm .

Beispielhaft ist in Abbildung 4 die Partikelgrößenverteilung für die Lactose dargestellt.

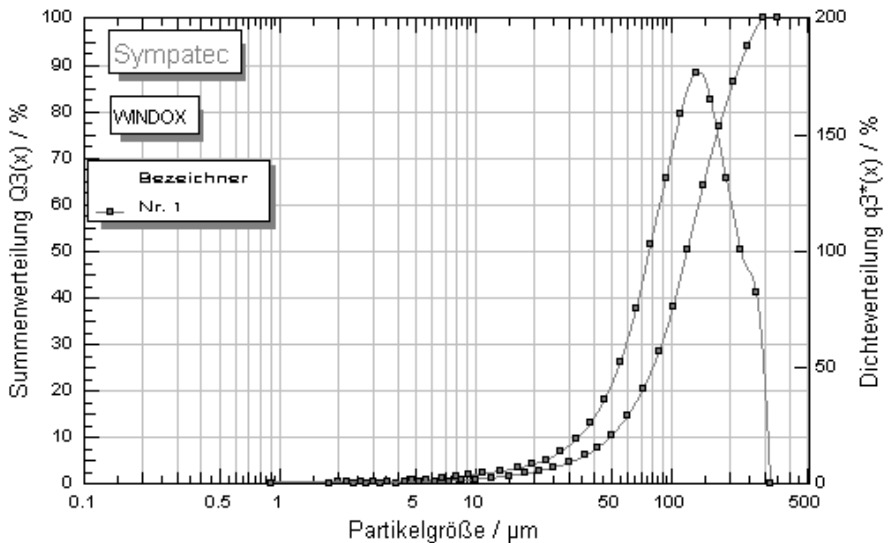


Abb.4: Partikelgrößenverteilung von DCL11

3.2.1.2. Klassieren

Aufgrund der hohen kohäsiven und adhäsiven Eigenschaften von Ibuprofen, die das Sieben des Wirkstoffes sehr schwierig machen, und der schon herstellerseitig eingestellten Partikelgrößenverteilung um 90 µm wurde Ibuprofen unklassiert eingesetzt.

DCL 11 wurde mittels Siebturm {2} klassiert und die Fraktion zwischen 80 µm 100 µm wurde für sämtliche Versuche verwendet.

Zeit 20 min

Amplitude 2,0 mm

Alle weiteren Hilfsstoffe wurden unklassiert verwendet.

3.2.1.3. Mischen

Die Tabelle 1 zeigt die Zusammensetzungen der verschiedenen Mischungen, welche für die Versuche verwendet wurden.

	Ibuprofenanteil [m/m]			
	50 %	70 %	80 %	90 %
Pharmatose	40 %	20 %	10 %	0 %
Kolloidale Kieselsäure	1 %	1 %	1 %	1 %
Crosscarmellose Na	3 %	3 %	3 %	3 %
Calciumbehenat	6 %	6 %	6 %	6 %

Tabelle 1: Übersicht Mischungsverhältnisse

Um homogene Mischungen zu erhalten, wurde in einem ersten Schritt das Ibuprofen mit der kolloidalen Kieselsäure in einer Fantaschale vorgemischt. Zur Entfernung von Agglomeraten wurden diese Mischungen durch ein Sieb 425 gegeben und in 500 ml Schraubdeckelgläser gefüllt. Anschließend wurde die Lactose hinzugegeben.

Mit Hilfe eines Turbulamischers {29} wurden die ersten drei Stoffe mit 54 U/min 15 Minuten lang gemischt. Anschließend wurde die Crosscarmellose zugegeben, das Calciumbehenat aufgesiebt und nochmals 5 Minuten lang gemischt.

Um bei allen Mischvorgängen einen konstanten Füllungsgrad von 50-60 % zu garantieren, wurden auf allen verwendeten Schraubdeckelgläsern Markierungen bei 250 ml und 300 ml angebracht.

Da alle verwendeten Stoffe für den Einwaage- und Mischvorgang kurzzeitig aus dem Klimaraum (Raumbedingungen 22 ± 1 °C und 49 ± 2 % r.F) geholt wurden, wurden die so hergestellten Mischungen vor ihrer Verwendung mindestens für drei Tage im Klimaraum offen gelagert.

3.2.1.4. Bestimmung der Feststoffdichte

Mit Hilfe eines Helium-Pyknometers {4} wurde die Dichte der eingesetzten Stoffe und verschiedenen Tablettiermischungen bestimmt. Bei dieser Art der Bestimmung kann der erhaltene Wert für die Dichte aufgrund des verwendeten Gases als wahre Dichte angesehen werden.

MATERIAL UND METHODEN

Um Einfluss durch Luftfeuchtigkeit auszuschließen, wurden vom Ibuprofen und von der sprühgetrockneten Lactose sowohl unbehandelte, direkt aus dem Herstellergebinde genommene Proben vermessen (diese lagerten in dem klimatisierten Raum), als auch fünf Tage über Phosphorpentoxid getrocknete Proben vermessen.

Vor jeder Messreihe wurde das Pyknometer entsprechend der Bedienungsanleitung kalibriert. Jeweils drei genau eingewogene Proben wurden fünffach vermessen.

Die Dichte der kolloidalen Kieselsäure konnte im vorhandenen Pyknometer nicht bestimmt werden, weshalb die in der Literatur beschriebene Dichte von $2,2 \text{ g/cm}^3$ angenommen wurde [25].

Die Dichten der verschiedenen Mischungen wurden über die Dichten der einzelnen Stoffe berechnet.

Substanz/Mischung		Dichte [g/cm^3]	s (n=15)
Ibuprofen	getrocknet	1,122	0,0013
	unbehandelt	1,121	0,0006
Pharmatose	getrocknet	1,545	0,0003
	unbehandelt	1,548	0,0018
Crosscarmellose		1,583	0,0004
Calciumbehenat		1,025	0,0024
Mischung 50 %	berechnet	1,311	---
Mischung 70 %	berechnet	1,225	---
Mischung 80 %	berechnet	1,183	---
Mischung 90 %	berechnet	1,140	---

Tabelle 2: Wahre Dichten, bestimmt mit dem Helium-Pyknometer

3.2.1.5. Bestimmung der Haufwerksdichte

Die Schütt- und Stampfdichten der Tablettiermischungen wurden entsprechend der Vorschrift aus dem Europäischen Arzneibuch mittels eines Stampfvolumeters {6} bestimmt: 100 g Pulver werden in den Messzylinder des Stampfvolumeters möglichst erschütterungsfrei eingefüllt. Das Volumen des Pulvers wurde auf der Skalierung abgelesen (Schüttdichte) und anschließend durch Stampfbewegungen verdichtet. Nach 10, 500, und 1250 Stampfbewegungen wurden die Volumina abgelesen. Auf den 2500 - Wert konnte verzichtet werden, da die Reduktion des Volumens zwischen dem 500- und 1250-Wert kleiner 2 ml war. Die Bestimmung der Schütt- und Stampfdichte wurde für jede Mischung dreifach durchgeführt.

Mit Hilfe der erhaltenen Werte wurde anschließend der Hausner-Faktor [14] (Gleichung 14) berechnet.

$$\text{Hausner - Faktor} = \frac{\text{Stampfdichte}}{\text{Schüttdichte}} = \frac{\text{Schüttvolumen}}{\text{Stampfvolumen}}$$

(Gleichung 14)

Der Hausner-Faktor ist ein Maß für die Fließfähigkeit eines Pulvers und gibt einen Hinweis auf die Tablettierbarkeit einer Pulvermischung. Im theoretischen Idealfall liegt der Hausner-Faktor bei 1, d.h. es würde bei konstanter Matrizengröße zu keiner Massenabweichung der Tabletten, ausgelöst durch eine Verdichtung des Haufwerks, kommen. In der Praxis hat sich ein Hausner-Faktor kleiner als 1,16 bewährt.

MATERIAL UND METHODEN

Mischung	V0 [ml]	V10 [ml]	V500 [ml]	V1250 [ml]	Hausner-Faktor
50 %	188	182	154	152	1,24
	188	180	153	152	1,24
	188	180	153	152	1,24
70 %	186	180	156	156	1,19
	183	178	158	158	1,16
	184	178	158	158	1,16
80 %	184	176	160	158	1,16
	186	180	160	160	1,16
	184	180	160	160	1,15
90 %	188	182	162	162	1,16
	180	175	161	160	1,13
	184	180	162	161	1,14

Tabelle 3: Schütt- und Stampfvolumina verschiedener Tablettiermischungen mit unterschiedlichem Wirkstoffanteil

3.2.1.6. DSC

Die Dynamische Differenzkalorimetrie, im englischen als Differential Scanning Calorimetry (DSC) bezeichnet, ist ein Verfahren zur thermischen Analyse. Das Prinzip der Dynamischen Differenzkalorimetrie basiert auf der vergleichenden Messung von Wärmestrom durch eine zu untersuchenden Probe und einer Referenz bei gleichem Temperaturprogramm. Durch Integration über die Zeit erhält man die Enthalpieänderung der Probe [31].

Vor Verwendung der Anlage {7} zur Messung der Proben wird diese über die Bestimmung der Schmelztemperatur von Indium und Blei entsprechend der

MATERIAL UND METHODEN

Bedienungsanleitung kalibriert. Die Kalibrierung wird für Aufheizgeschwindigkeiten von 10 K/min und 20 K/min durchgeführt.

Für diese Untersuchungen wurden mit Hilfe planer Stempelwerkzeuge von 1,5 mm Durchmesser dünne Tabletten / Plättchen auf der Tablettiermaschine {9} hergestellt. Hierfür wurden jeweils ca. 3 mg der 70 %igen Ibuprofenmischung eingewogen, diese wurden mit unterschiedlichen Drücken verdichtet und anschließend auf einer Analysenwaage {24} genau ausgewogen. Die zu untersuchenden Proben wurden in Aluminiumpfännchen {8} eingefüllt und mit Hilfe einer Verschlußpresse mit einem Aluminiumdeckel verschlossen.

Kraft [N]	Masse [mg]	Onset	Peak	End	Area
20	2,862	67,048	72,033	74,658	174,129
24	2,812	67,054	71,866	74,613	175,442
117	2,900	68,166	72,200	74,240	175,236
150	2,948	68,642	72,533	74,346	180,835
278	2,930	68,636	72,033	73,935	175,848
445	3,018	68,81	72,666	74,412	183,958
925	3,142	68,643	72,366	74,086	188,354
1456	2,990	66,722	71,700	74,104	179,585

Tabelle 4: Ergebnisse DSC Untersuchungen Ibuprofen 70 % bei verschiedenen Drücken verdichtet

Ein Trend oder eine Veränderung des Wärmeflusses aufgrund der eingebrachten Energie zur Verdichtung der Tablettiermasse ist nicht zu erkennen. Es kann davon ausgegangen werden, dass bei den notwendigen Drücken zur Herstellung der Tabletten keine Sintereffekte die späteren Untersuchungen verfälschen.

3.2.2. Tablettierung

3.2.2.1. Maschinen und Werkzeuge

Die Tabletten dieser Arbeit wurden auf einer Exzenter-Tablettiermaschine {9} des Typs Hanseaten Exacta XI der Firma Fette produziert (Abbildung 5). Als Halterung für die Ober- und Unterstempel diente eine Universale-Mehrfachstempelhalterung, die von Fa. Ritter Pharm-Technik GmbH, D-Stapelfeld, hergestellt wurde und in der Arbeit von Flemming [11] ausführlich beschrieben wird. Diese Halterung ermöglicht den Einbau von Stempeln mit folgenden Durchmessern: 1,5 mm, 2 mm, 3 mm und 5 mm.

Die zugehörigen Matrizen werden in einem Wechselrahmen eingesetzt und in den Matrizentisch eingebaut.

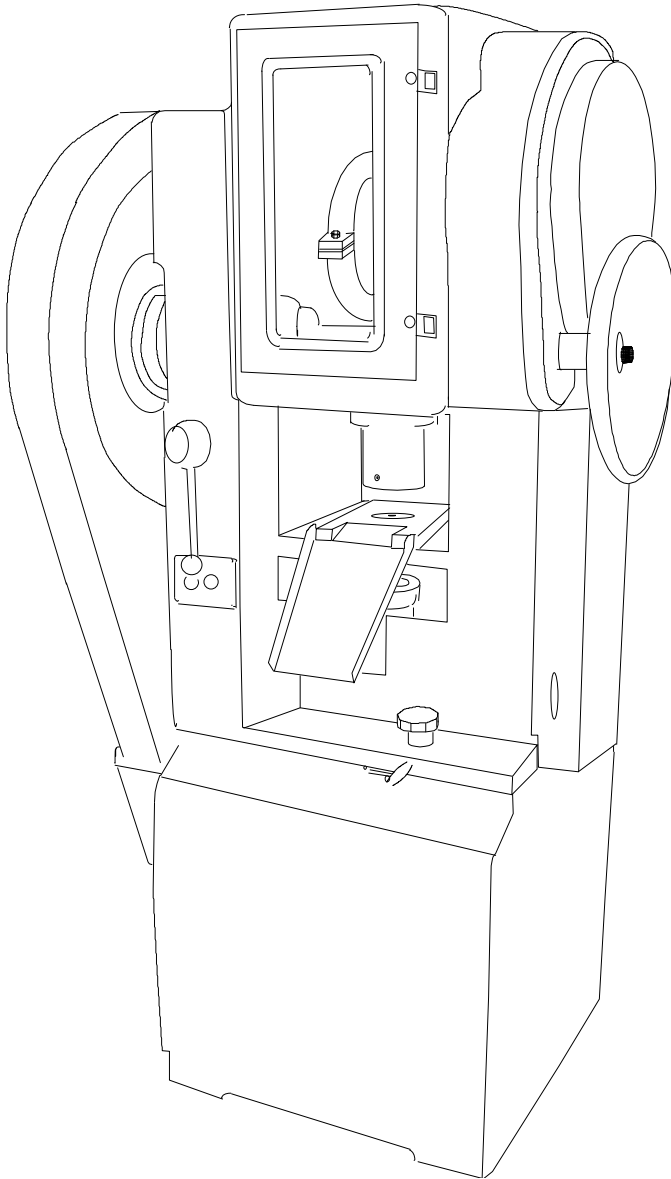


Abb.5: Exzenter-Tablettiermaschine Hanseaten Exacta E XI

Stempelhalterung und Matrizen ermöglichen den Einbau von zwei bis sieben Stempeln, je nach Durchmesser der verwendeten Stempel (Abbildung 5)

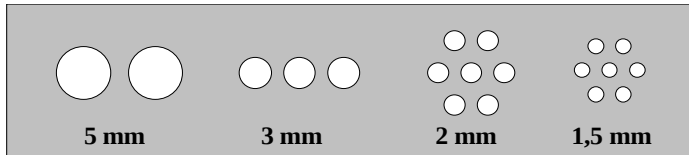


Abb.6: mögliche Stempelanzahl und Positionen

Lennartz [28] beschreibt in seiner Arbeit ausführlich die auftretende Problematik der unterschiedlichen Füllmassen bei der Verwendung von Mehrfachwerkzeugen. Aus diesem Grund wurde für diese Arbeit auf den Einbau mehrerer Stempelsätze verzichtet und jeweils nur mit einem zentrisch positionierten Stempelpaar gearbeitet, bzw. bei der Herstellung von 5 mm Tabletten die rechte Position ausgewählt (Abbildung 6).

Für die Tablettierung wurden nur gewölbte Stempel mit einem Wölbungsradius von 0,7fachen des Stempeldurchmessers verwendet.

Für die Befüllung der Matrize standen zwei verschiedene Schiebefüllschuhe zur Verfügung, ein größerer Standardfüllschuh mit einem werksseitig ausgerüsteten Rührwerk, sowie ein kleinerer Schiebefüllschuh, der mit einem Rührwerk nachgerüstet wurde. Beide Füllschuhe wurden unter „best case“ Bedingungen, d.h. größter Stempeldurchmesser und Pulvermischung mit geringstem Wirkstoffanteil, auf ihre Eignung hin getestet. Hierzu wurde die Matrizentiefe einmalig auf die Masse eingestellt, die zur Herstellung von 5 mm Tabletten mit

einem Ibuprofenanteil von 50 % und einem Verdichtungsgrad von 0,90 notwendig ist.

Anschließend wurden 40-60 Tabletten hergestellt, ohne die Einstellungen der Maschine zu verändern. Beispielhaft sind die erzielten Verdichtungsgrade für den kleineren Füllschuh in Abbildung 6 aufgeführt.

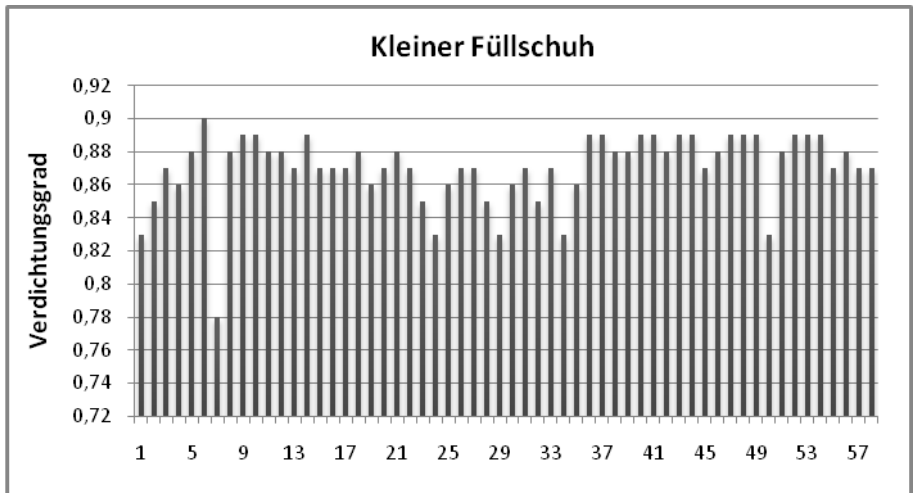


Abb.7: Erzielte Verdichtungsgrade bei Verwendung des kleinen Füllschuhs

Die für die weiteren Untersuchungen hergestellten Tabletten sollten eine Abweichung von maximal einem Prozent vom festgelegten Verdichtungsgrad aufweisen. Wie in Abbildung 6 zu erkennen ist, tritt bei der Verwendung eines Füllschuhs eine Streuung auf, welche mit einer relativen Standardabweichung von ca. 2,5 % für die weiteren Untersuchungen zu groß ist. Trotz verschiedener Modifikationen an den Prozessparametern und am Füllschuh konnten keine ausreichenden Verbesserungen erreicht werden. Unter der Prämisse, dass die in der Abbildung dargestellten Werte schon unter „best case“ Bedingungen

gemessen wurden, musste auf eine automatisierte Befüllung der Matrizen verzichtet werden.

Die für diese Arbeit hergestellten Tabletten wurden daher mit einzelnen, auf Aluminiumschiffchen ausgewogenen und per Hand in die Matrizen überführten Tablettiermassen hergestellt.

Hergestellt wurden die Tabletten in einem klimatisierten Raum bei 22 ± 1 °C und 49 ± 2 % r.F. Die verwendeten Pulvermischungen wurden vor ihrer Verwendung mindestens drei Tage lang in diesem Raum offen gelagert.

3.2.2.2. Instrumentierung und Datenaufnahme

Bei der industriellen Herstellung von Tabletten dient die Instrumentierung von Tablettiermaschinen hauptsächlich der Automatisierung des Prozesses. Die hier meist eingesetzten Rundläufertablettiermaschinen sind mit einer Vielzahl an Messstellen ausgestattet, deren Daten direkt in die Regulierung der Maschineneinstellungen eingehen. Mit Hilfe dieser Mess- und Regelungsmöglichkeiten wird eine gleichbleibende Qualität der Tabletten erreicht, ohne Unterbrechung des Herstellungsprozesses und ohne Nachregulierung der Maschineneinstellungen per Hand.

Für Optimierungsversuche und wissenschaftliche Untersuchungen reicht in der Regel die Verwendung einer Exzentertablettiermaschine aus, die mit Instrumenten zur Kraft- und Wegmessung ausgerüstet ist.

Die für diese Arbeit verwendete und oben beschriebene Exacta E XI wurde mit folgender, schematisch dargestellter Instrumentierung verwendet:

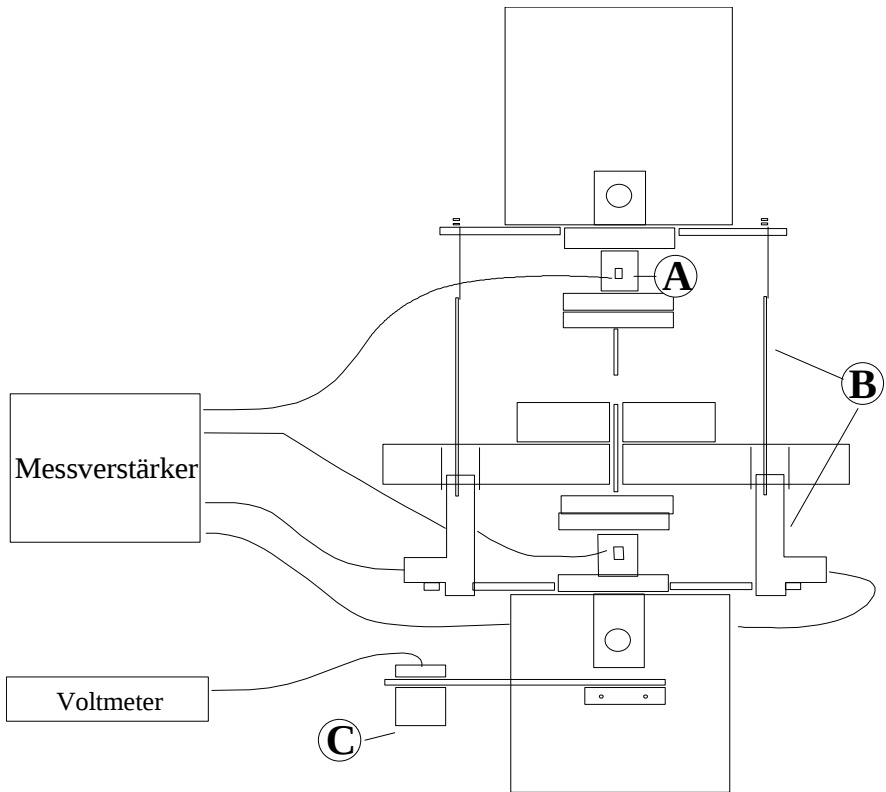


Abb.8: **A: Dehnmessstreifen** an den universalen Stempelhaltern zur Erfassung der auftretenden Kräfte; **B: Induktive Wegaufnehmer** zur Aufzeichnung des Ober- und Unterstempelabstandes; **C: Berührungsloser Wirbelstrom Wegaufnehmer** zur Kontrolle der Unterkolbenposition

Die Aufnahme der Kraftdaten erfolgte mittels Dehnmessstreifen{10}, die zu Vollbrücken (Wheatstone'sche Brücken) geschaltet sind. Bei einer angelegten Speisespannung von 5 V werden die bei Kräfteinwirkung resultierenden Widerstandsänderungen über einen Verstärker{11} zu einer 16 bit A/D-

Wandlerkarte {12} geleitet und in digitale Signale umgewandelt. Diese werden anschließend mit Hilfe von dem Programm Exzenter 03 (1), welches auf dem Programmiersystem LabView (2) von National Instruments aufgebaut ist, auf einem PC {13} graphisch dargestellt, aufgezeichnet und ausgewertet.

Die kontinuierliche Erfassung der Stempelabstände wurde mit Hilfe zweier induktiver Wegaufnehmer {14} durchgeführt. Durch deren auf die Exzenterzscheibe bezogene, diagonale Ausrichtung (rechts vorne und links hinten) ließ sich der Einfluss aus der Kippbewegungen des Oberkolben auf die exakte Wegmessung reduzieren. Hierfür speziell angefertigte Halterungen fixieren die Tauchanker am Oberstempelhalter und die Spulenkörper am Unterkolben. Durch diesen Einbau konnte der vollständige Bewegungsablauf der Stempel bei der Tablettierung, inklusive des Tablettenausstoßes aufgezeichnet werden. Die induktiven Wegaufnehmer wurden über Halbbrücken mit einer Speisespannung von 2,5 V betrieben und ihre Signale wurden entsprechend denen der Dehnungsmessstreifen über einen Verstärker in digitale Signale umgewandelt und aufgezeichnet.

Als weitere Messeinrichtung wurde ein Wirbelstrom-Wegmesssystem {15} eingebaut. Der Wirbelstromsensor wurde zunächst wie bei Flemming [10, 11] beschrieben, zur Wegmessung der Stempelabstände eingesetzt. Da aber an aufeinander folgenden Tagen keine reproduzierbaren Messergebnisse erzielt wurden, wurde dieser gegen die oben beschriebenen induktiven Aufnehmer ersetzt. Die schlechte Reproduzierbarkeit dürfte auf die Kippbewegung des Oberkolbens zurückzuführen sein. Durch die Verwendung eines einzelnen Stempelpaares hat diese Kippbewegung vermutlich einen stärkeren Einfluss auf die Wegmessung als bei der Verwendung von mehreren Stempelpaaren, wie sie Flemming in seiner Arbeit einsetzte.

Der Wirbelstromsensor konnte dadurch zur Kontrolle der Position des Unterstempels bzw. Unterstempelkolbens eingesetzt werden. Im Gegensatz zum Oberkolben wird der Unterkolben nicht aktiv an seine Ausgangsposition zurückgeführt, sondern fällt nach Ausstoß der Tablette durch sein Eigengewicht wieder in die Ausgangsposition zurück.

Reibung, Schmiermittelreste und unterschiedliche Fallgeschwindigkeiten können dabei zu unterschiedlichen Positionen des Unterkolbens führen. Durch den zusätzlichen Anbau des Sensors an den Unterkolben konnte eine solche Positionsabweichung erkannt werden und durch die Durchführung eines Leerlaufes korrigiert werden. Da der verwendete Verstärker nur drei Kanäle besitzt, konnten die vom Sensor erzeugten Messwerte nicht digitalisiert und aufgezeichnet werden. Die Überprüfung der Position fand daher nur über das angeschlossene Multimeter statt, wobei der angezeigte Messwert bezugslos war und nur als fiktiver Nullwert genutzt wurde.

3.2.2.3. Kalibrierung

Um die auf den Stempelhaltern aufgebrachten Dehnmessstreifen nutzen zu können, müssen sie vor den Tablettierversuchen kalibriert werden. Die Vorgehensweise der Kalibrierung wurde entsprechend der Deutschen Industrie Norm 51 301 durchgeführt. Belda und Mielck [2] beschreiben in ihrer Arbeit ausführlich das Prinzip und die Durchführung der Kalibrierung.

Abweichend zu der von ihnen beschriebenen Methode wurde für diese Arbeit zur kontinuierlichen Steigerung der Kraft ein handelsüblicher Wagenheber eingesetzt. Dieser wurde über einen Hebelarm am Handrad befestigt und ermöglichte dadurch die einzelnen Schritte der Belastungsreihen exakt und ohne zwischenzeitliche Entlastung durchzuführen.

Die Kalibrierung wurde gegen eine Kraftmeßzelle {16} durchgeführt, die für einen Messbereich von 0 bis 6 kN geeignet war. Zur Kalibrierung des Unterstempels wurde diese am Oberkolben fixiert und entsprechend für die Kalibrierung des Oberstempels am Unterkolben.

Sowohl für den Oberstempel als auch für den Unterstempel wurden an drei aufeinander folgenden Tagen jeweils drei Messreihen mit ansteigender Belastung durchgeführt. Der Messbereich des Verstärkers wurde dabei so gewählt, dass bei einer Belastung von 6 kN eine größtmögliche Auflösung erzielt wurde.

Jede Belastungsreihe bestand dabei aus 13 Messpunkten, die gleichmäßig über den gesamten Messbereich verteilt waren. Für jeden einzelnen Messpunkt wurden 700 Einzelwerte erfasst, gemittelt und aufgezeichnet. In Tabelle 5 sind die ausgewählten Messbereiche zusammengestellt.

	Messbereich Stempelhalter	Messbereich Kraftmesszelle	Kalibrierter Kraftbereich
Oberstempel	0,32 mV/V	2,0 mV/V	0 - 6 kN
Unterstempel	0,49 mV/V	2,0 mV/V	0 - 6 kN

Tabelle 5: Kalibrierte Messbereiche

Die aufgezeichneten Belastungsreihen wurden mit Hilfe der Software Excel (3) von reinen Bit-Werten in die Größen Millivolt und Newton umgerechnet und ausgewertet. Für die Kalibrierfunktion wurden verschiedene Anpassungen überprüft. Alle Anpassungen wiesen brauchbare Residuen von wenigen Newton auf.

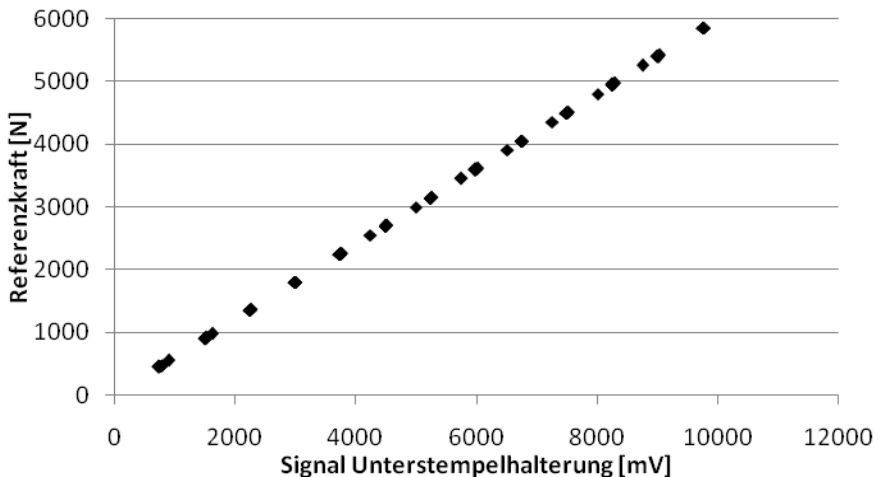


Abb.9: Beispielhaft die Zusammenfassung aller 9 Belastungsreihen für den Unterstempel.

Für die gemittelten Belastungsreihen wurde eine lineare Anpassung durchgeführt, deren Residuen, d.h. die Abweichung zwischen Referenz und berechneter Kraft aus der Widerstandsänderung des Dehnmessstreifen, maximal 0,8 Prozent aufwiesen (Abbildung 10).

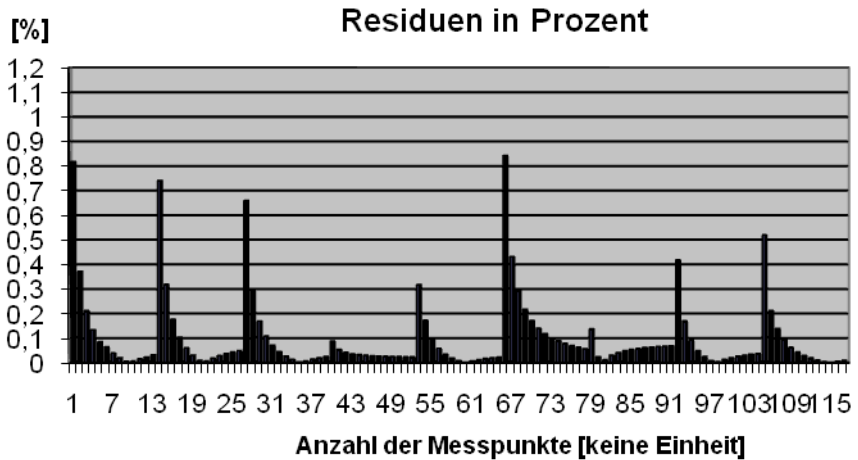


Abb.10: Residuen

Selbiges wurde für den Oberstempel durchgeführt. In Tabelle 6 sind die erhaltenen Kalibrierfunktionen dargestellt.

	Messbereich Stempelhalter	M [N/mV]	b [N]	r ²
Oberstempel	0,32 mV/V	0,606	-2,037	0,999993
Unterstempel	0,49 mV/V	0,599	7,803	0,999998

Tabelle 6: Kalibrierfunktionen entsprechend: $y[N]=m[N/mV] \cdot x[mV]+b[N]$

Die Kalibrierung der Wegaufnehmer wurde mittels Parallelendmaßen {17} durchgeführt. Um mit einer sinnvollen Spreitung zu arbeiten, wurden die jeweils verwendeten Stempelpaare vorsichtig auf ein 2mm Endmaß zusammen gefahren und der Messverstärker auf 0 Volt korrigiert. Anschließend wurde das 2 mm Endmaß gegen ein 9 mm Endmaß ausgetauscht und der Ausschlag des digitalen Voltmeters auf 7,000 Volt angepasst.

Da zwei Wegaufnehmer eingesetzt wurden, wurden diese jeweils einzeln eingestellt und anschließend zusammen auf einen Verstärker gelegt. Anschließend wurden mittels weiterer Endmaße die Einstellungen überprüft und mit Hilfe von Excel (3) ausgewertet. An drei aufeinander folgenden Tagen betrugen die gemessenen Abweichungen höchstens $1\mu\text{m}$. Der unter Krafteinwirkung gemessene Weg wurde anschließend noch um die errechneten Stempelstauchungen korrigiert.

3.2.2.4. Tablettierbedingungen

Um während der Herstellung der Tabletten gleichbleibende Bedingungen zu gewährleisten, fand die Herstellung der für diese Arbeit benötigten Tabletten ausschließlich unter konstanten klimatischen Bedingungen von $22 \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ und $49 \pm 2\text{ \%}$ relative Luftfeuchtigkeit statt. Dieses wurde durch eine Klimaanlage {18} erreicht, die speziell für den Raum, in dem die Tablettiermaschinen standen, konzipiert war.

Die jeweils eingesetzten Bulkmenngen wurden so errechnet und die Position des Unterstempels wurde so eingestellt, dass bei vorgegebenem Verdichtungsgrad, zum Zeitpunkt der höchsten Verdichtung, Tablettendurchmesser und Tablettenhöhe genau gleich waren.

Wie im Kapitel 3.2.2.1 beschrieben, konnte mit Hilfe des vorhandenen bzw. modifizierten Füllschuhs keine ausreichende Reproduzierbarkeit erreicht werden. Die für diese Arbeit hergestellten Tabletten wurden daher einzeln und mit per Hand abgewogenen Bulkmassen produziert. Jede Tablette wurde in einem einzelnen Prozess hergestellt, ein maschinenbedingter Einfluss wie z.B. Umdrehungsgeschwindigkeit wurde somit ausgeschlossen.

3.2.2.5. Versuchspläne

Folgende Faktoren wurden in die Untersuchungen einbezogen:

Stempeldurchmesser: 1,5 mm, 2 mm, 3 mm, 5 mm

Ibuprofenanteil in der Tablettiermischung: 50 %, 70 %, 80 %, 90 %

Verdichtungsgrade (VD): 0,90 / 0,92 / 0,95 / 0,99

(Ausnahme: bei den 5 mm Tabletten wurde auf VD 0,92 verzichtet)

Die Herstellung der Tabletten erfolgte folgendermaßen:

1. Berechnung der Tablettiermasse, damit beim vorgegebenem Verdichtungsgrad Tablettenhöhe und –breite immer gleich groß sind.
2. Einstellen der Matrizentiefe und des Exzentrums (Eintauchtiefe Oberstempel).
3. Einfüllen der exakt eingewogenen Tablettiermischungen in die Matrize.
4. Aufzeichnung starten, Einkuppeln und Verdichtung durchführen.
5. Tablette auswiegen und das Ergebnis im System eingeben.

6. Speichern des Verdichtungsvorgangs, unter der Voraussetzung, dass die Abweichung des erhaltenen Verdichtungsgrad weniger als $\pm 0,001$ Einheiten vom vorgegebenen war.
7. Die Tabletten mit exaktem Verdichtungsgrad wurden in einen speziell angefertigten und mit Nummern versehenen Setzkasten gelagert. Somit war jederzeit eine Zuordnung Tablette / Tablettierparameter möglich.
8. Kontrolle der Unterstempelhöhe. Bei einer Abweichung von der Ursprungsposition wurde die Tablettiermaschine bei leerer Matrize wieder eingekuppelt.

Dieser Vorgang wurde für jede Kombination aus Stempeldurchmesser, Ibuprofenkonzentration und Verdichtungsgrad 54fach wiederholt. Fünfzehn Tabletten wurden zur Bestimmung der Rückdehnung verwendet, vierundzwanzig Tabletten wurde zur Bestimmung der Bruchfestigkeit in Abhängigkeit von der Lagerzeit verwendet, fünf Tabletten wurden für die Freisetzungsversuche verwendet und zehn Tabletten dienten als Reserve.

3.2.3. Untersuchungsmethoden

3.2.3.1. Tablettierdaten

Mit Hilfe des von Petra Belda erstellten Programms Exzenter03 wurde jeder Verdichtungs Vorgang einzeln aufgezeichnet. Das integrierte Auswerte-Tool ermöglichte anschließend die erfassten Daten in die wichtigsten Tablettierparameter umzurechnen.

Folgende Parameter wurden bestimmt bzw. für die weiteren Auswertungen errechnet:

- a. Der maximale Ober- und Unterstempeldruck ($p_{OS,max}$ und $p_{US,max}$) während der Verdichtung.
- b. Der Quotient aus Ober- und Unterstempeldruck, der sogenannte R-Wert.
- c. Die Steghöhe im Wegminimum, s.
- d. Der maximal erzielte Verdichtungsgrad VD im Wegminimum.
- e. Die verrichtete Arbeit W_{min} (vom Oberstempel) bis zum Wegminimum.
- f. Die sofortige elastische Rückdehnung ER der Tablette in der Matrice.
- g. Die Matrizenwandreibungsarbeit nach de Blaey und Poldermann.
- h. Die Weibullparameter β und γ .
- i. Die Heckelparameter K und B.

Die erhaltenen Tablettierparameter werden anschließend mit Hilfe der Software Excel weiterverarbeitet, zusammengefasst und ausgewertet.

3.2.3.2. Mechanische Eigenschaften

3.2.3.2.1. Elastische Rückdehnung

Die sofortige elastische Rückdehnung ER_s der Tabletten innerhalb der Matrize wird über das Stegminimum und über die Steghöhe am Abhebepunkt bestimmt. Der Abhebepunkt ist dabei die Höhe, bei der der Druck am Oberstempel unterhalb 1MPa fällt. Aufgrund der integrierten Erfassung während der Datenaufnahme konnte die sofortige elastische Rückdehnung für jede Tablette bestimmt werden.

Auf zeitabhängige, elastische Rückdehnung ER_z wurde mittels Messung der Tablettendimension direkt nach Ausstoß, nach 24 Stunden und nach einer Woche geprüft. Um statistische Schwankungen zu berücksichtigen, wurden bei jeweils fünf Tabletten die Höhen nach entsprechender Zeit manuell vermessen. Die Vermessung erfolgte mit einer Digimatic Messuhr von Mitutoyo{28}.

3.2.3.2.2. Tablettenfestigkeit

Die Druckfestigkeit der Minitabletten wurde mittels eines Texture Analyser {19} bestimmt. In Abhängigkeit von Tablettengröße und Verdichtungsgrad und dem daraus resultierenden notwendigen Druckaufwand standen zwei verschiedene Kraftsensoren zur Verfügung. Diese wurden vor jeder Verwendung mit definierten Gewichten entsprechend der Vorgaben in der Software kalibriert.

Weitere relevante Parameter:

<i>Vorschubgeschwindigkeit:</i>	<i>1,0 mm/s</i>
<i>Testgeschwindigkeit:</i>	<i>0,5 mm/s</i>
<i>Weg:</i>	<i>15 %</i>
<i>Kraftauslösung:</i>	<i>0,05 N</i>
<i>Brucherkenkung:</i>	<i>0,2 N</i>

Bestimmt wurden die Kraft bis zum Bruch, der zurückgelegte Weg vom ersten Kraftanstieg bis zum Bruch, die Fläche unter der Kraft/Weg-Kurve bis zum Bruch und die Steigung der Kurve.

Entsprechend der in Kapitel 2.4. dargestellten Gleichung 9 für die tensile strength wurde mit Hilfe der gemessenen Kraft und der jeweiligen Tablettendimension eine Größe berechnet, die einen direkten Vergleich der Druckfestigkeiten untereinander ermöglichte.

Um eine eventuell zeitabhängige Nachhärtung der Tabletten zu erfassen, wurden jeweils drei Tabletten nach 0 h, 0.1 h, 0.5 h, 1 h, 5 h, 24 h, 48 h und 168 h vermessen.

3.2.3.2.3. Deckelneigung

Entsprechend der Beschreibung, wie sie in der Arbeit von Lennartz [28] aufgeführt ist, wurden alle mit dem Texture Analyser vermessenen Tabletten auf ihre Deckelneigung hin untersucht.

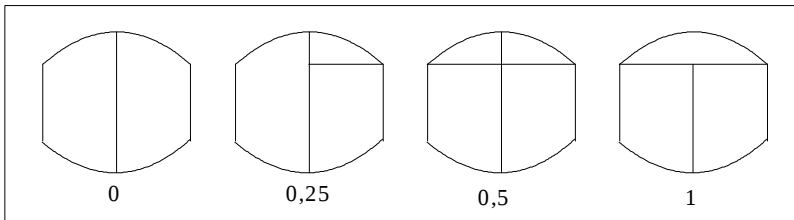


Abb.11: Punkteschema nach Lennartz zur visuellen Beurteilung der Fragmente beim Druckfestigkeitstest

Nach jedem Druckfestigkeitstest wurden die Bruchstücke der Tablette visuell dem obigen Schema zugeordnet (Abbildung 11) und die zugehörige Punktzahl festgehalten. Die Summe aller Punkte einer Gruppe wurde durch die Summe der maximal möglichen Punktzahl aus allen Tabletten einer Gruppe geteilt und mit 100 multipliziert (Gleichung 15).

$$D_N = \frac{\sum Pt}{Pt_{\max}} \cdot 100 \quad (\text{Gleichung 15})$$

D_N = Deckelneigung

Pt = Punktzahl

$Pt_{\max}$ = maximale Punktzahl einer Gruppe

3.2.3.2.4. Wirkstoffkapazität

Unter dem Begriff Wirkstoffkapazität wird die Aufnahmefähigkeit der eingesetzten Matrix, in dieser Arbeit hauptsächlich bestehend aus DCL 11, für einen schlecht tablettierbaren Wirkstoff verstanden.

Minchom und Armstrong [35] beschrieben 1987 ein Verfahren zur Bestimmung der Wirkstoffkapazität von direkt tablettierte Tabletten. Hierbei werden die Werte für die ermittelte tensile strength gegen den maximalen Oberstempeldruck aufgetragen. Mit Hilfe einer quadratischen Regression werden die Flächen unter den Kurven innerhalb definierter Grenzen bestimmt, normiert und gegen den Wirkstoffgehalt aufgetragen.

3.2.3.3. Freisetzung

3.2.3.3.1. Versuchsaufbau

Die hergestellten Tabletten wurden, angelehnt an die in der USP aufgeführte Monographie für Ibuprofentabletten, mit Hilfe einer Freisetzungsapparatur {20} untersucht. Folgende Parameter wurden verwendet:

- Freisetzungsmedium Standardpuffer pH 7,2
- Volumen Medium 500 ml
- Temperatur $37 \pm 0,5$ °C

- Rührgeschwindigkeit 100 UpM
- Durchflussküvetten 0,2 cm, 1 cm und 5 cm
- UV-Photometer {21} Wellenlänge 224,0 nm
- Versuchsdauer: manueller Abbruch bei konstanten Adsorptionswerten (optische Bewertung des Kurvenverlaufs)
- Geschwindigkeit der Pumpe {22} $10,87 \pm 0,03$ g/min (max. Geschwindigkeit)
- Einzelmessungen (jeweils nur eine Tablette)

Das Photometer wurde über einen angeschlossenen Computer gesteuert, dessen Software gleichzeitig die Aufnahme und Darstellung der Absorptionswerte ermöglichte. Ca. alle 0,05 Minuten wurde der Wert für die aktuelle Absorption gespeichert.

3.2.3.3.2. Validierung

Validierung der Freisetzungsmethoden

Die Validierung wurde angelehnt an die von der EMEA übernommenen ICH Guideline Q 2 „Validation of Analytical Procedures“.

a) Pumpgeschwindigkeit

Die Pumpgeschwindigkeit wurde mittels demineralisierten Wassers bestimmt. Nach Festlegung der Geschwindigkeit für die folgenden Versuche wurde diese auf ihre Konstanz hin überprüft. Hierzu wurden innerhalb einer Stunde alle 10 Minuten die Wassermasse bestimmt, die pro Minute gefördert wurde. Anschließend wurde die Geschwindigkeit kurzfristig verstellt und die Geschwindigkeit erneut über eine Stunde hin überprüft. Dieser Vorgang wurde drei Mal wiederholt. Es konnten keine Abweichungen festgestellt werden und die Geschwindigkeit konnte als konstant angenommen werden.

b) Photometer Drift

Parallel zur Bestimmung der Pumpgeschwindigkeit wurde überprüft, ob durch den Fluss eine Abweichung in der Absorption zu erkennen ist. Ungefähr alle 2 Sekunden wurde eine Messung durchgeführt und gespeichert. Die maximal aufgetretenen Abweichungen betrugen ± 0.001 ; dies entspricht den technischen Angaben des Gerätes. Ein Einfluss konnte somit nicht festgestellt werden.

c) Temperierung

Die Konstanz der Temperatur wurde manuell mit einem Thermometer überprüft, welches gegenüber einem Anschütz-Thermometer {23} eine Abweichung von maximal $\pm 0,1$ °C aufwies. Hierbei wurde sowohl die Konstanz der Temperatur des Wasserbades überprüft, als auch die Konstanz der Puffer-Temperatur im Freisetzungsgefäß. Über einen Zeitraum von 2 Stunden wurden keine Abweichungen zur Vorgabe von $37 \pm 0,5$ °C festgestellt.

d) Sink-Bedingungen während der Freisetzung

Um sicherzustellen, dass die Freisetzungsprofile nicht durch Löslichkeitsphänomene beeinflusst werden, sollten die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Versuche unter Sink-Bedingungen stattfinden.

Da für den verwendeten Puffer zum Zeitpunkt der Versuchsdurchführung keine Literaturdaten zur Löslichkeit vorlagen, wurde die Sättigungskonzentration neu bestimmt.

Drei gesättigte Lösungen (Bodensatz) wurden hierfür bei Raumtemperatur hergestellt und vermessen. Der kleinste gefundene Wert wurde als Basis zur Überprüfung der Sink-Bedingung verwendet. Dieser lag bei einer Ibuprofenkonzentration von 4.14 mg / ml Puffer pH 7.2.

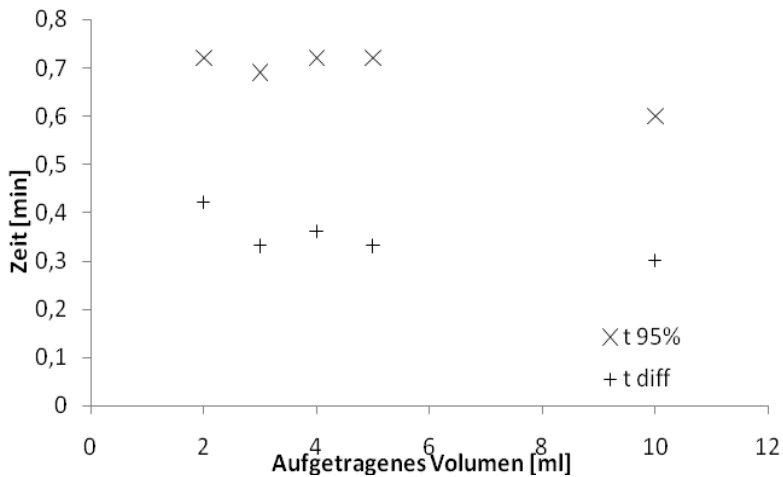
Sink-Bedingungen sind in der Regel gegeben, wenn die Wirkstoffkonzentration im Freisetzungsgefäß 10 – 20 % der Sättigungskonzentration nicht überschreitet. Bei einer maximalen Wirkstoffmenge von 80 mg pro Tablette beträgt die höchste Konzentration an Ibuprofen während der Freisetzung 0,16 mg / ml. Dies entspricht sogar bei Raumtemperatur weniger als 4 % der

Sättigungskonzentration. Es konnte daher davon ausgegangen werden, dass bei 37 °C Sink-Bedingungen vorlagen.

e) Systemeigenschaften

Bei der verwendeten Freisetzungsapparatur wurde das Medium mittels Edelstahlröhrchen entsprechend der Arzneibuchmonographie aus dem Freisetzungsgefäß herausgepumpt. Dies ermöglichte die Verwendung eines sehr kurzen Schlauchsystems.

Zur Bestimmung der Systemeigenschaft wurden gesättigte Ibuprofen-Puffer-Lösungen auf die Oberfläche des Freisetzungsmediums aufgebracht und die Verzögerungszeit t_{diff} bis zum ersten signifikanten Anstieg der Absorption bestimmt. Zusätzlich wurde der Zeitpunkt $t_{95\%}$ bestimmt, an dem 95 % der maximalen Wirkstoffkonzentration gemessen wurde (Abbildung 12).



AbA

bb.12: t_{diff} und $t_{95\%}$ fünf verschiedener Volumina gesättigter Ibuprofen-lösungen

Bei einer Pumpgeschwindigkeit von 10,87 g/min und einer Umdrehungsgeschwindigkeit der Paddelapparatur von 100 UpM ergibt sich eine Verzögerungszeit für dieses System, die zwischen 18 und 25 Sekunden liegt. Ein nahezu vollständiger Konzentrationsausgleich im System ($t_{95\%}$) wird spätestens nach 43 Sekunden erreicht. Den größten Einfluss auf die Zeit hatten hierbei vermutlich die manuelle Aufbringung der Lösung und die manuelle Auslösung der Messung am Computer. Eine Abhängigkeit von der Wirkstoffmasse konnte nicht erkannt werden.

Um zusätzlich einen „worst case“ Fall zu erzeugen, wurde kristallines Pulver auf die Oberfläche der Pufferlösungen gestreut. Da aufgrund der physikalischen Eigenschaften Ibuprofen nicht absinkt und somit nicht vollständig benetzt wird, ist nur die Bestimmung der Verzögerungszeit t_{diff} sinnvoll (Abbildung 13).

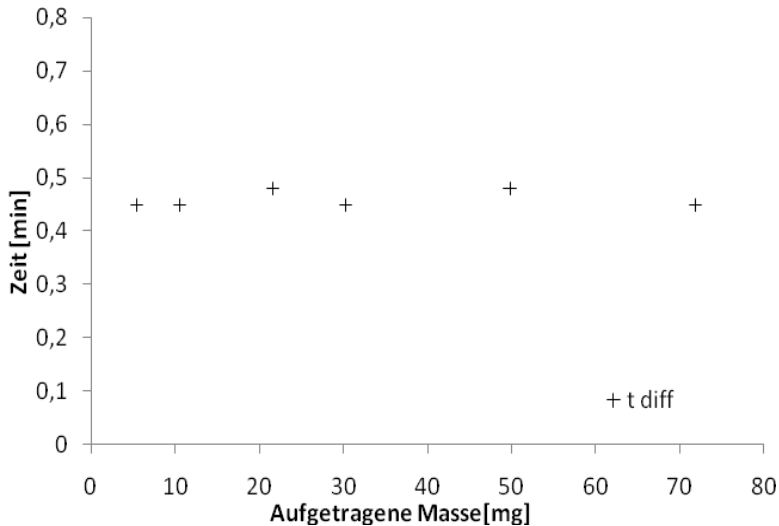


Abb.13: t_{diff} von sechs verschiedene Massen kristallinen Ibuprofens die zum Zeitpunkt $t = 0$ auf die Oberfläche der Pufferlösung gestreut wurden

Selbst unter „worst case“ Bedingungen wird eine Verzögerungszeit von noch unter 28 Sekunden erreicht.

e) Robustheit

Die Robustheit in Bezug auf die Temperatur wurde überprüft, in dem eine für die Kalibrierung hergestellte Ibuprofenlösung nach ihrer Vermessung in der Freisetzungssapparatur auf 40 °C erwärmt wurde, das Heizelement nach Erreichen der Temperatur ausgeschaltet wurde und die Lösung bis zur Abkühlung auf 30 °C permanent vermessen wurde. Es konnte kein signifikanter Einfluss der Temperatur auf die Messung festgestellt werden.

Die Robustheit der Rührgeschwindigkeit wurde durch den Vergleich von Freisetzungsprofilen überprüft, die mit 50 UpM und bei 100 UpM durchgeführt wurden. Hierzu wurden Tabletten mit 3mm Durchmesser, einem Wirkstoffanteil von 50 %, 70 % und 90 % und einem Verdichtungsgrad von jeweils 0,95 und 0,99 gegeneinander verglichen. Es konnte kein signifikanter Einfluss festgestellt werden (Abbildung 14).

Um die Wahrscheinlichkeit einer adhärierenden Luftblase an der Tablette zu verringern, wurde daher die höhere Rührgeschwindigkeit von 100 UpM gewählt.

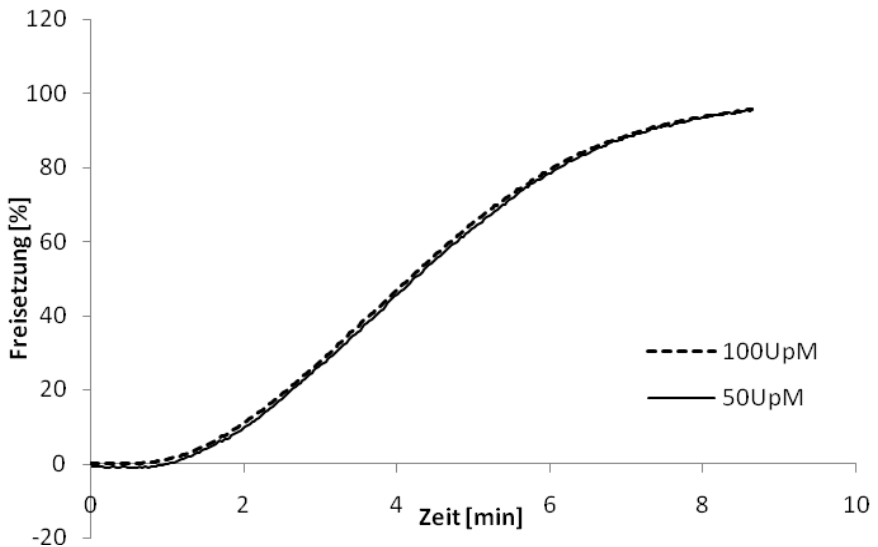


Abb.14: Vergleich zwei 3mm Tabletten mit 70 % Ibuprofenanteil und einem Verdichtungsgrad von 0,95 freigesetzt bei 50 UpM und bei 100 UpM

f) Richtigkeit

Die Richtigkeit drückt laut ICH Guideline die Nähe der Übereinstimmung aus zwischen den gefundenen Werten und denen, die als wahr anerkannt sind bzw. anerkannten Referenzwerten.

Wenn keine Referenzwerte zur Verfügung stehen, kann die Prüfung auf Richtigkeit entfallen, wenn anstelle ihrer die Spezifität, Präzision und Linearität nachgewiesen wurde.

→ Spezifität

Von jedem Hilfsstoff wurden einzelne Spektren aufgenommen. Hierfür wurden Lösungen bzw. abfiltrierte Suspensionen der jeweiligen Stoffe hergestellt, deren Konzentration sich nach den maximalen Konzentrationen in den Tabletten richtete; abgesehen von der Ibuprofenlösung. Bei dieser wurde die geringste Konzentration gewählt.

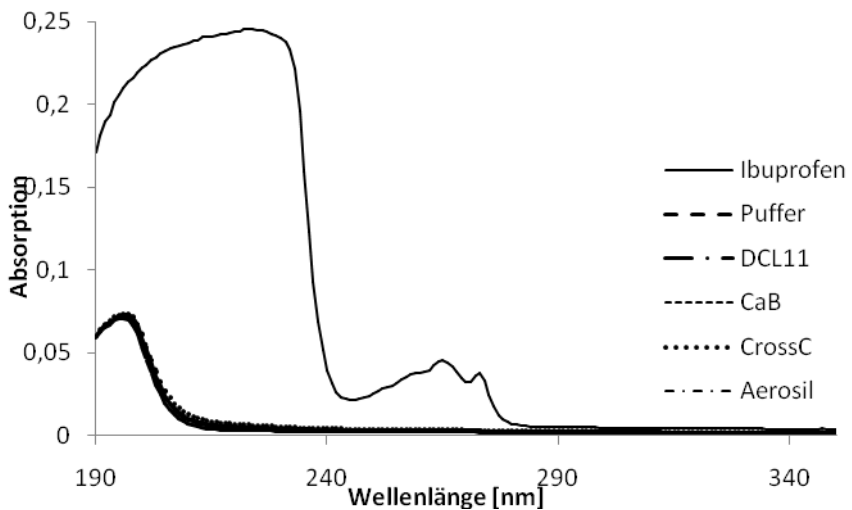


Abb.15: UV Spektrum aller Hilfsstoffe sowie Ibuprofen (oberste Kurve)

Aufgrund des hohen Wirkstoffanteils und dem hieraus resultierenden geringen Hilfsstoffanteil konnte erwartungsgemäß ein Einfluss ausgeschlossen werden

(Abbildung 15). Die Spezifität der Messung im Absorptionsmaximum bei einer Wellenlänge von 224 nm war somit gegeben.

→ Präzision

Präzision gibt die Nähe der Übereinstimmung wieder zwischen einer Serie von Messungen verschiedener homogener Proben. Präzision kann drei Stufen berücksichtigen:

- 1.) Wiederholbarkeit: Durchführung von mindestens 9 Bestimmungen, wobei die zu bestimmenden Konzentrationsbereiche (Range) abgedeckt werden müssen.
- 2.) Zwischenpräzision: Durchführung an verschiedenen Tagen.
- 3.) Reproduzierbarkeit: Durchführung der Messungen in verschiedenen Laboratorien. Musste daher entfallen.

→ Linearität

Der lineare Zusammenhang der Messungen muss über den notwendigen ‚Range‘, d.h. über den zu vermessenen Konzentrationsbereich, nachgewiesen werden. Dies kann mit Hilfe einzelner Einwaagen durchgeführt werden.

Linearität soll durch optische Auswertung der Kurven bewertet werden, erhalten aus den Werten verschiedener Konzentrationen. Wenn eine Linearität erkennbar ist, soll diese statistisch belegt werden.

MATERIAL UND METHODEN

Für den Beleg eines linearen Zusammenhangs müssen mindestens fünf verschiedene Konzentrationen bewertet werden.

Präzision und Linearität wurden belegt, indem an drei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 5 verschiedene Konzentrationen vermessen und ausgewertet wurden. Die genaue Vorgehensweise und die Ergebnisse sind unter Punkt g) Kalibrierung aufgeführt.

g) Kalibrierung

Entsprechend der Tabelle 7 müssen für die Versuche zur Wirkstofffreisetzung drei verschiedene Küvettengrößen kalibriert werden.

Wirkstoffanteil & Tablettengröße		Schichtdicke der Küvetten [cm]			
		0,2		1	5
50 %	Tablettengröße	5 mm	3 mm	2 mm	1.5 mm
	WS-Anteil mg	46-50	10-11	2.98-3.3	1.26-1.395
70 %	Tablettengröße	5 mm	3 mm	2 mm	1.5 mm
	WS-Anteil mg	60-70	13-15	3.9-4.3	1.66-1,83
80 %	Tablettengröße	5mm	3 mm	2 mm	1.5 mm
	WS-Anteil mg	65-75	14-16	4.3-4,72	1.82-2,0
90 %	Tablettengröße	5 mm	3 mm	2 mm	1.5 mm
	WS-Anteil mg	70-80	15-18	4.67-5.14	1.98-2.18

Tabelle 7: Küvettengrößen

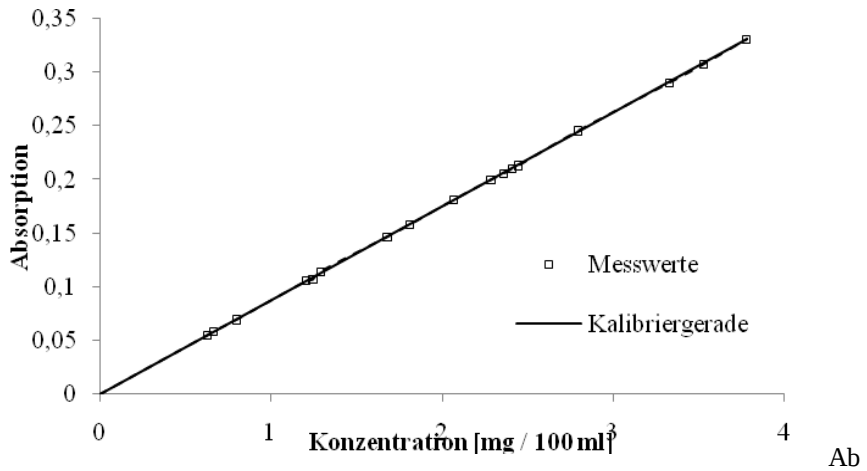
Um eine höchst mögliche Reproduzierbarkeit zu erhalten und um den Einfluss des Umbaus so gering wie möglich zu halten, wurden die unterschiedlichen Küvetten {26} nicht parallel verwendet. Als erstes wurde die 0,2 cm Küvette

eingebaut, kalibriert und sämtliche Versuche, für welche diese Größe notwendig war, durchgeführt. Dementsprechend folgte anschließend die Verwendung der 1 cm Küvette und danach die der 5 cm Küvette.

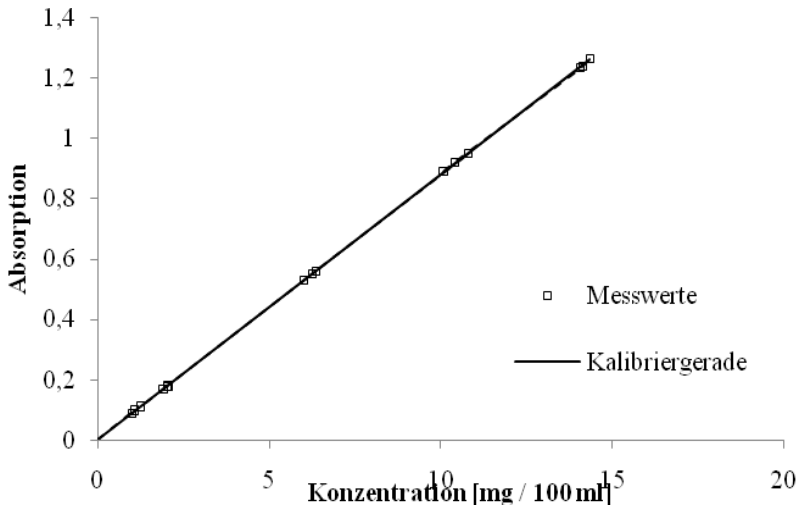
Da die 0,2 cm Küvette für zwei verschiedene Wirkstoffanteilebereiche verwendet wurde, wurden zwei Kalibrierungen (0 – 20 mg und 0 – 80 mg Wirkstoff) durchgeführt.

Aufgrund der statischen Aufladung des Ibuprofens war eine direkte Einwaage des Wirkstoffes nicht reproduzierbar möglich. Um dennoch die für die Kalibrierung notwendige exakte Einwaage zu erhalten, wurden mit Hilfe planer Ministempel kleine Presslinge erzeugt, die je nach Masse auf einer Analysenwaage {5} bzw. auf einer Mikrowaage {24} vermessen wurden. Entsprechend der Masse der Presslinge wurden die in einer regulär hergestellten Minitablette vorhandenen Hilfsstoffmischungen (bezogen auf Minitabletten mit 50 % Wirkstoffanteil) abgewogen. Die erzeugten Presslinge wurden anschließend zusammen mit der Hilfsstoffmischung in 500,0 ml Puffer aufgelöst. Um eine rasche Auflösung und zügige Vermessung zu ermöglichen, wurden die Messkolben in ein auf 37 °C temperiertem Ultraschallbad {25} gestellt. Die Lösung wurde anschließend in das leere Gefäß der Freisetzungsapparatur überführt, die Temperatur überprüft und entsprechend der regulären Freisetzungsdurchführung vermessen.

Die Messwerte wurden mit Hilfe des statistischen Auswerteprogramms TOCCATA (4) auf ihre Linearität und auf einen signifikanten Unterschied zum Nullpunkt hin (Test nach Mager) überprüft (Abb. 16 - 19, Vertrauensbereich $p = 0.05$). Eine homogene Regression war für alle drei Küvettengrößen zulässig. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefasst.



b.16: homogene Kalibrierfunktion der 0.2 cm Küvette im unteren Konzentrationsbereich



A

bb.17: homogene Kalibrierfunktion der 0.2 cm Küvette im oberen Konzentrationsbereich

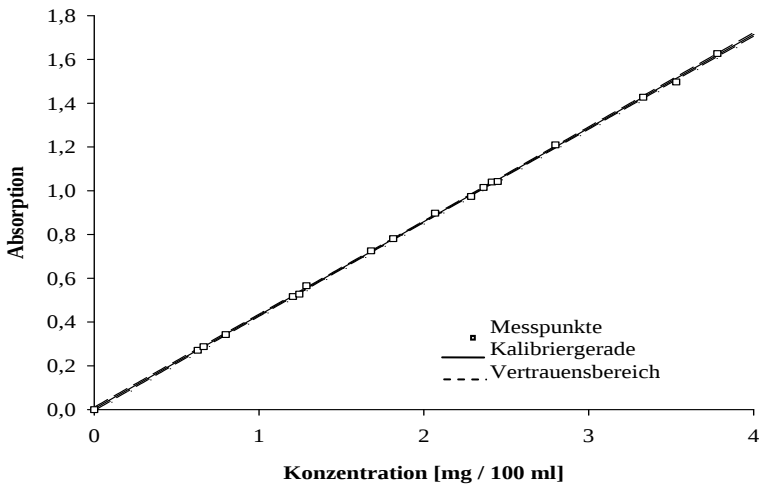


Abb.18: homogene Kalibrierfunktion der 1 cm Küvette

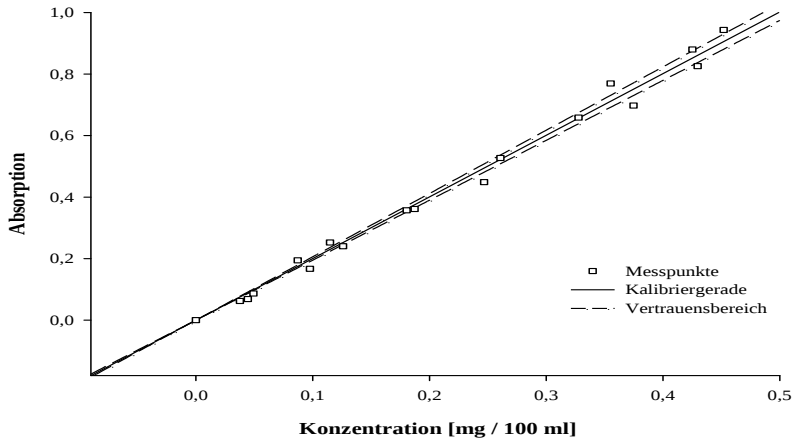


Abb.19: homogene Kalibrierfunktion der 5 cm Küvette

Parameter	0.2 cm Küvette	1 cm Küvette	5 cm Küvette
Steigung [500 ml / mg]	0.0176^a $\pm 1.655 \cdot 10^{-5}$ 0.0175^b $\pm 6.962 \cdot 10^{-6}$	0.0858 $\pm 1.431 \cdot 10^{-4}$	0.3997 $\pm 1.394 \cdot 10^{-3}$
Bestimmtheitsmaß	0.99998 0.99999	0.99996	0.99905
Nachweisgrenze [mg / 500 ml] (extrapolierte Werte)	0.2565 0.0248	0.1054	0.0741
Bestimmungsgrenze [mg / 500 ml] (extrapolierte Werte)	0.5128 0.0495	0.2108	0.1481

Tabelle 8: Validierungsergebnisse (0.2 cm Küvette ^a = 0-20 mg, ^b = 0-80 mg)

3.2.3.3. Durchführung

Bei der verwendeten Apparatur wurde ohne Küvettenwechsler gearbeitet. Es wurden daher immer nur einzelne Freisetzen durchgeföhrt, mit jeweils nur einer Tablette.

Entsprechend der Beschreibung in der USP wurde zur Herstellung des Freisetzenmediums (Puffer pH 7.2) die notwendigen Mengen an Kaliumdihydrogenphosphat und Natriumhydroxid in demineralisiertem Wasser gelöst. Der Einfachheit halber wurden jeweils 10 Liter Puffer hergestellt, der pH-Wert überprüf bzw. eingestellt und die benötigte Menge von 500 ml mit Hilfe eines Messkolbens abgenommen.

Das Freisetzenmedium wurde anschließend in das Freisetzengefäß überföhrt, die Pumpe in Betrieb genommen und bei einer Röhrgeschwindigkeit des Paddles von 100 UpM das Medium auf 37 °C temperiert. Sobald die Temperatur erreicht und das Medium nahezu entgast war (keine adhärerten Luftblasen mehr am Paddle), wurde ein Nullabgleich am Photometer durchgeföhrt. Die Tabletten wurden manuell in das Freisetzengefäß gegeben und gleichzeitig die Messung am Computer ausgelöst.

Die erhaltenen Daten wurden am Bildschirm sofort sowohl numerisch als auch graphisch dargestellt. Dadurch konnte die Freisetzung gestoppt werden, sobald keine Veränderungen in der Absorption mehr zu erkennen war. Dies entsprach mindestens 20 Werten ohne weitere Änderung der Absorption.

Die Daten wurden anschließend gespeichert und in eine für Excel (3) lesbare Datei überföhrt.

3.2.3.3.4. Auswertung

Von jeder Kombination aus Tablettengröße, Wirkstoffanteil und Verdichtungsgrad wurden jeweils fünf einzelne Freisetzen durchgeführt. Um die hierbei aufgezeichneten Daten verarbeiten zu können, wurde diese in ein Arbeitsblatt, erstellt mit der Software Excel, überführt.

In diesem Arbeitsblatt wurden die Daten der fünf Freisetzen zusammengeführt und eine erste Auswertung durchgeführt.

Zuerst wurde bei allen Freisetzen überprüft, ob die Werte innerhalb der Verzögerungszeit (< 18 Sekunden) annähernd Null betragen. Falls dies nicht der Fall war, wurde die entsprechende Freisetzenreihe um den gemittelten Wert der ersten Daten korrigiert. Zusätzlich wurden Ausreißer, in der Regel ausgelöst durch Lufteinschlüsse, eliminiert.

Anschließend wurden die Absorptionswerte in die entsprechenden Massen umgerechnet und gegen die eingesetzten Wirkstoffmengen verglichen. Danach wurden die Massen gemittelt und gegen die Zeit graphisch aufgetragen.

Der Anfangsbereich wurde stark vergrößert und die ersten 10 Zeitpunkte bestimmt, die einen Massenanstieg aufwiesen. Von diesem Anstieg wurde die Steigung bestimmt, welche als Hinweis für die Zerfallgeschwindigkeit der Tabletten gewertet wurde. Um einen theoretischen Nullpunkt zu erhalten, wurde gleichzeitig mit Hilfe der Steigung der Schnittpunkt mit der Zeitachse bestimmt. Dieser Nullpunkt gibt einen Hinweis, wann theoretisch das erste Wirkstoffmolekül aus der Tablette gelöst wurde.

Anschließend wurden die letzten zehn Werte gemittelt und die Freisetzung bezogen auf diesen Wert auf 100 % normiert.

Zur Beschreibung der Wirkstofffreisetzung wurden folgende Parameter bestimmt: $t_{50\%}$, $t_{80\%}$ und $t_{90\%}$, sowie die Mean Dissolution Time (MDT).

Die Zeitpunkte $t_{50\%}$, $t_{80\%}$ und $t_{90\%}$, an denen 50 %, 80 % bzw. 90 % Wirkstoff aus der Tablette freigesetzt wurde, wurden durch Interpolation bestimmt. Aufgrund der großen Anzahl an Messwerten pro Kurve (>200) und der geringen zeitlichen Abstände zwischen den einzelnen Messwerten (0,05 Min.) ist der Fehler durch Interpolation sehr gering und daher zulässig.

Die MDT, das arithmetische Mittel der Verweildauer aller Wirkstoffmoleküle in der Tablette, wurde wie folgt berechnet [42]:

$$MDT = \frac{ABC}{\alpha_{\max}} \quad (Gleichung 16)$$

ABC = Fläche zwischen der kumulativen Freisetzungskurven

und der y-Achse bis 100 % Freisetzung

$\alpha_{\max}$ = maximal freigesetzte Menge = 100 %

Die Fläche zwischen den Kurven wurde durch einfache numerische Integration mittels Trapezregel errechnet (Abbildung 20).

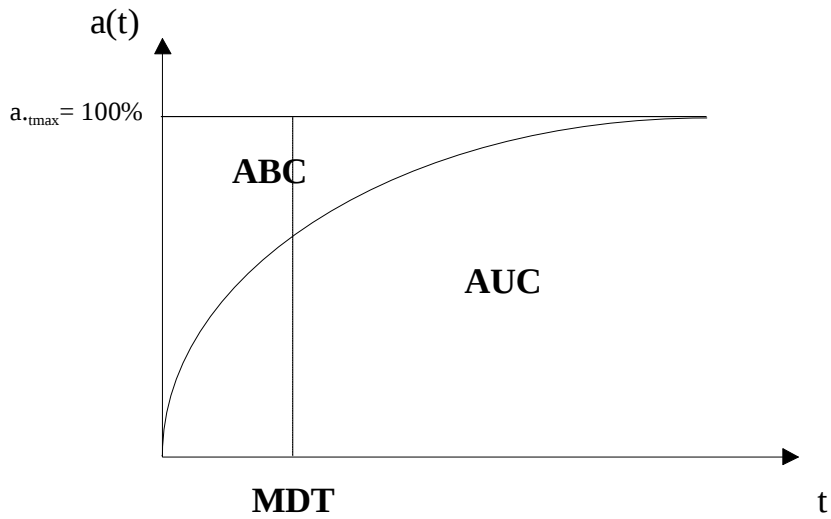


Abb.20: kumulative Freisetzungskurve

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1. Tablettierdaten

4.1.1 Maximaler Oberstempeldruck

In den folgenden Abbildungen 21 - 24 sind die maximalen Oberstempeldrücke, $p_{OS,max}$, für unterschiedliche Tablettendurchmesser bei jeweils gleichbleibendem Ibuprofengehalt, gegen die vorgegebenen Verdichtungsgrade graphisch dargestellt.

Auf die graphische Darstellung der Fehlerindikatoren wurde auf Grund der geringen Standardabweichungen verzichtet. Mehr als 50 % der ermittelten Standardabweichungen für den maximalen Oberstempeldruck lagen unter 1 MPa. Der größte Wert lag bei 5,39 MPa bei Verdichtung der 50 % Mischung mit einem 1,5 mm Stempel und einem Verdichtungsgrad von 0,99. Da nur Tabletten vermessen wurden, deren Verdichtungsgrad von der Vorgabe (0,90, 0,92, 0,95 und 0,99) um maximal $\pm 0,001$ abwichen, ist auch hier keine graphische Darstellung möglich.

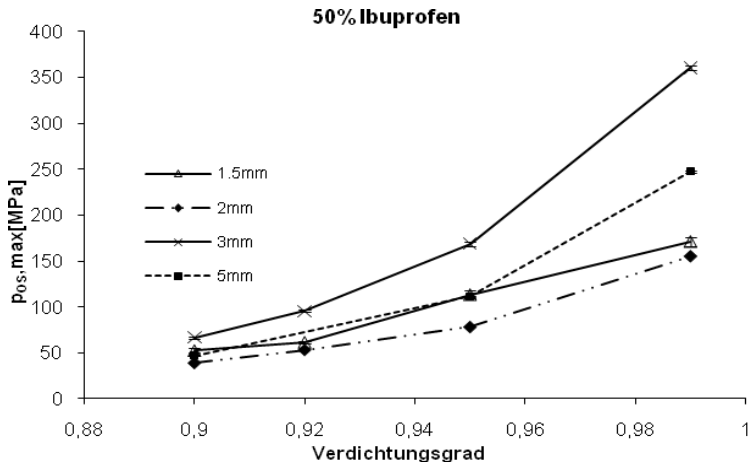


Abb.21: Maximaler Oberstempeldruck, $p_{OS,max}$, bei vorgegebenen Verdichtungsgraden, 50 % Ibuprofenanteil und verschiedenen Tablettendurchmessern (n = 30)

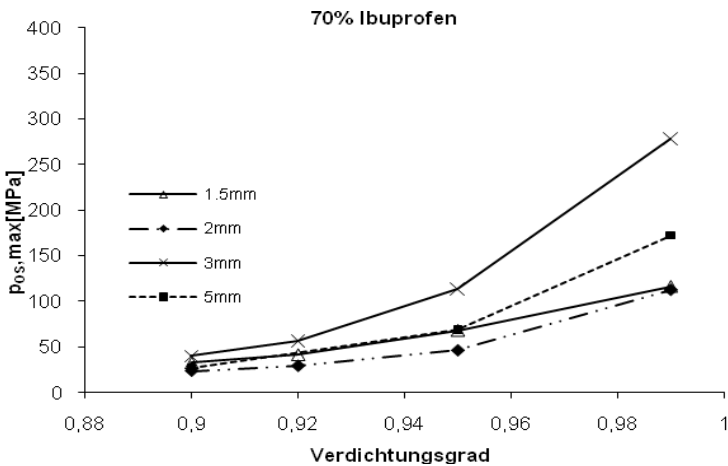


Abb.22: Maximaler Oberstempeldruck, $p_{OS,max}$, bei vorgegebenen Verdichtungsgraden, 70 % Ibuprofenanteil und verschiedenen Tablettendurchmessern (n = 30)

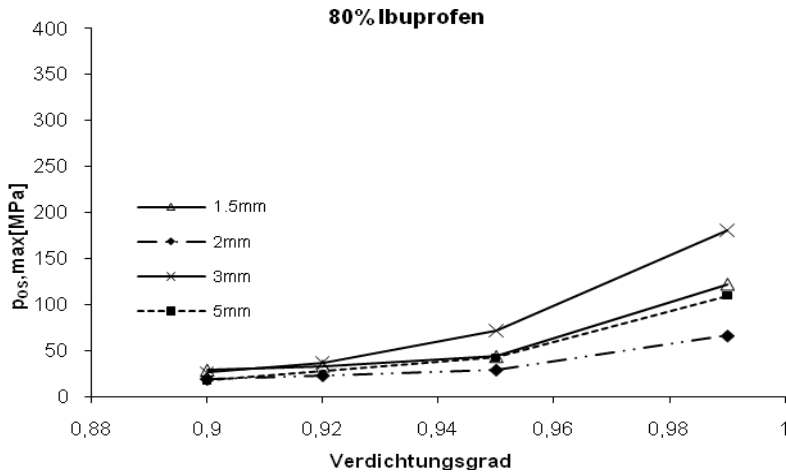


Abb.23: Maximaler Oberstempeldruck, $p_{OS,max}$, bei vorgegebenen Verdichtungsgraden, 80 % Ibuprofenanteil und verschiedenen Tablettendurchmessern (n = 30)

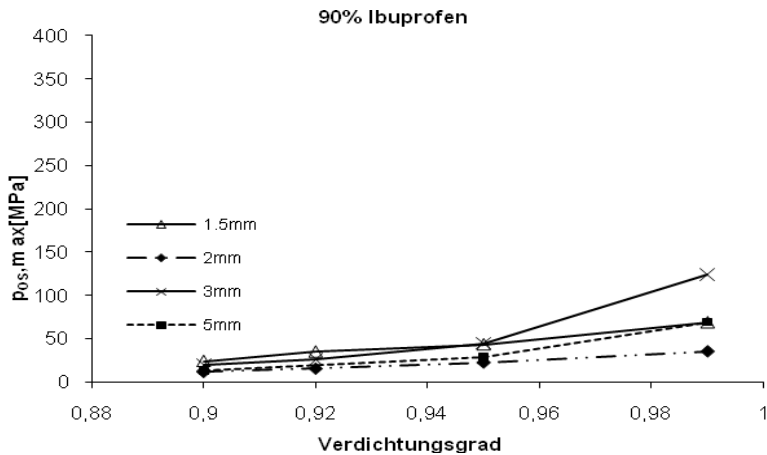


Abb.24: Maximaler Oberstempeldruck, $p_{OS,max}$, bei vorgegebenen Verdichtungsgraden, 90 % Ibuprofenanteil und verschiedenen Tablettendurchmessern (n = 30)

Die in den vier Abbildungen aufgezeigten Graphen weisen alle mit steigendem Verdichtungsgrad einen Anstieg des maximalen Oberstempeldruckes auf, wobei diese Anstiege nicht linear verlaufen, sondern zum höchsten Verdichtungsgrad immer weiter zunehmen.

Lennartz [28] konnte bei der Tablettierung von Paracetamol zeigen, dass zur Erzielung der vorgegebenen Verdichtungsgrade für die 5 mm und 3 mm Tabletten höherer Drücke notwendig sind, als für die 1,5 mm und 2 mm Tabletten. Bei der Verwendung von Ibuprofen als Wirkstoff lässt sich nur beim maximalen Verdichtungsgrad eine Tendenz erkennen, dass für große Stempeldurchmesser höhere Drücke aufgewendet werden müssen. Dabei muss für Tabletten mit 3 mm Durchmesser der höchste Druck aufgewendet werden.

Zusätzlich fällt auf, besonders bei Tabletten mit Ibuprofenanteilen von 50 und 70 Prozent, dass bei den verschiedenen Tablettendurchmessern relativ stark ausgeprägte Unterschiede im maximalen Oberstempeldruck vorhanden sind. Gleichzeitig nimmt mit zunehmendem Wirkstoffanteil der maximale Oberstempeldruck, der notwendig ist, um die vorgegebenen Verdichtungsgrade (0,9, 0,92, 0,95 und 0,99) zu erreichen, immer weiter ab.

Beispielhaft sind in den Abbildungen 25 bis 27 für die Verdichtungsgrade 0,90, 0,95 und 0,99 die maximalen Oberstempeldrucke gegen die Tablettendurchmesser für die verschiedenen Ibuprofenanteile dargestellt.

Mit Hilfe dieser Darstellung zeigt sich deutlich, wie stark der notwendige Druck zur Erzielung des vorgegebenen Verdichtungsgrads bei ansteigendem Wirkstoffanteil in der Tablette abnimmt.

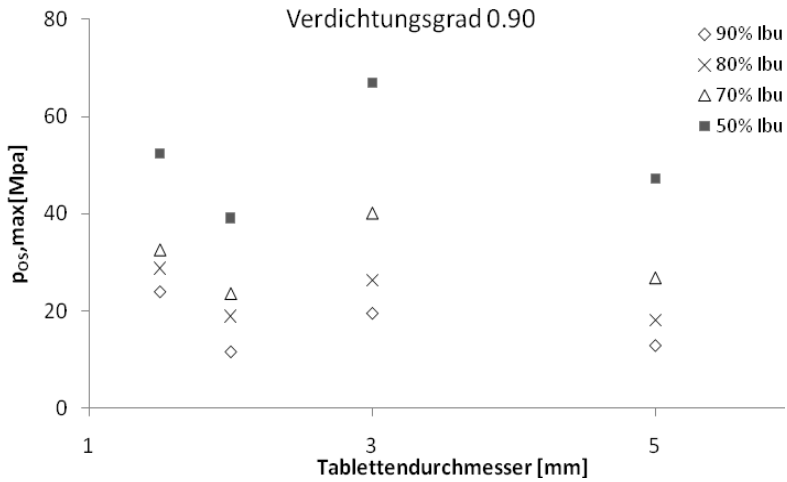


Abb.25: Verdichtungsgrad 0,90

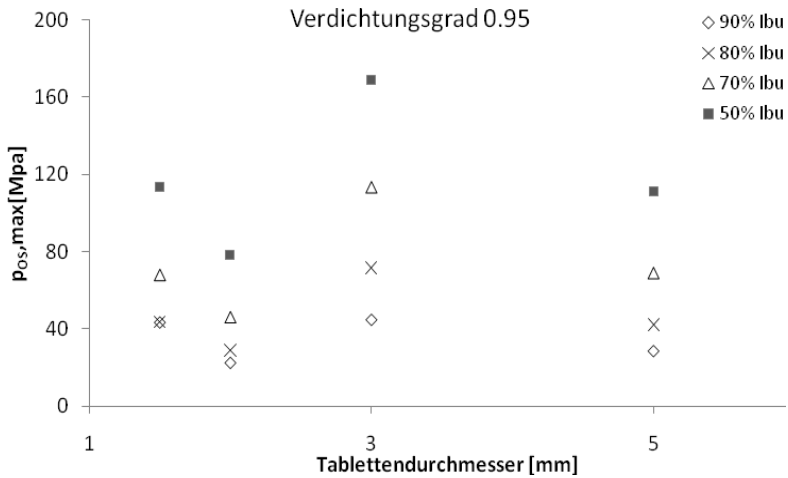


Abb.26: Verdichtungsgrad 0,95

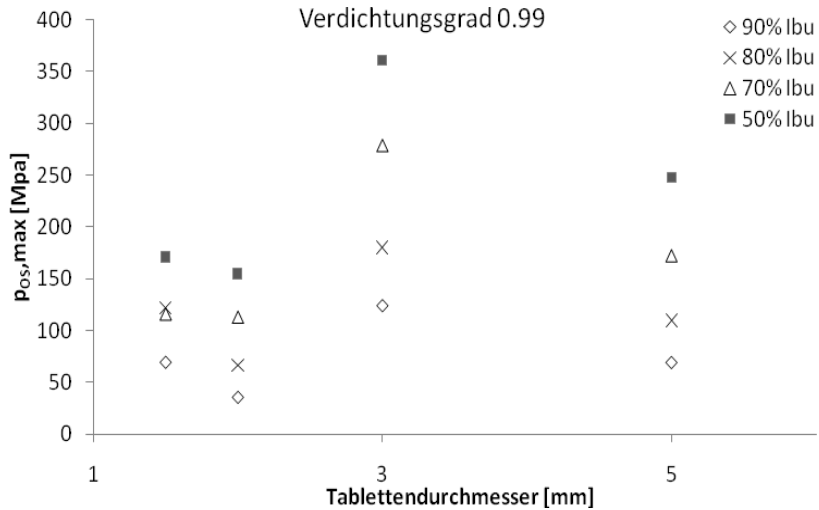


Abb.27: Verdichtungsgrad 0,99

Interessanterweise ist der notwendige Oberstempeldruck zur Verdichtung bei den 1.5 mm Tabletten im Vergleich zu Tabletten mit 2 mm Durchmesser um ca. ein Drittel größer.

Bei den 3 mm Tabletten steigt der notwendige Druck im Verhältnis zu den kleineren Durchmessern stark an und sinkt bei den 5 mm Tabletten wieder ungefähr auf das Niveau der 1.5 mm Tabletten.

4.1.2 Reibung

Um einen ersten Aufschluss über die während der Verdichtung auftretende Reibung zu erhalten, kann man durch Bildung des Quotienten aus dem maximalen Unterstempeldruck und dem maximalen Oberstempeldruck den sogenannten R-Wert [44] bestimmen.

$$R = \frac{\max .\textit{Unterstemp eldruck}}{\max .\textit{Oberstemp eldruck}} \quad (\textit{Gleichung 17})$$

Erreicht dieser den Wert 1, wird die gesamte Kraft vom Oberstempel auf den Unterstempel übertragen. Die Reibung wäre so gering, dass sie keine Energie verbrauchen würde.

In der Praxis sind Werte zwischen 0,9 und 0,98 für Tablettiermassen mit einem ausreichenden Anteil an Schmiermittel als ideale Werte anzusehen. Für die Minitablettierung ist entsprechend der Arbeit von Lennartz [28] bei einem in der Tablettenherstellung üblichen Schmiermittelanteil von 0,5 % Magnesiumstearat mit Werten zwischen 0,6 bis 0,9 zu rechnen.

Die Abbildungen 28 bis 31 stellen die R-Werte gegen die Verdichtungsgrade für die verschiedenen Tablettendurchmesser mit den unterschiedlichen Wirkstoffanteilen dar.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

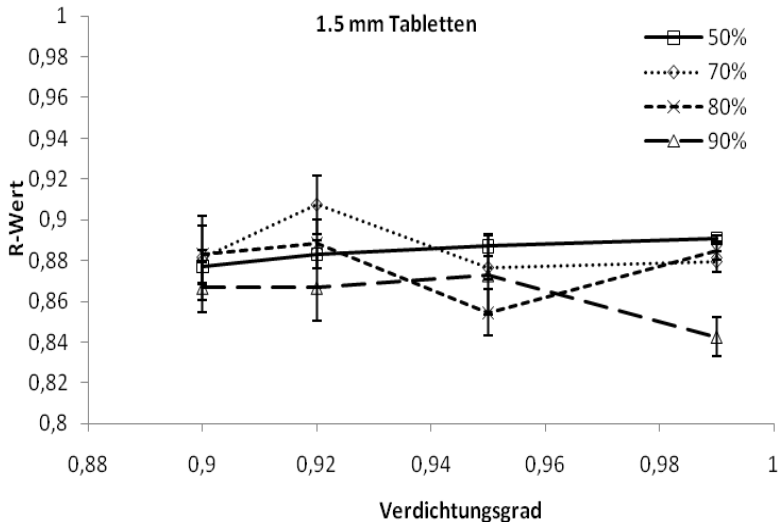


Abb.28: R-Werte bei vorgegebenen Verdichtungsgraden, 1,5 mm Tablettendurchmesser und verschiedene Ibuprofenanteile (n = 30)

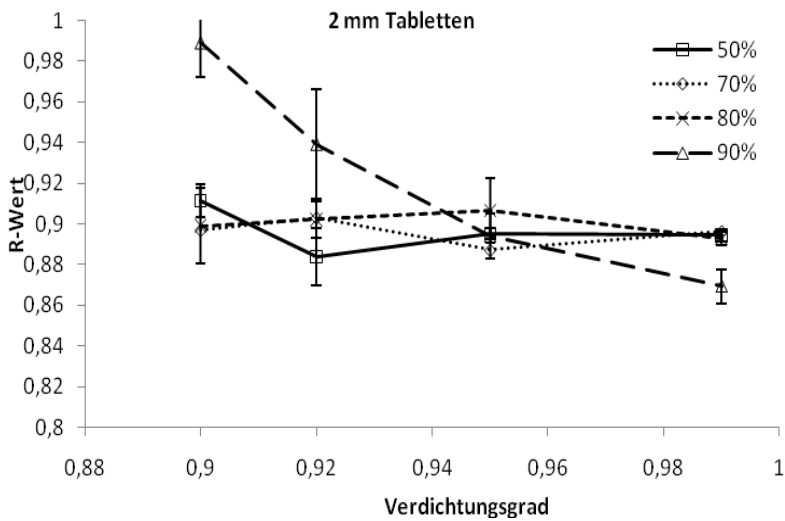


Abb.29: R-Werte bei vorgegebenen Verdichtungsgraden, 2 mm Tablettendurchmesser und verschiedene Ibuprofenanteile (n = 30)

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

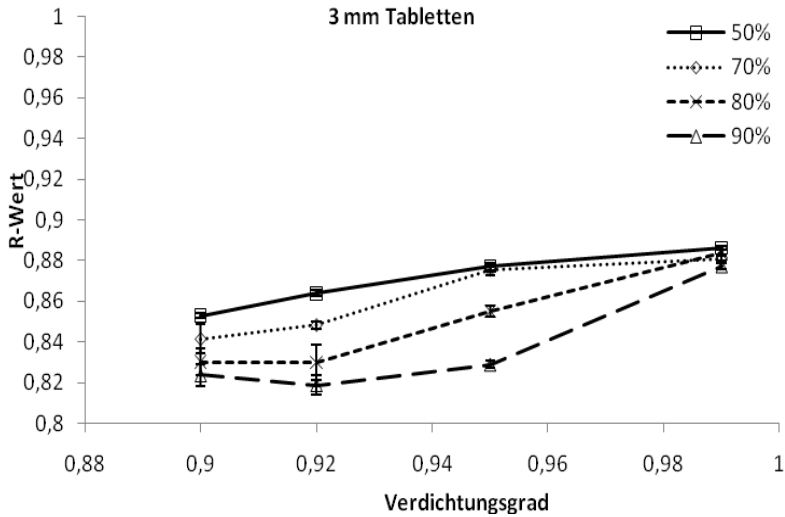


Abb.30: R-Werte bei vorgegebenen Verdichtungsgraden, 3 mm Tablettendurchmesser und verschiedene Ibuprofenanteile (n = 30)

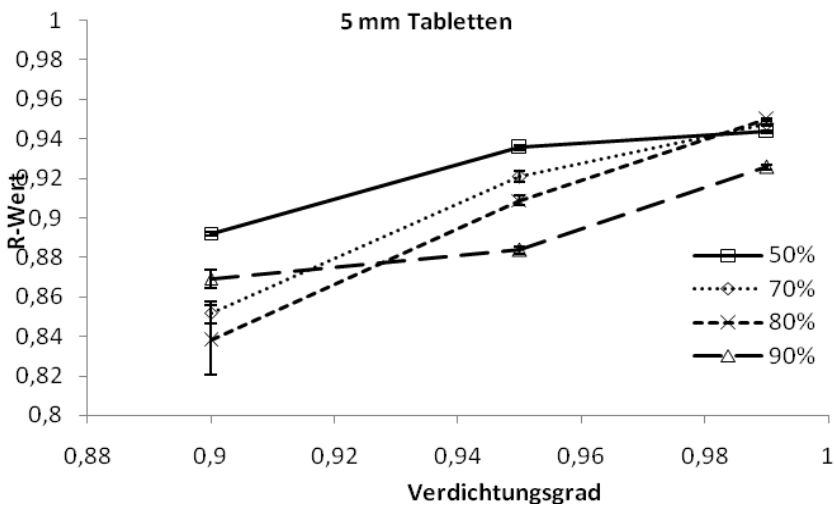


Abb.31: R-Werte bei vorgegebenen Verdichtungsgraden, 5 mm Tablettendurchmesser und verschiedene Ibuprofenanteile (n = 30)

Es fällt auf, dass die praktisch bestimmte, notwendige hohe Menge an Schmiermittel sich in den R-Werten widerspiegelt, aber dennoch nicht bei allen Verdichtungen die idealen Werte von 0,9 bis 1 erreicht wurden.

Die R-Werte für 1,5 mm Tabletten liegen unabhängig vom Wirkstoffanteil um die 0,88. Bei den 2 mm Tabletten ist eine leichte Erhöhung der R-Werte zu erkennen, aber auch hier ist noch kein Unterschied in den R-Werten bei den verschiedenen Wirkstoffanteilen zu erkennen. Erst bei den 3 mm und 5 mm Tabletten treten Unterschiede auf. Wie auch bei den von Lennartz [28] durchgeführten Versuchen kommt es zu einer Abnahme der R-Werte mit ansteigendem Wirkstoffanteil. Interessanter Weise relativieren sich diese Unterschiede aber in der höchsten Verdichtung von 0,99, wobei auffällt, dass im Gegensatz zu den 1,5 mm und 2 mm Tabletten der R-Wert bei den beiden größeren Durchmessern mit steigendem Verdichtungsgrad ansteigt und für alle Mischungen in einem maximalen Wert endet.

Da der R-Wert nur über die beiden maximalen Drücke am Ober- und Unterstempel bestimmt wird, gibt dieser den statischen Zustand am Ende der Verdichtung an. Die zu diesem Zeitpunkt wirkenden Gegenkräfte, wie die sofortige elastische Rückdehnung der Tablette, gehen mit in den Wert R ein. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass die Rückdehnung, wie oben gezeigt, abhängig vom ausgeübten Druck ist. Es ist somit zu erwarten, dass bei steigendem Druck verstärkt Energie für die Matrizenwandreibung gebraucht wird und das Verhältnis Unterstempeldruck zu Oberstempeldruck sich in Richtung Oberstempel verschieben muss. Betrachtet man die Abbildungen 30 und 31 für den 3 mm Stempel bzw. den 5 mm Stempel, könnte man aufgrund des Anstiegs darauf schließen, dass weniger Energie für die Reibung aufgebracht wird. Betrachtet man aber nicht das Verhältnis der Drücke, sondern die Differenz zwischen maximalem Unterstempel- und Oberstempeldruck

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

(Tabelle 9) so zeigt sich ein Anstieg im absoluten Verlust bei der Druckübertragung.

Tablettengröße	VD	Wirkstoffanteil in der Tablette			
		50 %	70 %	80 %	90 %
1,5 mm	0,9	6,48	3,96	3,33	3,20
	0,92	7,22	3,88	3,73	4,80
	0,95	12,86	8,40	6,36	5,65
	0,99	18,68	14,03	14,07	10,85
2 mm	0,9	3,46	2,42	1,96	0,13
	0,92	6,36	2,83	2,25	0,99
	0,95	8,19	5,21	2,77	2,41
	0,99	16,37	11,71	7,11	4,63
3 mm	0,9	9,84	6,36	4,49	3,45
	0,92	12,99	8,55	6,23	4,73
	0,95	20,76	14,15	10,38	7,66
	0,99	41,00	33,07	21,00	15,23
5 mm	0,9	5,11	3,97	2,94	1,69
	0,95	7,18	5,46	3,87	3,32
	0,99	13,98	9,02	5,50	5,13

Tabelle 9: Differenz zwischen maximalem Oberstempel- und Unterstempel-
druck in MPa

Gleichzeitig zeigt sich, dass mit ansteigendem Wirkstoffanteil in der Tablettiermasse die Druckdifferenz weiter abnimmt.

Um dies zu bestätigen, wurde zusätzlich die Reibungsarbeit bestimmt. Da die 2 mm und 3 mm Tabletten den Verläufen der 1,5 mm und 5 mm Tabletten entsprechen, sind in den Abbildungen 32 und 33 exemplarisch die Reibungsarbeiten der 1,5 mm Tabletten und der 5 mm Tabletten gegen ihre Verdichtungsgrade aufgetragen. Auf die graphische Darstellung der

Fehlerindikatoren wurde verzichtet, da diese aufgrund ihrer kleinen Werte in den Markierungssymbolen optisch nicht mehr erkennbar sind.

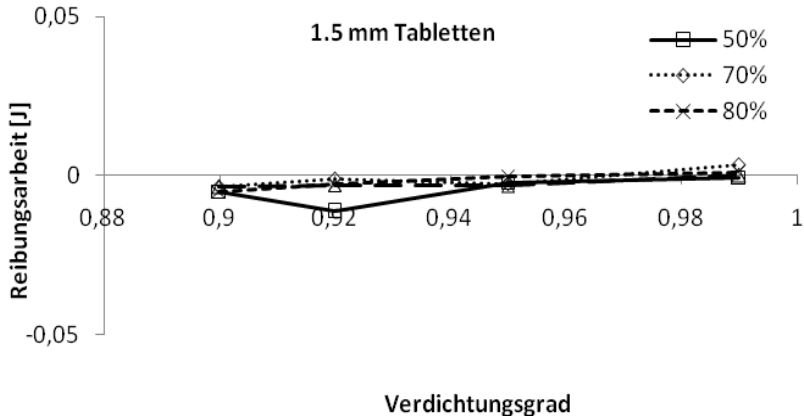


Abb.32: Reibungsarbeit der 1,5 mm Tabletten mit den verschiedenen Wirkstoffanteilen (n = 30)

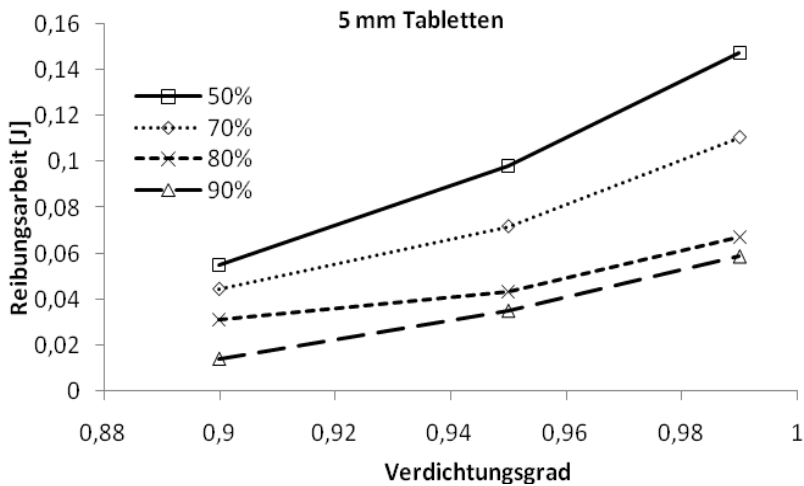


Abb.33: Reibungsarbeit der 5 mm Tabletten mit den verschiedenen Wirkstoffanteilen (n = 30)

Wie erwartet, weisen die Tabletten mit kleinem Durchmesser kaum Verluste durch Reibung an der Matrizenwand auf, erst bei den größeren Tabletten kommt es zu messbaren Verlusten.

4.1.3 Porositätsfunktion nach Heckel

Verdichtungsvorgänge mit unterschiedlichem Wirkstoffanteil

Die folgenden Abbildungen 35 bis 37 zeigen die Heckel plots für die Komprimierungen der verschiedenen Wirkstoffmischungen mit jeweils vier verschiedenen Stempeldurchmessern. Jeder Verlauf stellt eine Verdichtung dar, deren Grad der Verdichtung genau $0,95 \pm 0,001$ entspricht.

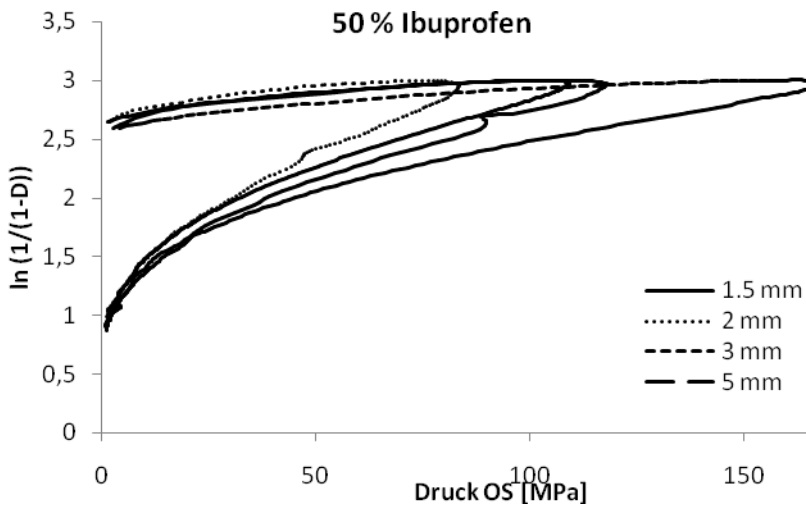


Abb.34: Verdichtungsvorgang nach Heckel einer 50 %igen Wirkstoffmischung zum Verdichtungsgrad 0,95 bei verschiedenen Tablettendurchmessern

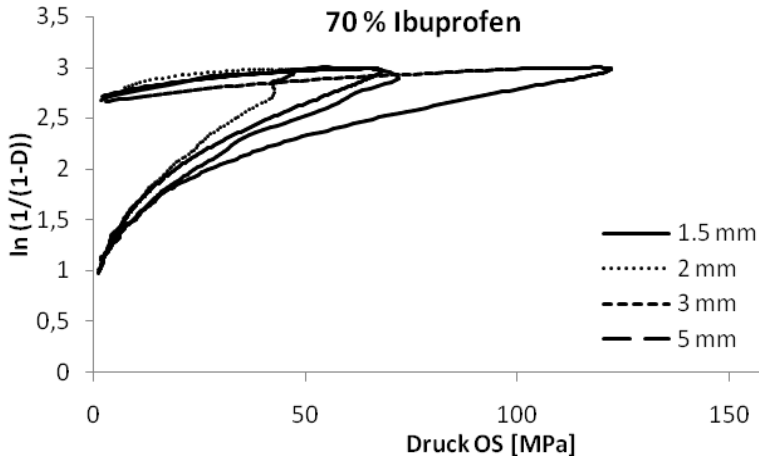
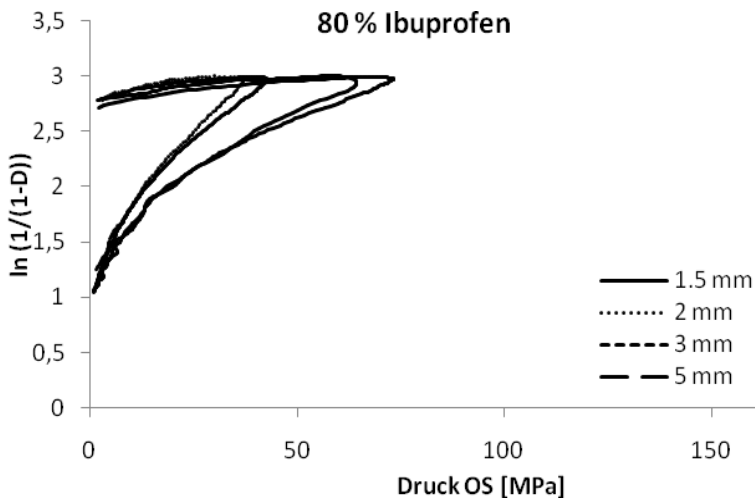


Abb.35: Verdichtungsverfahren nach Heckel einer 70 %igen Wirkstoffmischung zum Verdichtungsgrad 0,95 bei verschiedenen Tablettendurchmessern



Ab b.36: Verdichtungsverfahren nach Heckel einer 80 %igen Wirkstoffmischung zum Verdichtungsgrad 0,95 bei verschiedenen Tablettendurchmessern

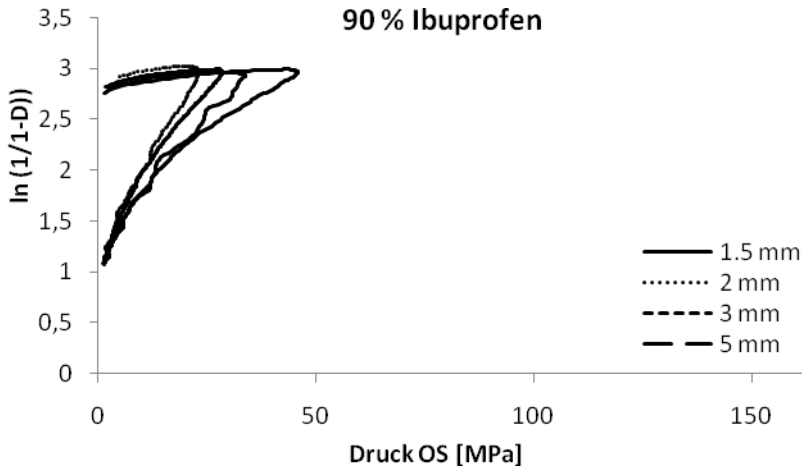


Abb.37: Verdichtungsvorgang nach Heckel einer 90 %igen Wirkstoffmischung zum Verdichtungsgrad 0,95 bei verschiedenen Tablettendurchmessern

Bei der Darstellung der Komprimierungsvorgänge mittels Heckel plots zeigt sich erneut, dass für die verschiedenen Tablettendurchmesser unterschiedliche maximale Drücke zur Erreichung des vorgegebenen Verdichtungsgrades notwendig sind. Unabhängig vom Ibuprofenanteil ähneln sich die Kurvenverläufe relativ stark. Dies ist auch zu erwarten, da die Darstellung des Heckel plots die Eigenschaften der verwendeten Mischung widerspiegelt. Eine Reihenfolge entsprechend der Stempeldurchmesser ist dabei nicht zu erkennen.

Zusätzlich ist deutlich zu erkennen, dass mit zunehmendem Wirkstoffanteil der maximale Druck um mehr als ein Drittel abnimmt. Diese Abnahme ist dabei unabhängig vom Tablettendurchmesser.

Betrachtet man die beiden folgenden Abbildungen 38 und 39, bestätigt sich, dass mit Hilfe der Heckel plots Rückschlüsse auf die Eigenschaften der Tablettiermischungen möglich sind. Trotz der unterschiedlichen Verdichtungsgrade liegen die Kurven identischer Tablettiermischungen bei gleichem Tablettendurchmesser fast exakt übereinander. Diese beiden Abbildungen sind exemplarisch und lassen sich für alle Wirkstoffanteil / Tablettendurchmesser-Kombinationen wiederholen.

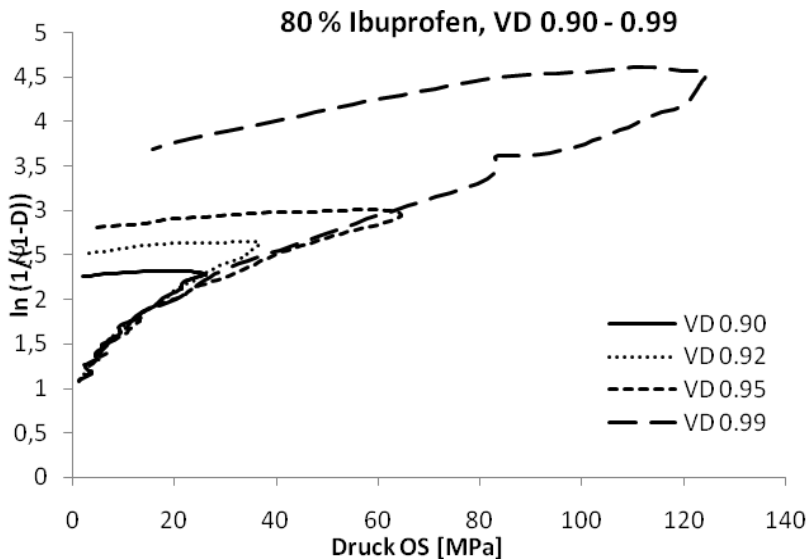


Abb.38: Heckel plots einer 80 %igen Wirkstoffmischung bei verschiedenen Verdichtungsgraden mit einem Tablettendurchmesser von 1,5 mm.

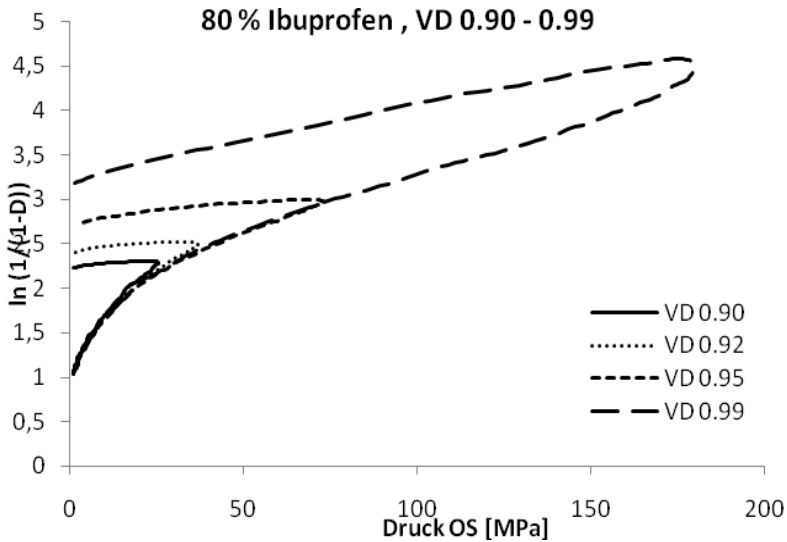


Abb.39: Heckel plots einer 80 %igen Wirkstoffmischung bei verschiedenen Verdichtungsgraden mit einem Tablettendurchmesser von 3 mm.

Wie in Kapitel 2.3.1.1 beschrieben, geht man beim Heckel plot davon aus, dass die Reduzierung der Porosität im Haufwerk während der Komprimierung einer Kinetik 1. Ordnung bezüglich des eingebrachten Druckes entspricht [16, 17]. Durch die halblogarithmische Auftragung des reziproken Wertes der Porosität gegen den Oberstempeldruck ergibt sich ein linearer Zusammenhang, der die plastische Verformung während der Komprimierung beschreibt. Dieser lineare Zusammenhang im ansteigenden Bereich des Heckel plots kann durch seine Steigung K , die als Kenngröße für den Widerstand des eingesetzten Haufwerks gegenüber der Verformung aufgefasst werden kann, beschrieben werden.

Bei den beiden oberen Darstellungen der Heckel plots wirken die Kurven geringer Verdichtungen stark gekrümmt und ohne einen linearen Bereich. Stellt man die Kurven aber einzeln dar (Abbildung 40) und legt zur optischen Verdeutlichung eine Linie in das Diagramm, wird erkennbar, dass auch die Kurven mit geringem Verdichtungsgrad in einen annähernd linearen Bereich übergehen. Es zeigt sich also, dass auch bei geringen Drücken zum Ende der Verdichtung hin eine plastische Verformung stattfindet und die Steigungen zur Auswertung herangezogen werden können.

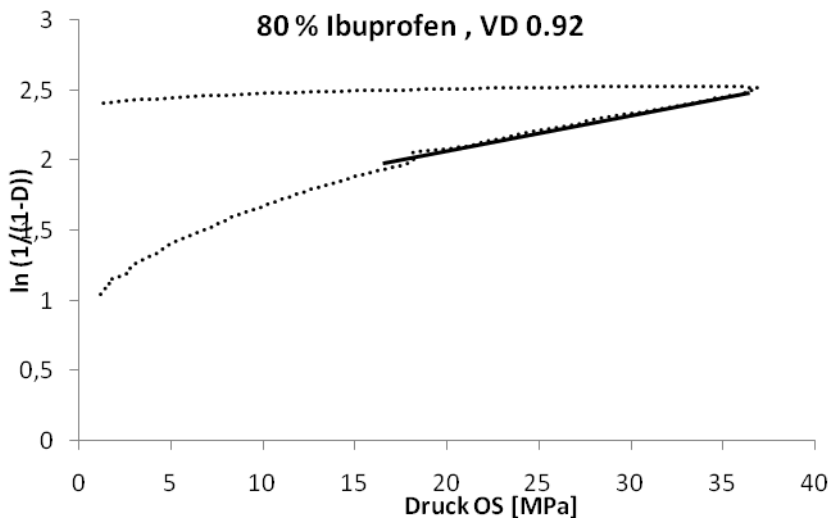


Abb.40: Heckel plot einer 80 %igen Wirkstoffmischung, Verdichtungsgrad 0,92, Tablettendurchmesser 3 mm.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Zur Auswertung der Steigung des linearen Bereiches wurden die einzelnen K-Werte von jeweils 30 Verdichtungen gemittelt. Die Abbildungen 41 und 42 stellen die gemittelten K-Werte für die verschiedenen Durchmesser bei gleichbleibendem Wirkstoffanteil in Abhängigkeit vom maximalen Oberstempeldruck dar. Beispielhaft sind die Mischungen mit dem kleinsten (50 %) und größten Ibuprofenanteil (90 %) ausgewählt worden.

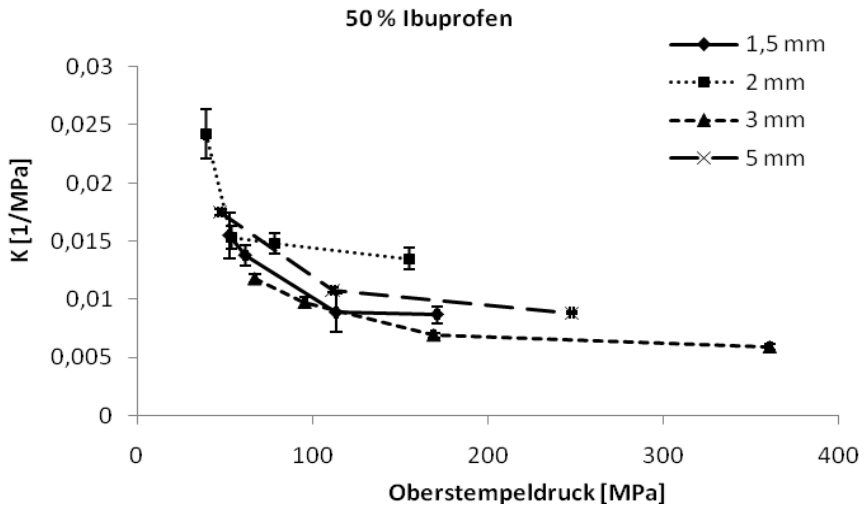


Abb.41: K-Werte aus den Heckel plots der 50 %igen Wirkstoffmischung gegen die max. Oberstempeldrücke, bei unterschiedlichen Tablettendurchmessern

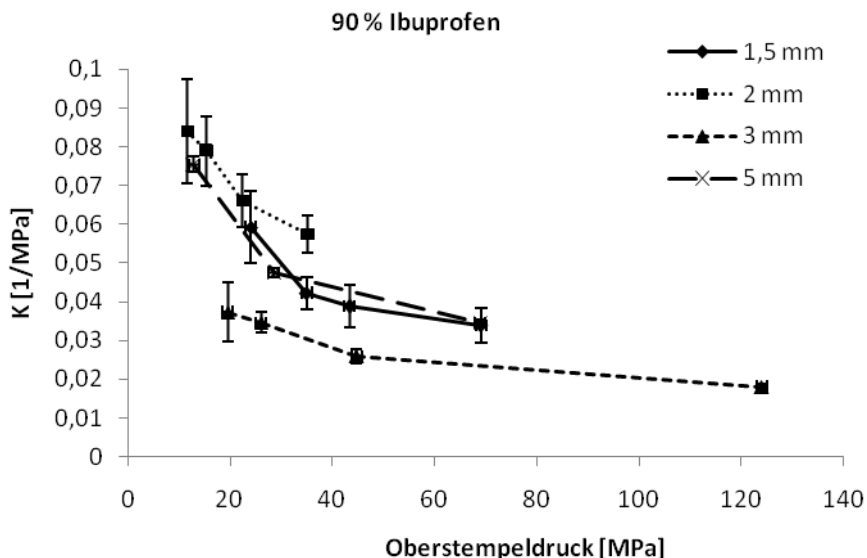


Abb.42: K-Werte aus den Heckel plots der 90 %igen Wirkstoffmischung gegen die max. Oberstempeldrücke, bei unterschiedlichen Tablettendurchmessern

Bei der Betrachtung der Kurven fällt besonders auf, dass bei den verwendeten Mischungen, unabhängig vom Wirkstoffanteil, die aufgetragenen Verläufe sehr ähnlich sind (gleiches gilt auch für die beiden nicht abgebildeten Wirkstoffmischungen 70 % und 80 %). Je niedriger der aufgewendete Oberstempeldruck, desto größer ist der errechnete K-Wert. Dieser nimmt anschließend mit steigendem Druck immer weiter ab, wobei die Abnahme einen exponentiellen Verlauf aufweist. Die Anfangsbereiche der Kurven, d.h. K-Werte bei niedrigem Oberstempeldruck, sind anscheinend unabhängig vom Tablettendurchmesser und nur vom aufgebrauchten Oberstempeldruck bestimmt.

Wenn tatsächlich ein exponentieller Zusammenhang zwischen Druck und K-Wert vorliegt, muss durch eine halblogarithmische Auftragung (in Bezug auf die Druck-Achse) der Graph in eine Gerade übergehen. Die beiden folgenden Abbildungen 43 und 44 zeigen die beiden oberen Graphen nach Logarithmieren (Logarithmus Naturales) des Oberstempeldruckes.

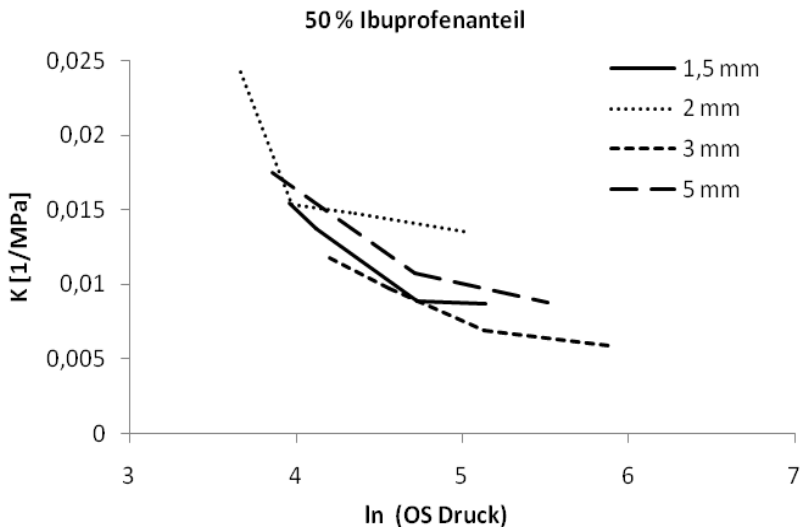


Abb.43: K-Werte aus den Heckel plots der 50 %igen Ibuprofenmischung aufgetragen gegen den logarithmierten maximalen Oberstempeldruck, bei unterschiedlichen Tablettendurchmessern

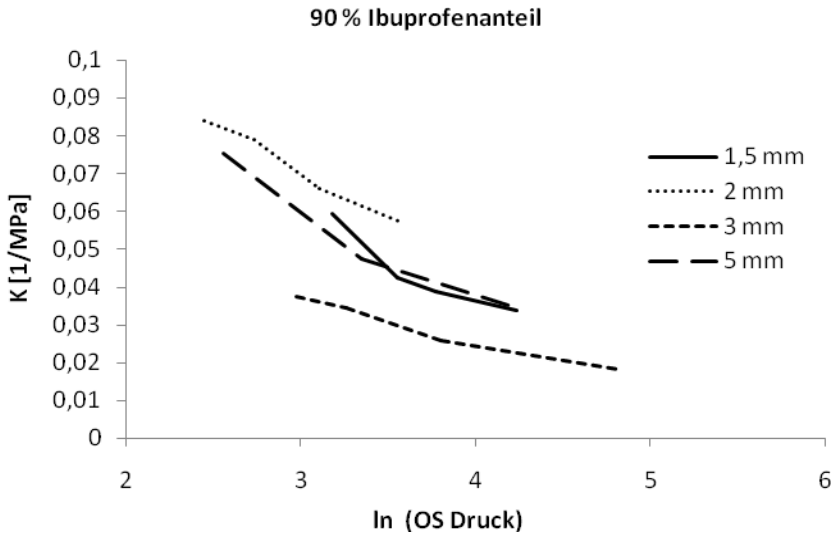


Abb.44: K-Werte aus den Heckel plots der 90 %igen Ibuprofenmischung gegen den logarithmierten maximalen Oberstempeldruck, bei unterschiedlichen Tablettendurchmessern

Wie in den beiden Abbildungen deutlich zu erkennen ist, ergeben sich durch das Logarithmieren keine Geraden, sondern Verläufe mit einem deutlichen Knick. Dieser Knick ist unabhängig vom Stempeldurchmesser bei allen Tablettiermischungen erkennbar und gibt einen möglichen Hinweis auf unterschiedliche, druckabhängige Verformungsprozesse während der Tablettierung.

Der Wert K ist, wie oben beschrieben, eine Größe für den Widerstand, der von der Tablettiermasse der Verdichtung entgegengestellt wird. Die Verläufe zeigen mit ansteigendem Druck eine Abnahme des Widerstandes, wobei diese Abnahme nach Überschreitung eines speziellen Druckes schlagartig geringer wird.

Dies kann als Hinweis gewertet werden, dass die Ibuprofenkristalle aufgrund ihrer prismenartigen Form durch überkreuzte Übereinanderlagerung und Verkeilung bei geringeren Drücken einen größeren Widerstand aufbringen, als die durch den ansteigenden Druck immer weiter zerstörten Ibuprofenkristalle, die aufgrund ihrer neuen Größe leichter einen Platzwechsel durchführen können und dabei dem aufgebrauchten Druck ausweichen. Dies ist solange möglich, bis die bei gegebenem Druck kleinste mögliche Partikelgröße erreicht ist, bei der aufgrund der Partikelgrößenverteilung kleine Partikel die Zwischenräume soweit gefüllt haben, dass der Zerkleinerungsvorgang reduziert wird, wodurch der Widerstand nicht mehr so stark abnehmen kann, wie bei den großen Ausgangskristallen.

Ordinatenabschnitt A

Der Ordinatenabschnitt A ist neben dem K-Wert ein weiterer Parameter der Heckelfunktion. Er ist eine Kenngröße für die Relativbewegung der Partikel im Haufwerk zu Beginn der Verdichtung bis zu dem Zeitpunkt, ab dem das Haufwerk durch Deformation in ein festes Komprimat übergeht. Durch Regression des linearen Bereichs des Heckel plots lässt sich der Ordinatenabschnitt A erhalten. A ist somit die Summe aus $\ln(1/1-D_0)$ und dem Wert B, der die Partikelbewegung und Neuorientierung zu Beginn der Verdichtung charakterisiert.

In den Abbildungen 45 bis 47 sind die Ordinatenabschnitte A gegen die maximalen Oberstempeldrücke für die Tablettiermischungen mit 50 %, 70 % und 90 % Ibuprofenanteil dargestellt ($n = 30$).

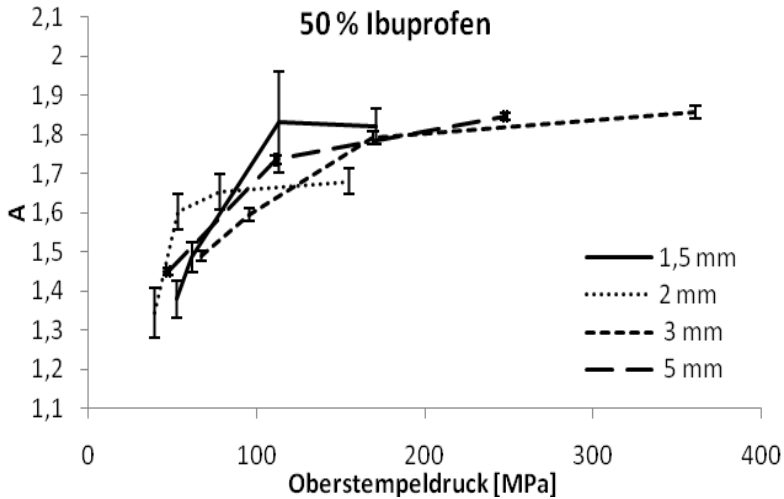


Abb.45.: A-Werte nach Heckel der 50 %igen Wirkstoffmischung gegen die max. Oberstempeldrücke, bei unterschiedlichen Tablettendurchmessern

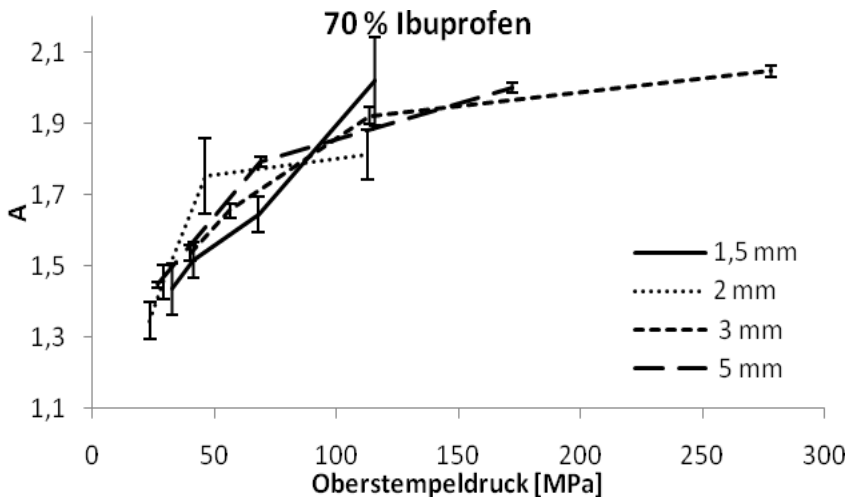


Abb.46: A-Werte nach Heckel der 70 %igen Wirkstoffmischung gegen die max. Oberstempeldrücke, bei unterschiedlichen Tablettendurchmessern

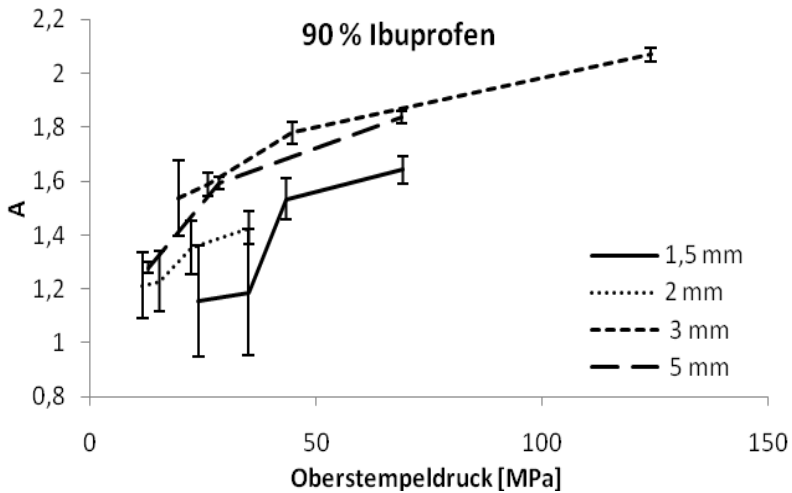


Abb.

47: A-Werte nach Heckel der 90 %igen Wirkstoffmischung gegen die max. Oberstempeldrücke, bei unterschiedlichen Tablettendurchmessern

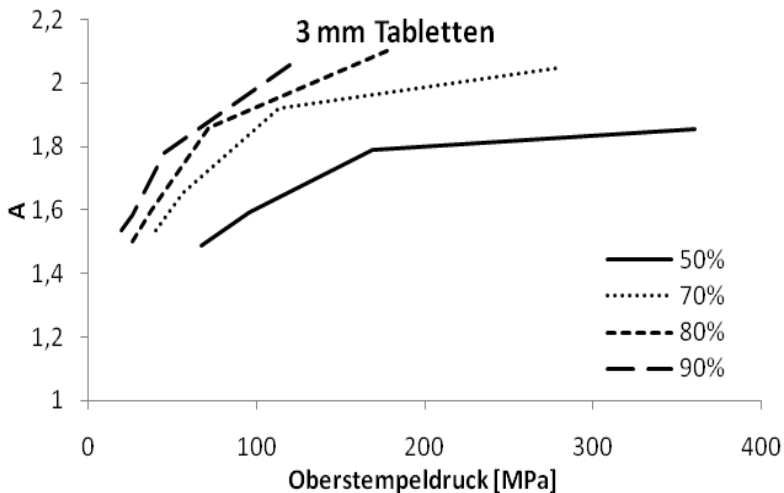


Abb.

48: A-Werte nach Heckel der Tabletten mit 3 mm Durchmessern gegen die max. Oberstempeldrücke, bei unterschiedlichen Wirkstoffmischungen

Es ist eindeutig zu erkennen, wie mit steigendem Druck die Werte für A ansteigen. Auch hier ist kein Unterschied zwischen den unterschiedlichen Tablettendurchmessern zu erkennen, sondern der Anstieg und Verlauf der Kurven werden durch die Eigenschaften der Tablettiermischungen bestimmt. Deutlich wird dies besonders bei Betrachtung der Abbildung 48, in der die unterschiedlichen Verläufe der verschiedenen Mischungen bei gleichem Tablettendurchmesser von 3 mm dargestellt sind.

Die Kurvenverläufe unterstützen die aufgrund der K-Werte aufgestellte Vermutung, dass die Ibuprofenkristalle einen Zerkleinerungsprozess erfahren. Bei allen vier Wirkstoffmischungen (80 % Ibuprofenanteil weist ungefähr denselben Kurvenverlauf auf, wie die Mischung mit 70 % Wirkstoffanteil) steigen die A-Werte nahezu exponentiell mit dem aufgewendeten Oberstempeldruck an. Das bedeutet, dass mit steigendem Druck ein verstärkter Platzwechsel der Partikel in der Mischung stattfindet. Da es sich aber jeweils um dieselbe Mischung handelt, müssen die Partikel zerkleinert werden, um diesen verstärkten Platzwechsel durchführen zu können. Gleichzeitig ist in den Verläufen zu erkennen, dass sich ab einem gewissen Druck der Wert A nur noch durch sehr hohe Oberstempeldrücke steigern lässt. Es kann daher vermutet werden, dass der Zerkleinerungsprozess aufgrund der erreichten, reduzierten Partikelgröße und dem daraus verringerten Anteil an Zwischenräumen zum Erliegen kommt.

Die in Abbildung 48 erkennbare Reihenfolge der Kurven in Abhängigkeit der Ibuprofenkonzentration ist ebenfalls ein Hinweis auf den Zerkleinerungsprozess. Je weniger Lactose und andere Hilfsstoffe anteilig auf die Ibuprofenkristalle kommen, d.h. bei steigendem Wirkstoffanteil, desto größer sind die gefundenen A-Werte. D.h. je größer die Anzahl an

Ibuprofenkristallen in der Mischung ist, die zerkleinert werden können, desto mehr Platzwechsel finden in der Mischung statt.

4.1.4 Modifizierte Weibullfunktion

Wie in Kapitel 2.3.1.2 beschrieben, erhält man bei der Auswertung der Druck / Zeit Verläufe einer Verdichtung nach Weibull die beiden Parameter β und γ .

Der Parameter β ist ein Maß für die Breite der Verdichtungskurve und beschreibt den Zeitpunkt, an dem das Druckmaximum in der normierten Kurve auftritt. Die folgende Abbildung 49 zeigt die Verläufe von fünf Weibull-Kurven, die entsprechend der Gleichung 5 berechnet wurden. Für β wurden Werte zwischen $\beta = 20$ und $\beta = 60$ ausgewählt, da die in den Versuchen erhaltenen β -Werte in diesem Bereich liegen (Tabelle 10). Der Parameter γ blieb mit $\gamma = 1,5$, der Parameter α mit $\alpha = 0,0$ bei allen fünf Kurven unverändert.

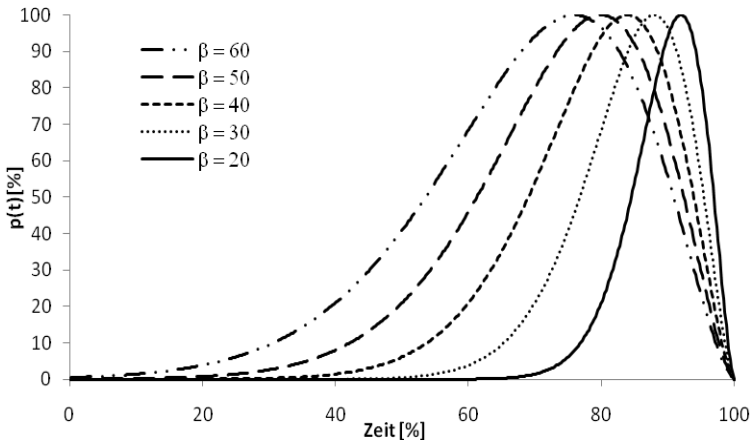


Abb.49: Weibull-Kurven mit konstanten Werten für $\gamma = 1,5$ und $\alpha = 0,0$ bei unterschiedlichen β -Werten

Durch diese Darstellung ist gut zu erkennen, dass mit steigendem β -Wert das Maximum früher eintritt und die Breite der Kurvenverläufe zunimmt. Bezogen auf den Verdichtungs Vorgang bedeutet das, dass mit steigendem β -Wert die Verdichtung bei gleichbleibendem Weg (identische Tablettendurchmesser und identische Ibuprofenmischung vorausgesetzt) früher einsetzt und mehr Zeit für die Verdichtung benötigt wird.

Betrachtet man die durch die Versuche erhaltenen β -Werte (Tabelle 10) wird dies bestätigt: höhere Verdichtungsgrade bei gleichbleibendem Tabletten-durchmesser, gleichbleibendem Oberstempelweg und identischer Ibuprofen-mischung können nur durch eine Erhöhung der Masse erzeugt werden. Dadurch kommt der Oberstempel früher in Kontakt mit der Tablettiermischung, der

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Druck am Oberstempel steigt früher an, der maximale Oberstempeldruck wird früher erreicht (bezogen auf die gesamte Zeit, die der Oberstempel bei

Tabletten- größe	Wirkstoffanteil in der Tablette				
	VD	50 %	70 %	80 %	90 %
1,5 mm	0,9	29,89 ± 1,63	25,89 ± 0,70	22,53 ± 1,56	19,72 ± 1,95
	0,92	39,44 ± 2,42	27,53 ± 1,46	24,76 ± 1,64	21,87 ± 2,04
	0,95	37,01 ± 0,94	40,34 ± 0,95	30,80 ± 1,94	24,22 ± 1,38
	0,99	44,62 ± 0,93	38,46 ± 1,71	35,87 ± 1,20	35,76 ± 3,01
2 mm	0,9	32,14 ± 0,95	26,88 ± 1,18	24,66 ± 1,56	22,34 ± 1,96
	0,92	33,75 ± 1,12	30,95 ± 1,80	26,36 ± 1,10	23,92 ± 1,36
	0,95	36,79 ± 0,57	33,77 ± 0,76	33,36 ± 1,96	27,24 ± 1,62
	0,99	43,58 ± 0,97	40,12 ± 1,03	34,10 ± 0,98	36,26 ± 2,82
3 mm	0,9	38,47 ± 0,75	31,74 ± 0,67	30,47 ± 1,04	30,09 ± 1,59
	0,92	41,08 ± 0,70	34,46 ± 0,90	31,61 ± 0,90	29,43 ± 1,00
	0,95	47,43 ± 0,47	41,87 ± 0,74	36,30 ± 0,88	32,31 ± 0,86
	0,99	58,84 ± 0,88	54,55 ± 0,89	47,36 ± 0,69	42,02 ± 0,83
5 mm	0,9	46,97 ± 0,54	41,28 ± 0,78	37,24 ± 0,89	33,93 ± 0,87
	0,95	55,11 ± 0,67	48,50 ± 0,57	42,99 ± 0,73	40,80 ± 0,68
	0,99	67,24 ± 0,56	60,01 ± 0,56	51,70 ± 0,83	46,09 ± 2,66

vorgegebenem Weg zurücklegt) und der β -Wert nimmt zu.

Tabelle 10: β -Werte nach mod. Weibull in Prozent und deren Standardabweichungen (n=30)

Was bei der Abbildung 49 nicht zu erkennen ist, ist der Einfluß des β -Wertes auf die Symmetrie der Kurven. Catrin Haaks hat in ihrer Arbeit [41] gezeigt,

dass der β -Wert ebenfalls einen Einfluß auf die Symmetrie der Kurven hat. Die in der folgenden Tabelle 11 aufgeführten Werte zeigen daher nur beispielhaft für die oben abgebildeten Kurvenverläufe (Abbildung 49) die Flächenanteile nach Erreichen des Maximums, bezogen auf die gesamte Fläche unter der Kurve.

Feste Größen	β -Werte nach mod. Weibull				
	20	30	40	50	60
$\gamma = 1,5$ $\alpha = 0,0$	36,742 %	36,758 %	36,763 %	36,768 %	36,805 %

Tabelle 11: Flächenanteil nach Erreichen des Druck-Maximums bezogen auf die Gesamtfläche unter der Kurve

Wenn auch nur in geringem Maße, so ist auch bei dem hier verwendeten Beispiel zu erkennen, dass mit steigendem β -Wert der Flächenanteil größer wird, d.h. die elastische Rückdehnung nimmt zu.

Die folgende Abbildung 50 zeigt die Verläufe von fünf Weibullkurven, bei denen der β -Wert konstant gehalten wurde, $\beta = 25$, und der γ -Wert an den Versuchsergebnissen orientiert variiert wurde. Der α -Wert entspricht bei allen Kurven wieder $\alpha = 0,0$.

Der Parameter γ beschreibt die Schiefe des Kurvenverlaufs bis zum Maximum und gibt dadurch Auskunft über die Größe und Art des Widerstandes des Haufwerks gegen die Verdichtung.

In der Abbildung 50 ist gut zu erkennen, dass mit steigendem γ -Wert die Symmetrie der Kurven zunimmt und die Kurven im aufsteigenden Ast somit steiler verlaufen. Der abfallende Kurvenast dagegen verändert sich kaum.

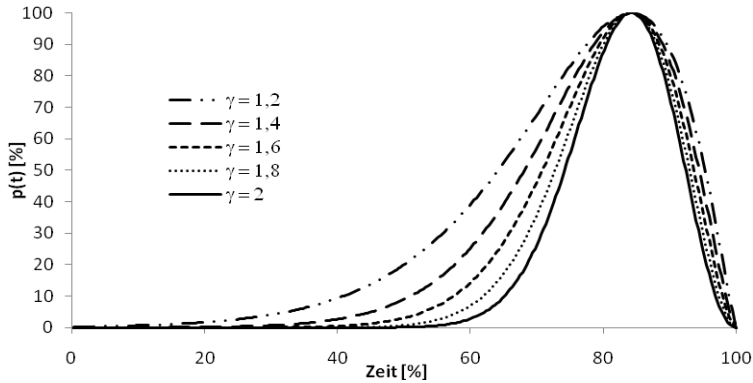


Abb.50:

Weibull-Kurven mit konstanten Werten für $\beta = 25$ und $\alpha = 0,0$ bei unterschiedlichen γ -Werten

Die aus den Versuchen erhaltenen und in Tabelle 13 aufgeführten γ -Werte zeigen, dass mit ansteigendem Verdichtungsgrad bei allen Tablettendurchmessern und Ibuprofenmischungen der γ -Wert ansteigt. D.h. der Widerstand des Haufwerks gegenüber der Verdichtung nimmt immer weiter zu und der elastische Anteil steigt an.

In Tabelle 12 ist dies am obigen Beispiel (Abbildung 50) gezeigt. Die Fläche unter dem absteigenden Ast bezogen auf die gesamte Fläche unter der Kurve nimmt immer weiter zu, d.h. der elastische Anteil steigt mit zunehmendem γ -Wert an.

Feste Größen	γ -Werte nach mod. Weibull				
	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0
$\beta = 25$ $\alpha = 0,0$	31,34 %	35,15 %	38,22 %	40,71 %	42,76 %

Tabelle 12: Flächenanteil nach Erreichen des Maximums bezogen auf die Gesamtfläche unter der Kurve

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Wirkstoffanteil in der Tablette									
Tablettengröße	VD	50 %		70 %		80 %		90 %	
1,5 mm	0,9	1,49	± 0,07	1,38	± 0,02	1,24	± 0,06	1,11	± 0,08
	0,92	1,88	± 0,09	1,44	± 0,06	1,33	± 0,07	1,21	± 0,09
	0,95	1,64	± 0,02	1,99	± 0,04	1,62	± 0,08	1,31	± 0,08
	0,99	1,80	± 0,01	1,73	± 0,06	1,67	± 0,03	1,82	± 0,18
2 mm	0,9	1,44	± 0,03	1,27	± 0,04	1,17	± 0,06	1,10	± 0,06
	0,92	1,45	± 0,03	1,43	± 0,08	1,24	± 0,04	1,15	± 0,04
	0,95	1,53	± 0,02	1,49	± 0,03	1,54	± 0,09	1,29	± 0,06
	0,99	1,64	± 0,02	1,67	± 0,03	1,51	± 0,03	1,65	± 0,12
3 mm	0,9	1,42	± 0,02	1,27	± 0,01	1,21	± 0,03	1,21	± 0,10
	0,92	1,49	± 0,02	1,37	± 0,03	1,26	± 0,02	1,18	± 0,03
	0,95	1,63	± 0,01	1,57	± 0,02	1,44	± 0,02	1,31	± 0,03
	0,99	1,80	± 0,01	1,79	± 0,02	1,70	± 0,01	1,63	± 0,02
5 mm	0,9	1,36	± 0,01	1,23	± 0,01	1,13	± 0,01	1,07	± 0,02
	0,95	1,55	± 0,01	1,46	± 0,01	1,33	± 0,01	1,25	± 0,01
	0,99	1,77	± 0,01	1,73	± 0,01	1,60	± 0,02	1,47	± 0,08

Tabelle 13: γ -Werte und deren Standardabweichungen (n=30)

Die Abbildung (51) zeigt die von Haaks [13] eingeführte Darstellung der Weibullparameter, ohne Unterstellung eines funktionellen Zusammenhangs. Die folgenden Abbildungen (52-55) zeigen die β/γ – Diagramm der verschiedenen Ibuprofenmischungen bei zunehmendem Verdichtungsgrad aber gleichbleibendem Tablettendurchmesser.

Vereinfacht dargestellt, lassen sich die Verläufe von β/γ – Diagramm und somit die Eigenschaften von Haufwerksmischungen wie folgt bewerten:

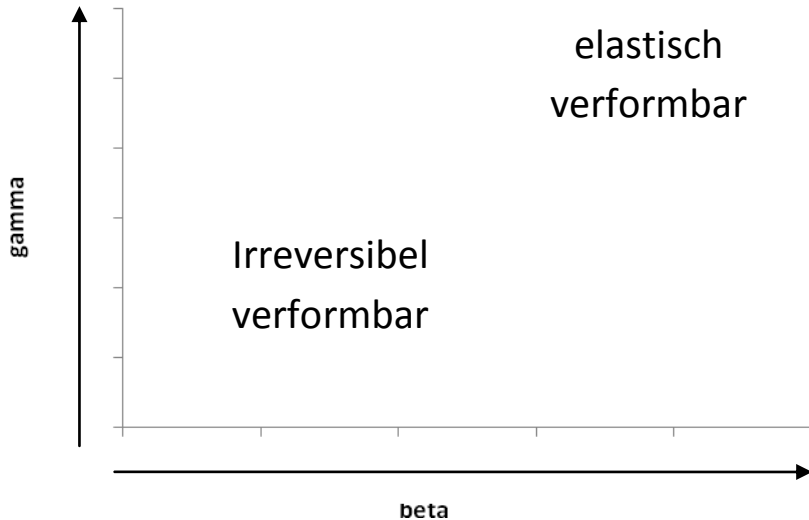
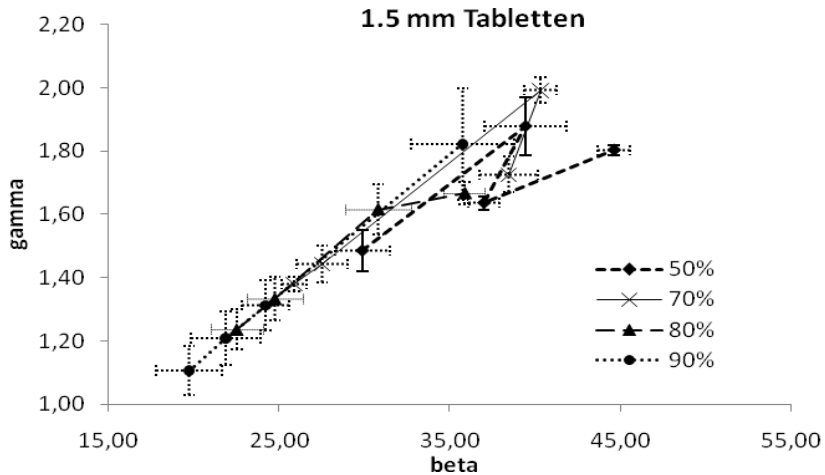


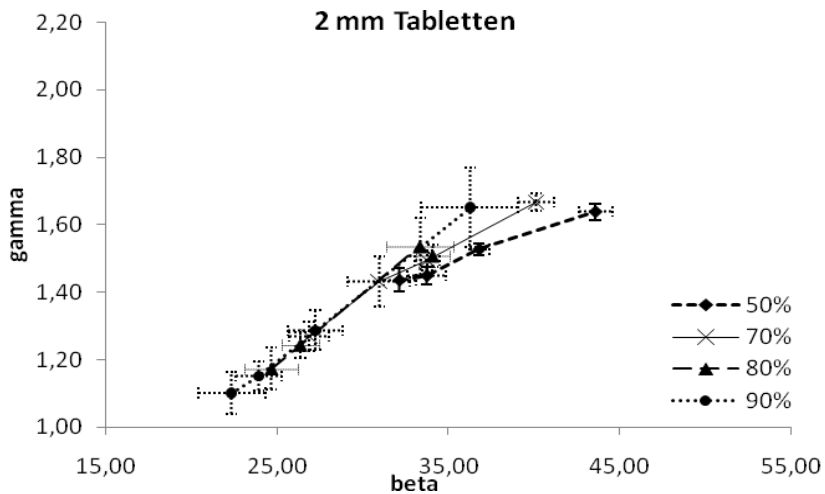
Abb.51: Schematische Auswertung eines β/γ – Diagramms

Bei allen Tablettendurchmessern ist gut zu erkennen, dass mit steigendem Verdichtungsgrad die elastische Verformung immer mehr zunimmt. Dies ist auch zu erwarten, da wie oben beschrieben mit zunehmender Verdichtung der Druckanstieg schneller einsetzt, das Druckmaximum früher erreicht wird und somit die restliche Energie, die durch den Weg des Oberstempels vorgegeben ist, nur noch in elastische Verformung umgesetzt werden kann (Sinterung oder Verformung von Stempel und Maschine ausgeschlossen).

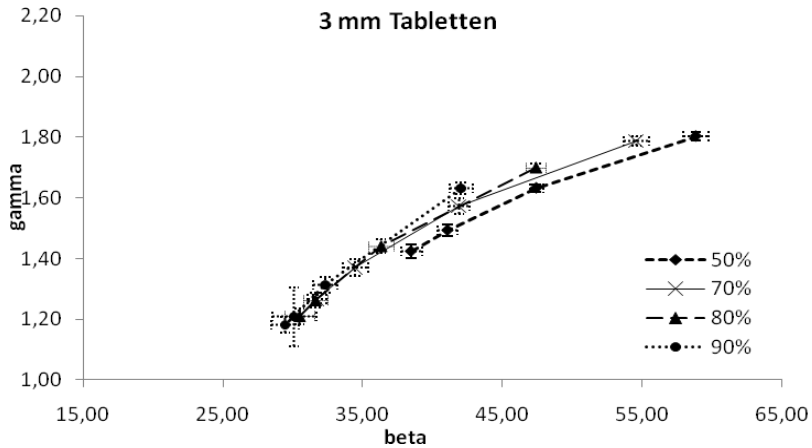
Der bei hohen β – Werten abflachende Verlauf lässt sich wie folgt erklären: Wie in Kapitel 3.1.3 beschrieben, kann Ibuprofen den durch den Oberstempel aufgebrachten Druck durch Bruch seiner Kristalle ausweichen, d.h. die irreversible Verformung überwiegt zunächst. Reicht die Anzahl an Kristallen nicht mehr aus bzw. wenn der größte Teil zerkleinert wurde und Platzwechsel kaum noch möglich sind, nimmt die elastische Verformung zu. D.h. mit zunehmendem Druck steigen die β -Werte zwar weiter an, der Widerstand vom Haufwerk, ausgedrückt durch die γ -Werte, nähert sich aber einem Grenzwert und kann nur noch durch extreme Druckerhöhungen größer werden. Es kommt somit zu einem abflachenden Verlauf der β/γ –Diagramme. Hierdurch lässt sich auch die Differenzierung der verschiedenen Ibuprofenkonzentrationen erklären. Je mehr Ibuprofenkristalle vorhanden sind, desto höher liegt der Grenzwert für den Widerstand und desto später kommt es zu einem Abflachen des Verlaufs. Der Grund, warum bei den 1,5 mm und 2 mm Tabletten der Unterschied nicht so offensichtlich ist wie bei den 3 mm und 5 mm Tabletten, liegt darin, dass erst bei Verdichtungen mit β -Werten oberhalb von 35 diese Unterschiede erkennbar werden. Die aufgewendeten Drücke bei den kleinen Tabletten sind nicht groß genug, um diesen Wert bei allen Verdichtungsgraden zu überschreiten.



bb.52: β/γ – Diagramm der Tabletten mit 1,5 mm Durchmesser bei den vorgegebenen Verdichtungsgraden, von den unterschiedlichen Wirkstoffmischungen

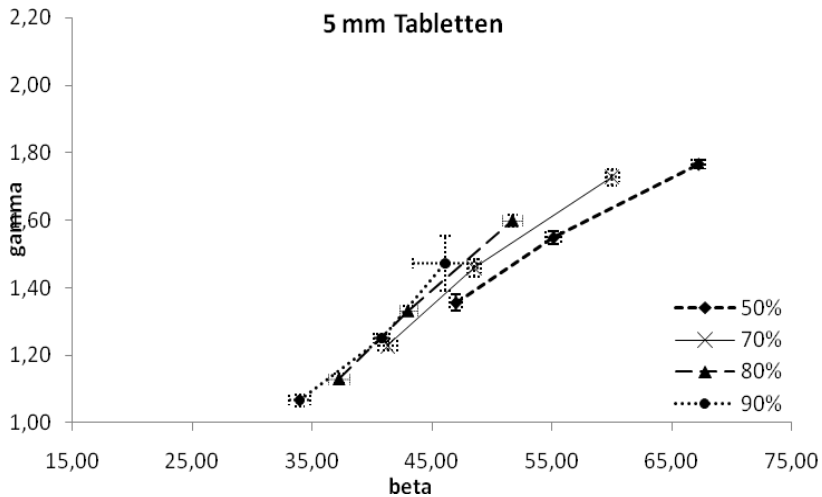


bb.53: β/γ – Diagramm der Tabletten mit 2 mm Durchmesser bei den vorgegebenen Verdichtungsgraden, von den unterschiedlichen Wirkstoffmischungen



Ab

b.54: β/γ – Diagramm der Tabletten mit 3 mm Durchmesser bei den vorgegebenen Verdichtungsgraden, von den unterschiedlichen Wirkstoffmischungen



A

bb.55: β/γ – Diagramm der Tabletten mit 5 mm Durchmesser bei den vorgegebenen Verdichtungsgraden, von den unterschiedlichen Wirkstoffmischungen

4.2 Mechanische Eigenschaften

4.2.1 Elastische Rückdehnung

4.2.1.1 Verdichtungsgrad nach sofortiger elastischer Rückdehnung

Aufgrund der elastischen Eigenschaften des Ibuprofens und der eingesetzten Hilfsstoffe kommt es nach dem Durchschreiten des Druckmaximums schon in der Matrice zu einer Rückdehnung der Tabletten.

In den folgenden Abbildungen 56 - 59 sind die maximalen Oberstempeldrücke gegen die Verdichtungsgrade, resultierend aus der Tablettengröße am Abhebepunkt des Oberstempels, aufgetragen. Im Unterschied zu den oberen Abbildungen 21 - 24 der noch nicht rückgedehnten Tabletten, wurde der Maßstab der y-Achsen an die je Wirkstoffmischung maximal erreichten Oberstempeldrücke angepasst.

Die Graphen zeigen deutlich, wie stark nach Druckentlastung die Verdichtungsgrade aufgrund der Rückdehnung der Tabletten abnehmen. Die bei maximalem Druck erreichten Verdichtungen von 0,9, 0,92, 0,95 und 0,99 werden nach Druckentlastung zum Teil um bis zu 7 % reduziert (Tabelle 14).

Genau wie in den Abbildungen 21 - 24 weisen die Graphen mit zunehmendem Verdichtungsgrad einen Anstieg des maximalen Oberstempeldruckes auf. Der Anstieg zu den höheren Verdichtungsgraden ist jetzt noch stärker ausgeprägt, als bei den oberen Darstellungen mit Verdichtungsgraden beim maximalen Oberstempeldruck.

Es zeigt sich, dass die 1,5 mm und 2 mm Tabletten besonders bei höherer Verdichtung weniger Druck benötigen als die 3 mm und 5 mm Tabletten und dabei gleichzeitig eine höhere Dichte behalten.

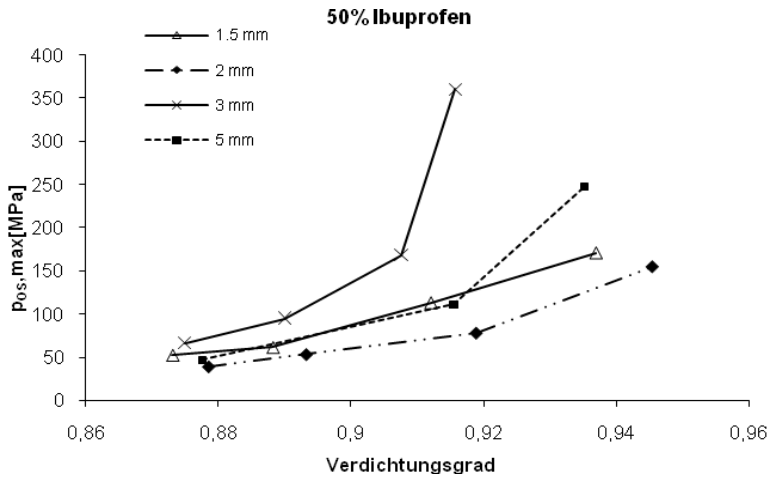


Abb.56: Maximaler Oberstempeldruck, $p_{os,max}$, gegen den resultierenden Verdichtungsgrad am Abhebepunkt des Oberstempels, 50 % Ibuprofenanteil und verschiedene Tablettendurchmessern

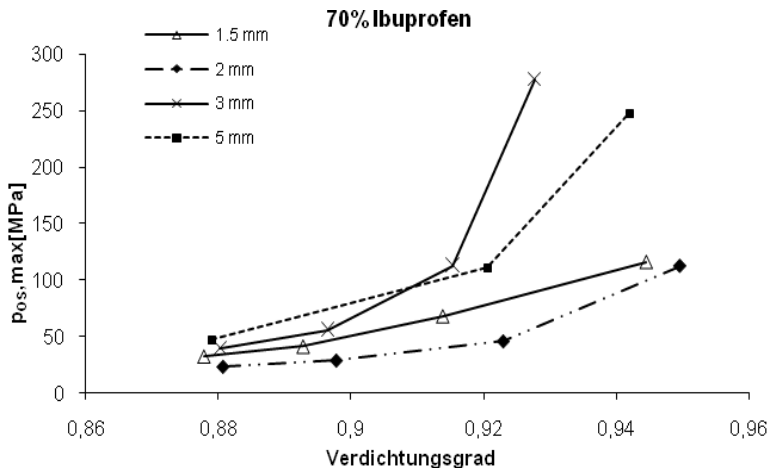


Abb.

57: Maximaler Oberstempeldruck, $p_{os,max}$, gegen den resultierenden Verdichtungsgrad am Abhebepunkt des Oberstempels, 70 % Ibuprofenanteil und verschiedene Tablettendurchmessern

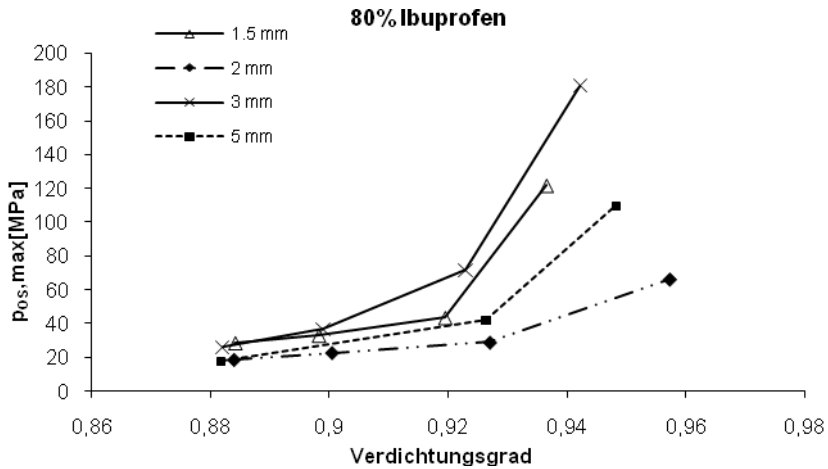


Abb.58: Maximaler Oberstempeldruck, $p_{os,max}$, gegen den resultierenden Verdichtungsgrad am Abhebe- punkt des Oberstempels, 80 % Ibuprofenanteil und verschiedene Tablettendurchmessern

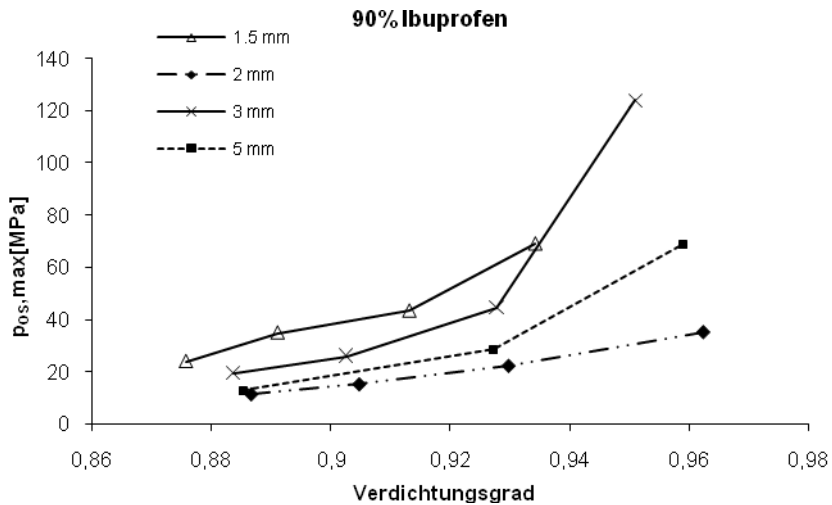


Abb.59: Maximaler Oberstempeldruck, $p_{os,max}$, gegen den resultierenden Verdichtungsgrad am Abhebe- punkt des Oberstempels, 90 % Ibuprofenanteil und verschiedene Tablettendurchmessern

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Tablettengröße	VD	Wirkstoffanteil in der Tablette			
		50 %	70 %	80 %	90 %
1,5 mm	0,9	2,99	2,46	1,76	2,70
	0,92	3,45	2,96	2,36	3,15
	0,95	3,99	3,81	3,21	3,88
	0,99	5,35	4,59	5,40	5,64
2 mm	0,9	2,38	2,14	1,79	1,48
	0,92	2,90	2,41	2,12	1,66
	0,95	3,27	2,84	2,41	2,13
	0,99	4,50	4,07	3,29	2,79
3 mm	0,9	2,78	2,19	2,00	1,81
	0,92	3,26	2,55	2,29	1,90
	0,95	4,47	3,64	2,85	2,35
	0,99	7,50	6,29	4,82	3,94
5 mm	0,9	2,49	2,33	2,01	1,64
	0,95	3,63	3,09	2,48	2,40
	0,99	5,54	4,85	4,21	3,13

Tabelle 14: Prozentuale Abnahme der Verdichtungsgrade bis zum Abhebepunkt, ausgehend vom Verdichtungsgrad VD beim maximalen Oberstempeldruck

Da das Ausmaß der elastischen Rückdehnung abhängig vom aufgebrauchten Druck ist, ist in den Abbildungen 60 - 63 die jeweilige Rückdehnung der Tabletten gegen den maximalen Oberstempeldruck aufgetragen.

Diese Darstellung zeigt den linearen Zusammenhang zwischen Druck und Rückdehnung, wie er entsprechend dem Hookeschen Gesetz zu erwarten war.

Besonders wird aber durch diese Darstellung bestätigt, dass die von Lennartz [28] vermutete Eigenschaft von Minitabletten, eine stärker ausgeprägte Rückdehnung aufzuweisen, richtig ist. Bei allen vier Wirkstoffkonzentrationen liegen die Graphen der 1,5 mm und 2 mm Tabletten oberhalb der 3 mm und 5 mm Tabletten.

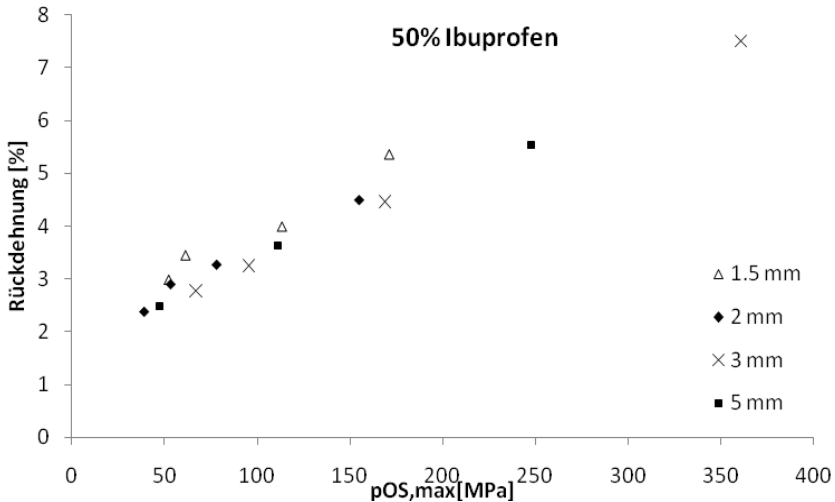


Abb.60: Elastische Rückdehnung in Prozent gegen den aufgetragenen Druck, bei der 50 %igen Wirkstoffmischung und verschiedenen Tablettendurchmessern

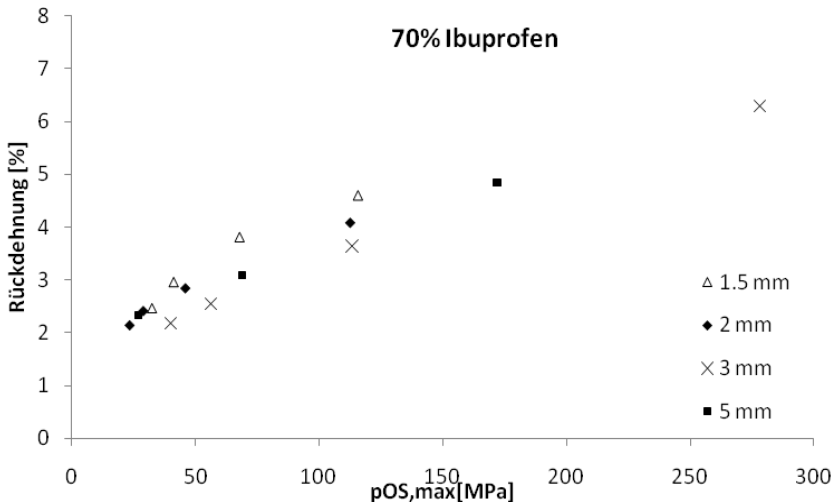


Abb.61: Elastische Rückdehnung in Prozent gegen den aufgetragten Druck, bei der 70 %igen Wirkstoffmischung und verschiedenen Tablettendurchmessern

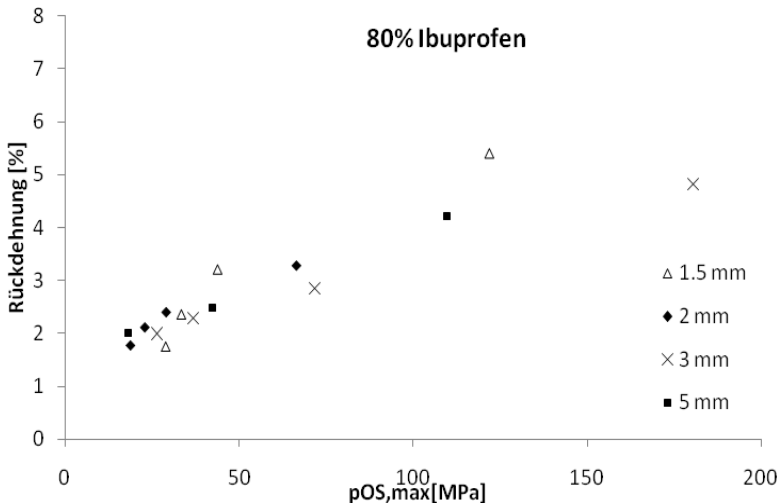


Abb.

62: Elastische Rückdehnung in Prozent gegen den aufgetragten Druck, bei der 80 %igen Wirkstoffmischung und verschiedenen Tablettendurchmessern

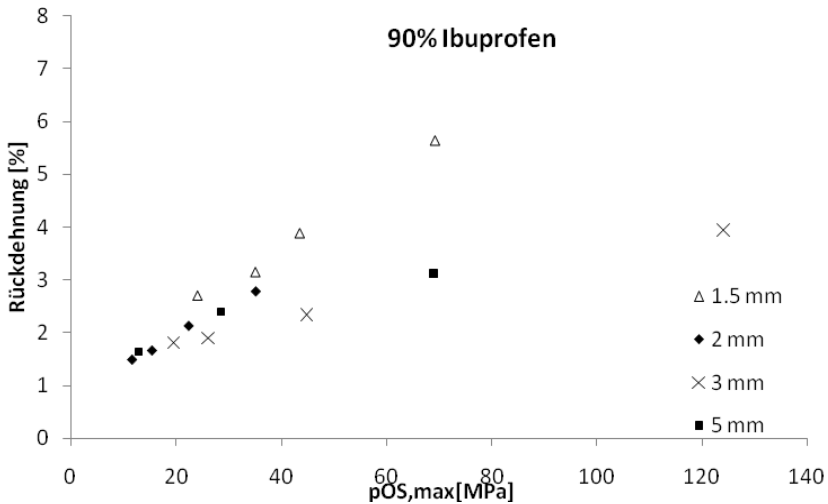


Abb.63: Elastische Rückdehnung in Prozent gegen den aufgetragenen Druck, bei der 90 %igen Wirkstoffmischung und verschiedenen Tablettendurchmessern

4.2.1.2 Rückdehnung nach 24 Stunden und nach einer Woche

Neben der sofortigen elastischen Rückdehnung wurde mit Hilfe der Messuhr Digimatic {28} die Rückdehnung von jeweils fünf Tabletten jeder Kombination aus Größe, Verdichtungsgrad und Wirkstoffanteil bestimmt und ausgewertet. Jede Tablette wurde dreifach vermessen.

Die mit Hilfe dieser Messung erhaltenen Werte lagen sowohl bei der Vermessung nach 24 Stunden als auch nach einer Woche alle unter einem Prozent. Beispielfhaft sind in Tabelle 15 die Werte für die 2 mm Tabletten angegeben.

Wirkstoffanteil		50 %		70 %		80 %		90 %	
Zeit		24 h	1 W	24 h	1 W	24 h	1 W	24 h	1 W
VD	0,9	0,09	0,23	0,97	0,48	-0,44	-0,48	0,45	0,57
	0,92	0,32	0,56	0,01	0,04	0,12	0,28	-0,26	0,34
	0,95	-0,09	0,01	0,11	0,02	-0,13	-0,25	-0,30	0,24
	0,99	0,39	0,15	0,33	0,38	0,05	0,22	0,45	0,24

Tabelle 15: Veränderung der Verdichtungsgrade in Prozent, der 2 mm Tabletten nach 24 Stunden und einer Woche

Eine Tendenz bzw. ein Rückschluss auf eine mögliche weitere Rückdehnung außerhalb der Matrize lässt sich mit den so erhaltenen Werten nicht ziehen. Die Bestimmung mit Hilfe der Messuhr weist durch die problematische Ausrichtung der Tablette unterhalb des Messkopfes bzw. auf dem Messtisch eine große Ungenauigkeit auf. Durch die Mehrfachvermessung wurde versucht diese Ungenauigkeit zu relativieren. Die erhaltenen Werte sind aber so klein, dass diese als Messungenauigkeit anzusehen sind und davon ausgegangen werden kann, dass nach Ausstoß der Tablette aus der Matrize der größte Teil der Rückdehnung stattgefunden hat.

4.2.2 Deckelneigung

Die folgende Tabelle 16 gibt die Auswertung der Deckelneigung während der Druckfestigkeitstestung wieder.

dØ	WS [%]	Verdichtungsgrade			
		0,9	0,92	0,95	0,99
1.5mm	50	--	0	0	0
	70	--	--	0	0
	80	--	--	--	2
	90	--	--	--	0
2mm	50	0	2	2	2
	70	--	0	0	4
	80	--	0	0	2
	90	--	--	--	4
3mm	50	0	1	5	84
	70	0	1	1	27
	80	0	0	3	14
	90	0	0	0	14
5mm	50	6		0	100
	70	0		0	81
	80	0		0	79
	90	0		0	1

Tabelle 16: Deckelneigung für verschiedene Tablettendurchmesser (dØ) unterschiedliche Ibuprofenanteile (WS) und verschiedenen Verdichtungsgraden

Es zeigt sich, dass die Deckelneigung mit steigendem Verdichtungsgrad zunimmt. Dies war auch zu erwarten, da Tabletten mit höherer Verdichtung aufgrund des höheren Verdichtungsdrucks stärker zum Deckeln neigen.

Gleichzeitig zeigt sich, dass mit zunehmendem Wirkstoffanteil die Deckelneigung abnimmt. Auch dies war zu erwarten, da durch den steigenden Wirkstoffanteil die Tabletten an Festigkeit verlieren und immer weicher werden.

Die Tendenz, dass mit abnehmendem Tablettendurchmesser auch die Deckelneigung abnimmt, liegt vermutlich ebenfalls an der abnehmenden Festigkeit der Tabletten mit kleinerem Durchmesser, bedingt durch die geringeren Drücke die zur Erzielung der vorgegebenen Verdichtungsgrade notwendig sind.

4.2.3 Relative tensile strength

Ergebnisse der Untersuchungen mittels Texture Analyser

Mit Hilfe des Texture Analysers {19} wurde die notwendige Kraft bestimmt, die bei diametraler Einwirkung benötigt wurde, um die untersuchten Tabletten zu zerbrechen.

Die beiden folgenden Abbildungen 64 und 65 zeigen exemplarisch diese Bruchkräfte für Tabletten mit 1,5 mm und 3 mm Durchmesser, aufgetragen gegen den maximalen Oberstempeldruck. Alle Graphen zeigen einen Anstieg der Kraft in Abhängigkeit vom maximalen Oberstempeldruck.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

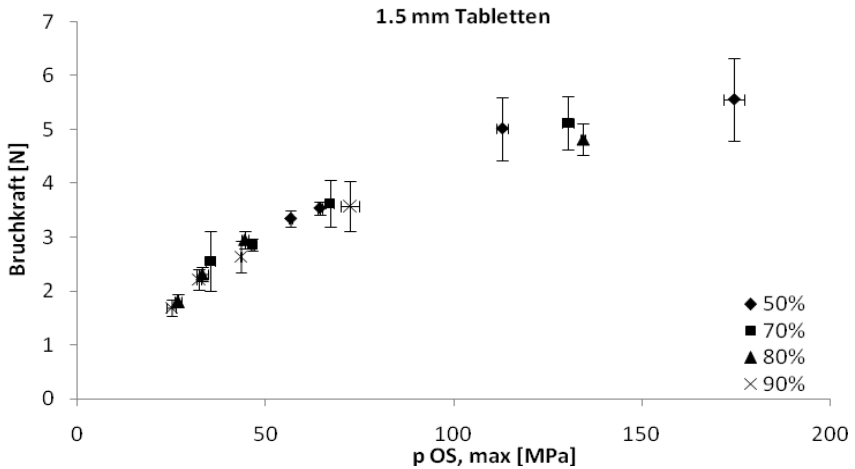


Abb.64: Notwendige Kraft bis zum Bruch der 1.5 mm Tabletten mit unterschiedlichem Ibuprofenanteil, in Abhängigkeit vom max. Oberstempeldruck $p_{OS,max}$ (n=24).

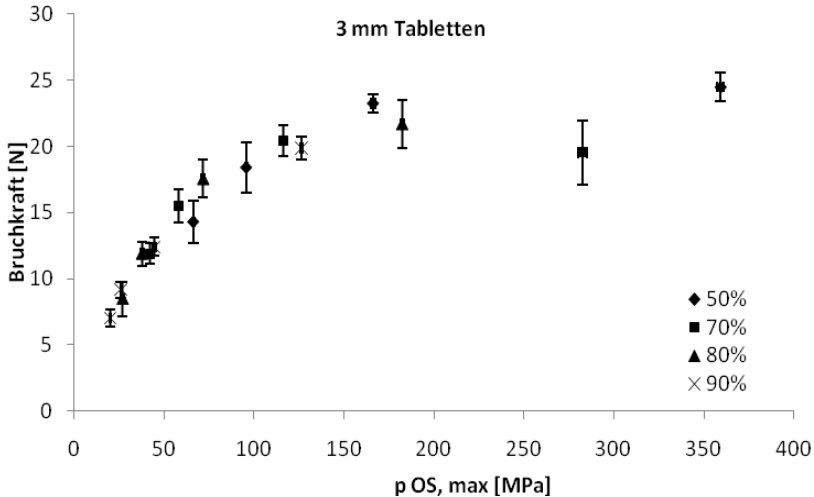


Abb.65: Notwendige Kraft bis zum Bruch der 3 mm Tabletten mit unterschiedlichem Ibuprofenanteil, in Abhängigkeit vom max. Oberstempeldruck $p_{OS,max}$ (n=24).

Wie im Kapitel 2.4 beschrieben, ist die Bestimmung der Druckfestigkeit eine Konventionsmethode, die einen direkten Vergleich von Tabletten mit verschiedenen Durchmessern nicht zulässt. Aus diesem Grund wurden für sämtlich gemessene Kräfte die zugehörigen Werte für die tensile strength berechnet.

Die folgenden Abbildungen 66 - 67 zeigen die nach Gleichung 9 bestimmten Werte für die relative tensile strength, aufgetragen gegen den maximalen Oberstempeldruck, der zur Verdichtung der Tabletten aufgewendet wurde.

Alle Graphen zeigen einen Anstieg der relativen tensile strength mit steigendem maximalem Oberstempeldruck. Jedoch ist auch bei dieser Darstellung, genauso wie bei der reinen Betrachtung der Bruchkräfte (Abbildungen 57 und 58), ein exponentieller Verlauf der Graphen deutlich erkennbar. Daraus lässt sich schließen, dass bei den verwendeten Tablettiermischungen ein Grenzwert für die Festigkeit der Tabletten erreicht wird, ab dem der Widerstand der Tabletten gegen die aufgebrachte Kraft durch Erhöhung des maximalen Oberstempeldruck nicht mehr gesteigert werden kann.

Bei den Tabletten mit 1.5 mm und 2 mm Durchmesser (Abbildungen 59 und 60) wird bei einem Verdichtungsgrad von 0,99 (jeweils größter max. Oberstempeldruck) noch kein Grenzwert erreicht. Eine weitere Erhöhung des Oberstempeldruckes um den Grenzwert zu bestimmen, würde die Stempel zu stark belasten und zum Bruch der Stempel führen. Dennoch kann man auch hier von einem Grenzwert ausgehen, der vermutlich ab Drücken oberhalb 150 MPa erreicht wird. Wieweit die Werte für die tensile strength der verschiedenen Ibuprofenkonzentrationen dabei auseinanderliegen würden, lässt sich leider nicht abschätzen.

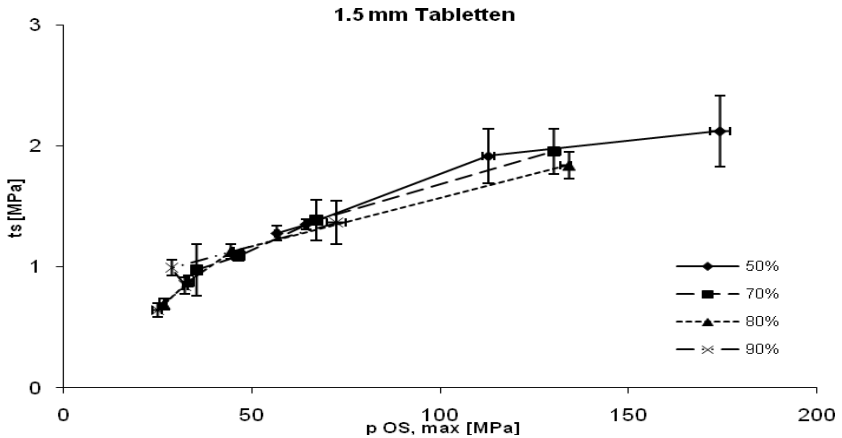


Abb.66: Festigkeits/Druck Profil 1.5 mm Tabletten mit unterschiedlichem Ibuprofenanteil. Relative tensile strength, t_s , in Abhängigkeit vom max. Oberstempeldruck $p_{OS, max}$ (n=24).

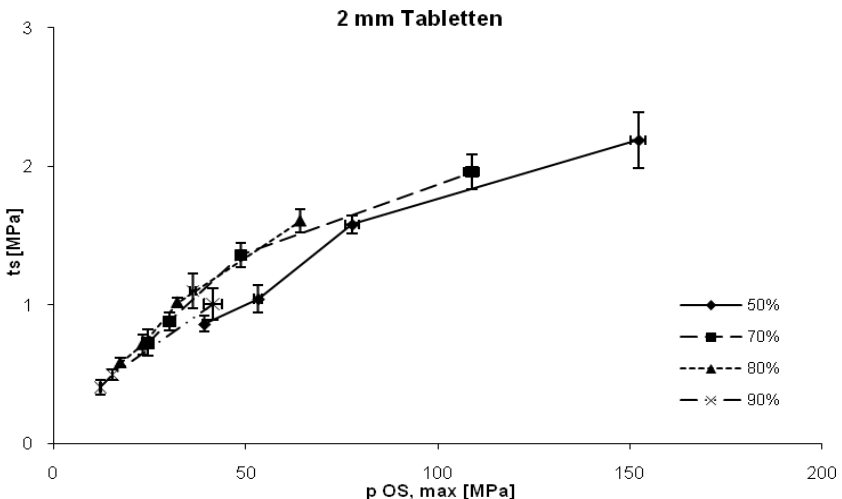


Abb.67: Festigkeits/Druck Profil 2 mm Tabletten mit unterschiedlichem Ibuprofenanteil. Relative tensile strength, t_s , in Abhängigkeit vom max. Oberstempeldruck $p_{OS, max}$ (n=24).

Bei den Tabletten mit 3 mm und 5 mm Durchmesser ist deutlich erkennbar, dass Grenzwerte erreicht werden. Tabletten mit 3 mm Durchmesser zeigen bei Ibuprofenanteilen zwischen 50 % und 80 % und Oberstempeldrücken oberhalb von 150 MPa deutlich Grenzwerte in der tensile strength. Bei den Tabletten mit 90 % Ibuprofenanteil sind selbst bei einem Verdichtungsgrad von 0,99 die notwendigen Oberstempeldrücke zu gering um einen Grenzwert zu erkennen bzw. zu erreichen. Die Tabletten mit 5 mm Durchmesser weisen bei allen Ibuprofenanteilen deutliche Grenzwerte auf. Wobei hier der notwendige maximale Oberstempeldruck zur Erreichung des Grenzwertes deutlich geringer ist, als bei den kleineren Tabletten.

Auffällig ist desweiteren, dass bei den Tabletten mit 1,5 mm und 2 mm Durchmessern (Abbildungen 66 und 67) keine signifikanten Unterschiede in den Graphen mit den verschiedenen Ibuprofenkonzentrationen zu erkennen sind. Mit zunehmendem Ibuprofengehalt könnte man eine Abnahme der tensile strength erwarten. Dieses ist aber interessanterweise erst bei Tabletten mit 3 mm und 5 mm Durchmesser (Abbildungen 68 und 69) visuell erkennbar. Wobei die Abnahme erst nach Erreichen des jeweiligen Grenzwertes sichtbar wird.

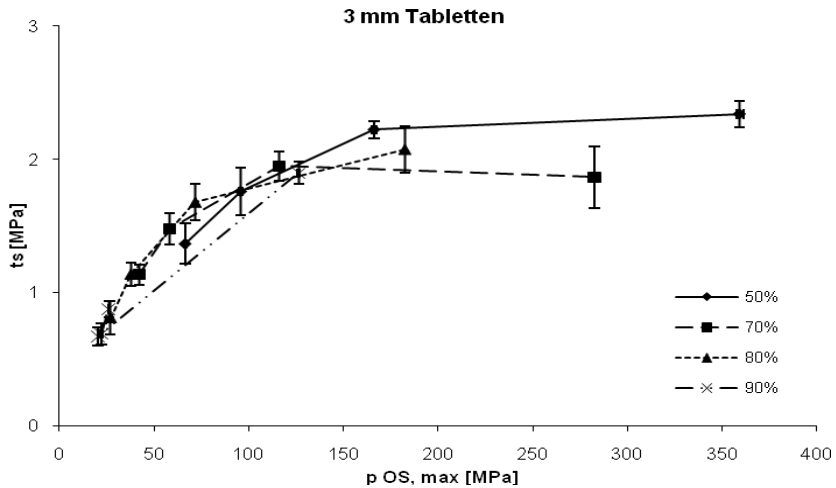


Abb.68: Festigkeits/Druck Profil 3 mm Tabletten mit unterschiedlichem Ibuprofenanteil. Relative tensile strength, ts, in Abhängigkeit vom max. Oberstempeldruck p OS,max (n=24).

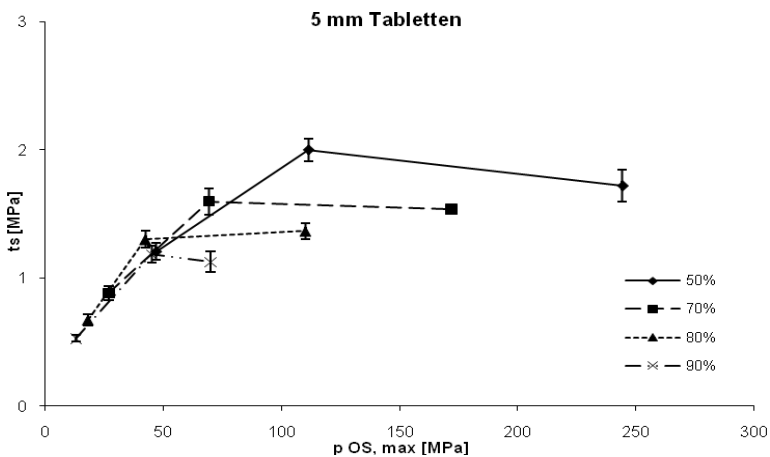


Abb.6

9: Festigkeits/Druck Profil 5 mm Tabletten mit unterschiedlichem Ibuprofenanteil. Relative tensile strength, ts, in Abhängigkeit vom max. Oberstempeldruck p OS,max (n=24).

Eine empirische Gleichung, welche die Bruchfestigkeit mit dem aufgewandten Druck in Relation setzt, ist die von Higuchi [19] beschriebene Gleichung:

$$\sigma = m \cdot \ln(p) + n \quad (\text{Gleichung 18})$$

σ = tensile strength

P = Druck

m, n = Konstanten

Trägt man entsprechend dieser Gleichung die „tensile strength“-Oberstempeldruck-Profile halblogarithmisch auf, erhält man für die Tabletten mit 1.5 mm und 2 mm Durchmessern annähernd Geraden (Abbildungen 70 und 71).

Bei den Tabletten mit 3 mm und 5 mm Durchmesser erhält man bis zum Erreichen der Grenzwerte ebenfalls annähernd Geraden (Abbildungen 72 und 73).

Die Steigung der Geraden wird als Hinweis auf die Empfindlichkeit einer Pulvermischung bezüglich Bruchfestigkeit bei Druckschwankungen herangezogen. Rein optisch sind zwischen den einzelnen Ibuprofenmischungen keine Unterschiede in der Steigung m zu erkennen.

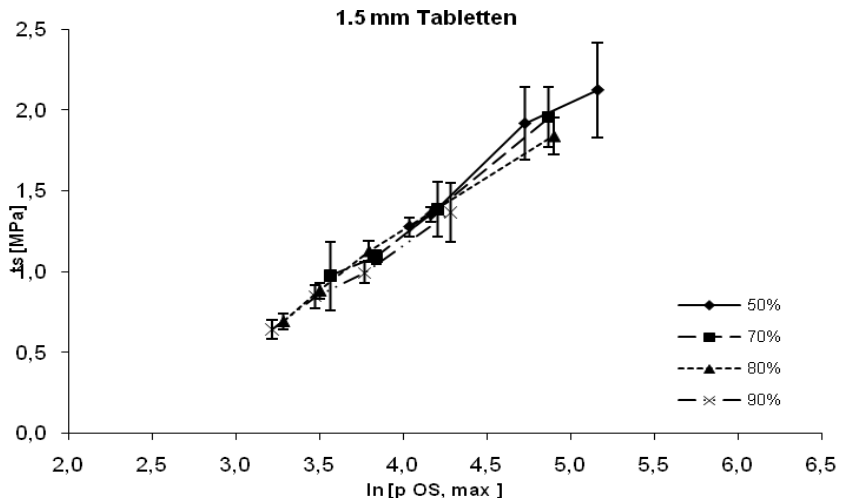


Abb.70: Festigkeits/Druck Profil 1.5 mm Tabletten mit unterschiedlichem Ibuprofenanteil. Relative tensile strength, t_s , in Abhängigkeit vom max. Oberstempeldruck $p_{OS,max}$ ($n=24$), halblogarithmisch aufgetragen

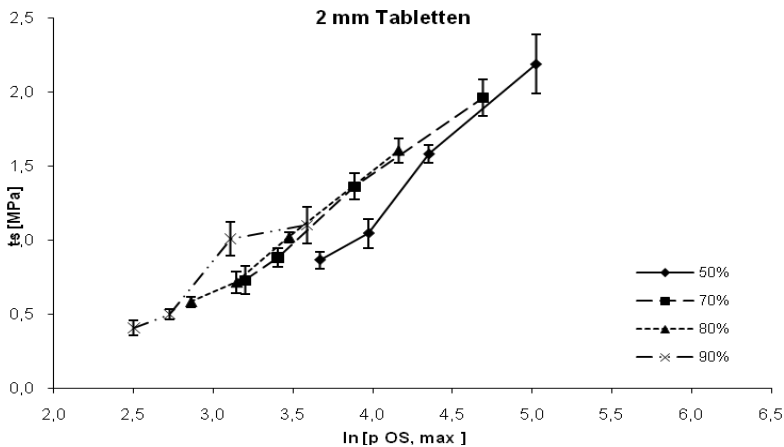


Abb.

71: Festigkeits/Druck Profil 2 mm Tabletten mit unterschiedlichem Ibuprofenanteil. Relative tensile strength, t_s , in Abhängigkeit vom max. Oberstempeldruck $p_{OS,max}$ ($n=24$), halblogarithmisch aufgetragen

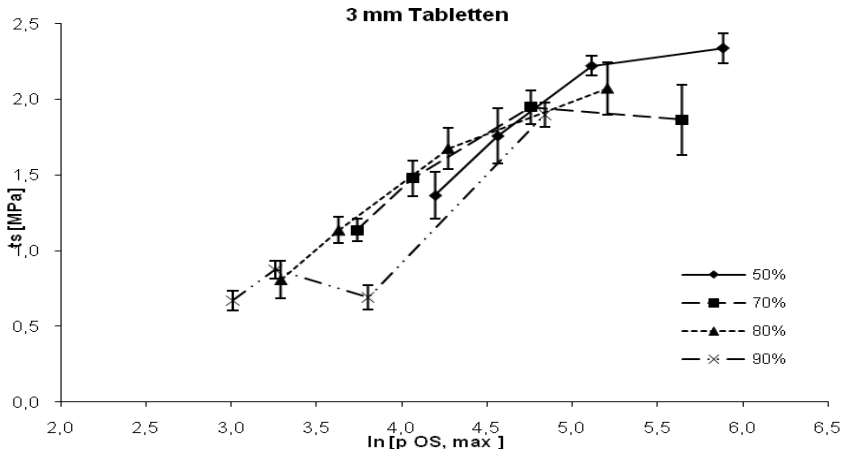


Abb.72: Festigkeits/Druck Profil 3 mm Tabletten mit unterschiedlichem Ibuprofenanteil. Relative tensile strength, t_s , in Abhängigkeit vom max. Oberstempeldruck $p_{OS,max}$ ($n=24$), halblogarithmisch aufgetragen

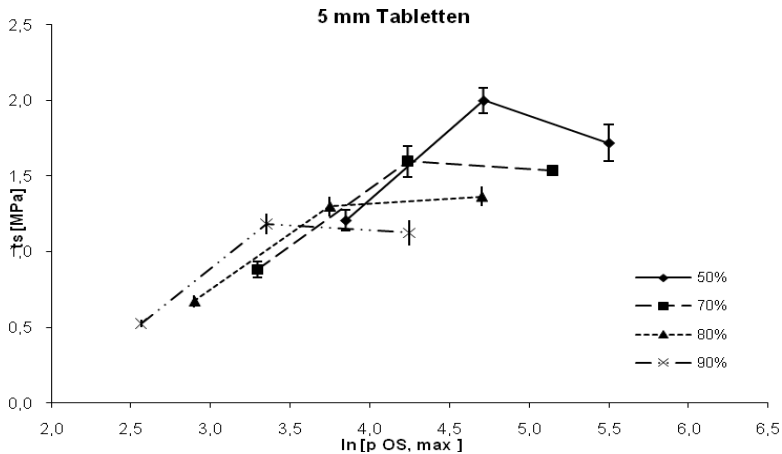


Abb.

73: Festigkeits/Druck Profil 5 mm Tabletten mit unterschiedlichem Ibuprofenanteil. Relative tensile strength, t_s , in Abhängigkeit vom max. Oberstempeldruck $p_{OS,max}$ ($n=24$), halblogarithmisch aufgetragen

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Betrachtet man die Graphen aber einzeln und bestimmt ihre Steigungen rechnerisch mit Hilfe der Software Excel (3) (bei den 3 mm und 5 mm Tabletten nur vom geraden Teil der Graphen), können dennoch Unterschiede in den einzelnen Pulvermischungen erkannt werden (Tabelle 17).

dØ	Ibuprofenanteil			
	50 %	70 %	80 %	90 %
1,5 mm	0,793	0,773	0,699	0,666
2 mm	1,013	0,837	0,807	0,697
3 mm	0,924	0,781	0,879	0,820
5 mm	0,916	0,759	0,739	0,834

Tabelle 17: Steigungen m bei verschiedenen Tablettendurchmessern und unterschiedlichen Ibuprofenanteilen

Wie erwartet, nimmt die Steigung mit zunehmendem Ibuprofenanteil in der Pulvermischung ab, d.h. die Deckelneigung nimmt zu. Betrachtet man die Ergebnisse zur Deckelneigung aus Tabelle 16, wird diese Annahme bestätigt.

4.2.4 Wirkstoffkapazität

Die folgende Abbildung 74 stellt die durch Integration der Kurven der Festigkeits/Druck-Profilen erhaltenen und auf 50 % Ibuprofen-Wert normierten Flächenwerten dar, aufgetragen gegen den Ibuprofengehalt bei den verschiedenen Tablettendurchmessern.

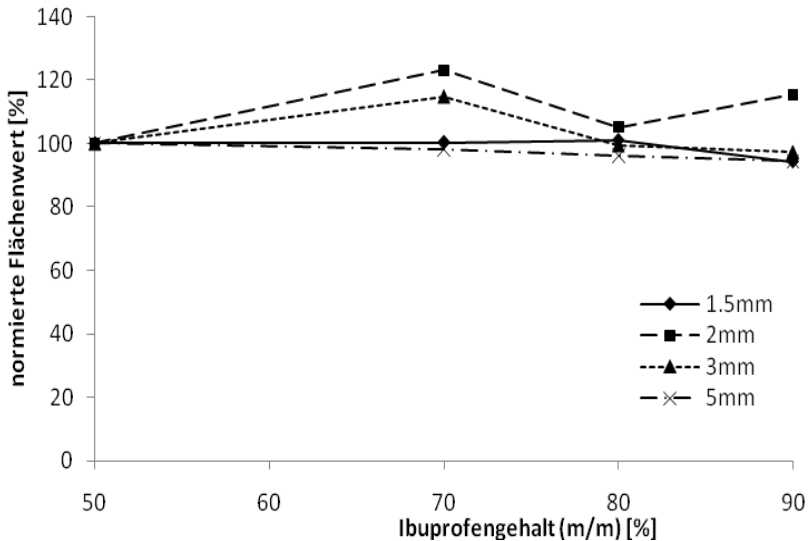


Abb.74: durch Integration der Kurven in den Festigkeits/Druck-Profilen gewonnene und auf den 50 % Ibuprofen-Wert normierte Flächenwerte in Abhängigkeit vom Ibuprofengehalt für die unterschiedlichen Tablettendurchmesser

Der Verlauf der Graphen und deren geringe Unterschiede erlauben keine Interpretation im Hinblick auf die Wirkstoffkapazität. Der Wirkstoffanteil in den Mischungen ist zu hoch, um den Einfluss der enthaltenen Lactose (DCL11) mit dieser graphischen Darstellung sichtbar zu machen.

Es ist zwar eine Tendenz zur Flächenabnahme mit steigendem Ibuprofenanteil erkennbar, ein Unterschied zwischen den einzelnen Tablettendurchmessern ist aber nicht zu sehen.

4.3 Freisetzung

Bei dem verwendeten Wirkstoff Ibuprofen handelt es sich um eine schwache Säure mit einem pKa Wert zwischen 4,4 und 4,6 [43]. Die Löslichkeit von Ibuprofen ist dementsprechend abhängig vom pH-Wert des Freisetzungsmediums und steigt vom Säuren zum Alkalischen hin an. Wie in Kapitel 3.2.3.3.2 bei der Bestimmung der Sättigungskonzentration gezeigt wurde, weist Ibuprofen daher beim verwendeten Freisetzungsmedium eine sehr gute Löslichkeit auf.

Neben der Löslichkeit spielt bei einer Freisetzung die Lösungsgeschwindigkeit eine wichtige Rolle. Diese ist bei Ibuprofen-tabletten interessanterweise außergewöhnlich stark vom Zerfall der Tablette abhängig. Obwohl der Wirkstoff eine gute Löslichkeit aufweist, zeigten Ibuprofen-tabletten, die ohne weitere Hilfsstoffe hergestellt wurden, über Tage hin keinen Zerfall oder sichtbaren Auflösungsvorgang. Ganz im Gegensatz zu kristallinem Ibuprofen, welches aufgestreut auf die Oberfläche des Freisetzungsmediums innerhalb von Sekunden aufgelöst ist.

Durch die Verwendung von Hilfsstoffen (Laktose, kolloidale Kieselsäure und Calcium-behenat) lässt sich die Lösungsgeschwindigkeit der Tabletten in einem ersten Schritt erhöhen. Abbildung 75 zeigt den Auflösungsprozess einer Ibuprofentablette mit einem Wirkstoffanteil von 70 %, hergestellt mit einem Verdichtungsgrad von 0,99. Eine vollständige Freisetzung wird aber trotzdem erst nach mehr als 10 Stunden erreicht.

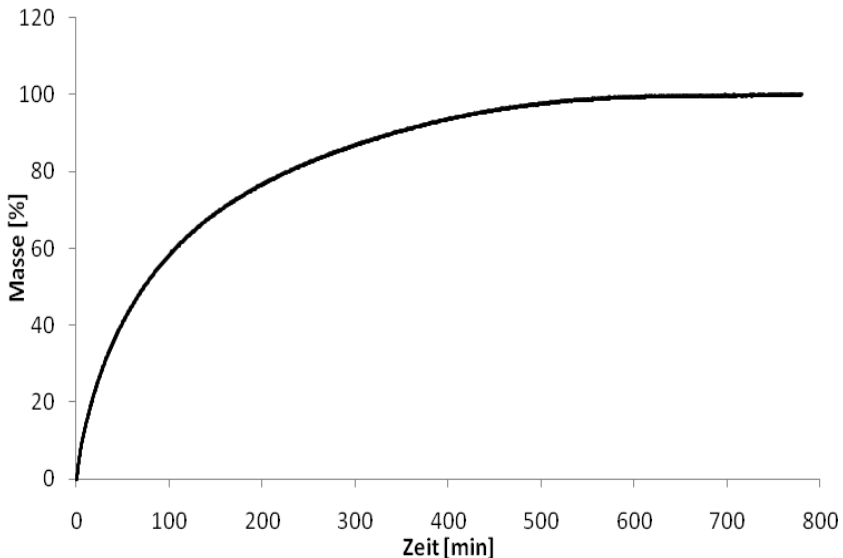


Abb.75: Freisetzungprofil einer 2 mm Tabletten mit 70 % Wirkstoffanteil bei einem Verdichtungsgrad von 0.99

Entsprechend der „Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence“ [49] gilt eine Arzneiform als schnell freisetzend, wenn innerhalb von 15 Minuten mehr als 85 % des Wirkstoffes freigesetzt wurde.

Da das Ziel dieser Arbeit die Untersuchung einer schnell freisetzenden, handelsüblichen Arzneiform war, wurde den Tablettiermischungen dementsprechend als weiterer Hilfsstoff das Sprengmittel Crosscarmellose Natrium beigefügt.

Zur Bestimmung des notwendigen Anteils an Crosscarmellose Natrium wurden 70 %ige Ibuprofenmischungen mit einem Sprengmittelanteil von 0 %, 1 %, 2 % und 3 % hergestellt. Diese Mischungen wurden anschließend zu Tabletten mit 2 mm Durchmesser verdichtet, wobei von jeder Mischung Tabletten mit einem Verdichtungsgrad von 0,95 und von 0,99 hergestellt wurden.

Abbildung 76 zeigt die Freisetzungverläufe der 2 mm Tabletten mit einem Verdichtungsgrad von jeweils 0,99. Es ist zu erkennen, dass ab einem Sprengmittelanteil von 2 % eine Freisetzung erzielt wird, die die Voraussetzung für eine schnell freisetzende Arzneiform erfüllt. Um sicherzustellen, dass alle zu untersuchenden Tabletten mit ihren verschiedenen Wirkstoffanteilen und Tablettendurchmessern innerhalb von 15 Minuten mehr als 85 % Wirkstoff freisetzen, wurden diese daher mit einem Sprengmittelanteil von 3 % hergestellt.

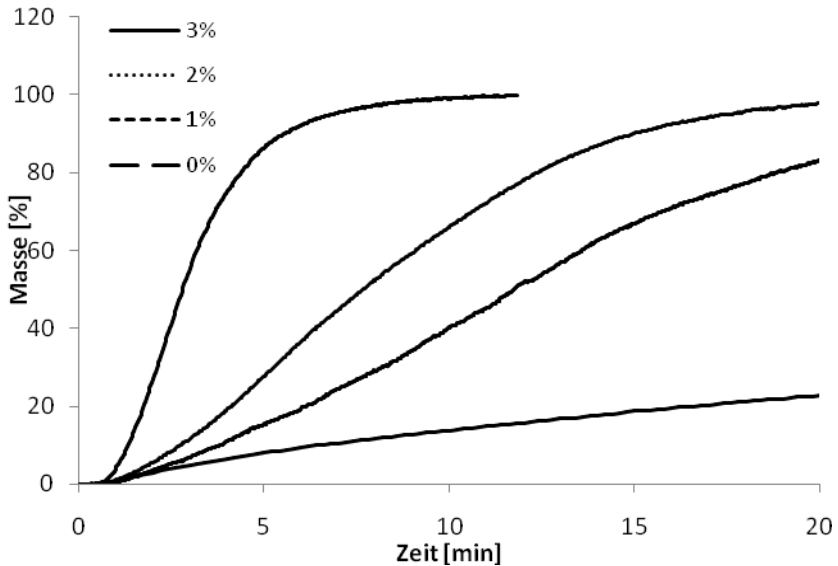


Abb.76: Freigesetzte Wirkstoffmenge gegen die Zeit der 2 mm Tabletten mit einem Verdichtungsgrad von jeweils 0,99

Als Konsequenz aus der Beifügung des Sprengmittels kommt es bei den Tabletten mit geringer Verdichtung teilweise zum sofortigen Zerfall beim Kontakt mit dem Freisetzungsmedium. Tabelle 18 gibt eine Übersicht über den visuell festgehaltenen Zeitpunkt des Zerfalls.

Die festgehaltenen Werte wurden mit einer einfachen Stoppuhr gemessen und sind durch die subjektive Festlegung des Zeitpunktes des Zerfalls als nicht sehr genau zu bewerten. Trotzdem geben sie einen Hinweis auf die Eigenschaft der Tabletten.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Tablettengröße	VD	Wirkstoffanteil in der Tablette			
		50 %	70 %	80 %	90 %
1,5 mm	0,9	0,5	0,3	0,2	< 0,1
	0,92	0,6	0,5	0,2	0,1
	0,95	1,6	0,8	0,6	0,3
	0,99	2,5	n.b.	2	0,7
2 mm	0,9	0,5	0,4	0	0
	0,92	0,7	0,4	0,2	0
	0,95	1,1	0,7	0,5	0,3
	0,99	2,5	n.b.	1,2	0,4
3 mm	0,9	1,8	1,2	0,4	0
	0,92	n.b.	n.b.	0,6	0,3
	0,95	n.b.	n.b.	2,2	0,6
	0,99	n.b.	n.b.	n.b.	4
5 mm	0,9	2	2	1	0
	0,95	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	0,99	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

Tabelle 18: visuelle Prüfung des Zeitpunkt des Zerfalls in Minuten, n.b. = nicht bestimmbar, da kein direkter Zerfall erkennbar war

Es zeigt sich, dass mit zunehmendem Wirkstoffgehalt die Festigkeit der Tabletten abnimmt und die Tablette schneller zerfällt. Entsprechend der Tabelle 18 sind in Abbildung 77 beispielhaft die Zerfallszeiten für 1,5 mm und 2 mm Tabletten gegen den Wirkstoffanteil dargestellt.

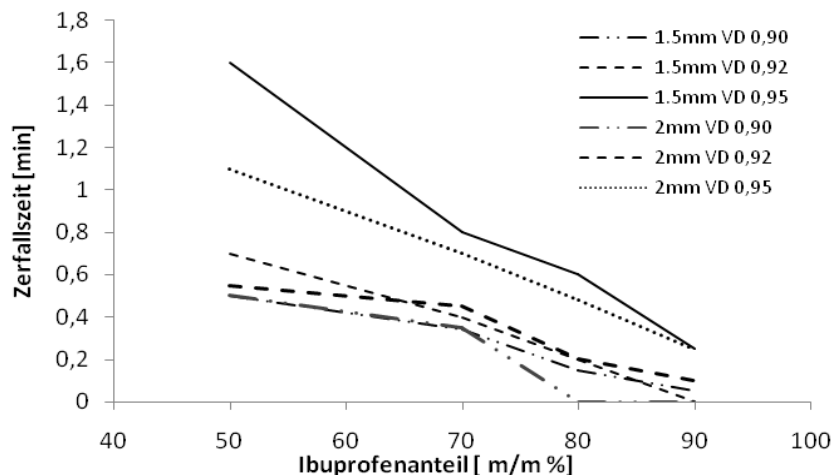


Abb.77: Zerfallszeiten von 1,5 mm und 2 mm Tabletten gegen ihren Wirkstoffanteil

Gleichzeitig lässt sich visuell erkennen, dass mit zunehmendem Durchmesser der Tabletten das enthaltene Sprengmittel nicht mehr zu einem direkten Zerfall der Tablette führt, sondern diese sich von außen her auflösen.

Um diesen ersten Eindruck bestätigen zu können, wurden wie im Kapitel 3.2.3.3.4 beschrieben, die Nullpunkte berechnet und graphisch dargestellt (Abbildungen 78 - 81).

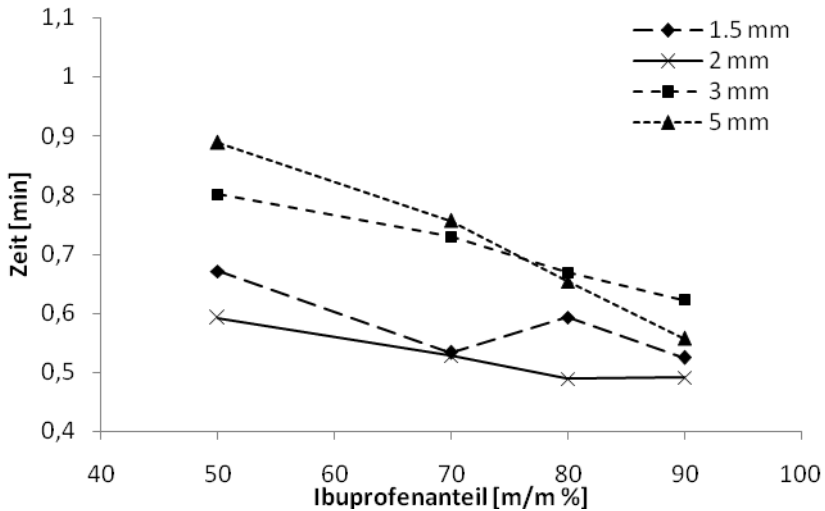


Abb.78: Berechnete Nullpunkte bei einem Verdichtungsgrad von 0.90 gegen die Wirkstoffanteile bei unterschiedlichen Tablettendurchmessern

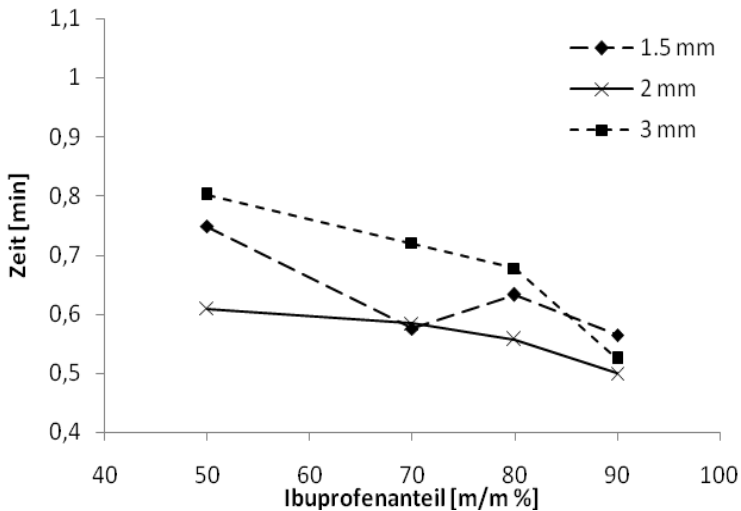


Abb.79: Berechnete Nullpunkte bei einem Verdichtungsgrad von 0.92 gegen die Wirkstoffanteile bei unterschiedlichen Tablettendurchmessern

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

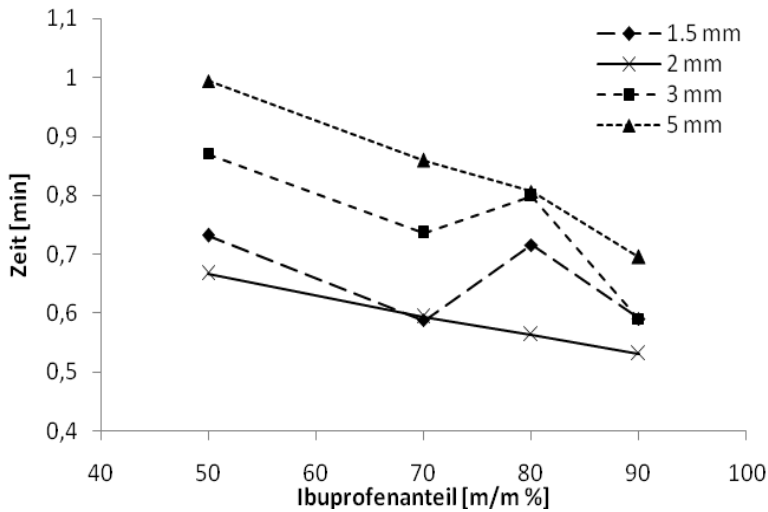


Abb.80: Berechnete Nullpunkte bei einem Verdichtungsgrad von 0.95 gegen die Wirkstoffanteile bei unterschiedlichen Tablettendurchmessern

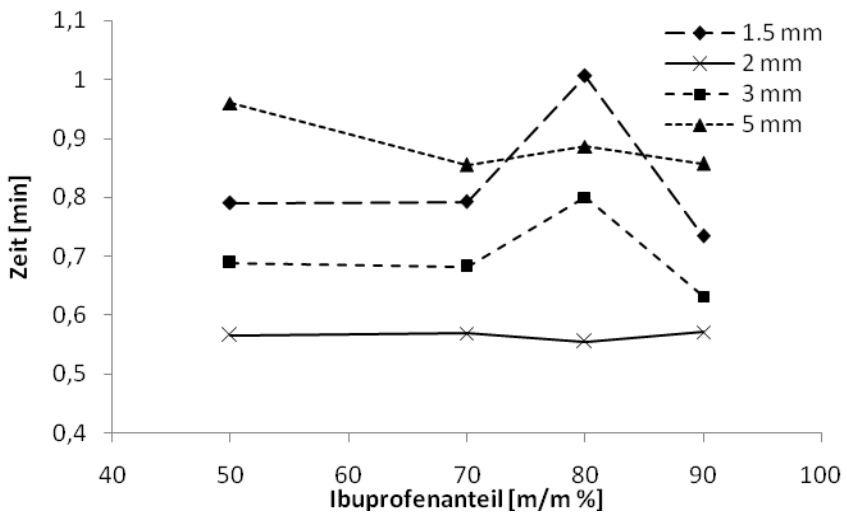


Abb. 81: Berechnete Nullpunkte bei einem Verdichtungsgrad von 0.99 gegen die Wirkstoffanteile bei unterschiedlichen Tablettendurchmessern

Die erhaltenen Werte deuten an, dass mit zunehmendem Wirkstoffanteil die Freisetzung immer früher beginnt. Dies war zu erwarten, da die Oberfläche der Tabletten mit einer steigenden Anzahl an Wirkstoffmolekülen belegt wird und somit die Wahrscheinlichkeit eines frühzeitigen Herauslösens ansteigt.

Um das Freisetzungsverhalten bei verschiedenen Tablettendurchmessern und Ibuprofengehalten besser bewerten zu können, müssen die einzelnen Freisetzungsgänge genauer betrachtet werden.

Da für die Durchführung keine Freisetzungs-Apparatur mit einem Küvettenwechsler zur Verfügung stand, wurden die 300 Freisetzungsgänge einzeln durchgeführt. Von jeder Kombination aus Wirkstoffanteil, Tablettengröße und Verdichtungsgrad wurden jeweils fünf Tabletten vermessen. Diese fünf Tabletten wurden gemittelt und es ergaben sich damit 60 Freisetzungprofile die miteinander verglichen werden konnten.

Aufgrund der hohen Anzahl an Messwerte ist eine Darstellung der Standardabweichung in den Graphen nicht sinnvoll. Die folgende Tabelle 19 zeigt daher die Standardabweichungen aus den gemittelten Kurven für jede Kombination aus Tablettendurchmesser, Wirkstoffanteil und Verdichtungsgrad.

Auffällig ist ein Ausreißer im maximalen Wert für die Standardabweichung bei den 2 mm Tabletten mit 70 % Wirkstoffanteil und einem Verdichtungsgrad von 0,90. Grund für diese hohe Abweichung ist der schnelle Zerfall von zwei der getesteten Tabletten, wohingegen drei Tabletten ein Auflösungsprofil aufwiesen.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Größe	WS-Anteil	VD 0,9			0,92			0,95			0,99		
		S min	S max	$\overline{S}$ $\overline{X}$	S min	S max	$\overline{S}$ $\overline{X}$	S min	S max	$\overline{S}$ $\overline{X}$	S min	S max	$\overline{S}$ $\overline{X}$
1,5 mm	50 %	0,16	3,69	1,63	0,59	4,84	2,97	0,40	4,97	2,43	0,36	6,41	2,84
	70 %	0,58	5,64	3,34	0,16	4,18	2,78	0,32	3,49	1,99	0,26	6,78	3,88
	80 %	0,54	5,18	2,56	0,30	4,43	2,10	0,45	4,03	2,69	0,25	10,00	2,47
	90 %	0,14	3,96	1,51	0,36	3,94	1,95	0,42	4,39	1,82	0,35	5,62	2,58
2 mm	50 %	0,03	4,17	1,34	0,04	4,77	1,81	0,03	8,86	2,90	0,08	6,66	2,58
	70 %	0,04	20,42	6,51	0,03	2,24	1,68	0,03	4,68	1,27	0,08	4,02	1,37
	80 %	0,08	7,97	3,22	0,06	3,50	1,33	0,06	3,39	1,34	0,06	6,93	1,63
	90 %	0,07	2,92	1,07	0,04	1,86	0,90	0,05	5,95	1,78	0,06	3,82	1,29
3 mm	50 %	0,05	2,86	1,35	0,04	6,64	1,69	0,02	1,82	0,74	0,04	4,29	1,89
	70 %	0,06	3,14	1,00	0,02	4,20	1,19	0,03	2,84	1,00	0,04	2,70	1,03
	80 %	0,03	2,57	0,63	0,05	1,59	0,72	0,03	4,94	1,02	0,03	2,01	0,86
	90 %	0,02	1,20	0,41	0,05	3,71	0,90	0,04	2,41	0,62	0,03	9,46	2,79
5 mm	50 %	0,01	3,09	1,31	--	--	--	0,01	2,59	1,42	0,01	3,77	1,67
	70 %	0,01	3,77	1,21	--	--	--	0,01	1,66	0,71	0,01	1,96	1,00
	80 %	0,01	1,90	1,13	--	--	--	0,01	6,20	1,07	0,00	2,10	0,72
	90 %	0,01	4,07	3,21	--	--	--	0,01	4,30	0,90	0,01	1,30	0,41

Tabelle 19: Standardabweichungen (n=5) der verschiedenen Freisetzungskurven

Abbildung 82 zeigt beispielhaft das gemittelte Freisetzungsprofil (n=5) der 5 mm Tabletten (Wirkstoffanteil 80 %, Verdichtungsgrad 0,95) und die zugehörigen Standardabweichungen. Wie zu erwarten, steigt die Standardabweichung im ansteigenden Teil des Freisetzungsverlaufes stark an und nimmt nach Erreichen der vollständigen Wirkstofffreisetzung einen konstanten Minimalwert an.

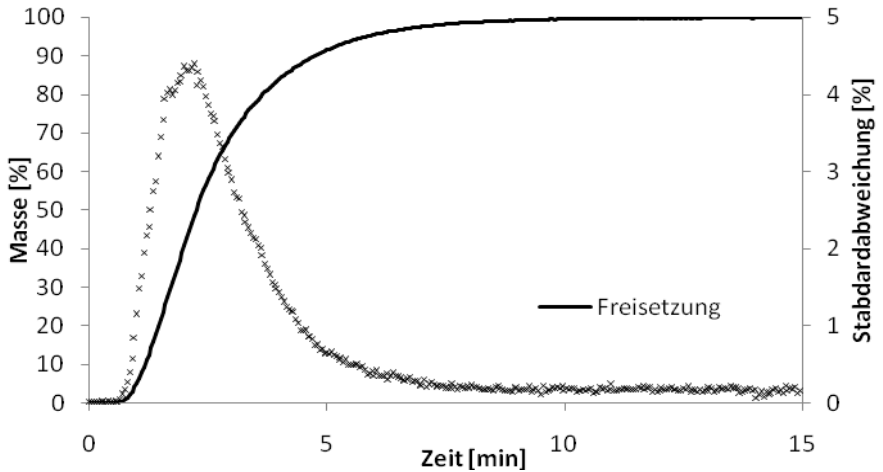


Abb.82: gemittelttes Freisetzungsprofil (n=5) der 5 mm Tabletten mit 80 % Wirkstoffanteil und einem Verdichtungsgrad von 0,95 sowie die zugehörigen Standardabweichungen der gemittelten Kurven

In den folgenden Abbildungen sind die Freisetzungsprofile, nach ihrer Tablettengröße sortiert, dargestellt. Jede Abbildung beinhaltet die gemittelten Kurven einer Tablettengröße mit einem festen Wirkstoffanteil bei vier bzw. drei verschiedenen Verdichtungsgraden (n=5).

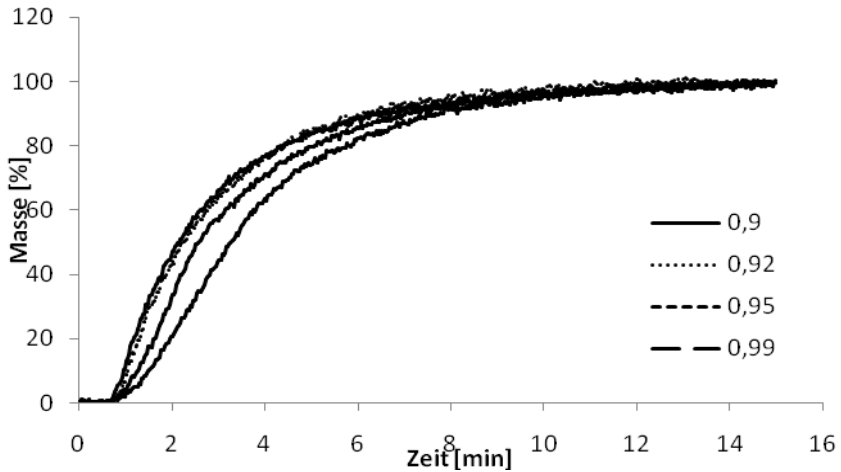


Abb.83: Freisetzungprofile der 1,5 mm Tabletten mit 50 % Wirkstoffanteil bei 4 verschiedenen Verdichtungsgraden

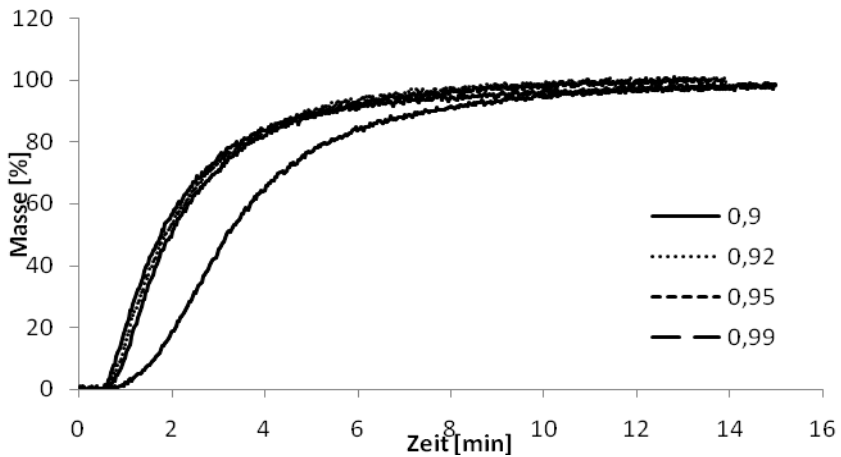


Abb.84: Freisetzungprofile der 1,5 mm Tabletten mit 70 % Wirkstoffanteil bei 4 verschiedenen Verdichtungsgraden

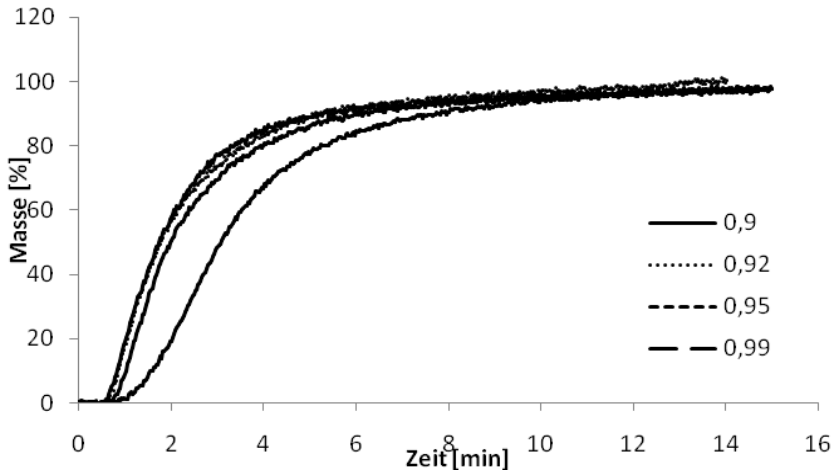


Abb.85: Freisetzungprofile der 1,5 mm Tabletten mit 80 % Wirkstoffanteil bei 4 verschiedenen Verdichtungsgraden

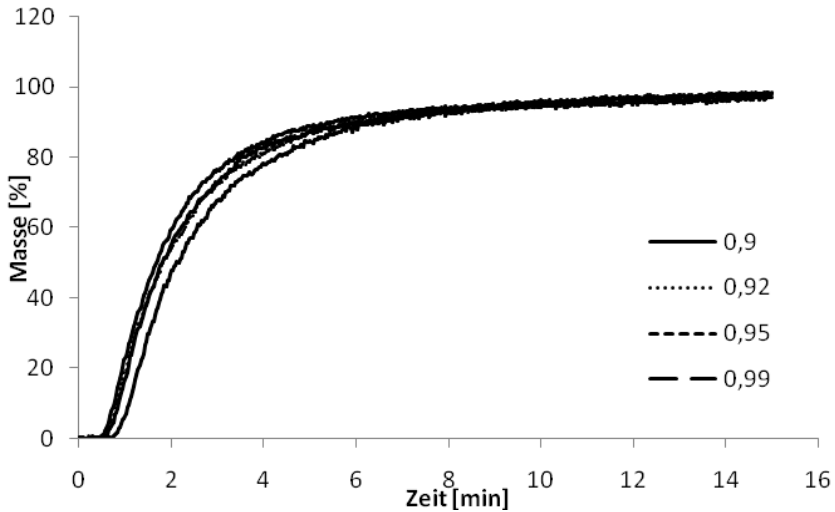


Abb.86: Freisetzungprofile der 1,5 mm Tabletten mit 90 % Wirkstoffanteil bei 4 verschiedenen Verdichtungsgraden

Die Abbildungen 83 - 86 zeigen die Freisetzungsläufe der Tabletten mit 1,5 mm Durchmesser. Es ist gut zu erkennen, dass sich die Verläufe der Freisetzung trotz unterschiedlicher Verdichtungsgrade und unterschiedlicher Wirkstoffanteile in der Tablette sehr ähneln. Einzig die Freisetzungskurven mit dem höchsten Verdichtungsgrad von 0,99 weisen einen deutlich langsameren Freisetzungsverlauf auf.

Um die einzelnen Freisetzungsläufe unter Berücksichtigung der verschiedenen Ibuprofenanteile in den Tabletten genauer bewerten zu können, sind in Abbildung 87 die Freisetzungskurven mit den unterschiedlichen Anteilen bei einer Verdichtung von 0,99 zusammengefasst.

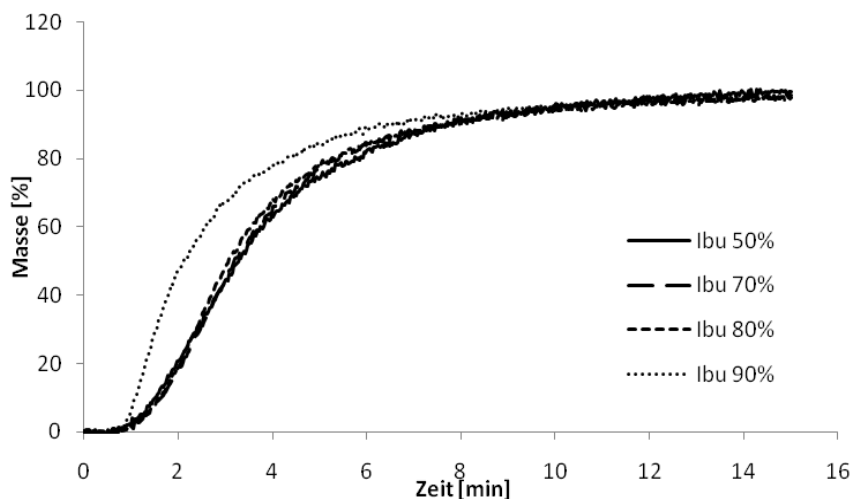


Abb.87: Freisetzungprofile der 1,5 mm Tabletten mit unterschiedlichen Wirkstoffanteilen bei einem Verdichtungsgrad von 0,99.

Mit Hilfe dieser Darstellung erkennt man, dass beim höchsten Wirkstoffanteil von 90 % die schnellste Freisetzung erzielt wird. Hauptursache hierfür dürfte

die geringe Festigkeit der Tabletten mit 90 %igen Wirkstoffanteilen sein (siehe Kapitel 4.2).

Durch Vergrößerung der Freisetzungskurven (Abbildung 88) wird der Unterschied zwischen den weiteren Mischungen erkennbar.

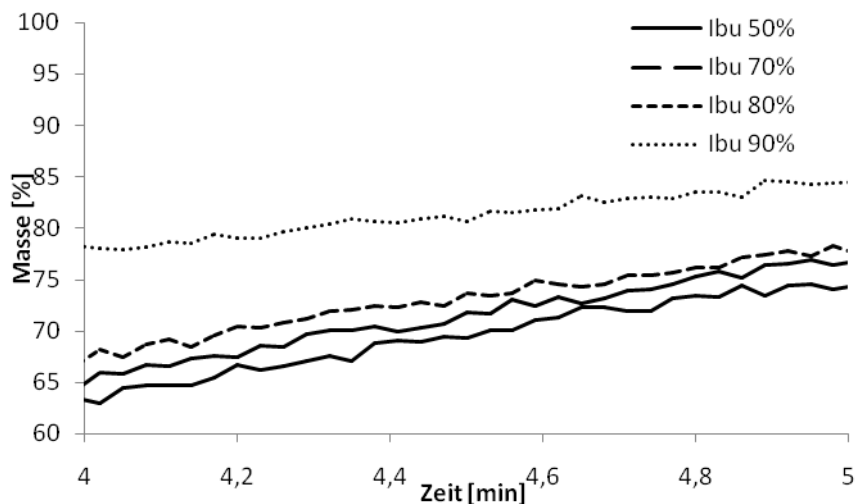


Abb.88: Vergrößerung der Freisetzungskurven aus Abbildung 87

Mit abnehmendem Wirkstoffanteil in der Tablette verringert sich die freigesetzte Menge pro Zeit, da auf der Tablettenoberfläche der Anteil an Wirkstoff geringer ist und somit weniger Wirkstoff pro Zeit in Lösung gehen kann. Erst im späteren Verlauf der Freisetzung wird dieser Effekt wieder ausgeglichen, da ein höherer Wirkstoffanteil eine größere Gesamtzeit für den Auflösungsprozess benötigt.

Die nächsten vier Abbildungen (89 - 92) zeigen die Freisetzungsprofile der Tabletten mit 2 mm Durchmesser.

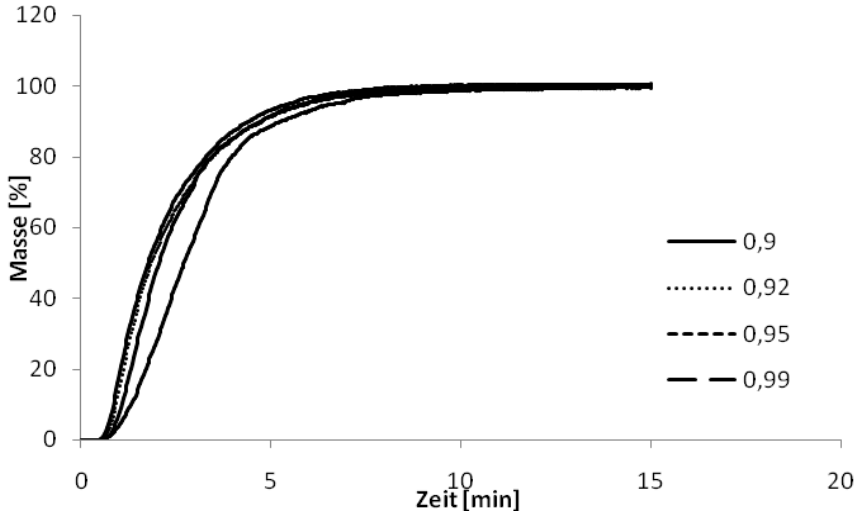


Abb.89: Freisetzungprofile der 2 mm Tabletten mit 50 % Wirkstoffanteil bei 4 verschiedenen Verdichtungsgraden

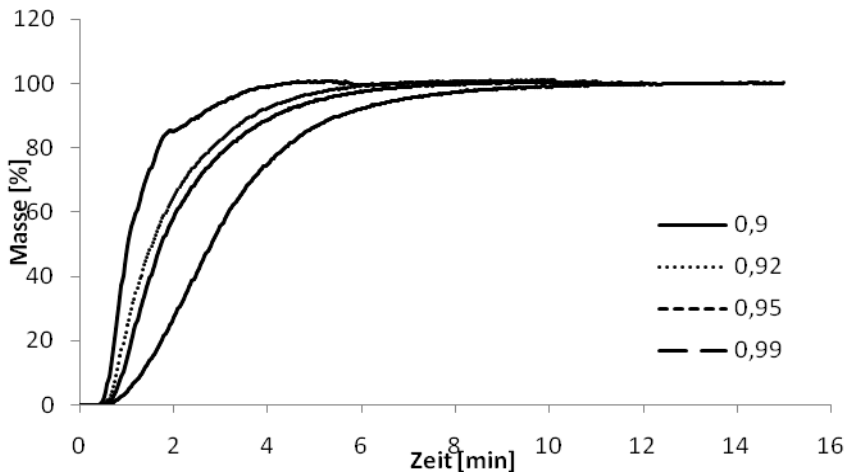


Abb.90: Freisetzungprofile der 2 mm Tabletten mit 70 % Wirkstoffanteil bei 4 verschiedenen Verdichtungsgraden

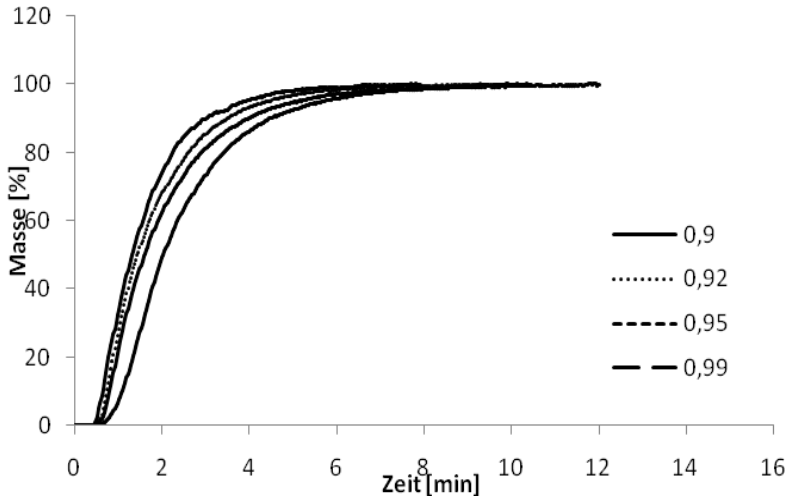
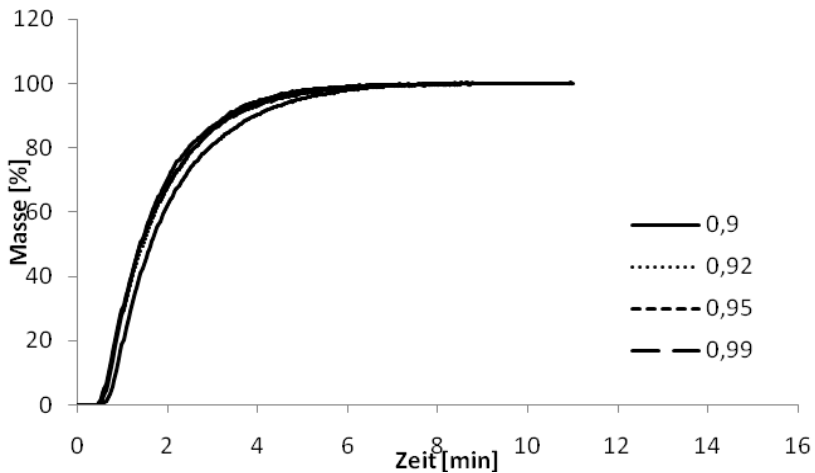


Abb.

91: Freisetzungsprofile der 2 mm Tabletten mit 80 % Wirkstoffanteil bei 4 verschiedenen Verdichtungsgraden



Ab

b.92: Freisetzungsprofile der 2 mm Tabletten mit 90 % Wirkstoffanteil bei 4 verschiedenen Verdichtungsgraden

Ähnlich wie die Tabletten mit 1,5 mm Durchmesser zeigen die Tabletten mit 2 mm Durchmesser recht eng beieinander liegende Freisetzungprofile. Dennoch lassen sich bei den Freisetzungsverläufen der 2 mm Tabletten die Unterschiede zwischen den verschiedenen Verdichtungsgraden gut erkennen.

Mit höherer Verdichtung wird eine geringere Porosität erzielt, die das Eindringen des Freisetzungsmediums in die oberen Schichten bzw. das Eindringen durch die Oberfläche in Richtung Tablettenkern verringert. Durch diese Verringerung sinkt der benetzte Anteil der Tablettenmasse und die Anzahl an herauslösbaren Molekülen wird kleiner. Die Freisetzungsgeschwindigkeit nimmt dementsprechend mit zunehmendem Verdichtungsgrad ab.

Die nächste Abbildung 93 zeigt beispielhaft die Freisetzungprofile von den Tabletten mit 2 mm Durchmesser, verdichtet zu einem Verdichtungsgrad von 0,95 bei unterschiedlichen Ibuprofenanteilen.

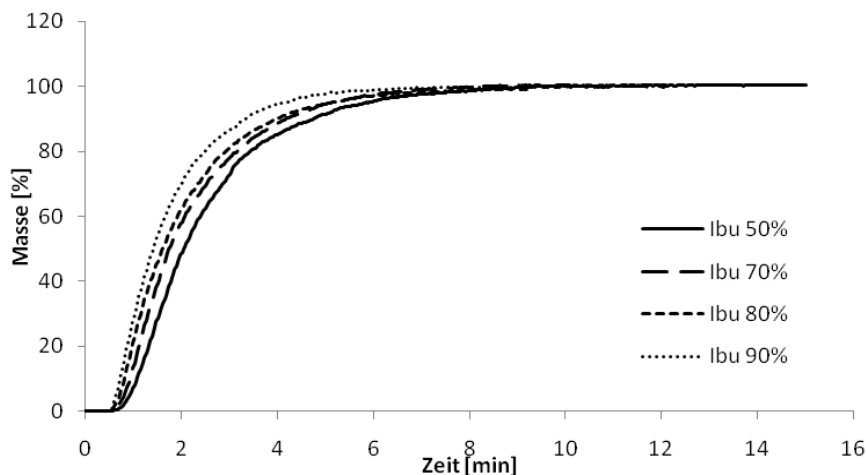


Abb.93: Freisetzungprofile der 2 mm Tabletten mit unterschiedlichen Wirkstoffanteilen bei einem Verdichtungsgrad von 0,95.

Trotz identischem Verdichtungsgrad und somit nahezu identischer Porosität auf der Tablettenoberfläche sind Unterschiede im Freisetzungsverlauf erkennbar. Diese sind wie bei den 1,5 mm Tabletten auf die Oberflächenbelegung der Tablette mit Wirkstoff zurückzuführen, wobei die Unterschiede bei den 2 mm Tabletten deutlicher werden, da die Gesamtoberfläche der 2 mm Tablette im Vergleich zur 1,5 mm Tablette um mehr als das 1,5fache größer ist.

Die nächsten vier Abbildungen 94 – 97 zeigen die Freisetzungsprofile von Tabletten mit 3 mm Durchmesser. Auffällig ist bei dieser Tablettengröße die Zunahme des Einflusses vom Verdichtungsgrad auf das Freisetzungsprofil.

Im Vergleich zu den 1,5 mm und 2 mm Tabletten nimmt bei den 3 mm Tabletten die Freisetzungsgeschwindigkeit mit zunehmendem Verdichtungsgrad deutlich ab. Grund für die Abnahme sind unter anderem die schon oben beschriebenen Effekte wie Oberflächengröße und Porosität. Der Hauptgrund für die Abnahme der Freisetzungsgeschwindigkeit liegt aber in der Tablettengröße. Da mit steigender Größe immer mehr Wirkstoff aus dem Inneren der Tablette gelöst werden muss, d.h. der Wirkstoff muss entweder aus dem Tabletteninneren herausdiffundieren, oder, was bei der Verwendung von einem wasserlöslichen Hilfsstoff wie der verwendeten Lactose passiert, die Oberfläche muss immer weiter abgetragen werden, um die gesamte Menge an Wirkstoff freizusetzen, wird mehr Zeit benötigt als bei den kleineren Tabletten, die bezogen auf die Gesamtmasse eine größere Oberfläche aufweisen.

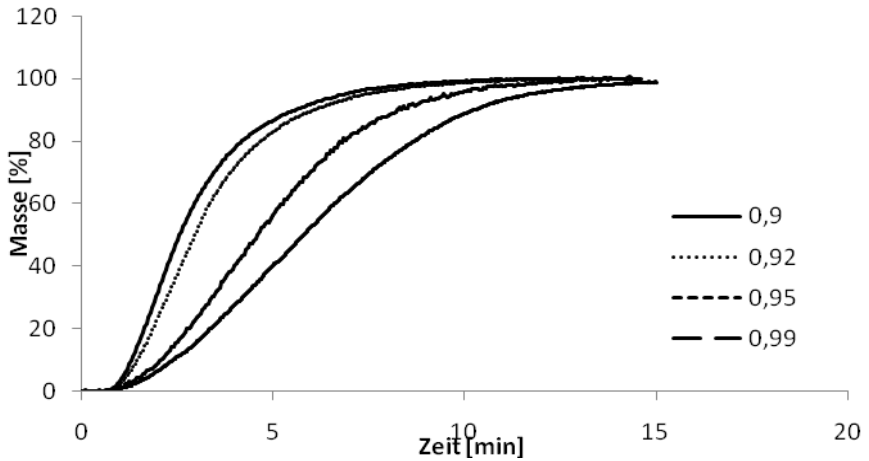


Abb.94: Freisetzungprofile der 3 mm Tabletten mit 50 % Wirkstoffanteil bei 4 verschiedenen Verdichtungsgraden

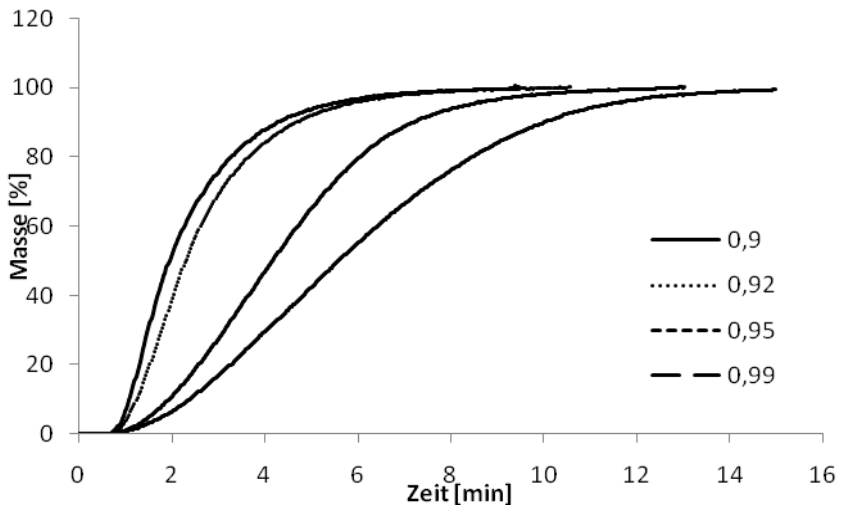


Abb.95: Freisetzungprofile der 3 mm Tabletten mit 70 % Wirkstoffanteil bei 4 verschiedenen Verdichtungsgraden

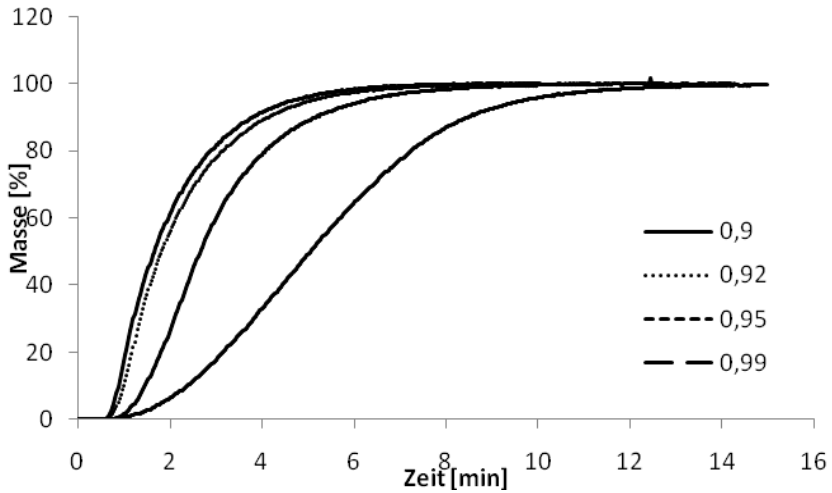


Abb.96: Freisetzungprofile der 3 mm Tabletten mit 80 % Wirkstoffanteil bei 4 verschiedenen Verdichtungsgraden

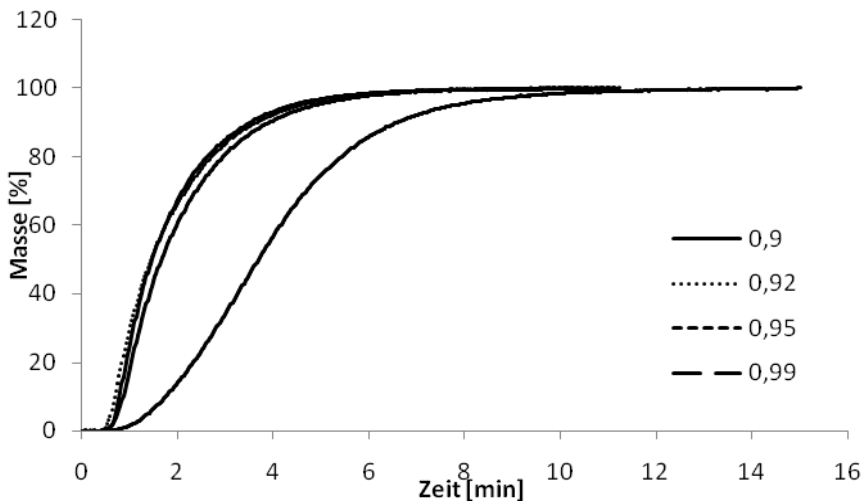
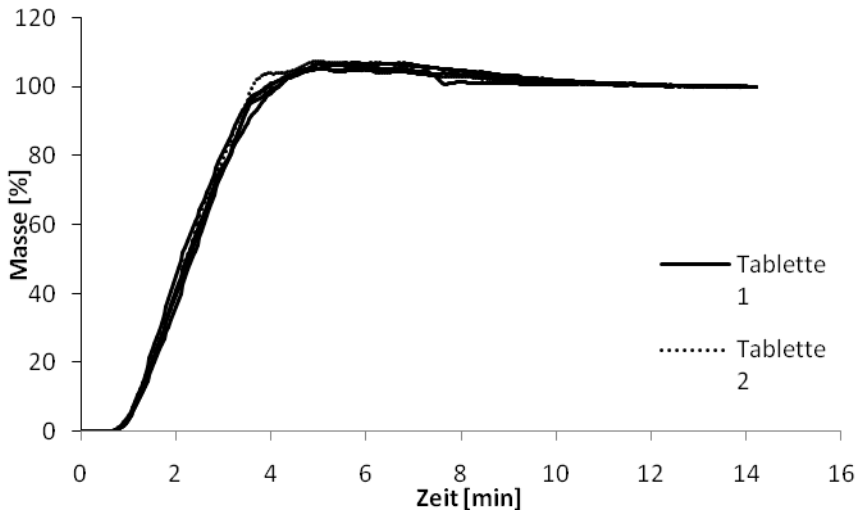
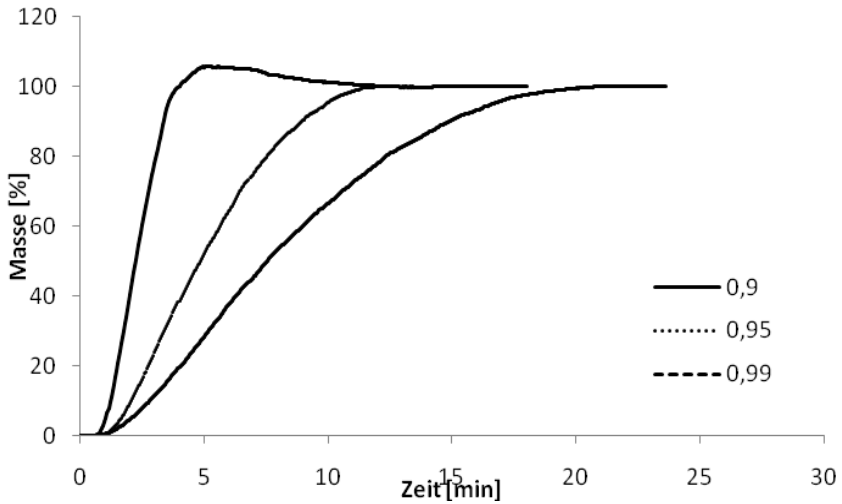


Abb.97: Freisetzungprofile der 3 mm Tabletten mit 90 % Wirkstoffanteil bei 4 verschiedenen Verdichtungsgraden

Die nächsten Abbildungen 98 – 102 zeigen die Freisetzungsprofile der 5 mm Tabletten. Diese entsprechen im Prinzip den Profilen der 3 mm Tabletten, brauchen für die gesamte Freigabe des Ibuprofens aber aufgrund der größeren absoluten Wirkstoffmenge mehr Zeit für die Freigabe als die Tabletten mit 3 mm Durchmesser.

Bei den 5 mm Tabletten mit einem Wirkstoffanteil von 50 % und einem Verdichtungsgrad von 0,90 wird nach ca. fünf Minuten eine Wirkstoffkonzentration von über 100 Prozent erreicht. Erst im weiteren Verlauf nähert sich der Verlauf der Kurve wieder der 100 Prozent Linie. In der Abbildung 100 ist zu erkennen, dass alle untersuchten 5 mm Tabletten mit 50 % Wirkstoffanteil und einem Verdichtungsgrad von 0,90 diese Freisetzungverläufe zeigen. Ursache hierfür ist eine kurzfristige, hohe Wirkstoffkonzentration in der Nähe vom Probenzugspunkt. Durch den schnellen Zerfall und die hohe absolute Wirkstoffmenge reicht die Zeit nicht aus, um eine gleichmäßige Konzentration im gesamten FreisetzungsmEDIUM zu erzielen.



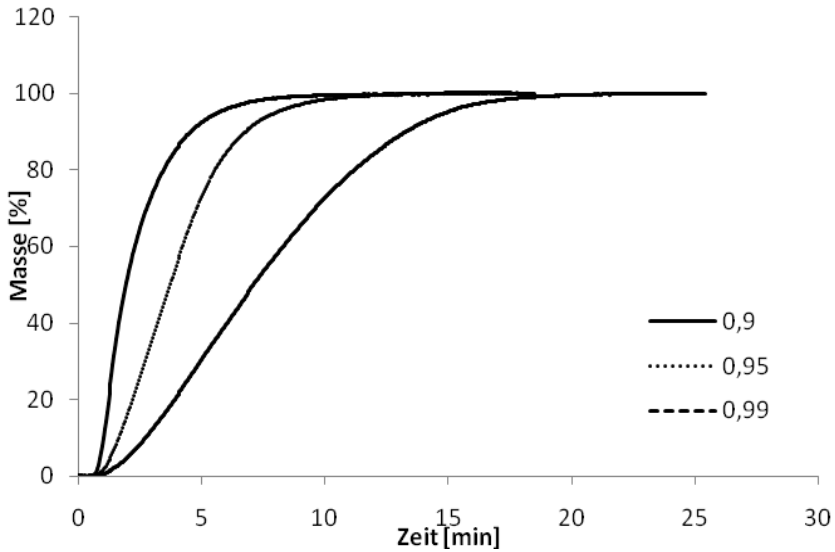


Abb.100: Freisetzungsprofile der 5 mm Tabletten mit 70 % Wirkstoffanteil bei 3 verschiedenen Verdichtungsgraden

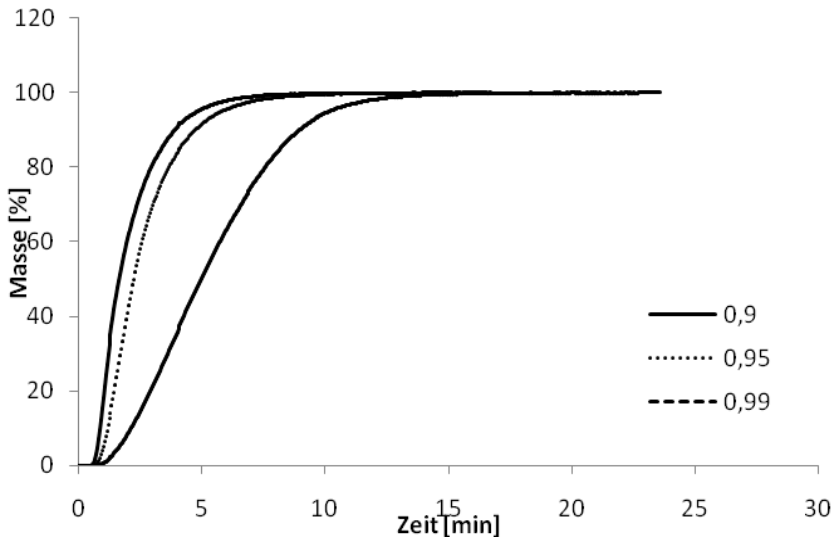


Abb. 101: Freisetzungsprofile der 5 mm Tabletten mit 80 % Wirkstoffanteil bei 3 verschiedenen Verdichtungsgraden

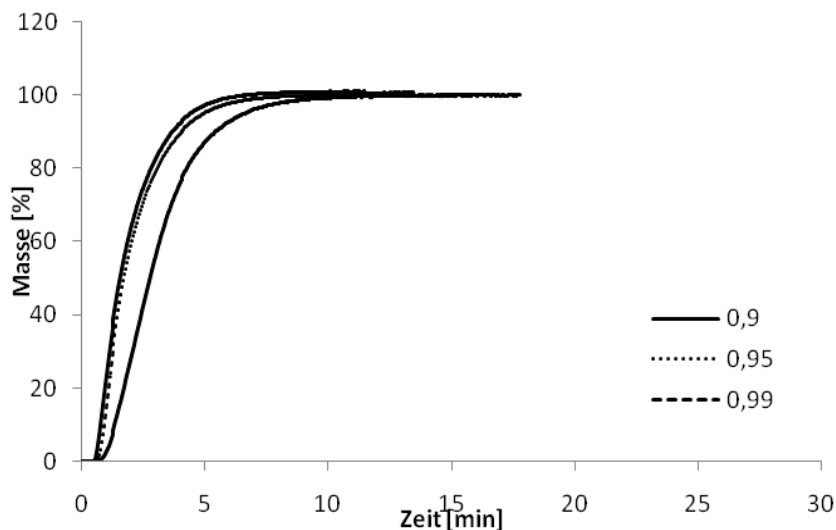


Abb.102: Freisetzungprofile der 5 mm Tabletten mit 90 % Wirkstoffanteil bei 3 verschiedenen Verdichtungsgraden

Um die Freisetzungsprofile nicht nur optisch vergleichen zu können, wurden die unter 3.2.3.3.4 erwähnten Parameter bestimmt. Tabellen 20 bis 23 geben eine Übersicht über Verdichtungsgrad, Masse bzw. Wirkstoffanteil, die Parametern $t_{50\%}$, $t_{80\%}$ und $t_{90\%}$ und die zu diesen Zeitpunkten auftretenden Standardabweichungen der gemittelten Freisetzungskurven.

Die bestimmten Parameter bestätigen die in den Freisetzungsprofilen erkannten Eigenschaften der verschiedenen Tablettengrößen bei unterschiedlichen Verdichtungsgraden und unterschiedlichen Wirkstoffanteilen. Je größer der Wirkstoffanteil bei gleichen Tablettierbedingungen (Verdichtungsgrad und Tablettengröße sind identisch), desto schneller findet die Wirkstofffreigabe aufgrund der größeren Oberflächenbelegung und der abnehmenden Tablettenfestigkeit statt. Je größer die Tablette bei gleichem Verdichtungsgrad und gleichem Wirkstoffanteil, desto langsamer die Freisetzung aufgrund der zunehmenden Menge an zu lösendem Wirkstoff.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

50 % Wirkstoffanteil									
Größe	VD	Masse WS		t _{50%}	s [%]	t _{80%}	s [%]	t _{90%}	s [%]
		[mg]	[mg]						
1,5 mm	0,9	2,53	1,27	2,18	2,02	4,56	2,41	6,57	2,13
	0,92	2,59	1,30	2,28	1,88	4,48	2,53	6,42	2,92
	0,95	2,67	1,34	2,61	2,24	5,12	3,52	7,41	2,69
	0,99	2,79	1,40	3,29	3,27	5,76	2,18	7,86	1,43
2 mm	0,9	5,97	2,99	1,78	2,45	3,32	1,32	4,53	1,31
	0,92	6,10	3,05	1,85	3,55	3,48	1,48	4,77	1,66
	0,95	6,30	3,15	2,06	6,70	3,49	8,12	4,83	4,10
	0,99	6,56	3,28	2,71	5,07	3,98	6,53	5,31	4,20
3 mm	0,9	20,1	10,05	2,56	2,62	4,20	0,96	5,65	1,40
	0,92	20,54	10,27	2,96	5,71	4,70	1,11	6,10	1,17
	0,95	21,21	10,61	4,61	0,53	6,84	1,97	8,55	0,52
	0,99	22,11	11,06	5,80	3,66	8,71	2,51	10,32	1,77
5 mm	0,9	93,20	46,60	2,33	2,71	3,26	0,96	3,70	2,03
	0,95	98,36	49,18	4,85	2,41	7,52	1,41	9,00	1,88
	0,99	102,5	51,25	7,53	3,26	12,36	1,90	14,95	2,07

Tabelle 20: Parameter t_{50%}, t_{80%} und t_{90%} für Minitabletten mit einem Wirkstoffanteil von 50 % (WS = Masse Ibuprofen in der Tablette) und die zu diesen Zeitpunkten in der Wirkstofffreisetzung auftretende Standardabweichung s [%]

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

70 % Wirkstoffanteil									
Größe	VD	Masse WS							
		[mg]	[mg]	t _{50%}	s [%]	t _{80%}	s [%]	t _{90%}	s [%]
1,5 mm	0,9	2,38	1,67	1,79	4,92	3,56	3,04	5,76	3,42
	0,92	2,43	1,70	1,89	2,56	3,65	2,83	5,10	2,66
	0,95	2,51	1,76	2,00	2,11	3,85	1,44	5,61	1,89
	0,99	2,62	1,83	3,20	5,34	5,43	4,07	7,71	3,93
2 mm	0,9	5,6	3,92	1,03	13,44	1,70	19,04	2,64	13,64
	0,92	5,73	4,01	1,56	1,65	2,89	1,44	3,81	1,94
	0,95	5,91	4,14	1,75	4,17	3,18	1,36	4,26	0,86
	0,99	6,16	4,31	2,81	3,84	4,40	2,12	5,61	1,61
3 mm	0,9	18,87	13,21	1,95	2,52	3,30	0,96	4,35	0,37
	0,92	19,29	13,50	2,30	4,02	3,66	1,11	4,71	0,81
	0,95	19,92	13,94	4,17	2,44	6,05	1,97	7,23	0,83
	0,99	20,76	14,53	5,58	2,11	8,48	2,51	10,05	1,76
5 mm	0,9	87,5	61,25	1,94	3,00	3,45	0,96	4,65	1,24
	0,95	92,36	64,65	3,70	1,27	5,53	1,41	6,80	1,03
	0,99	96,24	67,37	7,11	1,47	11,19	1,90	13,3	1,68

Tabelle 21: Parameter t_{50%}, t_{80%} und t_{90%} für Minitabletten mit einem Wirkstoffanteil von 70 % (WS = Masse Ibuprofen in der Tablette) und die zu diesen Zeitpunkten in der Wirkstofffreisetzung auftretende Standardabweichung s [%]

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

80 % Wirkstoffanteil									
Größe	VD	Masse WS							
		[mg]	[mg]	t _{50%}	s [%]	t _{80%}	s [%]	t _{90%}	s [%]
1,5 mm	0,9	2,28	1,82	1,76	2,03	3,45	1,73	5,37	2,42
	0,92	2,33	1,86	1,80	3,16	3,68	1,97	5,43	2,13
	0,95	2,41	1,93	2,02	2,74	4,05	3,69	6,66	2,99
	0,99	2,51	2,01	3,06	8,32	5,41	1,64	7,86	0,80
2 mm	0,9	5,38	4,30	1,32	5,68	2,25	7,85	3,03	5,54
	0,92	5,49	4,39	1,45	3,08	2,61	2,39	3,54	1,47
	0,95	5,67	4,54	1,61	2,17	2,93	1,39	4,02	1,03
	0,99	5,91	4,73	2,04	6,10	3,45	1,94	5,16	0,54
3 mm	0,9	18,10	14,48	1,65	1,70	2,89	1,01	3,81	0,52
	0,92	18,50	14,8	1,82	0,76	3,15	1,12	4,17	0,93
	0,95	19,11	15,29	2,68	4,61	4,19	2,01	5,46	0,84
	0,99	19,91	15,93	5,05	1,67	7,25	1,62	8,49	0,99
5 mm	0,9	83,94	67,15	1,66	1,77	2,95	1,59	3,90	1,47
	0,95	88,60	70,88	2,24	5,93	3,65	5,63	4,80	4,79
	0,99	92,33	73,86	4,98	1,97	7,59	1,86	9,00	1,24

Tabelle 22: Parameter t_{50%}, t_{80%} und t_{90%} für Minitabletten mit einem Wirkstoffanteil von 80 % (WS = Masse Ibuprofen in der Tablette) und die zu diesen Zeitpunkten in der Wirkstofffreisetzung auftretende Standardabweichung s [%]

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

90 % Wirkstoffanteil									
Größe	VD	Masse WS		t _{50%}	s [%]	t _{80%}	s [%]	t _{90%}	s [%]
		[mg]	[mg]						
1,5 mm	0,9	2,20	1,98	1,69	3,02	3,42	2,04	5,61	1,51
	0,92	2,25	2,03	1,84	1,81	3,91	1,91	6,30	2,11
	0,95	2,33	2,10	1,83	3,87	3,66	2,96	6,48	1,71
	0,99	2,42	2,18	2,17	3,78	4,35	2,41	6,81	2,58
2 mm	0,9	5,19	4,67	1,15	2,01	2,61	1,61	3,45	1,31
	0,92	5,31	4,78	1,46	1,33	2,62	0,65	3,54	0,91
	0,95	5,48	4,93	1,40	5,44	2,48	3,86	3,36	2,18
	0,99	5,71	5,14	1,63	3,06	2,95	1,81	3,99	0,85
3 mm	0,9	17,49	15,74	1,47	0,34	2,64	0,76	3,57	0,41
	0,92	17,88	16,09	1,45	3,15	2,72	1,24	3,69	0,72
	0,95	18,46	16,61	1,67	1,07	2,96	0,85	3,96	0,70
	0,99	19,24	17,32	3,69	9,11	5,43	7,27	6,63	3,63
5 mm	0,9	81,10	72,99	1,60	2,24	2,87	3,00	3,80	3,36
	0,95	85,60	77,04	1,72	4,25	3,07	1,99	4,10	0,92
	0,99	89,20	80,28	2,78	1,22	4,28	0,92	5,45	0,62

Tabelle 23: Parameter t_{50%}, t_{80%} und t_{90%} für Minitabletten mit einem Wirkstoffanteil von 90 % (WS = Masse Ibuprofen in der Tablette) und die zu diesen Zeitpunkten in der Wirkstofffreisetzung auftretende Standardabweichung s [%]

Zusätzlich zu den oben aufgelisteten Parametern wurde die MDT, die Mean Dissolution Time, berechnet. Tabelle 24 zeigt die erhaltenen Werte für die verschiedenen Kombinationen.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Auch hier zeigt sich, dass die mittlere Verweildauer der Wirkstoffmoleküle bei zunehmendem Wirkstoffanteil in der Tablette abnimmt, der Wirkstoff somit schneller freigesetzt wird, bei steigendem Verdichtungsgrad die Wirkstoffmoleküle dagegen langsamer aus der Tablette freigesetzt werden.

Tablettengröße	VD	Wirkstoffanteil in der Tablette			
		50 %	70 %	80 %	90 %
1,5 mm	0,9	3,11	2,69	2,75	2,66
	0,92	3,05	2,52	2,63	2,92
	0,95	3,49	2,68	3,12	3,01
	0,99	4,04	4,06	4,04	3,20
2 mm	0,9	2,24	1,31	1,63	1,78
	0,92	2,41	1,93	1,84	1,83
	0,95	2,52	2,20	2,08	1,75
	0,99	3,07	3,20	2,49	2,06
3 mm	0,9	3,05	2,38	2,04	1,87
	0,92	3,41	2,68	2,24	1,86
	0,95	4,93	4,42	3,04	2,08
	0,99	6,13	5,94	5,30	4,00
5 mm	0,9	2,27	2,43	2,07	1,93
	0,95	5,17	4,01	2,66	2,14
	0,99	8,27	7,62	5,33	3,14

Tabelle 24: Mean Dissolution Time

4.4 Gemeinsame Diskussion der Untersuchungsergebnisse

Mit dieser Arbeit sollte die Eignung der Minitablettierung bei Verwendung eines schwer zu tablettierenden Wirkstoffes geprüft werden. Der für diese Arbeit verwendete Wirkstoff Ibuprofen ist für seine Komplexität bei der Herstellung von Tabletten bekannt [24]. Mit Ibuprofen hergestellte Tabletten sind zudem mechanisch nicht sehr stabil, weshalb entweder ein hoher Hilfsstoffanteil eingesetzt werden muss oder der Tablettierung eine Granulierung des Wirkstoffes vorangestellt werden muss.

Die bekannte, schlechte Fließeigenschaft von Ibuprofen zeigte sich schon in Vorversuchen zur Fließgeschwindigkeit. Die Abbildung 103 zeigt beispielhaft die Fließgeschwindigkeiten [g/s] für die unterschiedlichen Mischungen, bei drei Wiederholungen. Verwendet wurde ein Fließtrichter entsprechend dem Europäischen Arzneibuch [25].

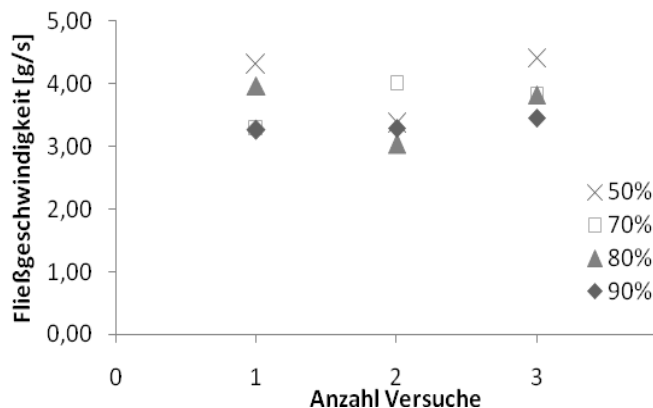


Abb.103: Fließgeschwindigkeit

Die geringen Massen, die pro Zeiteinheit durch den Trichter flossen, zeigten, dass eine rein gravimetrische Befüllung der Matrizenbohrungen, unabhängig vom Wirkstoffanteil, nicht möglich war. Bestätigt wurde dies noch einmal durch die Vorversuche, die mit zwei unterschiedlichen Füllschuhen durchgeführt wurden und in Kapitel 3.2.2.1 erwähnt werden.

Eine allgemeine Aussage, dass eine Direkttablettierung bei hohen Ibuprofenanteil aufgrund der schlechten Fließeigenschaft nicht möglich ist, darf auf Grundlage der durchgeführten Vorversuche aber nicht gemacht werden. Die hier erhaltenen Erkenntnisse beziehen sich nur auf die zur Verfügung gestandenen Geräte und Ausrüstungsgegenstände.

Aus den Tablettierversuchen und den daraus erhaltenen Daten lassen sich folgende Ergebnisse ableiten. Zum einen fällt auf, dass bei Verwendung von Ibuprofen die notwendigen Drücke zur Erreichung der vorgegebenen Verdichtungsgrade bei den verschiedenen Durchmessern nicht gleichmäßig ansteigen. Bei den 3 mm und 5 mm Tabletten wird ungefähr der 6fache Druckanstieg benötigt, um den Verdichtungsgrad von 0,9 nach 0,99 zu erhöhen. Bei den Minitabletten dagegen, d.h. bei den Tabletten mit 1,5 mm und 2 mm, wird nur ein 4facher Druckanstieg benötigt. Dabei ist es irrelevant, wie groß der Wirkstoffanteil in der Mischung ist, das Verhältnis ist bei allen vergleichbar.

Hieraus stellt sich die Frage, warum bei den Minitabletten weniger Druck benötigt wird und wo die „Mehrenergie“ bei den großen Tabletten einfließt.

Ein Grund für den höheren Energiebedarf bei den großen Tabletten ergibt sich aus der Matrizenwandreibung. Wie in Kapitel 4.1.2 gezeigt, geht bei den großen Tabletten mehr Energie durch Reibung verloren als bei den kleinen Tabletten. Eine Erklärung hierfür dürfte zum einen die unterschiedlich großen, seitlichen Oberflächen der Stempel sein, die mit der Matrizenwand direkt in Berührung

kommen können. Eine andere Erklärung ist die größere Kontaktfläche der Tablettiermasse mit der Matrizenwand. Aufgrund der Menge an Tablettiermasse und der daraus resultierenden größeren Matrizenfüllhöhe bei den 3 mm und 5 mm Tabletten bildet sich frühzeitiger (auf den Weg bezogen) eine Tablettenkante. Diese schiebt sich zwischen den kleinen Spalt zwischen Wand und Stempel und durch den längeren Weg im Vergleich zu den Minitabletten, überträgt diese Kante mehr Reibungsenergie. Desweiteren wird durch die größere Kontaktfläche zwischen Masse und Matrizenwand mehr Energie in radialer Richtung auf die Matrizenwand übertragen [6], was zu verstärkter Reibung der Partikel an der Matrizenwand führt [24, 32].

Ein weiteres Ergebnis, welches sich aus den erhaltenen Tablettierdaten ableiten lässt, ist das Verdichtungsverhalten von Ibuprofen. Da die schlechten Tablettiereigenschaften von Ibuprofen schon lange bekannt sind, wurden diverse Versuche unternommen, diese schlechten Eigenschaften zu minimieren. Unter anderem wurde versucht, die Kristallstruktur so zu verändern, dass größere und besser fließende Kristalle entstehen. In der Regel wird dies durch Umkristallisation erreicht [37, 38].

Eine andere Möglichkeit ist die Fraktionierung der Kristalle, d.h. große Wirkstoffkristalle werden für die Direkttablettierung angeboten, die kleineren Kristalle werden zur Granulierung verwendet.

Das für die durchgeführten Versuche verwendete Ibuprofen 90 von der Firma BASF war fraktioniert auf eine mittlere Partikelgrößenverteilung zwischen 70 und 115 μm . Die Abbildung 104 zeigt eine lichtmikroskopische Aufnahme des verwendeten Ibuprofens.



Abb.104: Lichtmikroskopische Aufnahme von
Ibuprofen 90 (10er Okular)

Durch die Fraktionierung der gleichmäßigen, prismenartigen Kristallform und durch den hohen Wirkstoffanteil in den Tablettiermischungen dominieren die physikalischen Eigenschaften vom Ibuprofen gegenüber denen der verwendeten Hilfsstoffe.

Für die Befüllung der Matrize bedeutet das, dass die Ibuprofenkristalle zufällig orientiert werden, d.h., dass im Pulverbett die Ibuprofenkristalle statistisch verstreut vorliegen. Aufgrund der Größe und Form wird sich somit ein Pulverbett mit vielen überkreuzten und verschachtelten Kristallen ergeben.

Dieses macht sich während der Tablettierung bemerkbar. Wie in Kapitel 4.1.3 gezeigt und in Kapitel 4.1.4 bekräftigt, können bei der Herstellung der Tabletten zwei unterschiedliche Verdichtungsarten ablaufen. Welche Verdichtungsart abläuft ist abhängig davon, ob während der Tablettierung ein Grenzwert beim

Druck überschritten wird oder nicht. Die Höhe dieses Wertes ist dabei abhängig von der eingesetzten Mischung und vom Tablettendurchmesser.

Ist der aufgebrachte Druck während der Verdichtung in dem Bereich bis zum Grenzwert, wird das Pulverbett zunächst zu einer dichteren Packung zusammengeschoben und anschließend unterliegt es einer Deformation. Diese Deformation setzt sich zusammen aus einer elastischen und einer irreversiblen Verformung. Die irreversible Verformung ist dabei der Bruch der Ibuprofenkristalle zu immer kleineren Partikeln. Zu erkennen ist dieses Verhalten der Verdichtung in den Auswertungen der Porositätsfunktion nach Heckel und in den Auswertungen nach der modifizierten Weibullfunktion. Entsprechend dem Kapitel 4.1.3 zeigt die folgende Abbildung 105 nochmals beispielhaft die K-Werte nach Heckel für die verschiedenen Verdichtungsgrade einer 70 % Ibuprofenmischung bei 2 mm Stempeldurchmesser.

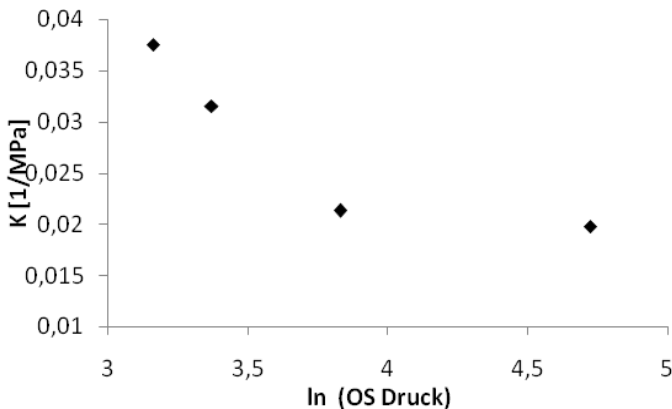


Abb.105: K-Werte einer 70 %igen Ibuprofenmischung bei einem Stempeldurchmesser von 2 mm

Bis zum Grenzwert, der in der Abbildung deutlich zu erkennen ist, sinkt der Wert für K mit zunehmendem Druck. Der Wert K gilt als Größe für den Widerstand, der von der Tablettiermischung der Verdichtung entgegengestellt wird. Da der Widerstand mit steigendem Druck abnimmt, müssen die Ibuprofenkristalle, die diesen Widerstand erzeugen, mit steigendem Druck immer kleiner werden. Nur so können sie dem Druck ausweichen und den Widerstand verringern.

Ausweichen können kleine Partikel, weil sie die Zwischenräume zwischen den Kristallen nutzen können, d.h. die Relativbewegung im Pulverbett nimmt zu. Dies zeigt sich an dem A-Wert nach Heckel, der eine Größe für die Relativbewegung der Partikel im Pulverbett ist. Wie in Abbildung 106 gut zu erkennen, steigt der Wert A und somit die Bewegung im Pulverbett bis zu einem Druck von ca. 45 MPa an, in dessen Nähe vermutlich der Grenzwert liegt.

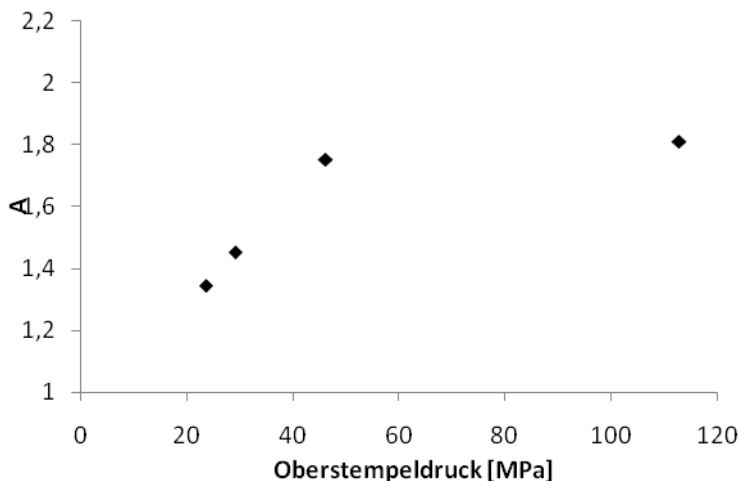


Abb.106: A-Werte einer 70 %igen Ibuprofenmischung bei einem Stempeldurchmesser von 2 mm

Bei Verdichtungen mit einem Druck oberhalb des Grenzwertes werden die meisten Wirkstoffkristalle schlagartig zerkleinert und können damit dem Stempel nur noch einen geringen Widerstand entgegenbringen. Das bedeutet für den Verdichtungsvorgang, dass die Ibuprofenkristalle erst einer irreversiblen Verformung unterliegen und nach Überschreitung des Grenzwertes die Verdichtung hauptsächlich aus elastischer oder viskoelastischer Deformation besteht.

Die in Kapitel 4.1.4 abgebildeten β/γ – Diagramme bestätigen dieses Verdichtungsverhalten durch ihren Kurvenverlauf. Bei niedrigen Drücken, wie sie zur Herstellung von den Minitabletten notwendig sind, verlaufen die Kurven hauptsächlich gerade. D.h. die Werte für β und für γ steigen in einem gleichbleibenden Verhältnis an. Dies bedeutet, dass die irreversible und die elastische Verformung in einem gleichbleibenden Verhältnis ansteigen. Bei den größeren Tabletten, die wie oben beschrieben höhere resultierende Drücke aufweisen um auf die vorgegebenen Verdichtungsgrade zu kommen, flachen die Verläufe der Kurven immer weiter ab. Dies bedeutet, dass bei dieser Art der Verdichtung mehr Energie in die elastische Verformung übergeht, als bei der Verdichtung mit kleineren Drücken.

Gut zu erkennen ist diese elastische Verformung in der Rückdehnung der Tabletten. Die folgende Abbildung 107 zeigt entsprechend dem Kapitel 4.2.1.1 die Verdichtungsgrade der Tabletten nach sofortiger, elastischer Rückdehnung, bei Verwendung einer 70 %igen Ibuprofenmischung. Hierbei zeigt sich bei den großen Tabletten (3 mm und 5 mm), dass bei extremer Verdichtung am maximalen Eintauchpunkt des Oberstempels (VD 0,99) zwar besonders hohe Drücke auftreten, diese aber nach Entlastung in der Matrice nur in Verdichtungen resultieren, die bei kleineren Tabletten und VD 0,99 schon bei deutlich niedrigeren Drücken erreicht werden. Auch hier lässt sich ein

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Grenzwert vermuten, oberhalb dessen im Wesentlichen nur elastische Verdichtung erfolgen kann.

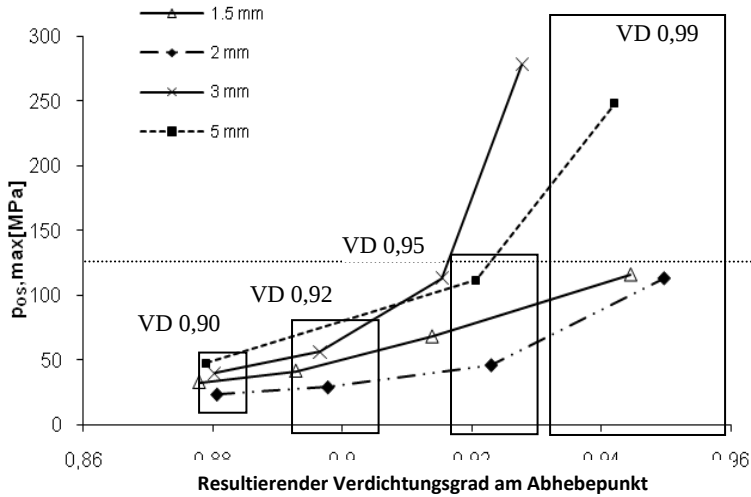


Abb.107: Resultierende Verdichtungsgrade am Abhebe punkt des Oberstempels (Abszisse), die im Graph angegebenen Verdichtungsgrade sind die vorgegebenen Verdichtungsgrade am maximalen Eintauchpunkt des Oberstempels mit den entsprechenden maximalen Drücken (Ordinate)

Folgende Konsequenzen bzw. Vorteile ergeben sich hieraus für die Minitablettierung. Minitabletten benötigen zur Erzielung eines vorgegebenen Verdichtungsgrads niedrigere Drücke als größere Tabletten und liegen dabei nach Ausstoß der Tabletten aus der Matrize auch näher an dem vorgegebenen Verdichtungsgrad. Folglich lassen sich durch die Minitablettierung höhere Verdichtungsgrade erzielen als mit größeren Tabletten.

Dies zeigt sich auch in der Festigkeit der Tabletten, die mittels des Texture Analysers untersucht wurden (Kapitel 4.2.3). Auch bei diesen Untersuchungen lässt sich in den Ergebnissen der oben genannte Grenzwert erkennen. Bei allen Verdichtungen kann die Festigkeit durch Erhöhung der Verdichtungsgrade bzw. der aufgewendeten Drücke bis zu einem Grenzwert gesteigert werden. Oberhalb des Grenzwertes steigt die Festigkeit nicht mehr an, bei Drücken oberhalb von ca. 150 MPa, wie sie zur Erzielung des höchsten Verdichtungsgrades von 0,99 bei den 3 mm und 5 mm Tabletten zum Teil notwendig sind, nimmt die Festigkeit sogar wieder ab. Dieses dürfte an der hohen elastischen Rückdehnung liegen, die einen Teil der ausgebildeten Bindungen wieder zerstört.

Die folgende Abbildung 108 zeigt die Werte für die Tensile strength für die unterschiedlichen Tablettengrößen, bei Verwendung der 70 %igen Ibuprofenmischung in Abhängigkeit vom Verdichtungsgrad nach Rückdehnung.

Es ist gut zu erkennen, dass die Minitabletten trotz der niedrigeren, notwendigen Drücke zu Erzielung der höchsten Verdichtung im Gegensatz zu den 3 mm und 5 mm Tabletten noch nicht das Festigkeitsmaximum überschritten haben.

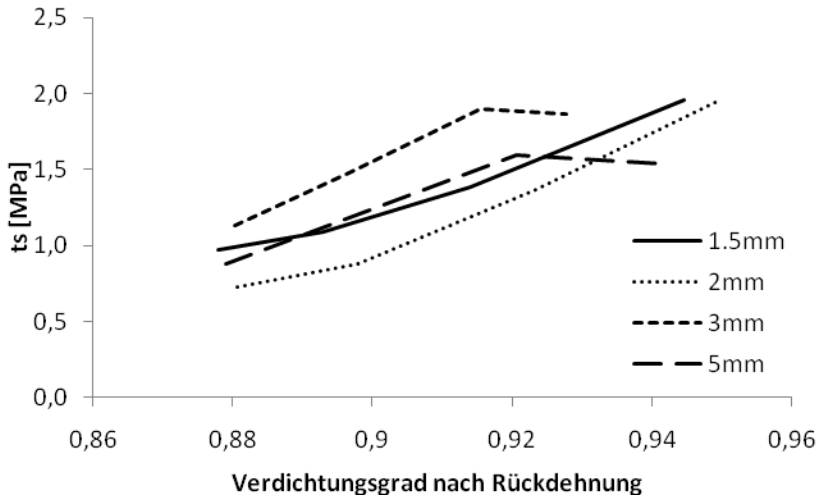


Abb.108: Relative tensile strength, t_s , in Abhängigkeit vom Verdichtungsgrad nach Rückdehnung, für unterschiedliche Tablettengrößen (70 %ige Ibuprofenmischung)

Im Freisetungsverhalten lässt sich dies wiederum nicht erkennen. Dies war auch nicht zu erwarten, da die für die Untersuchungen hergestellten Tabletten mit einem effektiven Sprengmittel hergestellt wurden, um immer eine sofortige Freisetzung zu garantieren. Entsprechend ihren Dimensionen dringt das Freisetzungsmittel bei den Minitabletten schneller in den Tablettenkern vor als bei größeren Tabletten, wodurch der Quellungsdruck schneller ausreicht, um die Tablette zerfallen zu lassen bzw. von außen nach innen auflösen zu lassen.

Dennoch lässt sich bei den Freisetzungsversuchen ein Vorteil in der Verwendung von Minitabletten erkennen. Während die Wirkstofffreigabe bei größeren Tabletten eine Abhängigkeit vom Verdichtungsgrad zeigt, ist der Einfluss des Verdichtungsgrades auf die Freigabe bei den Minitabletten viel geringer.

5. **Schlußfolgerungen**

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Die Minitablettierung eignet sich auch für den schwer zu tablettierenden Wirkstoff Ibuprofen, vorausgesetzt, es stehen die technischen Möglichkeiten zur Verfügung und/oder der Wirkstoff wurde vorab so behandelt bzw. verändert, dass ein freies Fließen in die Matrizen möglich ist.
- Die Minitablettierung ermöglicht die Herstellung einer schnell freisetzenen Arzneiform, deren Freisetzungsprofil geringer durch Druckschwankungen oder Unterschiede im Verdichtungsgrad beeinflusst wird, als das von größeren Tabletten.
- Die Charakterisierung des Verdichtungsvorganges ist mit Hilfe der aus den Tablettierdaten errechneten Parameter auch für Minitabletten mit Wirkstoffanteilen von bis zu 90 % Ibuprofen möglich.
- Minitabletten mit dem Wirkstoff Ibuprofen benötigen niedrigere Drücke zur Erzielung identischer Verdichtungsgrade als große Tabletten.
- Das Festigkeitsmaximum wird von Minitabletten erst bei höheren Drücken erreicht als das von großen Tabletten. Eine weitere Druckerhöhung, um noch festere Minitabletten zu bekommen, würde aber mit hoher Wahrscheinlichkeit das Stempelwerkzeug zerstören.
- Die aus den Tablettierdaten errechneten Parameter geben einen Hinweis auf strukturelle Unterschiede zwischen Minitabletten und größeren Tabletten, sowie auf einen unterschiedlichen Ablauf der Verdichtung in Abhängigkeit vom maximal angewendeten Oberstempeldruck.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Charakterisierung des Tablettiervorganges und der dabei erhaltenen Tabletten unter Verwendung von Stempelwerkzeugen, die eine Reduzierung der Tablettengröße bis zu einem Durchmesser von 1,5 mm ermöglichen, bei gleichzeitiger Verwendung eines schwer zu tablettierenden Wirkstoffes.

Als Modellsubstanz für einen schwer zu tablettierenden Wirkstoff wurde Ibuprofen gewählt, das in hohen Konzentrationen zu Tabletten mit geringer mechanischer Festigkeit führt.

Die Arbeit basiert auf den Erkenntnissen vorhergehender Arbeiten und soll die dort festgestellten Eigenschaften von Minitabletten weitergehend betrachten. Schwerpunkt war dabei die Anlehnung an gängige, in der Pharmaindustrie häufig verwendete Tablettiermischungen zur Herstellung von Ibuprofen-tabletten. Aus diesem Grund wurde als Modell für den Wirkstoff ein von der BASF AG zur Verfügung gestelltes Ibuprofen gewählt (Ibuprofen 90 Grade), das eine enge, vorgegebene Korngrößenverteilung aufwies sowie als Modell für einen direkttablettierbaren Füllstoff eine sprühgetrocknete Lactose (Pharmatose DCL 11[®]), die von DMV International gestellt wurde. Beide Materialien wurden durch den Anbieter weitgehend optimiert, um für das Produkt soweit wie möglich optimale Eigenschaften zu bekommen. Als weitere Hilfsstoffe wurden Kolloidale Kieselsäure, Crosscarmellose Natrium und Calciumbehenat in üblichen Konzentrationen eingesetzt.

Die meisten freiverkäuflichen Ibuprofentabletten enthalten einen Hilfsstoffanteil von 40 % bis 50 %, wodurch die schlechten Tablettiereigenschaften des Ibuprofens kompensiert werden. Da in dieser Arbeit die Eigenschaften des

Ibuprofens bzw. sein Einfluss auf die resultierende Tablette untersucht werden sollte, wurde Mischungen mit jeweils 50 %, 70 %, 80 % und 90 % Wirkstoffanteil hergestellt.

Diese Mischungen wurden auf einer instrumentierten Exzenter-Tablettiermaschine der Firma Fette zu Tabletten mit 1,5 mm, 2 mm, 3 mm und 5 mm Durchmesser verarbeitet. Verdichtet wurden die Mischungen dabei auf vorgegebene Verdichtungsgrade von 0,90, 0,92, 0,95 und 0,99. Damit die Verdichtungsgrade eingehalten werden konnten, wurde der existierende Matrizentisch umgebaut und der Wirbelstromwegaufnehmer durch zwei induktive Wegaufnehmer ausgetauscht. So ließ sich der Fehler in der Wegaufnahme durch die Kippbewegung des Oberstempels ausgleichen. Zusätzlich wurden die Mischungen für jede Tablette einzeln ausgewogen und per Hand in die Matrizenöffnung gefüllt. Damit alle Tabletten miteinander verglichen werden konnten, entsprachen die Höhen der Tabletten zum Zeitpunkt der maximalen Verdichtung immer dem Tablettendurchmesser.

Während des Verdichtungsvorgangs wurde sowohl die relative Bewegung des Oberstempels zum Unterstempel, als auch die auftretenden Kräfte an den Stempeln kontinuierlich erfasst und aufgezeichnet. Aus den erhaltenen Daten wurden die maximalen Drücke, die auftretende Reibung, die Verdichtungsgrade, die verrichtete Arbeit und die elastische Rückdehnung berechnet. Aus den Druck/Weg-Verläufen wurden die Parameter nach Heckel bestimmt und aus den Druck/Zeit-Verläufen nach Anpassung an die modifizierte Weibullfunktion die Parameter β und γ .

Die Rückdehnung nach Auswurf der Tabletten wurde ebenfalls bestimmt, hier konnte aber mit der angewendeten Methode keine statistisch belegbare Rückdehnung festgestellt werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Ein Teil der hergestellten Tabletten wurde anschließend auf ihre Festigkeit hin untersucht. Mit Hilfe eines Texture Analysers wurden Kraft und Weg aufgezeichnet, die aufgebracht bzw. zurückgelegt werden mussten, bis es zum Bruch der Tabletten kam. Um die Werte der verschiedenen Tabletten vergleichen zu können, wurde anschließend die tensile strength errechnet. Der andere Teil wurde für die Freisetzungsuntersuchungen verwendet.

Die Ergebnisse der genannten Untersuchungen zeigen, dass Minitabletten mit Ibuprofen als Inhaltsstoff geringere Drücke benötigen, um die vorgegebenen Verdichtungsgrade zu erreichen, als große Tabletten. Dabei werden Tabletten erhalten, deren Festigkeit trotz ihrer geringen Größe und des niedrigeren Druckes identisch ist zu den großen Tabletten, zum Teil werden sogar höhere Werte für die tensile strength erreicht.

Auffällig ist, dass für fast alle erhaltenen Tablettierdaten Grenzwerte erreicht werden, die bei den Minitabletten nicht überschritten werden, da hier niedrigere Drücke zur Erreichung der Verdichtungsgrade auftreten. Dieses bedeutet, dass Wirkstoffe, die empfindlich auf physikalische Einflüsse reagieren, durch die Verwendung von Stempelwerkzeug mit Durchmessern von unter 3 mm schonender hergestellt werden können.

Bei den Freisetzungsuntersuchungen konnte gezeigt werden, dass die hergestellten Minitabletten den Wirkstoff innerhalb von 15 Minuten freigeben. Es konnten somit die Vorgaben für eine schnell freisetzende Arzneiform eingehalten werden. Dabei konnte gezeigt werden, dass der Einfluss, der durch Schwankungen im Verdichtungsgrad auftreten kann, bei Minitabletten geringer ausfällt als bei großen Tabletten.

Fazit: Vermutlich wird sich die Minitablettierung auf Grund der höheren Kosten und des größeren technischen Aufwandes nicht als Standardprozess

durchsetzen. Aufgrund ihrer Vorteile während der Tablettierung und der Möglichkeiten, die sich aufgrund ihrer Größe ergeben, hat die Minitablettierung aber großes Potential sich für weitere, neuartige Spezialanwendungen zu etablieren.

Beispiele hierfür könnten sein die Nutzung von Minitabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung in der Zahnheilkunde oder Augenheilkunde, bei Verwendung von Dosierhilfen in der Theragnostik, bei aseptischer Herstellung der Minitabletten als Implantate in der Chirurgie oder in Kombination mit einem mucoadhärierenden Filmüberzug bei der gezielten Applikation auf Schleimhäuten wie z.B. durch Installation in der Blase oder im Darm.

Summary

The process of tableting and the resulting tablets were to be characterized, when the diameters of punch and die are reduced down to 1.5 mm, in order to compact a material with known poor tableting properties.

Ibuprofen was chosen as a model material which, at high concentrations, is known to result in tablets with low mechanical stability.

Based on a number of preceding investigations on minitabling, more insight was to be gained into the process and the product, using common combinations of ibuprofen and excipients for direct tableting:

Ibuprofen was donated by BASF with a standardized and narrow particle size distribution (Ibuprofen 90 Grade), spray-dried lactose was used as main excipient (Pharmatose DCL 11[®] supplied by DMV Int.), and in addition colloidal silicic acid, croscarmellose sodium, and calcium behenate were used in suitable concentrations.

Most products on the market contain about 40 to 50 % dc excipient to compensate for the poor tableting properties of the drug. In this work, graded powder mixtures were prepared, containing ibuprofen in concentrations of 50, 70, 80, and 90 % (w/w), respectively.

For each single tablet, the required mass was exactly weighed on an analytical balance and individually filled into the die.

The powder mixtures were processed on an instrumented reciprocating tableting machine (Fette Exacta XI) to biconvex tablets (the ratio of curvature to diameter was 0.7 in all cases) by precision tools (Ritter Pharmatechnik) of

1.5, 2, 3, and 5 mm diameter to preset graded maximum relative densities of 0.90, 0.92, 0.95, and 0.99, at the lower turning point of the upper punch. At this point, the height of the compact was equal to the respective diameter of the tablet. A modified die table was installed, and a pair of inductive transducers was used to measure the distance between the punch faces, and to correct for any tilting movement of the upper punch holder. The upper and lower punch holders were equipped with strain gauges.

Every electronic instrumentation was carefully calibrated.

During the tableting process, the movement of the upper punch with respect to the lower one, and the forces acting on these punches, were recorded continuously.

The maximum pressures, the friction, the degree of densification, the work done, and the fast elastic recovery within the die have been calculated from the data recorded.

From pressure-distance curves the two parameters of the Heckel equation (A and K), and from pressure-time curves, the two parameters of the modified Weibull function (β and γ) were calculated following established fitting procedures.

In addition, the recovery after ejection has been determined, but no significant slow, elastic recovery was detected.

Part of the tablets was examined for their mechanical strength. A Texture Analyzer recorded distance and forces necessary to break the tablets. From these data, tensile strengths were calculated.

Another part of the tablets was used for the determination of release rates for ibuprofen.

The results on the process and mechanical properties of the tablets show, that minitabets of 1.5, and 2 mm diameter, containing ibuprofen attain preset degrees of densification at lower pressures than larger tablets (3 and 5 mm). However, the tensile strength of these minitabets is equal to, partially even higher, than that of the larger tablets, inspite of lower maximum pressures during production of the former ones.

Remarkably, with respect to these tableting data, nearly all minitabets (1.5 and 2 mm) expose limiting values, which are not exceeded, where lower pressures evolve when high, preset degrees of densification are reached, than with the larger tablets (3 and 5 mm). This indicates, that materials, which sensitively react to physical influences, may be processed into tablets more gently by reducing the diameter to below 3 mm.

All minitabets prepared release the drug within 15 minutes and therefore obey the pharmacopoeal limits for fast releasing dosage forms. In this study, the effect of deviations in degree of densification was lower with minitabets (1.5 and 2 mm), than with the larger tablets (3, and 5 mm).

Conclusion: For routine industrial production in large batches, minitabling will not become a standard procedure. More demanding technical procedures, caused by fragile punches and narrow die holes, asking for extremely precise fitting and very good flow properties of the powder to be tableted, and thus higher production costs, will restrict this procedure to special applications.

Examples might be the benefit of minitabets with sustained release in dentistry or ophthalmology, with aid of dosing devices in theragnostics, with additional

ZUSAMMENFASSUNG

enforcements of aseptic preparation for implants in surgery, or in combination with mucoadhesive coatings for application at mucous surfaces or for installation into the bladder or the intestine.

Literaturverzeichnis

- [1] Bansal, A.K.
Coproprocessed Excipients for Solid Dosage Forms.
Pharm. Technol. Jan. 52-64 (2004)

- [2] Belda, P. M., Mielck, J. B.
The tableting machine as an analytical instrument: qualification of the measurement devices for punch forces and validation of calibration procedures.
Eur. J. Pharm. Biopharm. 46, 381-395 (1998)

- [3] Bolhuis, G.K., Zuurman, K.
Tableting properties of experimental and commercially available lactose granulations for direct compression.
Drug Dev. Ind. Pharm. 18, 2057-2071 (1995)

- [4] Brockedon, W.;
Brit. Patent 9977 (1843)

- [5] Dietrich, R.
Versuch einer Parametrisierung des zeitlichen Verlaufs der Verdichtung bei der Tablettierung am Beispiel zweier polymorpher Modifikationen von Chlorpopramid
Dissertation, Universität Hamburg (1983)

- [6] Doelker, E., Shotton, E.
The effect of some binding agents on the mechanical properties of granules and their compression characteristics.
J. Pharm. Pharmacol. 46, 193-198 (1977)

- [7] Duberg, M., Nyström, C.
Studies on direct compression of tablets. VI. Evaluation of methods for the estimation of particle fragmentation during compaction.
Acta Pharm. Suec. 19, 421-436 (1982)
- [8] Eisen, S.A., Miller, D.K., Woodward, R.E., Spitznagel, E., Pryzbeck, T.R.
The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance.
Arch. Intern. Med. 150, 1881 (1990)
- [9] Fell, J.T., Newton, J.M.
Determination of tablet strength by diametral-compression test.
J. Pharm. Sci. 59, 688-691 (1970)
- [10] Flemming, J.
Requirements for the production of micro tablets: Suitability of directcompression excipients estimated from powder characteristics and flow rates
Drug. Dev. Ind. Pharm. 21, 2239-2251 (1995)
- [11] Flemming, J.
Experimentelle Mikrotablettierung: Fließeigenschaften von Hilfsstoffen und Tablettierverhalten von Cellactose® bei Herstellung von Tabletten mit einem Durchmesser von 5 bis 1.5 mm.
Dissertation, Universität Hamburg (1998)
- [12] Frauenhofer, J.
Bestimmung des Brechungs - und des Farben - Zerstreuungs - Vermögens verschiedener Glasarten, in Bezug auf die Vervollkommnung achromatischer Fernröhre.
Gilberts Annalen der Physik, Band 26, Drittes Stück, 264-308 (1817)

- [13] Haaks, C.
Anwendbarkeit und Aussagekraft zweier Preßgleichungen zur
Charakterisierung des Verformungsverhaltens binärer Mischungen.
Dissertation, Universität Hamburg (1988)
- [14] Hausner, H.H.
Friction Conditions in a Mass of Metal Powder.
Int. Powder Met. 3, 7-13 (1961)
- [15] Handbook of Pharmaceuticals Excipients
The Pharmaceutical Press, London (1994)
- [16] Heckel R.W.,
Density-pressure relationships in powder compaction.
Trans. Metall. Soc. AIME 221, 671-675 (1961)
- [17] Heckel, R.W.,
Analysis of powder compaction phenomena.
Trans Metall. Soc. AIME 221, 1001-1008 (1961)
- [18] Hersey J.A., Rees J.E.,
Deformation of particles during briquetting.
Nature Phys. Sci., 230, 96-105 (1971)
- [19] Higuchi, T., Rao, A.N., Busse, L.W., Swintosky, J.V.
The physics of tablet compression. II. The influence of degree of
compression on properties of tablets.
J. Amer. Pharm. Ass., 42, Issue 4, 194-200 (1953)

- [20] Hixson, A.W., Crowell, J.H.
Dependence of Reaction Velocity upon Surface and Agitation (I)
Theoretical Consideration.
Ind. Eng. Chem.23, 923-931 (1931)
- [21] Hoblitzell, J.R., Rhodes, C.T.
Recent developments in the use of instrumented tablet presses.
Pharm. Int. 6, 45-50 (1985)
- [22] Husson, I., Leclerc, B., Spenlehauer, G., Veillard, M., Puisieux, F., Couarraze, G.
Influence of size polydispersity on drug release from coated pellets
Int. J. Pharm. 86, 113-121 (1992)
- [23] Khan, K.A., Rhodes C.T.
The production of tablets by direct compression.
Can. J. Pharm. Sci. 8, 1-5 (1973)
- [24] Kandeil, A., de Malherbe, M.C., Critchley, S., Dokainish, M.
The use of hardness study of compaction behaviour and die loading.
Powder Tech. 17, 253-257 (1977)
- [25] Kommentar zum Europäischen Arzneibuch;
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; Stuttgart, Govi-Verlag –
Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn (2004)
- [26] Konkel, P.
Untersuchungen zur Vergleichbarkeit von Parametern der
Tablettierbarkeit pharmazeutischer Haufwerke an Exzenter- und
Rundlauf-Tablettiermaschinen.
Dissertation, Universität Hamburg (1995)

- [27] Lennartz, P., Mielck, J.B.
Minitabletting: improving the compactability of paracetamol powder mixtures
Int. J. Pharm. 173, 75-85 (1998)
- [28] Lennartz, P.
Untersuchungen zu speziellen Eigenschaften und zur inneren Struktur von Minitabletten aus Paracetamol und sprühgetrockneter Laktose.
Dissertation , Universität Hamburg (1998)
- [29] Leuenberger, H., Sucker, H., Fuchs, P. Speiser, P.
Pharmazeutische Technologie
G.Thieme Verlag, Stuttgart (1978)
- [30] Çelik, M.
Overview of compaction data analysis techniques.
Drug Dev. & Ind. Pharm., 18(6&7) 767 - 810 (1992)
- [31] Martin, A., Swarbrick, J., Cammarata, A.
Physikalische Pharmazie,
Wiss. Verl. Stuttgart (1987)
- [32] Mettersheimer, B., Sucker, H.
The effect of punch-face geometry and different magnesium stearate / talc combinations on tableting properties.
Pharm. Technol. 2, 38-50 (1986)
- [33] Mendell, E.J.
Direct compression method of producing solid dosage form.
Mfg. Chemist Aerosol News 43, 47-49 (1972)

- [34] Milosovich, G.
Direct compression of tablets.
Drug cosmetic Ind. 92, 557-558, 656, 662-669 (1963)
- [35] Minchom, C. M., Armstrong, N.A.
A Proposed Technique for Expressing the Capacity of Directly Compressible Tablet Diluents,
J. Pharm. Pharmacol. 39, 69 (1987)
- [36] Mutschler, E., Geisslinger, G., Kroemer, H.K., Schäfer-Korting, M.
Mutschler Arzneimittelwirkungen,
WVG 8.Auflage (2001)
- [37] Rasenack, N., Müller, B.W.
Crystal habit and tableting behavior.
Int. J. Pharm. 244, 45-57 (2002)
- [38] Rasenack, N., Müller, B.W.
Ibuprofen crystals with optimized properties.
Int. J. Pharm. 245, 9-24 (2002)
- [39] Noyes, A.A., Whitney, W.R.
The rate of solution of solid substances in their own solutions.
J. Americ. Soc. 19, 930-934 (1897)
- [40] Nyström, C., Mazur, J., Sjögren, J.
Studies on direct compression of tablets II. The influence of the particle size of a dry binder on the mechanical strength of tablets.
Int. J. Pharm. 10, 209-218 (1982)

- [41] Pitt, K.G., Newton, J.M., Stanley, P.
Tensile fracture of doubly-convex cylindrical discs under diametral loading.
J. Mat. Sci. 23, 2723-2728 (1988)
- [42] Podczeczek, F.
Comparison of in vitro dissolution profiles by calculating mean dissolution time (MDT) or mean residence time (MRT).
Int. J. Pharm. 97, 93-100 (1993)
- [43] Potthast, H., Dressman, J.B., Junginger, H.E., Midha, K.K., Oeser, H., Shah, V.P., Vogelpoel, H., Barends, D.M.
Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Ibuprofen.
J. Pharm. Sci. 94, 2121-2131 (2005)
- [44] Ragnarsson, G., Sörgren, J.
Work of friction and net work during compaction.
J. Pharm. Pharmacol. 35, 201-204 (1983)
- [45] Ritschel, W.A., Bauer-Brandel, A.
Die Tablette, Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung.
Editio Cantor Verlag (2002)
- [46] Rote-Liste Online
Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt/Main (2001)
- [47] Shangraw, R.F., Demarest, D.A.
A Survey of Current Industrial Practices in the Formulation and Manufacture of Tablets and Capsules.
Pharm. Technol. 17 (1) 32-44 (1993)

- [48] Technical bulletin –DLC 11 DMV International jetzt DMV Fronterra

- [49] The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products,
Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and
Bioequivalence,
CPMP/EWP/QWP/1401/98

Geräteliste

- {1} Sympatec Laserdiffraktometer (Helos / Rodos)
Sympatec GmbH, D – Clausthal-Zellerfeld
- {2} Labor Siebmaschine, Typ 3D
F. Kurt Retsch GmbH & Co. KG, D - Haan
- {3} Luftstrahlsieb Alpine A 200 LS
Alpine AG, D- Augsburg
- {4} Stereopyknometer SPY-2
Quantachrome Corp., USA – Syosset, NY
- {5} Analysenwaage Mettler AE 166
Mettler Waagen GmbH, D – Gießen
- {6} Stampfvolumeter STAV 2003
J. Engelsmann AG, D – Ludwigshafen
- {7} Differential Scanning Calorimeter 912 + Auswerteeinheit 9900TA Du Pont
Du Pont de Nemours, D – Bad Nauheim
- {8} DSC-Pfännchen: Aluminium, 30ML, Stärke 0,1 mit Deckel und Verschußgerät
Perkin & Elmer, D – Überlingen
- {9} Exzenter-Tablettiermaschine, Hanseaten Exacta XI,
W. Fette GmbH, D-Schwarzenbeck

GERÄTELISTE

- {10} Dehnungsmessstreifen: Measurement Group Messtechnik GmbH,
 D-Lochham

 Unterstempel N2A-06-T015R-350;

 Oberstempel N2A-06-S3167R-350
- {11} Messverstärker MGC, MC 55 S6, Trägerfrequenzverstärker

 Hottinger Baldwin Messtechnik GmbH, D-Darmstadt
- {12} Datenaufnahmekarte PCI-6036E plus Box: BNC-2110,

 National Instruments, Austin, Texas / USA
- {13} Personal Computer, Intel-Celeron R 1,7 GHz, Asus Motherboard
- {14} Induktive Wegaufnehmer Typ W10, Genauigkeitsklasse 0,2

 Hottinger Baldwin Messtechnik GmbH, D-Darmstadt
- {15} Berührungsloses Wirbelstrom-Wegmeßsystem DT 311-DM mit Sensor
 S6 und Anpassungsplatine BC-S6/C3

 Micro-Epsilon-Messtechnik GmbH, D-Ortenburg
- {16} Kraftaufnehmer GTM-K-6-kN

 Gassmann Theiss Messtechnik GmbH, D-Ortenburg
- {17} Parallelendmaße nach DIN 861

 Select Gauges (CPG) Ltd., GB-Torpoint
- {18} Klimaanlage RB 2000S

 Weiss Klimatechnik GmbH, D-Reiskirchen
- {19} Texture Analyser XT2i, inklusive der Steuerungssoftware Texture
 Expert Exceed Version 2.12 Stand 01/01

 Winopal Forschungsbedarf GmbH, D-Ahnsbeck

GERÄTELISTE

- {20} Erweka DT6 Freisetzungsapparatur
ERWEKA GmbH, D- Heusenstamm
- {21} UV Visible Spectralphotometer Cary 50 Conc, inklusive der Software
Enzyme Kinetics Software Version: 02.00(26)
Varian, Inc., Palo Alto, CA 94304- USA
- {22} Desaga Pumpe
SARSTEDT AG & Co. , D-Nümbrecht
- {23} Anschützthermometer
Brand, D-Wertheim/Main
- {24} Analysenwaage Micro M 500 P
Sartorius GmbH, D-Göttingen
- {25} Ultraschallbad Sonorex Super RK 1028 BH
Bandelin electronic, D-Berlin
- {26} Durchflussküvetten QS 0,2 cm / 1 cm / 5 cm
Hellma GmbH & Co., D-Mühlheim
- {27} pH-Einstabmesskette InLab 410
Mettler-Toledo GmbH, CH-Schwerzenbach
- {28} Messuhr, Mitutoyo Digimatic Indicator, 543 Serie, planer 7mm
Messkopf
Mitutoyo Corp., J-Tokyo
- {29} Turbula® 2/A Schleudermischer;
Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, CH-Muttenz

GERÄTELISTE

- {30} Rundläufertablettiermaschine Kilian RL-A-M
Kilian und Co Gmbh; D-Köln
- {31} Tablettierwerkzeug: 2 mm 19fach Euro B-Werkzeug
Ritter Pharma-Technik GmbH, D-Stapelfeld

Software

- (1) Exzenter 03; Software zur Aufnahme und Auswertung von Weg- und Kraftdaten
Belda, P.M., Universität Hamburg
- (2) LabView 6.1., National Instruments, Austin Texas / USA
- (3) Microsoft Office, Microsoft Corp., Redmond USA
- (4) Toccata Version 9/91
Statistikprogramm zur Auswertung der Linearen Regression
Dr. R. Frontini; Universität Hamburg
- (5) SigmaPlot, SPSS Science Marketing Department, Chicago USA

Gefahrstoffe

Nr.	Name	Gefahrensymbol	R-Sätze	S-Sätze
1	Ibuprofen	Xn (gesundheitsschädlich)	22	36
2	NaOH	C (ätzend)	35	27, 37/39, 45
3	0,1 N HCl	C (ätzend)	34-37	26, 45

Lebenslauf

Geburtsdatum 10.04.1973

Geburtsort Kempen

Schul Ausbildung

1979 – 1983 Katholische Grundschule Tönisvorst

1983 – 1993 Gymnasium Horkesgath in Krefeld

Zivildienst

Juli 1993- Sept. 1994 Helfer in der Versorgung Kranker im Krankenhaus Tönisvorst

Hochschulausbildung

August 1994 Aufnahme an der Hogeschool Venlo (Niederlande) im Europäischen Studiengang Bedrijfseconomie (Betriebswirtschaftslehre)

Februar 1996 Propädeutikum-Examen BWL

April 1996 – Feb. 2001 Studium der Pharmazie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Mai 2001 2. Staatsexamen Pharmazie

Praktisches Jahr und Approbation

Juni 2001 – März 2002	Hafenapotheke Hamburg unter der Leitung von Frau Apothekerin Ulrike Geiger
April 2002 – Juni 2002	Institut für Pharmazie, Abteilung Pharmazeutische Technologie unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Jobst B. Mielck
Juli 2002	3.Staatsexamen
August 2002	Approbation als Apotheker

Promotion und Berufspraxis

Okt. 1998 – Dez. 2000	Studentischer Mitarbeiter am Institut für Pharmazeutische Technologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
April 2002 – März 2006	Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung für Pharmazeutische Technologie am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg
April 2006 – April 2008	Projektmanager in der Herstellung bei der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
April 2008 – April 2009	Leitung Projektmanagement in der Strategischen Beschaffung
April 2009 – April 2010	Assistent der Geschäftsführung
seit April 2010	Leitung Einkauf der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH