

**Untersuchungen zu speziellen
Eigenschaften und zur inneren
Struktur von Minitabletten
aus Paracetamol und
sprühgetrockneter Laktose**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

des Fachbereiches Chemie der Universität Hamburg

vorgelegt von

Peter Lennartz

aus Kempen

Hamburg 1998

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Leitung von

Prof. Dr. J. B. Mielck

in der Zeit von Juli 1995 bis Oktober 1998 in der Abteilung Pharmazeutische Technologie des Institutes für Pharmazie an der Universität Hamburg.

Meinem Doktorvater und Lehrer, Herrn Prof. Dr. J. B. Mielck, möchte ich vielmals für seine stete Diskussionsbereitschaft, die vielen hilfreichen Anregungen und engagierte Betreuung danken.

Weiterhin möchte ich allen danken, die direkt oder indirekt zur Erstellung dieser Arbeit beigetragen haben:

Frau P. Belda, Frau S. Wratschko und Herrn P. Kühl für ihre Gesprächs- und Hilfsbereitschaft, sowie allen Mitarbeitern des Institutes für Pharmazie,

Herrn W. Schüler und Herrn L. Ruth für die Unterstützung bei technischen Problemen aller Art,

Herrn M. Rehfeld und Herrn Prof. Dr. H.-U. Moritz vom Institut für Technische und Makromolekulare Chemie der Universität Hamburg für die Nutzung des Quecksilberdruckporosimeters,

Frau P. Boseke und Frau K. Urlaub, Asche AG, Hamburg, für die Möglichkeit der Nutzung des Texture Analyzers,

Frau R. Walter und Herrn Dr. D. Kayser vom Institut für Zoologie der Universität Hamburg für die Hilfe bei der Anfertigung von rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen,

Herrn W. Ritter und Herrn R. Ritter, Ritter Pharmatechnik GmbH Hamburg, für die kostenlose Belieferung mit exakt gefertigten Ministempeln,

der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik für die Möglichkeit der kostengünstigen Teilnahme an Weiterbildungsveranstaltungen.

Danken möchte ich auch meinen Eltern für ihre Unterstützung, nicht zuletzt bei der Korrektur dieser Arbeit.

Besonderer Dank gilt meiner Frau Jutta für ihr Verständnis und ihr Vertrauen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Problemstellung	1
1.1 Einleitung	1
1.2 Problemstellung	6
2. Allgemeiner Teil	7
2.1 Der Tablettiervorgang	7
2.2 Das Deckeln von Tabletten	9
2.3 Tablettierparameter	12
2.3.1 Porositätsfunktion nach Heckel	13
2.3.2 Modifizierte Weibullfunktion	15
2.4 Die Festigkeit von Tabletten	17
2.5 Der Auflösungsprozess	20
2.6 Quecksilberdruckporosimetrie	22
3. Material und Methoden	23
3.1 Material	23
3.1.1 Paracetamol	23
3.1.2 Pharmatose DCL 11 [®]	24
3.1.3 weitere Hilfsstoffe	25
3.1.4 Partikelgrößen	25
3.2 Methoden	27
3.2.1 Pulvertechnologie	27
3.2.1.1 Klassieren	27
3.2.1.2 Mischen	27
3.2.1.3 Bestimmung der Dichten	28
3.2.2 Tablettierung	29
3.2.2.1 Werkzeuge	29
3.2.2.2 Weg - Messung und Kalibrierung	34
3.2.2.3 Kraft - Messung und Kalibrierung	39
3.2.2.4 Datenaufnahme	43
3.2.2.5 Tablettierbedingungen	44
3.2.2.6 Fehlerbetrachtung	46
3.2.2.7 Versuchspläne	47

3.2.3	Untersuchungsmethoden	49
3.2.3.1	Tablettierdaten	49
3.2.3.2	Mechanische und geometrische Tabletteneigenschaften	50
3.2.3.2.1	Tablettendimensionen	50
3.2.3.2.2	Festigkeit (TBH 28 und TXA2)	50
3.2.3.2.3	Deckelneigung beim Druckfestigkeitstest	51
3.2.3.2.4	Wirkstoffkapazität	52
3.2.3.2.5	Deckeltendenz nach Nyström et al.	53
3.2.3.2.6	Abrieb	54
3.2.3.3	Freisetzung	55
3.2.3.3.1	Versuchsaufbau	55
3.2.3.3.2	Validierung	56
3.2.3.3.3	Versuchsdurchführung	60
3.2.3.3.4	Auswerteverfahren	64
3.2.3.4	Quecksilberdruckporosimetrie	68
3.2.3.5	Rasterelektronenmikroskopie	69
4.	Ergebnisse und Diskussion	70
4.1	Tablettierdaten	70
4.1.1	Maximaler Oberstempeldruck	70
4.1.1.1	Maximaler Verdichtungsgrad	70
4.1.1.2	Verdichtungsgrad nach 24 Stunden	73
4.1.2	Elastische Rückdehnung	74
4.1.3	Reibung	79
4.1.3.1	Einfluß des Paracetamolgehaltes	79
4.1.3.2	Einfluß der Tablettengröße	82
4.1.4	Porositätsfunktion nach Heckel (at pressure)	87
4.1.4.1	Porositäts/Druck-Darstellung	87
4.1.4.2	Steigung des linearen Teils, K_H	88
4.1.4.3	Ordinatenabschnitt, A	93
4.1.5	Porositätsfunktion nach Heckel (zero pressure)	97
4.1.5.1	Porositäts/Druck-Darstellung	97
4.1.5.2	Steigung des linearen Teils, K_H	102
4.1.5.3	Ordinatenabschnitt, A	103
4.1.6	Parameter β und γ der modifizierten Weibullfunktion	104
4.1.6.1	Anwendbarkeit der Parameter	104
4.1.6.2	β / γ - Diagramme	108
4.1.7	Zusammenfassung und Diskussion der Tablettierdaten	111
4.1.7.1	Einfluß des Paracetamolgehaltes	111
4.1.7.2	Einfluß der Tablettengröße	113

4.2 Mechanische Tabletteneigenschaften	116
4.2.1 Relative tensile strength und Deckelneigung	116
4.2.1.1 Relative tensile strength	116
4.2.1.2 Deckelneigung	118
4.2.1.3 Ergebnisse des TBH 28	119
4.2.1.4 Ergebnisse des TXA2	125
4.2.2 Wirkstoffkapazität	128
4.2.3 Abrieb	129
4.2.4 Deckeltendenz	131
4.2.5 Zusammenfassung der mechanischen Tabletteneigenschaften	132
4.3 Freisetzung	134
4.4 Quecksilberdruckporosimetrie	145
4.5 Rasterelektronenmikrographien	156
4.6 Gemeinsame Diskussion der Untersuchungsergebnisse	162
5. Schlußfolgerungen	170
6. Zusammenfassung	171
Anhang	178
Literaturverzeichnis	195
Geräteliste	210
Software	213
Lebenslauf	214

1. Einleitung und Problemstellung

1.1 Einleitung

Die bekannteste und am häufigsten angewendete Arzneiform ist die Tablette. Sie ist kostengünstig herzustellen, weist eine gute Transport- und Lagerfähigkeit auf und wird vom Patienten sehr gut akzeptiert. Ein großer Anteil aller zur oralen Applikation geeigneten Arzneistoffe wird daher in Tablettenform angeboten [10].

Häufig wird die gesamte Dosis mittels einer Tablette, also einer single unit dosage form, verabreicht. Dies kann zu Problemen hinsichtlich der Freisetzung führen, insbesondere wenn es sich um eine Tablette mit modifiziertem Freisetzungsverlauf handelt, die z.B. eine Tagesdosis des Wirkstoffes enthält und diesen über einen längeren Zeitraum freigeben soll. Kommt es zum Versagen des retardierenden Prinzips, z.B. durch einen unvollständigen retardierenden Überzug, tritt das Phänomen des dose dumping [11] auf, einer Überdosierung durch plötzliche Freisetzung der gesamten Wirkstoffmenge.

Eine Möglichkeit, dieses Problem zu umgehen, ist die Verwendung von multiple unit Arzneiformen [7], im Gegensatz zur single unit dosage form Tablette. Diese Arzneiformen werden in der Regel durch Abfüllung von Pellets in Kapseln realisiert. Da ein Defekt aller Pelletüberzüge innerhalb einer Kapsel sehr unwahrscheinlich ist, ist kein dose dumping zu erwarten.

Multiple unit Arzneiformen haben gegenüber single unit Arzneiformen weitere Vorteile. Aufgrund der geringeren Partikelgröße ist die Magenpassage regelmäßiger als bei größeren Tabletten [7,11]. Dadurch werden reproduzierbarere Blutspiegel erreicht. Der Füllungszustand des Magens hat weniger Einfluß auf den Resorptionsprozeß, und die Applikation kann, wenn es der Arzneistoff zuläßt, unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

Weiterhin sind verschiedene Dosierungen (z.B. Initialdosis, Erhaltungsdosis) und verschiedene Freisetzungsverläufe durch sinnvolles Kombinieren von Pellets leicht zu realisieren, ohne den eigentlichen Herstellungsprozeß abzuwandeln [8,11]. Chemisch oder technologisch inkompatible Wirkstoffe können auf diese Weise miteinander kombiniert werden [4]. Durch die vergrößerte Oberfläche sind weniger Zerfallsprobleme zu erwarten.

Multiple unit Arzneiformen stellen somit eine sichere und flexible Alternative zu single unit Arzneiformen dar. Sie sind jedoch im allgemeinen teurer als

Tabletten, da die meisten Pelletierverfahren im Vergleich zur Tablettierung recht aufwendig sind [11,35]. In der Regel ist die Verwendung von Flüssigkeiten notwendig. Sehr viele Einflußfaktoren bestimmen die Qualität der Pellets und müssen daher genau kontrolliert werden. Der apparative Aufwand ist in der Regel höher, die Chargengröße ist bei den meisten Verfahren begrenzt [11].

Eine Möglichkeit, die Vorteile der Tablettierung mit den Vorteilen von multiple unit Arzneiformen zu verbinden, stellt die Verwendung von Tabletten dar, die aufgrund ihrer geringen Größe in hoher Zahl in Kapseln abgefüllt werden können.

Bereits 1965 wurde in einem Patent von Hershberg [47] die Herstellung von miniature tablets im Größenordnungsbereich von 0.8 bis 2.5 mm mit Hilfe eines Mehrfachwerkzeuges beschrieben. Ein Patent aus dem Jahre 1967 beschreibt ebenfalls ein Werkzeug zur Produktion von Granulaten unter 2 mm durch Verdichtung. 1976 führten Arreco et al. [4] Bedingungen für die Produktion von "microcompresse" mit Durchmessern von 2 mm an, die allerdings durch den damaligen Stand der Technik geprägt sind. Z.B. sollten aufgrund der zur Verfügung stehenden Werkzeuge nur sehr plastische Materialien mit etwa 10 % Schmiermittelzusatz verwendet werden.

Eine Reihe von Veröffentlichungen befaßt sich mit "Mini- bzw. Mikrotabletten", die zum Teil größer als 5 mm sind [59,116,122,127]. Es werden jedoch auch Mikrotabletten mit 1 - 4 mm Durchmesser bzw. mit 20 mg Gewicht beschrieben [20,84,100,129].

Minitabletten mit einem Durchmesser von 3 mm wurden von Munday hinsichtlich des Coatingprozesses untersucht [86,87]. Die Möglichkeit der Herstellung von Matrixminitabletten mit Durchmessern von 2.8 - 5.5 mm ist mehrfach beschrieben worden [16,72,107,125]. Minitabletten mit 3.5 - 5.5 mm Durchmesser wurden von Saettone et al. [115,116] als "Ophthalmica Inserts" verwendet.

Wie aus den genannten Veröffentlichungen ersichtlich, ist die Verwendung der Begriffe Mini- und Mikrotablette in der Literatur recht uneinheitlich. Flemming [35] verwendet für den Größenordnungsbereich von unter 2 mm den Begriff Mikrotabletten und schlägt den Begriff Minitabletten für die Bereiche um 3 mm vor. Die in dieser Arbeit angewandte Differenzierungsweise bezeichnet Tabletten mit einem Durchmesser größer oder gleich 3 mm als "Tabletten", da diese sich in Herstellung und Anwendung nicht wesentlich von größeren

Tabletten unterscheiden. Der Begriff Mikrotabletten bietet sich vom Namen her für den Bereich unter 1 mm an, da hier Größenordnungen im Mikrometerbereich relevant sind. Da jedoch nicht zu erwarten ist, daß es auch in Zukunft viele Produkte geben wird, deren Fließfähigkeit ausreicht um Tabletten im Bereich kleiner 1 mm herzustellen, erscheint eine Differenzierung in Mikro- und Minitabletten in diesem Größenordnungsbereich nicht sinnvoll. Daher stellen Minitabletten, im Rahmen dieser Arbeit, durch Tablettierung mit Mehrfachwerkzeug und gewölbten Stempeln hergestellte Tabletten mit einer Größe kleiner 3 mm dar, deren Höhe etwa dem Durchmesser entspricht, daher nahezu Kugelform besitzen und zur Herstellung von multiple unit Arzneiformen geeignet sind.

Aufgrund der geringen Größe der Minitabletten ist die Direkttablettierung die Herstellungsmethode der Wahl.

Minitabletten haben gegenüber Pellets, zu denen sie bei der Herstellung von multiple unit Arzneiformen in Konkurrenz stehen, einige Vorteile. In der Regel können bereits vorhandene Tablettiermaschinen mit entsprechendem Mehrfachwerkzeug ausgestattet werden, während die Pelletierung spezielle Geräte notwendig macht [11,35,100].

Neben den bereits erwähnten Vorteilen, insbesondere der Direkttablettierung gegenüber den meisten Pelletierverfahren, weisen Minitabletten Vorteile hinsichtlich ihrer Produkteigenschaften auf.

Aufgrund ihrer einheitlichen Größe, der glatten Oberfläche, geringen Porosität und hohen erreichbaren Festigkeit lassen sie sich reproduzierbarer überziehen als Pellets oder Granulate. Weiterhin benötigen sie häufig weniger Überzugsmaterial, um einheitliche Überzüge zu erzielen [86,87,100]. Dies bedingt reproduzierbare Freisetzungsprofile, sowie eine Verbesserung des Wirkstoffschutzes vor äußeren Einflüssen, wie z.B. vor Magensäure [129]. Massenabweichungen innerhalb einer Charge sind gering [35,86].

Problematisch ist das benötigte Werkzeug zu bewerten. Die Stempel können leicht beschädigt werden und weisen einen höheren Abnutzungsgrad als übliches Tablettierwerkzeug auf [47]. Daher sind Tablettiermaschinen mit exakter Stempelführung notwendig [100].

Weiterhin ist die minimale Größe der Minitabletten, zum einen durch die Problematik der Werkzeugherstellung, zum anderen durch auftretende Fließprobleme, auf etwa 0.6-0.9 mm beschränkt. Die Anforderungen, die

hinsichtlich der Fließeigenschaften zu stellen sind, wurden von Flemming und Mielck [37] untersucht.

Minitabletten lassen sich aufgrund ihrer kugelartigen Form ebenso gut in Kapseln abfüllen wie Pellets. Bei geringen Tablettengrößen ist die übliche Volumendosierung ausreichend. Ab einer bestimmten Größe, und damit einer geringeren Anzahl von Minitabletten pro Kapsel, ist eine Zählung erforderlich, um die Einheitlichkeit der Masse zu gewährleisten. Weiterhin sollte der Problematik des Zusammenklebens der Tabletten während der Freisetzung Beachtung geschenkt werden [110].

Nachteilig wirken sich möglicherweise hochdosierte Wirkstoffe aus, die schlechte Tablettiereigenschaften aufweisen. Über das Tablettierverhalten von Wirkstoffen bei Herstellung von Minitabletten ist jedoch wenig bekannt. In einem Patent der Firma Nordmark [100] wird auf die Tablettierbarkeit von Pankreatin hingewiesen, welches sich zu Minitabletten, jedoch nicht zu Tabletten von 10 mm Durchmesser tablettieren läßt.

Aus materialkundlichen Untersuchungen ist bekannt, daß kleinere Partikel eine scheinbar höhere Festigkeit aufweisen, d. h., daß eine höhere Kraft zum Brechen kleinerer Partikel des gleichen Materials benötigt wird. Dies führt nach Kendall [65] unter anderem dazu, daß Partikel ab einer kritischen Größe (im μm Bereich) keinen Bruch, sondern nur noch plastisches Fließen zeigen.

In der Literatur gibt es weitere Hinweise und Theorien, die sich mit der Änderung von Tabletteneigenschaften in Abhängigkeit von der Tablettengröße befassen. Jacob und Hüttenrauch [60] führen auf Grundlage der Aktivierungstheorie der Tablettenbildung [55,56] eine verstärkte mechanische Aktivierung bei kleinerem Durchmesser an, die zu einer höheren Festigkeit der Tabletten führt. Sie führten Untersuchungen an Tabletten durch, die sich entweder in ihrer Höhe oder ihrem Durchmesser unterschieden.

Lammens et al. zeigten, daß bei der Produktion von Tabletten unterschiedlichen Durchmessers bei gleicher Füllhöhe zu gleichen Verdichtungsgraden der benötigte Oberstempeldruck mit steigendem Durchmesser abnimmt [73].

Eine bessere Kraftübertragung aufgrund einer geringeren Tablettenhöhe würde die Druckwirkung, und damit auch die Festigkeit verbessern [39].

Stanley und Newton [121] fanden eine Abhängigkeit der tensile strength, einem Maß für die Tablettenfestigkeit, von der Tablettengröße und führen diese auf

strukturelle Unterschiede aufgrund von Reibungseffekten und unterschiedlichen Druckverteilungen zurück. Weiterhin diskutieren sie die abnehmende Wahrscheinlichkeit für Schwachstellen in der Tablette mit abnehmendem Volumen der Tablette, was für eine höhere Festigkeit kleinerer Tabletten sprechen würde.

Kennerley et al. stellten für Natriumchlorid-Tabletten eine Abnahme der tensile strength bei geringerer Größe fest [15].

Alle diese Untersuchungen wurden mit Tabletten üblicher Größe durchgeführt, d. h. in der Regel über 6 mm Durchmesser. Eine Übertragbarkeit auf Durchmesser unter 3 mm muß daher überprüft werden.

Flemming hat Untersuchungen zur Tablettierbarkeit von Cellactose-Minitabletten angestellt. Die hergestellten Tabletten wiesen Durchmesser von 1.5, 2, 3 und 5 mm bei in dieser Reihenfolge kleiner werdenden Verhältnissen von Höhe zu Durchmesser auf. Dabei stellte er eine höhere Festigkeit bei kleinerem Durchmesser fest. Als Grund führt er im wesentlichen eine höhere Energieübertragung auf die Cellactose bei gleichem Druck, aber geringerer Tablettenmasse an, sowie eine mögliche homogenere Druckverteilung während der Verdichtung von Minitabletten.

1.2 Problemstellung

Es gibt verschiedene Hinweise auf günstigere Produktionseigenschaften von Minitabletten im Vergleich zu Tabletten üblicher Größe. Diese leiten sich zum Teil aus theoretischen Überlegungen und Versuchen basierend auf der Tablettierung größerer Tabletten unterschiedlicher Ausmaße ab, oder beruhen auf Erfahrungen bei der Tablettierung von Minitabletten aus Cellactose oder Pankreatin. Die dabei untersuchten Tabletten waren entweder größer als Minitabletten oder unterschieden sich in ihren geometrischen Verhältnissen voneinander.

Um Vergleiche zwischen Tabletten verschiedener Größe anstellen zu können, ist es sinnvoll, möglichst alle Bedingungen konstant zu halten und nur die Dimension der Tabletten zu verändern.

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluß der geringen Größe auf die Tablettierbarkeit und die Tabletteneigenschaften von Minitabletten zu bewerten, insbesondere bei Verwendung eines schlecht tablettierbaren Wirkstoffes. Dabei wurde besonderer Wert auf gleiche Dimensionsverhältnisse zwischen den zu untersuchenden Tabletten gelegt.

Zusätzlich stellte sich die Frage, welche strukturellen Unterschiede zwischen Minitabletten und Tabletten üblicher Größe bestehen. Da sich aufgrund der geringen Größe der Minitabletten klassische Methoden zur Untersuchung von Druck- und Dichteverteilungen in Tabletten nicht anwenden ließen, sollte geprüft werden, ob strukturelle Unterschiede indirekt mit Hilfe von Quecksilberdruckporosimetrie und Freisetzungsuntersuchungen nachgewiesen oder mit rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen sichtbar gemacht werden können.

2. Allgemeiner Teil

2.1 Der Tablettiervorgang

Der Herstellungsprozeß der geläufigsten Arzneiform, der Tablette, beruht auf der Verdichtung eines meist pulverförmigen Materials in einer Matrize mittels zweier Stempel. Die Stempel zwingen dem Pulverbett eine Volumenreduktion auf, die zu einer Porositätsverminderung im Haufwerk führt. In der Literatur ist dieser Vorgang ausführlich beschrieben [24,50,94,135].

Zu Beginn des Verdichtungs Vorganges werden die Partikel zusammengeschoben, wobei es zum Teil zu einer Neuorientierung der Partikel kommt. Das Haufwerk setzt zu diesem Zeitpunkt der Verdichtung nur einen geringen Widerstand entgegen, und die an den Stempelflächen meßbaren Kräfte sind im Verhältnis zur Volumenreduktion gering. Die Anzahl an Kontaktpunkten zwischen den Partikeln steigt leicht an, reicht jedoch noch nicht zur Ausbildung eines stabilen Komprimates.

Sobald durch das Auftreten von Reibung, dem Erreichen der dichtesten Packung, oder durch Brückenbildung aufgrund von Verzahnung zwischen Partikeln keine weitere Porositätsverminderung ausschließlich durch Partikelbewegungen mehr möglich ist, werden die Partikel elastisch verformt. Die Partikel setzen der Verformung einen Widerstand entgegen, was zu einem Kraftanstieg führt.

Bei fortschreitender Volumenreduktion wird, je nach Materialeigenschaften, die Fließgrenze sowie die Bruchgrenze einiger Partikel des Haufwerkes überschritten, und diese verformen sich bleibend, entweder durch plastisches Fließen oder spröden Bruch. Die durch Bruch neu entstandenen Partikel können sich nun wiederum elastisch oder bleibend verformen.

Ab diesem Zeitpunkt laufen alle drei Verformungsvorgänge im Haufwerk simultan ab. Welcher Verformungsmechanismus bevorzugt abläuft, hängt von der Verformungscharakteristik des Materials ab, die zum großen Teil vom strukturellen Aufbau bedingt wird. Das Vorhandensein von Gleitebenen im Aufbau von Kristallen bevorzugt z.B. plastisches Fließen. Ferner spielt die Verdichtungsgeschwindigkeit eine Rolle, da plastische Verformung zeitabhängig ist.

Alle Verformungsmechanismen führen zu einer weiteren Verminderung der Porosität, und damit zu einer Erhöhung der Kontaktpunkte bzw. der Gesamtkontaktfläche. Dabei ist diese Erhöhung bei plastischer Verformung und sprödem Bruch stärker ausgeprägt als bei elastischer Verformung. Spröder Bruch bewirkt außerdem eine Erhöhung der inneren Oberfläche des Haufwerkes, was zusätzlich die Ausbildung von Kontaktpunkten ermöglicht. Die steigende Kontaktfläche führt aufgrund von inherenten Anziehungskräften [49] zwischen Partikeln, meist van der Waals Kräften [94], bei einer genügenden Anzahl von Kontaktpunkten bzw. einer genügend großen Kontaktfläche zur Ausbildung von Bindungskräften innerhalb des Haufwerkes.

Nach Beendigung der durch die Stempel aufgezwungenen Volumenreduktion (Entlastungsphase), kommt es aufgrund der damit verbundenen Abnahme der wirkenden Kraft zu einer teilweisen Rückformung der elastisch verformten Partikel. Dies führt zu einer Porositätserhöhung, und damit auch zu einer Verringerung der Kontaktfläche, was seinerseits die Bindungskräfte abschwächt. Ein Teil der elastisch verformten Partikel wird durch umgebende Partikel an einer Rückdehnung gehindert. Dies führt zu Spannungen in der Tablette, die teilweise durch plastische Verformung abgebaut werden kann. Verbleibende Spannungen führen jedoch zu Kräften, die den Bindungskräften entgegenwirken und die Festigkeit des Komprimates vermindern.

Ob es durch die Verdichtung zur Bildung einer Tablette kommt, hängt nun vom Zusammenspiel der erwähnten Faktoren ab, d.h. von der erreichten Verdichtung bzw. Porosität und vom vorherrschenden Verformungsverhalten, letztlich also von der gebildeten Kontaktfläche und den davon abhängenden Bindungskräften. Sind diese größer als die der Bindung entgegenwirkenden Verspannungen, wird ein Komprimat gebildet. Die Festigkeit dieses Komprimates wird durch eben diese Faktoren bestimmt.

2.2 Das Deckeln von Tabletten

Ein häufig auftretendes Tablettierproblem ist das Deckeln von Tabletten. Man versteht darunter die radiale Spaltung der Tablette in zwei oder mehrere Fragmente. Die Fragmente weisen dabei meist eine relativ hohe Festigkeit auf. Daher kann der Deckelvorgang nicht nur durch unzureichende Bindungskräfte erklärt werden. Das Deckeln kann während der Produktion, d.h. während der Dekompression oder während des Ausstoßens der Tabletten aus der Matrize, oder erst nach einiger Zeit durch mechanische Beanspruchung auftreten.

Für Deckelphänomene gibt es verschiedene Gründe. Ein hoher Anteil an elastischer Verformung während der Verdichtung führt nach Entlastung der Tablette zu elastischen Rückdehnungserscheinungen. Wie unter 2.1 beschrieben, verbleiben jedoch meist Spannungen in der Tablette. Diese können in Teilbereichen der Tablette verstärkt auftreten, da die Druckverteilung innerhalb des Komprimates aufgrund von Wandreibung und der Tatsache, daß es sich um eine uniaxiale Verdichtung handelt, nicht homogen ist. [17,73,97] Dadurch bedingt kann es, je nach Größe der Bindungskräfte und Stärke der Verspannungen, in diesen Teilbereichen zu einer teilweisen oder vollständigen Aufhebung der Bindungskräfte kommen [63]. Treten nun weitere Spannungen durch äußere Einflüsse auf, können diese Teilbereiche Ausgangspunkt für Bruchphänomene sein, die dann die gesamte Tablette in radialer Richtung durchlaufen.

Ein hoher Anteil an elastischer Rückdehnung führt zu einer Scherbeanspruchung der Tablette in der Dekompressionsphase [12], da die Rückdehnung nur in axialer Richtung erfolgen kann, weil sich die Tablette noch in der Matrize befindet [50]. Diese Beanspruchung kann bereits zum Deckeln vor Ausstoß der Tablette führen. Rue und Rees [111] bestimmten den Zeitpunkt des Deckelns mittels Aufnahme der akustischen Emissionen während des Tablettiervorganges und stellten Deckelvorgänge zu diesem Zeitpunkt fest.

Da nach Entlastung die radiale Ausdehnung der Tablette verhindert wird, kann es zu hohen verbleibenden Matrizenwandkräften kommen. Die Tablette verkeilt sich in der Matrize, und während des Ausstoßens müssen hohe Reibungskräfte überwunden werden, was auch zu einer Beanspruchung der Tablette führt. Sobald die Tablette die Matrizenoberkante bzw. die Vorweite erreicht, wird auch eine radiale Ausdehnung der oberen Tablettenteile möglich, während die

noch in der Matrize befindlichen Tablettenbereiche festgehalten werden. Dies führt zu einer weiteren Beanspruchung, was Deckelphänome beim Ausstoß der Tablette erklärt.

Nach Ausstoß werden die Tabletten durch Transport, Konfektionierung und durch mögliche weitere Arbeitsschritte wie der Lackierung weiteren Belastungen unterworfen, die zu Deckelphänomenen nach der eigentlichen Tablettierung führen können.

Im Zusammenhang mit aerophilen Pulvern wird zusätzlich die Problematik von Lufteinschlüssen innerhalb der Tablette zum Teil kontrovers diskutiert [41,63,70,80,114]. Demnach wird eingeschlossene Luft verdichtet und dehnt sich nach Entlastung zurück, was zum Zerreißen der Tablette führt.

Aus diesen Zusammenhängen lassen sich die Faktoren ableiten, welche das Deckeln beeinflussen. Alle Faktoren, welche die Bindungskräfte innerhalb der Tablette erhöhen, auftretende Verspannungen vermindern und Lufteinschlüsse vermeiden, führen zu einer Verminderung der Deckelneigung.

Einflußgrößen wie hoher Druck und hohe Tablettiergeschwindigkeit erhöhen den Anteil an elastischer Verformung, und damit auch die Gefahr von Verspannungen [41].

Die Stempelgeometrie hat Einfluß auf die Druckverteilung [34,60], die Vorweite der Matrize vermindert die Gefahr von Lufteinschlüssen und ermöglicht beim Ausstoß eine gleichmäßigere Ausdehnung der Tablette in radialer Richtung [38].

Die Feuchte des Preßgutes hat Einfluß auf die Ausbildung von Bindungskräften [40]. Preßmassen mit anisotropem Verdichtungsverhalten erhöhen die Dichteinhomogenität in der Tablette [97]. Der Zusatz von plastisch verformbaren Hilfsstoffen ermöglicht den Aufbau von Bindungskräften und den Abbau von Verspannungen durch plastisches Fließen.

Aufgrund der Bedeutung von Deckelphänomenen für die pharmazeutische Industrie und der Möglichkeit, über den Deckelvorgang Rückschlüsse auf den Tablettiervorgang zu ziehen, wurde häufig versucht, die Deckelneigung zu quantifizieren, oder die Deckeltendenz anhand von Parametern vorhersagbar zu machen.

Eine einfache Methode ist die Beobachtung des Verhaltens der Tabletten im Friabilator, wobei die Anzahl der gedeckelten Tabletten unter konstanten Bedingungen ermittelt wird. Eine genauere Quantifizierung ermöglicht das

Verfahren nach Nyström et al. [95], bei der die Anzahl der gedeckelten Tabletten gegen die Anzahl der Umdrehungen im Friabilator aufgetragen wird. Die Steigung einer Regressionsgeraden ergibt Aufschluß über die Deckelneigung.

De Blaey et al. [17] bestimmten die radiale Spaltbarkeit mittels eines modifizierten Härtetesters, um Rückschlüsse auf die Deckeltendenz ziehen zu können.

Eine Reihe von Methoden bezieht die Festigkeit der Tabletten in die Auswertung mit ein. Nyström et al. [95] bestimmten die "axiale tensile strength", im dem die Kraft gemessen wurde, bei der es gelang, eine plane Tablette axial mittels zweier angeklebter Platten auseinander zu ziehen.

Jarosz et Parrot [61] teilten die axiale tensile strength durch die radiale tensile strength (siehe 2.4).

Hiestand et al. [50] bestimmten die "brittle fracture propensity", $BFP = 0.5 * (\sigma_T / \sigma_{T_0} - 1)$, wobei σ_T die tensile strength eines Komprimates, und σ_{T_0} die tensile strength eines Komprimates gleicher Größe mit einem definierten Loch darstellt.

Sugimori und Kawashima [124] bestimmten die "capping ratio" = $(F_U - F) / F_U$, wobei F die Bruchfestigkeit einer unter üblichen Bedingungen hergestellten Tablette ist, und F_U die Bruchfestigkeit einer Tablette, die nach der Verdichtung nur sehr langsam entlastet wurde.

Jetzer [62] verwendete den "compaction performance parameter", CPP, in Zusammenhang mit dem "bonding index", BI, zur Beschreibung der Deckeltendenz. Beide Parameter leiten sich aus der Gegenüberstellung von tensile strength und "indentation hardness", der Eindringtiefe einer Kugelform in die Tablettenoberfläche unter definierter Krafteinwirkung, ab.

Da die elastische Rückdehnung eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit Deckelphänomenen spielt, liegt es nahe, diese Größe in Auswertungen mit einzubeziehen. Krycer et al. [70] trugen die "elastic recovery", ER, gegen die "residual die wall pressure", RDWP, auf. Die Steigung lieferte den "capping index", C_i .

Malamataris et al. [78] teilten die elastic recovery durch die "stress relaxation", SR, welche die relative Höhenabnahme einer Tablette angibt, die nach Verdichtung noch 30 Sekunden einer Kraft von 20 kN ausgesetzt wurde.

2.3 Tablettierparameter

Der Vorgang der Tablettierung wird im wesentlichen durch die Volumenreduktion und die dadurch erzeugten Kräfte geprägt. Es liegt also nahe, diese meßbaren Größen zu bestimmen, und mit Hilfe dieser Daten das Tablettierverhalten verschiedener Preßmassen zu charakterisieren.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten den Tablettierverlauf zu beschreiben, nämlich als Kraft-Weg-, als Kraft-Zeit-, oder als Weg-Zeit-Verlauf. Dabei sind Weg-Zeit-Verläufe nicht sehr geeignet, da sie im wesentlichen durch die Geometrie der Tablettiermaschine bedingt werden und die Preßmasse nur wenig Einfluß auf den Verlauf nimmt. Dagegen gibt es eine Reihe von Versuchen Kraft-Weg- und Kraft-Zeit-Verläufe mathematisch zu charakterisieren, um Parameter zu erhalten, die Aussagen über das Verformungsverhalten der Preßmasse zulassen und das Ergebnis eines Tablettierversuches vorhersagbar machen. Dies könnte z.B. den Vorgang der Rezepturoptimierung in der galenischen Entwicklung wesentlich vereinfachen.

Um verschiedene Tablettengrößen vergleichen zu können, ist es sinnvoll, statt Kraft-Daten besser Druck-Daten, und statt Weg-Daten besser Porositäts- oder Dichte-Daten zu verwenden.

Die Fülle der Versuche, die beschriebenen Verläufe zu charakterisieren, wie sie in einer Zusammenfassung von Celik [13] zum Ausdruck kommt, deutet die Schwierigkeit dieses Unterfangens an.

2.3.1 Porositätsfunktion nach Heckel

Die Porositäts/Druck-Funktion nach Heckel [44,45] ist ein häufig angewandtes Instrument zur Beschreibung des Verdichtungsvorganges. Danach folgt die Abnahme der Porosität mit dem Druck einer Reaktion erster Ordnung. Somit läßt sich der Zusammenhang zwischen Porosität und Druck mittels einer Geradengleichung darstellen (Gl.1):

$$\boxed{-\ln \varepsilon = \ln \left(\frac{1}{1 - D_{rel}} \right) = K_H * P + A = K_H * P + \ln \left(\frac{1}{1 - D_0} \right) + B} \quad (1)$$

ε = Porosität

D_{rel} = relative Dichte des Haufwerkes während bzw. nach der Verdichtung

D_0 = rel. Dichte des Haufwerkes zu Beginn der Verdichtung

P = Druck während der Verdichtung bzw. Maximaldruck der Verdichtung

K_H, B, A = Konstanten

Die Konstante K_H stellt dabei die Steigung des linearen Teils der Kompressionsphase dar und ist somit ein Maß für die Verdichtung eines Haufwerkes unter Druckeinwirkung, wobei zwischen K_H und der Fließspannung σ nach Heckel folgender Zusammenhang bestehen soll (Gl.2):

$$\boxed{K_H \cong \frac{1}{3\sigma}} \quad (2)$$

Hersey und Rees [46,98] bezeichneten den reziproken Wert von K_H als Fließdruck P_y . (Gl. 3)

$$\boxed{P_y = \frac{1}{K_H}} \quad (3)$$

Der Ausdruck $\ln(1/(1-D_0))$ (Gl. 1) beschreibt das Ausmaß der Verdichtung nach Befüllung der Matrize. Die Konstante B ermöglicht eine Beurteilung des Ausmaßes der Partikelbewegung und -neuordnung zu Beginn des Verdichtungs Vorganges.

Die graphische Darstellung dieses Zusammenhangs ermöglicht eine Charakterisierung der Preßmasse. Nach Duberg und Nyström [25] ist eine nur gering ausgeprägte Linearität bei einer geringen Steigung Zeichen für ein hohes Maß an Fragmentation. Eine Vergrößerung der Steigung spricht nach Iloanusi und Schwartz [58] für eine Erhöhung der Plastizität.

In die Auswertung können sowohl während der Verdichtung (at pressure), als auch nach der Verdichtung (zero pressure) aufgenommene Porositäten eingebracht werden.

Dabei geht in die "at pressure" gewonnenen Daten auch der elastische Anteil der Verformung mit ein [68], während dies bei den "zero pressure" Daten nicht der Fall ist, da zu dem Zeitpunkt der Porositätsbestimmung bereits eine mögliche elastische Rückdehnung bereits weitgehend erfolgt ist.

Das Ausmaß dieser elastischen Rückdehnung kann anhand der Höhendifferenzen der Tabletten ermittelt werden. [3]

Rue und Rees [112] schränken die Anwendbarkeit der Heckelparameter ein. Sie stellen eine Änderung des Verlaufes der Porositätsfunktion für verschiedene Kontaktzeiten des Oberstempels mit dem Haufwerk während der Tablettierung fest.

York [136] verglich die Ergebnisse mehrerer Studien und kam zu dem Schluß, daß die errechneten Heckelparameter versuchsabhängig sind, insbesondere von der Kontaktzeit, der Partikelgröße, der Verdichtungsgeschwindigkeit, Art und Ausmaß der Schmierung, Art der Matrizenbefüllung und vom verwendeten Preßwerkzeug.

Für eine Beurteilung der Heckelparameter ist daher eine Angabe der Versuchsparameter unerlässlich.

2.3.2 Modifizierte Weibullfunktion

Aufgrund der Zeitabhängigkeit des Verformungsverhaltens von Feststoffpartikeln ist die Untersuchung des Druck/Zeit-Verlaufes der Tablettierung ein nützliches Mittel zur Beurteilung von Preßmassen. Ziel ist es, den komplexen Druck/Zeit-Verlauf mittels aussagekräftiger Parameter zu beschreiben. Dietrich [21] erkannte die Ähnlichkeit des am Oberstempel eines Exzentrers gemessenen Druck/Zeit-Verlaufes zur differentiellen Darstellung der Weibullfunktion, die Anwendung bei der Beschreibung von Partikelgrößenverteilungen findet. Durch Modifizierungen gelang es Dietrich, die Weibullfunktion an den an der Druck-Achse gespiegelten Druck/Zeit-Verlauf anzupassen und mit Hilfe der ermittelten Parameter α , β und γ Rückschlüsse auf das Verformungsverhalten von Preßmassen zu ziehen. Die von ihm verwendete Funktion hat folgende Form (Gl. 4).

$$p(t) = \frac{\gamma}{\beta} \left(\frac{t}{\beta} \right)^{\gamma-\alpha} * e^{-\left(\frac{t}{\beta} \right)^{\gamma}} \quad (4)$$

$p(t)$ = Druck zu Zeit t
 α, β, γ = Parameter

Aufgrund weiterer Modifikationen durch Konkel [67] konnte auf eine Spiegelung des Druck/Zeit-Verlaufes an der Ordinate und auf die Verwendung des Parameter α verzichtet werden, da dieser die Anpassung nicht wesentlich verbessert und keine Aussagekraft besitzt. (Gl. 5)

$$p(t) = p_{\text{os, max}} * \left(\frac{t_{\text{end}} - t}{t_{\text{end}} - t_{\text{max}}} \right)^{\gamma} * \exp \left(1 - \left(\frac{t_{\text{end}} - t}{t_{\text{end}} - t_{\text{max}}} \right)^{\gamma} \right) \quad (5)$$

Der Parameter β , der die zeitliche Lage des Druckmaximums beschreibt, wird folgendermaßen bestimmt. (Gl. 6)

$$\beta = \frac{t_{\text{end}} - t_{\text{max}}}{t_{\text{end}} - t_{\text{anf}}} * 100 \quad (6)$$

$p_{\text{os,max}}$ = Maximaldruck am Oberstempel

t_{anf} = Zeitpunkt für das Ende der Kontaktzeit

t_{end} = Zeitpunkt für den Beginn der Kontaktzeit

t_{max} = Zeitpunkt des Druckmaximums

Die Parameter γ und β ermöglichen eine Beurteilung des Verformungsverhaltens von Preßmassen [82]. Dabei deuten vergleichsweise hohe Werte beider Parameter auf ein elastisches Verformungsverhalten hin, niedrige Werte eher auf plastisches Verhalten. Hohe γ -Werte sind weiterhin typisch für spröde Materialien. Nützlich erweist sich daher die Darstellungsweise mit Hilfe der von Haaks [42] beschriebenen β / γ - Diagramme.

2.4 Die Festigkeit von Tabletten

Die wohl am häufigsten angewandte Methode zur Abschätzung der Tablettenfestigkeit ist der Druckfestigkeitstest. Dabei wird die Tablette diametral zwischen den Backen eines Druckfestigkeitstesters belastet, bis es zu einem deutlichen Abfall der auftretenden Kraft durch Fragmentierung der Tablette kommt. Die maximal auftretende Kraft wird als Maß für die Tablettenfestigkeit herangezogen und als Bruchfestigkeit, besser jedoch als Druckfestigkeit bezeichnet.

Vergleichende Aussagen sind mit Hilfe der Druckfestigkeit nur zwischen Tabletten gleicher Dimensionen möglich.

Die von Fell und Newton [32] beschriebene "tensile strength" (Zugfestigkeit) ermöglicht auch den Vergleich zwischen planen Tabletten unterschiedlicher Größe. Sie entspricht der beim Test maximal auftretenden Zugbelastung, dem "maximum tensile stress", und wird nach folgender Formel aus der Druckfestigkeit und den Tablettendimensionen errechnet. (Gl. 7)

$$\sigma_0 = \frac{2 * F}{\pi * h * d} \quad (7)$$

σ_0 = maximum tensile stress [MPa]

F = Druckfestigkeit [N]

h = Höhe der Tablette

d = Durchmesser der Tablette

Um tatsächlich die tensile strength zu ermitteln, ist es erforderlich, daß die Tablette auch unter Zugbelastung zerstört wird. Um diese zu erzeugen, darf die Krafteinwirkung während des Testes keine Linienbelastung, sondern muß eine Flächenbelastung sein. Bei weichen Tabletten führt die Verformung der Tablette zu einer Flächenbelastung, bei harten Tabletten kann ein verformbares Material, z.B. Löschpapier, zwischen Tablette und Backen des Druckfestigkeitstesters gebracht werden [30].

Die Anwendbarkeit der tensile strength wurde von Newton et al. [91] und Fell und Newton [31] anhand von unterschiedlich großen Laktosetabletten, bzw. verschiedenen Laktosemischungen belegt.

Esezobo und Pilpel [26] wendeten die Formel zur Berechnung der tensile strength auf gewölbte Tabletten an, wobei sie den Ausdruck $d * h$, welcher der Querschnittsfläche bzw. der Bruchfläche entspricht, durch die entsprechende Querschnittsfläche der gewölbten Tabletten ersetzten. Diesem Ansatz liegt jedoch keine Beachtung der Stressverteilung in gewölbten Tabletten zugrunde.

Newton et al. [90] berechneten die tensile strength von gewölbten Tabletten empirisch auf Grundlage der tensile strength planer Tabletten des gleichen Materials. Die Methode ist unter der Voraussetzung anwendbar, daß die planen Tabletten unterschiedlicher Größe bei gleichem maximalem Tablettierdruck vergleichbare tensile strength Werte aufweisen, und daß ein linearer Zusammenhang zwischen Druckfestigkeit und maximalem Tablettierdruck für die gewölbten Tabletten besteht.

Pitt et al. [104] lieferten zwei Ansätze zur Bestimmung der tensile strength von gewölbten Tabletten. Der erste Ansatz beruht auf der Stress-Analyse mit Hilfe einer photoelastischen Methode. Sie ermittelten für bestimmte Verhältnisse von Steghöhe zu Durchmesser und für bestimmte relative Wölbungsradien sogenannte Stress-Faktoren. Die tensile strength berechnet sich dann nach Gleichung 8.

$$\sigma_t = \frac{2 * F}{\pi * d * s} * I_{\max} \quad (8)$$

σ_t = maximum tensile stress in einer gewölbten Tablette

F = Druckfestigkeit [N]

d = Durchmesser der Tablette

s = Steghöhe der Tablette

I_{\max} = photoelastischer Stress-Faktor

Das größte untersuchte Verhältnis von Steghöhe zu Durchmesser war 0.3.

Außerdem stellten die Autoren Formlinge aus Gips her, die dann dem Druckfestigkeitstest unterzogen wurden. Aus den Werten für plane Formlinge wurde eine material tensile strength berechnet, mit deren Hilfe Vergleichsfaktoren für die gewölbten Tablettendimensionen erstellt wurden. Die tensile strength für gewölbte Tabletten berechnet sich dann nach Gleichung 9.

$$\sigma_t = \frac{10 * F}{\pi * d^2 * v} \quad (9)$$

- σ_t = maximum tensile stress in einer gewölbten Tablette
 F = Druckfestigkeit [N]
 d = Durchmesser der Tablette
 v = Vergleichsfaktor

Der Vergleichsfaktor v ist abhängig von den Verhältnissen Gesamthöhe zu Durchmesser, Gesamthöhe zu Steghöhe und Steghöhe zu Durchmesser. Dieser Vergleichsfaktor wurde für Tabletten mit einem Verhältnis von Steghöhe zu Durchmesser zwischen 0.06 und 0.3 bestimmt. (Gl. 10)

$$v = 2.84 \frac{t}{d} - 0.126 \frac{t}{s} + 3.15 \frac{s}{d} + 0.01 \quad (10)$$

- t = Gesamthöhe,
 d = Durchmesser,
 s = Steghöhe

Diese Formel wurde auch auf Acetylsalicylsäure-Tabletten angewandt [102,103]. Dabei zeigte sich unter anderem, daß die tensile strength bei einem Verhältnis von Steghöhe zu Durchmesser von > 0.2 unabhängig vom Wölbungsradius ist.

2.5 Der Auflösungsprozess

Das Freigabeverhalten schnellfreisetzender Tabletten wird in der Regel durch die Benetzung und den Zerfall der Tablette sowie die Auflösung der nach Zerfall entstandenen Partikel bestimmt. Bei nicht zerfallenden, aber vollständig löslichen Tabletten wird das Freisetzungsverhalten im wesentlichen durch das Auflösungsverhalten charakterisiert.

Eine Geschwindigkeitsgleichung zur Beschreibung des Lösungsvorgangs eines Feststoffes wurde von Noyes und Whitney [92] bereits 1897 beschrieben (Gl. 11). Hierbei wird insbesondere der Einfluß der Löslichkeit in Betracht gezogen.

$$\frac{dc}{dt} = K * (c_s - c_t) \quad (11)$$

- c = Konzentration der Lösung
- K = Konstante [s⁻¹]
- c_s = Sättigungskonzentration
- t = Zeit

Nernst und Brunner [9,88] brachten die Konstante K auf Grundlage des Fick'schen Diffusionsgesetzes mit dem Diffusionskoeffizienten in Zusammenhang und erweiterten die Geschwindigkeitsgleichung zu (Gl. 12).

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

- D = Diffusionskoeffizient [m² t⁻¹]
- F = Oberfläche
- h = Dicke der adherierenden Lösungsmittelschicht
- V = Volumen

Auf Grundlage dieser Beziehung entwickelten Hixson und Crowell [51,52] das Kubikwurzelgesetz, das die Verringerung der Oberfläche während des Auflösungsprozesses berücksichtigt. Grundlage des Gesetzes ist die Überlegung, daß die Oberfläche geometrischer Körper zu Volumen in einem festen Verhältnis steht. Unter sink-Bedingungen können Konzentrationsverhältnisse in der Lösung vernachlässigt werden, und es läßt sich folgende Geschwindigkeitsgleichung formulieren (Gl.13), die durch Integration von Gl. 12 unter Annahme kugelförmiger Partikel herleitbar ist.

$$\boxed{m^{\frac{1}{3}} = m_0^{\frac{1}{3}} - K' * t} \quad (13)$$

m = Zur Zeit t ungelöste Substanz

m₀ = eingesetzte Substanzmenge

K' = Konstante [kg^{1/3} s⁻¹]

2.6 Die Quecksilberdruckporosimetrie

Ein häufig verwendetes Verfahren zur Bestimmung der Porosität und der Porengrößenverteilung von Feststoffen ist die Quecksilberdruckporosimetrie. Dabei wird die Tatsache ausgenutzt, daß Quecksilber die meisten Feststoffe nicht benetzt und daher nicht in Zwischenräume wie z.B. Poren eindringt, ohne daß Druck auf das Quecksilber ausgeübt wird. Die Abhängigkeit des Eindringens des Quecksilbers vom Druck macht sowohl eine Erfassung der Porosität, als auch die Ermittlung der Porengrößenverteilung möglich.

Nach Washburn [131] besteht zwischen dem Druck, der notwendig ist um eine Flüssigkeit in eine Kapillare mit dem Radius r zu pressen, der Oberflächenspannung der Flüssigkeit und dem Kontaktwinkel zwischen Flüssigkeit und Material der Kapillare ein direkter Zusammenhang. Hingegen ist der Druck indirekt proportional zum Radius der Kapillare. (Gl. 14)

$$P = \frac{-2 * \gamma_l * \cos \Theta}{r} \quad (14)$$

P = Druck

γ_l = Oberflächenspannung der Flüssigkeit

Θ = Kontaktwinkel zwischen Flüssigkeit und Kapillare

Da der Kontaktwinkel zwischen Quecksilber und Feststoffen experimentell nur aufwendig zu bestimmen ist [76], wird zur Berechnung der Porenradien meist ein Winkel um 140° verwendet. Damit sind diese Berechnungen mit einem je nach Material unterschiedlichem Fehler behaftet. Da es sich bei Poren jedoch im seltensten Fall um zylindrische Kapillaren handelt, sind grundsätzlich nur vergleichende Aussagen möglich. Bei Verwendung des gleichen Materials tritt somit der Kontaktwinkel als Fehlerquelle in den Hintergrund.

3. Material und Methoden

3.1 Material

Folgende Materialien wurden verwendet:

Paracetamol (Rhône Poulenc, Lot. No. 92-282-10-2)

Pharmatose DCL 11[®] (DMV, Lot No. 10074499)

Aerosil 200 (Degussa AG, Lot No. 1238)

Magnesiumstearat (Riedel-de Haen Lot No. 91320)

3.1.1 Paracetamol

Paracetamol ist ein Anilinderivat, welches zur Gruppe der Nichtopioiden Analgetika gehört und außerdem als Antipyretikum verwendet wird. Die pharmakologische Wirkung kommt über einen Eingriff in die Prostaglandinbiosynthese zustande. Die Einzeldosierung beträgt 500 - 1000 mg für Erwachsene.

Für die Problemstellung dieser Arbeit ist vor allem das Tablettierverhalten von Paracetamol von Bedeutung.

Paracetamol wird häufig als Modellarzneistoff bei Untersuchungen zur Tablettierbarkeit herangezogen [126], z.B. zur Bestimmung der Kapazität von DC Hilfsstoffen für Wirkstoffe mit schlechten Tablettiereigenschaften [85,132], da sich nur schwer Tabletten genügender Festigkeit mit hohem Paracetamolgehalt herstellen lassen. Unter Kapazität wird in diesem Zusammenhang die Konzentration an Wirkstoff verstanden, die der Hilfsstoff bei Durchführung einer Direkttablettierung aufnehmen kann [119].

Der Grund liegt in der ausgesprochen hohen Deckelneigung von Paracetamol. Diese Deckelneigung ist in der Literatur häufig beschrieben [6,78]. Sie wird mit einer elastischen Komponente des ansonsten spröden Materials in

Zusammenhang gebracht [2,57,79,93,109]. Paracetamol weist außerdem anisotrope Eigenschaften [77] bei einer nur geringen Plastizität auf [118].

Die schlechten Tablettiereigenschaften von Paracetamol können auf verschiedene Arten umgangen werden. Der am häufigsten beschrittene Weg ist die Granulation oder das Überziehen der Kristalle mit Bindemittel [12,70,74,109,113], um zum einen die Plastizität der Preßmasse, zum anderen die Isotropie im Pulverbett zu erhöhen [97].

Die instabile orthorhombische Modifikation II besitzt nach Di Martino et al. [22] günstigere Verformungseigenschaften als die stabilere monokline Modifikation I, die einen stabileren Kristallaufbau aufweist. Weiterhin können spezielle Kristallisate eingesetzt werden, die durch Kristallisationsvorgänge nach Zusatz [33] oder ohne Zusatz von Hilfsstoffen [27,29] erzeugt werden und ebenfalls günstigere Verformungseigenschaften besitzen.

Im Hinblick auf die Problemstellung wurde fein kristallines Paracetamol mit unregelmäßig geformten Paracetamol-Kristallen verwendet, welches besonders ungünstige Verformungseigenschaften aufweist [53]. Zusätzlich sind die Fließeigenschaften sehr schlecht.

Ein Teil Paracetamol löst sich in 70 Teilen Wasser [43].

3.1.2 Pharmatose DCL 11[®]

Aufgrund der schlechten Fließeigenschaften des Paracetamols wurde eine sprühtrocknete Laktose, Pharmatose DCL 11[®], als Füllstoff verwendet, welches sehr gute Fließeigenschaften, jedoch nur eine geringe Kapazität für schlecht verpreßbare Wirkstoffe von 20 - 25 % besitzt [99,117].

Somit sollten schon bei Mischungen von DCL 11[®] mit geringen Anteilen an Paracetamol, die noch ausreichende Fließeigenschaften zeigen, Deckelphänomene aufgrund der ungünstigen Verformungseigenschaften des Paracetamols zu beobachten sein.

Pharmatose DCL 11[®] besteht aus ca. 85 % α -Laktose Monohydrat und 15 % amorpher Laktose [130], wobei der kristalline Teil durch Fragmentation verdichtet wird [14], während der amorphe Teil eher plastisch verformt wird.

3.1.3 Weitere Hilfsstoffe

Um die Fließeigenschaften der Preßmassen zu verbessern wurde Aerosil[®] 200, ein kolloidales Siliciumdioxid, verwendet.

Als Schmiermittel kam Magnesiumstearat der Firma Riedel-de Haen zum Einsatz.

3.1.4 Partikelgrößen

Um einen Eindruck von der Partikelform und Partikelgröße des Paracetamols und der Pharmatose DCL 11[®] zu geben, sind in den Abb. 1-3 mikroskopische {1} Aufnahmen der Materialien gezeigt, die mittels einer Videokamera {2, S1} aufgenommen wurden.

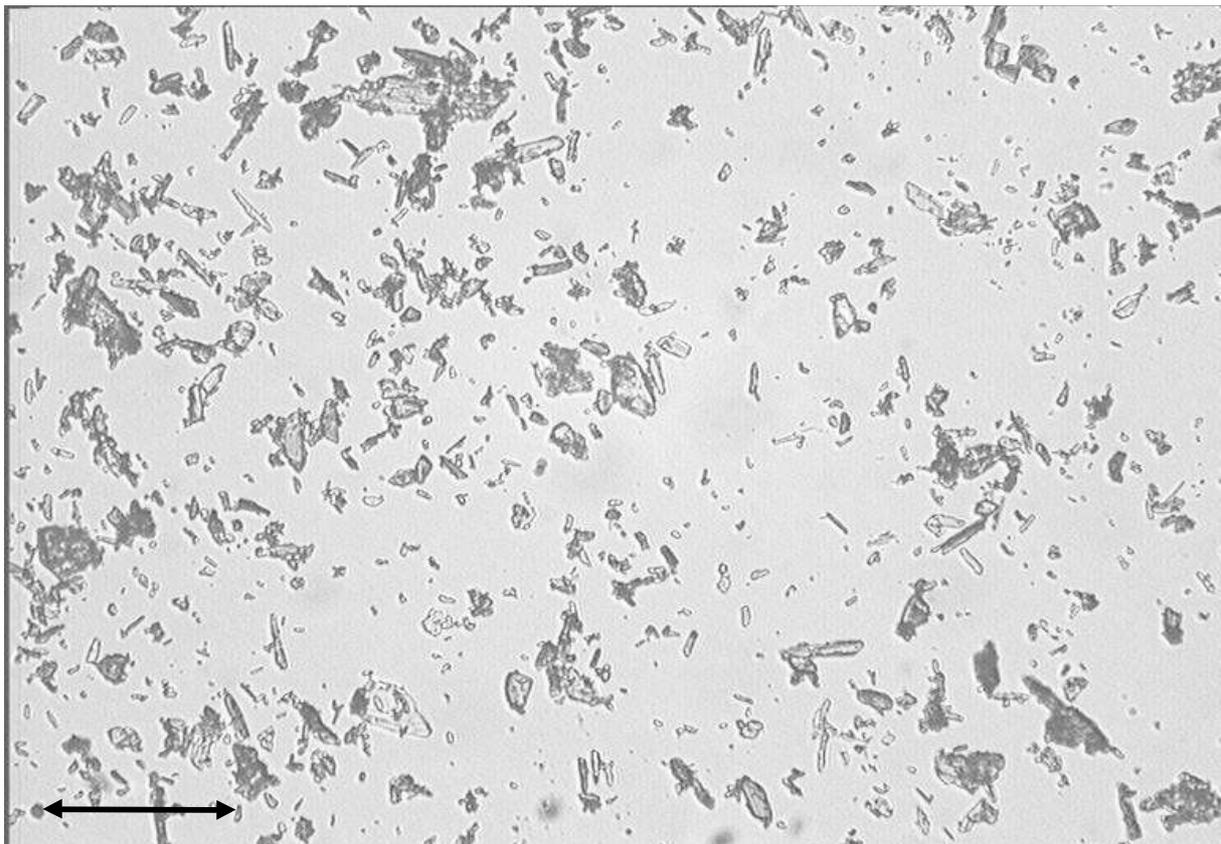


Abb. 1: Lichtmikroskopische Aufnahme von Paracetamol. Balken entspricht 200 μm .

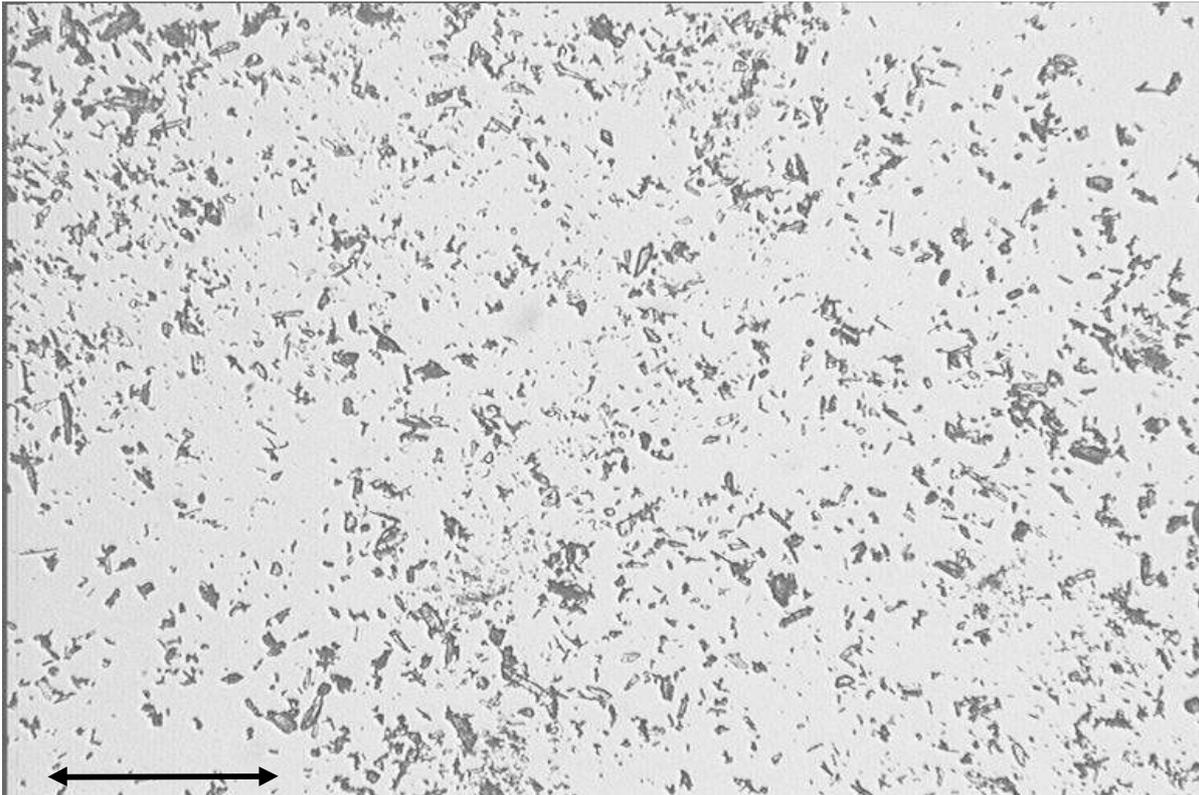


Abb. 2: Lichtmikroskopische Aufnahme von Paracetamol. Balken entspricht 400 μm .

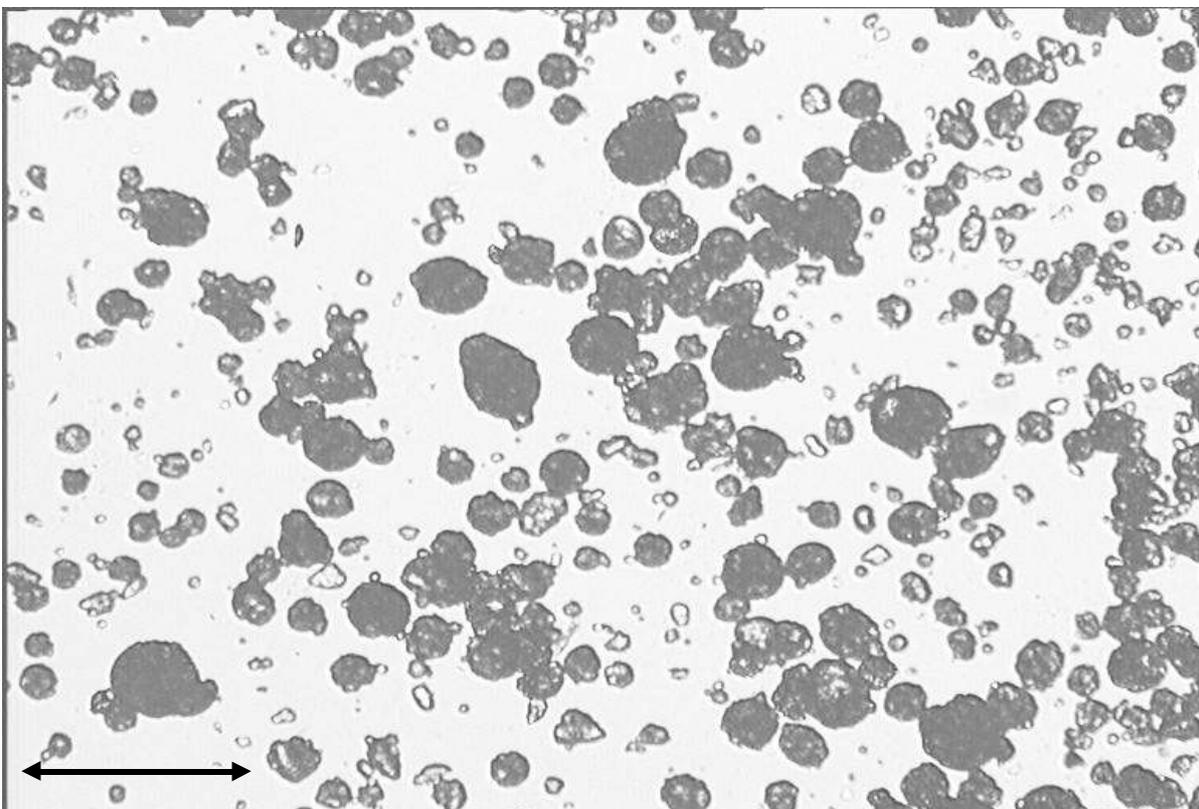


Abb. 3: Lichtmikroskopische Aufnahme von Pharmatose DCL 11[®]. Balken entspricht 400 μm .

3.2 Methoden

3.2.1 Pulvertechnologie

3.2.1.1 Klassieren

Für die Versuche zur Tablettierung (3.2.3.1 und 3.2.3.2) wurde das Paracetamol unklassiert eingesetzt.

Für die Versuche zur Freisetzung (3.2.3.3) und für die Quecksilberdruckporosimetrie (3.2.3.4) wurde das Paracetamol mittels Luftstrahlsiebung {3} klassiert.

Ungefähr 10g Paracetamol wurden mit einem Sieb mit 40µm Maschenweite bei einem Unterdruck >3000 Pa für sechs Minuten zweimal gesiebt, wobei der sich am Deckel bildende Belag abgeklopft wurde. Die Siebrückstände wurden gesammelt und für die Versuche 3.2.3.3 und 3.2.3.4 verwendet.

3.2.1.2 Mischen

Tab. 1 zeigt die Zusammensetzung der Mischungen für die Versuche unter 3.2.3.1 bis 3.2.3.5.

Komponente	Anteile in Massenprozent				
Paracetamol	0	10	30	50	98
Pharmatose	99	89	69	49	0
Aerosil	0.5	0.5	0.5	0.5	1
Magnesiumstearat	0.5	0.5	0.5	0.5	1

Tab. 1: Tablettiermischungen; Angaben in % (m/m)

Die entsprechenden Mengen Paracetamol, DCL 11 und Aerosil wurden nach Entfernung von Agglomeraten durch ein Sieb 400 {4} abgewogen {5,6} und 15 min bei 54 U/min in einer Mischtrommel (2.4 l, Füllungsgrad 50-60 %) mit Hilfe eines Turbulamischers {7} gemischt. (Bei Mengen von weniger als 500 g wurden Schraubdeckelgläser als Einsatz verwendet, um den Füllungsgrad konstant zu halten.) Anschließend wurde die entsprechende Menge Magnesiumstearat hinzugewogen, gefolgt von einem weiteren Mischvorgang

von 5 Minuten Dauer. Dieses Verfahren wurde gewählt, um den negativen Einfluß des Magnesiumstearates auf die Tablettenfestigkeit bei zu langem und intensivem Mischen zu minimieren [75].

Aufgrund der hohen Kohäsivität des Paracetamols war mit keiner Entmischung zu rechnen [69].

Für die Versuche unter 3.2.3.2 wurden je 600 g der Mischungen bis 50 % Paracetamolgehalt hergestellt, jedoch nur 50 g der 98 % Mischung.

Für die Versuche unter 3.2.3.3 und 3.2.3.4 wurden 500 g einer 50 % Mischung hergestellt.

Vor Verwendung der Preßmassen wurden diese mindestens vier Wochen bei den Tablettierbedingungen konditioniert.

3.2.1.3 Bestimmung der Dichten

Die wahren Dichten der Preßmassen wurden mittels Helium-Vergleichspyknometrie {8} bestimmt. Dazu wurden je 3 Proben von etwa 20 g fünffach analysiert. An jedem Meßtag wurde das Pyknometer neu kalibriert. Die Dichte der 98 % Mischung wurde anhand von Reinsubstanzbestimmungen berechnet. Sie betrug 1.315 g/cm^3 . Die Schütt- und Stampfdichten wurde nach Deutschem Arzneibuch [19] mittels Stampfvolumeter {9} bestimmt. Tabelle 2 zeigt die entsprechenden Dichten.

Mischung % Paracetamol	wahre Dichte [g/cm ³]	s (n=15)	Schüttdichte [g/cm ³]	Stampfdichte [g/cm ³]
0 %	1.5579	0.0040	0.684	0.800
10 %	1.5303	0.0022	0.694	0.838
30 %	1.5033	0.0041	0.689	0.885
50 % (1)	1.4219	0.0046	0.682	0.906
50 % (2)	1.4216	0.0029	-	-
98%	1.315	-	-	-

(1) 3.2.3.2 (2) 3.2.3.3

Tab. 2: Dichten der verwendeten Materialien

3.2.2 Tablettierung

3.2.2.1 Werkzeuge

Die Tabletten wurden auf einer Exzentertablettiermaschine, der Fette Hanseaten E XI {10}, unter Verwendung von Mehrfachwerkzeug {11} hergestellt. Dieses wurde bei Flemming ausführlich beschrieben [35,36].

Es besteht aus einem Ober- und Unterstempelhalter, die mit Stempeln von 1.5 mm, 2 mm, 3 mm oder 5 mm Durchmesser ausgerüstet werden können. Entsprechende Matrizen werden in einen Wechselrahmen eingesetzt, der einen Einbau in den Matrizenstisch ermöglicht.

Die verwendeten Stempel sind gewölbt und besitzen einen relativen Wölbungsradius vom 0.7- fachen des Stempeldurchmessers.

Da die verwendeten Preßmassen keine idealen Fließeigenschaften hatten, die Befüllung mit dem Standardfüllschuh erfolgen sollte und die Stempellängen Schwankungen unterliegen, stellte sich die Frage nach der optimalen Stempelpositionierung. Dazu wurde ein Tablettierversuch mit einer 30 % Paracetamol-Mischung und 2 mm 7- fach Probestempelhaltern durchgeführt, die nicht instrumentiert und deren Stempel nicht austauschbar sind.

Die Befüllung erfolgte mit dem Standardfüllschuh. Nach je fünf Verdichtungen wurde der Tablettiervorgang vor dem Abstreifen der gerade produzierten Tabletten durch den Füllschuh unterbrochen, die Tabletten einzeln entnommen und deren Einzelgewichte {6} bestimmt. Dieser Vorgang wurde zehnmal wiederholt.

Auf diese Weise konnte die Abweichung in der Masse sowohl im Hinblick auf aufeinanderfolgende Verdichtungen als auch im Hinblick auf verschiedene Stempelpositionen untersucht werden.

Die Anordnung der Stempel zum Füllschuh sind in Abbildung Nr. 4 dargestellt.

Die Ergebnisse sind in Abbildung Nr. 5 zu sehen

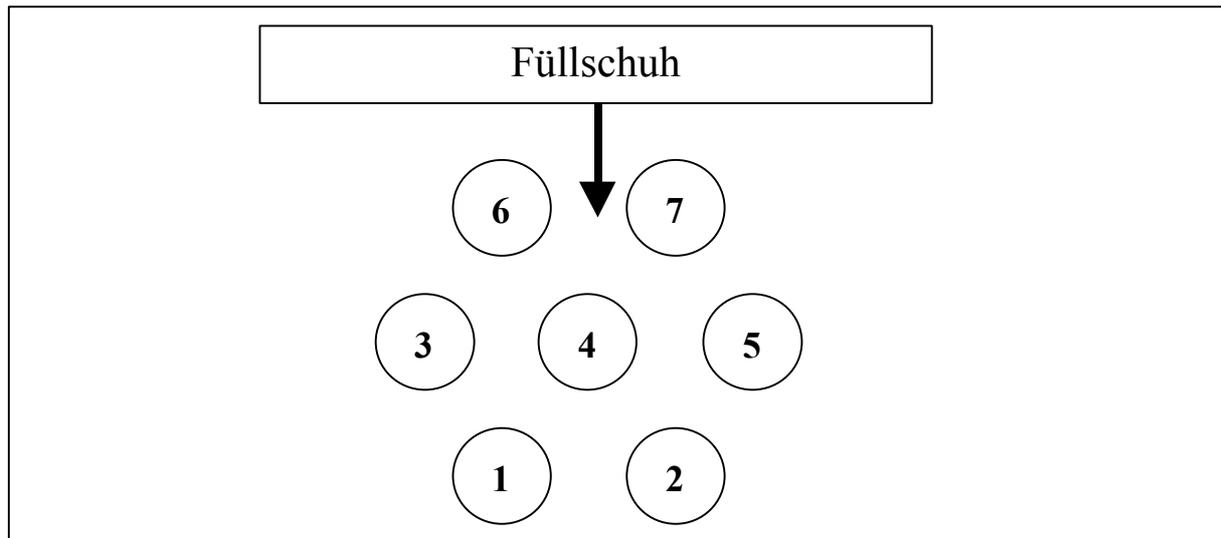


Abb.4: Anordnung der Stempel.

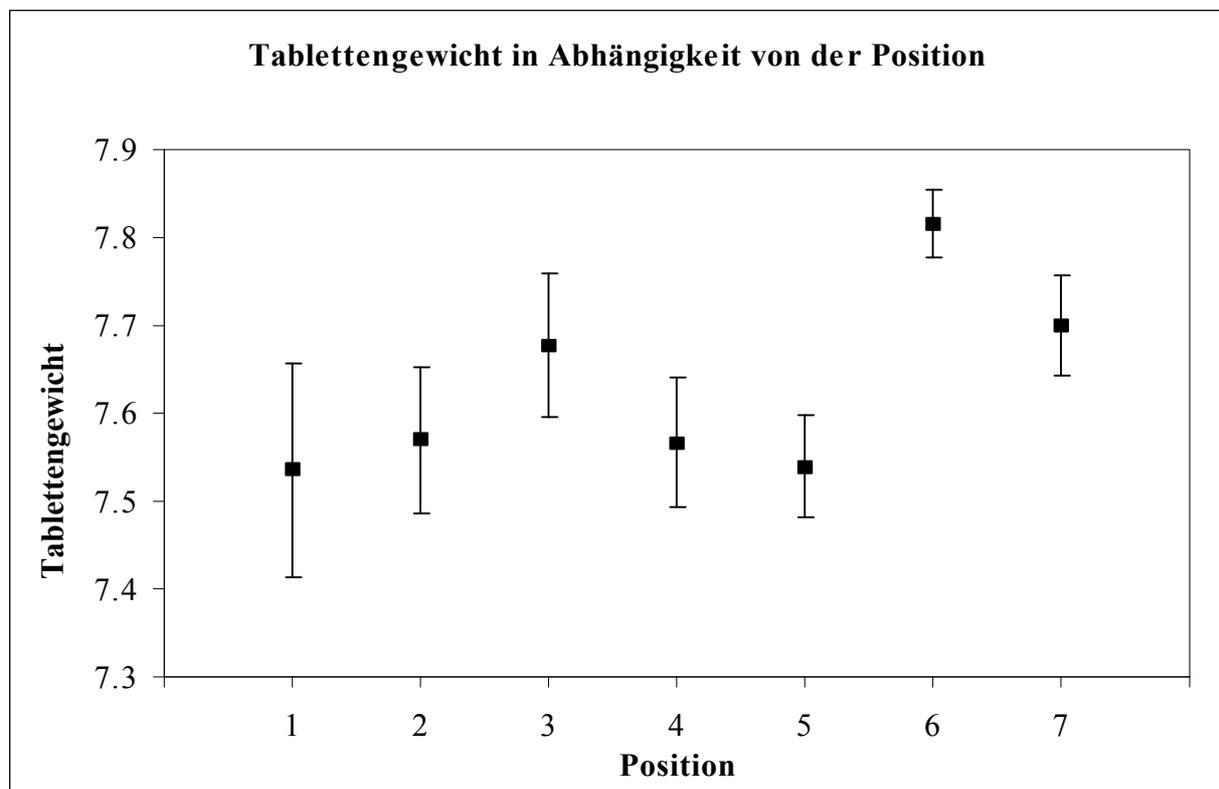


Abb. 5: Positionsabhängige Tablettengewichte ($\xi \pm s$, $n = 5$).

Anhand der Abbildung Nr. 5 läßt sich erkennen, daß die Abweichungen zwischen Tabletten verschiedener Stempelpositionen bei einer Verdichtung zum Teil größer als die Abweichungen zwischen Tabletten einer Position bei verschiedenen Verdichtungen waren.

Anscheinend hat also die Stempelposition eine große Bedeutung für Masseschwankungen.

Die Masseabweichungen zwischen verschiedenen Stempelpositionen könnten entweder durch Längenunterschiede der Unterstempel bedingt sein, oder mit der Befüllung durch den Füllschuh zusammenhängen. Um dies zu untersuchen, wurde der Versuch zweimal wiederholt, wobei beim zweiten Mal der Unterstempel samt Matrize um 180° gedreht wurde. Die relativen Stempellängen wurden vermessen {12} und auf den längsten Stempel bezogen. In Abbildung Nr. 7 sind diese relativen Stempellängen zusammen mit den jeweiligen Mittelwerten der Gewichte der 10 Tabletten graphisch dargestellt, um den Einfluß der Stempellängen abschätzen zu können.

Der obere Teil zeigt den ersten Versuch. Es läßt sich eine gute Korrelation zwischen den mittleren Tablettengewichten und den relativen Stempellängen darstellen. An den Positionen 6 und 7 scheint es jedoch zu einer Überfüllung zu kommen.

Das gleiche Bild zeigt sich im mittleren Teil, wo die Wiederholung dargestellt ist. Erneut ist eine Überfüllung an Positionen 6 und 7 zu erkennen.

Im unteren Teil ist nun die Wiederholung nach Drehung des Unterstempelhalters samt Matrize zu sehen. Die Stempel sind nun an anderen Positionen. Der Stempel, der vorher an Position 1 war, ist nun an Position 7, 2 ist an 6 und 3 ist an Position 5. Der Stempel an Position 4 behält seine Stellung.

Erneut ist eine gute Korrelation darstellbar, wobei wieder an Position 6 und 7 eine Überfüllung zu erkennen ist.

Daraus folgt, daß die unterschiedlichen Stempellängen einen deutlichen Einfluß auf die Masse der Tabletten haben und daher bei der Bestückung der Stempelhalter eine Optimierung hinsichtlich der Stempellängen stattfinden muß.

Die dem Füllschuh zugewandten Positionen werden anscheinend stärker befüllt, möglicherweise durch die längere Verweilzeit unter dem Füllschuh, oder weil zum Zeitpunkt des Absenkens der Unterstempel diese Positionen besonders günstig zum Rührwerk innerhalb des Füllschuhs liegen.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde beschlossen, nur mit 3 bzw. 2 Stempeln in Reihe zu arbeiten, um die Masseunterschiede möglichst gering zu halten, wobei die Stempel ausgemessen {12} und so kombiniert wurden, daß die

Längendifferenzen zwischen den Stempelpaaren minimiert werden konnten. Sie betragen maximal $4\ \mu\text{m}$ (Abb. 6).

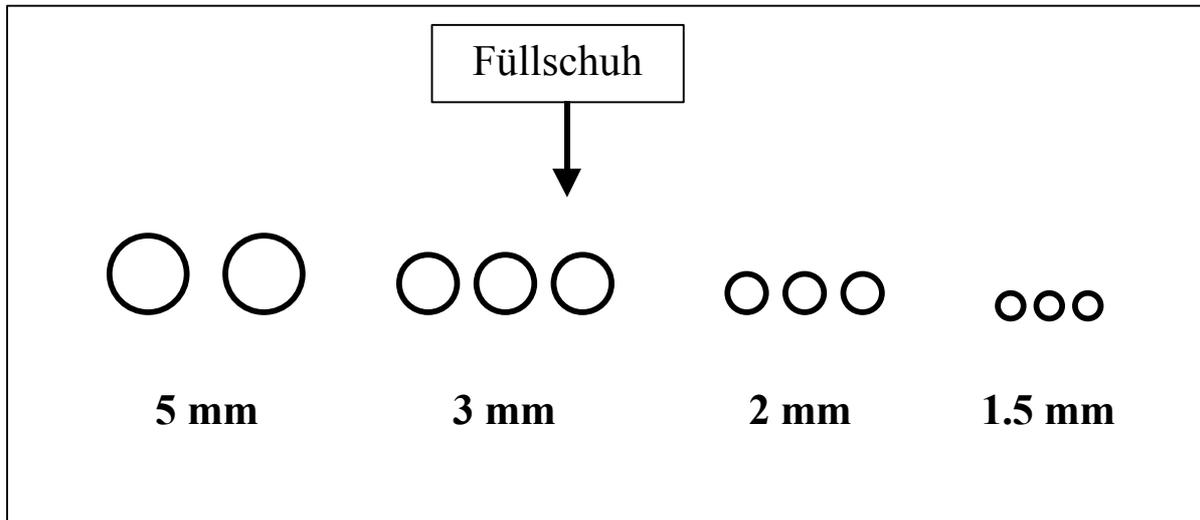


Abb. 6: Anordnung der Stempel, parallel zur Füllschuhkante.

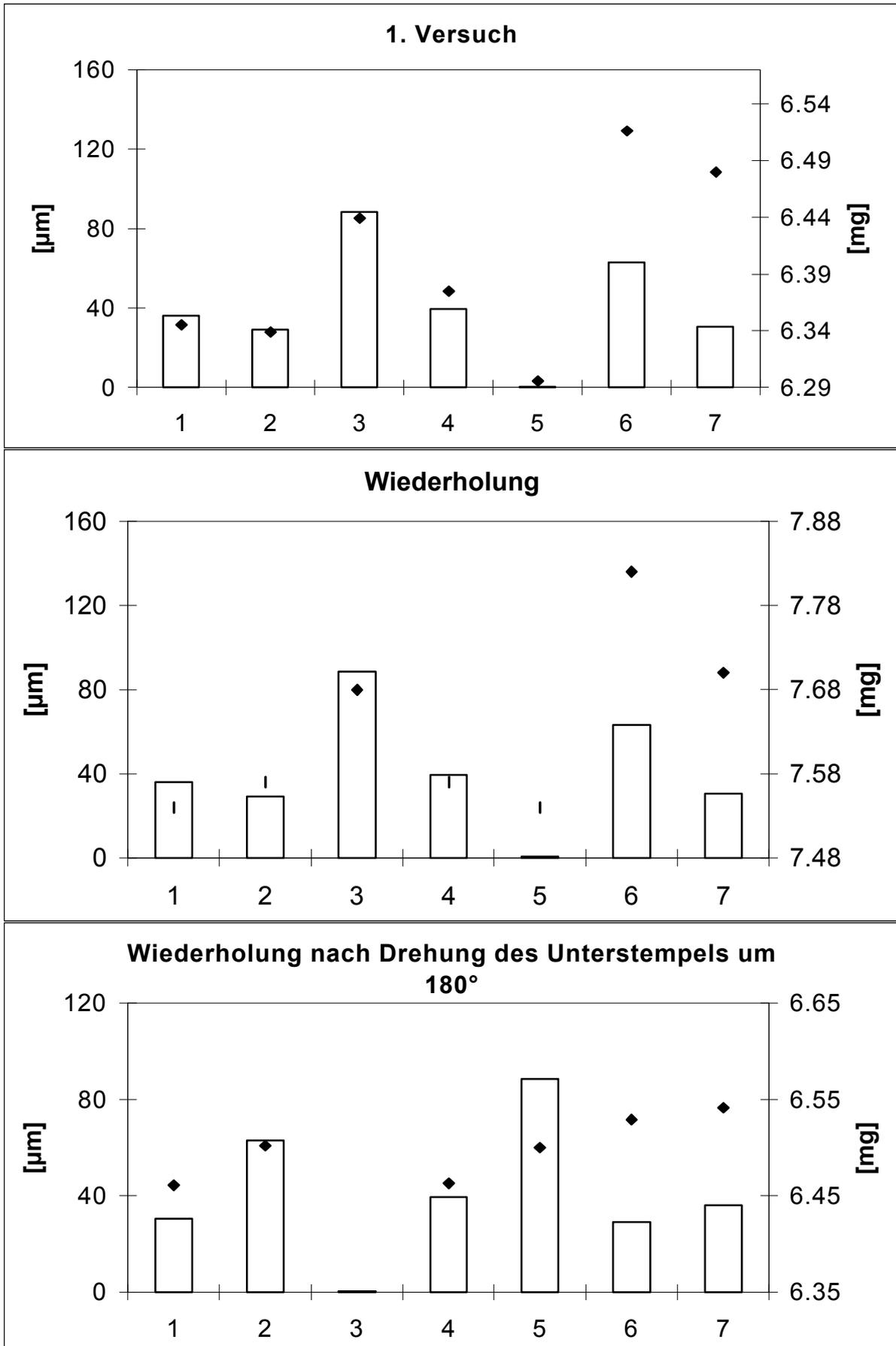


Abbildung Nr. 7: relative Stempellängen (Balken) und positionsabhängige Tablettengewichte (Rauten).

3.2.2.2 Weg - Messung und Kalibrierung

Der Weg wird mit dem von Flemming [35] beschriebenen berührungslosen Wirbelstrom-Meßsystem {13} gemessen. Im Sensor des Systems befindet sich eine Spule, die von einem Wechselstrom durchflossen wird. Das somit erzeugte Magnetfeld erzeugt im Meßobjekt (Target) einen Wirbelstrom, der den Wechselstromwiderstand der Spule je nach Abstand vom Meßobjekt ändert.

Nach Herstellerangabe beträgt die statische Meßgenauigkeit $0.6 \mu\text{m}$, die dynamische $12 \mu\text{m}$ [48]

Bei Flemming war der Sensor am Oberstempelhalter angebracht, und es wurde gegen ein Target auf dem Matrizenstisch gemessen. Somit wurde nur der Weg des Oberstempels gemessen. (Abb. 8)

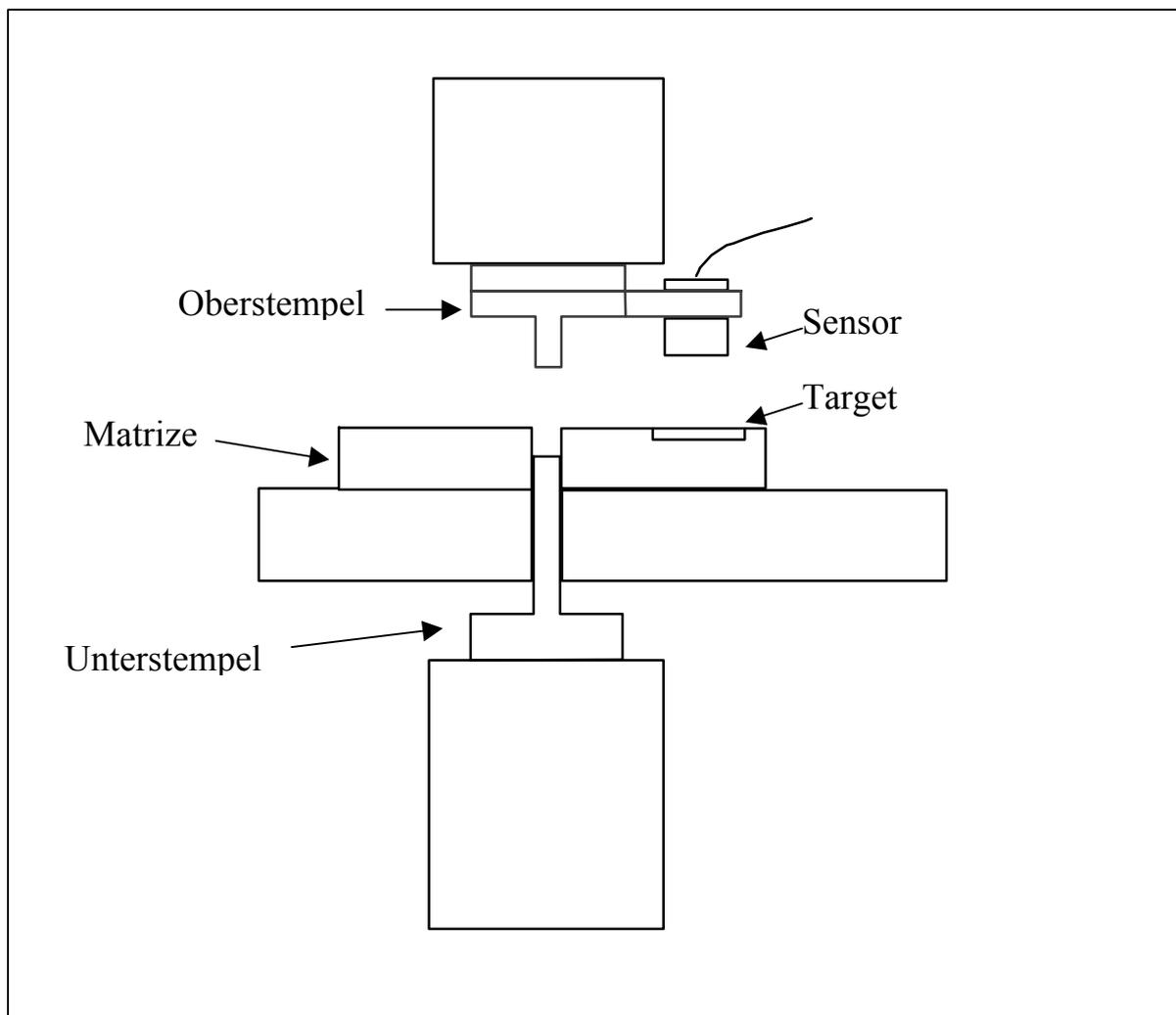


Abb. 8: Schematische Darstellung der Wegmeßanordnung nach Flemming.

Jede Änderung der Fülltiefe machte somit eine Neuanpassung der Wegmessung erforderlich, da ja der Abstand zwischen Oberstempel und Unterstempel gemessen werden soll. Außerdem wurden auf diese Weise Positionsänderungen des Unterstempels aufgrund des Einrückens des Unterstempelschaftes in sein Lager nicht mit erfaßt.

Daher wurde eine neue Anordnung konstruiert, bei der das Target über ein Gestänge, welches durch den Matrizenstisch geführt wird, mit dem Unterstempelschaft verbunden ist. (Abb. 9)

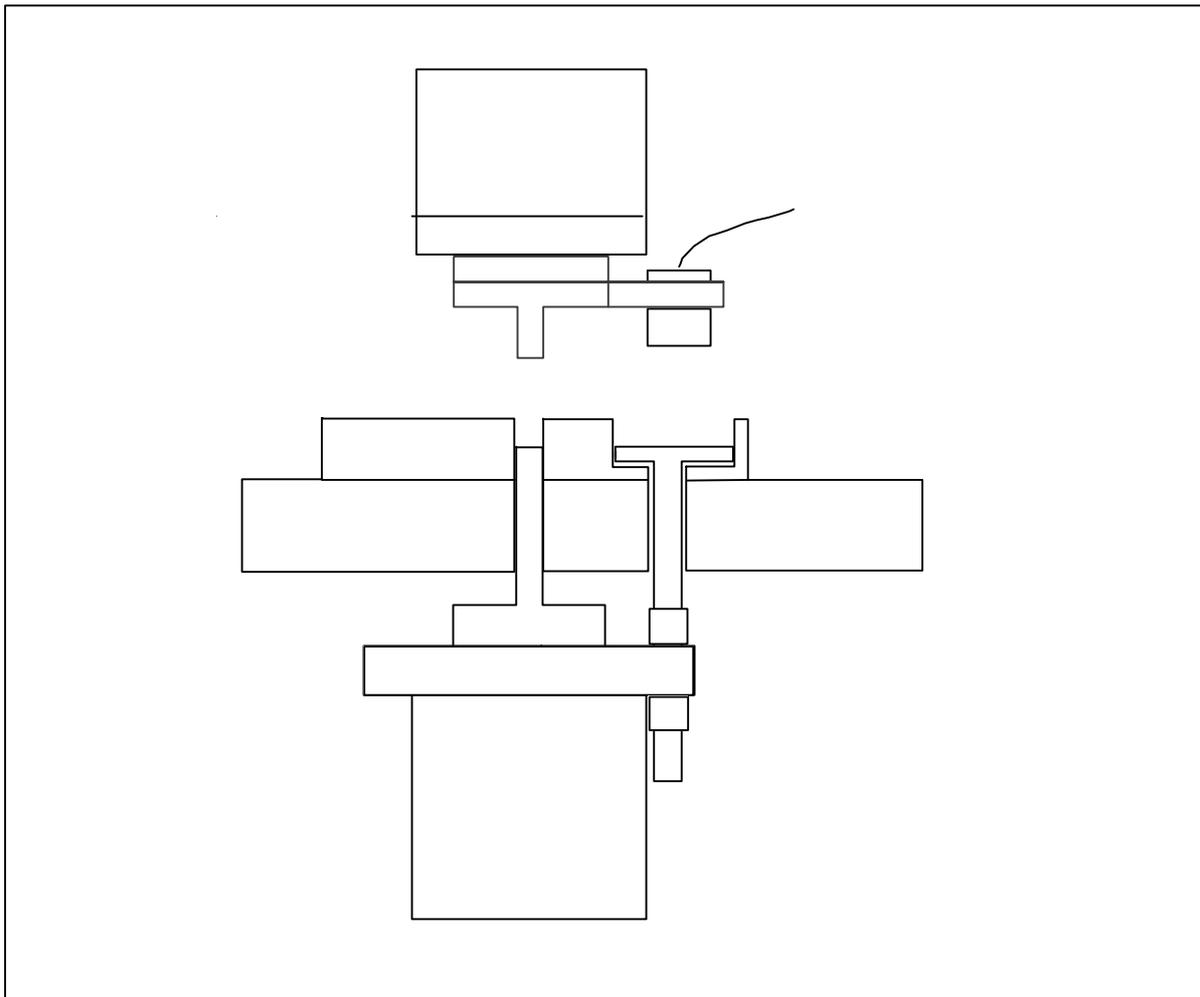


Abb. 9: Schematische Darstellung der Wegmeßanordnung

Die Problematik bestand nun darin, daß sich das Target unterhalb der Matrizenstischoberfläche befinden muß, wenn sich der Unterstempel in der höchsten Position befindet, da sonst der Füllschuh das Target abscheren würde. (Abb. 10)

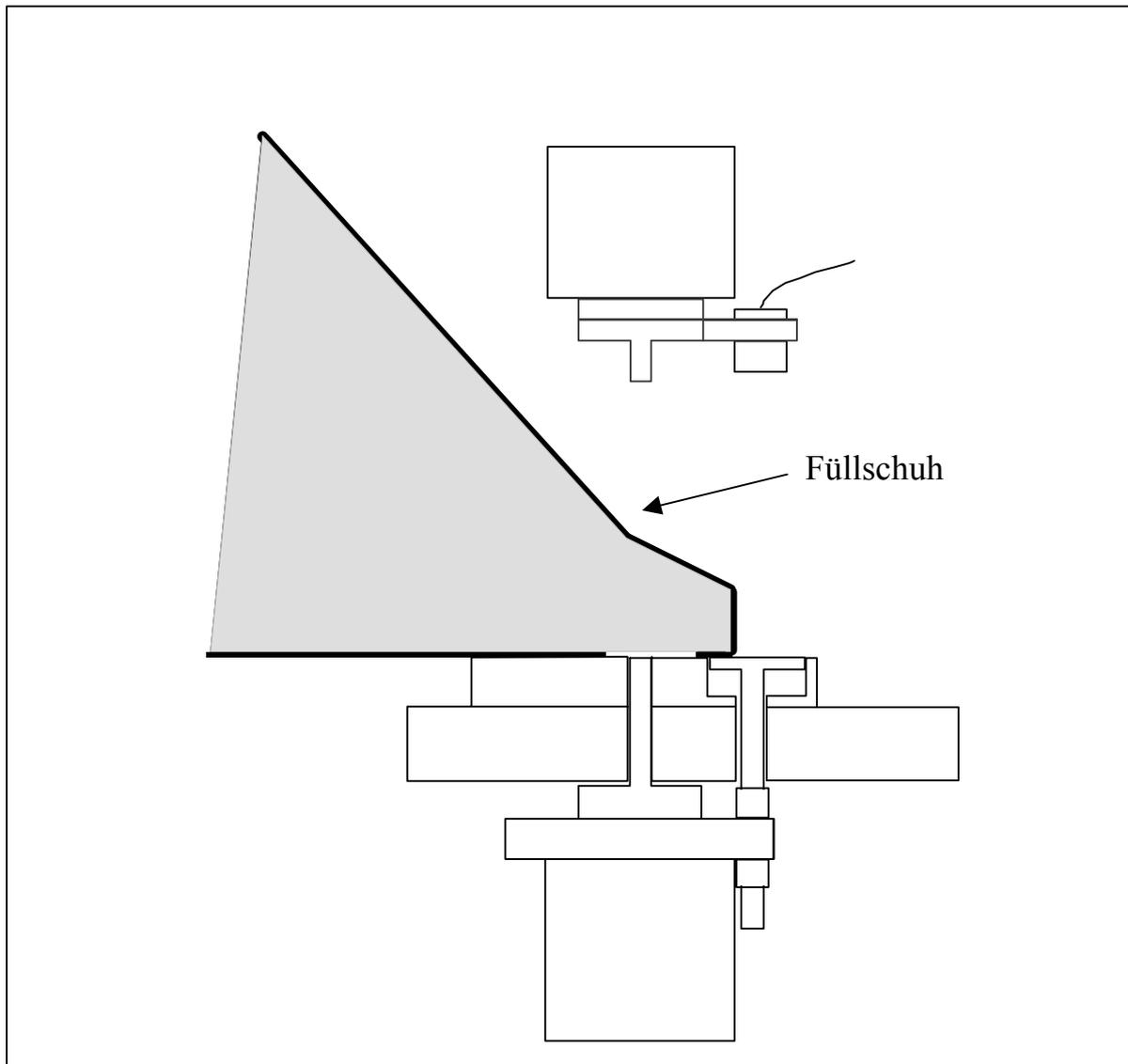


Abb. 10: Schematische Darstellung der Wegmeßanordnung mit Füllschuh

Ein Nachteil dieser Anordnung ist, daß durch die einseitige Anbringung des Sensors Kippbewegungen des Oberstempels zu Meßfehlern führen, wobei dies durch eine gegenüberliegende Anordnung zweier Sensoren verhindert würde.

Der so gemessene Weg muß nun noch um die Stempelstauchung korrigiert werden. Das Ausmaß der Stempelstauchung ist von der wirkenden Kraft abhängig und wird aufgrund der Anbringung der Wegmeßeinrichtung nicht erfaßt, ist aber in der Regel durch Stempel auf Stempel Pressungen ermittelbar. Da die Mini-Stempel gewölbt sind, war dies jedoch nicht möglich.

Die von Flemming beschriebene Verwendung von Stahlkugeln, welche zwischen die Stempel gelegt werden, um die Wölbung auszugleichen, ist problematisch, da nach den Hertzschen Formeln [54] das Stauchungsverhalten

gewölbter Körper nicht linear ist, und die Kugeln nicht die gleichen Wölbungsradien wie die Stempel besaßen. Hooksches Verhalten, wie sie die Stempel zeigen, ist jedoch für die Berechnung der Stempelstauchung notwendig. Die Stauchung der Kugeln ist auch nicht zu vernachlässigen, da es aufgrund der geringen Kontaktfläche zu einer relativ starken Verformung im unteren Druckbereich kommt.

Daher wurde die Stauchung der Stempel über den Elastizitätsmodulus des verwendeten Werkzeugstahls berechnet. Von der Länge der Stempel wurde die Höhe eines Zylinders, der das gleiche Volumen wie das durch die Wölbung gebildete Kugelsegment und den gleichen Durchmesser wie der Stempel hat, abgezogen.

Die Stempelquerschnittsfläche wurde aus den Querschnittsflächen von Stempelkopf, Stempelschaft und Stempelbasis anteilig gemittelt.

Aus der korrigierten Höhe und Querschnittsfläche ergab sich rechnerisch ein Zylinder, für den der Stauchungsfaktor anhand des Hookschen Gesetzes errechnet wurde.

Aufgrund der Anbringung der Wegmeßeinrichtung wird auch die Stauchung des Unterstempelhalters mit erfaßt. Diese wurde nach dem bei Filbry [34] beschriebenen Verfahren experimentell durch Bestimmung der Längenänderung des Stempelhalters unter definierter axialer Krafteinwirkung ermittelt. Die Gesamtstauchung wurde dann für Oberstempel und Unterstempel getrennt aus den errechneten und praktisch bestimmten Stauchungsfaktoren berechnet.

Die Stauchungsfaktoren für die einzelnen Stempelanordnungen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Stempel	1.5 mm		2 mm		3 mm		5 mm	
	OS	US	OS	US	OS	US	OS	US
[$\mu\text{m}/\text{kN}$]	17.50	31.09	9.56	19.10	4.31	11.20	2.27	8.31

Tab. 3: Stauchungsfaktoren für Oberstempel, OS, und Unterstempel mit Unterstempelhalter, US, bei der verwendeten Stempelbestückung (Abb. 6)

Für die Wegkalibrierung wurden die Stempel vorsichtig aufeinandergefahren. Mittels einer Kunststoffscheibe wurde ein Offsetabstand zwischen Sensor und Target von 1.2 mm eingestellt. Das Signal des Wegmeßsystems wurde darauf hin auf 0 V abgeglichen.

Dann wurden mit Parallelendmaßen {33} von 3 mm und 6 mm Dicke, welche zwischen die Stempel gelegt wurden, ein Verstärkungs- und Linearitätsabgleich durchgeführt. Dabei wurde zuerst das 3 mm Endmaß verwendet, und das Signal mittels des Potentiometers "Gain" [48] auf 5 V abgeglichen. Anschließend wurde für den Linearitätsabgleich unter Verwendung des 6 mm Endmaßes und des Potentiometers "Linearity" ein Abgleich des Meßsignals auf 10 V durchgeführt. Diese Vorgehensweise wurde wiederholt, bis keine Veränderung der Potentiometerstellung mehr notwendig war, um die entsprechenden Meßwerte bei Verwendung der verschiedenen Endmaße zu erhalten.

Die Kalibrierung wurde an jedem Meßtag wiederholt.

Vor jeder Tablettiermeßreihe wurde der Nullpunkt, d.h. das Signal bei Kontakt zwischen Ober- und Unterstempeln unter dynamischen Bedingungen neu ermittelt. Dazu wurde die Exzentereinstellung solange variiert, bis es bei einem Durchlauf des Exzenters zu einem meßbaren Kraft-Signal am Unterstempel kam (siehe 3.2.2.3). Die während der Tablettierung aufgenommenen Wegsignale wurden dann um das Nullpunktsignal korrigiert.

3.2.2.3 Kraft - Messung und Kalibrierung

Die Stempelhalter sind, wie bei Flemming [35] ausführlich beschrieben, mit Dehnmeßstreifen (DMS) ausgestattet. Diese wurden mit Hilfe einer Kraftmeßzelle {14} quasi-statisch kalibriert.

Die Kalibrierung wurde bei den Tablettierbedingungen (siehe 3.2.2.5) durchgeführt.

Die Meßeinrichtung für den Oberstempelhalter zeigt Abbildung 11.

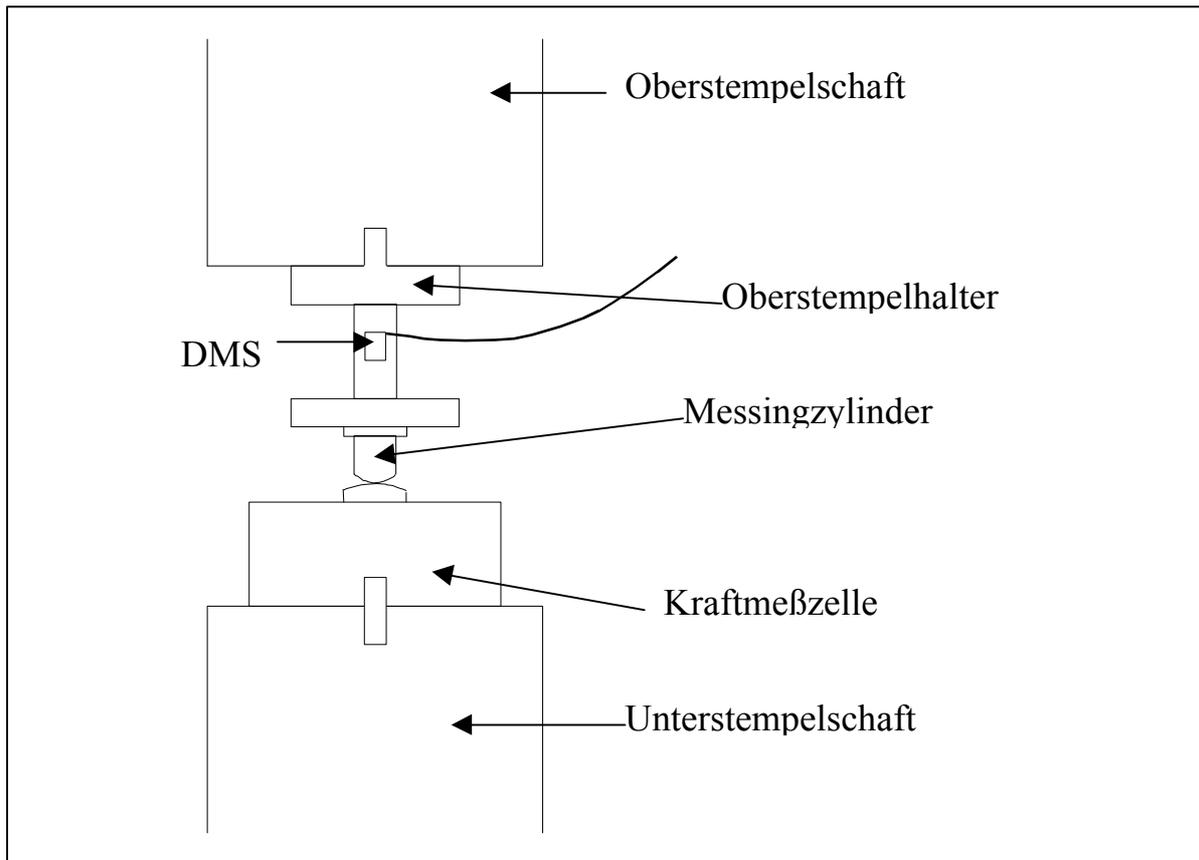


Abb. 11: Meßeinrichtung für Kraftkalibrierung.

Für die Kalibrierung des Unterstempelhalters wurde die Kraftmeßzelle am Oberstempelschaft eingebaut.

Die Datenaufnahme erfolgte wie unter 3.2.2.4 beschrieben. Die Kraftmeßzelle wurde an einen MC10, die Stempelhalter an einen MC55S-Einschub angeschlossen

Von zwei Meßbereichen wurden je 3 Meßreihen mit ansteigender Belastung an 3 verschiedenen Tagen aufgenommen, so daß zu jedem Meßbereich 9 Meßreihen aufgenommen wurden.

Vor jeder Meßreihe wurde dreimal bis an die Grenze des Meßbereiches belastet, und danach der Nullpunkt korrigiert. In Vorversuchen wurde der Einfluß der Belastungszeit sowie der Einfluß der Entlastungsphase auf die Meßergebnisse untersucht. Es zeigte sich, daß diese Einflüsse als sehr gering zu bezeichnen sind und größenordnungsmäßig in einem Bereich von 1 - 4 N liegen.

Daher wurde eine Belastungszeit von 15 s, und eine Entlastungszeit von ca. 40 s als ausreichend erachtet, so daß jede volle Minute gemessen werden konnte.

Es wurden 10 Meßpunkte gleichmäßig über den Meßbereich verteilt. Für jeden Meßpunkt wurden 700 Einzelwerte aufgenommen und ein Mittelwert gebildet. Auf diese Weise wird ein zu starkes "Bitrauschen" unterdrückt. Folgende Meßbereiche wurden kalibriert (Tab. 4):

MB	Verstärkung Kraftmeßzelle	Verstärkung Stempelhalter	Anwendungsbereich
0.2	0.75 mV/V	0.2 mV/V	0 - 2.5 kN
0.5	2.0 mV/V	0.5 mV/V	0 - 6 kN

Tab. 4: kalibrierte Meßbereiche

Die resultierenden Dateien, die ihre Informationen in Bitwerten enthielten, wurden mit ASYST {S2} in Dateien mit [mV] und [N] Werten umgewandelt.

Diese Dateien wurden dann mit Excel {S3} weiterverarbeitet, wobei eine Regression 1. - 3. Grades durchgeführt wurde.

Abbildung 12 stellt beispielhaft die Residuen einer Kalibrierfunktion vom Oberstempelhalter des MB 0.5 dar.

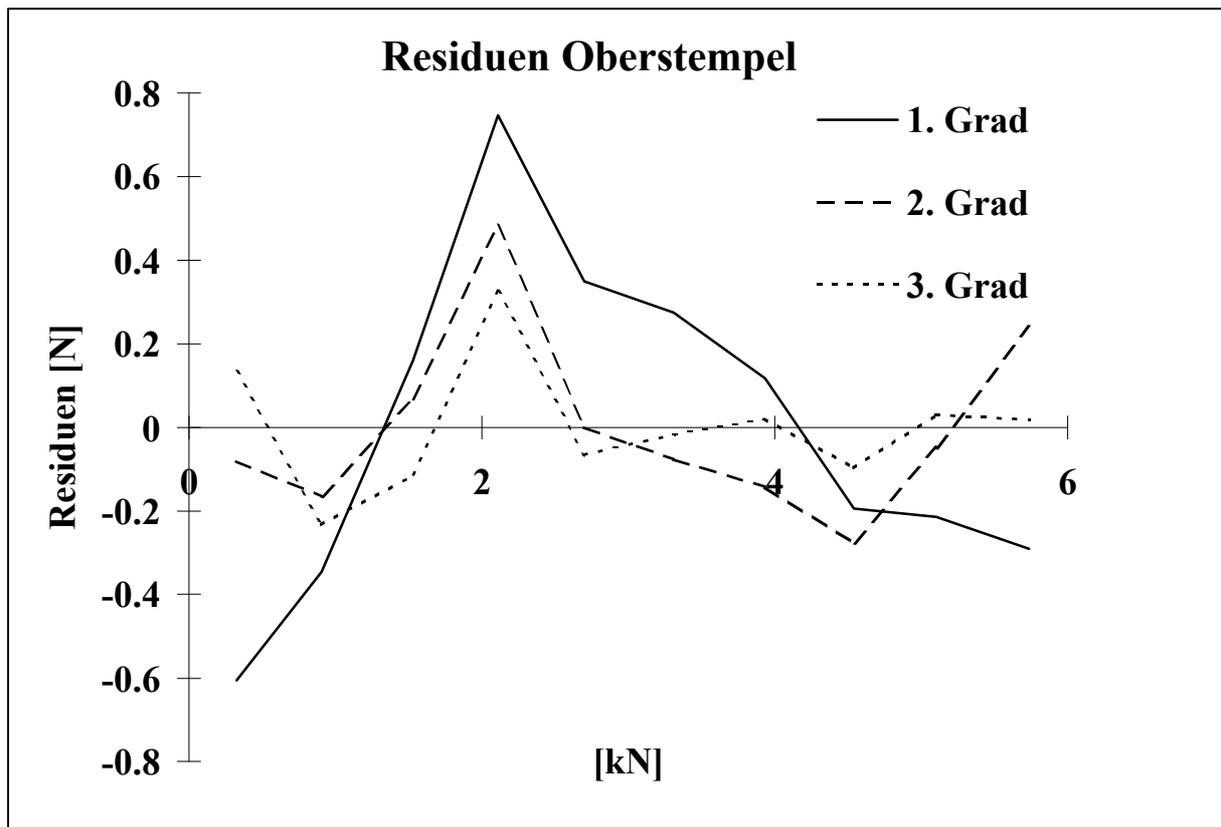


Abb. 12: Residuen für die polynomischen Anpassung 1. bis 3. Grades

Das Polynom 3. Grades zeigt die beste Anpassung. Da jedoch die Anpassungen insgesamt sehr gut sind und die Residuen auch bei einer linearen Regression nur in einem Bereich von wenigen N liegen, reicht das Polynom 1. Grades für eine Kalibrierfunktion durchaus aus.

Dies ist von Vorteil, da nun auch die Kalibrierfunktionen für andere Meßbereiche rechnerisch einfach zu ermitteln sind. Somit sind alle Meßbereiche von 0.1 - 0.5 mV/V uneingeschränkt nutzbar.

Eine Berechnung der anderen Meßbereiche ist möglich, da der Meßverstärker nur eine reale Verstärkung besitzt, und aus dieser die anderen Meßbereiche digital errechnet. Also dürften sich die errechneten Werte von tatsächlich ermittelten nicht signifikant unterscheiden. Im Prinzip wird das Vorgehen des Meßverstärkers simuliert. Ein Vergleich praktisch ermittelter Werte mit errechneten Werten konnte diese theoretische Überlegung nicht widerlegen.

Die 9 Kalibrierfunktionen wurden gemittelt.

Dies führte zu den in Tabelle 5 dargestellten Ergebnissen (Die angegebenen Werte sind Mittelwerte).

Meßbereich	m [N/mV]	b[N]	s	r ²
0.2 mV/V OS	0.244041	0.710	0.420	0.9999995
0.2 mV/V US	0.247195	-1.067	1.787	0.9999937
0.5 mV/V OS	0.610753	-0.048	0.685	0.9999998
0.5 mV/V US	0.614313	8.950	3.997	0.9999955

Tab. 5: Kalibrierfunktionen; Die Kalibrierfunktion hat die Form
 $y \text{ [N]} = m \text{ [N/mV]} * x \text{ [mV]} + b \text{ [N]}$

Der Meßbereich 0.1 wurde aus den Werten für den Meßbereich 0.2 berechnet, die Meßbereiche 0.3 und 0.4 aus den Werten des Meßbereiches 0.5. Die Meßbereiche 0.75 bis 2 wurden aus einer Kalibrierung von Flemming [35] berechnet.

Daraus ergaben sich für die Meßbereiche die in Tabelle 6 dargestellten Parameter.

MB mV/V	Unterstempelhalter		Oberstempelhalter		nutzbarer Bereich kN
	m	b	m	b	
0.1	0.1236	-1.0674	0.1220	0.7101	bis 1.2
0.2	0.2472	-1.0674	0.2440	0.7101	bis 2.4
0.3	0.3686	8.9505	0.3665	-0.0476	bis 3.6
0.4	0.4915	8.9505	0.4886	-0.0476	bis 5
0.5	0.6143	8.9505	0.6108	-0.0476	bis 6.1
0.75	0.9187	-2.601	0.92007	-2.537	bis 9.2
1	1.2250	-2.601	1.2268	-2.537	bis 12.2
1.5	1.8374	-2.601	1.8401	-2.537	bis 18.4
2	2.4499	-2.601	2.4535	-2.537	bis 24.5

Tab. 6: Parameter der Kalibrierfunktionen

3.2.2.4 Datenaufnahme

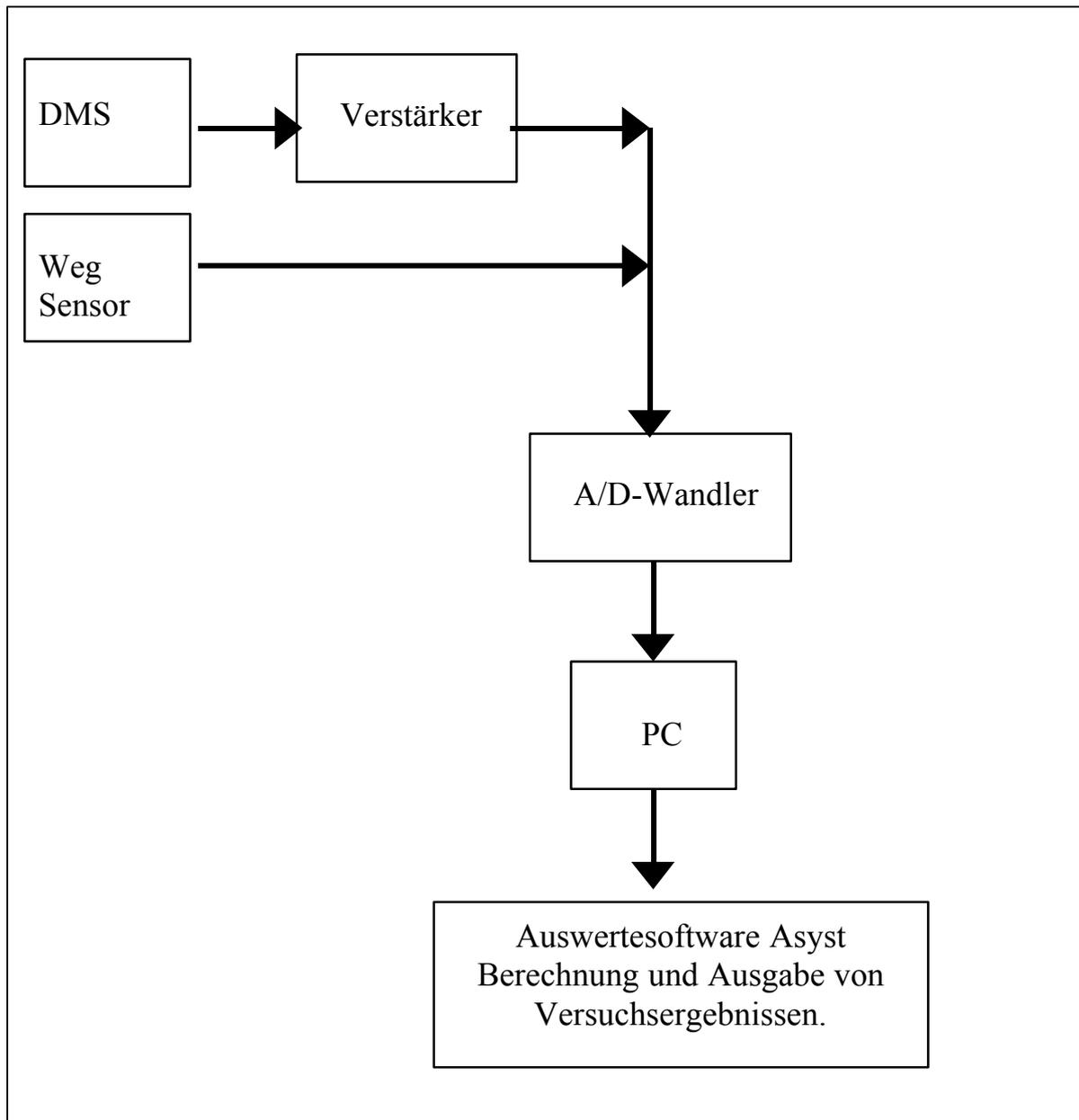


Abb.13: Datenaufnahme

Wie in Abbildung 13 dargestellt, werden die Signale der DMS nach Verstärkung {29}, die Signale der Wegmeßeinrichtung direkt auf einen 16 Bit A/D-Wandler {31} gegeben. Dieser wandelt die angelegten Spannungen in digitale Signale um. Diese werden mit Hilfe der Auswertesoftware Asyst auf einem PC {30} abgelegt. Die Aufnahmerate beträgt 1.5 kHz, wobei 700 Meßpunkte aufgenommen wurden. Asyst errechnet aus den digitalen Kraft- und Weg- Daten mit Hilfe der Kalibrierfunktionen und Stauchungsfaktoren die Kraft in [N] und den korrigierten Weg. Diese stehen dann zur Berechnung weiterer Parameter, wie z.B. dem Verdichtungsgrad, zur Verfügung.

3.2.2.5 Tablettierbedingungen

Die Tablettierung wurde in einem klimatisierten Raum {15} bei $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ und $39\% \pm 1\%$ relativer Luftfeuchte und einer Tablettiergeschwindigkeit von 25 Hub pro Minute durchgeführt. Die Höhe und der Durchmesser der Tabletten sollte zum Zeitpunkt der höchsten Verdichtung gleich sein. Weiterhin sollten die Tabletten gleiche konstante maximale Verdichtungsgrade aufweisen. Dies wurde folgendermaßen erreicht.

Aus dem sich aus den geometrischen Bedingungen ergebenden Sollvolumen bei gegebenem Verdichtungsgrad wurde über die wahre Dichte der Preßmasse das Sollgewicht bestimmt. Die Fülltiefe wurde solange variiert, bis dieses erreicht war. Dann wurde der Exzenter justiert, bis bei der Tablettierung zum gewünschten maximalen Verdichtungsgrad verdichtet wurde. Die Höhe der Tablette zum Zeitpunkt maximaler Verdichtung war durch diese Vorgehensweise eindeutig festgelegt und entsprach dem Durchmesser.

Die gewählte Tablettenhöhe ließ sich ohne Probleme für alle Stempeldurchmesser realisieren. Außerdem kamen die produzierten Tabletten der Kugelform sehr nahe, was für die weiteren Versuche von Vorteil war und einem Coatingprozeß zugute kommen würde. Zur Berechnung des Sollvolumens war die Bestimmung des Kalottenvolumens notwendig. Eine rein geometrische Bestimmung war zu ungenau, da die Stempel einen unterschiedlich breiten Rand besaßen (Abb. 14).

Die entsprechenden Größen wurden anhand von produzierten Tabletten durch Ausmessung unter dem Mikroskop {1} ermittelt und zur Berechnung der Tablettenvolumina herangezogen.

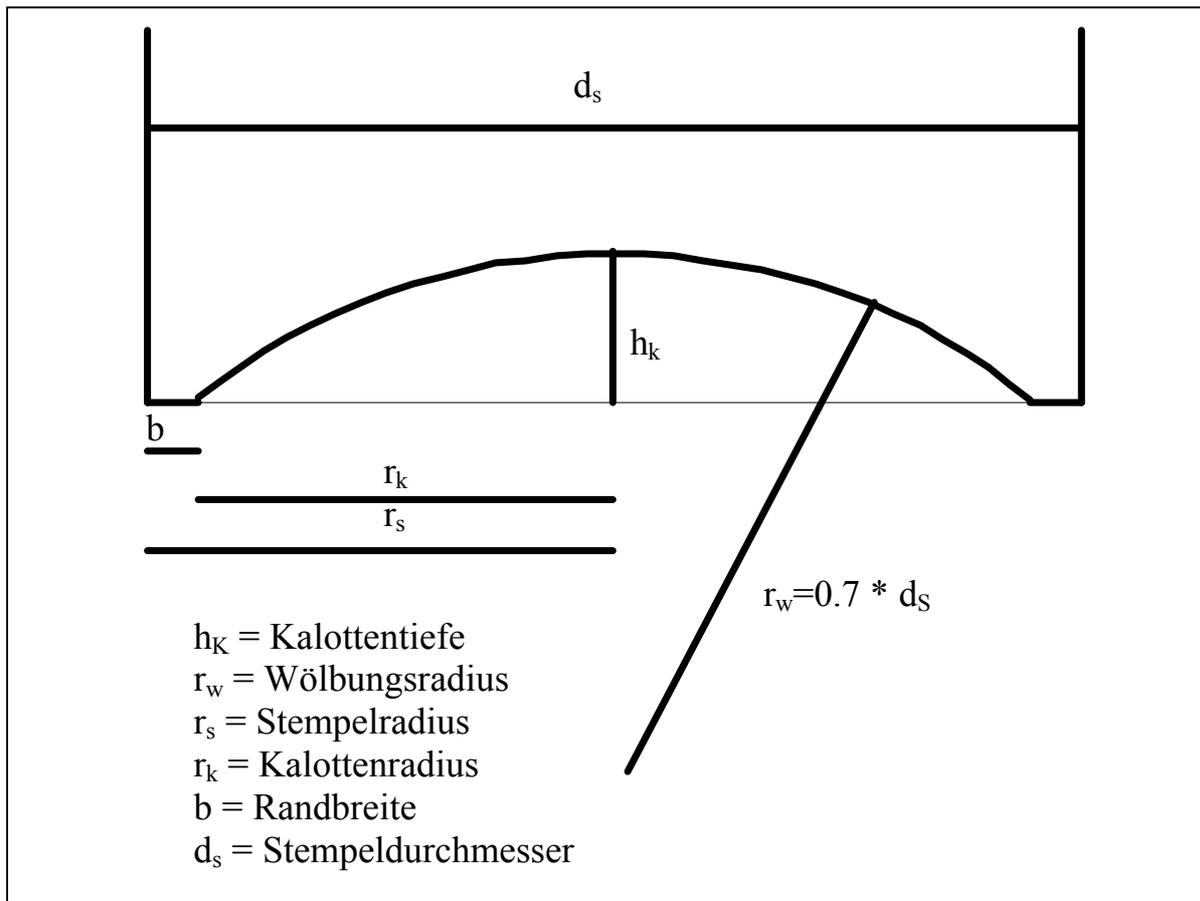


Abb. 14: Stempelgeometrie

Somit konnten Tabletten hergestellt werden, welche die gleichen Proportionen besaßen, zu gleichen maximalen Verdichtungsgraden verdichtet worden waren, und sich nur im Maßstab und im Paracetamolgehalt unterschieden. (Abb. 15)

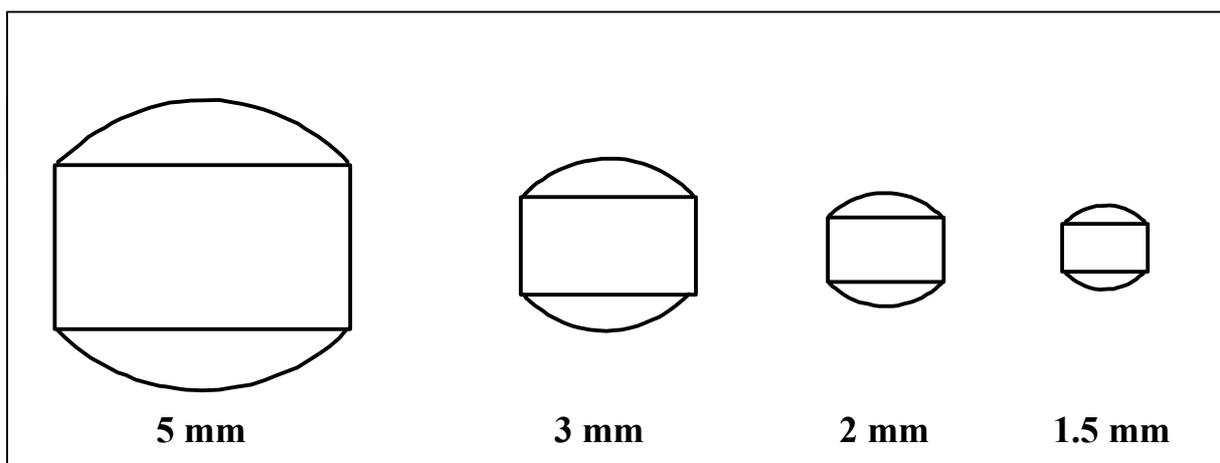


Abb. 15.: hergestellte Tablettengrößen

3.2.2.6 Fehlerbetrachtung

Da das Gewicht der fertigen Tabletten nur mit einer Genauigkeit von 0.1 mg bestimmt und das Wegminimum auf 1 μm genau gemessen wurde, konnte der tatsächlich erreichte maximale Verdichtungsgrad nur mit einer Genauigkeit erfaßt werden, die von der Tablettengröße abhing.

Tabelle 7 gibt einen Eindruck über die maximal erreichbare Genauigkeit des Verdichtungsgrades in Abhängigkeit von der Tablettengröße.

Tablettengröße	1.5 mm	2 mm	3 mm	5 mm
Gewicht \pm 0.1 mg	0.0090	0.0050	0.0014	0.0004
Wegminimum \pm 1 μm	0.0008	0.0006	0.0004	0.0003

Tab. 7: Änderung des Verdichtungsgrades in Abhängigkeit von der Tablettengröße bei Variation der Gewichts- und Wegmessung in Höhe der Meßgenauigkeit.

3.2.2.7 Versuchspläne

a) Tablettiereigenschaften (3.2.3.1 und 3.2.3.2)

Folgende Faktoren wurden in die Untersuchung einbezogen:

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

Paracetamolgehalt: 0, 10, 30, 50 und 98 %

Verdichtungsgrade: mindestens 4 zwischen 0,9 und 0,99

Die Tablettierung wurde folgendermaßen durchgeführt. Nach korrekter Einstellung von Fülltiefe und Exzenter wurde der Exzenter bei laufendem Motor eingekuppelt. Es wurden 3 Verdichtungen durchgeführt. Die dritte Verdichtung wurde aufgezeichnet, und der Motor wieder ausgekuppelt. Die Tabletten der aufgezeichneten Verdichtung wurden gewogen und in Aufbewahrungsbehälter überführt. Das Gewicht wurde in den Computer eingegeben. Dieser berechnete sofort die Parameter $p_{us,max}$, $p_{os,max}$, s , $D_{rel,max}$ wie unter 3.2.3.1 beschrieben. Die Parameter wurden dokumentiert, und die Daten im Computer entweder gespeichert oder gelöscht (s.u.).

Dieser Vorgang wurde 25 mal wiederholt (26 mal bei 5mm), wobei alle ungeraden Verdichtungsvorgänge von Verdichtung 1 bis 21, also insgesamt 11 Datensätze gespeichert wurden. Die Datensätze 1, 5, 9, 13 und 17 wurden zur Berechnung der Tablettierdaten unter 3.2.3.1 herangezogen.

Die Dimensionen der Tabletten dieser Verdichtungen wurden nach 3.2.3.2.1 bestimmt, anschließend wurden die Tabletten auf ihre Druckfestigkeit nach 3.2.3.2.2 untersucht.

Die Tabletten der übrigen Verdichtungen wurden nach einem festen Schema für die übrigen Untersuchungsmethoden verwendet, wobei die für eine Untersuchung verwendeten Tabletten nicht von hintereinander folgenden Verdichtungen stammten.

b) Auflösung (3.2.3.3)

Folgende Faktoren wurden in die Untersuchung einbezogen:

Stempeldurchmesser: 2 mm und 5 mm

Paracetamolgehalt: 50 %

Verdichtungsgrade: 0.8, 0.84, 0.88, 0.92 und 0.96

Die Herstellung erfolgte wie bei a), wobei je 10 Tablettvorgänge durchgeführt wurden, was zu je 30 2 mm Tabletten und zu 20 5 mm Tabletten führte. Alle aufgenommenen Datensätze wurden gespeichert.

c) Quecksilberdruckporosimetrie (3.2.3.4)

Für diese Untersuchung wurden die unter b) hergestellten 5 mm Tabletten verwendet sowie etwa 170 2 mm Tabletten, die direkt nach der Herstellung der Tabletten unter b) durch kontinuierliche Produktion hergestellt wurden, wobei etwa jede zehnte Verdichtung hinsichtlich der auftretenden Drücke kontrolliert wurde, um mögliche Abweichungen hinsichtlich Gewicht und Verdichtungsgrad rechtzeitig zu erkennen.

3.2.3.1 Tablettierdaten

Tabletten verwendet.

Tablettierung gewonnen Kraft- und Weg-Daten Parameter berechnet, die zur

Die am Ober- und Unterstempel maximal auftretenden Drücke, $p_{os,max}$ und $p_{us,max}$, sowie der Quotient dieser Drücke, der R- Wert, wurden berechnet. Die Steghöhe im Wegminimum, s , wurde bestimmt, die dann für die Berechnung des maximalen Verdichtungsgrades, $D_{rel,max}$, verwendet wurde.

Die Rückdehnung der Tablette innerhalb der Matrize, bis der Oberstempeldruck unter 1 MPa sinkt, $ER_{schnell}$, wurde bestimmt.

Die vom Oberstempel verrichtete Arbeit bis zum Wegminimum, W_{min} , sowie die Matrizenwandreibrungsarbeit nach de Blaey und Poldermann, W_{reib} [18,71], die der Differenz der Flächen unter der Ober- und Unterstempelkurve im Weg/Kraft-Diagramm bis zum Abhebezeitpunkt entspricht, wurden berechnet.

Die Weibullparameter β und γ , sowie die Heckelparameter K und B "at pressure" wurden wie bei Konkel [67] beschrieben ermittelt.

Aus den Porositäts/Druck-Darstellungen nach Heckel wurde die Dichte D_0 , d.h. die Dichte des Haufwerkes zu Beginn der Verdichtung ermittelt. Es wurde die Dichte verwendet, bei welcher der erste meßbare Druckanstieg zu verzeichnen war.

Anhand der Dimensionen der nach 24 h vermessenen Tabletten (3.2.3.2.2) wurde die elastische Rückdehnung, ER_{24h} berechnet, sowie der erreichte Verdichtungsgrad nach 24 h, $D_{rel,24h}$ ermittelt.

Ferner wurden die Heckelparameter K_H und B auf für die "zero pressure" Daten berechnet, wobei die $p_{os,max}$ und $D_{rel,24h}$ Werte verwendet wurden. Die Parameter wurden mittels linearer Regression über alle Datenpunkte berechnet.

3.2.3.2 mechanische und geometrische Tabletteneigenschaften

3.2.3.2.1 Tablettendimensionen

Die Tablettendimensionen, d.h. die Gesamthöhe, t , und der Durchmesser, d , wurden direkt vor der weiteren Verwendung bestimmt {12}.

3.2.3.2.2 Festigkeit

a) TBH 28

Die Druckfestigkeit der nach 3.2.3.2.1 ausgemessenen Tabletten von je 5 Verdichtungsvorgängen, also 15 bzw. 10 der 5 mm Tabletten, wurde 24 h nach Produktion mit einem Erweka Druckfestigkeitstester {16} ermittelt.

Die Kalibrierung des Druckfestigkeitstesters, dessen Meßgenauigkeit 1 N beträgt, wurde zu Beginn der Untersuchungen überprüft.

Dazu wurde der Tester nach Bedienvorschrift unter Verwendung eines Ansatzstückes mit Gewichten von 50 g - 3.5 kg belastet, wobei vor jeder Messung der Nullpunkt abgeglichen wurde. Dabei stellte sich heraus, daß die Anzeige des Gerätes zwischen dem genauen Wert (N) und $N - 1$ schwankte. Nach Entfernen des Ansatzstückes wurden jedoch korrekte Werte angezeigt.

b) TA XT2

Die Druckfestigkeit wurde erneut nach etwa 3 Monaten bestimmt, jedoch nun mit einem Texture Analyzer {17} mit einer Vorschubgeschwindigkeit von 0.1 mm/s.

Der Kraft/Weg-Verlauf wurde gespeichert und graphisch auf dem Bildschirm dargestellt. Der erste signifikante Abfall der Kraft wurde als Indikator für den Bruch herangezogen, und der entsprechende Wert als Druckfestigkeit dokumentiert.

Es wurden wie bei a) die Tabletten von 5 nicht aufeinanderfolgenden Verdichtungen getestet.

c) Berechnung der tensile strength

Die relative tensile strength wurde mit Hilfe der Tablettendimensionen und der gemessenen Druckfestigkeiten nach Gleichung 15 berechnet.

$$ts = \frac{2 * F}{\pi * t * d} \quad (15)$$

ts = relative tensile strength [MPa]

F = Druckfestigkeit [N]

t = Gesamthöhe der Tablette

d = Tablettendurchmesser

3.2.3.2.3 Deckelneigung beim Druckfestigkeitstest

Die beim Druckfestigkeitstest nach 24 Stunden erzeugten Fragmente wurden visuell untersucht und nach einem Punkteschema klassifiziert (Abb. 15).

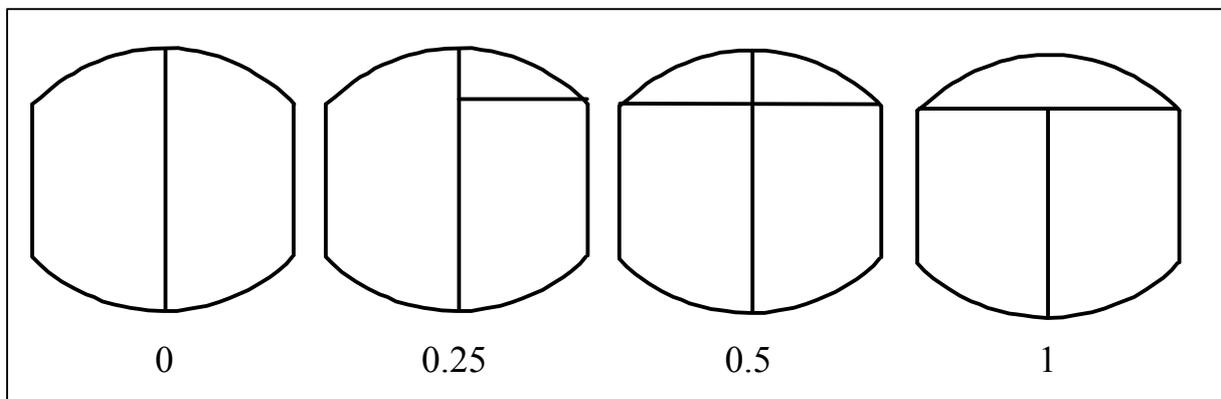


Abb. 15: Punkteschema zur visuellen Beurteilung der Fragmente beim Druckfestigkeitstest

Tabletten, welche die zwei typischen Fragmente lieferten, erhielten null Punkte. Tabletten, die zu den zwei Fragmenten noch einen intakten Deckel produzierten, bekamen einen Punkt. War dieser Deckel geteilt, erhielt die Tablette einen halben Punkt. Bei Auftreten dreier Fragmente einschließlich eines halben Deckels erhielt die Tablette einen viertel Punkt.

Die beschriebenen Deckelphänomene traten nur auf der Oberseite der Tabletten auf, da aufgrund der einseitigen Verdichtung hier der Druck während der

Tablettierung größer war. Fast 100 % aller auftretenden Fragmente konnten in dieses Schema eingeordnet werden. Die Summe aller Punkte einer Gruppe von 15 bzw. 10 Tabletten wurde durch die Summe der maximal möglichen Punktzahl aus allen Tabletten einer Gruppe geteilt und mit 100 multipliziert, um den Wert D_N zu erhalten, der einen Hinweis auf die Deckelneigung der Tabletten liefert. (Gl. 16)

$$D_N = \frac{\sum Pt}{Pt_{\max}} * 100 \quad (16)$$

D_N = Deckelneigung

Pt = Punkte

Pt_{\max} = maximal mögliche Punktzahl einer Gruppe (10 bzw. 15)

3.2.3.2.4 Wirkstoffkapazität

Um den Einfluß der Tablettengröße auf die Kapazität des DCL 11 für Paracetamol einschätzen zu können, wurde ein an die von Minchom und Armstrong [83] beschriebene Methode angelehntes graphisches Verfahren verwendet. Dazu wurden die unter 3.2.3.2.2 a) ermittelten tensile strength Werte gegen den Oberstempeldruck aufgetragen und eine quadratische Regression durchgeführt, wie das Beispiel für die 5 mm Tabletten in Abbildung 16 zeigt.

Die Fläche unter der Regressionskurve wurde innerhalb konstanter Grenzen integriert. Die Flächenwerte wurden dann auf die Fläche für den 0 % Paracetamolgehalt normiert und gegen den Paracetamolgehalt aufgetragen.

Eine Extrapolation einer linearen Regressionsgeraden durch diese Werte um einen Schnittpunkt mit der Abszisse zu erhalten, wie von Minchom und Armstrong vorgeschlagen, war aufgrund der geringen Anzahl an Paracetamolkonzentrationen nicht gerechtfertigt.

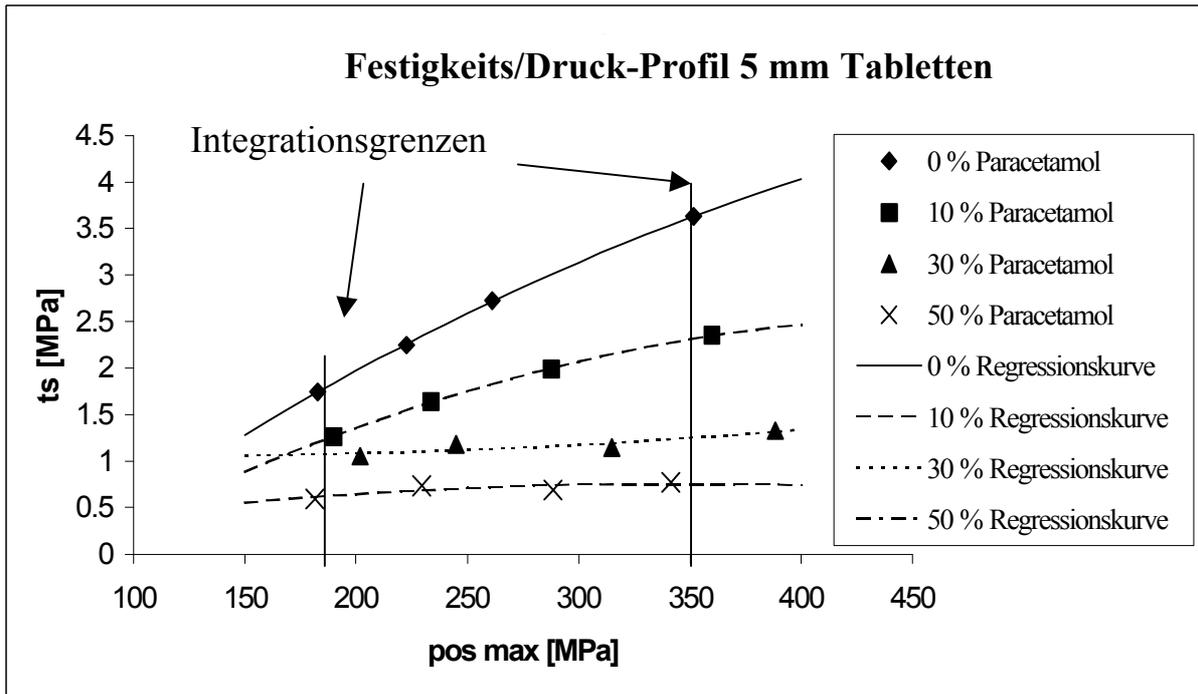


Abb. 16: Bestimmung der Wirkstoffkapazität

3.2.3.2.5 Deckeltendenz nach Nyström et al.

Die von Nyström et al. vorgeschlagene Methode zur Bestimmung der Deckeltendenz [95] wurde mit Hilfe eines Friabilators {18} durchgeführt.

Zu diesem Zweck wurden 10 Tabletten im Friabilator durch 500 Umdrehungen bei 40 U/min belastet, wobei nach je 10 Umdrehungen die Anzahl der gedeckelten Tabletten festgestellt wurde. Gedeckelte Tabletten wurden entfernt und durch stabile Tabletten gleicher Größe ersetzt.

Die Anzahl der gedeckelten Tabletten wurde gegen die Anzahl der Umdrehungen aufgetragen. Durch die 50 Datenpunkte wurde mit Hilfe einer linearen Regression eine Ausgleichsgerade gelegt. Die Steigung dieser Gerade wurde mit 100 multipliziert, um den Wert D_T zu erhalten. Dieser Wert ist ein Indiz für die Deckeltendenz. Dieser Versuch wurde je zweimal durchgeführt. Abbildung 17 zeigt ein Beispiel eines Versuches mit 5 mm Tabletten bei einem Paracetamolgehalt von 50 % und einem maximalen Verdichtungsgrad von 0.906.

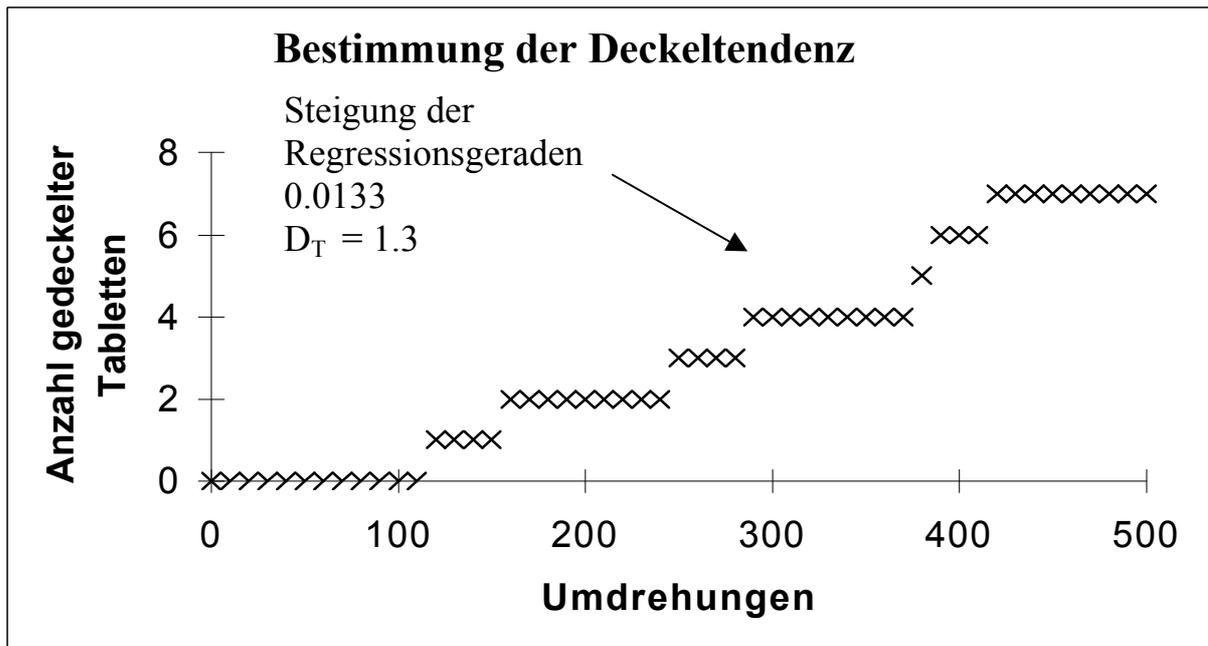


Abb. 17: Deckeltendenz nach Nyström et al. für 5 mm Tabletten, $D_{rel,max} = 0.906$

3.2.3.2.6 Abrieb

Je 20 Tabletten der Größen 1.5 bis 3 mm und 10 Tabletten der Größe 5 mm wurden im Friabilator {18} nach Ph. Eur. [28] auf ihren Abrieb hin untersucht.

3.2.3.3 Freisetzung

3.2.3.3.1 Versuchsaufbau

Der Versuchsaufbau für den Freisetzungsversuch sah wie in Abbildung 18 dargestellt aus.

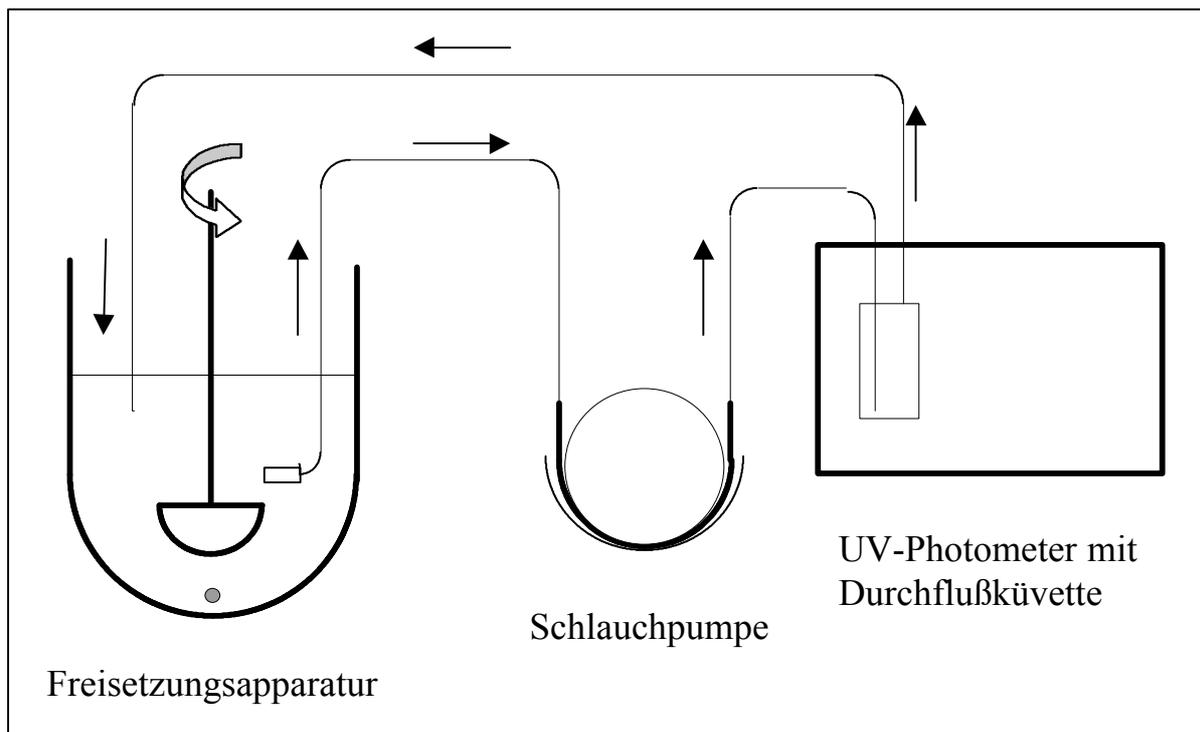


Abb.18: Versuchsaufbau Freisetzung

Die Untersuchung wurde mit einer Freisetzungsapparat {19} entsprechend der Monographie acetaminophen tablets USP 23 [128] durchgeführt.

- Freisetzungsmedium Standard Phosphatpuffer pH 5.8 ± 0.05
- Temperatur 37 ± 0.5 °C.
- Rührgeschwindigkeit 100 U/min
- Volumen 400 ml
- Paracetamolbestimmung UV-photometrisch {21} bei 243 nm
- 1 cm bzw. 0.1 cm Durchflußküvetten {22} für 2 mm bzw. 5 mm Tabletten
- Versuchsdauer 30 min bzw. 60 min für 2 mm bzw. 5 mm Tabletten
- Pumpgeschwindigkeit 14 ml/min {20}

3.2.3.3.2 Validierung

a) Filter

Um zu verhindern, daß ungelöste Fragmente der Tabletten in die Küvetten gespült werden, mußte das abgepumpte Medium filtriert werden. Es wurde ein 10 µm Stahl Eluentenfilter verwendet, der eine hohe Pumpgeschwindigkeit zuließ und keine Absorptionsphänomene zeigte.

Bei Vorversuchen mit Membranfiltersystemen kam es zur Abnahme der Filterleistung, und damit zu einer Beeinflussung der Pumpgeschwindigkeit. Bei Glasfaserfiltern bestand die verstärkte Möglichkeit von Absorptionsvorgängen. Die Filterleistung des Eluentenfilters war ausreichend, da die Partikelbelastung aufgrund des Auflösungsverhaltens der Tabletten gering war.

b) Schlauchpumpe

Um die Eignung der Schlauchpumpe zu testen, wurde die Konstanz der Pumpgeschwindigkeit überprüft. Über den maximalen Meßzeitraum war die Pumpgeschwindigkeit konstant.

c) UV Photometer Drift

Das Photometer zeigte nach einer Aufwärmzeit von 30 Minuten innerhalb eines Zeitraums von 60 Minuten eine maximale Drift von 0.0012 in der gemessenen Absorption.

d) Chemische Stabilität

Die chemische Stabilität des Paracetamols wurde geprüft. Über 2 Stunden kam es zu einer Zunahme der Absorption einer 0.1 prozentigen Lösung von Paracetamol im Meßmedium bei 37°C in Größenordnung der Nullpunktdrift des UV-Photometers.

e) Systemeigenschaften

Um die Systemeigenschaften zu charakterisieren, wurde auf die Oberfläche des Freisetzungsmittels eine ParacetamolstammLösung gespritzt. Dann wurde die

Zeit bis zum ersten signifikanten Anstieg der Absorption, t_{diff} , und die Zeit von t_{diff} bis zum Erreichen von 95% der Endabsorption, $t_{95\%}$, bestimmt.

Bei einer Pumpgeschwindigkeit von 14 ml/min, einer Rührgeschwindigkeit von 100 U/min sowie Verwendung einer 1cm Küvette, die ein ungünstigeres Verhalten erwarten läßt als eine 0.1cm Küvette, betragen t_{diff} 11.0 s und $t_{95\%}$ 15.6 s. Da sich die Probenentnahmestelle im unteren Teil der Freisetzungsappatur befindet (Abb. 18), stellen die ermittelten Parameter "worst case" Fälle dar.

f) Spezifität

Die Spezifität war aufgrund der Messung bei 243 nm im Absorptionsmaximum von Paracetamol und dem Fehlen einer nennenswerten Absorption der Hilfsstoffe in den zu erwartenden Konzentrationen bei dieser Wellenlänge gegeben.

Es war auch nicht zu erwarten, daß sich innerhalb des Meßzeitraumes störende Abbauprodukte bilden würden. (siehe auch d)

g) Robustheit

Eine Untersuchung des Temperatureinflusses zeigte einen geringen Einfluß auf die Gehaltsbestimmung. Der Einfluß auf die Auflösungs geschwindigkeit ist jedoch sehr groß. Daher muß die Temperatur genau eingehalten werden.

Die Pumpgeschwindigkeit hat einen Einfluß auf die Systemparameter t_{diff} und $t_{95\%}$, und muß daher ebenso konstant gehalten werden.

Die Rührgeschwindigkeit hat nur einen vernachlässigbar geringen Einfluß auf t_{diff} und $t_{95\%}$.

Die Ergebnisse der Untersuchung h) bis j) sind in Tabelle 8 zusammengefaßt.

h) Richtigkeit

Die Endabsorptionen von je 12 gewogenen Tabletten aus 3.2.2.7 b), deren Gehalt bekannt ist und die nach 3.2.3.3.3 untersucht wurden, ist im Abstand von je einer Minute dreimal bestimmt worden. Aus den berechneten Gehalten wurde

die Richtigkeit ermittelt. Angegeben ist die Wiederfindung in % \pm Standardabweichung.

i) Präzision

Die Präzision wurde aus der 12-fachen Bestimmung der Endabsorption einer Untersuchung nach 3.2.3.3.3 bestimmt. Angegeben ist die Standardabweichung.

j) Kalibrierung

Für beide Küvetten wurde eine getrennte Kalibrierung durchgeführt. Dazu wurde jeweils an zwei verschiedenen Tagen aus je drei Einwaagen sechs Verdünnungen hergestellt {28}, deren Konzentrationen gleichmäßig über den zu erwartenden Absorptionsbereich verteilt waren. Diese wurden nacheinander bei 37°C vermessen, wobei die Verdünnungen über das Schlauchsystem angesaugt wurden. Dieser Vorgang wurde fünfmal wiederholt.

Die Verdünnungen enthielten die gleichen Anteile an Hilfsstoffen wie die Lösung einer Tablette gleicher Paracetamolkonzentration, um Matrix-Effekte zu erfassen. Diese waren jedoch nicht zu erwarten, da die Hilfsstoffe bei der Meßwellenlänge keine nennenswerten Absorptionen aufweisen.

Nach Durchführung einer linearen Nullpunktregression der einzelnen Meßreihen mit dem Statistikprogramm Toccata {S4}, wurden die Meßwerte der an den verschiedenen Tagen aufgenommenen Meßreihen vereinigt, da sich die Einzelkalibriergeraden nicht signifikant (95 % Signifikanzniveau) voneinander unterschieden. Mit diesen wurde erneut mit Toccata eine lineare Nullpunktregressionsrechnung durchgeführt, nachdem mögliche Ausreißer nach Prescott ($p = 0.95$) eliminiert wurden. Es konnte nach Mager kein signifikanter Unterschied zum Nullpunkt festgestellt werden.

Voraussetzung für die Durchführung einer linearen Regression ist unter anderem Linearität. Der Linearitätstest nach Fischer verlief negativ, was jedoch in der höheren Genauigkeit der UV-photometrischen Messung gegenüber der Einwaage und Verdünnung der Meßlösungen liegt. Dadurch weichen die Mittelwerte der verschiedenen Verdünnungen stärker von der Regressionsgeraden ab, als die Einzelbestimmungen einer Verdünnung vom Mittelwert dieser Einzelbestimmungen. Eine visuelle Beurteilung der Residuen zeigt gleichmäßige Abweichungen der Mittelwerte von der Regressionsgeraden an, diese sind also nicht Ausdruck einer nicht vorhandenen Linearität (Abb. 19 und 20).

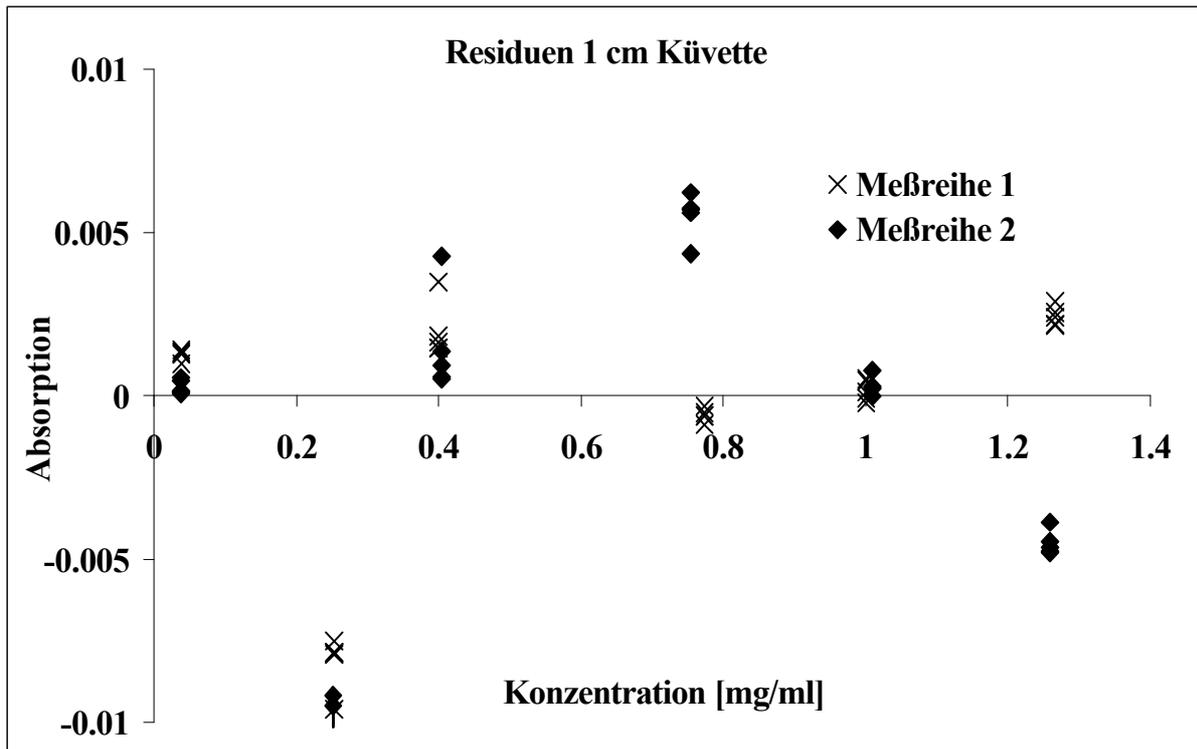


Abb. 19: berechnete Residuen der Kalibriergeraden, 1cm Küvette.

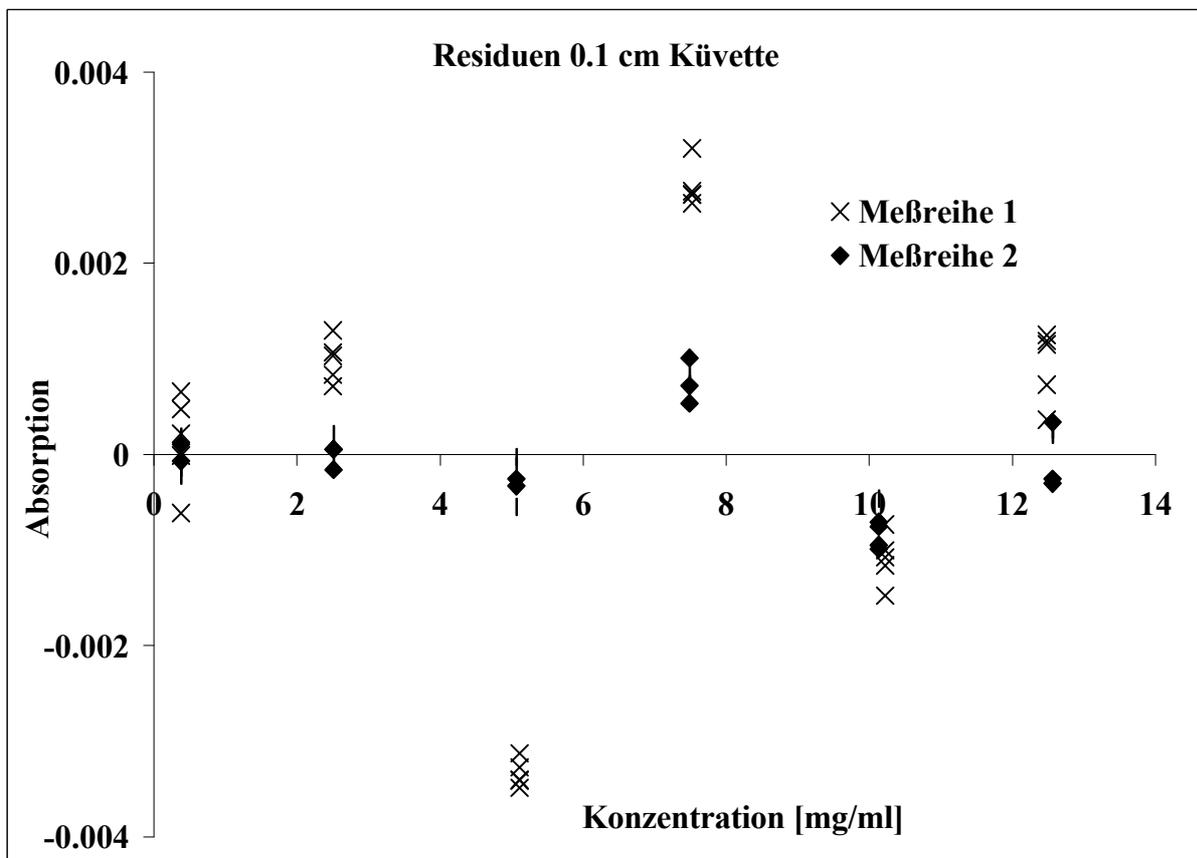


Abb. 20: berechnete Residuen der Kalibriergeraden, 0.1 cm Küvette.

Daher wurden die Mittelwerte der Einzelbestimmungen nach Mager untersucht. Der Linearitätstest nach Mager verlief für beide Kalibriergeraden positiv.

Die Mehrfachmessungen waren bei der verwendeten Meßanordnung, im Gegensatz zu einem chromatographischen Verfahren, wenig sinnvoll, da praktisch jeweils eine identische Lösung photometrisch vermessen wurde. Die gemessenen Werte waren somit fast identisch, so daß eine Prüfung auf Normalverteilung bei nur 5 Meßwerten wenig sinnvoll erschien. Daher wurde auch im weiteren mit den Mittelwerten der 5 Wiederholungsmessungen gerechnet.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 8, die Kalibriergeraden mit Vertrauensintervallen ($p = 0.05$) in den Abb. 21 und 22 dargestellt.

Parameter	5 mm Tabletten (0.1 cm Küvette)	2 mm Tabletten (1 cm Küvette)
Steigung [$l \cdot g^{-1}$]	$6.4813 \pm 6.4 \cdot 10^{-3}$	64.176 ± 0.130
Richtigkeit [%] $\pm s$	99.28 ± 1.00	98.93 ± 3.76
Präzision [$g \cdot l^{-1}$]	$1.2 \cdot 10^{-5}$	$0.6 \cdot 10^{-6}$
Nachweisgrenze [$g \cdot l^{-1}$]	$2.1 \cdot 10^{-4}$	$3.8 \cdot 10^{-5}$
Bestimmungsgrenze [$g \cdot l^{-1}$]	$4.3 \cdot 10^{-4}$	$7.6 \cdot 10^{-5}$

Tab. 8: Validierungsergebnisse

3.2.3.3.3 Versuchsdurchführung

400 ml Medium wurden nach Entgasen im Ultraschallbad {24} in die temperierte Freisetzungsapparatur überführt. Aufgrund der Löslichkeit des Paracetamols (3.1.1) lagen sink-Bedingungen vor. Pumpe und Rührflügel wurden in Betrieb genommen, die Pumpgeschwindigkeit überprüft. Nach Erreichen der festgelegten Temperatur im Freisetzungsmedium wurde die Tablette hinzugegeben und die Datenaufnahme am Photometer gestartet, wobei bei den 5 mm Tabletten 10 Messungen pro Minute, bei den 2 mm Tabletten 20 Messungen pro Minute durchgeführt wurden.

Die Daten wurden zur weiteren Verarbeitung auf Diskette gespeichert.

Mindestens je 5 Tabletten der unter 3.2.2.7 b) hergestellten Tabletten wurden nach Dimensions- und Gewichtsbestimmung untersucht.

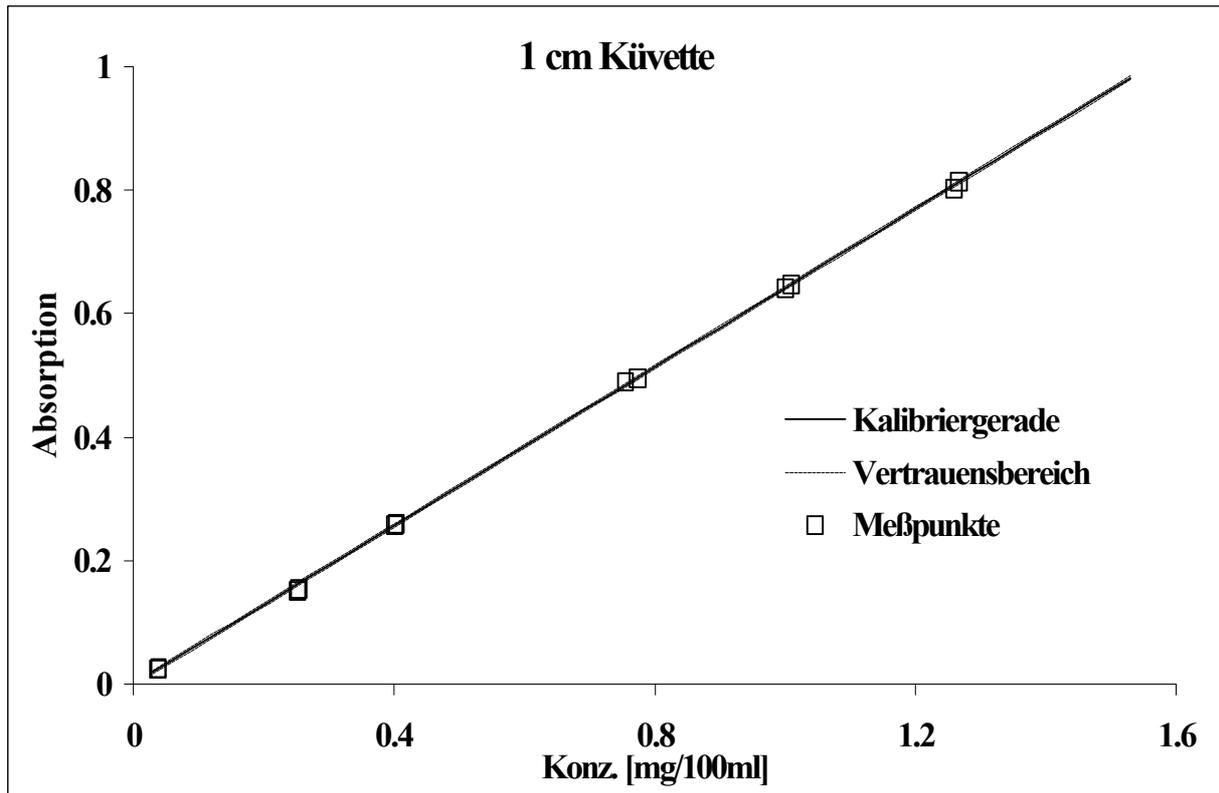


Abb. 21: Kalibriergerade 1 cm Küvette.

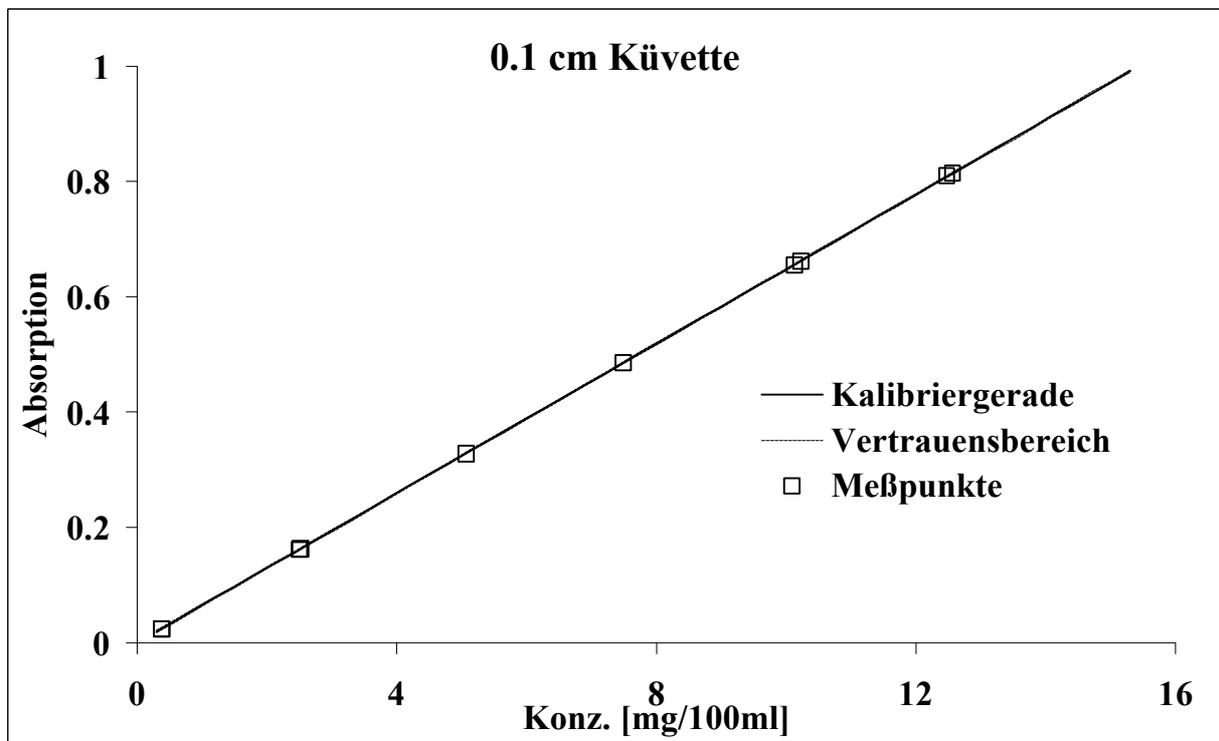


Abb. 22: Kalibriergerade 0.1 cm Küvette.

Die Tabletten befanden sich während des Auflösungsprozesses am Boden der Freisetzungsvorrichtung. Es waren keinerlei Zerfallserscheinungen zu beobachten.

Um dies zu überprüfen wurden 5 und 2 mm Tabletten des höchsten und niedrigsten Verdichtungsgrades nach unterschiedlichen Zeiten aus der Freisetzungsvorrichtung entfernt und sofort getrocknet. Wie auf den Abb. 23 - 25 zu sehen ist, lösen sich die Tabletten von außen nach innen auf.



Abb. 23: 2 mm Minitabletten, links $D_{rel,max} = 0.80$, rechts $D_{rel,max} = 0.96$.

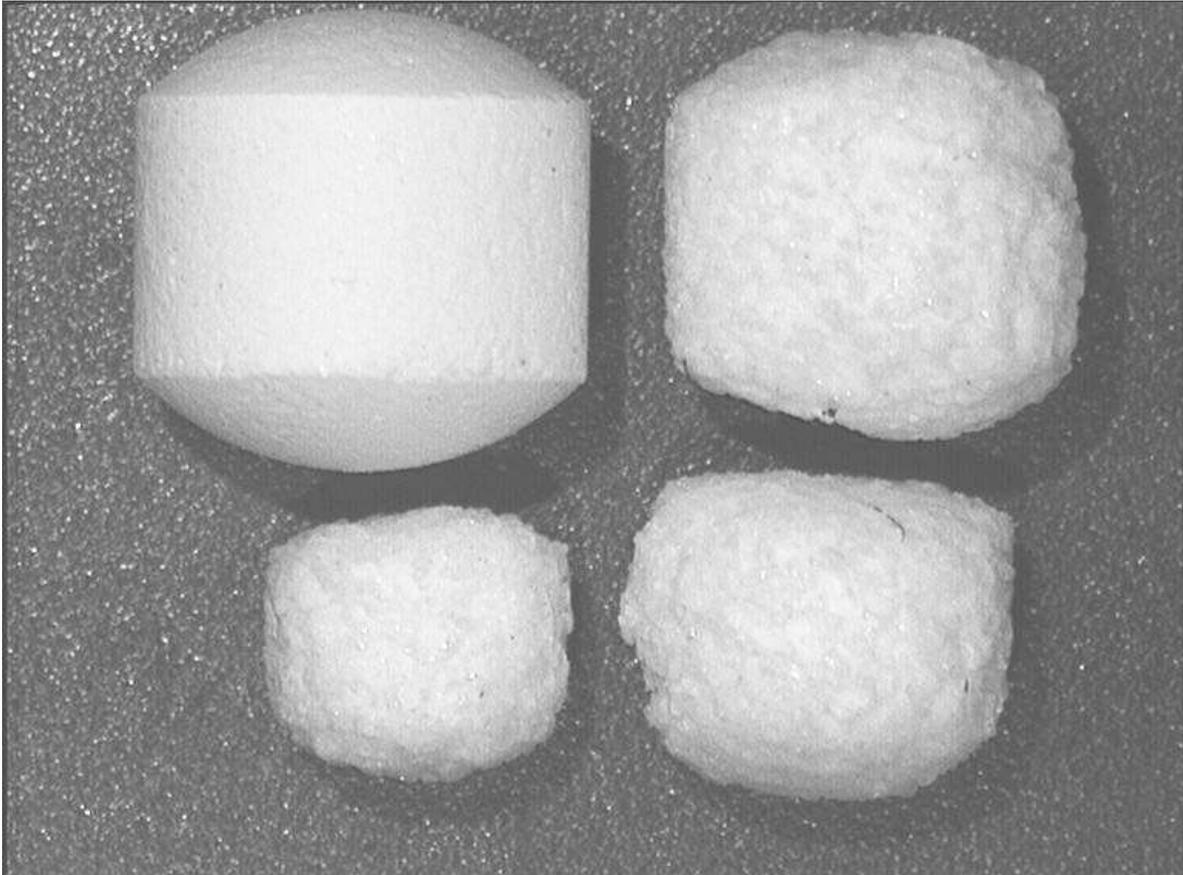


Abb. 24: 5 mm Tabletten $D_{rel,max} = 0.80$.

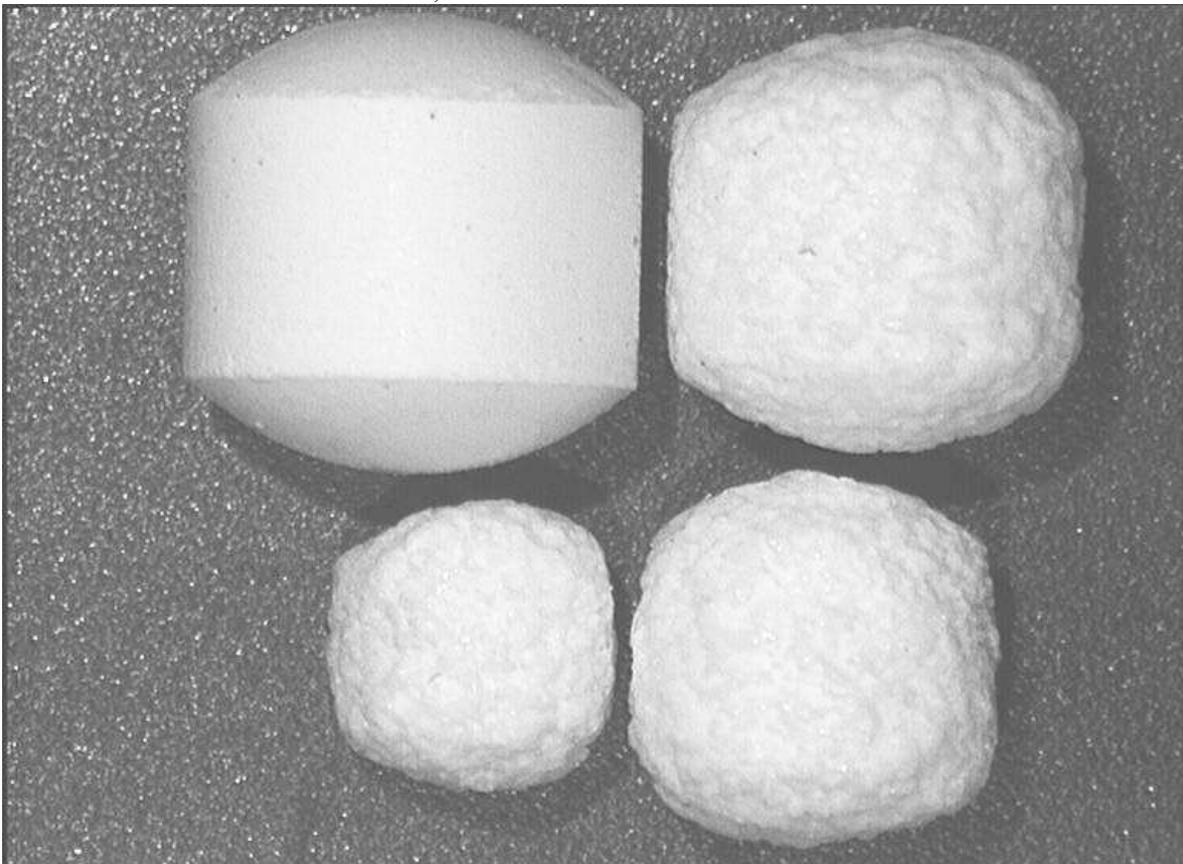


Abb. 25: 5 mm Tabletten $D_{rel,max} = 0.96$.

3.2.3.3.4 Auswerteverfahren

Die gespeicherten Daten aus den Freisetzungsversuchen wurden mit Excel weiterverarbeitet.

Die Freisetzungskurven wurden zuerst auf 100 % freigesetzte Menge normiert. Zur weiteren Verwendung kamen nur die Werte zwischen 5 % und 95 % freigesetzter Menge, zum einen um Einflüsse durch die Ansprechzeit auszuschalten, zum anderen um eine Zeitnormierung zu ermöglichen, welche als nächstes ausgeführt wurde. Diese Zeitnormierung wäre ansonsten aufgrund des asymptotischen Verlaufs der Freisetzungskurven zum Ende der Freisetzung erschwert. An den normierten Freisetzungsvverlauf wurde dann ein Polynom 5. Grades angepaßt.

In Abb. 26 ist beispielhaft eine Anpassung dargestellt.

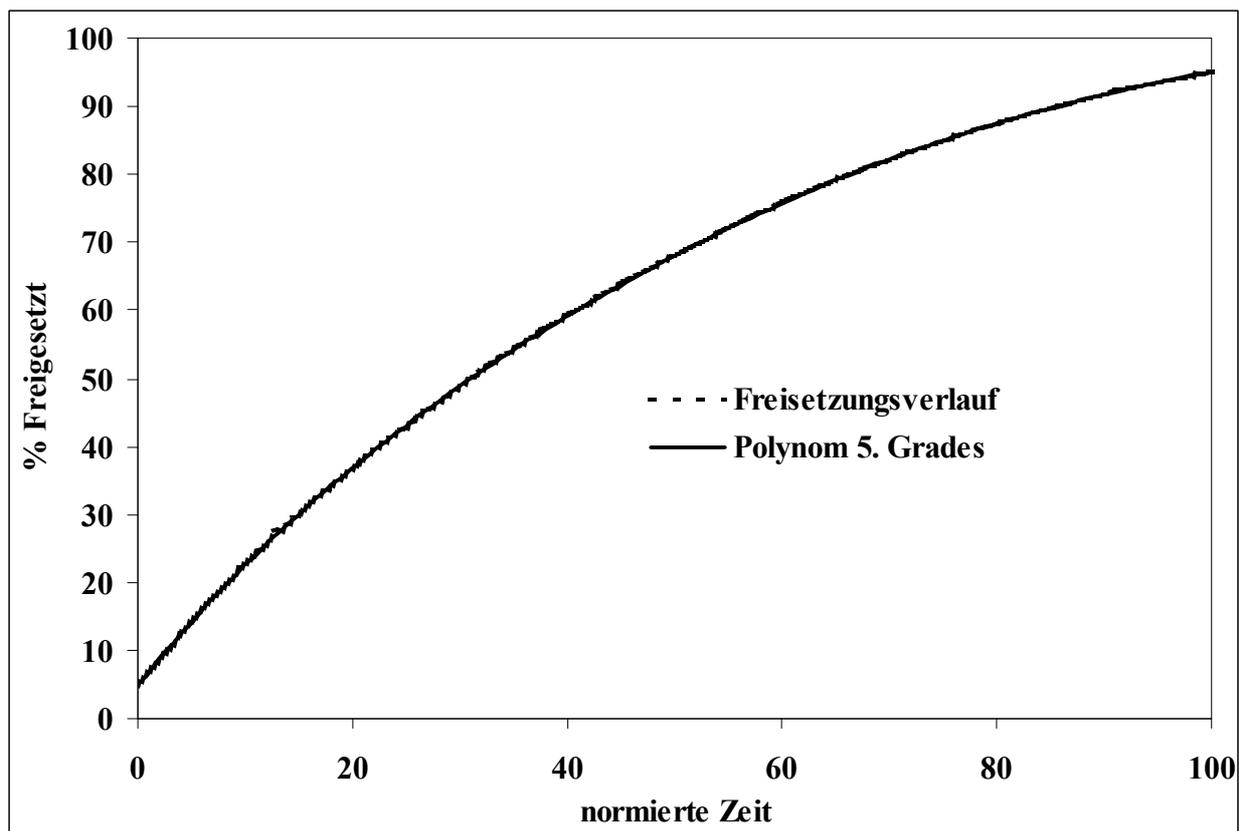


Abb. 26: Anpassung eines Polynomes 5. Grades an den normierten Freisetzungsvverlauf

Das Bestimmtheitsmaß beträgt 0.99998. Um die Güte der Anpassung beurteilen zu können, sind in Abb. 27 die Residuen dargestellt. Sie liegen bis auf wenige Ausnahmen im Bereich von 0.2 % und sind damit akzeptabel.

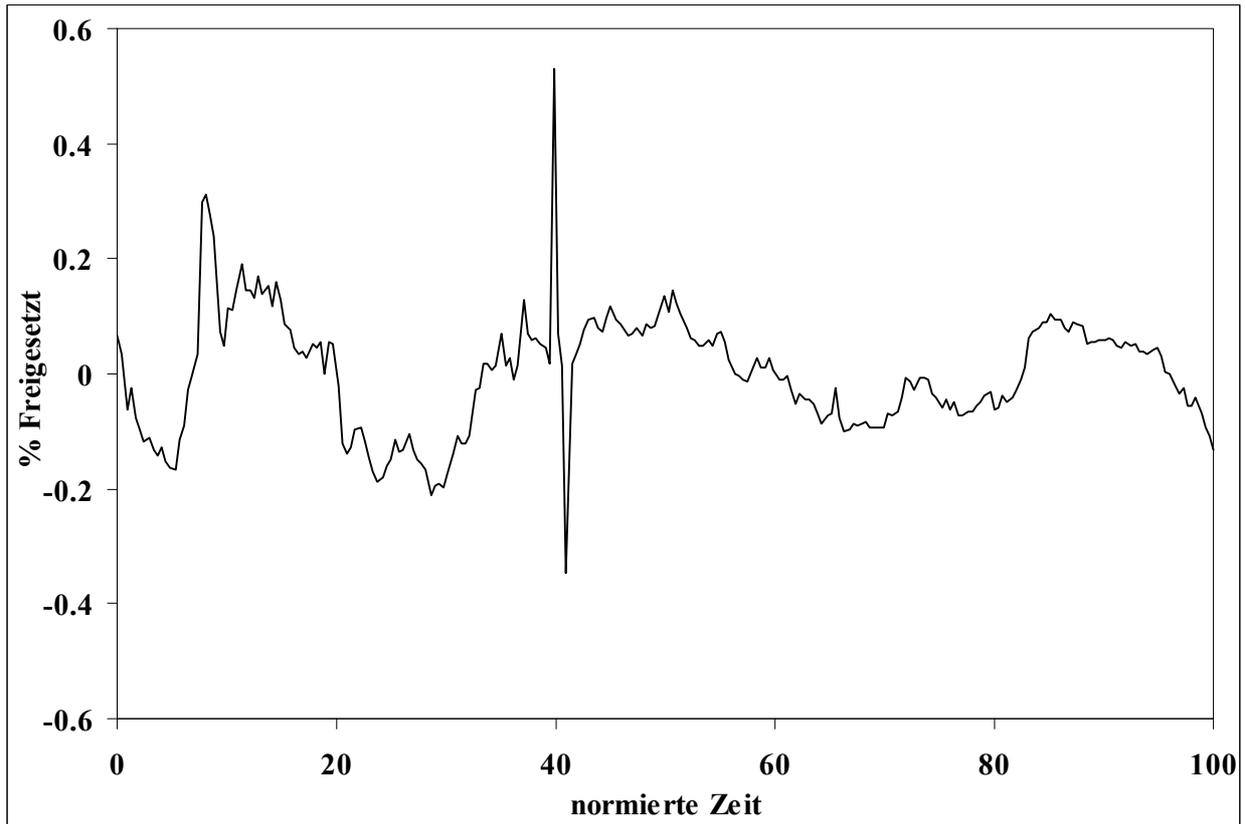


Abb. 27: Residuen der Anpassung des Polynoms 5. Grades an den Freisetzungsvorlauf.

Aus je 5 Freisetzungskurven einer Gruppe wurde ein gemittelter Freisetzungsvorlauf berechnet, der dann zu weiteren Untersuchungen herangezogen wurde.

Um eine Orientierungshilfe für den Vergleich der Verläufe der getesteten Tabletten zu haben, wurde das Auflösungsverhalten einer Kugel mathematisch berechnet, bei der die relative Auflösungsgeschwindigkeit nur von der zur Verfügung stehenden Oberfläche bestimmt wird. Dieser Vorlauf wurde ebenso innerhalb der Grenzen von 5 und 95 % freigesetzter Menge normiert und mit Hilfe eines Polynomes 3. Grades dargestellt.

In Abb. 28 ist der berechnete Freisetzungsvorlauf zusammen mit dem daran angepaßten Polynom 3. Grades dargestellt. Offensichtlich ist die Anpassung sehr gut. Das Bestimmtheitsmaß beträgt 0.999999. Die Funktion lautet:

$$y = 2.322E-05 * x^3 - 0.011 * x^2 + 1.178 * x + 4.999.$$

Wiederum sind in Abb. 29 die Residuen dargestellt. Die größte Abweichung beträgt 0.0004 %. Das Polynom ist demnach geeignet, den berechneten Vorlauf darzustellen.

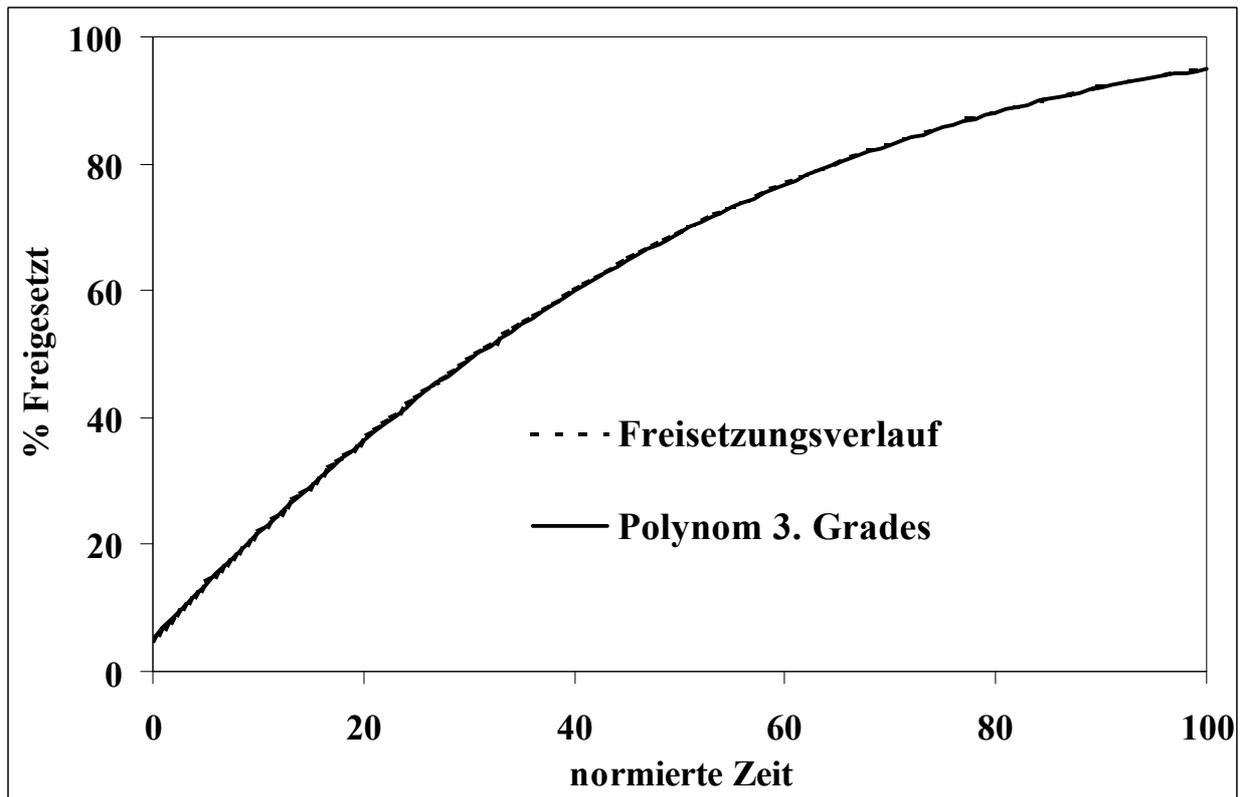


Abb. 28: normierter Freisetzungverlauf einer Kugel, deren Auflösungsgeschwindigkeit nur von der Oberfläche abhängt mit daran angepaßtem Polynom 3. Grades.

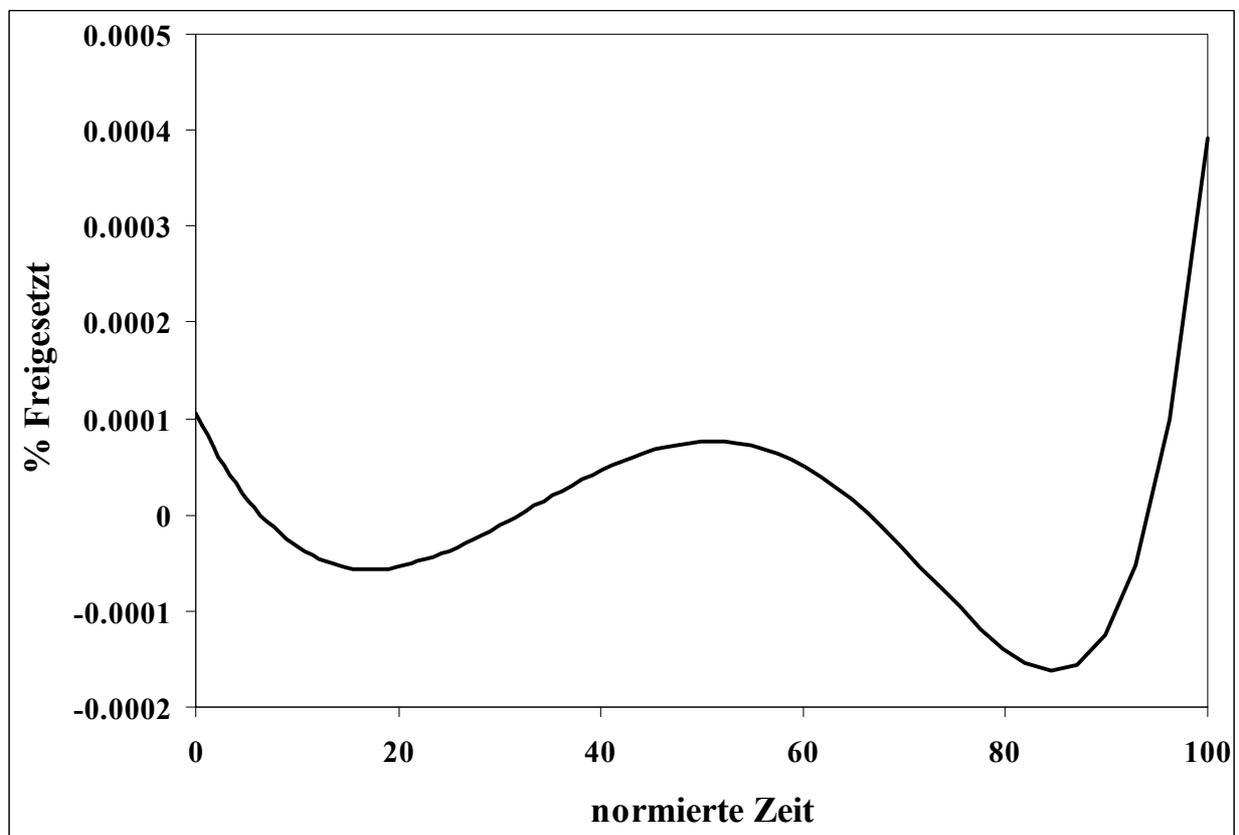


Abb. 29: Residuen der Anpassung des Polynoms 3. Grades an die simulierte Kugelfreisetzung.

Eine weitere Möglichkeit, das Freisetzungsverhalten einer Kugel zu beschreiben, ist das Kubikwurzelgesetz. Abbildung 30 zeigt den berechneten Freisetzungverlauf und den daran angepaßten Verlauf mittels Kubikwurzelgesetz nach Hixson und Crowell.

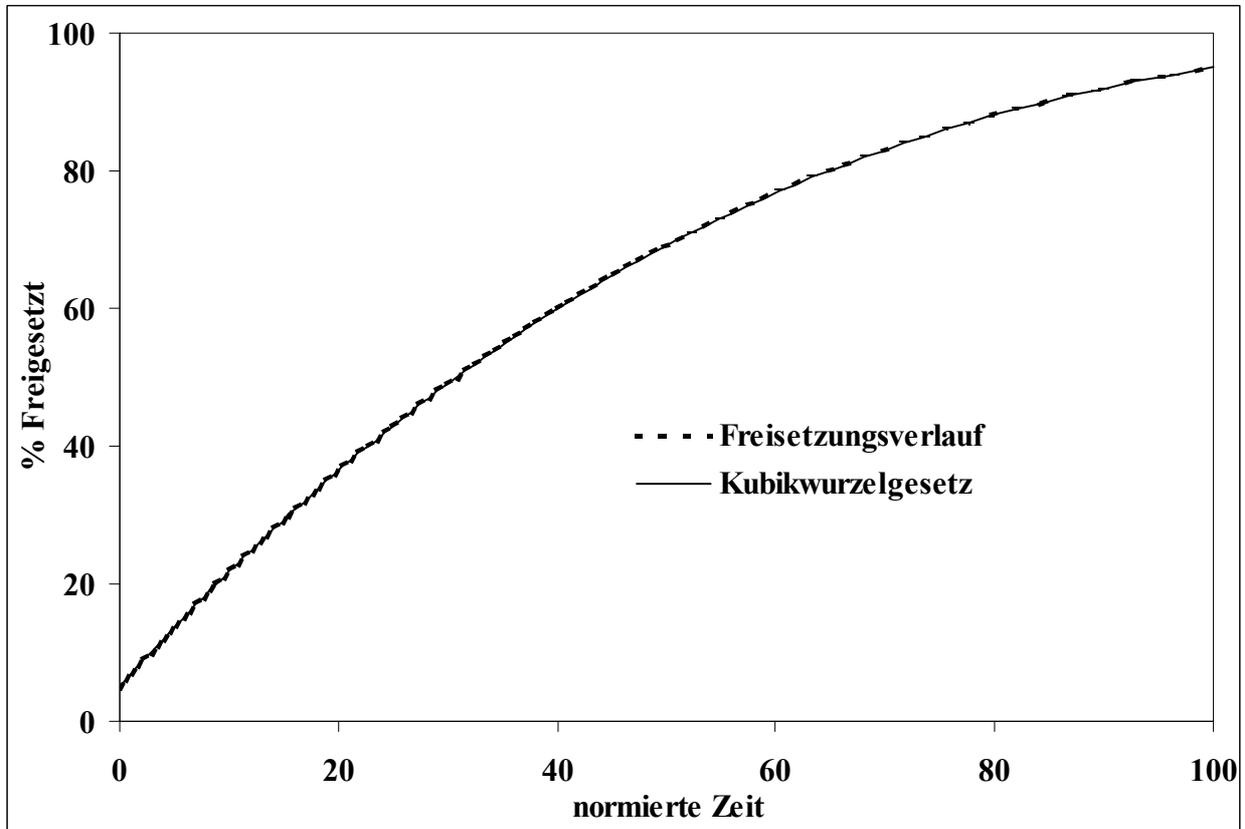


Abb. 30: normierter Freisetzungverlauf einer Kugel, deren Auflösungsgeschwindigkeit nur von der Oberfläche abhängt mit daran angepaßtem Verlauf nach dem Kubikwurzelgesetz von Hixson und Crowell.

Die entsprechenden Residuen sind in Abbildung 31 dargestellt. Da die Anpassung nicht besser ist als das Polynom 3. Grades, wurde für die graphischen Vergleiche das Polynom verwendet.

Da bei der Freisetzung der Tabletten hauptsächlich mit Auflösungsvorgängen zu rechnen war, die Tabletten, wie anhand der Abb. 23 - 25 zu erkennen ist, nicht zerfielen und annähernd Kugelform besaßen, waren vergleichbare Verläufe zwischen den Polynomen der Versuche und dem berechneten Polynom zu erwarten.

Mit Hilfe der Polynome wurden über die erste Ableitung die relativen Freisetzungsgeschwindigkeiten über die Versuchsdauer dargestellt.

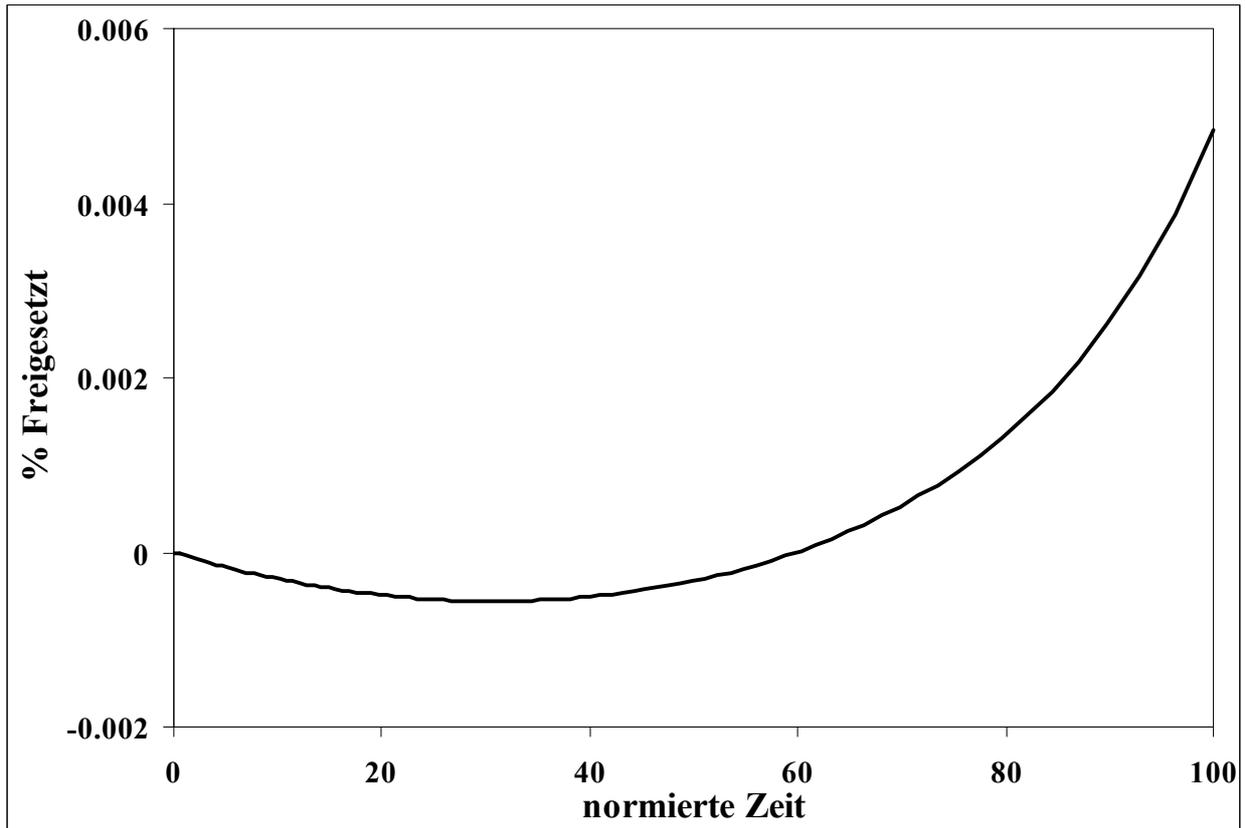


Abb. 31: Residuen der Anpassung des Kubikwurzelgesetz an die simulierte Kugelfreisetzung

3.2.3.4 Quecksilberdruckporosimetrie

Die unter 3.2.2.7 c) hergestellten Tabletten wurden mittels Quecksilberdruckporosimetrie auf ihre Porengrößenverteilung hin untersucht.

Die gewogenen Proben {6} wurden in ein Dilatometer {25} überführt, welches dann mittels eines Makroporosimeters {26} nach Evakuierung (< 1 kPa) mit Quecksilber befüllt wurde. Daraufhin wurde das Dilatometer in das Mikroporosimeter {27} überführt. Mit diesem Porosimeter wird ein Druck von 100 bis 200000 KPa erzeugt, was Porenradien von etwa 7 bis 0.004 μm entspricht.

Die durch eine Leermessung ermittelte Kompressibilität des Quecksilbers betrug $8.604 \cdot 10^{-7} \text{ bar}^{-1}$.

Es wurden je 80 2 mm Tabletten und je fünf 5 mm Tabletten eines jeden Verdichtungsgrades zusammen vermessen. In einer zweiten Versuchsreihe wurden die Tabletten vor der Messung diametral geteilt.

Folgende Geräteeinstellungen wurden vorgenommen:

Pumpgeschwindigkeit: 2

Druckabnahmerate: 4 bar s^{-1}

Ausgleichszeit: 10 s.

Folgende Parameter wurden zur Bestimmung der Porengrößenverteilung verwendet (Empfehlung des Geräteherstellers):

Quecksilberkontaktwinkel: 141.3°

Oberflächenspannung des Quecksilbers: $480 * 10^{-3} \text{ [N * m}^{-1}\text{]}$.

Die Software {S5} errechnet aus den aufgezeichneten Daten das insgesamt eingedrungene Quecksilbervolumen V_{kum} , den mittleren Porenradius r_{mitt} , sowie die Gesamtporosität P_{ges} . Des weiteren wird das je Porenradius eingedrungene Quecksilbervolumen ausgegeben, was die Darstellung einer Porengrößenverteilung ermöglicht.

3.2.3.5 Rasterelektronenmikroskopie

2 mm Minitabletten und 5 mm Tabletten mit 0 % und 50 % Paracetamolgehalt, mit maximalen Verdichtungsgraden von 0.90 und 0.96 nach 3.2.2.7 a) hergestellt, wurden längs ihrer zentralen Achse geteilt und rasterelektronenmikroskopisch {32} untersucht.

4. Ergebnisse und Diskussion

Aufgrund des Umfangs der durchgeführten Untersuchungen werden die Ergebnisse der Übersichtlichkeit halber im wesentlichen grafisch dargestellt. Bei vergleichbaren Zusammenhängen sind die Ergebnisse nur exemplarisch für ausgewählte Faktoren gezeigt. Alle Ergebnisse sind jedoch im Anhang tabellarisch zusammengefaßt.

4.1 Tablettierdaten

4.1.1 Maximaler Oberstempeldruck

4.1.1.1 Maximaler Verdichtungsgrad (Anhang Tab. I und III)

In den Abb. 32 - 35 sind die gemessenen maximalen Oberstempeldrücke, $p_{os,max}$, gegen die gemessenen maximalen Verdichtungsgrade, $D_{rel,max}$, für die nach 3.2.2.7 a) hergestellten Tabletten dargestellt, und zwar bei gleichem Paracetamolgehalt für die verschiedenen Tablettendurchmesser.

Alle Grafen zeigen einen Anstieg des maximalen Oberstempeldruckes mit dem maximalen Verdichtungsgrad, wobei der Anstieg zu höheren Verdichtungsgraden hin zunimmt.

Bei allen Paracetamol Konzentrationen werden für die 3 mm und 5 mm Tabletten bei gleichen Verdichtungsgraden ähnliche Drücke erzielt. Die 2 mm Minitabletten, und besonders die 1.5 mm Minitabletten lassen sich jedoch schon bei wesentlich geringeren Drücken zu vergleichbaren maximalen Verdichtungsgraden verdichten.

Offensichtlich wird bei Durchmessern unter 3 mm der Verdichtung weniger Widerstand entgegengesetzt, was zu geringeren Drücken führt.

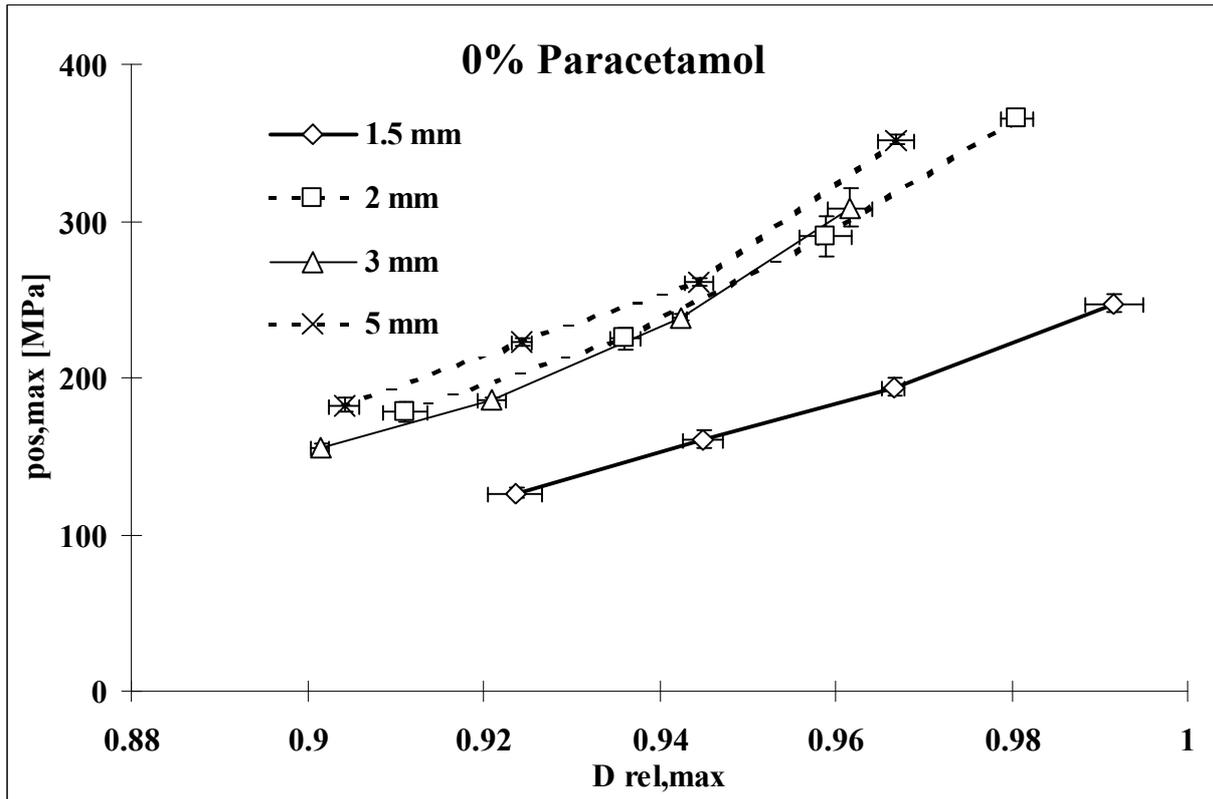


Abb. 32: Maximaler Oberstempeldruck, $p_{os,max}$, bei verschiedenen maximalen Verdichtungsgraden, $D_{rel,max}$, 0 % Paracetamol ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Tablettendurchmesser.

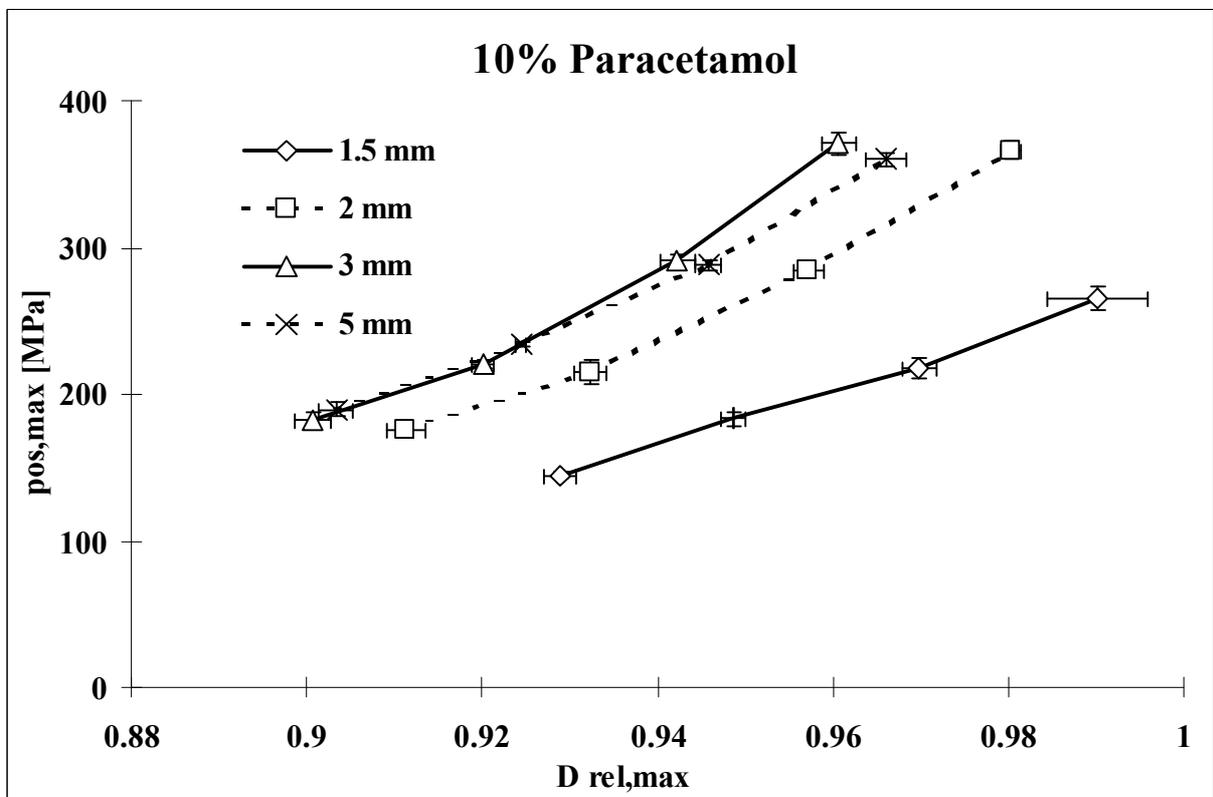


Abb. 33: Maximaler Oberstempeldruck, $p_{os,max}$, bei verschiedenen maximalen Verdichtungsgraden, $D_{rel,max}$, 10 % Paracetamol ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Tablettendurchmesser.

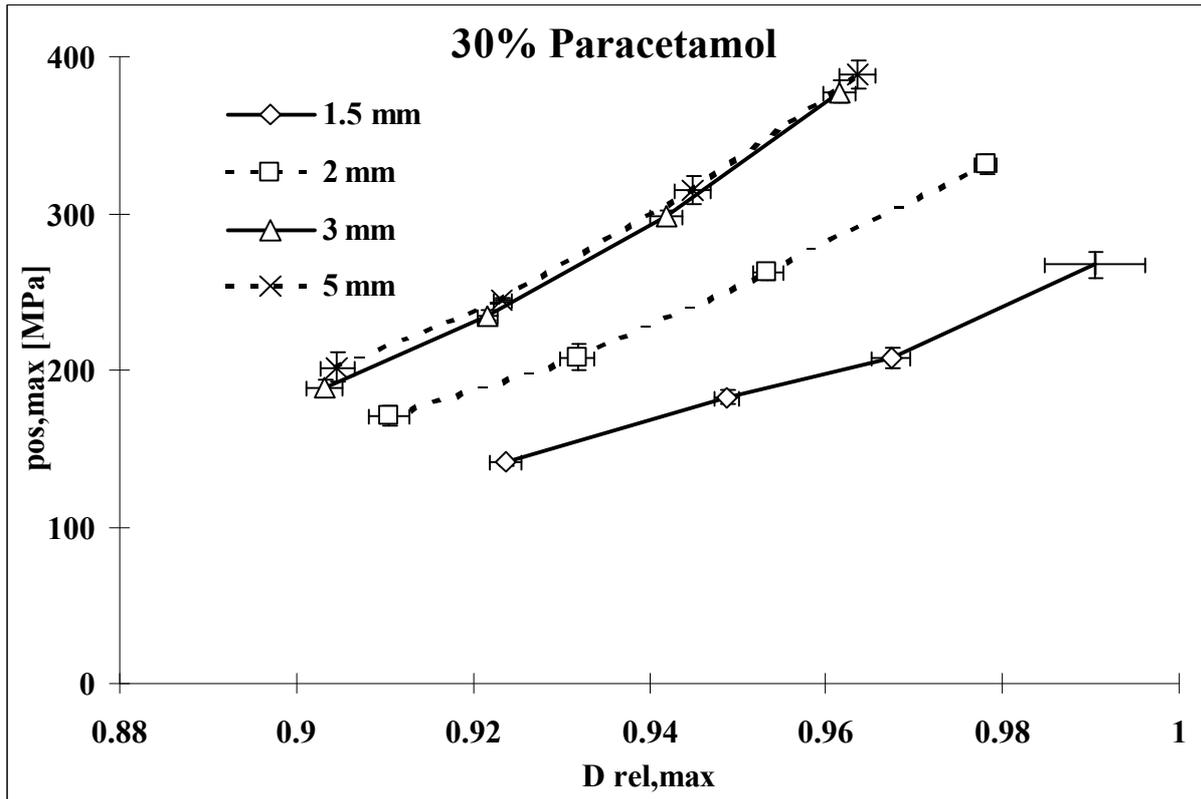


Abb. 34: Maximaler Oberstempeldruck, $p_{os,max}$, bei verschiedenen maximalen Verdichtungsgraden, $D_{rel,max}$, 30 % Paracetamol ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Tablettendurchmesser.

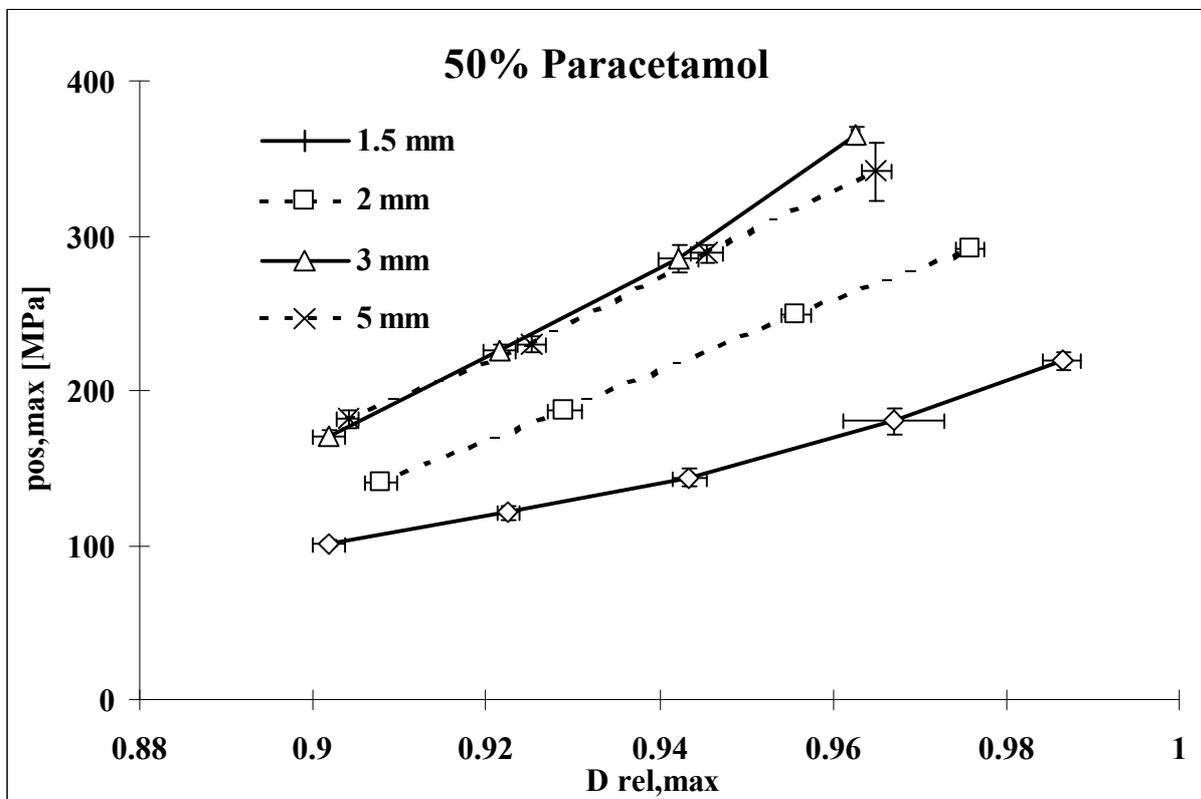


Abb. 35 Maximaler Oberstempeldruck, $p_{os,max}$, bei verschiedenen maximalen Verdichtungsgraden, $D_{rel,max}$, 50 % Paracetamol ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Tablettendurchmesser

4.1.1.2 Verdichtungsgrad nach 24 Stunden (Anhang Tab. II)

Da aufgrund der elastischen Eigenschaften und den relativ hohen Drücken mit elastischer Rückdehnung zu rechnen ist, stellt sich die Frage, ob die unter 4.1.1.1 gemachten Beobachtungen auch nach erfolgter Rückdehnung noch feststellbar sind.

Daher ist eine Gegenüberstellung der maximalen Oberstempeldrücke und der Verdichtungsgrade nach 24 Stunden sinnvoll.

In den Abb. 36 - 39 sind die gemessenen maximalen Oberstempeldrücke, $p_{os,max}$, gegen die nach 24 Stunden gemessenen Verdichtungsgrade, D_{24h} , dargestellt, wieder bei gleichem Paracetamolgehalt für die verschiedenen Tablettendurchmesser.

Auch hier zeigen die Grafen einen Anstieg des maximalen Oberstempeldruckes mit dem Verdichtungsgrad, wobei der Anstieg zu höheren Verdichtungsgraden hin zunimmt.

Bei 0 % Paracetamolgehalt (Abb. 36) sind kaum Unterschiede zu erkennen. Jedoch sind die Druckwerte für die 3 mm Tabletten höher als für die 1.5 mm Minitabletten.

Deutlicher wird diese Tendenz bei 10 % Paracetamol (Abb. 37). Die 1.5 mm und 2 mm Minitabletten weisen geringere Druckwerte auf als die 3 mm und 5 mm Minitabletten.

Diese Diskrepanz tritt bei einem Paracetamolgehalt von 30 % (Abb. 38) verstärkt auf, und bei 50 % Paracetamol (Abb. 39) weisen zusätzlich die 2 mm Minitabletten höhere Druckwerte auf als die 1.5 mm Minitabletten.

Es zeigt sich, daß die nach 24 Stunden erreichte Verdichtung aufgrund von Rückdehnung wesentlich geringer ist als der maximale Verdichtungsgrad während der Tablettierung. Offenbar sind diese Rückdehnungserscheinungen bei Minitabletten stärker ausgeprägt. Dennoch weisen die Minitabletten, insbesondere bei steigenden Anteilen von Paracetamol, bei gleichem maximalem Oberstempeldruck eine höhere Dichte nach 24 Stunden auf als die größeren Tabletten.

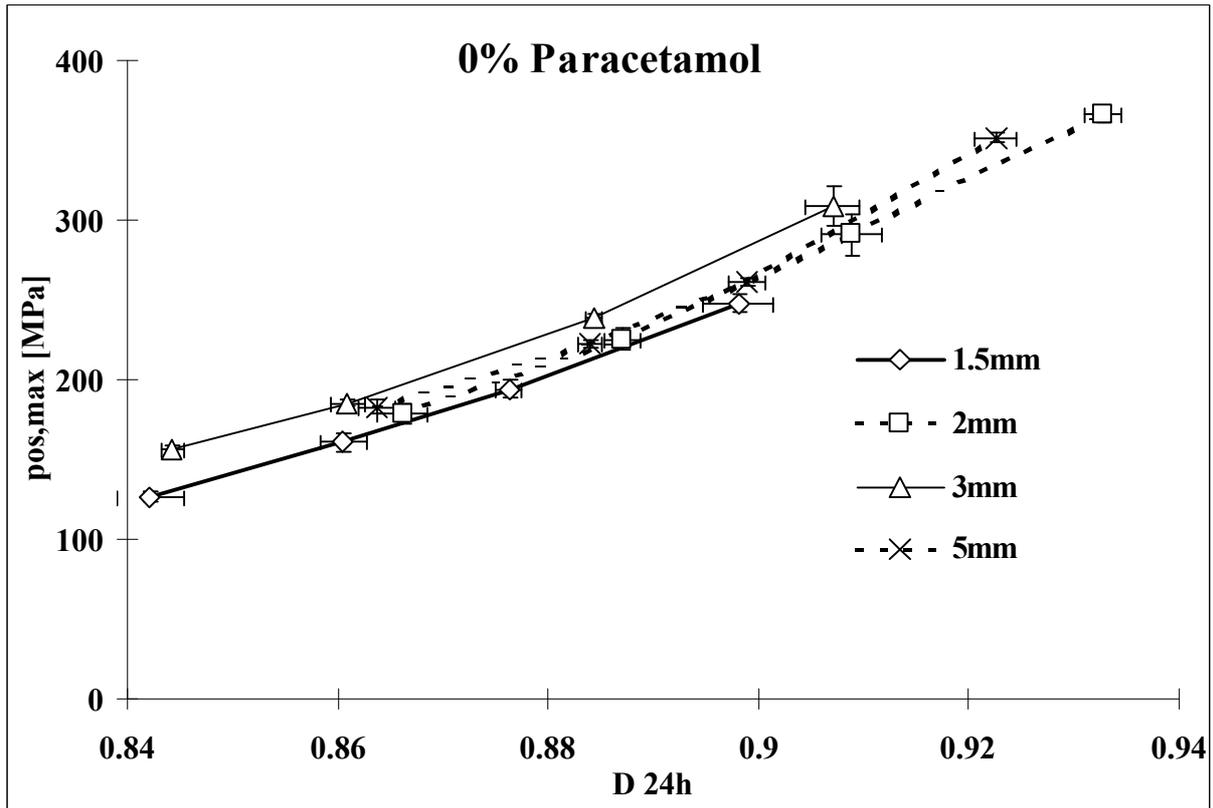


Abb. 36 Maximaler Oberstempeldruck, $p_{os,max}$, gegen die nach 24 Stunden gemessenen Verdichtungsgrade, D_{24h} , 0 % Paracetamol ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Tablettendurchmesser.

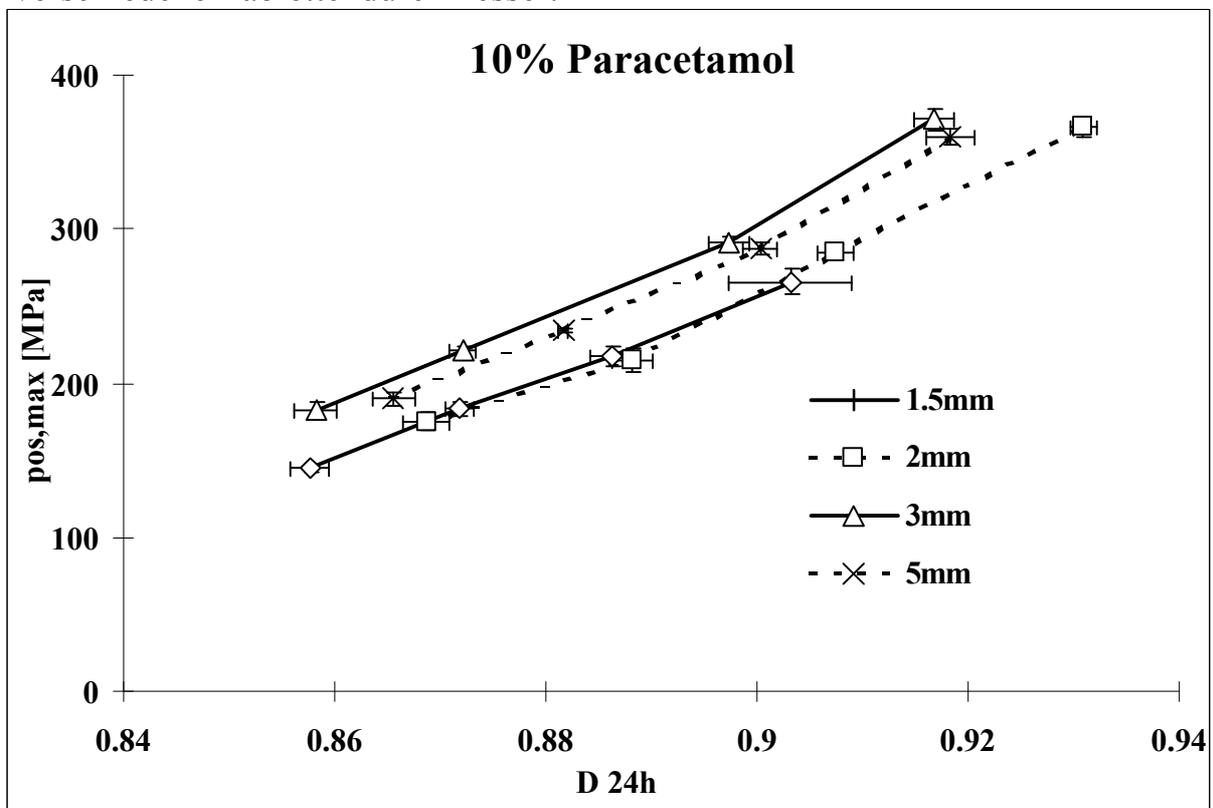


Abb. 37 Maximaler Oberstempeldruck, $p_{os,max}$, gegen die nach 24 Stunden gemessenen Verdichtungsgrade, D_{24h} , 10 % Paracetamol ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Tablettendurchmesser.

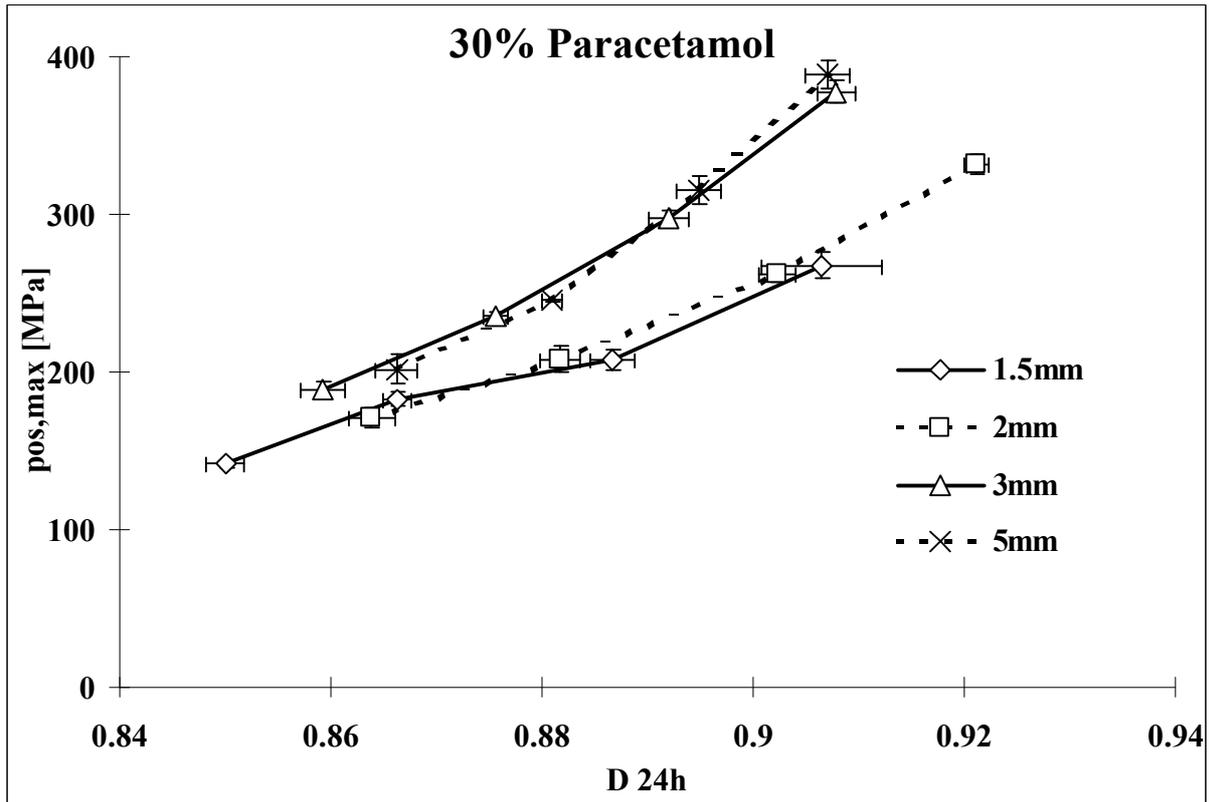


Abb. 38 Maximaler Oberstempeldruck, $p_{os,max}$, gegen die nach 24 Stunden gemessenen Verdichtungsgrade, D_{24h} , 30 % Paracetamol ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Tablettendurchmesser.

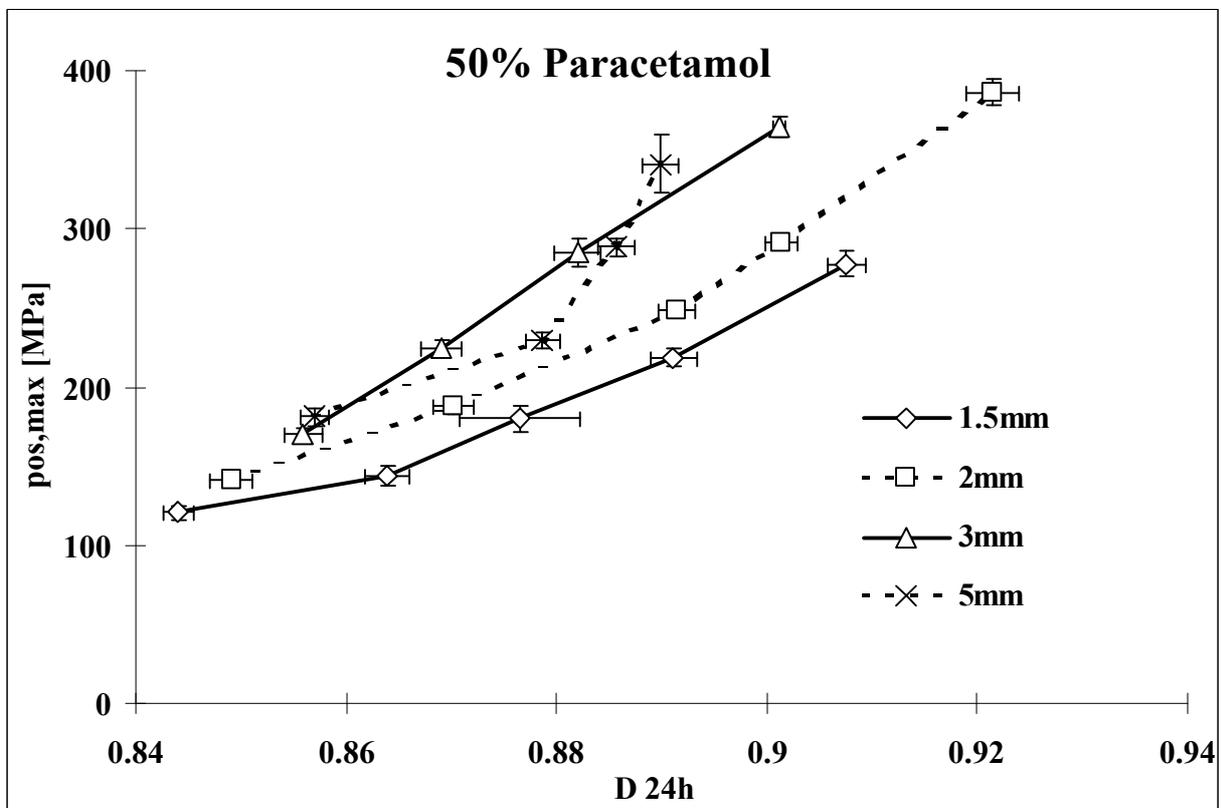


Abb. 39 Maximaler Oberstempeldruck, $p_{os,max}$, gegen die nach 24 Stunden gemessenen Verdichtungsgrade, D_{24h} , 50 % Paracetamol ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Tablettendurchmesser.

4.1.2 Elastische Rückdehnung (Anhang Tab. V und VI)

Die folgenden grafischen Darstellungen sollen den unter 4.1.1 gewonnenen Eindruck belegen, daß die in dieser Arbeit beschriebenen Minitabletten eine höhere elastische Rückdehnung aufweisen als die größeren Tabletten.

Um aber auch den Einfluß des Paracetamolgehaltes abschätzen zu können, sind in den Abb. 40 und 41 exemplarisch die elastischen Rückdehnungen bis zum Absinken des Oberstempeldruckes unter 1MPa, ER_{schnell} , und nach 24 Stunden, ER_{24h} , gegen die maximalen Verdichtungsgrade für die nach 3.2.2.7 a) hergestellten 3 mm Tabletten für verschiedene Paracetamolgehalte gezeigt. Die Grafen für die übrigen Durchmesser sind nicht dargestellt, da sie ein vergleichbares Bild zeigen.

Aus beiden Grafen wird ersichtlich, daß die elastische Rückdehnung mit steigendem Paracetamolgehalt erst abnimmt, um dann wieder anzusteigen.

Bei der schnellen Rückdehnung scheint bei 30 %, bei der Rückdehnung nach 24 h zwischen 10 % und 30 % ein Minimum zu liegen.

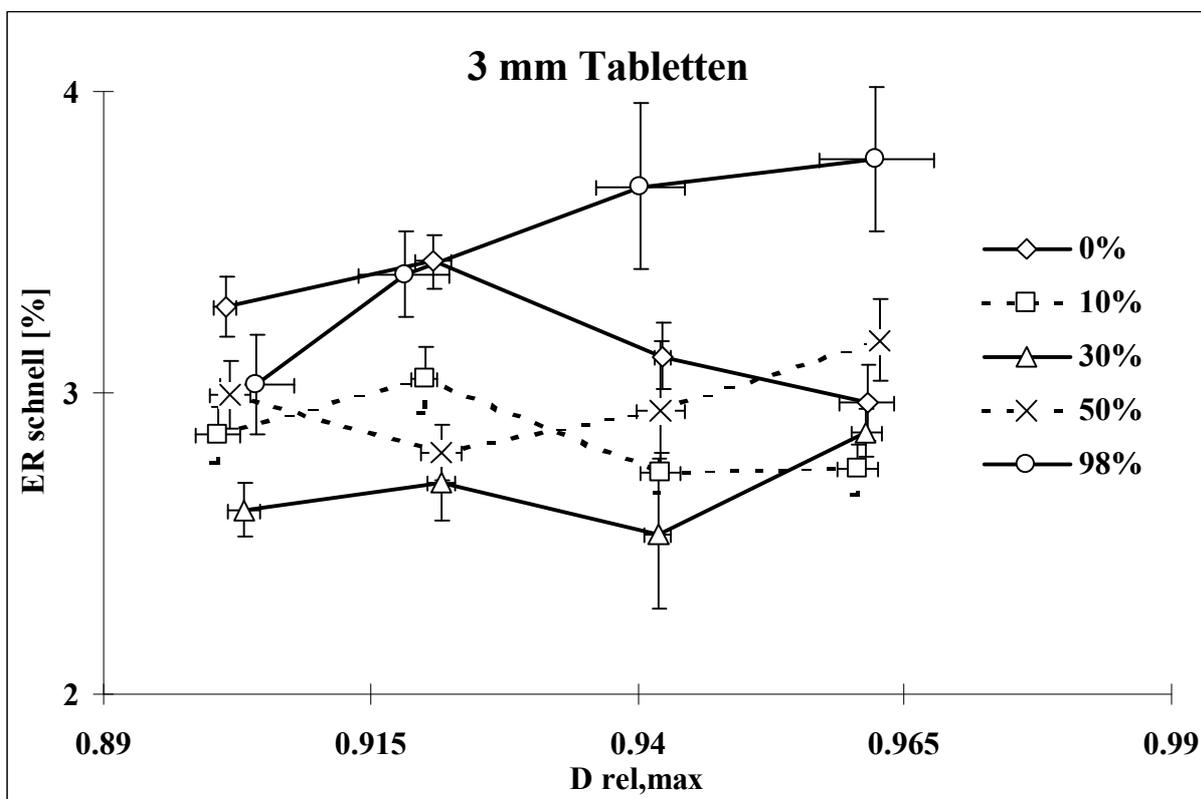


Abb. 40: Schnelle elastische Rückdehnung, ER_{schnell} , bei verschiedenen maximalen Verdichtungsgraden, $D_{\text{rel,max}}$, 3 mm Tabletten ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Paracetamolgehalte.

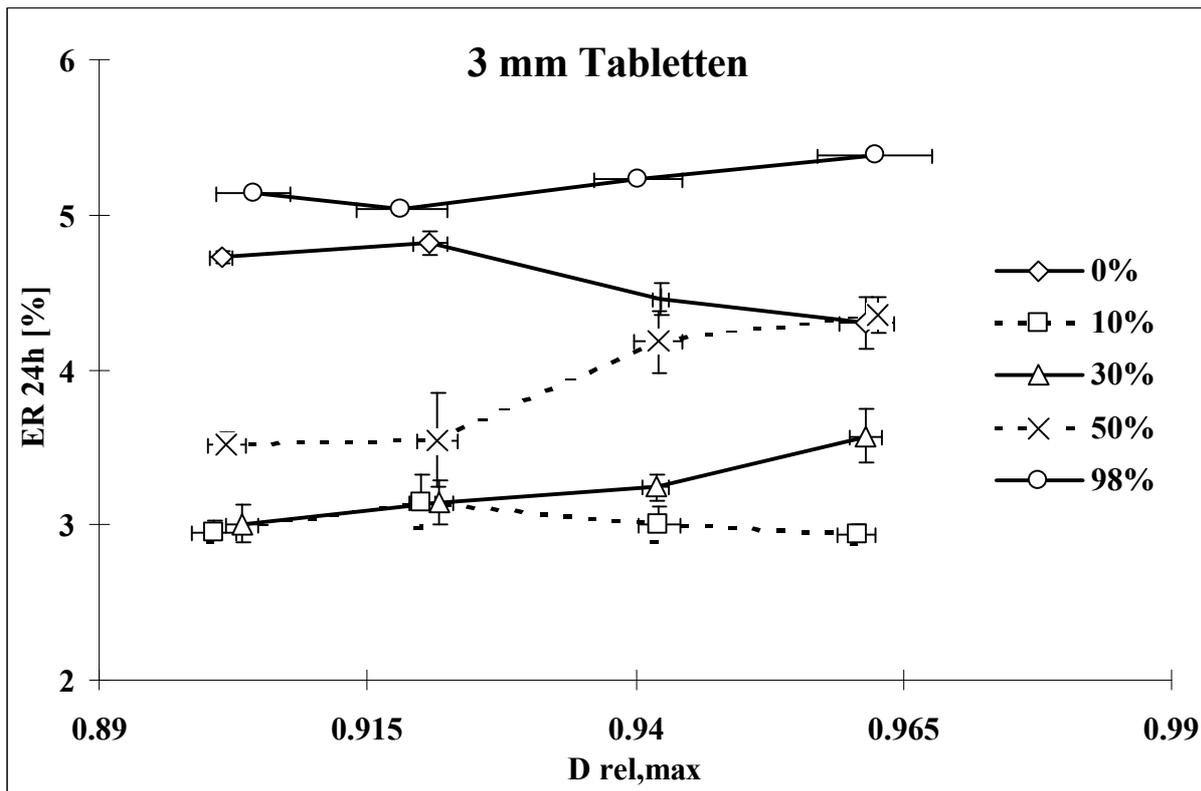


Abb. 41: Langsame elastische Rückdehnung, ER_{24h} , bei verschiedenen maximalen Verdichtungsgraden, $D_{rel,max}$, 3 mm Tabletten ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Paracetamolgehalte.

In den Abb. 42 und 43 sind die elastischen Rückdehnungen $ER_{schnell}$ und ER_{24h} gegen die maximalen Verdichtungsgrade bei 30 % Paracetamolgehalt für verschiedene Durchmesser gezeigt.

Die Grafen für die übrigen Gehalte sind wiederum nicht dargestellt, da auch sie ein vergleichbares Bild zeigen.

Bei der schnellen elastischen Rückdehnung zeigt sich eine Zunahme mit kleiner werdendem Durchmesser, während nach 24 Stunden die gemessenen Werte für die 2, 3 und 5 mm Tabletten vergleichbar sind und nur die 1.5 mm Tabletten eine deutlich höhere Rückdehnung aufweisen.

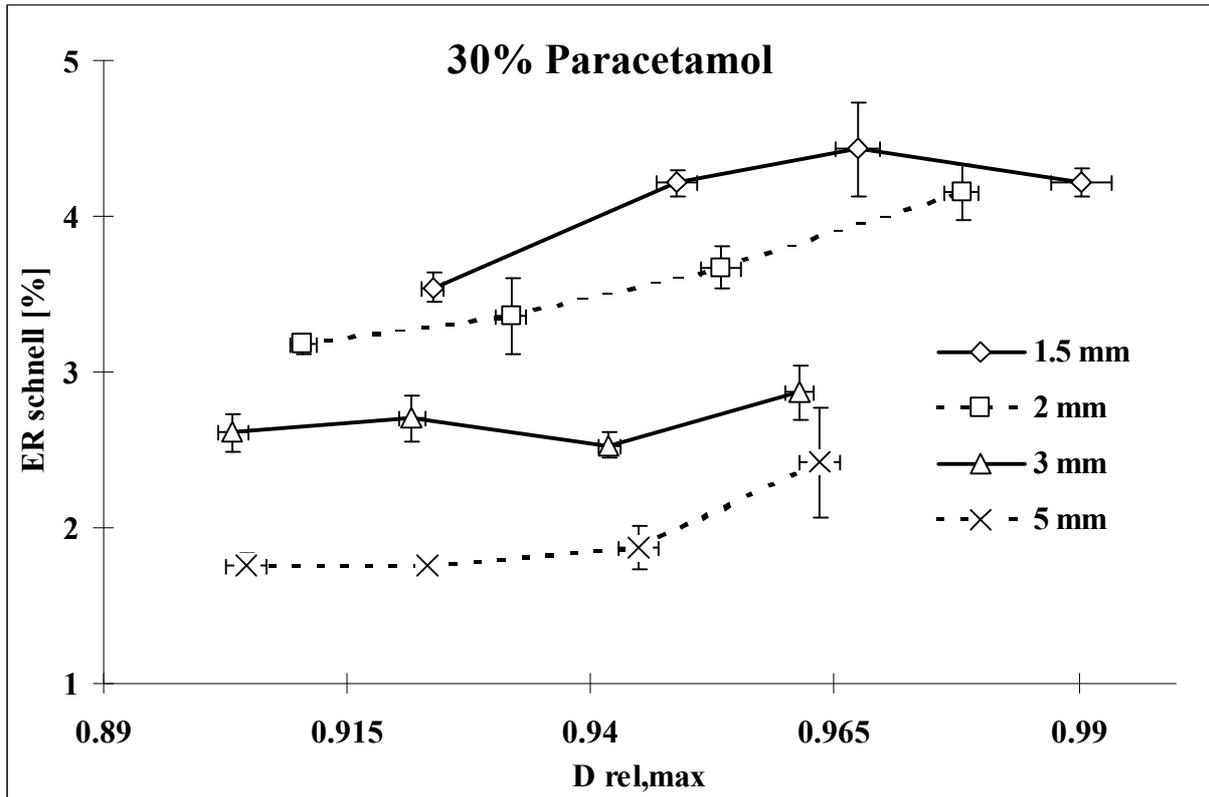


Abb. 42: Schnelle elastische Rückdehnung, ER_{schnell} , bei verschiedenen maximalen Verdichtungsgraden, $D_{\text{rel,max}}$, 30 % Paracetamolgehalt ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Durchmesser.

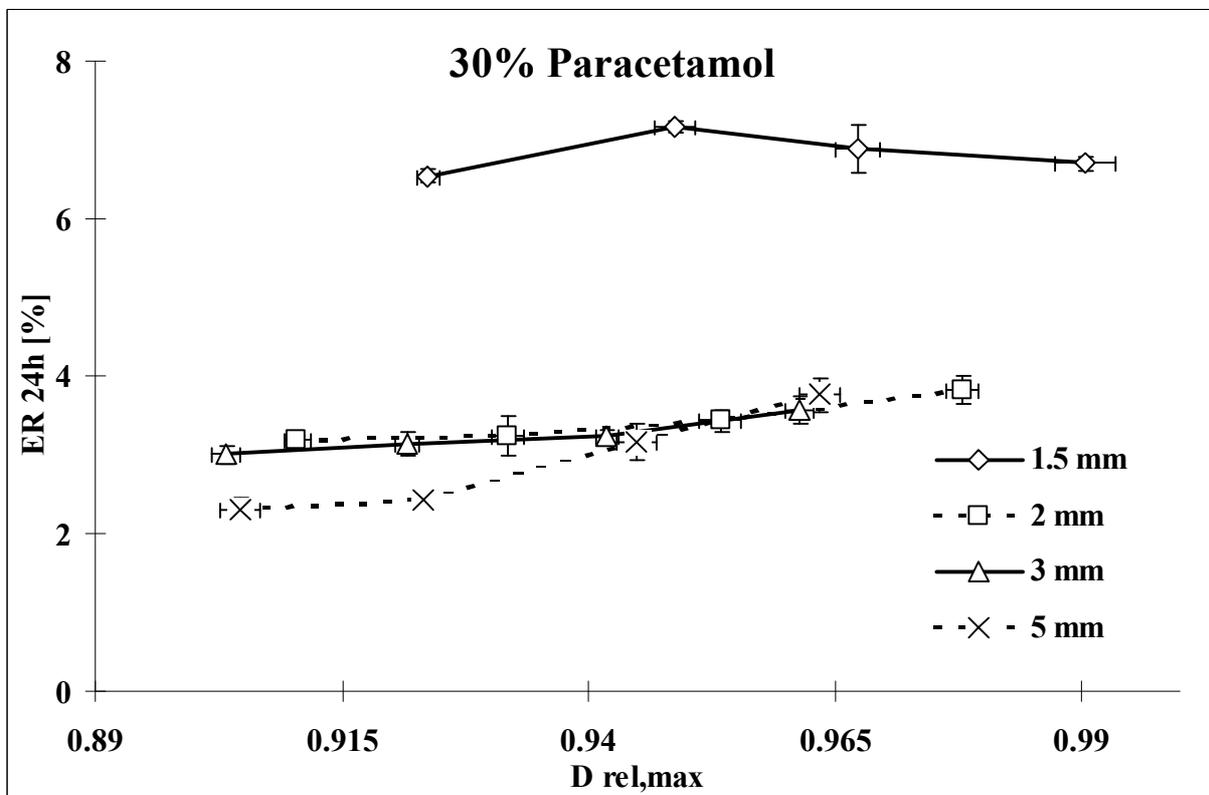


Abb. 43: Langsame elastische Rückdehnung, ER_{24h} , bei verschiedenen maximalen Verdichtungsgraden, $D_{\text{rel,max}}$, 30 % Paracetamolgehalt ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Durchmesser.

4.1.3 Reibung (Anhang Tab. VII, VIII und IX)

4.1.3.1 Einfluß des Paracetamolgehaltes

Da das Verhältnis von maximalem Oberstempel- zu maximalem Unterstempeldruck Aufschluß über auftretende Reibung geben kann [106], sind in den Abb. 44 und 45 die R-Werte gegen die gemessenen Verdichtungsgrade für die nach 3.2.2.7 a) hergestellten 1.5 mm Minitabletten und 5 mm Tabletten dargestellt, und zwar bei gleichem Durchmesser für verschiedene Paracetamolgehalte.

Es ist deutlich zu erkennen, daß die R-Werte mit steigendem Paracetamolgehalt kleiner werden. Abnehmende R-Werte sind ein Indiz für eine stärkere Reibung, möglicherweise aufgrund einer nachlassenden Schmierwirkung des Magnesiumstearates.

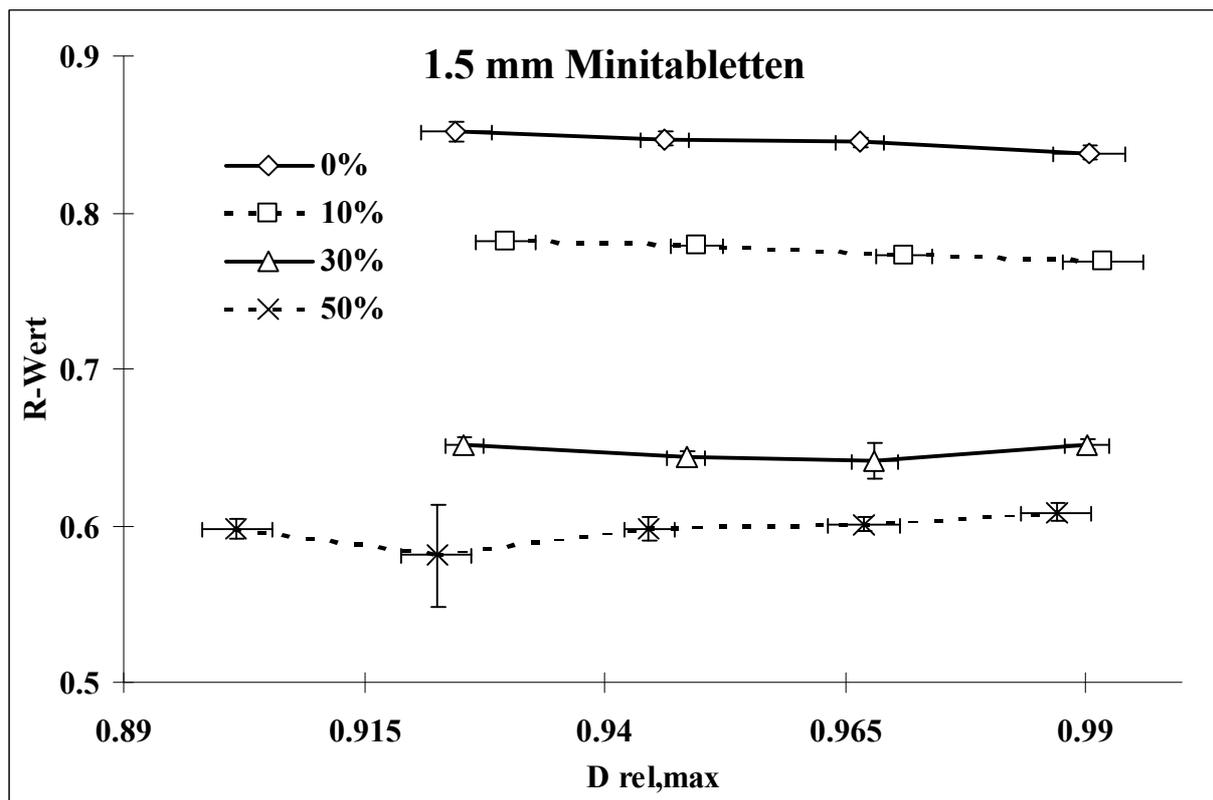


Abb. 44: R-Werte bei verschiedenen maximalen Verdichtungsgraden, $D_{rel,max}$, 1.5 mm Minitabletten ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Paracetamolgehalte.

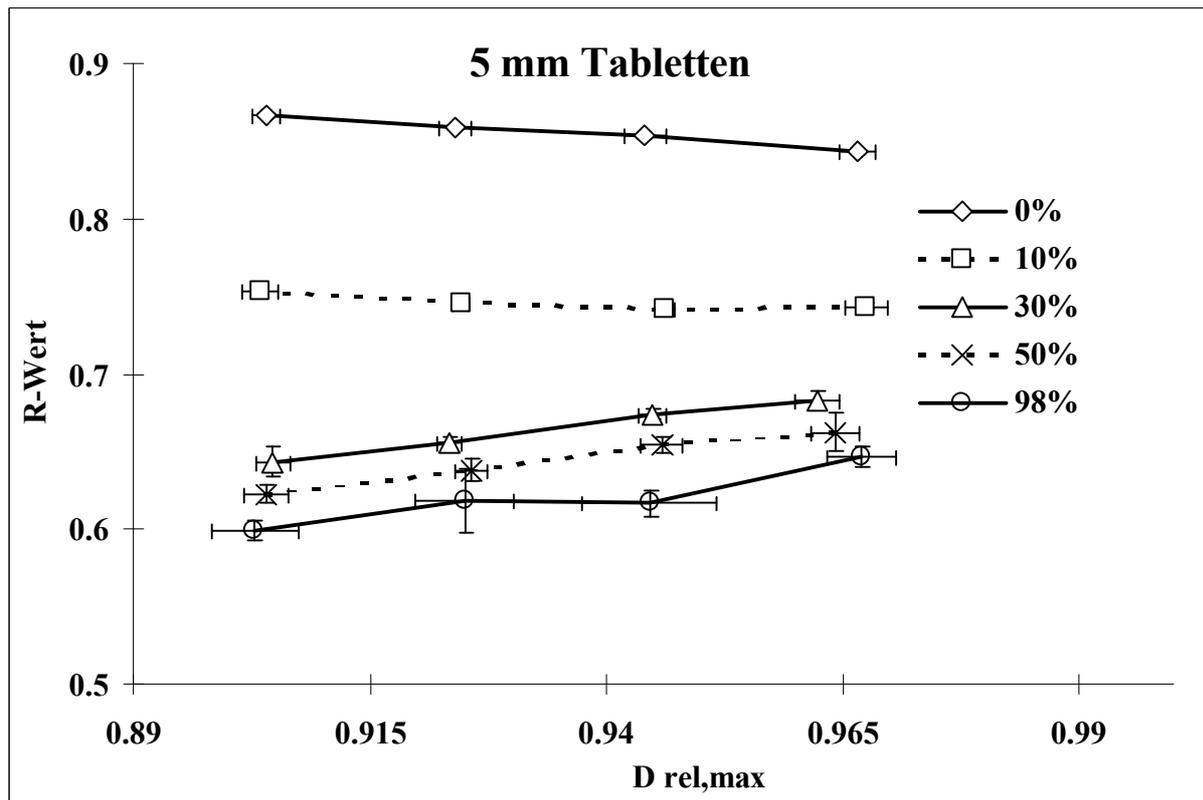


Abb. 45: R-Werte bei verschiedenen maximalen Verdichtungsgraden, $D_{rel,max}$, 5 mm Tabletten ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Paracetamolgehalte.

Der R-Wert kann nur einen relativ oberflächlichen Eindruck von der auftretenden Reibung vermitteln, da nur zwei Druckwerte in die Berechnung eingehen und die Wegdaten völlig unberücksichtigt bleiben.

Die Matrizenwandreibungsarbeit nach de Blaey und Poldermann, W_{reib} , bezieht sowohl alle Druckdaten als auch die Wegdaten in die Auswertung ein und sollte damit ein richtigeres Bild der Reibungsverluste liefern [71].

In der Abb. 46 ist der Quotient aus der Matrizenwandreibung, W_{reib} , und der geleisteten Arbeit bis zum Wegminimum, W_{min} , gegen den maximalen Verdichtungsgrad $D_{rel,max}$ für die 2 mm Minitabletten aufgetragen.

Es stellt sich das gleiche Bild dar wie bei den R-Werten. Die Reibung wächst mit steigendem Paracetamolgehalt an, erkennbar am größer werdenden Quotienten W_{reib}/W_{min} .

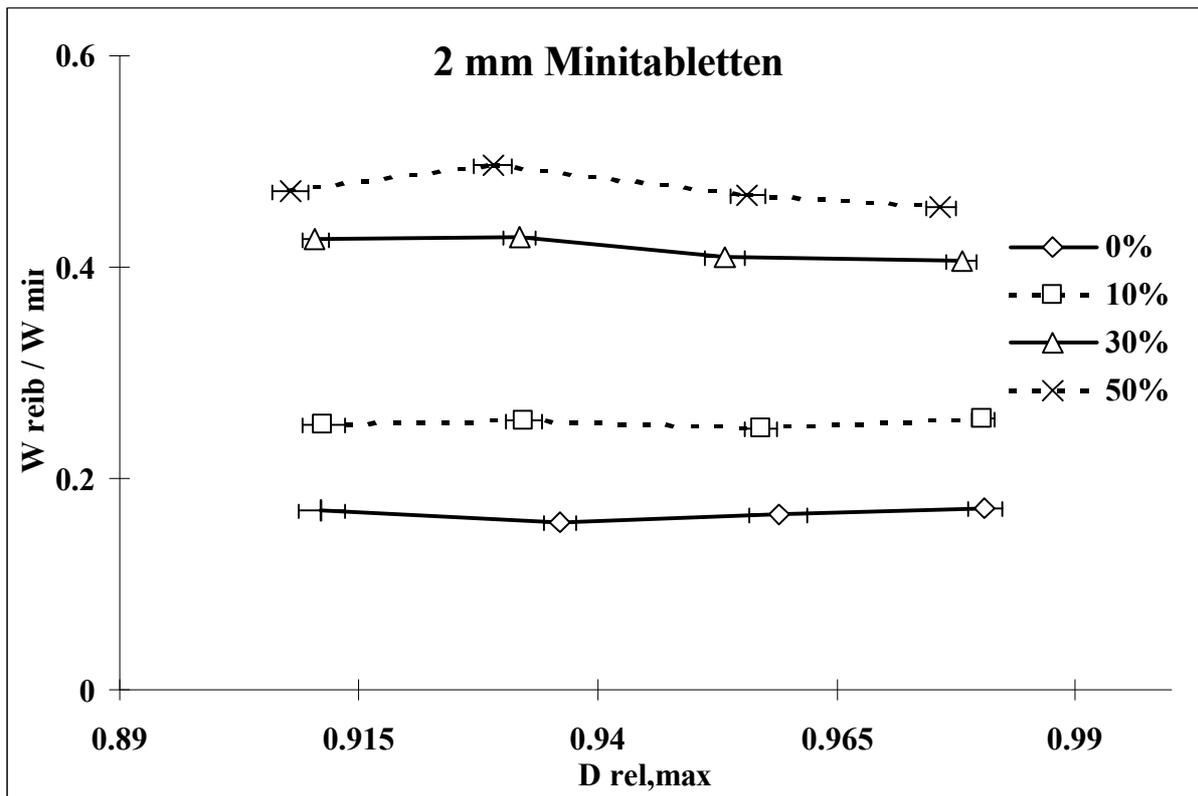


Abb. 46: Quotient aus der Matrizenwandreibung, W_{reib} , und der geleisteten Arbeit bis zum Wegminimum, W_{min} , gegen den maximalen Verdichtungsgrad $D_{rel,max}$, 2 mm Minitabletten ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Paracetamolgehalte.

Die Diagramme für die übrigen Paracetamolgehalte und Stempeldurchmesser sind nicht gezeigt, da sie ein vergleichbares Bild liefern.

Für eine steigende Reibung bei wachsendem Paracetamolgehalt lassen sich zwei Ursachen anführen.

1. Durch die geringere Partikelgröße des Paracetamols im Verhältnis zur Pharmatose (3.1.4) hat eine Tablettiermischung mit höherem Paracetamolgehalt eine höhere Oberfläche, was zu einer geringeren relativen Konzentration des Magnesiumstearates an diesen Oberflächen, und damit auch an der Matrizenwand führt.
2. Aufgrund des spröden Bruchverhaltens des Paracetamols kommt es zur Bildung neuer, ungeschmierter Oberflächen durch Fragmentierung der Kristalle. Laktose besitzt ebenfalls spröde Brucheigenschaften, die jedoch in diesem Fall durch den amorphen Anteil der Pharmatose möglicherweise vermindert sind.

4.1.3.2 Einfluß der Tablettengröße

In den Abb. 47 - 50 sind die R-Werte gegen die gemessenen Verdichtungsgrade dargestellt, und zwar bei gleichem Paracetamolgehalt für verschiedene Durchmesser.

Bei einem Paracetamolgehalt von 0 % und 10 % (Abb. 47 - 48) ist kein größenabhängiger Trend zu erkennen. Jedoch weisen die 1.5 mm und die 5 mm Tabletten die geringsten R-Werte und damit die höhere relative Reibung auf. Bei 30 % Paracetamol (Abb. 49) zeigt sich jedoch ein Anstieg des R-Wertes mit steigendem Durchmesser von 1.5 mm über 2 mm zu 3 mm. Die 5 mm Tabletten liegen auf Höhe der 2 mm Minitabletten. Dieser Trend zeigt sich auch bei 50 % Paracetamol (Abb. 50), wobei hier die 5 mm Tabletten auf Höhe der 3 mm Tabletten liegen.

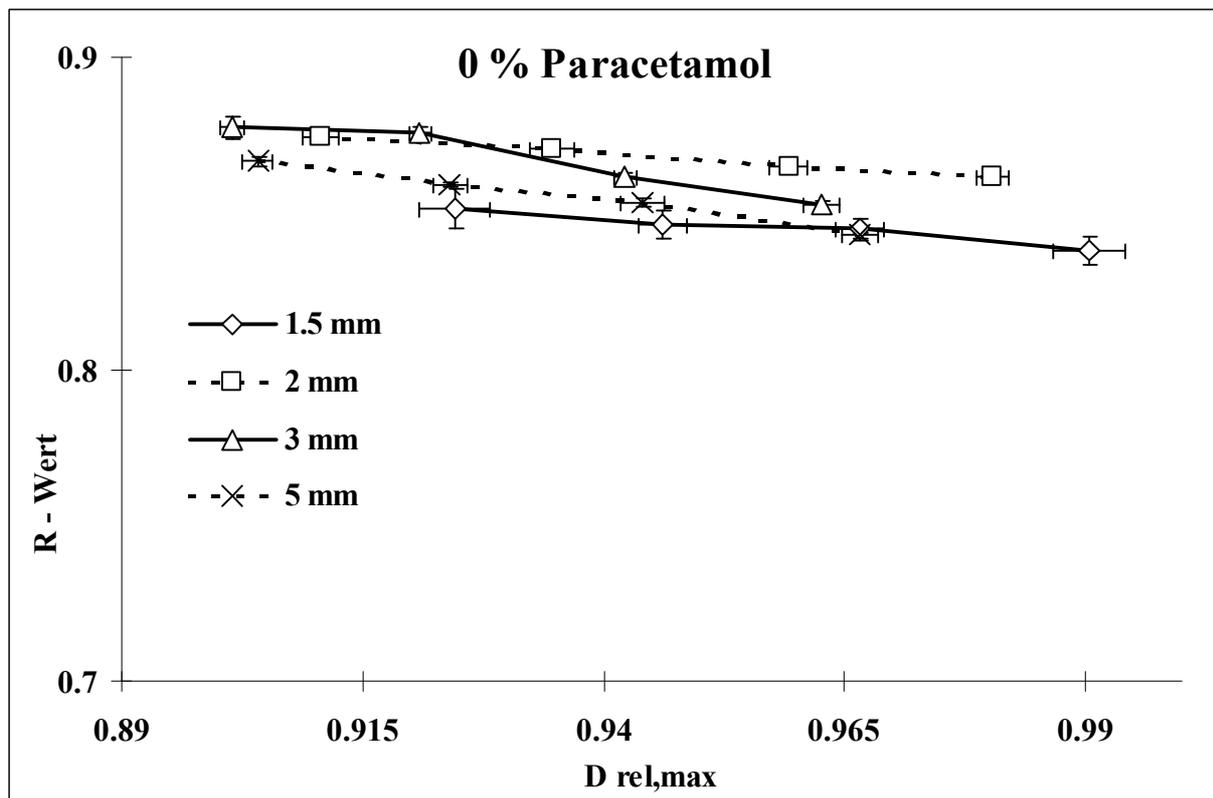


Abb. 47: R-Werte bei verschiedenen maximalen Verdichtungsgraden, $D_{rel,max}$, 0 % Paracetamolgehalt ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Durchmesser.

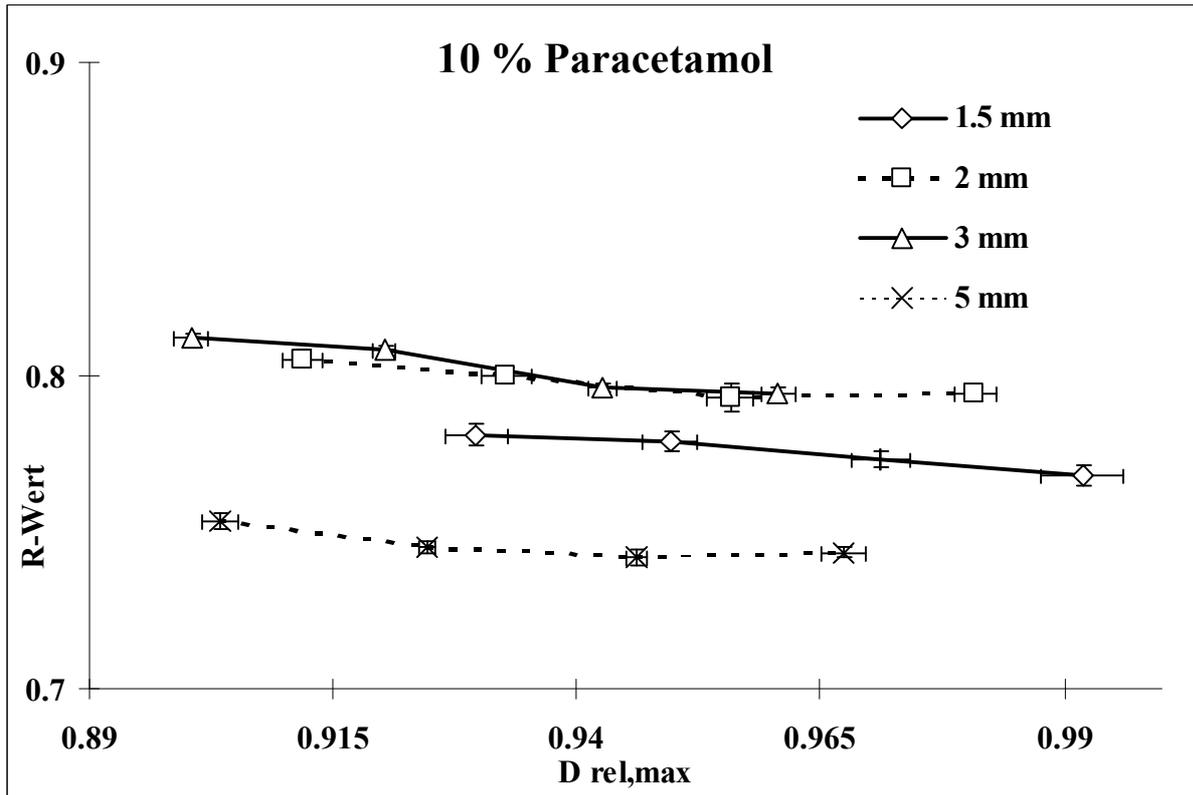


Abb. 48: R-Werte bei verschiedenen maximalen Verdichtungsgraden, $D_{rel,max}$, 10 % Paracetamolgehalt ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Durchmesser.

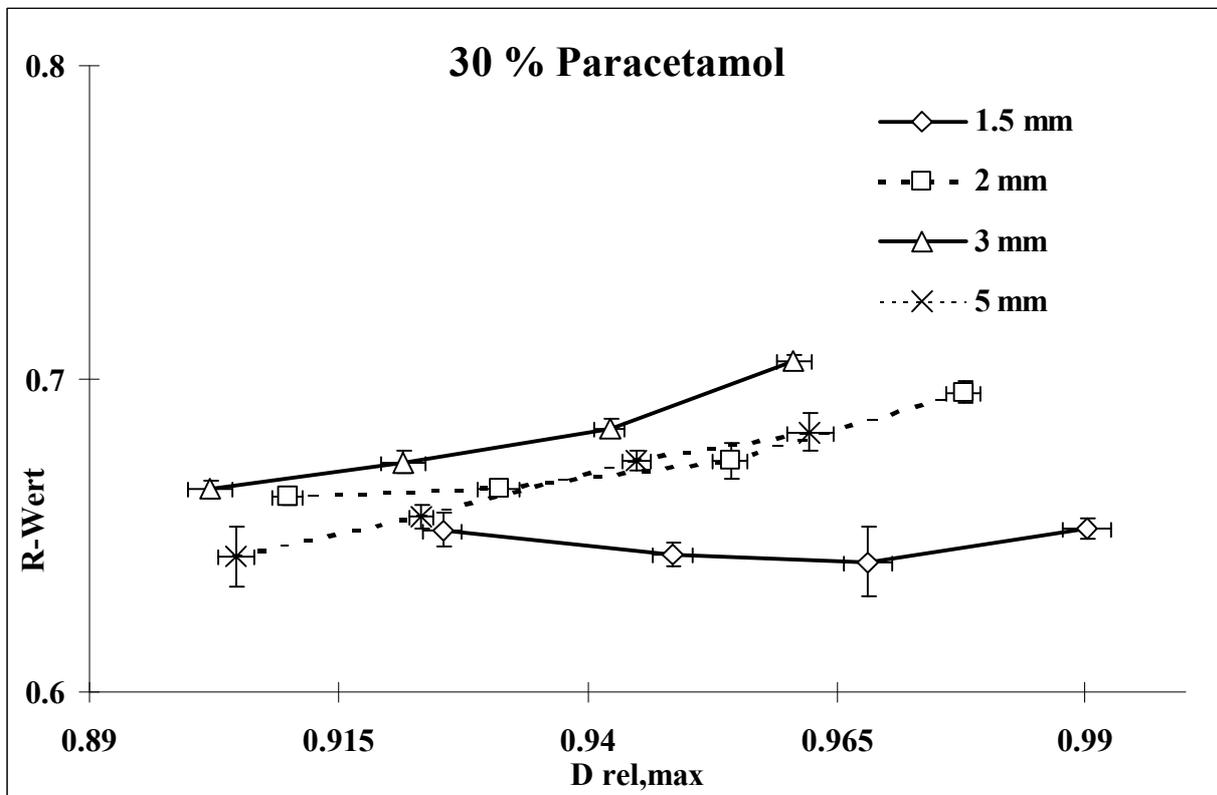


Abb. 49: R-Werte bei verschiedenen maximalen Verdichtungsgraden, $D_{rel,max}$, 30 % Paracetamolgehalt ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Durchmesser.

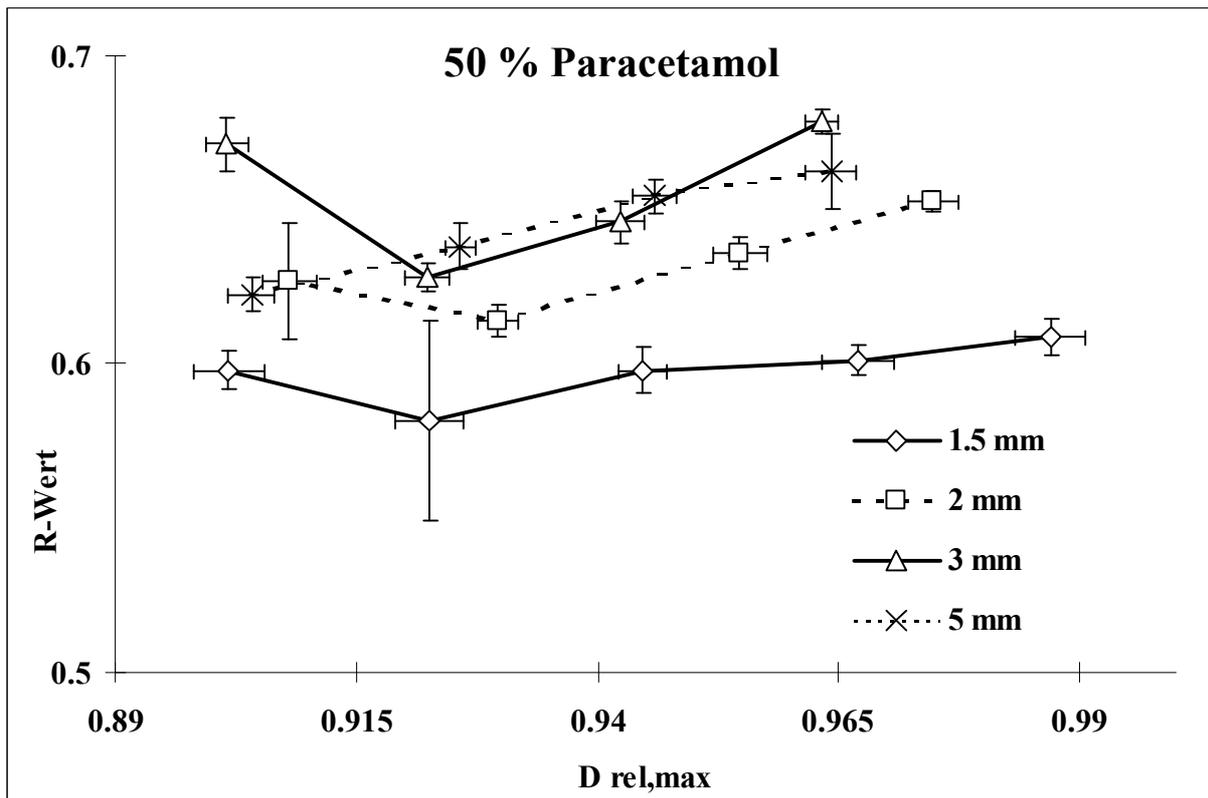


Abb. 50: R-Werte bei verschiedenen maximalen Verdichtungsgraden, $D_{rel,max}$, 50 % Paracetamolgehalt ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Durchmesser.

Wiederum zeigen die Daten zur Matrizenwandreibung ähnliche Ergebnisse, wie an den Abb. 51 und 52 zu erkennen ist. Bei einem Paracetamolgehalt von 10 % (Abb. 51) weisen die 1.5 mm und 5 mm Tabletten die höhere relative Reibung auf, und bei 50 % Paracetamol (Abb. 52) deutet sich eine Reihung an, wobei die relative Reibung mit steigendem Durchmesser abnimmt.

Ein anderes Bild ergibt sich, wenn man die Matrizenwandreibungsarbeit nicht auf die bis zum Wegminimum geleistete Arbeit bezieht, sondern auf die Stegfläche (Abb. 53) oder die Masse der Tabletten (Abb. 54). In beiden Fällen ergibt sich eindeutig eine Zunahme der entsprechenden Quotienten mit zunehmendem Durchmesser, was auf eine verstärkte relative Reibung bei größerem Durchmesser hindeutet.

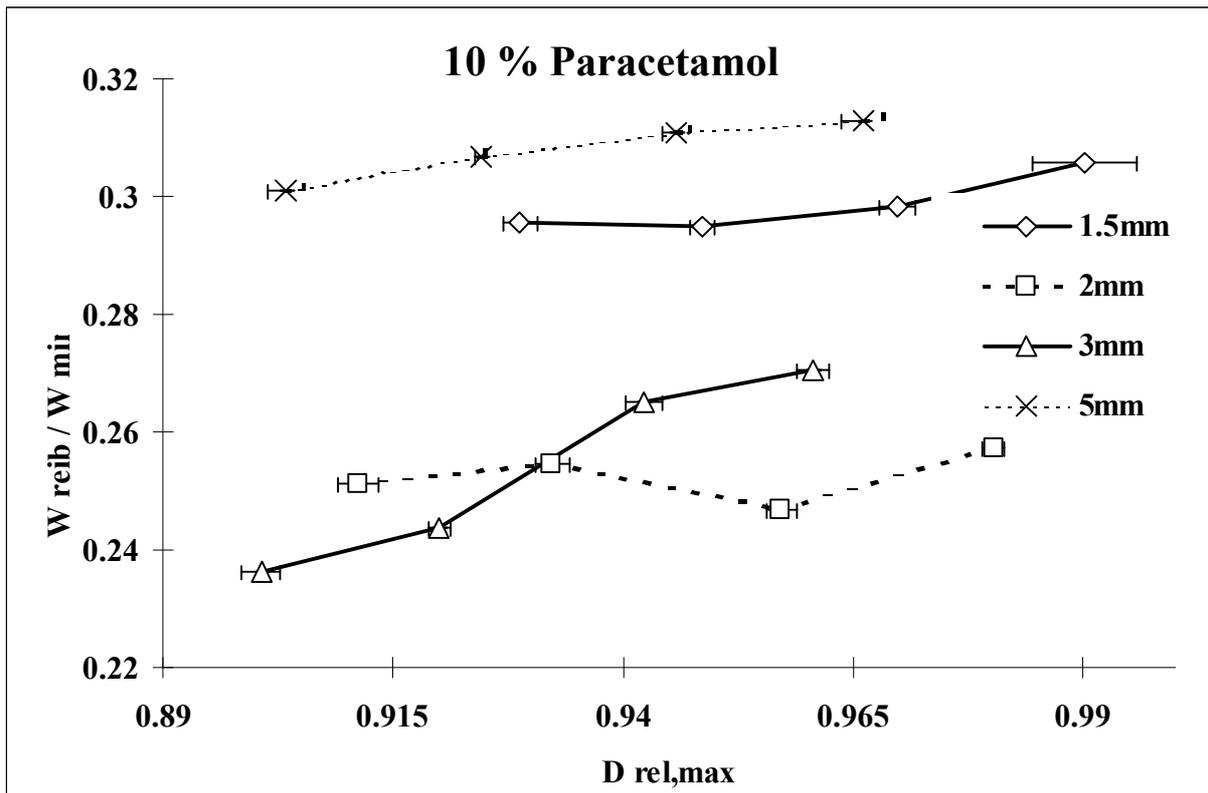


Abb. 51: Quotient aus der Matrizenwandreibung, W_{reib} , und der geleisteten Arbeit bis zum Wegminimum, W_{min} , gegen den maximalen Verdichtungsgrad $D_{rel,max}$, 10 % Paracetamol ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Durchmesser.

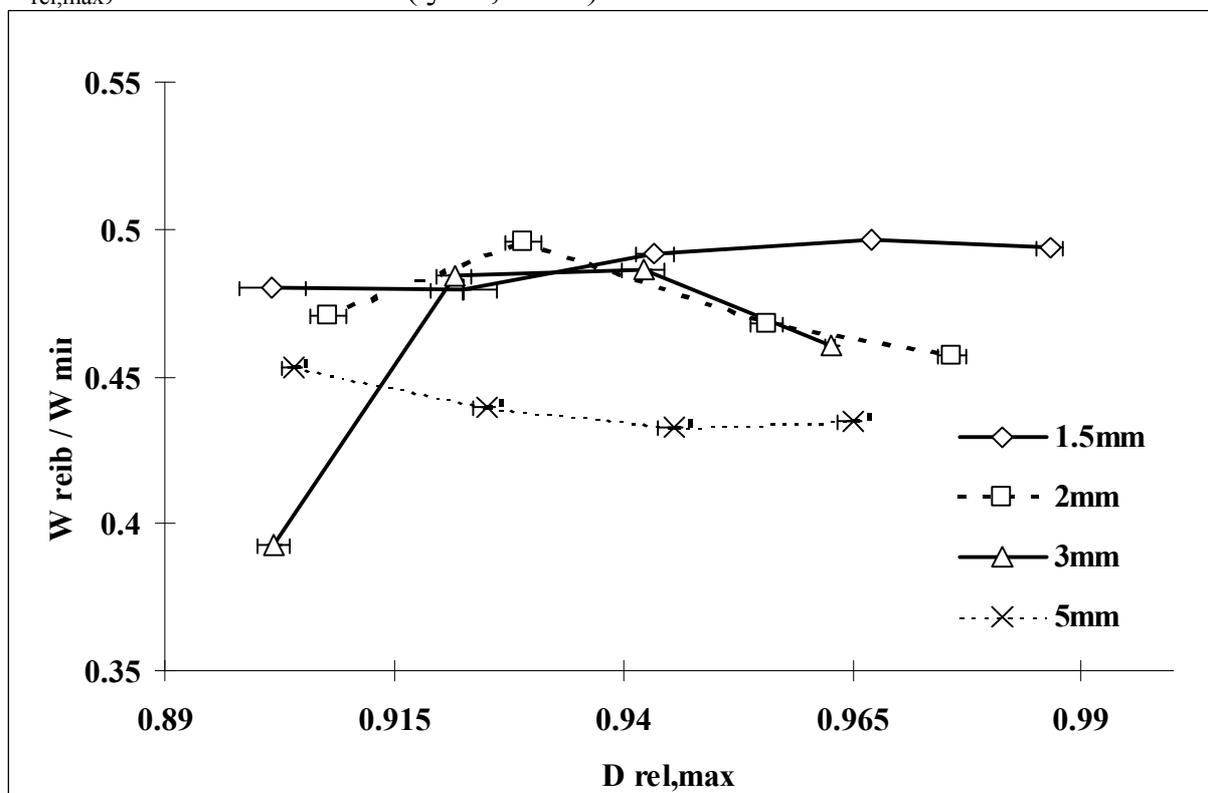


Abb. 52: Quotient aus der Matrizenwandreibung, W_{reib} , und der geleisteten Arbeit bis zum Wegminimum, W_{min} , gegen den maximalen Verdichtungsgrad $D_{rel,max}$, 50 % Paracetamol ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Durchmesser.

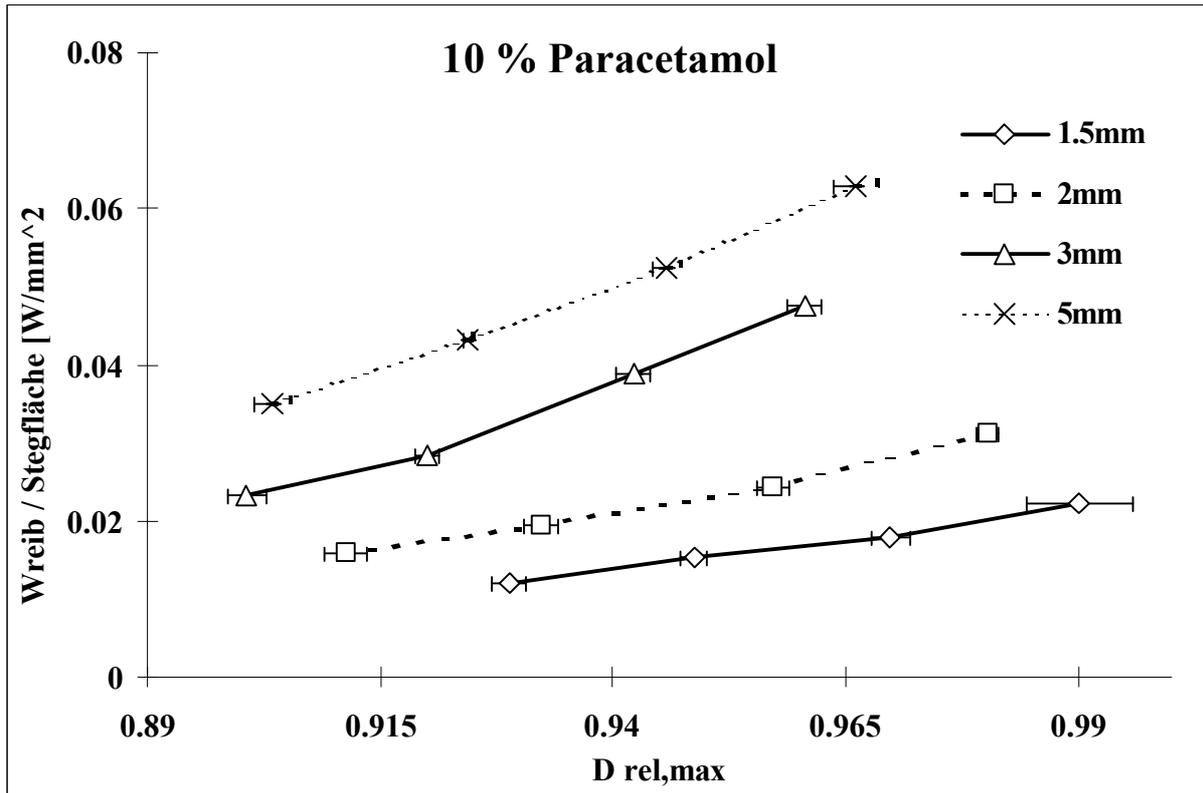


Abb. 53: Quotient aus der Matrizenwandreibung, W_{reib} , und der Stegfläche gegen den maximalen Verdichtungsgrad $D_{\text{rel,max}}$, 50 % Paracetamol ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Durchmesser.

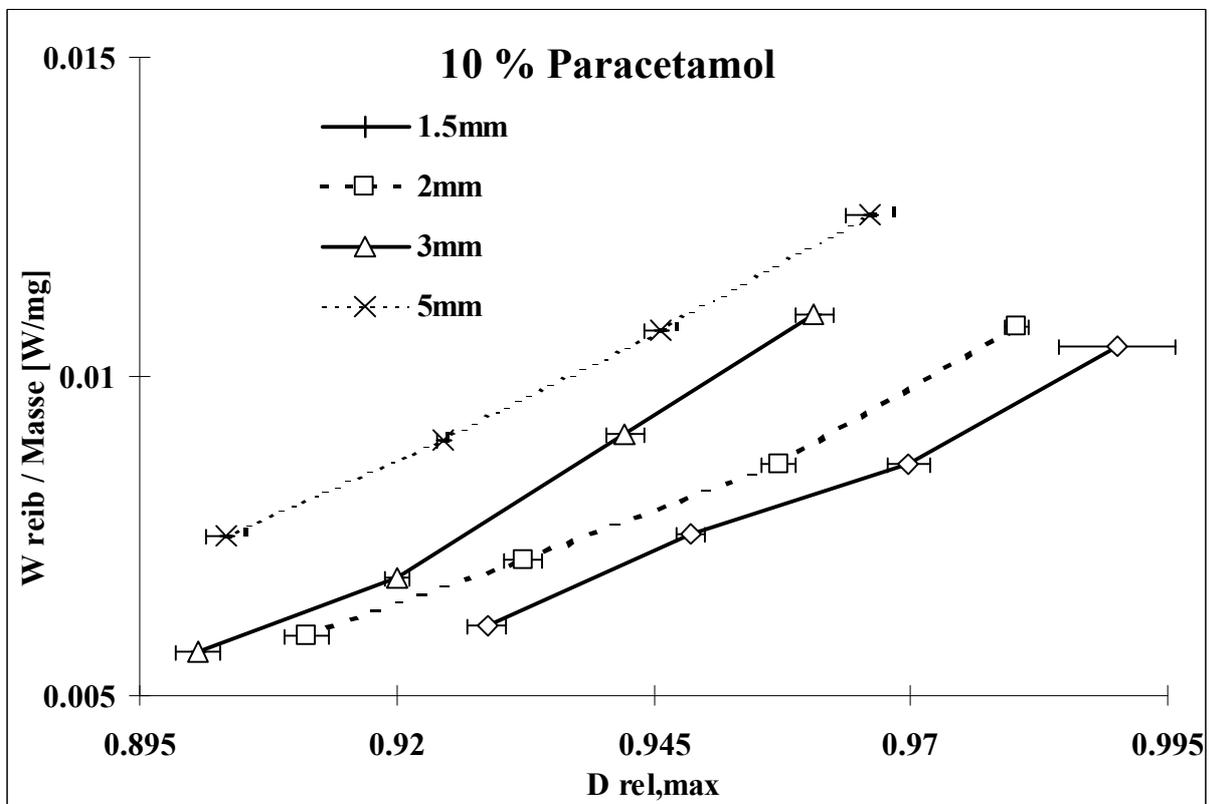


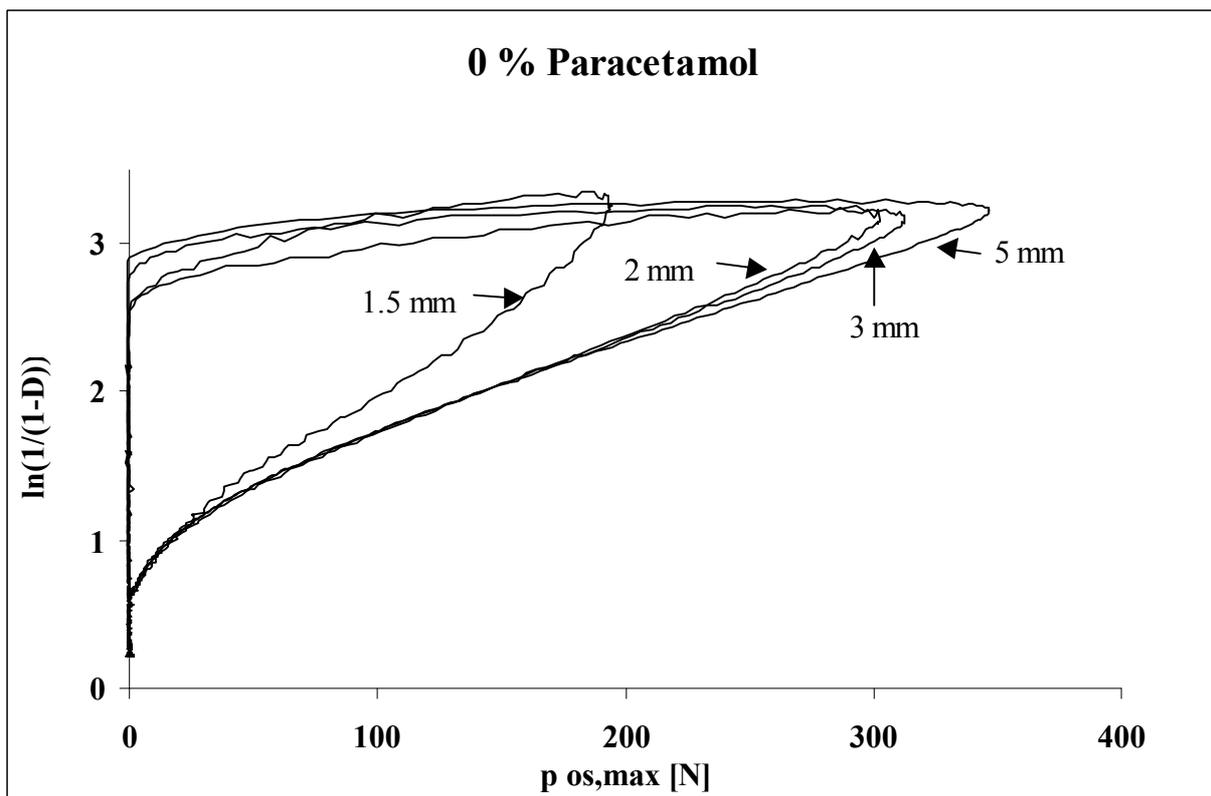
Abb. 54: Quotient aus der Matrizenwandreibung, W_{reib} , und der Masse der Tabletten gegen den maximalen Verdichtungsgrad $D_{\text{rel,max}}$, 50 % Paracetamol ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Durchmesser.

4.1.4 Porositätsfunktion nach Heckel (at pressure) (Anhang Tab. X und XI)

In den Abbildungen 55 und 56 sind exemplarisch Porositäts/Druck-Darstellungen für 0 % und 50 % Paracetamolgehalt bei maximalen dargestellt. Jeder Verlauf stellt dabei eine Verdichtung dar.

Es fällt auf, daß bei kleinerem Durchmesser der zum Erreichen der gleichen Verdichtung nimmt bei diesen Beispielverdichtungen mit kleiner werdendem Durchmesser zu. Nach [58] ist dies typisch für eine Erhöhung der Plastizität.

gleichem Paracetamolgehalt ähnlich zu sein, da die Kurven innerhalb der Darstellungen im unteren Bereich aufeinander liegen.



Porositätsabnahme in Abhängigkeit vom Oberstempeldruck. 0 % Paracetamol, Beispielverläufe bei einem maximalen Verdichtungsgrad von 0.96 für

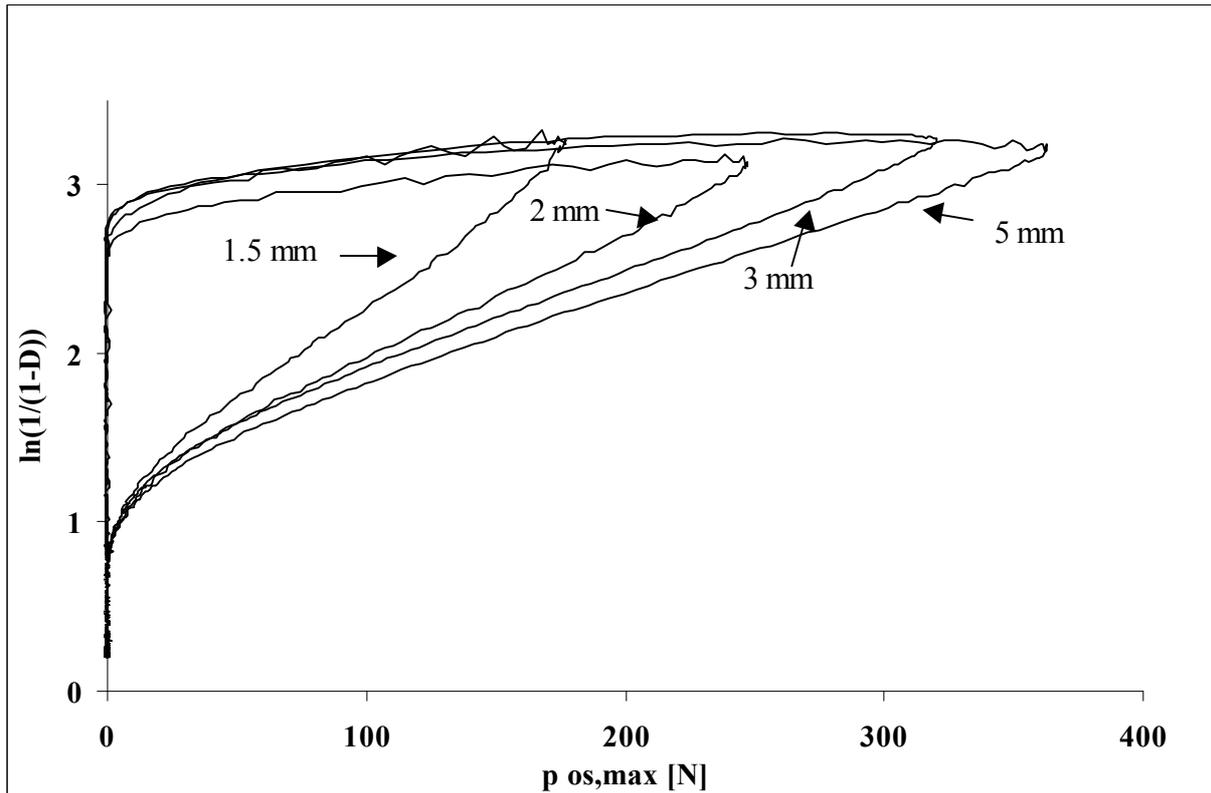


Abb. 56: Darstellung des Verdichtungsvorganges nach Heckel. Logarithmus der Porositätsabnahme in Abhängigkeit vom Oberstempeldruck. 50 % Paracetamol, Beispielverläufe bei einem maximalen Verdichtungsgrad von 0.96 für verschiedene Stempeldurchmesser.

4.1.4.2 Steigung des linearen Teils, K_H

Um die Hinweise aus den Porositäts/Druck-Darstellungen unter 4.1.4.1 zu belegen, sind in den Abb. 57 - 60 die errechneten Steigungen der linearen Anteile, K_H , gegen die gemessenen maximalen Oberstempeldrücke, $p_{os,max}$, für die nach 3.2.2.7 a) hergestellten Tabletten dargestellt, und zwar bei gleichem Paracetamolgehalt für die verschiedenen Tablettendurchmesser.

Die Werte für die 1.5 mm Minitabletten sind für alle Gehalte am höchsten. Die 3 mm und 5 mm Tabletten zeigen vergleichbar niedrige Werte. Die 2 mm Minitabletten liegen zwischen den 1.5 mm und 3 mm Tabletten, wobei mit steigendem Paracetamolgehalt der Abstand zu den 3 mm Tabletten zunimmt.

Alle Grafen zeigen einen leichten Abfall der K_H -Werte mit steigendem Druck.

Insgesamt sind diese Ergebnisse mit denen der Grafen unter 4.1.4.1 zu vergleichen.

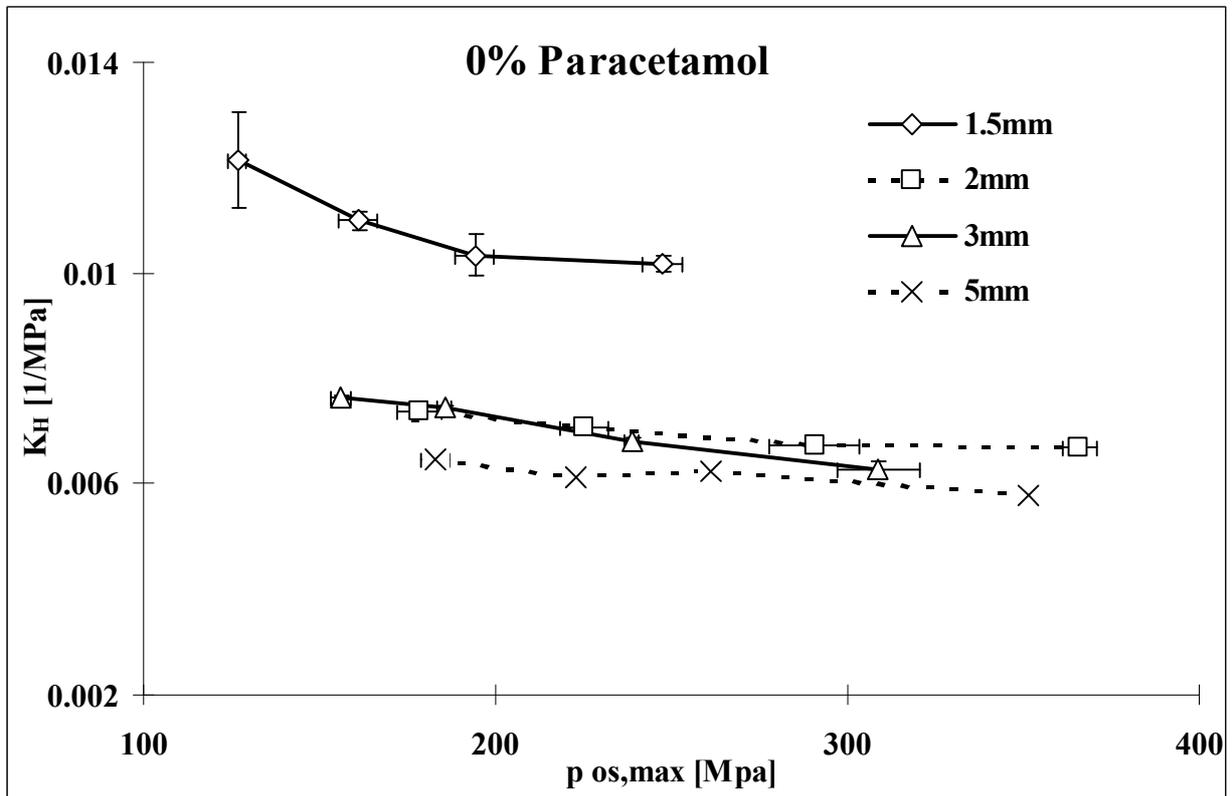


Abb. 57: Steigung der Porositäts/Druck-Darstellungen, K_H , in Abhängigkeit vom maximalen Oberstempeldruck, $p_{os,max}$, 0 % Paracetamolgehalt ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Durchmesser.

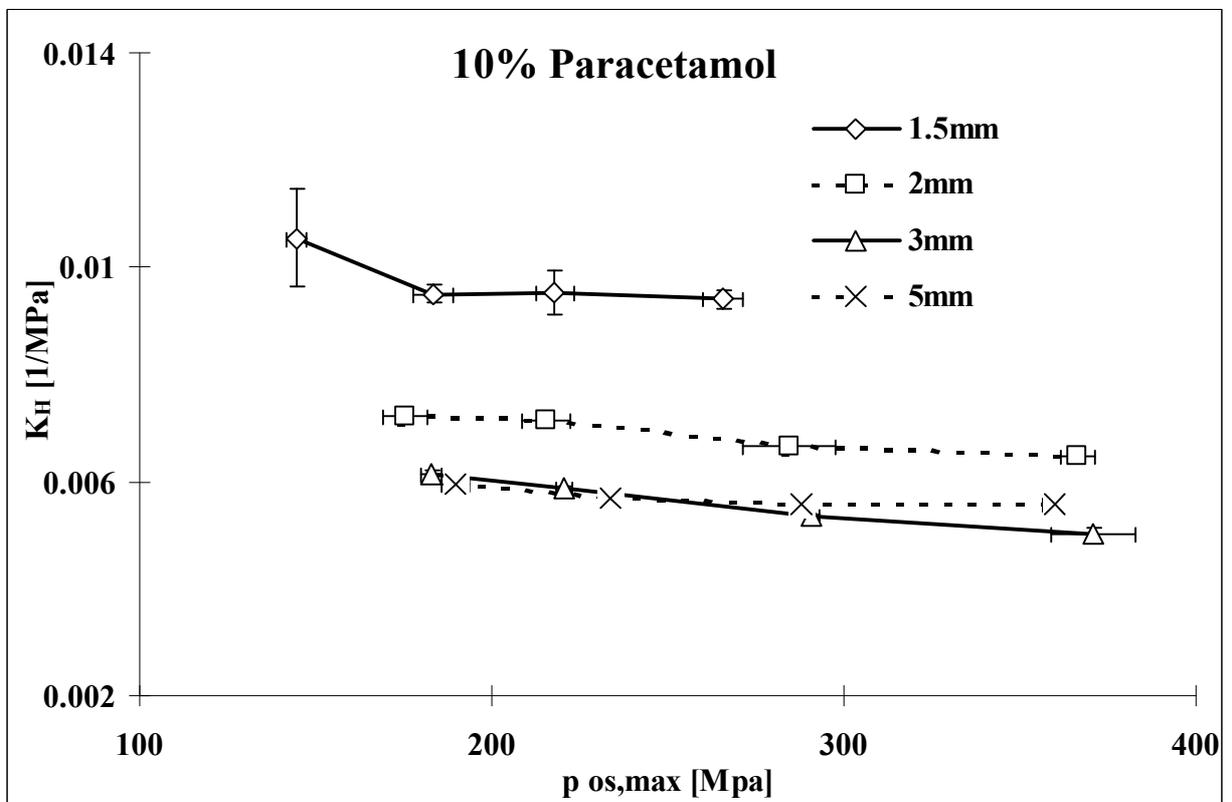


Abb. 58: Steigung der Porositäts/Druck-Darstellungen, K_H , in Abhängigkeit vom maximalen Oberstempeldruck, $p_{os,max}$, 10 % Paracetamolgehalt ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Durchmesser.

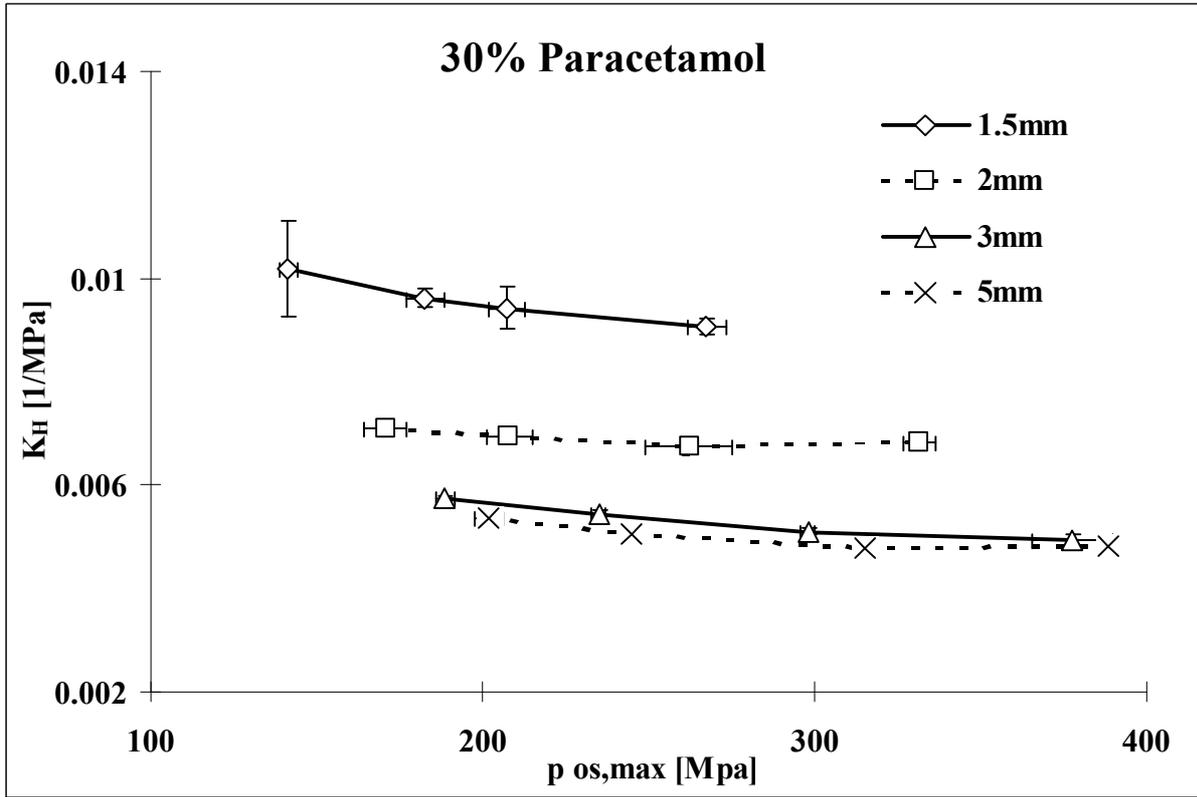
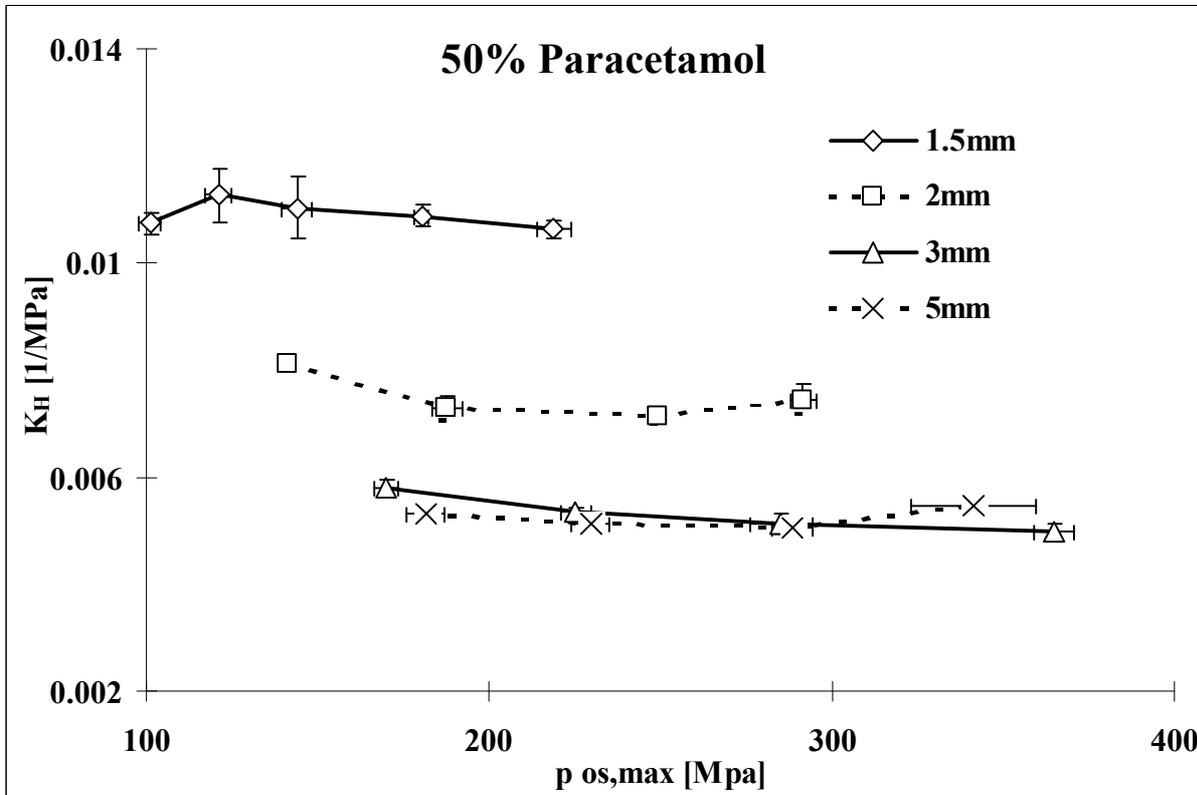


Abb. 59: Steigung der Porositäts/Druck-Darstellungen, K_H vom maximalen Oberstempeldruck, $p_{os,max}$ ($n = 5$) für verschiedene Durchmesser.

ξ s,



K_H in Abhängigkeit $p_{os,max}$, 50 % Paracetamolgehalt ($n = 5$) für verschiedene Durchmesser.

Weiterhin zeigen die Darstellungen die gleichen Ergebnisse wie die Abbildungen unter 4.1.1.1, die Gegenüberstellungen von maximalem erwarten, da beide Auswertemethoden den Widerstand der Preßmasse gegen die Verdichtung beschreiben. Auch hier nimmt dieser Widerstand mit steigendem H -Werte, wie sie für die größeren Durchmesser

Es muß jedoch bedacht werden, daß der elastische Anteil der Verdichtung in die Auswertung eingeht, da die Porositätsdaten "at pressure", also während der kleinerem Durchmesser größer ist. (siehe 4.1.2)

In den Abb. 61 und 62 sind die K -Werte gegen die gemessenen maximalen Oberstempeldrücke für die 1.5 mm Minitabletten und 5 mm Tabletten Paracetamolgehalte.

Es zeigt sich ein Abfall der K -Werte mit steigendem Paracetamolgehalt bis etwa 30 %, wonach es wieder zu einem Anstieg der K -Werte kommt. Diese Ergebnisse sind mit denen der elastischen Rückdehnung unter 4.1.2

Mischung.

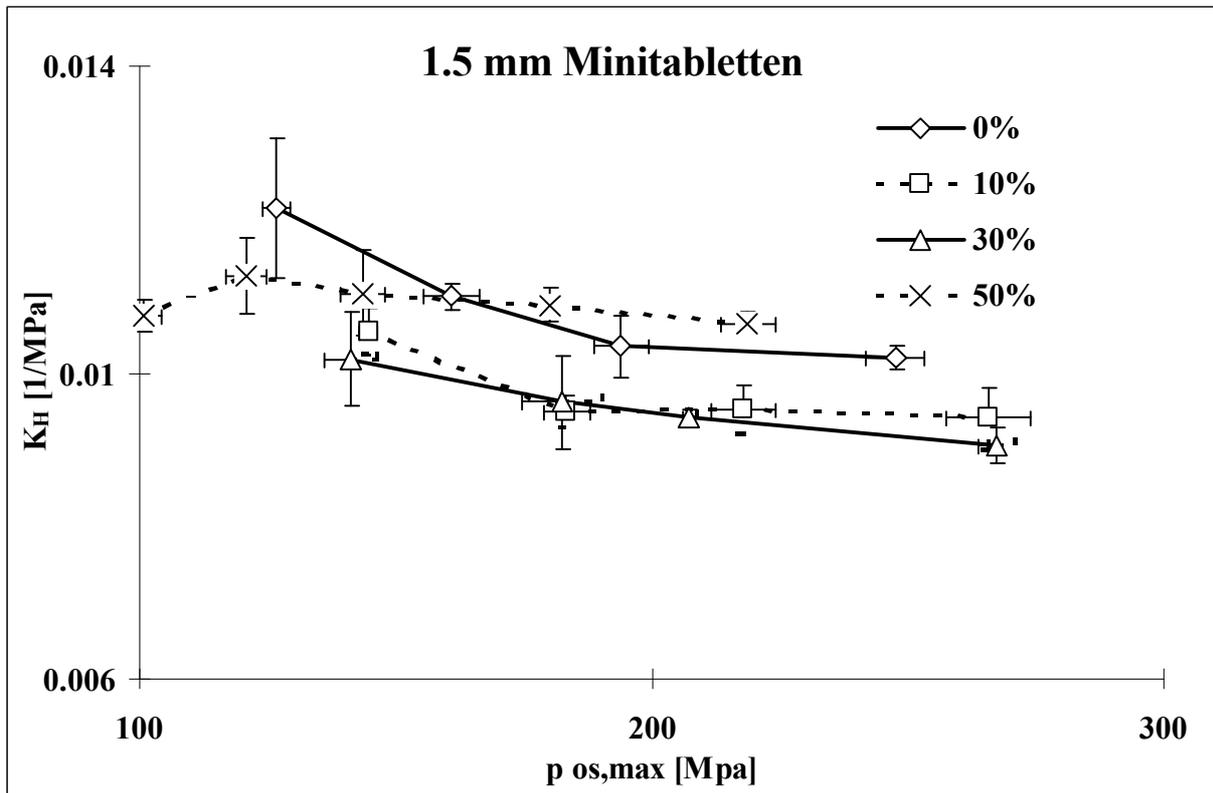


Abb. 61: Steigung der Porositäts/Druck-Darstellungen, K_H , in Abhängigkeit vom maximalen Oberstempeldruck, $p_{os,max}$, 1.5 mm Minitabletten ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Paracetamolgehalte.

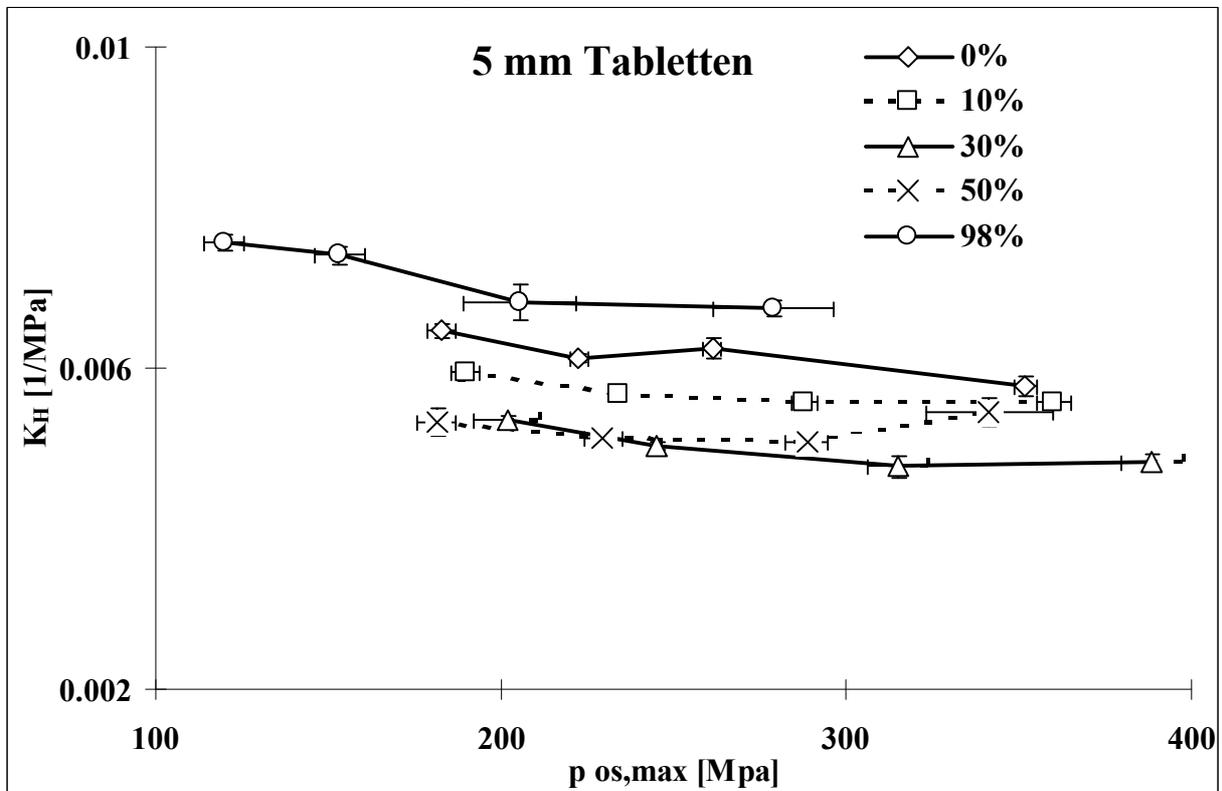


Abb. 62: Steigung der Porositäts/Druck-Darstellungen, K_H , in Abhängigkeit vom maximalen Oberstempeldruck, $p_{os,max}$, 5 mm Tabletten ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Paracetamolgehalte.

4.1.4.3 Ordinatenabschnitt, A

In den Abb. 63 und 64 sind die errechneten Ordinatenabschnitte der Regressionsgeraden des linearen Anteils der Porositäts/Druck-Darstellungen, A, gegen die gemessenen maximalen Oberstempeldrücke, $p_{os,max}$, dargestellt, und zwar für 0 % und 50 % Paracetamol. A ist die Summe aus dem Ausdruck $\ln(1/(1-D_0))$ und dem B-Wert, welcher die Partikelbewegung und -neuordnung zu Beginn der Verdichtung charakterisiert. Der Wert D_0 ist die relative Dichte zum Zeitpunkt des ersten meßbaren Druckanstieges.

Es ist deutlich zu erkennen, daß die Werte für A mit steigendem Durchmesser größer werden. Dies wäre zum einen dadurch zu erklären, daß die Befüllung der größeren Matrizen weniger durch die Matrizenwand behindert wird, und damit größer wird. Die Abbildungen 55 und 56 deuten aber eher darauf hin, daß die Befüllung relativ unabhängig von der Matrizengröße erfolgt, da die Grafen im unteren Druckbereich deckungsgleich sind. Wahrscheinlicher ist demnach, daß die Partikel im Pulverbett bei größerem Durchmesser mehr Platz zum Umgruppieren zur Verfügung haben, was zu einem späteren Druckanstieg und damit zu größeren B-Werten führt. Bei gleichen Werten für $\ln(1/(1-D_0))$ steigen dadurch auch die Werte für den Ordinatenabschnitt A an.

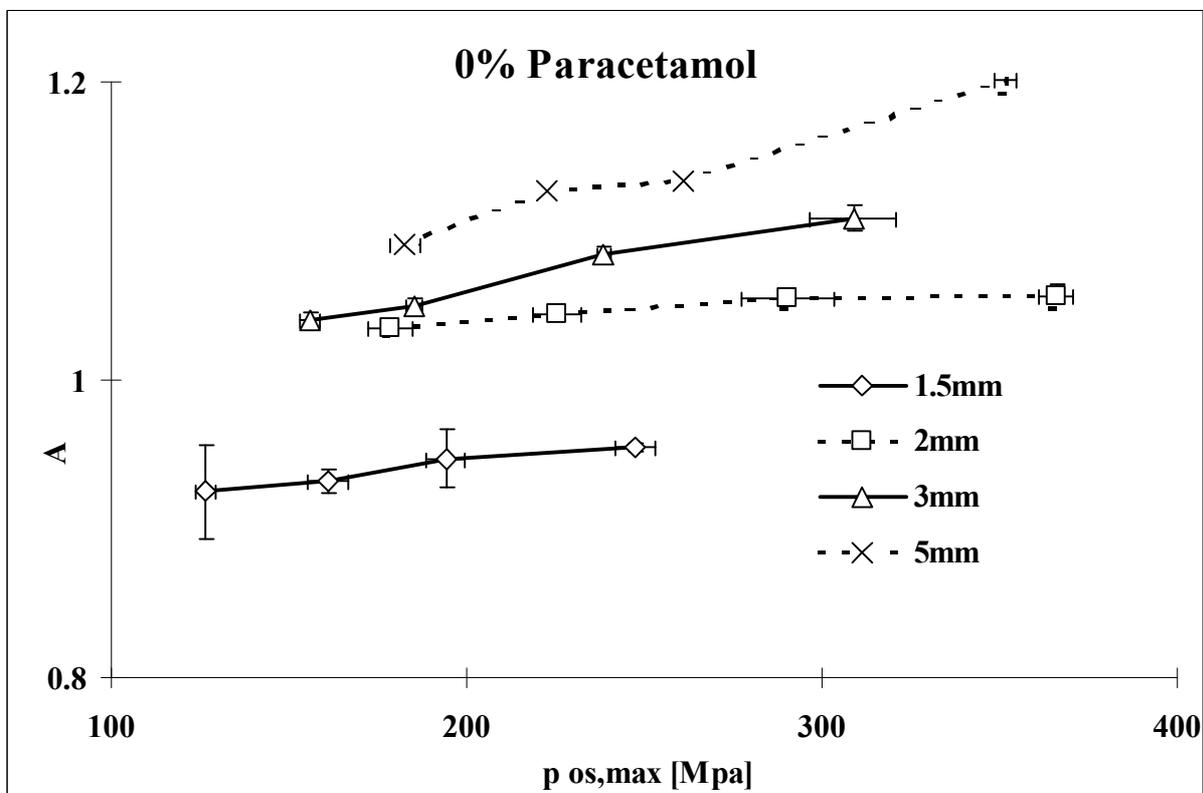


Abb. 63: Ordinatenabschnitt der Porositäts/Druck-Darstellungen, A, bei verschiedenen maximalen Oberstempeldrücken, 0 % Paracetamol ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Durchmesser.

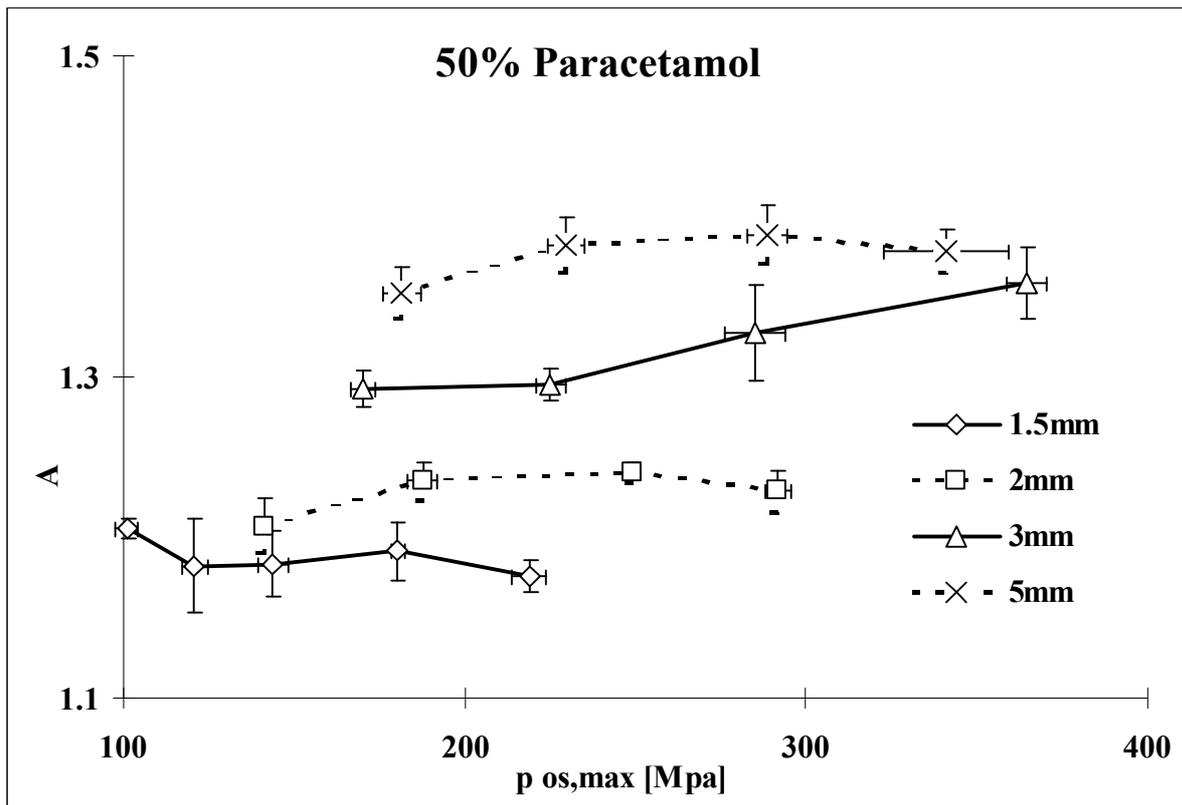


Abb. 64: Ordinatenabschnitt der Porositäts/Druck-Darstellungen, A, bei verschiedenen maximalen Oberstempeldrücken, 50 % Paracetamol ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Durchmesser.

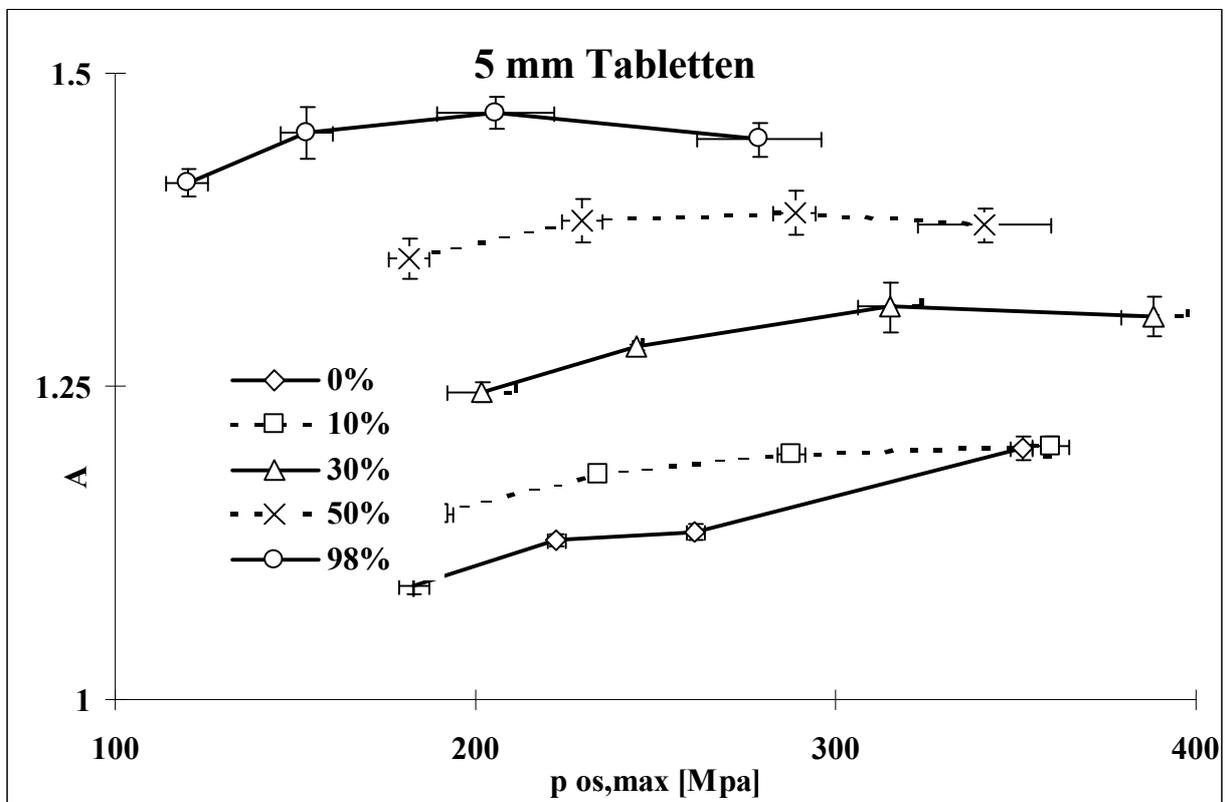


Abb. 65: Ordinatenabschnitt der Porositäts/Druck-Darstellungen, A, bei verschiedenen maximalen Oberstempeldrücken, 5 mm Tabletten ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Paracetamolgehalte.

bei unterschiedlichen Paracetamolgehalten dargestellt. Die übrigen Durchmesser zeigen das gleiche Bild.

Um festzustellen, ob dieser Anstieg eher auf die Befüllung und das Fließverhalten der Mischungen oder auf Neuordnung während der ersten Phase

Darstellungen für die 2 mm Minitabletten mit verschiedenen Paracetamolgehalten bei einem maximalen Verdichtungsgrad von 0.96 gezeigt.

erkennen, daß die Grafen bei größerem Paracetamolgehalt insgesamt höher liegen. Scheinbar ist also eine unterschiedliche Befüllung aufgrund

Ordinatenabschnitte.

Das Fließverhalten kann durch den Vergleich von Stampf- und Schüttdichten

Dichte teilt, erhält man die relativen Schütt- und Stampfdichten. Diese sind in Tabelle 8 zusammen mit den relativen Dichten zu Beginn der Verdichtung aus

dargestellt.

Paraceta- [%]	relative ρ_a	Stampfdichte ρ	$\ln(1/(1-\rho))$	$\ln(1/(1-\rho_a))$	ρ_a
0	0.439		0.578	0.722	
10	0.454		0.605	0.794	
30	0.458		0.612	0.889	
50	0.479		0.652	1.013	

Tab. 8: relative Schüttdichten und Ordinaten Schnittpunkte der Grafen Porositäts/Druck-Darstellungen von 2 mm Minitabletten in Abb. 66.

Dichten zu Beginn der Verdichtung der 2 mm Porositäts/Druck-Darstellungen liegen zwischen den entsprechenden logarithmierten Werten der relativen

dieser logarithmierten Werte in Abb. 67 macht den Zusammenhang noch deutlicher.

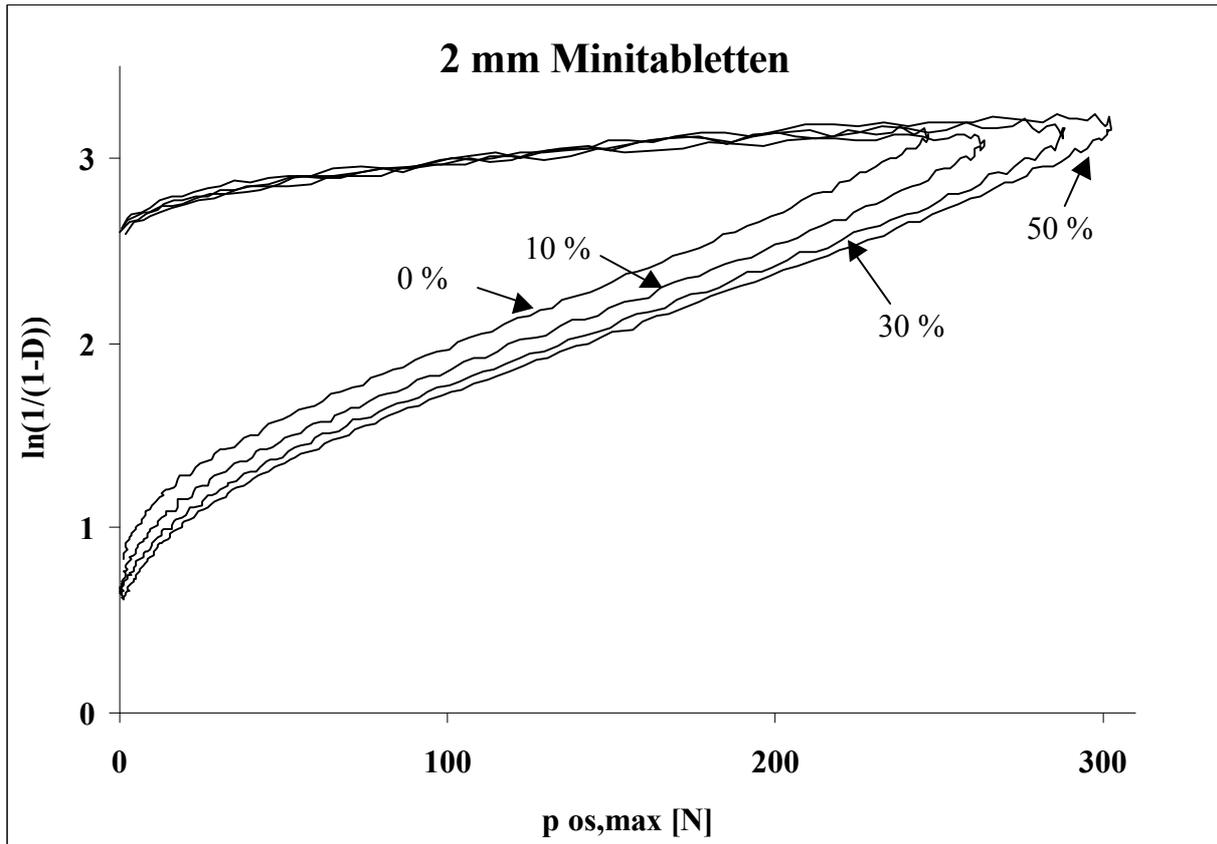


Abb. 66: Abb. 56: Darstellung des Verdichtungsvorganges nach Heckel. Logarithmus der Porositätsabnahme in Abhängigkeit vom Oberstempeldruck. 2 mm Minitabletten, Beispielverläufe bei einem maximalen Verdichtungsgrad von 0.96 für verschiedene Paracetamolgehalte.

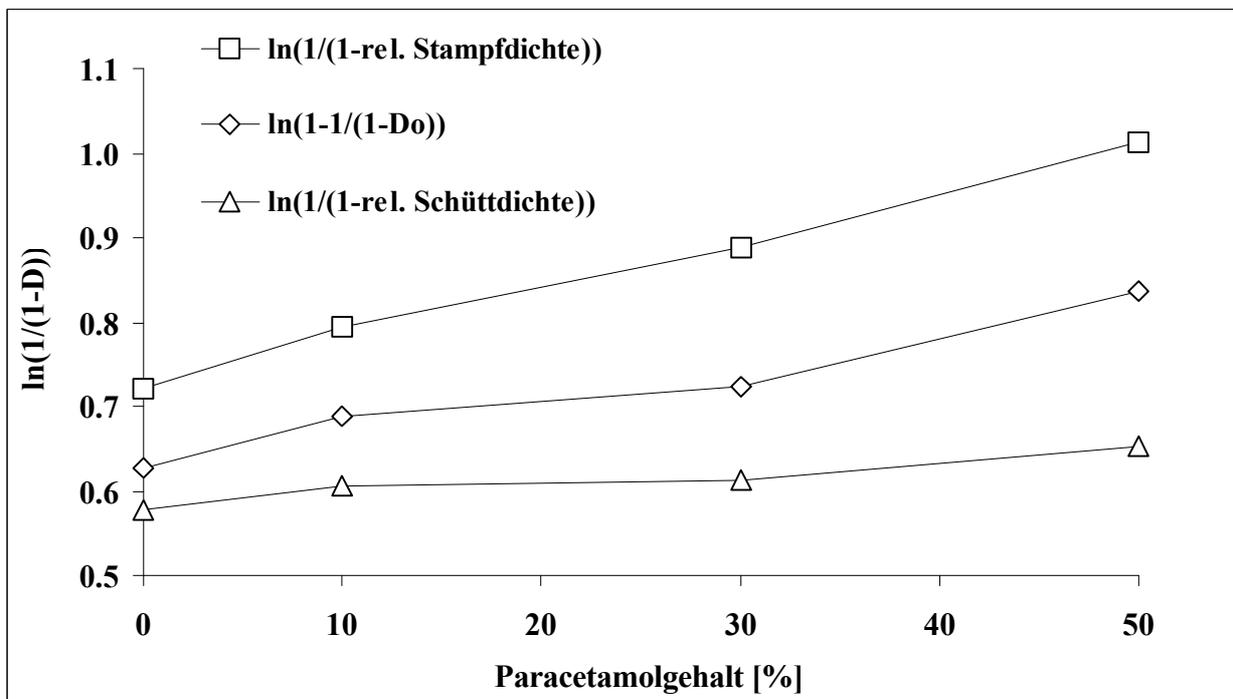


Abb. 67: vergleichende Darstellung der relativen Dichten der Preßmassen mit den relativen Dichten zu Beginn der Verdichtung von Porositäts/Druck-Darstellungen der 2 mm Minitabletten.

4.1.5 Porositätsfunktion nach Heckel (zero pressure) (Anhang Tab. XII)

4.1.5.1 Porositäts/Druck-Darstellungen

In den Abbildungen 68 bis 71 sind die Porositäts/Druck-Darstellungen gezeigt, die aus den Porositäten 24 Stunden nach der Tablettierung entstanden sind, und zwar für gleiche Paracetamolgehalte.

Bei einem Gehalt von 0 % (Abb. 68) sind noch keine signifikanten Unterschiede zu erkennen. Bei 10 % Paracetamolgehalt (Abb. 69) liegen die Grafen für die Minitabletten über denen der 3 mm und 5 mm Tabletten. Dieser Trend wird bei einem Gehalt von 30 % noch deutlicher (Abb. 70). Hier ist auch die Steigung der Grafen für die 3 mm und 5 mm Tabletten deutlich geringer als bei den Minitabletten. Beim höchsten Paracetamolgehalt von 50 % (Abb. 71) liegen die Grafen mit steigendem Durchmesser von 1.5 mm über 2 mm zu den 3 mm Tabletten immer tiefer. Der Graf für die 5 mm Tabletten liegt auf Höhe der 3 mm Tabletten, wobei die Steigung bei hohen Drücken jedoch deutlich am geringsten ist. Es zeigt sich also, daß mit kleiner werdendem Durchmesser bei gleichen Drücken eine höhere bleibende Verdichtung erreicht wird.

In den Abbildungen 72 bis 75 sind die gleichen Daten erneut dargestellt, nun aber mit gleichen Durchmessern für verschiedene Paracetamolgehalte.

Bei den 5 mm Tabletten (Abb. 72) erkennt man eine deutliche Reihung der Grafen. Mit steigendem Paracetamolgehalt liegen die Grafen niedriger, und die Steigung nimmt ab. Gleiches gilt für die 3 mm Tabletten (Abb. 73).

Bei den Minitabletten (Abb. 74 und 75) sind diese Unterschiede nicht mehr zu erkennen, wobei bei den 2 mm Minitabletten (Abb. 74) der Graf für den 50 % Paracetamolgehalt bei hohen Drücken etwas abfällt.

Es wird insgesamt deutlich, daß die Unterschiede in den Preßmassen bei kleiner werdendem Tablettendurchmesser immer weniger zu Tage treten.

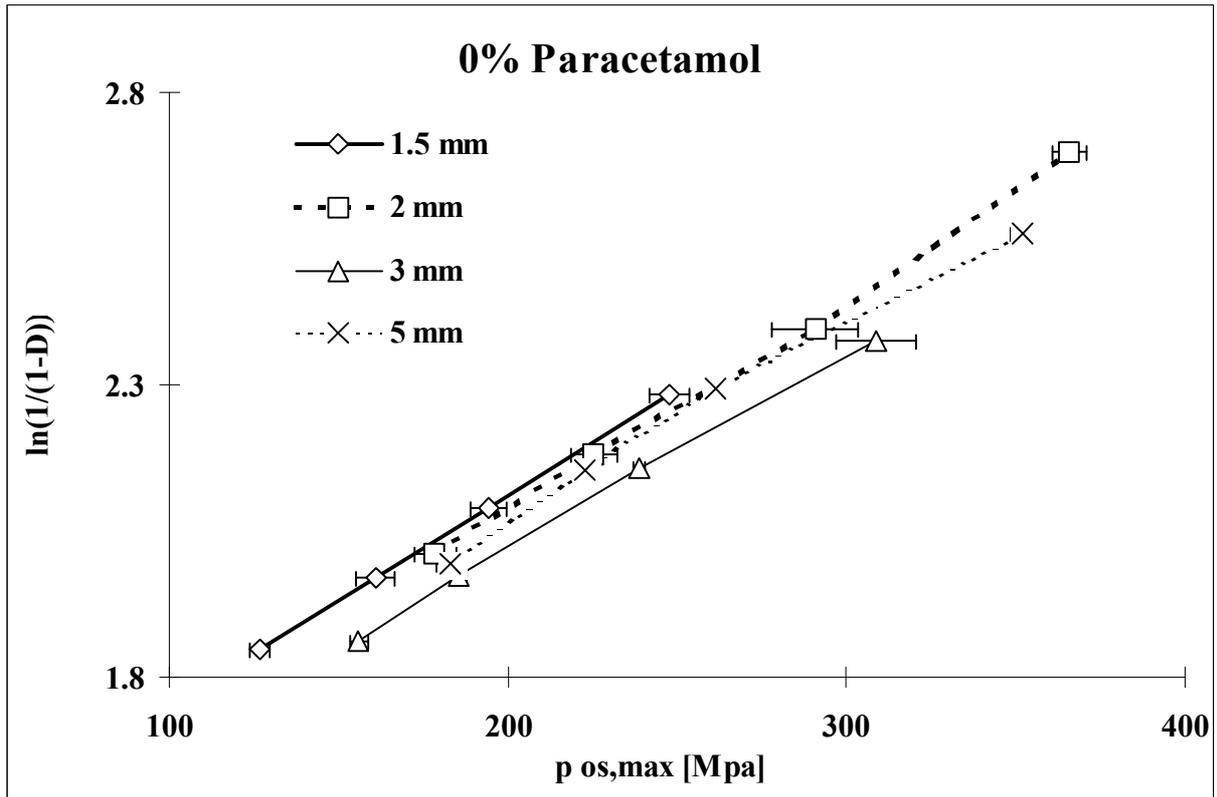


Abb. 68: Darstellung der Porositätsdaten nach 24 Stunden in Abhängigkeit vom maximalen Oberstempeldruck, $p_{rel,max}$, nach Heckel. 0 % Paracetamol ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Durchmesser.

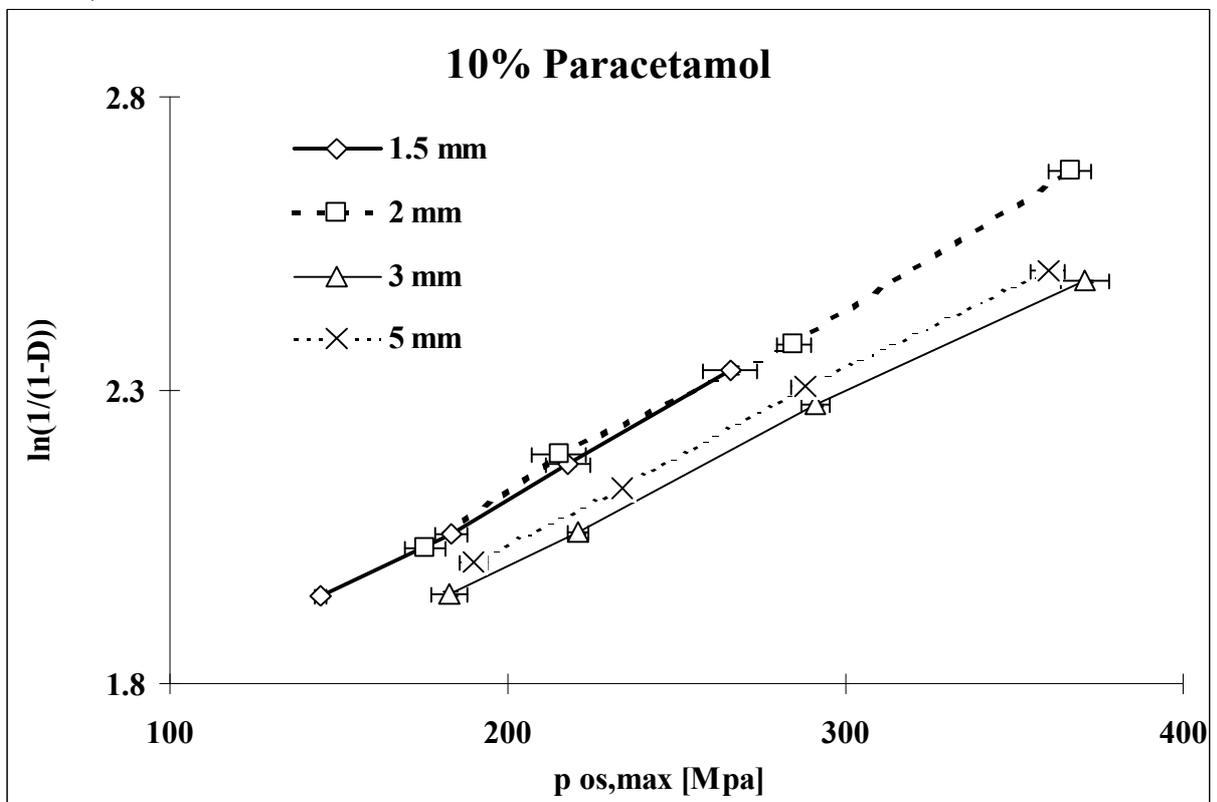


Abb. 69: Darstellung der Porositätsdaten nach 24 Stunden in Abhängigkeit vom maximalen Oberstempeldruck, $p_{rel,max}$, nach Heckel. 10 % Paracetamol ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Durchmesser.

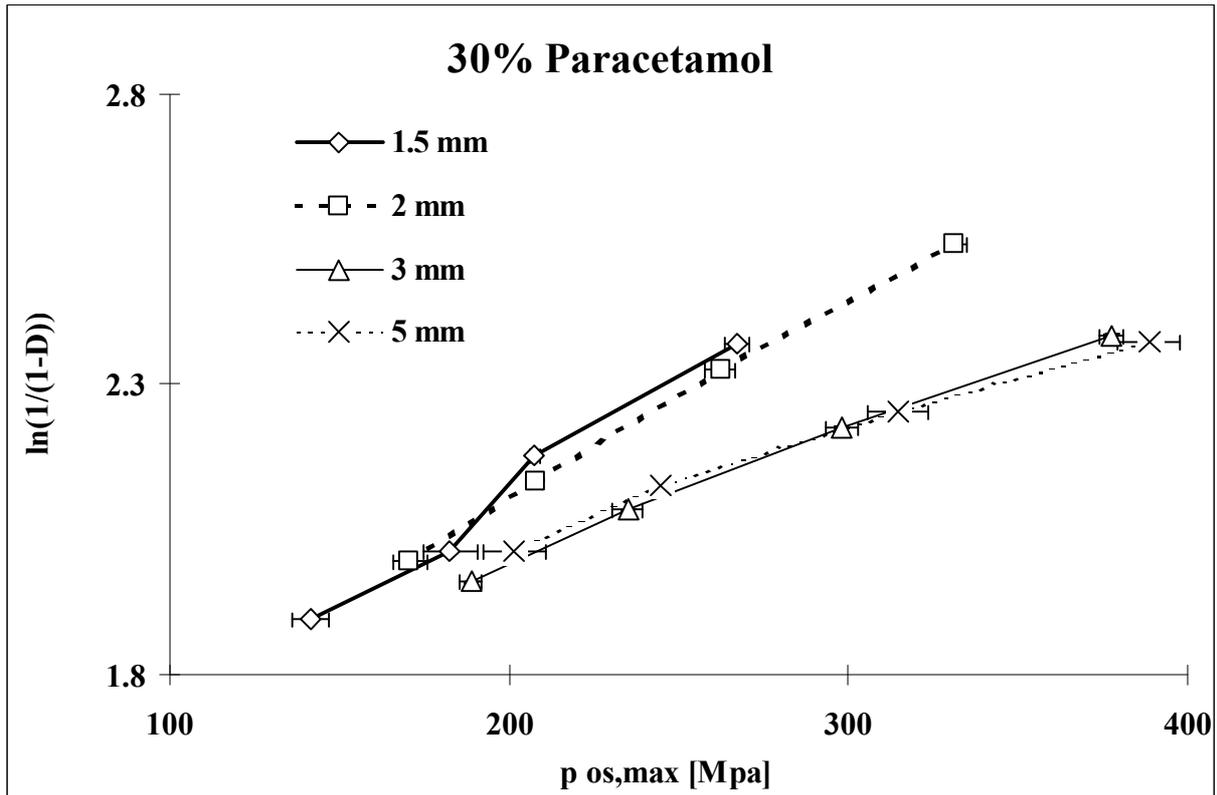


Abb. 70: Darstellung der Porositätsdaten nach 24 Stunden in Abhängigkeit vom maximalen Oberstempeldruck, $p_{rel,max}$, nach Heckel. 30 % Paracetamol ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Durchmesser.

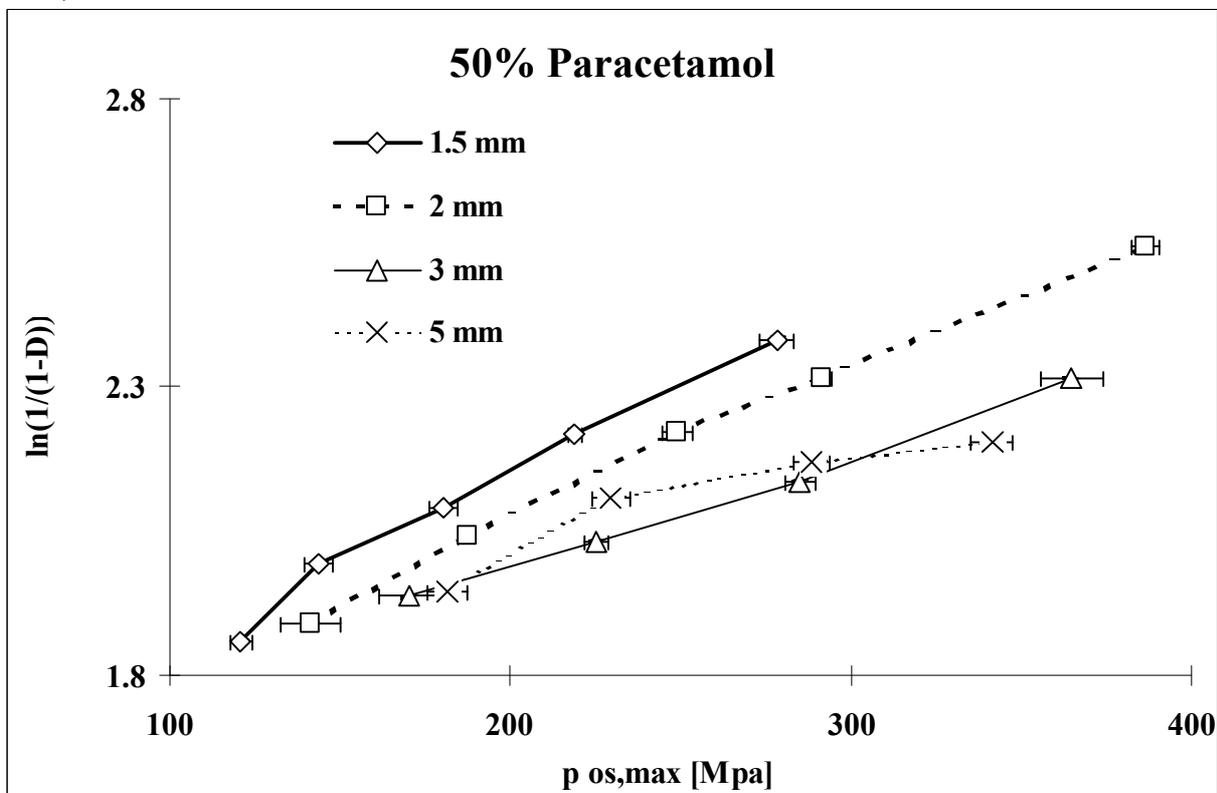


Abb. 71: Darstellung der Porositätsdaten nach 24 Stunden in Abhängigkeit vom maximalen Oberstempeldruck, $p_{os,max}$, nach Heckel. 50 % Paracetamol ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Durchmesser.

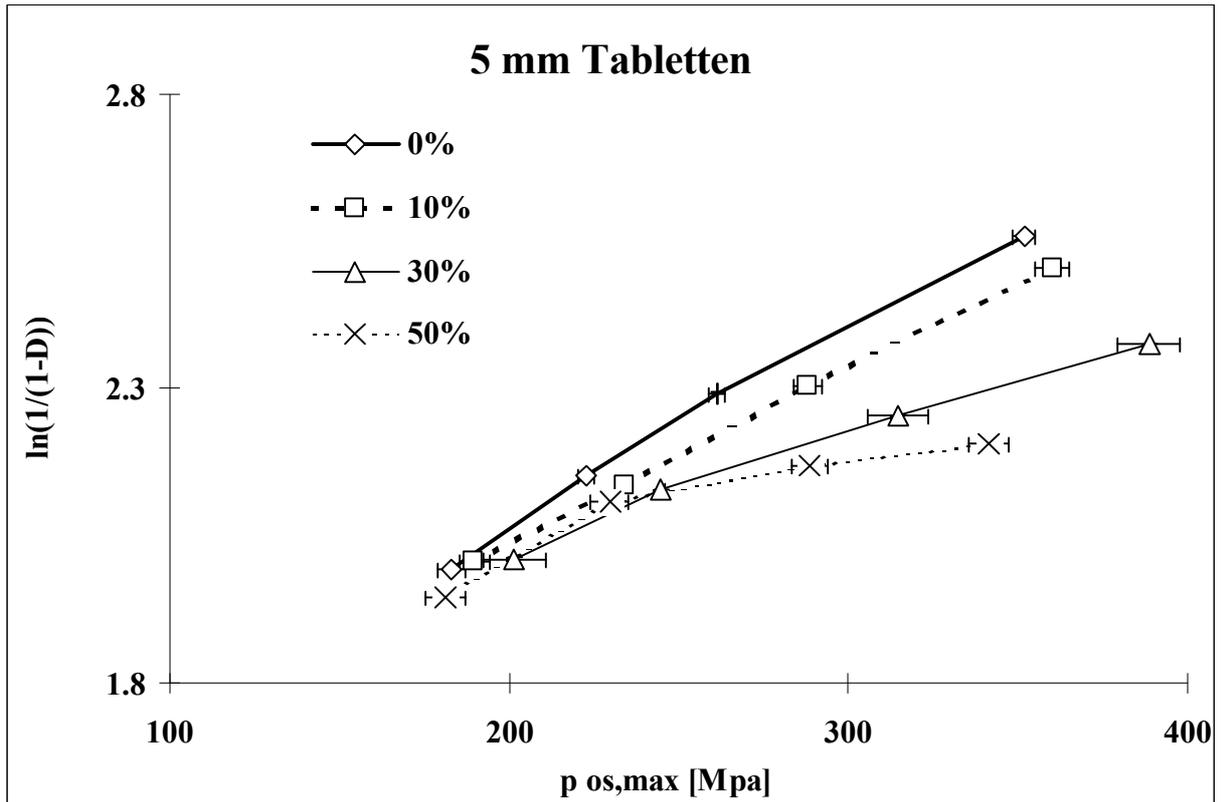


Abb. 72: Darstellung der Porositätsdaten nach 24 Stunden in Abhängigkeit vom $p_{os,max}$, nach Heckel. 5 mm Tabletten ($\pm n = 5$) für verschiedene Paracetamolgehalte.

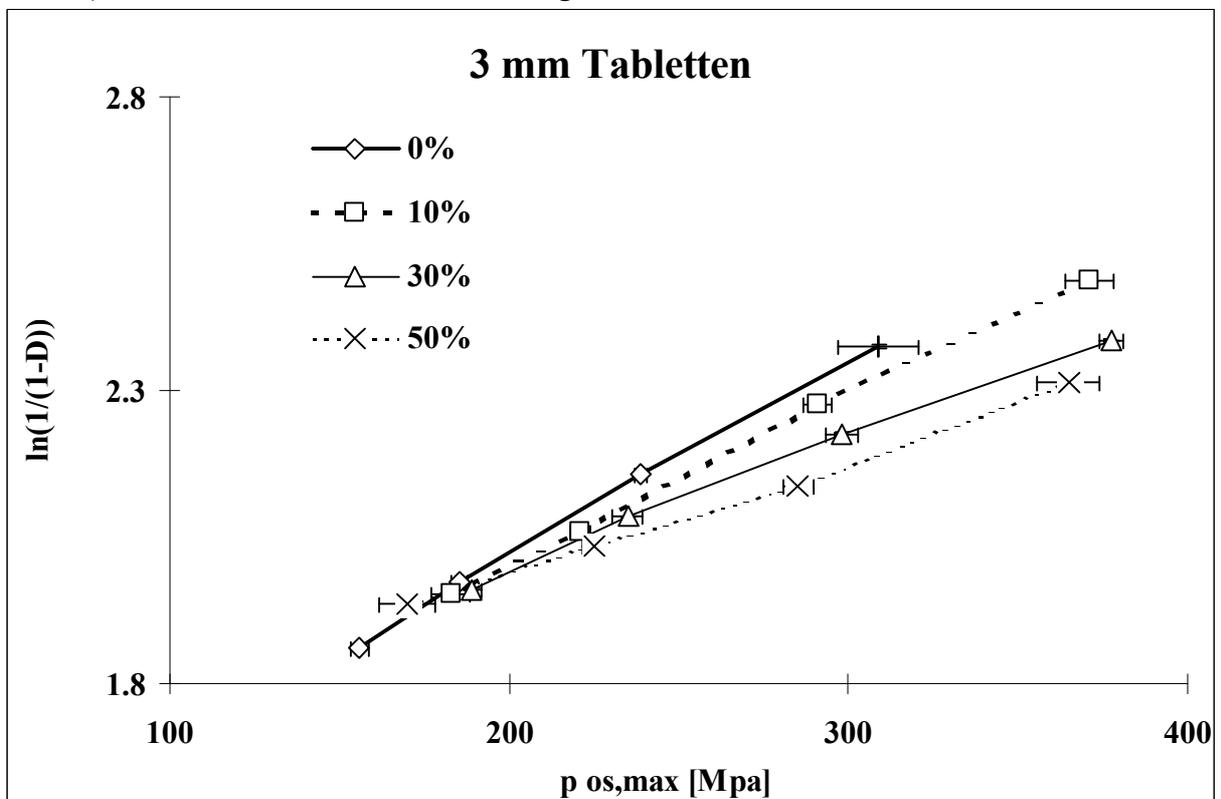


Abb. 73: Darstellung der Porositätsdaten nach 24 Stunden in Abhängigkeit vom $p_{os,max}$, nach Heckel. 3 mm Tabletten ($\pm n = 5$) für verschiedene Paracetamolgehalte.

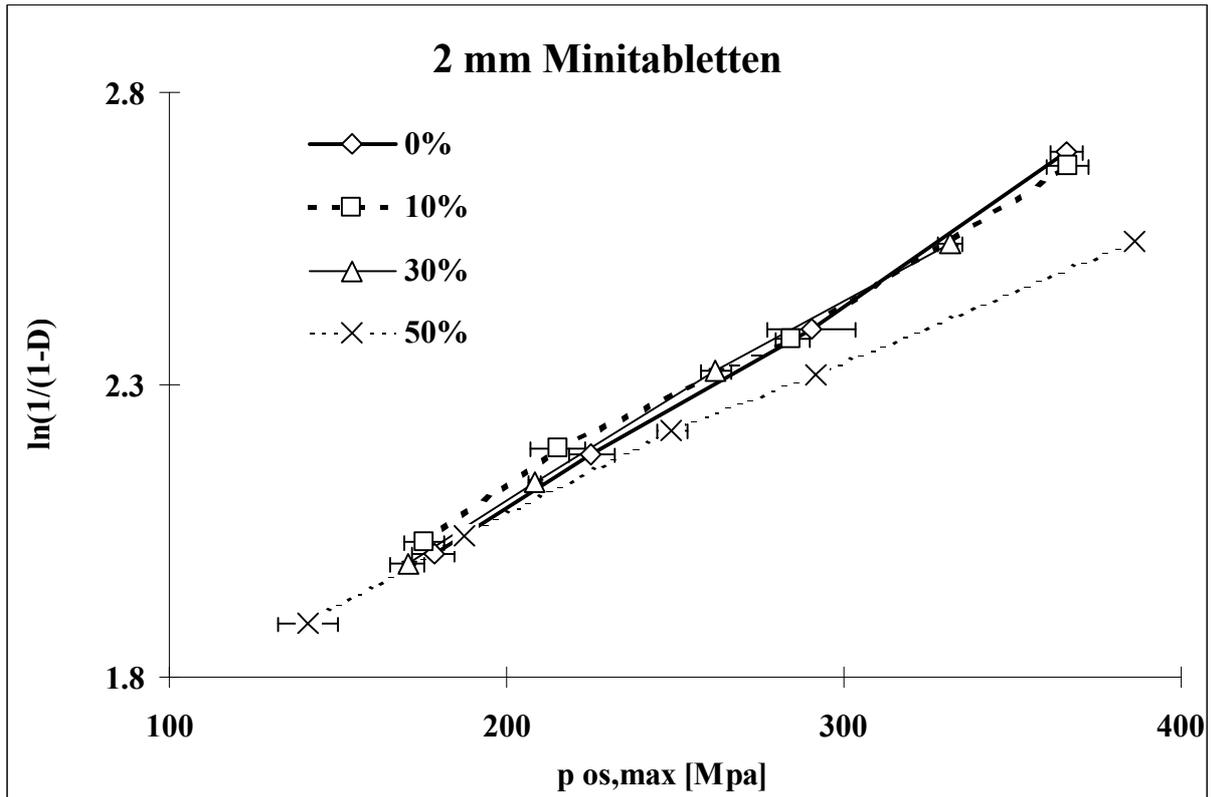


Abb. 74: Darstellung der Porositätsdaten nach 24 Stunden in Abhängigkeit vom maximalen Oberstempeldruck, $p_{os,max}$, nach Heckel. 2 mm Minitabletten ($\xi \pm s$,

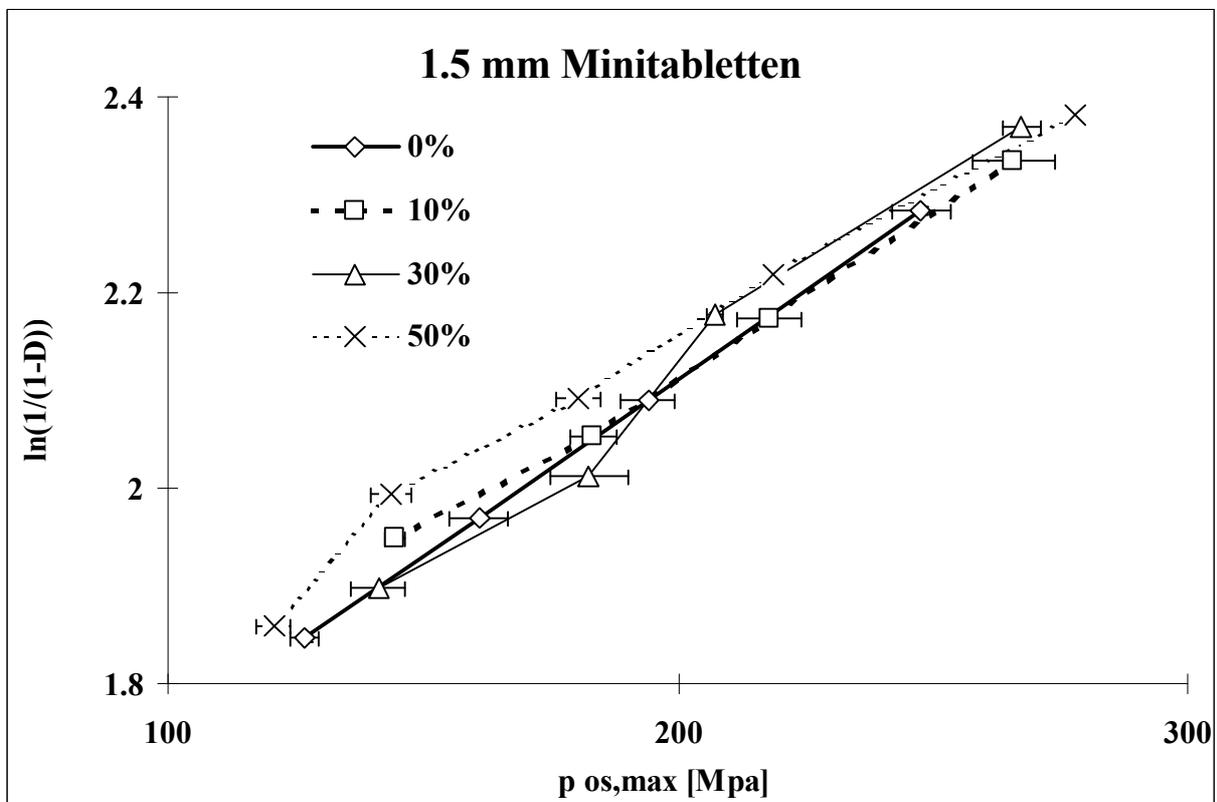


Abb. 75: Darstellung der Porositätsdaten nach 24 Stunden in Abhängigkeit vom maximalen Oberstempeldruck, $p_{os,max}$, nach Heckel. 1.5 mm Minitabletten ($\xi \pm s$,

4.1.5.2 Steigung des linearen Teils, K_H

In der Abbildung 76 sind die aus den "zero pressure" Porositäts/Druck-Darstellungen durch lineare Regression ermittelten Steigungen gezeigt. Diese K_H -Werte bestätigen die visuellen Eindrücke aus den grafischen Darstellungen. Die K_H -Werte, und damit die Widerstände gegen die Verdichtung, nehmen sowohl mit steigendem Durchmesser als auch mit steigendem Paracetamolgehalt ab. Dabei werden die Unterschiede mit kleiner werdendem Durchmesser geringer.

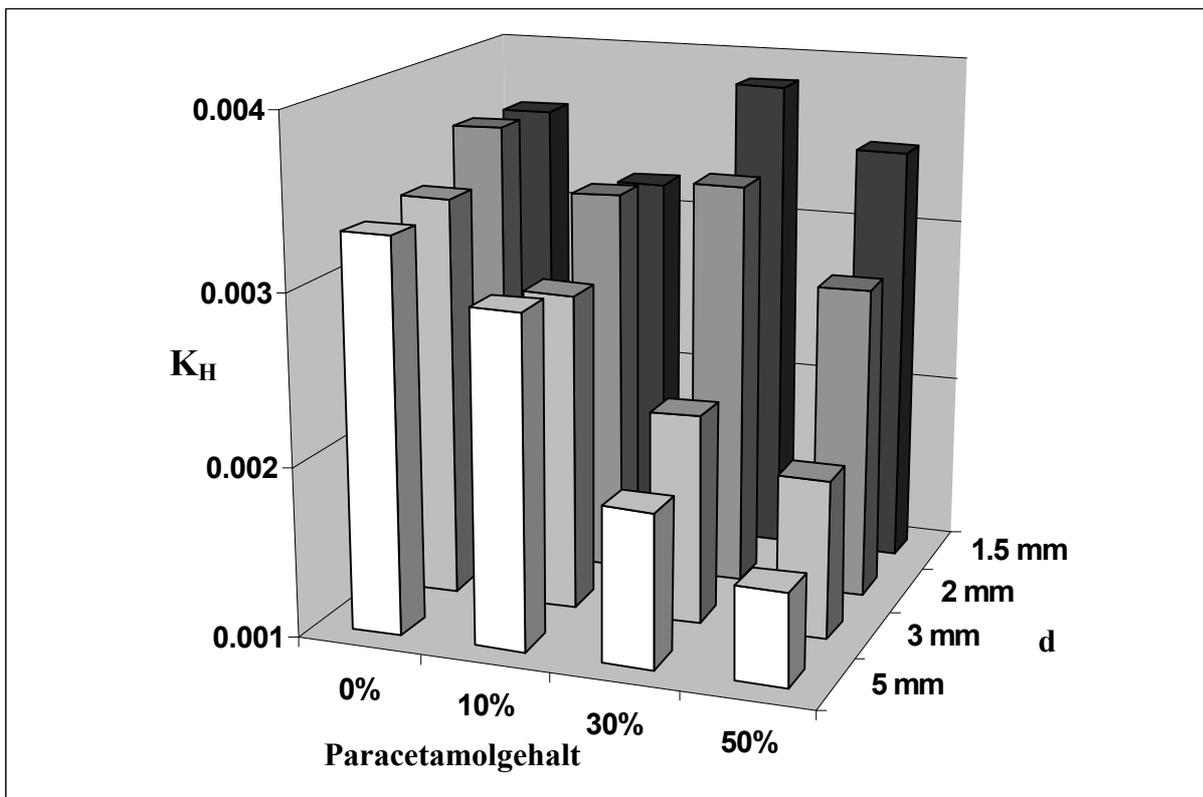
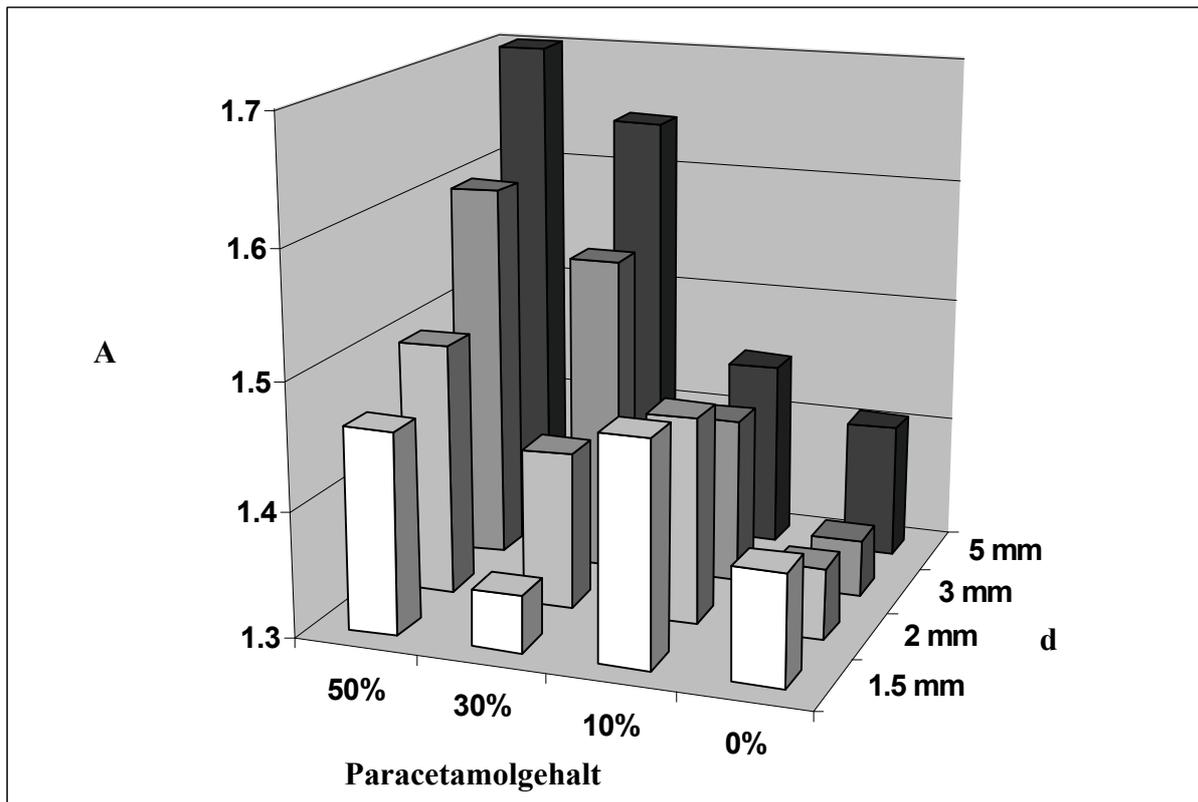


Abb. 76: Steigungen der Regressionsgeraden, K_H , der Porositäts/Druck-Darstellungen der Porositätsdaten nach 24 Stunden in Abhängigkeit vom Paracetamolgehalt und dem Tablettendurchmesser, d .

In der Abbildung 77 sind die Ordinatenschnittpunkte der Regressionsgeraden
 Diese steigen mit größer werdendem Durchmesser und steigendem
 geringer als bei den größeren Tabletten.



Porositäts/Druck-Darstellungen der Porositätsdaten nach 24 Stunden in

4.1.6 Parameter β und γ der modifizierten Weibullfunktion

4.1.6.1 Anwendbarkeit der Parameter

Bevor Vergleiche zwischen den Weibullparametern für die verschiedenen Tablettengrößen angestellt werden können, stellt sich die Frage, ob sich nicht schon durch die Geometrie der Exzentertablettiermaschine Unterschiede ergeben. Die Weibullfunktion wird an die Druck/Zeit-Kurve angepaßt, und deren Form hängt von den Verformungseigenschaften der Preßmasse und natürlich vom Oberstempelweg ab.

In Abb. 78 ist der gemessene Weg des Oberstempels eines Leerlaufes ohne Preßmasse für 3 mm Stempel und für 1.5 mm Stempel innerhalb der Matrize, d.h. vom Eintauchpunkt bis zum Verlassen der Matrize, dargestellt.

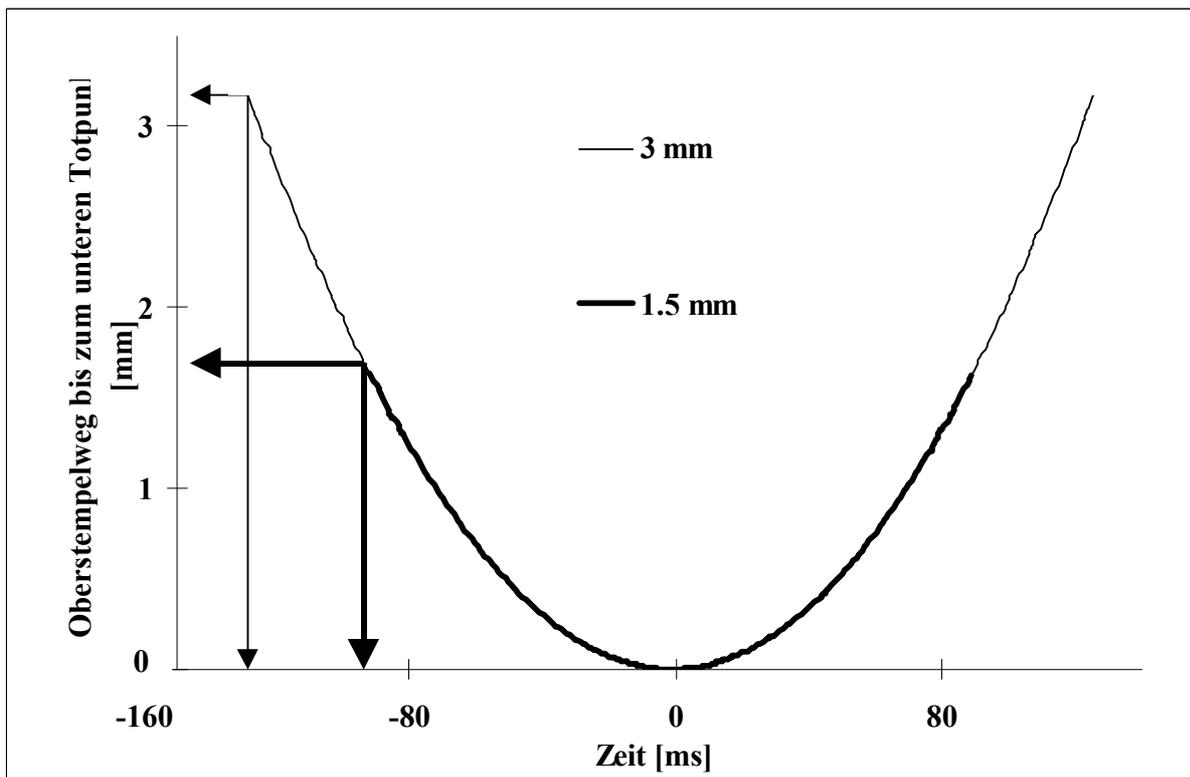


Abb. 78: gemessener Oberstempelweg innerhalb der Matrize bei einem Leerlauf für 1.5 mm und 3 mm Stempel. Eintauchpunkte und -zeiten durch Pfeile markiert.

Der Weg des Oberstempels bleibt gleich, jedoch taucht er bei den 1.5 mm Stempeln erst später in die Matrize ein. Zu diesem Zeitpunkt ist die Geschwindigkeit bereits geringer als beim Eintauchen der 3 mm Stempel.

Die Gesamtkontaktzeit wäre bei einer vorhandenen Preßmasse bei den 1.5 mm Stempeln kürzer.

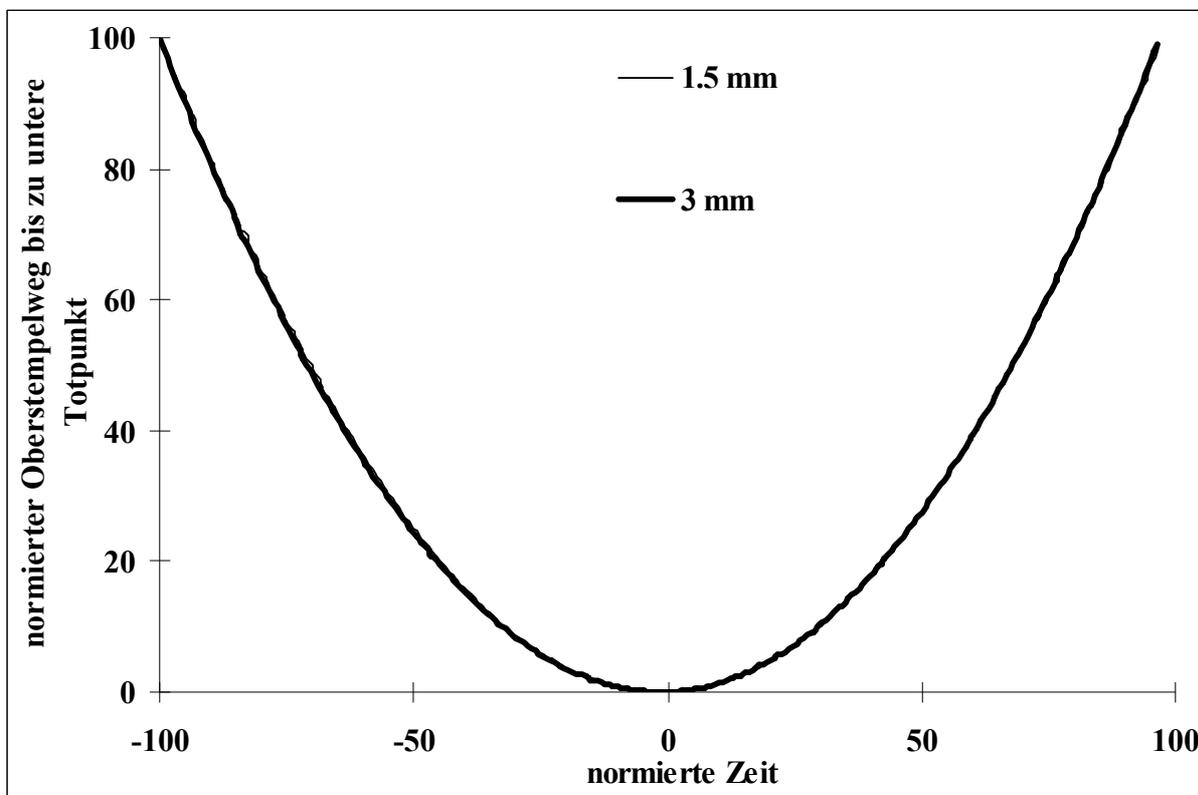
Werte nicht mit einbezogen. Der gemessene Druck ist aber eine direkte Folge der Verdichtung, und damit des Oberstempelweges. Für die Druckentstehung ist

relative Weg im Verhältnis zum Gesamtweg, d.h. der Grad der Verdichtung. Da bei den durchgeführten Tablettierungen Tabletten gleicher Geometrie zu

das Verhältnis von Fülltiefe zu Tablettenhöhe bei den verschiedenen Stempeldurchmessern, wenn man Abweichungen durch unterschiedliche

Wegcharakteristik des Oberstempels ist daher eine Normierung auf den Gesamtweg nützlich.

die Zeit-Werte normiert werden, bietet sich in diesem Fall auch eine Normierung der Zeit-Werte an.



der Matrize bei einem Leerlauf für 1.5 mm und 3 mm Stempel.

In Abb. 79 sind die auf Gesamtzeit und Gesamtweg des Oberstempels in der Matrize normierten Daten der Abb. 78 dargestellt.

Die Kurven für die 1.5 mm und 3 mm Stempel liegen aufeinander, d.h. es läßt sich unter der Voraussetzung, daß die geometrischen Verhältnisse gleich sind, kein signifikanter Unterschied in der Wegcharakteristik für die verschiedenen Stempelgrößen erkennen. Somit sind auch keine Unterschiede in den Weibullparametern aufgrund der Exzentergeometrie zu erwarten.

Da die Stempel während der Verdichtung gestaucht werden, ist der tatsächliche Abstand zwischen den Stempelflächen immer größer als der gemessene Abstand einer Leerlaufmessung. Dieser Tatsache wurde durch die Bestimmung von Stauchungsfaktoren Rechnung getragen. Die für die Bestimmung der Weibullparameter verwendeten Wegdaten wurden dementsprechend korrigiert. Da diese Stauchungsfaktoren für die unterschiedlichen Stempelsätze aber unterschiedlich groß sind, und sich diese zudem aus der Stauchung der Stempel und der Stauchung des Unterstempelhalters zusammensetzen, muß davon ausgegangen werden, daß sich der tatsächliche Wegverlauf bei der Tablettierung mit unterschiedlichen Stempelsätzen ändert.

Außerdem wird der Oberstempel in Abhängigkeit von den auftretenden Kräften in der Abwärtsbewegung abgebremst und in Abhängigkeit von den auftretenden Rückdehnungskräften in der Aufwärtsbewegung beschleunigt. Dies hat auch eine Änderung des Wegverlaufes zu Folge. Da die wirkenden Kräfte mit steigendem Stempeldurchmesser zunehmen, wenn gleiche Drücke an den Stempelflächen erzeugt werden, sind diese Änderungen in der Geschwindigkeit von den verwendeten Stempelsätzen abhängig.

Das Ausmaß dieser Faktoren auf den Wegverlauf läßt sich nur schwer einschätzen, da sie kraftabhängig sind. Der Kraftverlauf während des Tablettierverlaufes ist aber die Größe, die mit Hilfe der Weibullparameter beschrieben werden soll. Kraftverlauf und Wegverlauf beeinflussen sich wechselseitig, und keiner der beiden Verläufe kann konstant gehalten werden.

Somit sind direkte Vergleiche zwischen verschiedenen Stempelsätzen mit Hilfe von Weibullparametern nur eingeschränkt möglich, indem die Änderungen im Verhalten verschiedener Preßmassen bei der Tablettierung mit einem Stempelsatz mit dem Verhalten bei der Tablettierung mit den anderen Stempelsätzen verglichen werden. Direkte Vergleiche zwischen den absoluten

Werten von Weibullparametern zwischen Stempelsätzen verschiedener Größen sind nur nach genauer Bewertung der oben genannten Faktoren möglich.

Weitere Faktoren, welche die Weibullparameter beeinflussen, aber Ausdruck des veränderten Verdichtungs Vorganges bei unterschiedlichem Stempeldurchmesser und damit erwünscht sind, stellen Geschwindigkeit und Zeitraum der Verdichtung dar.

Durch die veränderte Tablettengröße bei gleichbleibender Hubzahl der Exzentertablettiermaschine kommt es bei kleiner werdendem Durchmesser zu einer kürzeren Kontaktzeit, d.h. die gesamte Verdichtung muß in kürzerer Zeit durchgeführt werden, was bei gleichen Tablettengrößen nur durch eine Erhöhung der Tablettiergeschwindigkeit erreicht wird. In diesem Fall nimmt jedoch die Geschwindigkeit des Oberstempels aufgrund des kürzeren Weges und der Exzentergeometrie mit kleiner werdendem Durchmesser ab.

Diese Unterschiede sollten sich in den Weibullparametern bemerkbar machen.

4.1.6.2 β / γ Diagramme (Anhang Tab. XIII und XIV)

Die Ergebnisse der Anpassung der modifizierten Weibullfunktion an die Druck/Zeit-Kurven zeigen die Abb. 80 - 83 anhand von β/γ -Diagrammen bei steigendem Verdichtungsgrad für die verschiedenen Paracetamolgehalte.

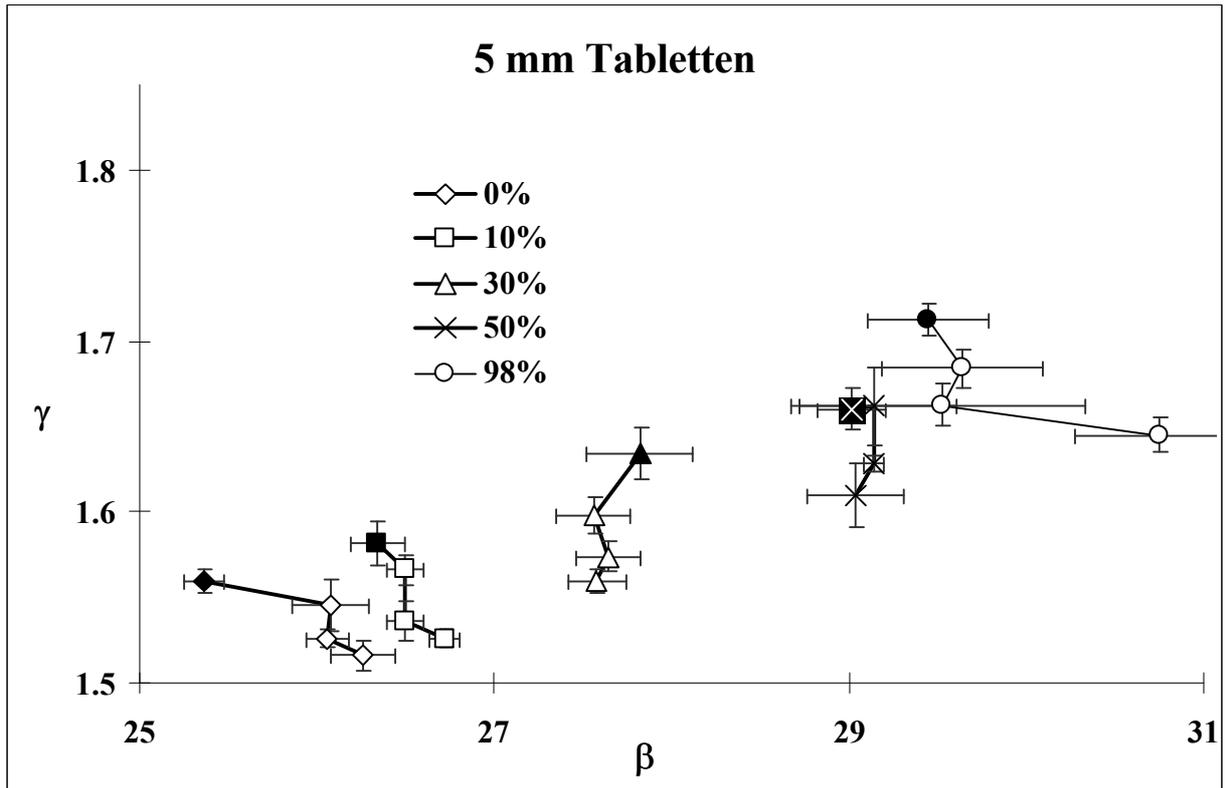
Allgemein nehmen die γ -Werte mit steigendem Verdichtungsgrad zu.

Bei den 5 mm Tabletten (Abb. 80) lassen sich die verschiedenen Paracetamolkonzentrationen klar differenzieren. Mit steigender Paracetamolkonzentration wandern die Grafen von links unten nach rechts oben, das Verdichtungsverhalten wandelt sich also von eher spröde/plastisch zu elastisch. Dies ist aufgrund des Verformungsverhaltens des Paracetamols auch zu erwarten. Bei den 3 mm Tabletten (Abb. 81) läßt sich diese Differenzierung ebenso nachvollziehen, wobei die Unterschiede zwischen 10 und 30 % geringer werden, bzw. sogar teilweise nicht mehr zu erkennen sind. Ein ähnliches Bild ist bei den 2 mm Minitabletten (Abb. 82) zu erkennen. Die Reihung nach Paracetamolkonzentration ist noch offensichtlich, jedoch sind die Grafen schon so nahe aneinander, daß sich die Standardabweichungen zum Teil überlappen.

Bei den 1.5 mm Minitabletten (Abb. 83) läßt sich nunmehr kein signifikanter Unterschied zwischen 0 % und 10 % sowie zwischen 30 % und 50 % Paracetamolgehalt erkennen.

Bei kleiner werdendem Durchmesser scheint der Einfluß des Paracetamols auf den Druckverlauf während der Verdichtung geringer zu werden.

Weiterhin sollten bei der Charakterisierung von Preßmassen mit Hilfe von Weibullparametern eher große Stempelformate Verwendung finden.



ξ s, n = 5) für verschiedene Paracetamolgehalte.

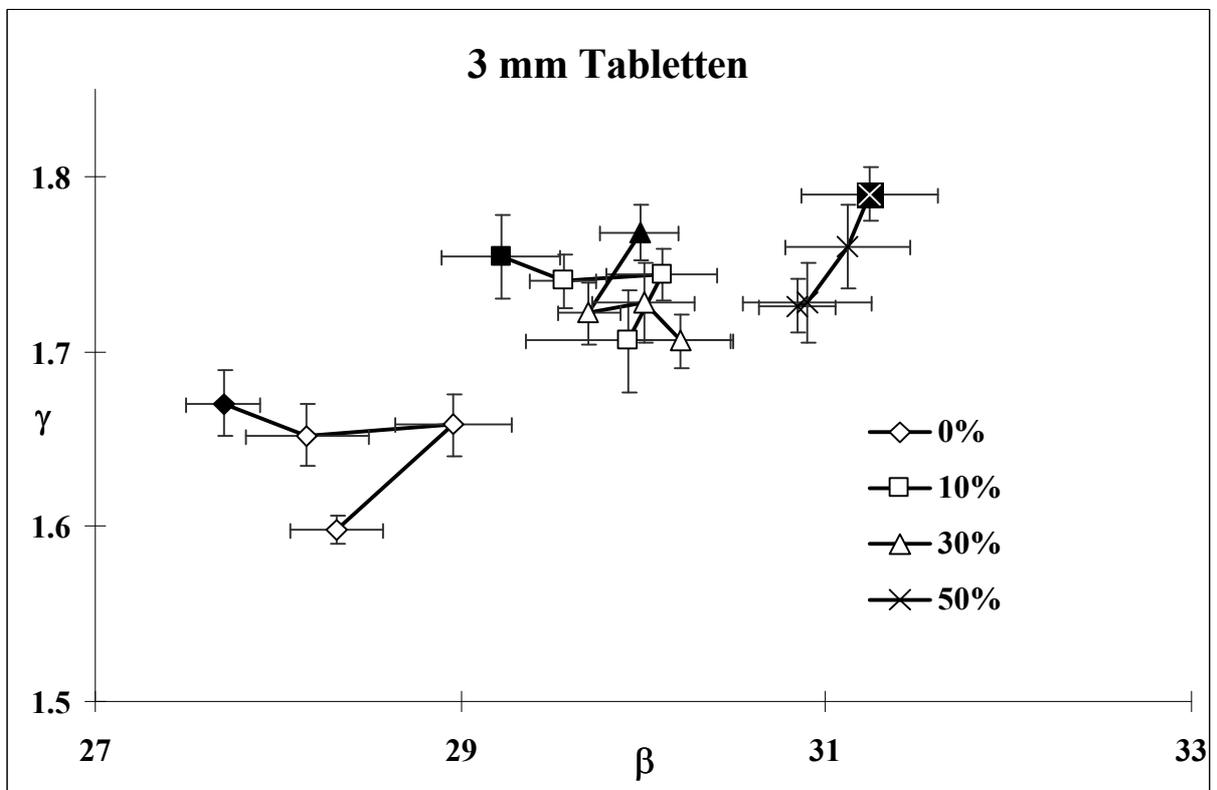


Abb. 81: β / γ
höchster Verdichtungsgrad schwarz unterlegt.
3 mm Tabletten (\pm)

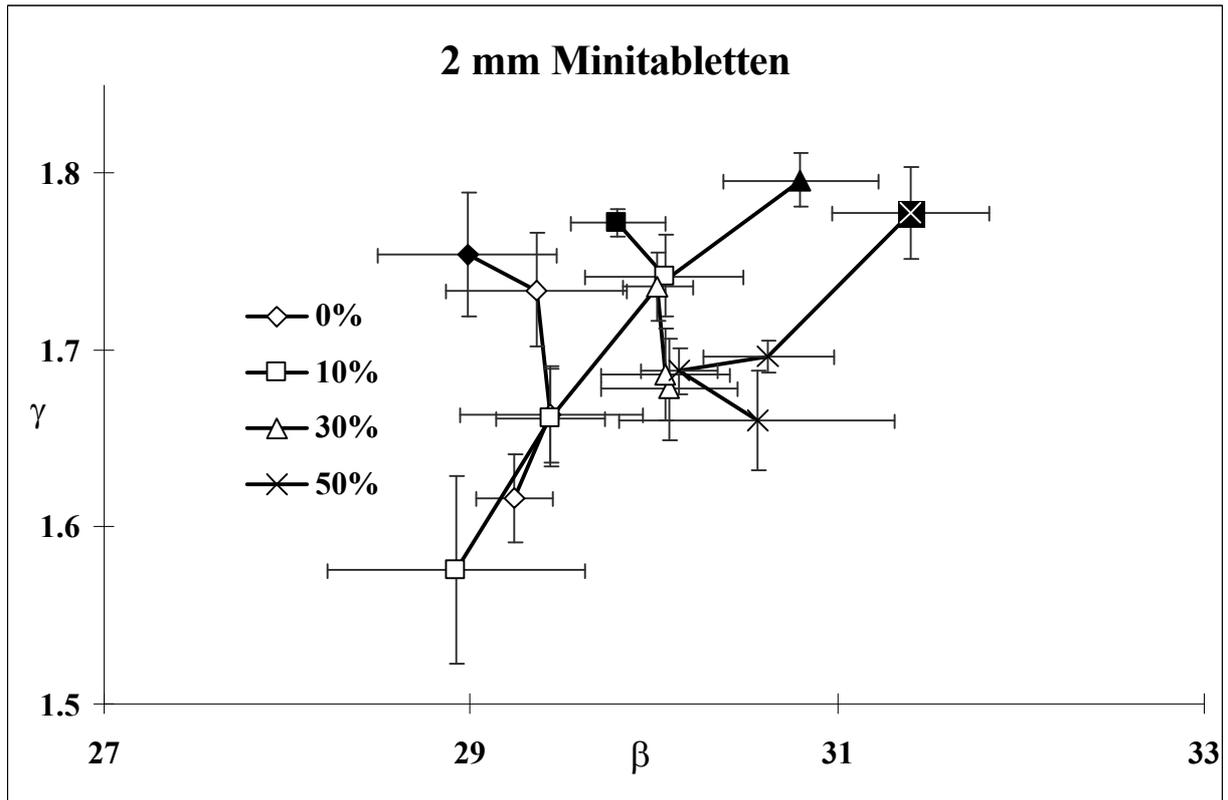
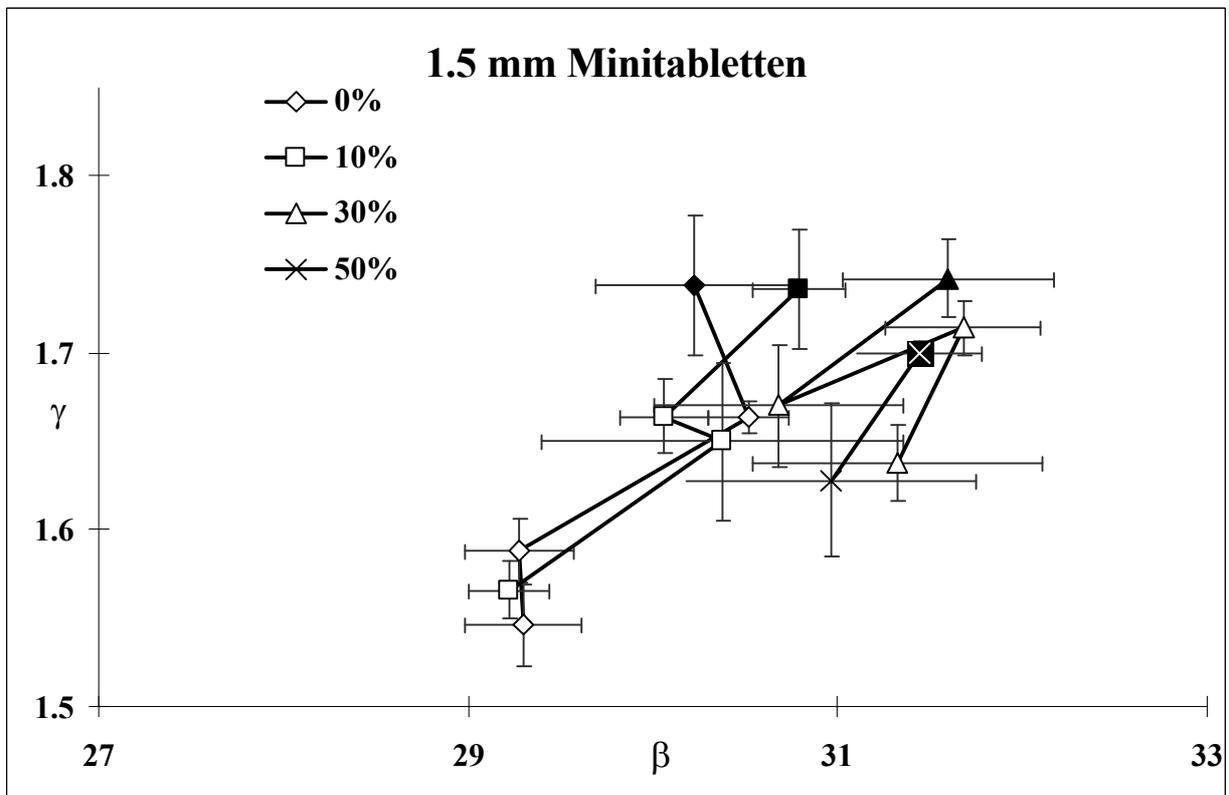


Abb. 82: β - γ - Diagramme bei verschiedenen maximalen Verdichtungsgraden,

2 mm Minitabletten ($\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Paracetamolgehalte.



β / γ - Diagramme bei verschiedenen maximalen Verdichtungsgraden, höchster Verdichtungsgrad schwarz unterlegt.

$\xi \pm s$, $n = 5$) für verschiedene Paracetamolgehalte.

4.1.7 Zusammenfassung und Diskussion der Tablettierdaten

4.1.7.1 Einfluß des Paracetamolgehaltes

Paracetamol zeigt bekanntlich ein elastischeres Verhalten als Laktose (3.1), wobei bei beiden die Fragmentation der vorherrschende Verformungsmechanismus ist (3.1). Dies kommt in den β/γ -Diagrammen (4.1.6.2) zum Ausdruck. Beide Parameter steigen mit wachsendem Paracetamolgehalt an. Auch ist bei gleichem Druck eine höhere bleibende Verdichtung bei geringerem Paracetamolgehalt zu erreichen, was in den K_H -Werten der Porositäts/Druck-Darstellungen nach 24 Stunden (4.1.5.2) zum Ausdruck kommt.

Ferner deuten die Anfangsbereiche der Porositäts/Druck-Darstellungen "at pressure" (4.1.4.1) bzw. die entsprechenden Ordinatenschnittpunkte der Regressionsgeraden (4.1.4.3) auf eine höhere Verdichtung zu Beginn aufgrund des Befüllungsvorganges bei höherem Paracetamolgehalt hin. Dies ist durch die geringere Partikelgröße und die unregelmäßigere Form des Paracetamols zu erklären. Der steigende Anteil an kleinen Paracetamolkristallen kann die Zwischenräume zwischen den größeren, eher runden Pharmatose-Partikeln ausfüllen. Aufgrund der Fragmentation der Partikel hat die Partikelform auf den weiteren Verlauf der Verdichtung wenig Einfluß [133,134].

Die höhere Dichte zu Beginn führt zu einem früheren Druckanstieg bei der Verdichtung und beeinflusst daher auch den Druck/Zeit-Verlauf, der eine symmetrischere Form erhält. Dies bedingt gleichzeitig höhere γ -Werte.

Interessanterweise zeigen die K_H -Werte der "at pressure" Heckel-Daten ein Minimum bei etwa 30 % Paracetamolgehalt (4.1.4.2). Aufgrund von Untersuchungen durch Podczeck und Wenzel [105], die für Paracetamol geringere K_H -Werte fanden als für Laktose, wäre eher mit einer stetigen Abnahme der Werte mit steigendem Paracetamol zu rechnen gewesen. Gleichzeitig ist aber auch die elastische Rückdehnung in diesem Konzentrationsbereich am geringsten (4.1.2).

Wie bereits ausgeführt, setzt sich die bei den "at pressure" Heckel-Daten gemessene Verdichtung aus einem bleibenden Anteil und einem elastischen Anteil zusammen, der nach der Verdichtung wieder teilweise durch elastische Rückdehnung aufgehoben wird. Dies führt unter anderem dazu, daß die K_H -

Werte der "at pressure" Daten höher sind, als die K_H -Werte der "zero pressure" Daten. Das Minimum der K_H -Werte bei einem Paracetamolgehalt von 30 % ist also wahrscheinlich nicht auf den bleibenden Teil der Verdichtung zurückzuführen, sondern auf einen geringeren elastischen Anteil der Verdichtung, der auch in einer geringeren elastischen Rückdehnung zum Ausdruck kommt.

Dieser Zusammenhang macht deutlich, daß bei der Bewertung von "at pressure" Heckel-Daten die elastische Rückdehnung, bzw. auch die Porositäten nach elastischer Rückdehnung Beachtung finden müssen.

Fraglich bleibt aber weiterhin, warum der elastische Anteil bei einem Paracetamolgehalt von etwa 30 % geringer ist als bei einem Paracetamolgehalt von 0 %.

Sheikh Salem et al. [118] fanden für Laktose/Paracetamol-Mischungen eine geringere "stress relaxation" als für die Einzelkomponenten, wobei bei den Einzelkomponenten die Laktose die höhere "stress relaxation" aufwies. Die stress relaxation ist ein Maß für die Fähigkeit, Spannungen durch plastisches Fließen abzubauen. Daher wäre eher eine hohe elastische Rückdehnung aufgrund von nicht abgebauten Verspannungen innerhalb der Tablette für die 30 % Paracetamol Tabletten zu erwarten gewesen.

Die K_H -Werte der "at pressure" Daten fallen mit steigendem maximalem Oberstempeldruck leicht ab. Dies deutet darauf hin, daß die Linearität der Porositäts/Druck-Darstellungen nur eingeschränkt gegeben ist, da diese sonst unabhängig vom Druck sein sollten. Nach Podczek und Wenzel [105] sind Porositäts/Druck-Darstellungen mit einer geringen Linearität typisch für Paracetamol, während Laktose eher lineare Verläufe zeigt. Die hier gefundenen Ergebnisse zeigen jedoch hinsichtlich der Linearität keine wesentlichen Unterschiede zwischen den verschiedenen Paracetamolkonzentrationen.

Ein weiterer Aspekt bei der Bewertung des Paracetamoleinflusses ist die auftretende Reibung. Sowohl R-Werte wie auch die Matrizenwandreibungsarbeit, bezogen auf die Gesamtarbeit bis zum Wegminimum, deuten auf eine verstärkte Reibung bei erhöhtem Paracetamolgehalt hin. Dies läßt sich, wie unter 4.1.3.1 angeführt, auf eine geringere Schmierwirkung des Magnesiumstearates aufgrund der sich ändernden durchschnittlichen Partikelgröße und der stärker ausgeprägten Fragmentation des Paracetamols zurückführen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die bekanntermaßen ungünstigen Eigenschaften des Paracetamols durch die angewendeten Untersuchungsmethoden klar zum Ausdruck kommen.

4.1.7.2 Einfluß der Tablettengröße

Sowohl die Daten der β/γ -Diagramme (4.1.6.2) als auch die "zero pressure" Heckel-Daten (4.1.5.2) weisen auf einen geringeren Einfluß des Paracetamols auf das Verdichtungsverhalten bei geringerem Durchmesser hin. Der Abstand zwischen den Grafen für die verschiedenen Paracetamolgehalte ist in beiden Fällen bei kleinerer Tablettengröße geringer. Da der Einfluß des Paracetamols in der Regel negativ ist, deutet dies auf günstigere Eigenschaften der Minitabletten hin.

Weiterhin zeigen sowohl die Daten des maximalen Oberstempeldruckes (4.1.1), als auch die "at pressure" Heckel-Daten, daß der Widerstand gegen die Verdichtung mit steigender Tablettengröße zunimmt. Demnach lassen sich Preßmassen leichter zu Minitabletten als zu Tabletten üblicher Größe verpressen. Die Daten zum Verdichtungsgrad nach 24 Stunden im Verhältnis zum maximalen Oberstempeldruck (4.1.1.2), wie auch die "zero pressure" Heckel-Daten (4.1.5.2) zeigen, daß dies vor allem bei hohem Paracetamolgehalt auch zu einer höheren bleibenden Verdichtung bei kleinerem Durchmesser führt. Die Form der Porositäts/Druck-Darstellungen (4.1.4.1.) deutet auf eine Erhöhung der Plastizität bei kleiner werdendem Durchmesser hin.

Die Ordinatenabschnitte der Heckelgeraden (4.1.4.3, 4.1.5.3) weisen in Kombination mit der Betrachtung der Anfangsbereiche der "at pressure" Porositäts/Druck-Darstellungen (4.1.4.3) auf einen hohen Grad von Neuordnung der Partikel zu Beginn der Verdichtung bei größerem Tablettendurchmesser hin. Nach York [138] weisen kleinere Partikel in der Regel eine höhere Neuordnung auf als größere. In diesem Fall bleibt die Partikelgröße zwar gleich, jedoch ist der zur Verfügung stehende Raum größer. Außerdem wird die Neuordnung bei größerem Durchmesser weniger durch die Matrizenwand behindert, denn Untersuchungen durch Sixsmith und McClusky [120] zeigten eine geringere Partikelbewegung am Rand als im Zentrum von Tabletten. Eine vermehrte Neuordnung ermöglicht das Auftreten von Anisotropie und erhöht damit die Deckelneigung.

Rückdehnung für kleiner werdende Tablettendurchmesser auf. Dies spricht für einen höheren Anteil an elastischer Verformung bei kleinerer Tablettengröße.

kleinerem Durchmesser und gleichem Druck verantwortlich gemacht werden, der sich wiederum in einer höheren elastischen Rückdehnung bemerkbar macht.

Werte bei den "at pressure" Daten stärker ausgeprägt sind als in den "zero pressure" Daten. Auch zeigen die relativen Verdichtungsgrade während der

Stunden. Es ist verständlich, daß ein Teil der stärkeren Verdichtung bei den kleineren Tabletten durch elastische Verformung zustande kommt. Da die

die elastische Rückdehnung.

Gerade die Ergebnisse, die auf den Porositäten bzw. Verdichtungsgraden nach

Verdichtung erreicht wurde, insbesondere bei hohen Paracetamolgehalten. Somit ist gezeigt, daß die zusätzliche Verdichtung bei gleichem

Diese sollte zu einer höheren Kontaktfläche, und damit auch zu einer höheren Festigkeit der Minitabletten, speziell bei einem hohen Paracetamolgehalt führen.

der Minitabletten bei gleichem Oberstempeldruck zustande kommt. Dazu ist es jedoch sinnvoll, auch die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen zu den

Ein weiterer wichtiger Aspekt in diesem Zusammenhang ist die auftretende Reibung. Hierbei zeigen die Ergebnisse ein uneinheitliches Bild. Sowohl die R-

die Gesamtarbeit bis zum Wegminimum, deuten bei einem Paracetamolgehalt von 0 % - 30 % auf eine höhere Reibung für die 1.5 mm und 5 mm Tabletten

steigende Reibung für kleinere Tablettengrößen. Bezieht man die Matrizenwandreibungsarbeit jedoch auf die Tablettenmasse oder die Stegfläche,

auf.

Man kann jedoch davon ausgehen, daß sich der wesentliche Teil der Reibung an der Matrizenwand abspielt. Bei kleinerem Durchmesser wird die äußere Oberfläche der Tablette im Verhältnis zum Volumen kleiner. Somit ist der relative Anteil an Material in unmittelbarer Nähe zur Matrizenwand bei Minitabletten höher. Daher werden Reibungseinflüsse bei Minitabletten eine größere Rolle spielen als bei größeren Tabletten.

Die Ergebnisse der Tablettierdaten zeigen in der Zusammenschau Vorteile für die Minitabletten auf. Die Untersuchungen zu den Tabletteneigenschaften können nun Aufschluß darüber geben, ob sich diese Vorteile auch in der Qualität der Tabletten widerspiegeln.

4.2 Mechanische Tabletteneigenschaften

4.2.1 Relative tensile strength und Deckelneigung

4.2.2.1 Relative tensile strength

Wie unter 2.4 ausgeführt, ist eine Gleichung zur Berechnung der tensile strength [104] von gewölbten Tabletten bekannt (Gl. 9).

$$\sigma_t = \frac{10 * F}{\pi * d^2 * v} \quad (9)$$

σ_t = maximum tensile stress in einer gewölbten Tablette

F = Druckfestigkeit [N]

d = Durchmesser der Tablette

v = Vergleichsfaktor

Benötigt wird demnach der Vergleichsfaktor v, der von den geometrischen Verhältnissen der Tabletten abhängt (Gl. 10).

$$v = 2.84 \frac{t}{d} - 0.126 \frac{t}{s} + 3.15 \frac{s}{d} + 0.01 \quad (10)$$

t = Gesamthöhe,

d = Durchmesser,

s = Steghöhe

Die Zahlenwerte der Gleichung 10 gelten jedoch nur für Tabletten mit einem Verhältnis von Steghöhe zu Durchmesser zwischen 0.06 und 0.3. Für die Tabletten dieser Arbeit beträgt dieses Verhältnis 0.6.

Man kann aber aufgrund der speziellen geometrischen Bedingungen bei der Tablettenherstellung (siehe 3.2.2.5) davon ausgehen, daß die Verhältnisse t/d , t/s und s/d konstant sind. Somit stellt der Vergleichsfaktor v für alle hergestellten Tabletten eine Konstante dar, deren Wert jedoch nicht bekannt ist. Da für die untersuchten Tabletten gleichzeitig $t = d$ ist, gilt folgender Zusammenhang (Gl. 17):

$$\sigma_t = \frac{10 * F}{\pi * d^2 * v} = \frac{2 * F}{\pi * d * t} * K = ts * K \quad (17)$$

K = Konstante

ts = relative tensile strength

Die Größe der Konstanten K läßt sich durch Anwendung der Gleichung 10 abschätzen und liegt etwa bei 1.35, aufgrund der hohen Steghöhe der Tabletten wahrscheinlich aber darunter.

Mit Hilfe der relativen tensile strength, ts, ist nun ein Vergleich der Festigkeit aller gewölbten Tabletten möglich, die den gleichen geometrischen Bedingungen gehorchen, wie sie unter 3.2.2.5 beschrieben sind.

4.2.1.2 Deckelneigung

In Tabelle 9 sind die Ergebnisse zur Untersuchung der Deckelneigung beim Druckfestigkeitstest (3.2.3.2.3) zusammengefaßt. Es ist deutlich zu erkennen, daß die Deckelneigung D_N sowohl mit steigendem Verdichtungsgrad, und damit steigendem maximalem Oberstempeldruck, als auch mit steigendem Paracetamolgehalt zunimmt. Dies ist auch zu erwarten, da sich zum einen Deckelphänome bei höherem Druck verstärken, zum anderen das Paracetamol eine höhere Deckelneigung besitzt als die Pharmatose.

Des weiteren läßt sich jedoch auch erkennen, daß die Werte für D_N mit steigendem Durchmesser anwachsen, daß kleinere Tabletten also eine geringere Deckelneigung aufweisen als größere.

$D_{rel,max}$		0.906	0.925	0.945	0.963	0.985	0.995
d [mm]	P [%]						
1.5	0	-	0	0	0	0	-
	10	-	0	0	0	0	-
	30	-	0	0	0	0	-
	50	-	-	-	0	0	-
2	0	0	0	-	0	0	-
	10	0	0	-	0	0	-
	30	0	0	-	0	0	-
	50	0	0	-	0	7	13
3	0	0	0	0	0	-	-
	10	0	0	0	0	-	-
	30	0	0	0	20	-	-
	50	0	20	17	50	-	-
5	0	0	0	0	10	-	-
	10	0	0	0	23	-	-
	30	0	20	90	90	-	-
	50	10	38	80	80	-	-

Tab. 9: Deckelneigung beim Druckfestigkeitstest für verschiedene Durchmesser, d, und Paracetamolgehalte, P, bei verschiedenen Verdichtungsgraden, $D_{rel,max}$.

4.2.1.3 Ergebnisse des TBH 28 (Anhang Tab. III und XV)

Die nach 3.2.3.2.2 a) mittels Erweka Druckfestigkeitstester bestimmten relativen tensile strength Werte sind in den Abbildungen 84-90 gegen den maximalen Oberstempeldruck als Festigkeits/Druck-Profil dargestellt.

In den Abbildungen 84-87 werden für jeden Durchmesser die Tabletten verschiedener Paracetamolgehalte miteinander verglichen. Die in Tabelle 9 aufgeführten D_N -Werte sind, wenn sie sich von null unterscheiden, innerhalb von Rechtecken wiedergegeben.

Abb. 84 zeigt das Festigkeits/Druck-Profil für die 5 mm Tabletten. Mit zunehmendem Paracetamolgehalt ist eine Abnahme der relativen tensile strength zu erkennen.

Die Grafen für den 0 % und 10 % Paracetamolgehalt zeigen einen Anstieg der relativen tensile strength mit steigendem maximalem Oberstempeldruck, während ein solcher Anstieg für die 30 und 50 % Grafen nicht erkennbar ist.

Dieses Phänomen spiegelt sich auch in den D_N -Werten wieder. Bei 30 % und 50 % ist die Deckelneigung ausgesprochen hoch mit Werten von bis zu 90, während es bei 0 % und 10 % nur bei hohen Drücken zu einem geringen Deckeln kommt, angezeigt durch D_N -Werte von 10 und 23, verbunden mit relativ hohen Standardabweichungen für die relativen tensile strength Werte. Diese hohen Standardabweichungen sind ein zusätzliches Indiz für eine vorhandene Deckelneigung [1].

In Abb. 85 ist das Festigkeits/Druck-Profil für die 3 mm Tabletten zu sehen. Alle Grafen zeigen einen Anstieg der relativen tensile strength mit steigendem Oberstempeldruck, jedoch ist die Steigung des Grafen für den 50 % Paracetamolgehalt deutlich geringer als für die anderen Gehalte. Weiterhin zeigt dieser Gehalt mittlere D_N -Werte von 17 bis 50.

Einen geringen D_N -Wert von 20 zeigen die 30 % Paracetamoltabletten, die mit dem höchsten Druck hergestellt wurden. Dies ist verbunden mit einem Abfall der Steigung der 30 % Kurve bei diesem Druck. Für die 0 % und 10 % Paracetamoltabletten konnte auch bei hohem Druck keine Deckelneigung festgestellt werden.

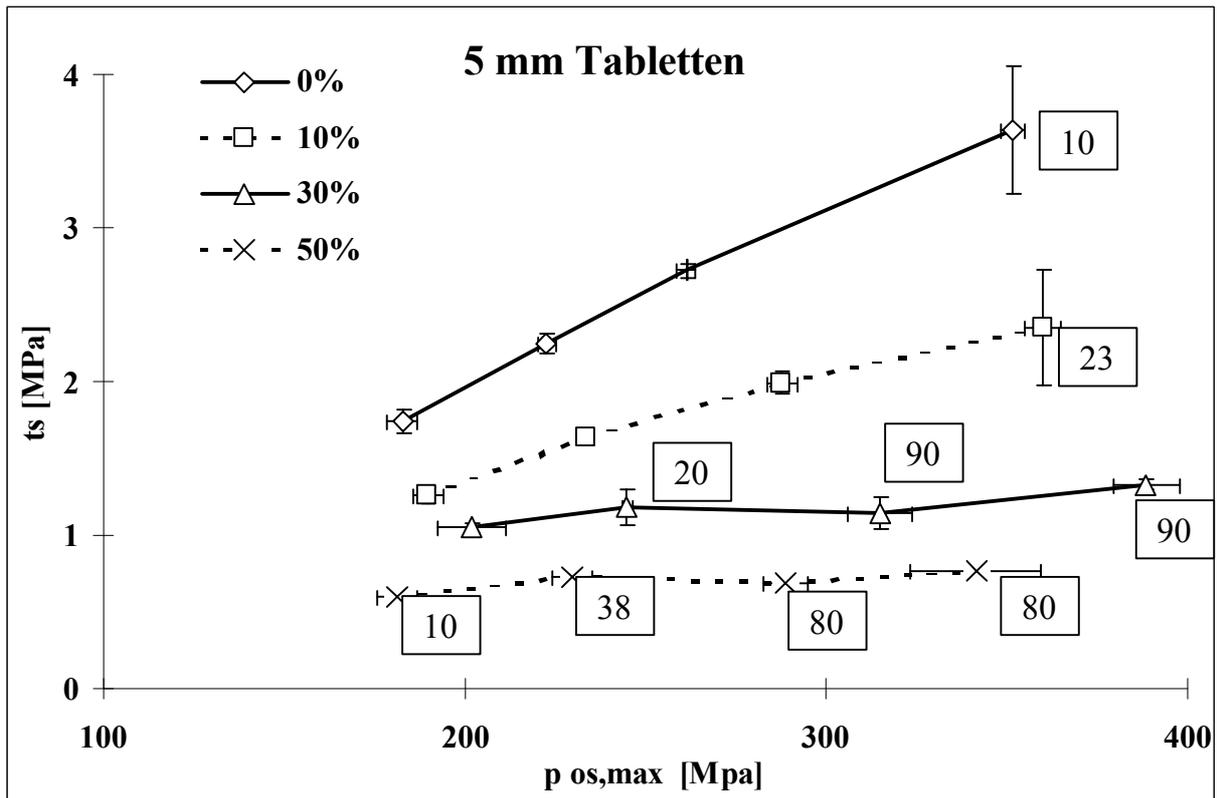


Abb. 84: Festigkeits/Druck-Profil 5 mm Tabletten für verschiedene Paracetamolgehalte. Relative tensile strength, t_s , in Abhängigkeit vom maximalen Oberstempeldruck, $p_{os,max}$. ($\xi \pm s$, $n = 5$) D_N -Werte in den Kästchen.

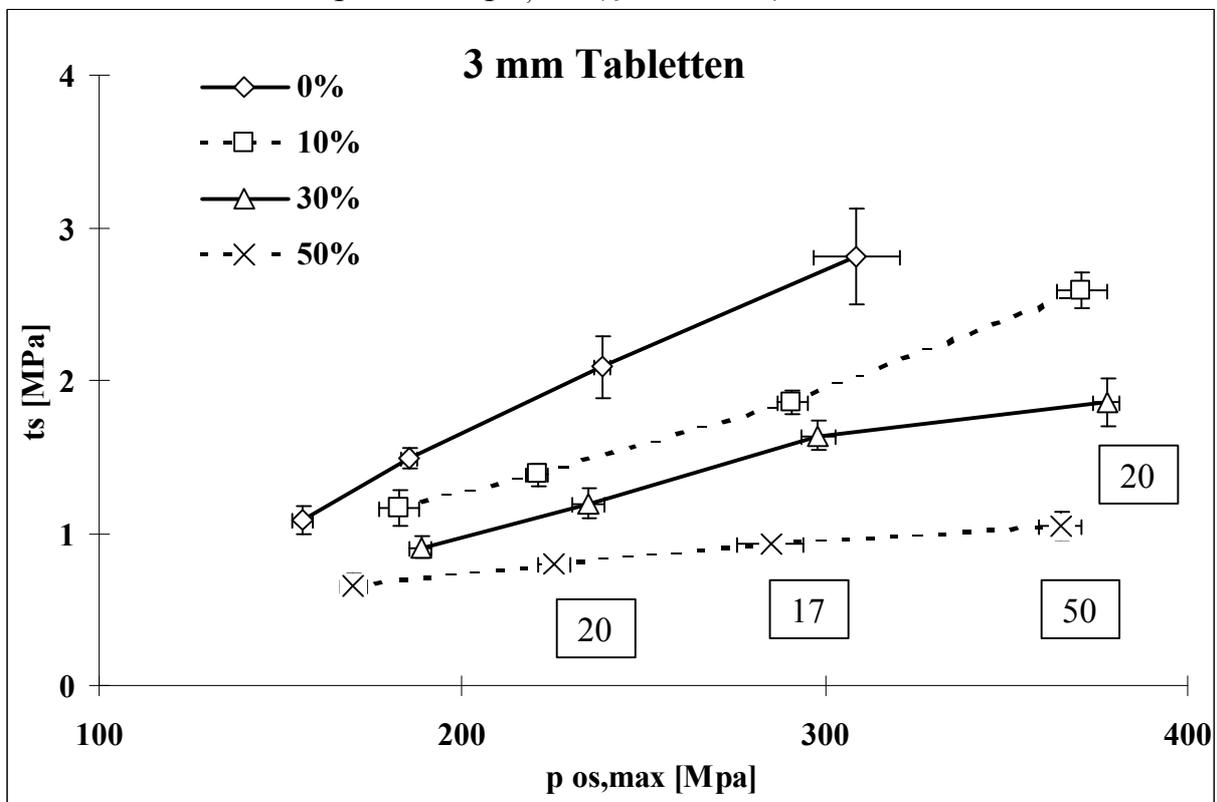


Abb. 85: Festigkeits/Druck-Profil 3 mm Tabletten für verschiedene Paracetamolgehalte. Relative tensile strength, t_s , in Abhängigkeit vom maximalen Oberstempeldruck, $p_{os,max}$. ($\xi \pm s$, $n = 5$) D_N -Werte in den Kästchen.

Das Festigkeits/Druck-Profil für die 2 mm Minitabletten (Abb. 86) zeigt nur kleine D_N -Werte bei 50 % Paracetamol und hohen Drücken. Alle Grafen zeigen einen Anstieg der relativen tensile strength mit steigendem Druck.

Das gleiche gilt für die 1.5 mm Minitabletten (Abb. 87), bei denen jedoch keine Deckelneigung festgestellt werden konnte. Wegen der relativ hohen Standardabweichung, die in der mangelnden Sensitivität des TBH 28 begründet ist, können keine weiteren Schlußfolgerungen gezogen werden.

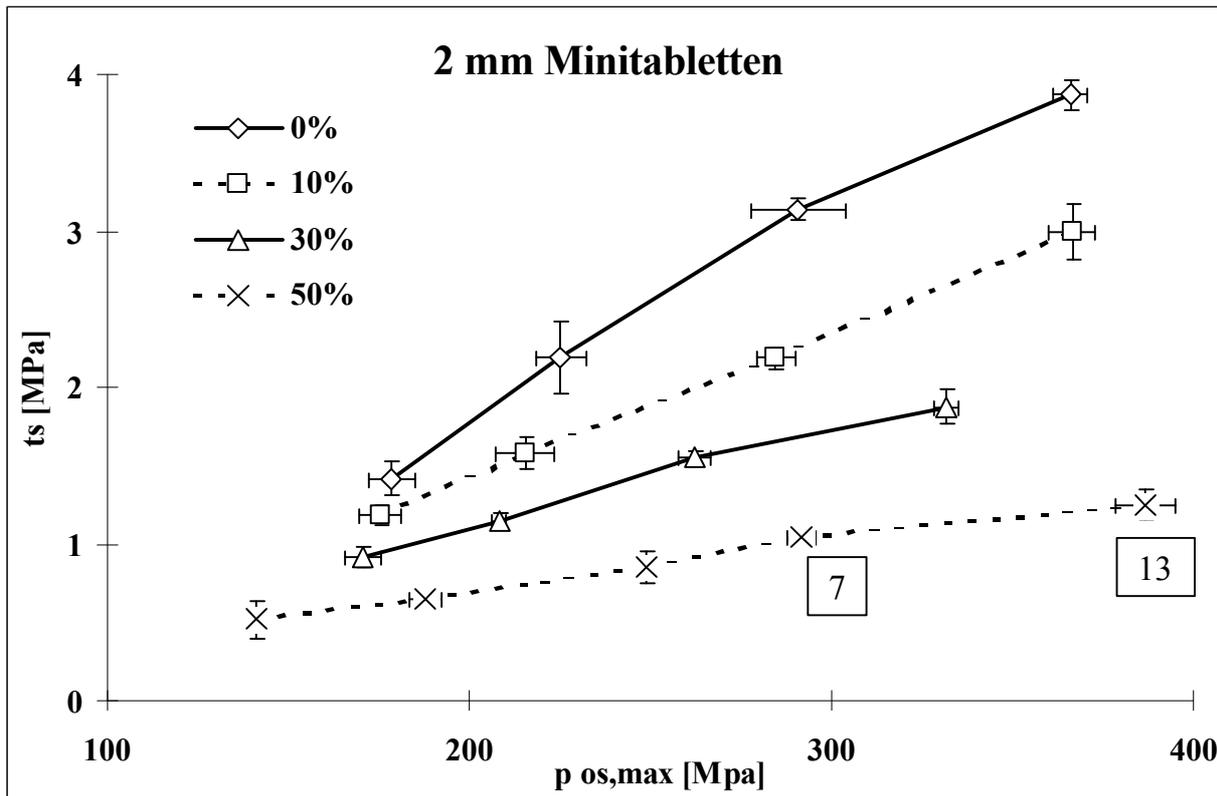


Abb. 86: Festigkeits/Druck-Profil 2 mm Minitabletten für verschiedene Paracetamolgehalte. Relative tensile strength, t_s , in Abhängigkeit vom maximalen Oberstempeldruck, $p_{os,max}$. ($\xi \pm s$, $n = 5$) D_N -Werte in den Kästchen.

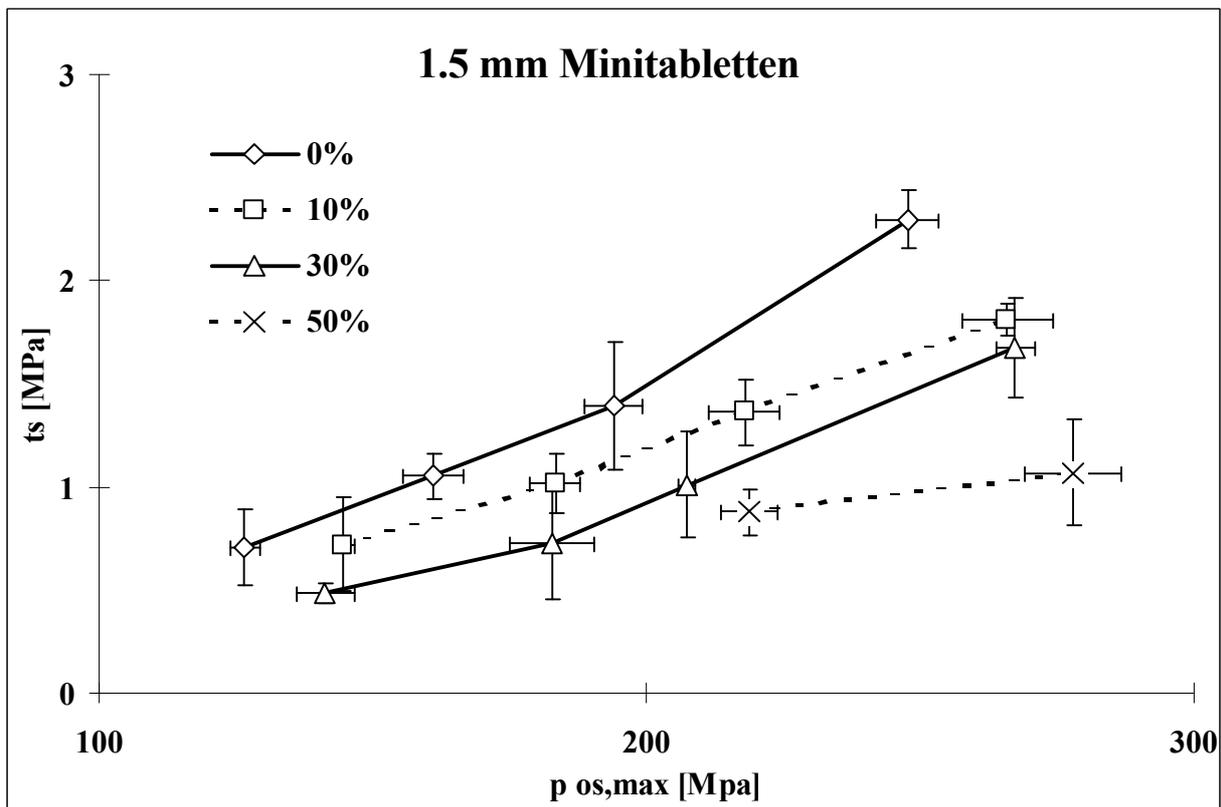


Abb. 87: Festigkeits/Druck-Profil 1.5 mm Minitabletten für verschiedene Paracetamolgehalte. Relative tensile strength, t_s , in Abhängigkeit vom maximalen Oberstempeldruck, $p_{os,max}$. ($\xi \pm s$, $n = 5$).

Ein Vergleich dieser Festigkeits/Druck-Profile (Abb. 84-87) macht deutlich, daß der negative Einfluß des Paracetamols, der sich in der durch die D_N -Werte zum Ausdruck kommenden Deckelneigung und dem geringer werdenden Anstieg der relativen tensile strength mit steigendem Druck widerspiegelt, bei kleinerem Durchmesser geringer wird.

In den Abbildung 88-90 werden für jeden Paracetamolgehalt die Tabletten verschiedener Durchmesser mit Hilfe von Festigkeits/Druck-Profilen verglichen. D_N -Werte sind nicht wiedergegeben.

Für den 0 % Paracetamolgehalt (Abb. 88) läßt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Tablettendurchmessern erkennen.

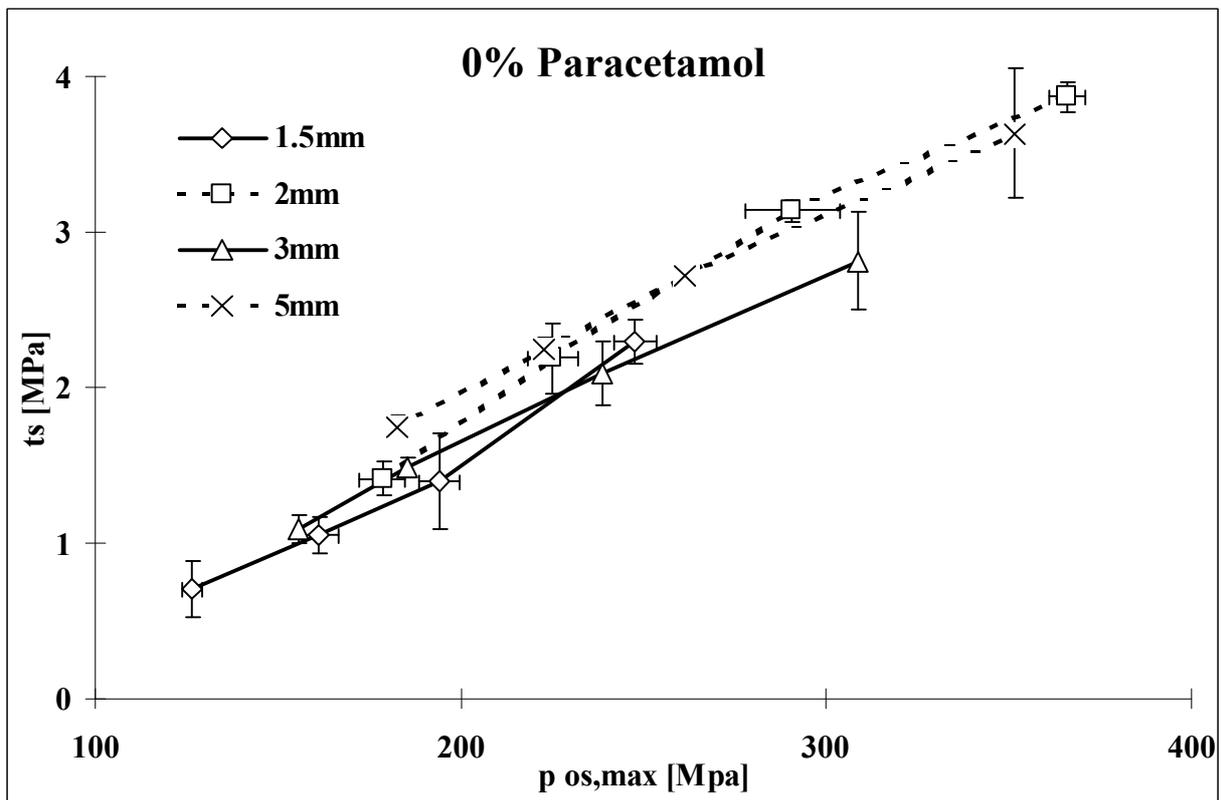


Abb. 88: Festigkeits/Druck-Profil 0 % Paracetamolgehalt für verschiedene Tablettendurchmesser. Relative tensile strength, t_s , in Abhängigkeit vom maximalen Oberstempeldruck, $p_{os,max}$. ($\xi \pm s$, $n = 5$).

Das Festigkeits/Druck-Profil für den 30 % Gehalt (Abb. 89) zeigt ebenso bei niedrigen Drücken keine Unterschiede, jedoch weisen die 5 mm Tabletten bei hohen Drücken eine geringere relative tensile strength auf als die 3 mm Tabletten.

Dieser Trend wird beim Festigkeits/Druck-Profil für den 50 % Gehalt noch offensichtlicher (Abb. 90). Bei niedrigen Drücken ist kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Tablettendurchmessern zu erkennen. Bei hohen Drücken nimmt die relative tensile strength von 2 über 3 zu 5 mm Durchmesser zu.

Anhand dieser Ergebnisse wird offensichtlich, daß die relative tensile strength von Minitabletten, die Paracetamol enthalten, bei geringen Drücken gleich der relativen tensile strength von Tabletten normaler Größe ist, bei hohen Drücken höher.

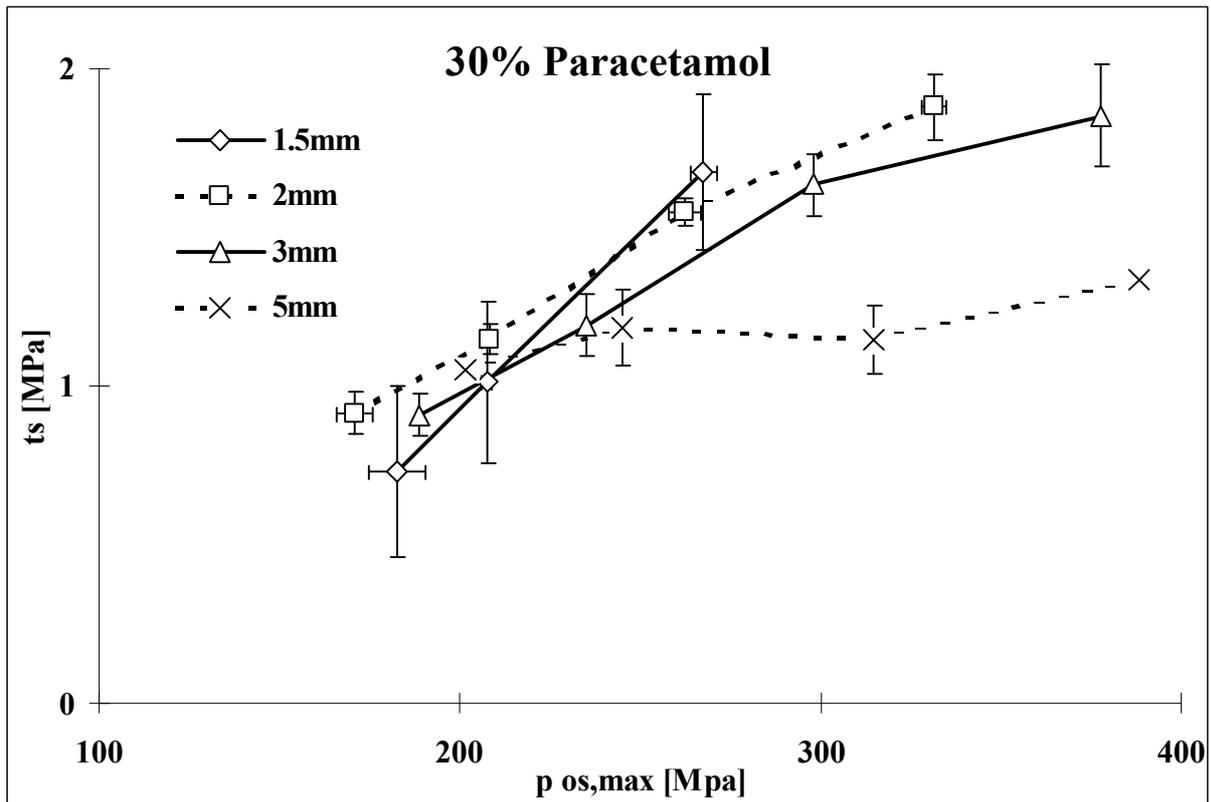


Abb. 89: Festigkeits/Druck-Profil 30 % Paracetamolgehalt für verschiedene Tablettendurchmesser. Relative tensile strength, t_s , in Abhängigkeit vom maximalen Oberstempeldruck, $p_{os,max}$. ($\xi \pm s$, $n = 5$).

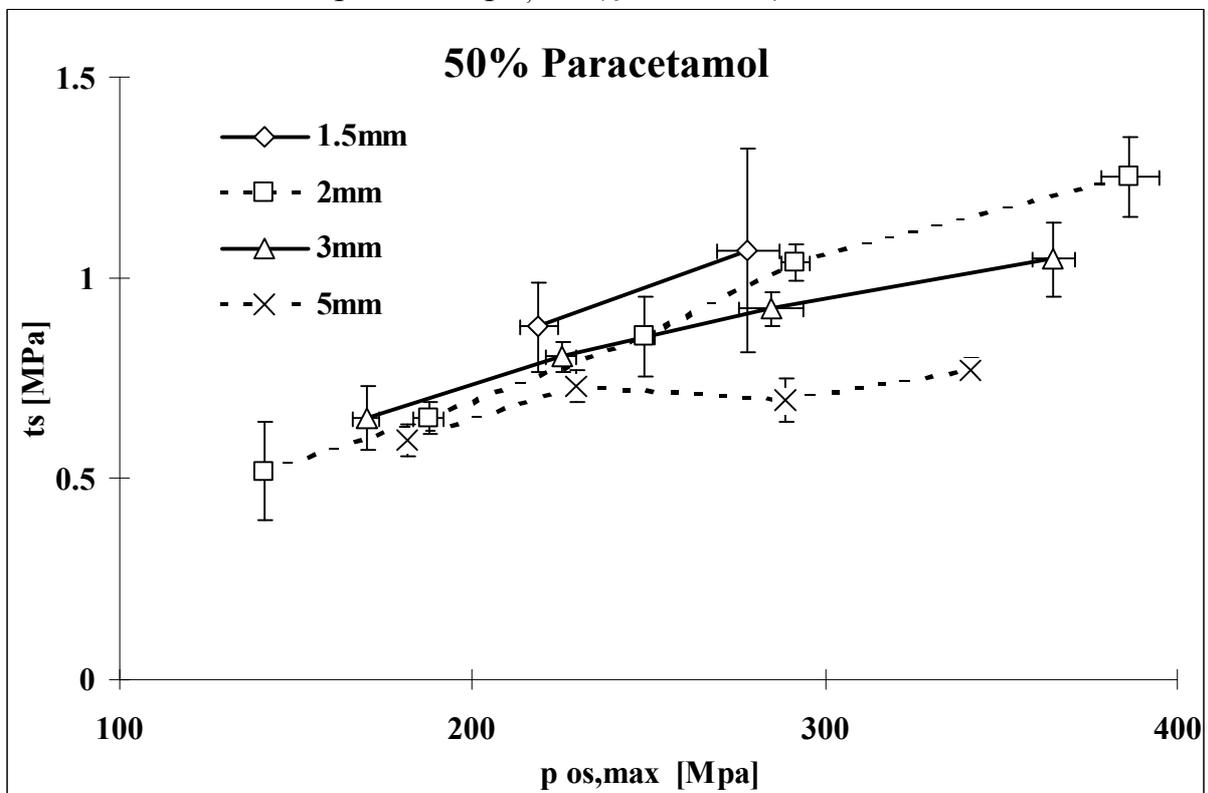


Abb. 90: Festigkeits/Druck-Profil 50 % Paracetamolgehalt für verschiedene Tablettendurchmesser. Relative tensile strength, t_s , in Abhängigkeit vom maximalen Oberstempeldruck, $p_{os,max}$. ($\xi \pm s$, $n = 5$).

4.2.1.4 Ergebnisse des TA XT2 (Anhang Tab. III und XIV)

Die nach 3.2.3.2.2 b) mittels Texture Analyser bestimmten relativen tensile strength Werte sind in den Abbildungen 91 - 93 für die verschiedenen Paracetamolkonzentrationen wiedergegeben.

Die Bestimmung der Druckfestigkeit mittels Texture Analyser wurde durchgeführt, da die Empfindlichkeit des Erweka Druckfestigkeitstesters für die 1.5 mm Tabletten mit hohem Paracetamolgehalt nicht ausreichend war. Allerdings konnten mit dem Texture Analyser nicht die Druckfestigkeiten der 3 mm und 5 mm Tabletten mit 0 % und 10 % Paracetamolgehalt gemessen werden, da diese zu hohe Druckfestigkeiten aufwiesen.

Die Ergebnisse bestätigen die Resultate der Untersuchungen mit dem Erweka Druckfestigkeitstester.

Jedoch zeigt sich in diesem Fall schon bei einem Paracetamolgehalt von 0 % (Abb. 91) ein Abfall der relativen tensile strength der 3 mm Tabletten gegenüber den 2 mm Minitabletten.

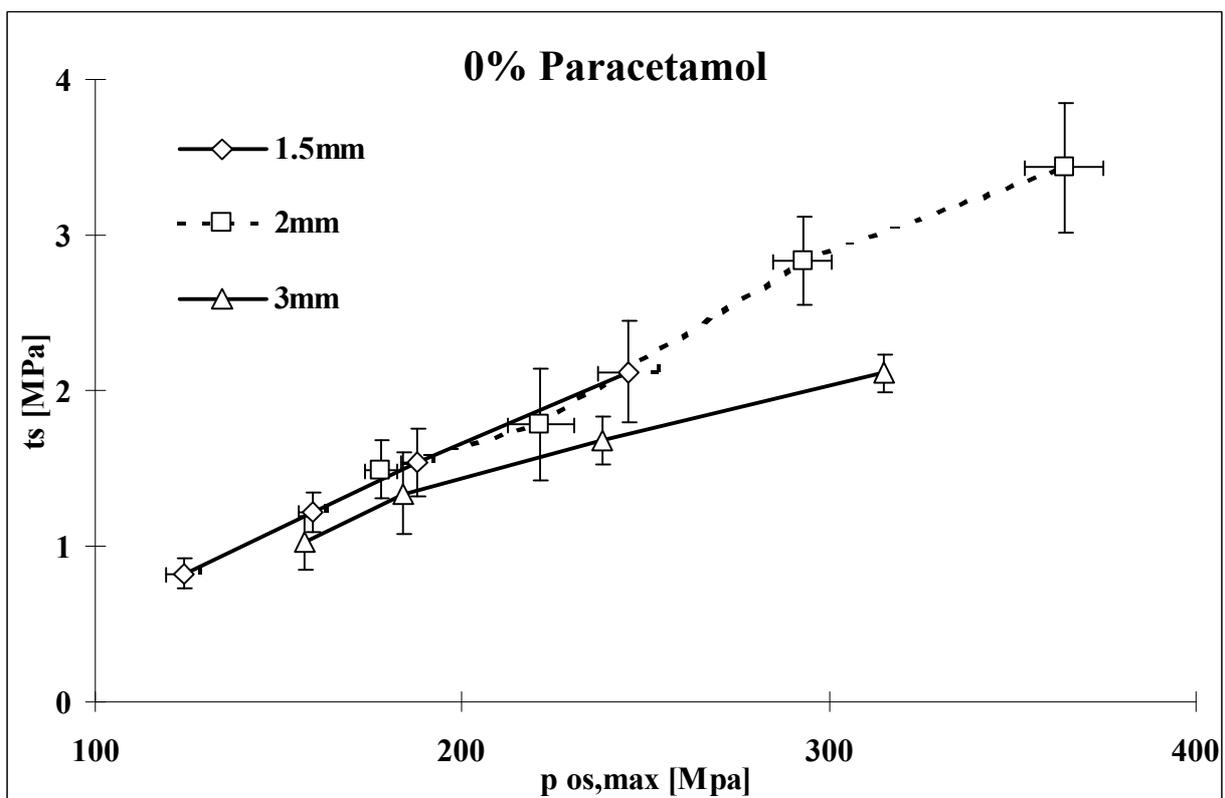


Abb. 91: Festigkeits/Druck-Profil 0 % Paracetamolgehalt für verschiedene Tablettendurchmesser. Relative tensile strength, t_s , in Abhängigkeit vom maximalen Oberstempeldruck, $p_{os,max}$. ($\xi \pm s$, $n = 5$), ermittelt mit dem Texture Analyser.

Dies ist auch bei einem Gehalt von 30 % (Abb. 92) zu erkennen.

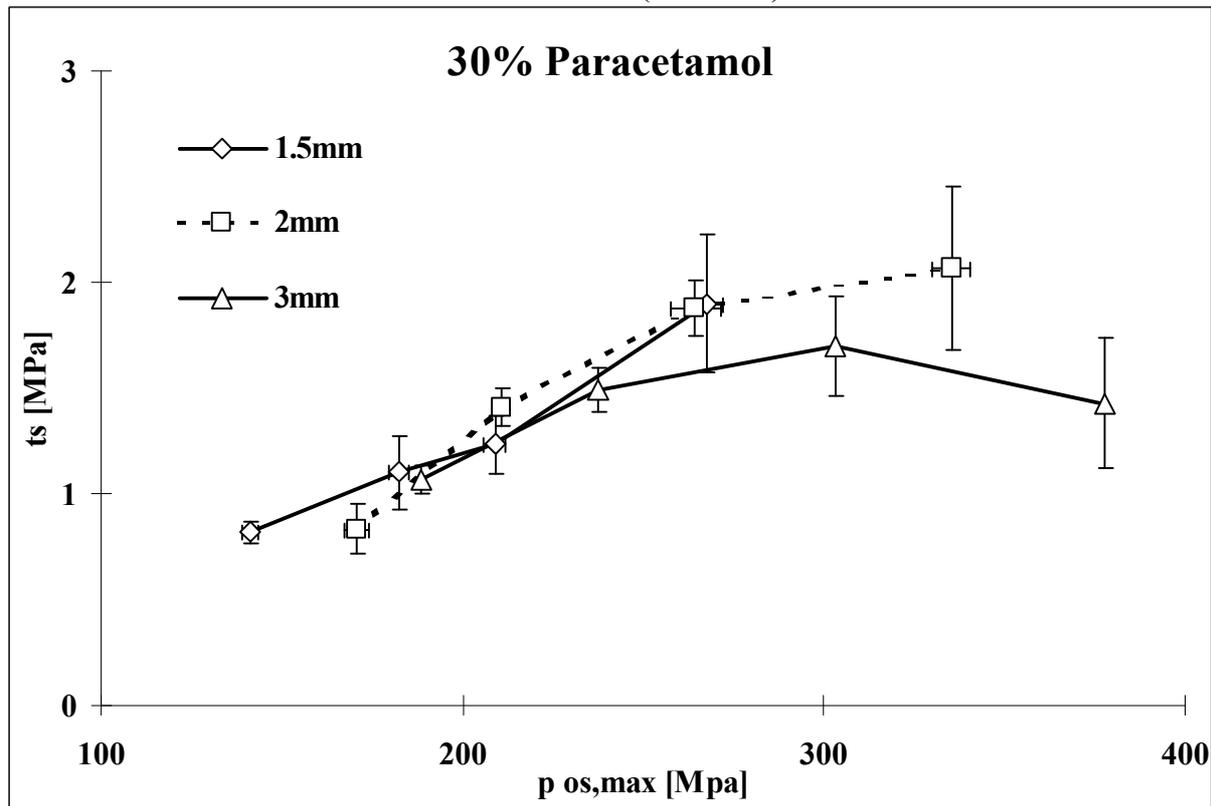


Abb. 92: Festigkeits/Druck-Profil 30 % Paracetamolgehalt für verschiedene Tablettendurchmesser. Relative tensile strength, t_s , in Abhängigkeit vom maximalen Oberstempeldruck, $p_{os,max}$. ($\bar{\xi} \pm s$, $n = 5$), ermittelt mit dem Texture Analyser.

Eine Abnahme der relativen tensile strength mit steigender Tablettengröße läßt sich auch bei einem Gehalt von 50 % Paracetamol (Abb. 93) erkennen. In diesem Fall zeigt sich dieser Zusammenhang schon bei geringeren Drücken. Allerdings sind die Unterschiede zwischen den 2 mm Minitabletten und den 3 mm Tabletten nicht signifikant.

Insgesamt werden die Ergebnisse aus dem Erweka Druckfestigkeitstest bestätigt. Aufgrund der hohen Standardabweichungen sind aber keine weitergehenden Aussagen möglich, insbesondere, da die Untersuchungen zwar an den gleichen Chargen durchgeführt worden sind, die Tests mit dem Erweka TBH 28 jedoch 24 h nach Produktion und die Tests mit dem Texture Analyser etwa 3 Monate nach Produktion der Tabletten durchgeführt worden sind.

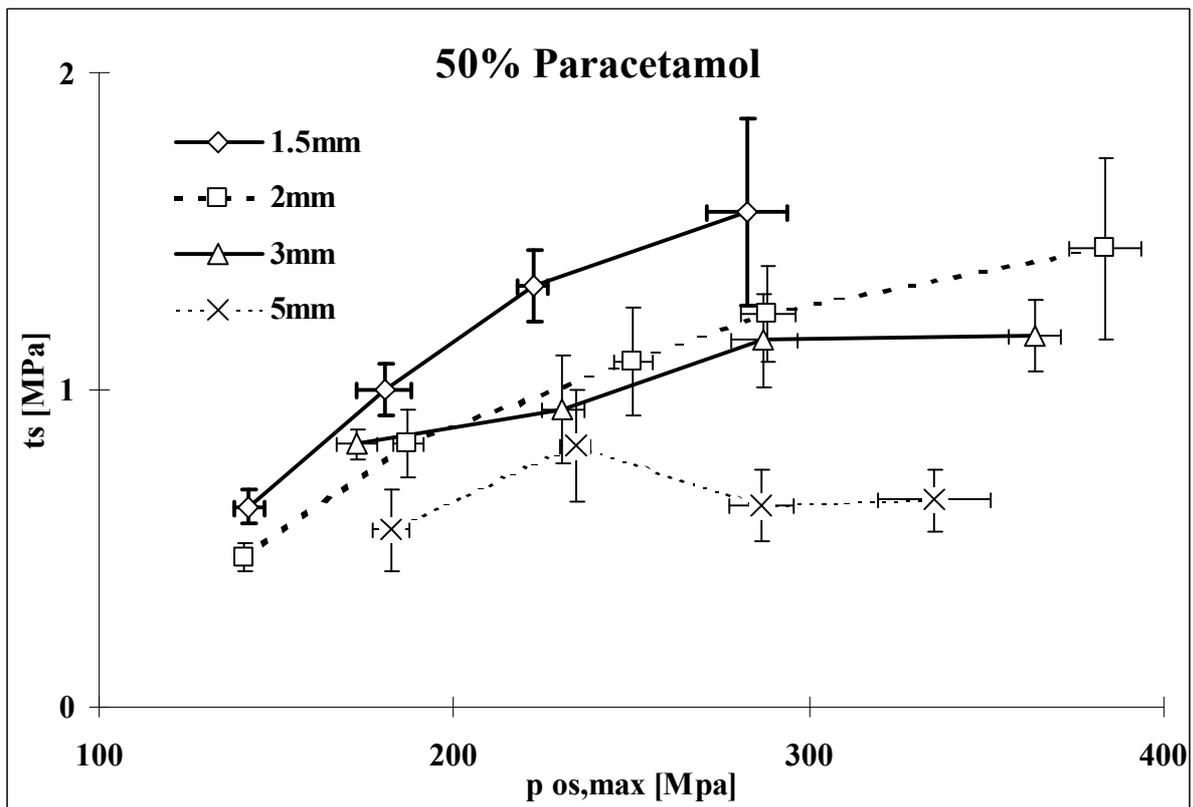


Abb. 93: Festigkeits/Druck-Profil 50 % Paracetamolgehalt für verschiedene Tablettendurchmesser. Relative tensile strength, t_s , in Abhängigkeit vom maximalen Oberstempeldruck, $p_{os,max}$. ($\xi \pm s$, $n = 5$), ermittelt mit dem Texture Analyser.

4.2.2 Wirkstoffkapazität (Anhang Tab. XVIII)

In Abb. 94 sind die durch Integration der Kurven in den Festigkeits/Druck-Profilen gewonnenen und auf den 0 % Paracetamol-Wert normierten Flächenwerte (siehe Abb. 16, Kap.: 3.2.3.2.4) gegen den Paracetamolgehalt für die verschiedenen Tablettendurchmesser aufgetragen.

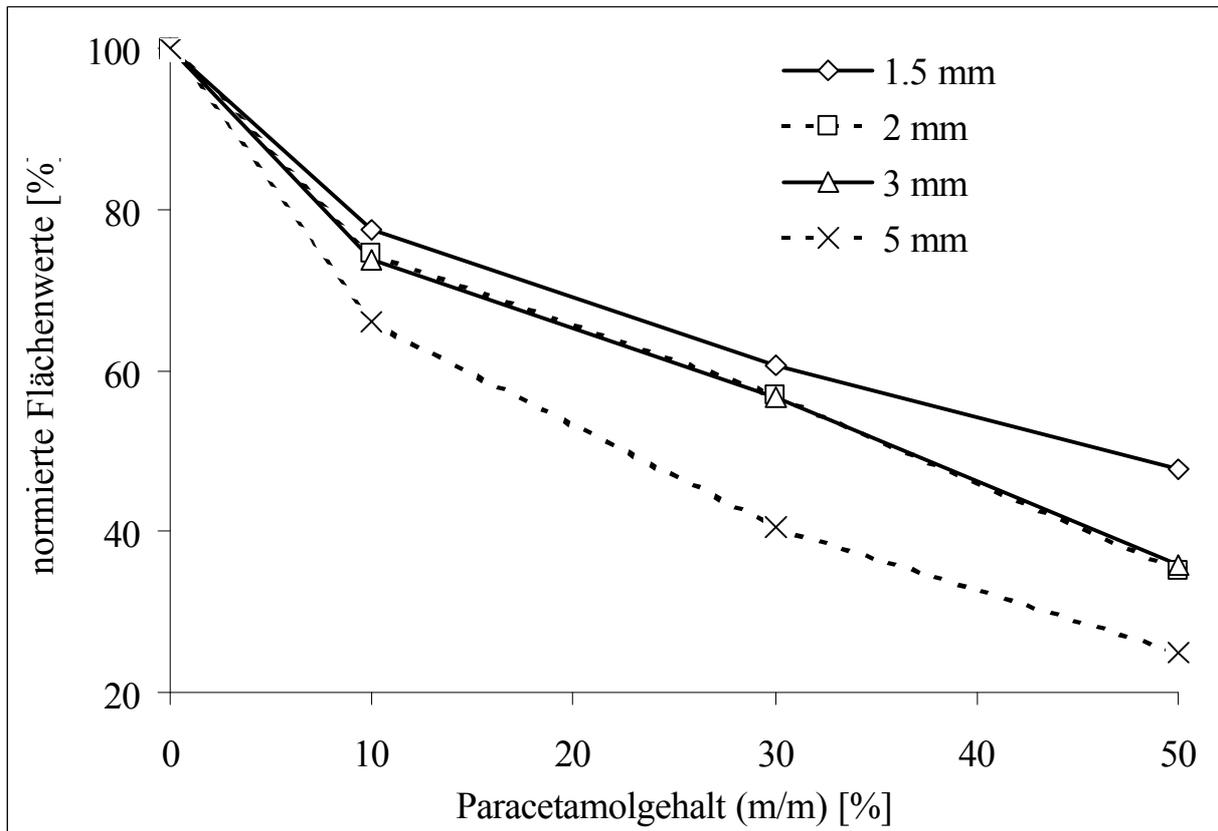


Abb. 94: durch Integration der Kurven in den Festigkeits/Druck-Profilen gewonnene und auf den 0 % Paracetamol-Wert normierte Flächenwerte in Abhängigkeit vom Paracetamolgehalt für die verschiedenen Tablettendurchmesser.

Wie zu erkennen ist, ist die relative Flächenabnahme mit steigendem Paracetamolgehalt bei geringeren Durchmessern geringer, wobei jedoch zwischen den 2 und 3 mm Tabletten kein Unterschied zu erkennen ist.

Demnach nimmt die Kapazität des DCL 11 für Paracetamol mit kleiner werdendem Durchmesser zu.

4.2.3 Abrieb (Anhang Tab. XVII)

In Abb. 95 und 96 ist der prozentuale Abrieb der 1.5 mm Minitabletten und 3 mm Tabletten gegen den maximalen Oberstempeldruck aufgetragen. Die Ergebnisse für die 2 mm Minitabletten sind vergleichbar und daher nicht gezeigt. Für die 5 mm Tabletten ließ sich kein Abrieb ermitteln, da die Tabletten zum Teil deckelten.

Sowohl in Abb. 95 als auch in Abb. 96 läßt sich erkennen, daß der Abrieb erwartungsgemäß mit steigendem Paracetamolgehalt zunimmt, und mit steigendem maximalem Oberstempeldruck abnimmt. Der Abrieb liegt im wesentlichen unter 1 % und ist damit akzeptabel.

In Abb. 97 ist zum besseren Vergleich der Abrieb der 0 % und 50 % Paracetamoltabletten für alle getesteten Tablettendurchmesser dargestellt.

Bei den 0 % Paracetamol-Tabletten weisen die kleineren Tabletten einen höheren Abrieb auf. Dies läßt sich durch die höhere relative Oberfläche der Minitabletten erklären. Bei den 50 % Tabletten hat sich dieser Trend jedoch umgekehrt, wobei die Unterschiede sehr gering sind. Dies führt dazu, daß die Spannen zwischen den 0 % und 50 % Kurven mit abnehmendem Durchmesser geringer werden. Somit scheint auch hier der negative Einfluß des Paracetamols bei kleiner werdendem Durchmesser geringer zu werden.

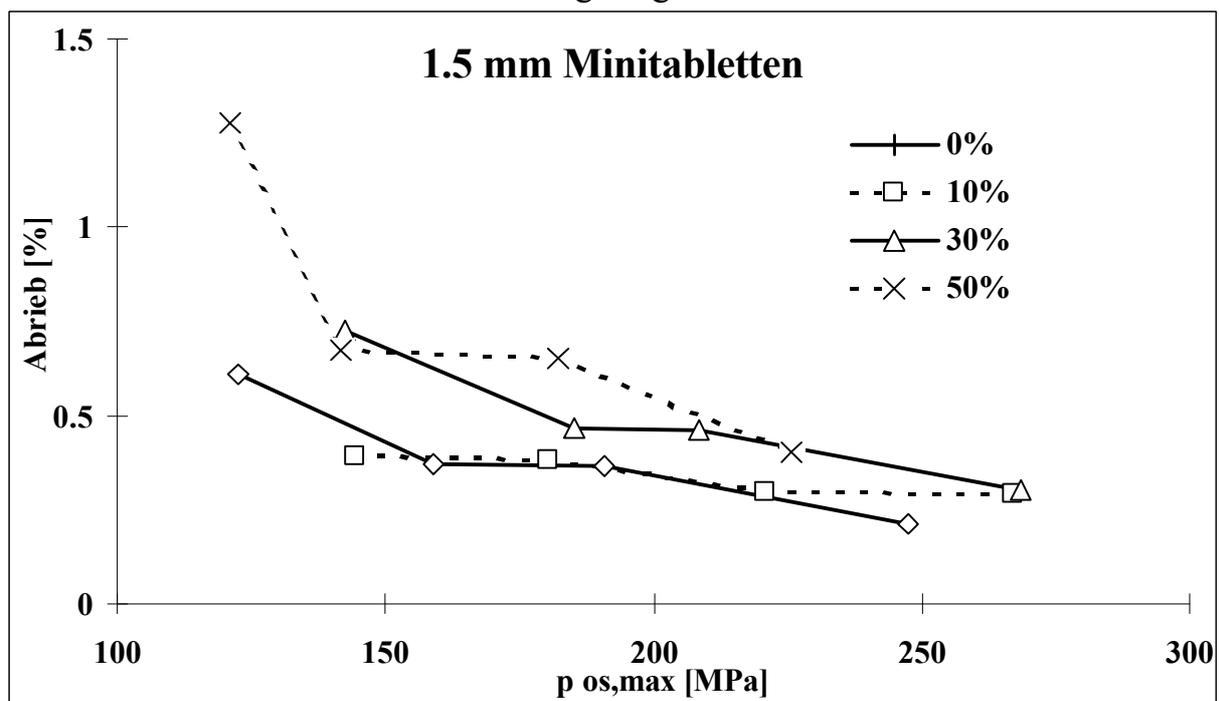


Abb. 95: Prozentualer Abrieb für 1.5 mm Minitabletten bei verschiedenen Paracetamolgehalten in Abhängigkeit vom maximalen Oberstempeldruck.

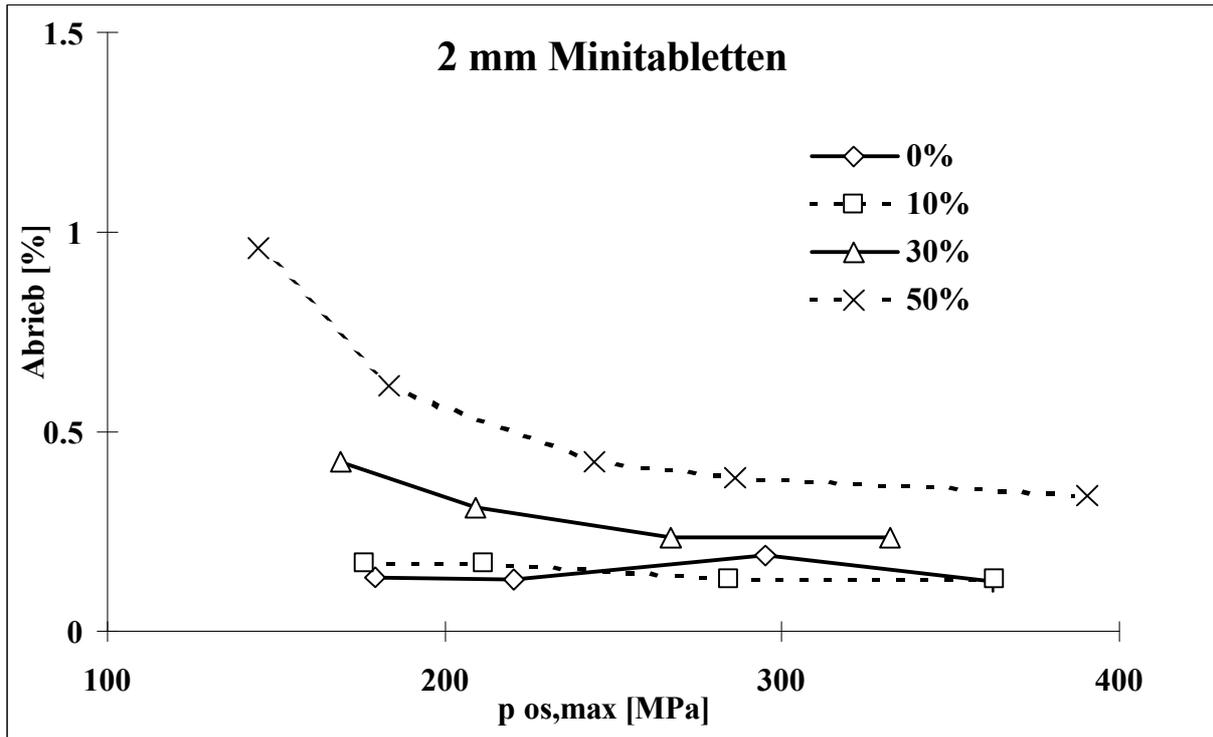


Abb. 96: Prozentualer Abrieb für 3 mm Tabletten bei verschiedenen Paracetamolgehalten in Abhängigkeit vom maximalen Oberstempeldruck.

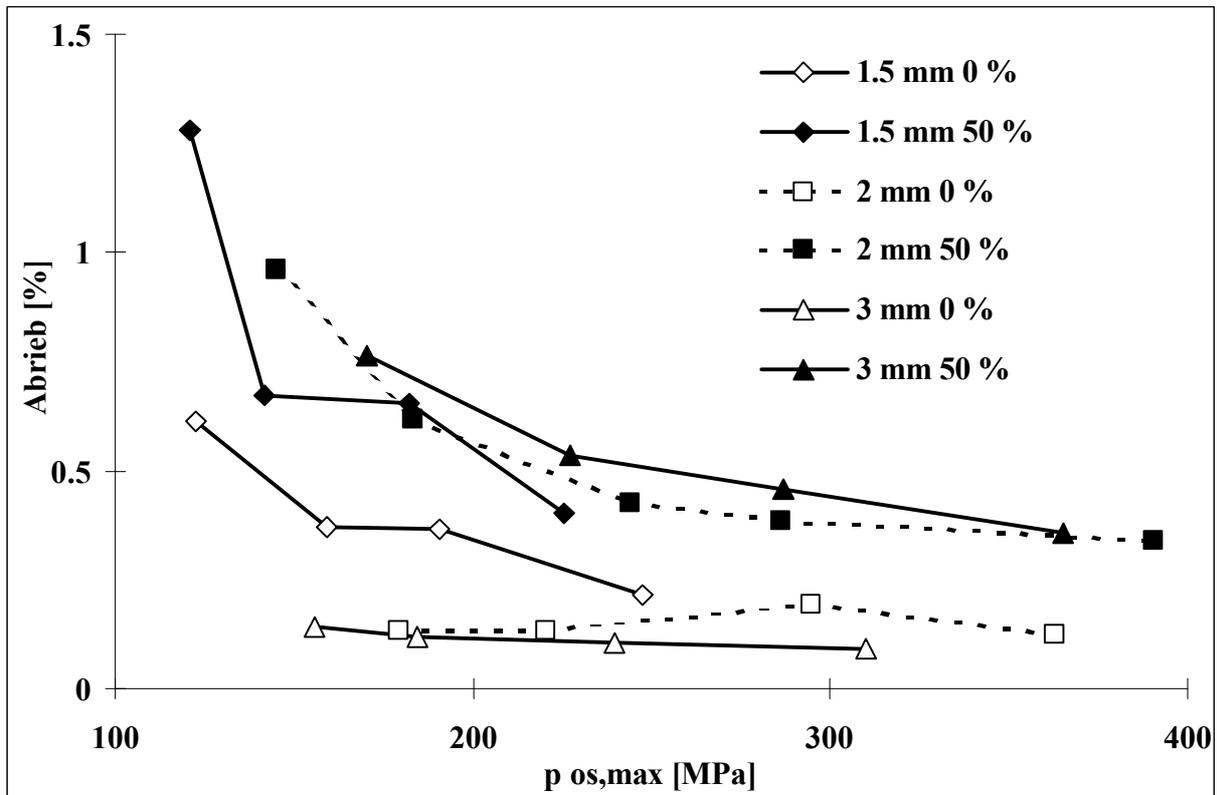


Abb. 97: Prozentualer Abrieb für 0 % und 50 % Paracetamolgehalt bei verschiedenen Tablettendurchmessern in Abhängigkeit vom maximalen Oberstempeldruck.

4.2.4 Deckeltendenz

In Tabelle 10 sind die nach 3.2.3.2.5 ermittelten Werte für die Deckeltendenz, D_T , nach Nyström et al. wiedergegeben.

$D_{rel,max}$		0.906	0.925	0.945	0.963	0.985
d [mm]	P [%]					
1.5	0	-	0	0	0	0
	10	-	0	0	0	0
	30	-	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0
2	0	0	0	-	0	0
	10	0	0	-	0	0
	30	2.3	0	-	0	0
	50	3.0	0	-	0	0
3	0	0	0	0	0	-
	10	0	0	0	0	-
	30	0	0	0	0	-
	50	0	0	2.6	12.1	-
5	0	0	0	0	1.2	-
	10	0	0	0	1.3	-
	30	0	0	5.2	22.7	-
	50	1.2	3.2	9.6	13.9	-

Tab. 10: Deckeltendenz, D_T , nach Nyström et al. für verschiedene Durchmesser, d, und Paracetamolgehalte, P, bei verschiedenen Verdichtungsgraden, $D_{rel,max}$.

Wie zu erwarten ist (siehe 4.2.1), steigt die Deckeltendenz mit steigendem Druck und Paracetamolgehalt an. Zusätzlich nimmt D_T auch mit steigendem Tablettendurchmesser zu.

Es muß jedoch erwähnt werden, daß mit steigendem Durchmesser der Tabletten auch deren Gewicht, und damit die Belastung im Friabilator ansteigt. Für sich allein betrachtet ist eine Wertung dieser Ergebnisse daher schwierig.

Es fällt jedoch die Ähnlichkeit zu den D_N - Werten auf, was die Anwendbarkeit dieser Untersuchungsmethode für die Tabletten dieser Arbeit unterstützt.

Für die Praxis bedeutet dies, daß die Minitabletten in Bezug auf Deckelprobleme beim Coating begünstigt wären, sei es nun aufgrund einer geringeren Deckelneigung oder einer geringeren Belastung aufgrund der geringeren Masse.

4.2.5 Zusammenfassung der mechanischen Tabletteneigenschaften.

Die Ergebnisse der Untersuchungen über die mechanischen Tabletteneigenschaften bestätigen die Aussagen, die aufgrund der Tablettierdaten getroffen werden konnten.

Die ungünstigen Eigenschaften des Paracetamols, die schon Ausdruck in den Tablettierdaten gefunden haben (4.1.7.1), zeigen sich in einer erhöhten Deckelneigung (4.2.1.2) und in einer erhöhten Deckeltendenz (4.2.4). Die relative tensile strength sinkt mit wachsendem Paracetamolgehalt (4.2.1), ebenso steigt auch der Abrieb an (4.2.3.).

Vergleichbares läßt sich für den Einfluß der Tablettengröße erkennen.

Sowohl die Deckelneigung als auch die Deckeltendenz steigen mit wachsender Tablettengröße.

Die relative tensile strength der Minitabletten ist gleich der größerer Tabletten, bei hohem Paracetamolgehalt und hohem Druck ist sie höher.

Der Abrieb ist bei niedrigem Paracetamolgehalt für die Minitabletten höher, bei hohem Paracetamolgehalt niedriger. Dies weist auf einen geringeren Einfluß des Paracetamols auf den Abrieb von Minitabletten hin, bei ansonsten höherem Abrieb der Minitabletten aufgrund der größeren relativen Oberfläche. Dieser geringere Paracetamoleinfluß trat auch in den Tablettierdaten zu Tage (4.1.7.2).

Die Kapazität für Paracetamol ist bei kleinerer Tablettengröße höher (4.2.2).

Die Unterschiede in der relativen tensile strength scheinen eng mit der Deckelneigung der Tabletten zusammenzuhängen, denn die tensile strength ist dann höher für die Minitabletten, wenn die größeren Tabletten eine Deckelneigung aufweisen. Dieser Zusammenhang legt die Vermutung nahe, daß Minitabletten nicht generell fester sind als größere, unter gleichen Bedingungen hergestellte Tabletten, sondern nur unter bestimmten Voraussetzungen. In diesem Fall sind diese Voraussetzungen ein hoher Paracetamolgehalt und ein hoher Druck, also eben die Faktoren, die Deckeln begünstigen. Die relative tensile strength ist somit eine weiteres Indiz für die reduzierte Deckelneigung der Minitabletten.

Ebenso ist die erhöhte Kapazität für Paracetamol auf die niedrige Deckelneigung der Minitabletten zurückzuführen.

Es stellt sich somit neben der Frage, wie die verstärkte Verdichtung der Minitabletten bei gleichem Druck zustande kommt, auch die Frage, welche Ursache die reduzierte Deckelneigung der Minitabletten hat.

4.3 Freisetzung

In Abb. 98 und 99 sind die Freisetzungskurven für die 5 mm Tabletten und 2 mm Minitabletten dargestellt. Jeder Graf stellt die mittleren Werte aus 5 Versuchen dar, wobei der Verdichtungsgrad von Graf 1 bis Graf 5 ansteigt. Je höher der Verdichtungsgrad ist, desto höher ist die erreichte Absorption, da der Verdichtungsgrad über die Masse bei gleichem Volumen festgelegt wird (3.2.2.5). Ein höherer Verdichtungsgrad ist demnach gleichbedeutend mit einer höheren Masse an Paracetamol.

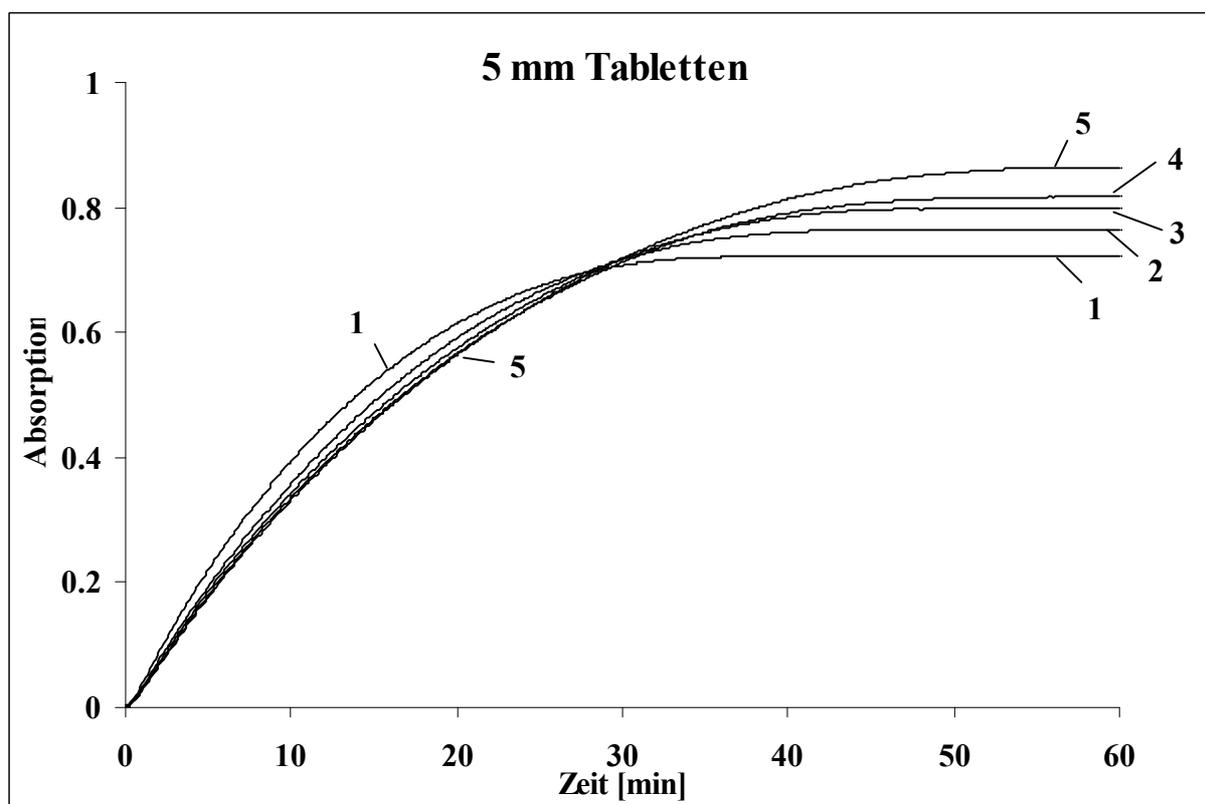


Abb. 98: Freisetzungsverläufe 5 mm Tabletten, gemittelt aus je 5 Versuchen. Steigende Verdichtungsgrade von 1-5 (1 = 0.80; 2 = 0.84; 3 = 0.88; 4 = 0.92; 5 = 0.96).

In Tabelle 11 sind die durchschnittlichen Tablettenmassen den entsprechenden Verdichtungsgraden und den Zeitpunkten, zu denen 95 % freigesetzt sind, gegenübergestellt. Es wird deutlich, daß die Freisetzung bei höherem Verdichtungsgrad später abgeschlossen ist.

Dies läßt sich zum einen durch die höhere Masse erklären, die aufgelöst werden muß, ist jedoch im wesentlichen auf die höhere Verdichtung zurückzuführen.

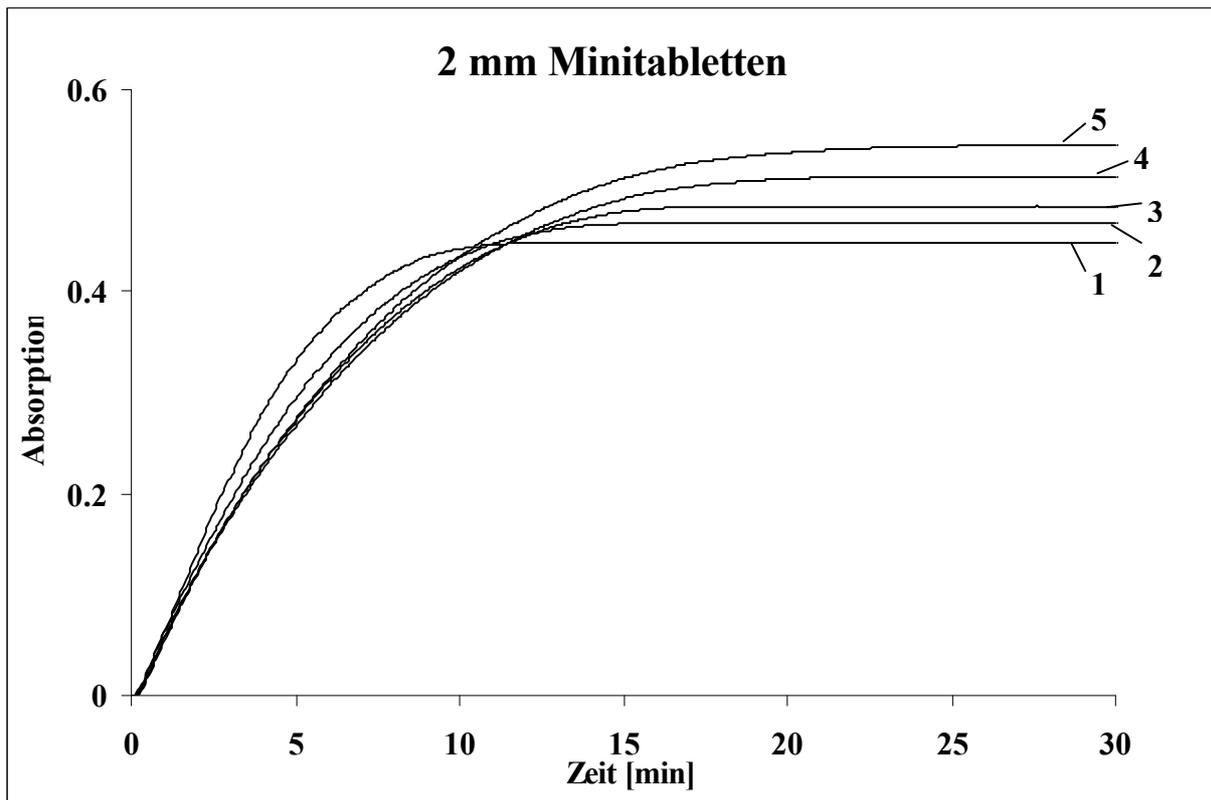


Abb. 99: Freisetzungsverläufe 2 mm Minitabletten, gemittelt aus je 5 Versuchen. Steigende Verdichtungsgrade von 1-5 (1 = 0.80; 2 = 0.84; 3 = 0.88; 4 = 0.92; 5 = 0.96).

$D_{rel,max}$	2 mm Minitabletten		5 mm Tabletten	
	Masse [mg]	$t_{95\%}$ [min]	Masse [mg]	$t_{95\%}$ [min]
0.80	5.7	8.4	90.0	26.4
0.84	6.0	10.9	94.6	31.2
0.88	6.3	12.5	98.6	34.9
0.92	6.6	14.6	103.3	37.2
0.96	6.9	15.0	107.0	41.2

Tab. 11: Durchschnittliche Masse und durchschnittlicher Zeitpunkt 95 % freigesetzt für die verschiedenen Durchmesser in Abhängigkeit vom Verdichtungsgrad.

Eine höhere Verdichtung bewirkt zum einen eine geringere Porosität, zum anderen eine höhere Massenbelegung der äußeren Tablettenoberfläche. Die höhere Massenbelegung führt zu einer höheren Freisetzungsgeschwindigkeit, die aber durch die höhere aufzulösende Masse im Hinblick auf die Gesamt-Freisetzungszeit wieder ausgeglichen wird. Die mit steigendem Verdichtungsgrad abnehmende Porosität hat größeren Einfluß auf die Freisetzungsgeschwindigkeit und damit auf die Gesamt-Freisetzungszeit. Durch

Poren kann das Freisetzungsmittel in die äußeren Schichten der Tablette eindringen. Dadurch nimmt die benetzte Oberfläche zu, was die Auflösungsgeschwindigkeit erhöht und auch das Herauslösen von Partikeln aus der Oberfläche ermöglicht, was die Freisetzungsgeschwindigkeit weiter erhöht.

Um Vergleiche anstellen zu können ist es notwendig, die Verläufe auf die gesamte freigesetzte Menge zu normieren. Damit werden Einflüsse durch unterschiedliche Massen ausgeglichen.

Diese Vorgehensweise ist jedoch nur berechtigt, wenn Verdichtungsgrad und Tablettendurchmesser keinen Einfluß auf die insgesamt freigesetzte Masse haben. Daher wurden die ermittelten Wiederfindungen mittels Einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) {S3} auf signifikante Unterschiede hinsichtlich Verdichtungsgrad und Tablettendurchmesser untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 zusammengefaßt. Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede bedingt durch Tablettendurchmesser oder Verdichtungsgrad. Somit ist eine Normierung der Daten gerechtfertigt.

Faktor	Prüfgröße F (p=0.05)	P-Wert	kritischer F-Wert (p=0.05)
$D_{rel,max}$ (n=10)	1.367	0.260	2.579
d (n=25)	1.044	0.312	4.042

Tab. 12: Ergebnisse der Varianzanalyse hinsichtlich Einfluß von maximalem Verdichtungsgrad, $D_{rel,max}$, und Tablettendurchmesser, d, auf die Wiederfindung.

Die normierten Verläufe sind in Abb. 100 dargestellt.

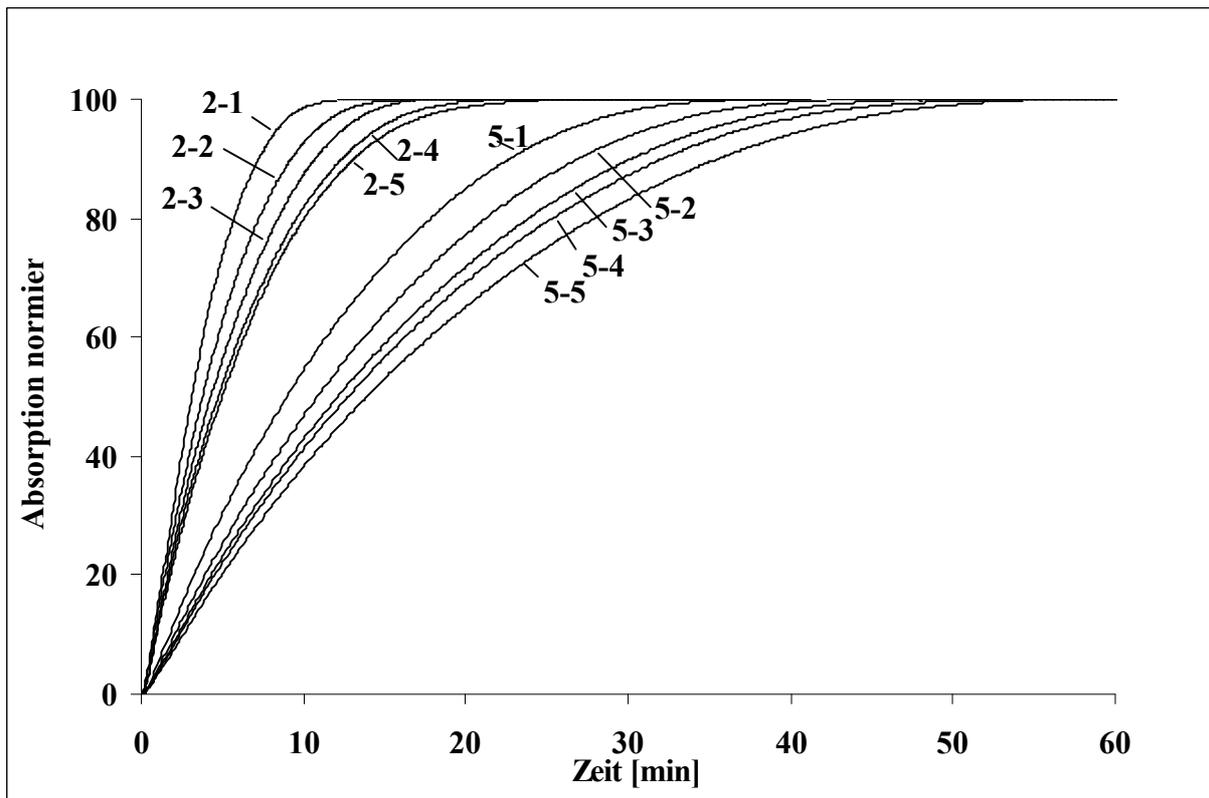


Abb. 100: Auf maximale Absorption normierte Freisetzungverläufe für 2 mm Minitabletten (2-1 bis 2-5) und 5 mm Tabletten (5-1 bis 5-5). Steigende Verdichtungsgrade von 1-5 (1 = 0.80; 2 = 0.84; 3 = 0.88; 4 = 0.92; 5 = 0.96).

In dieser Darstellung wird noch deutlicher, daß die Freisetzung bei stärkerer Verdichtung verlangsamt wird. Gleichzeitig läßt sich der Einfluß einer durch Verwendung mehrerer kleiner Einheiten vergrößerten Oberfläche erahnen. Bei Einhaltung von sink-Bedingungen würde eine hohe Anzahl von 2 mm Minitabletten, die der Masse einer 5 mm Tablette entspricht, etwa im gleichen Zeitraum freisetzen wie eine einzelne 2 mm Minitablette. Eine vergleichbare Dosis würde damit 2-3 mal so schnell freigesetzt (vgl. auch Tab. 11).

Um den Verlauf der Kurven besser vergleichen zu können, werden die Daten, wie unter 3.2.3.3.4 beschrieben, zusätzlich auf den Zeitraum zwischen 5 % und 95 % freigesetzter Menge normiert und durch ein Polynom 5. Grades ausgedrückt.

Die entsprechenden Polynome sind in Abb. 101 dargestellt. Zusätzlich ist der simulierte Freisetzungverlauf aus einer Kugel, ausgedrückt durch ein Polynom 3. Grades, mit eingezeichnet (siehe 3.2.3.3.4).

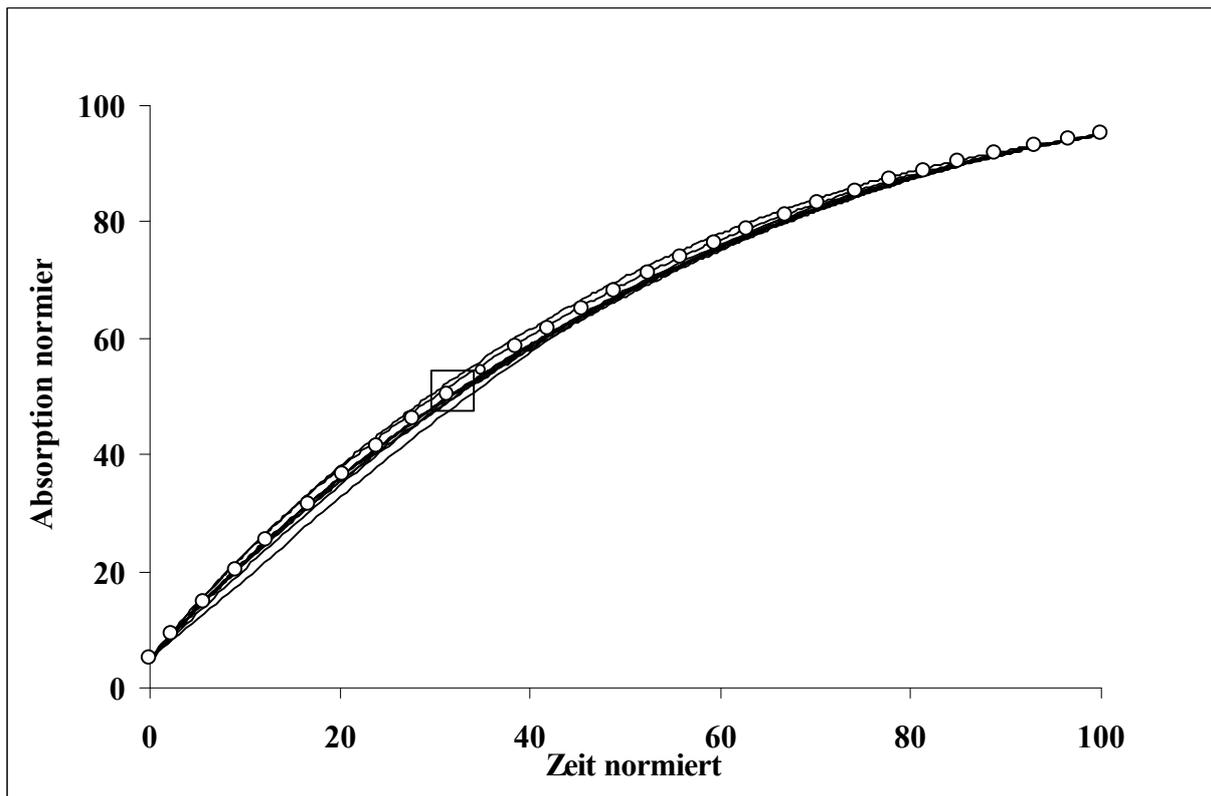


Abb. 101: Polynome der auf Zeit und Absorption normierten Freisetzungverläufe sowie der simulierte Freisetzungverlauf einer Kugel (Kreise).

Die Kurven liegen sehr eng beieinander und verdecken sich daher gegenseitig. Aus diesem Grund läßt sich anhand dieser Darstellung keine weitere Differenzierung vornehmen.

Der durch den Kasten angedeutete Ausschnitt wird daher in Abb. 102 vergrößert dargestellt, da hier die Kurven am weitesten voneinander entfernt sind.

Die Verläufe für die 2 mm Minitabletten lassen eine eindeutige Reihung erkennen. Mit steigendem Verdichtungsgrad liegen die Verläufe immer höher, wobei der Freisetzungsvorgang aus einer Kugel zwischen Verdichtungsgrad 0.92 und 0.88 liegt.

Die Verläufe für die 5 mm Tabletten liegen wesentlich enger zusammen, und zwar im Bereich der Verdichtungsgrade 0.88 und 0.84 der 2 mm Minitabletten. Auch läßt sich hier keine Abhängigkeit der Lage vom Verdichtungsgrad erkennen. Die Verläufe für 2 mm Verdichtungsgrad 0.88 (2-3) und für 5 mm Verdichtungsgrad 0.96 und 0.80 (5-1,5-5) liegen auch in der vergrößerten Darstellung so eng beieinander, daß sie nicht zu unterscheiden sind.

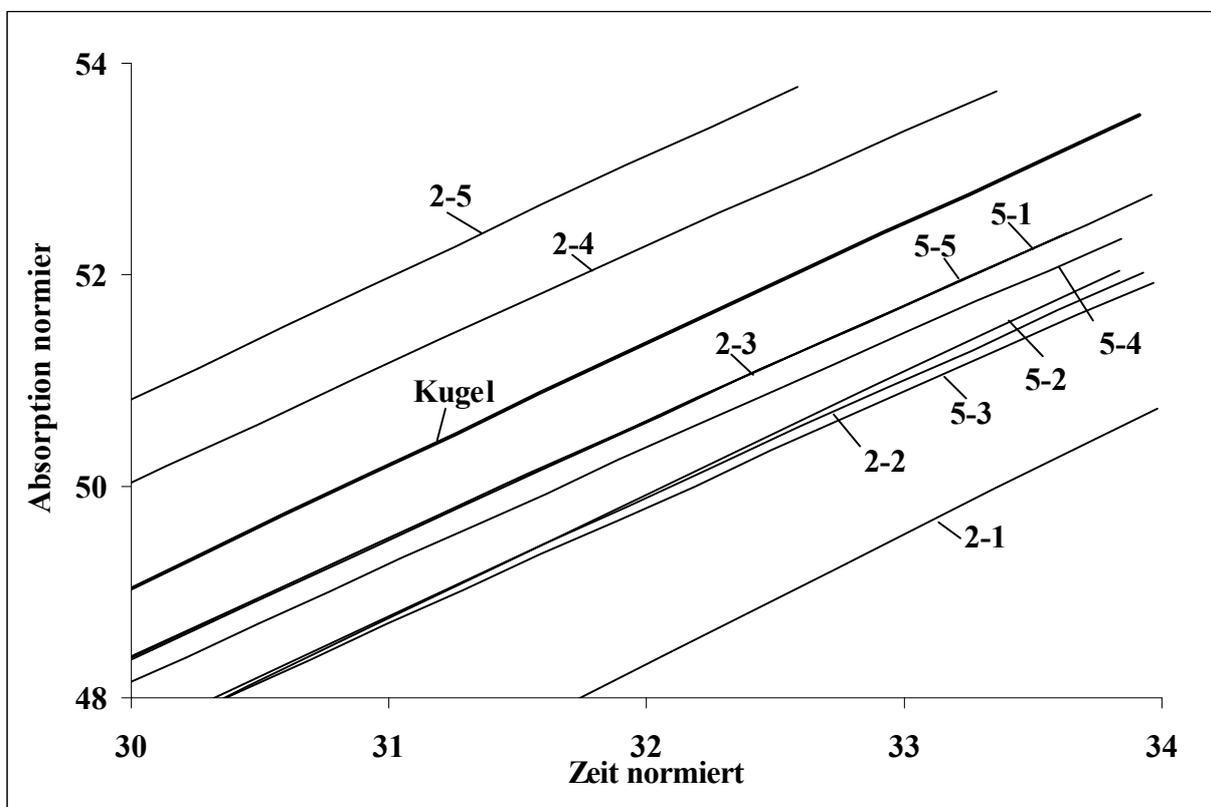


Abb. 102: Polynome der auf Zeit und Absorption normierten Freisetzungsvorgänge sowie der simulierte Freisetzungsvorgang aus einer Kugel. 2 mm Minitabletten (2-1 bis 2-5) und 5 mm Tabletten (5-1 bis 5-5). Steigende Verdichtungsgrade von 1-5 (1 = 0.80; 2 = 0.84; 3 = 0.88; 4 = 0.92; 5 = 0.96) Ausschnittvergrößerung des Kastens in Abb. 101.

Um die relativ geringen Unterschiede stärker hervorzuheben, sind in Abb. 103 die Residuen zwischen den Tablettenfreisetzungsverläufen und dem Freisetzungsverlauf aus einer Kugel dargestellt.

Erneut ist die Reihung der Verläufe der 2 mm Minitabletten ersichtlich. Die Kurven für die Verdichtungsgrade 0.96 und 0.92 liegen über den gesamten Zeitraum oberhalb des Freisetzungsverlaufes aus einer Kugel, während die Kurven der geringeren Verdichtungsgrade darunter liegen. Die größten Unterschiede liegen dabei am Anfang des Freisetzungszeitraumes. Ursächlich dafür ist ein Ansteigen der relativen Freisetzungsgeschwindigkeit, bezogen auf die Gesamtgeschwindigkeit der Freisetzung mit steigendem Verdichtungsgrad zu Beginn der Freisetzung.

Wie auch in Abb. 102 läßt sich für die 5 mm Tabletten keine Reihung erkennen, und die Kurven liegen eng beieinander, in etwa vergleichbar mit dem Verdichtungsgrad 0.88 (2-3) der 2 mm Minitabletten. Bis auf den Beginn liegen die Verläufe den ganzen Zeitraum unterhalb des Freisetzungsverlaufes aus einer Kugel.

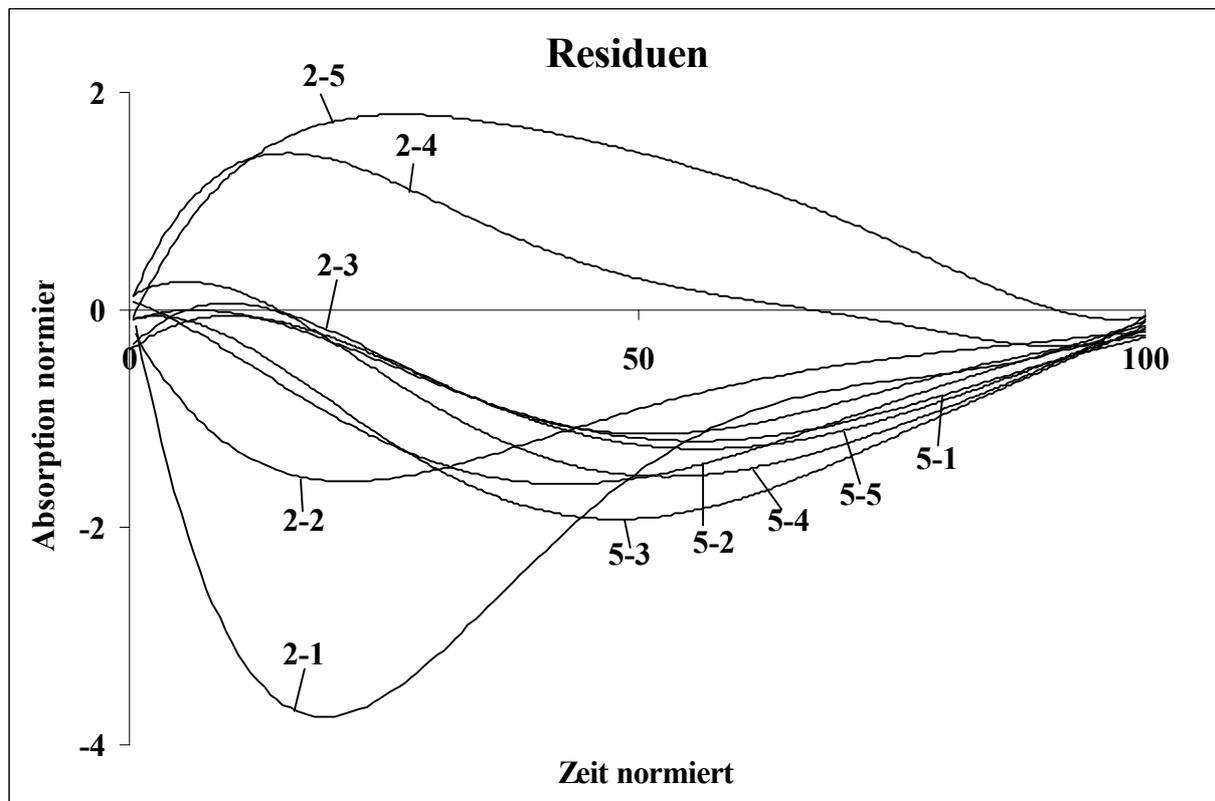


Abb. 103: Residuen zwischen den auf Zeit und Absorption normierten Freisetzungsverläufen und dem simulierten Freisetzungsverlauf einer Kugel. 2 mm Minitabletten (2-1 bis 2-5) und 5 mm Tabletten (5-1 bis 5-5). Steigende Verdichtungsgrade von 1-5 (1 = 0.80; 2 = 0.84; 3 = 0.88; 4 = 0.92; 5 = 0.96).

Zur besseren Beurteilung der Freisetzungsgeschwindigkeiten sind in Abb. 104 die 1. Ableitungen der Freisetzungspolynome für die Tabletten sowie für die Kugel wiedergegeben. Wie aufgrund der obigen Darstellungen zu erwarten, sind nur am Beginn Unterschiede zwischen den Freisetzungsgeschwindigkeiten zu erkennen, wobei erneut die 2 mm Minitabletten durch eine Reihung auffallen. Die übrigen Verläufe sind in dieser Darstellung nicht zu differenzieren. Daher gibt Abb. 105 eine vergrößerte Darstellung des in Abb. 104 eingezeichneten Bereiches wieder.

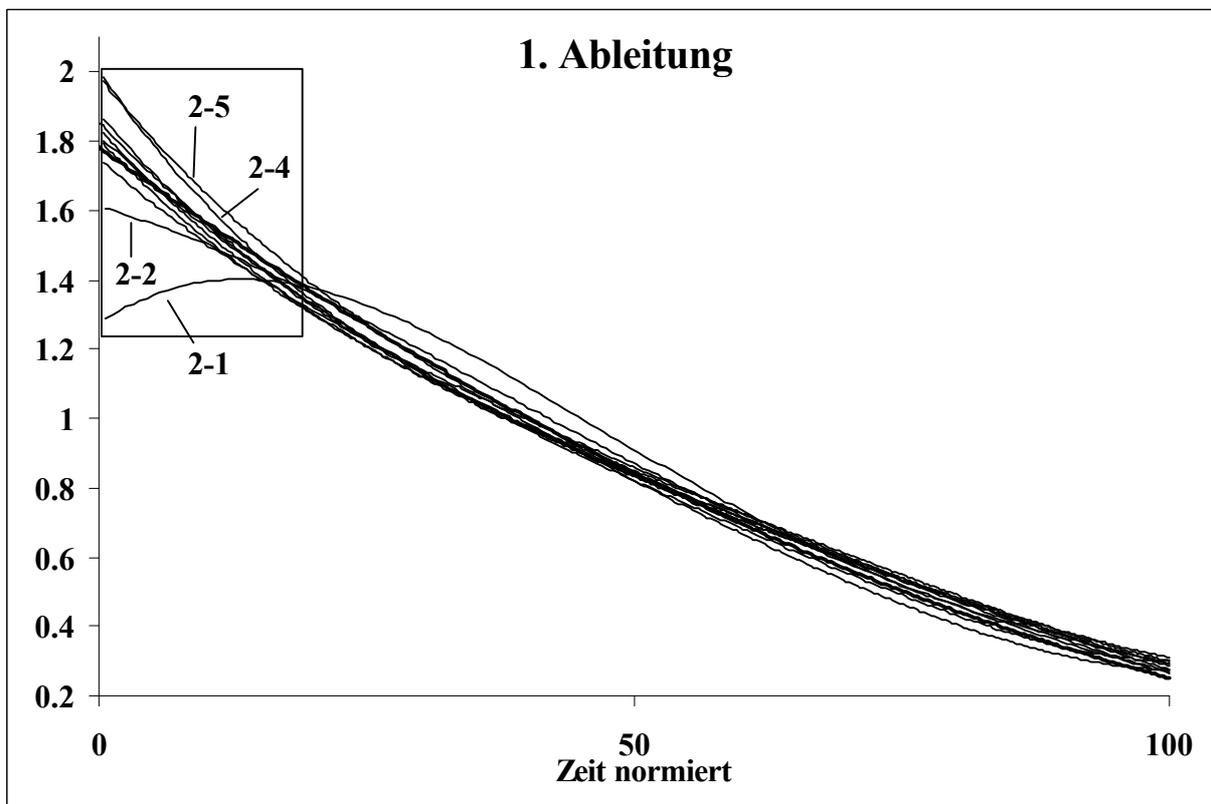


Abb. 104: 1. Ableitungen der Polynome der auf Zeit und Absorption normierten Freisetzungsverläufe und des simulierten Freisetzungsverlaufes einer Kugel. 2 mm Minitabletten (2-1 bis 2-5) und 5 mm Tabletten (5-1 bis 5-5). Steigende Verdichtungsgrade von 1-5 (1 = 0.80; 2 = 0.84; 3 = 0.88; 4 = 0.92; 5 = 0.96).

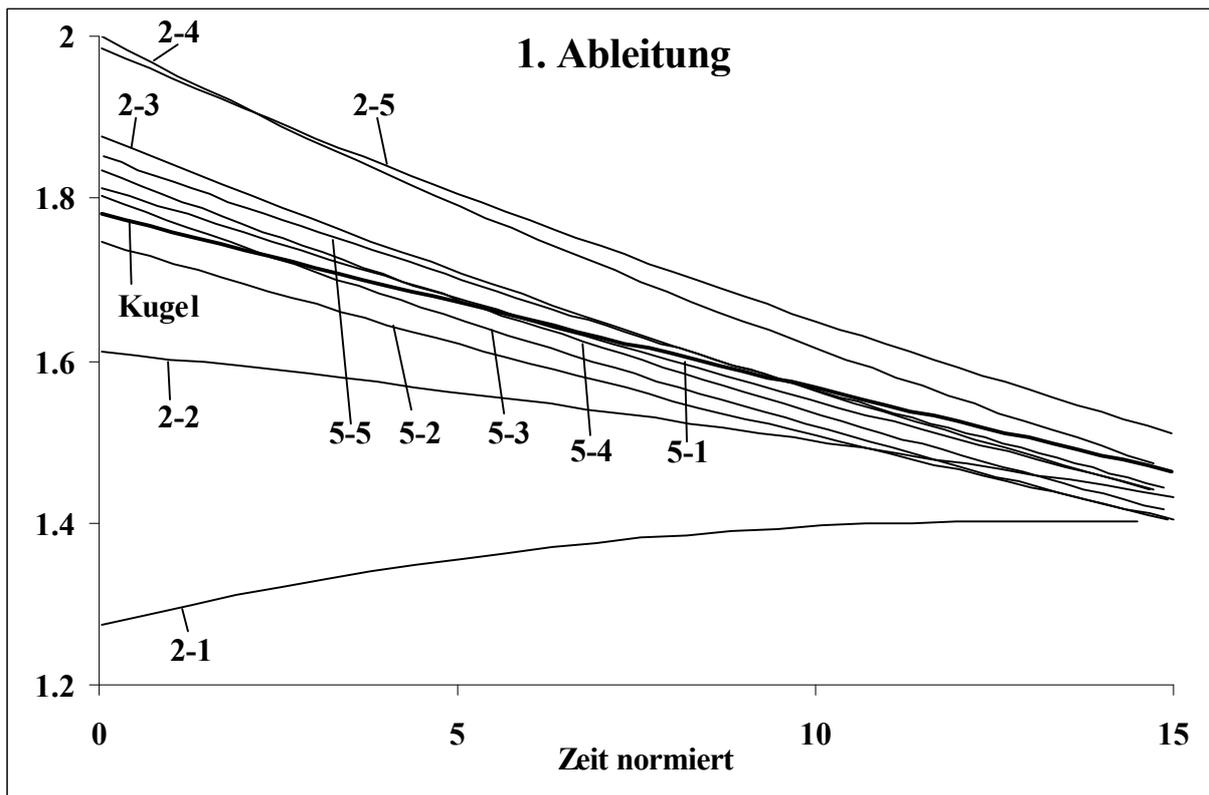


Abb. 105: 1. Ableitungen der Polynome der auf Zeit und Absorption normierten Freisetzungsläufe und des simulierten Freisetzungslaufes einer Kugel. 2 mm Minitabletten (2-1 bis 2-5) und 5 mm Tabletten (5-1 bis 5-5). Steigende Verdichtungsgrade von 1-5 (1 = 0.80; 2 = 0.84; 3 = 0.88; 4 = 0.92; 5 = 0.96). Ausschnittvergrößerung der Abb. 104.

Die Abb. 105 bestätigt die bereits gemachten Aussagen. Für die 2 mm Minitabletten nimmt zu Beginn die Freisetzungsgeschwindigkeit mit steigendem Verdichtungsgrad zu, wobei sie sich im weiteren Verlauf der Freisetzungsgeschwindigkeit einer simulierten Freisetzung aus einer Kugel annähert.

Für die 5 mm Tabletten ist keine solche Tendenz zu erkennen. Nur ganz zu Beginn sind die Freisetzungsgeschwindigkeiten höher als die der Freisetzung aus einer Kugel, um dann darunter zu sinken.

Es soll an dieser Stelle noch einmal erwähnt werden, daß es sich bei den Geschwindigkeiten um relative Freisetzungsgeschwindigkeiten handelt. Im Gegensatz zu diesen nimmt die absolute Freisetzungsgeschwindigkeit für die 2 mm Minitabletten wie auch für die 5 mm Tabletten mit steigendem Verdichtungsgrad ab (siehe Abb. 100 und Tab. 11).

Zusammenfassend lassen sich mehrere Aussagen treffen.

Neben den Abbildungen der Tabletten (Abb. 23-25, Kap. 3.2.3.3.3) sind die geringen Unterschiede der normierten Freisetzungsverläufe zum Auflösungsmodell einer Kugel ein Indiz dafür, daß sich die Freisetzungsverläufe im wesentlichen durch Auflösungsvorgänge erklären lassen, und Zerfalls- und Diffusionsvorgänge außer Acht gelassen werden können.

Beachtet werden muß in diesem Zusammenhang, daß Laktose und Paracetamol unterschiedliche Auflösungsgeschwindigkeiten besitzen. Demnach wäre es möglich, daß sich die Laktosepartikel wesentlich schneller aus der Tablette herauslösen und eine Art Paracetamol-Matrix zurücklassen. Die Tablettenabbildungen sowie die Festigkeit der abgebildeten teilaufgelösten Tabletten deuten jedoch darauf hin, daß diese Vorgänge nur im jeweiligen Randbereich der sich auflösenden Tablette eine Rolle spielen. Als Gründe können der hohe Paracetamolgehalt von 50 %, ein möglicher Einfluß des hydrophoben Magnesiumstearates sowie die insgesamt relativ schnelle Auflösung genannt werden, welche die langsameren Diffusionsvorgänge in Poren überdeckt.

Die 2 mm Minitabletten zeigen Abweichungen im Freisetzungsverlauf im Vergleich zum berechneten Freisetzungsverlauf einer Kugel in Abhängigkeit vom Verdichtungsgrad. Demnach ist bei hohen Verdichtungsgraden die relative Freisetzungsgeschwindigkeit zu Beginn höher als im weiteren Verlauf der Freisetzung. Mit abnehmenden Verdichtungsgraden kehrt sich dieser Effekt um, bis die relative Freisetzungsgeschwindigkeit beim niedrigsten Verdichtungsgrad zu Beginn niedriger ist, als bei der Kugelfreisetzung.

Die 5 mm Tabletten zeigen keinerlei solche Abweichungen. Durch Änderung des Verdichtungsgrades kommt es zu keiner wesentlichen oder systematischen Beeinflussung der relativen Freisetzungsgeschwindigkeiten zu Beginn der Freisetzung.

Unterschiede im Freisetzungsverlauf lassen sich durch zwei Phänomene erklären. Zum einen durch eine veränderte Dichte, oder durch eine veränderte Partikelgröße. Eine höhere Dichte in einem Bereich der Tablette bewirkt zum einen eine geringere Porosität, zum anderen höher Massenbelegung pro Oberfläche. Während die geringere Porosität zu einer verringerten Freisetzungsgeschwindigkeit führt, bewirkt die höhere Massenbelegung pro Oberfläche eine Erhöhung der Freisetzung in diesen Bereichen. Da aber

anzunehmen ist, daß eine geringere Porosität zu einer Verringerung der benetzbaren Oberfläche führt, dürfte eine höhere Dichte in Teilbereichen einer Tablette eher zu einer verringerten Freisetzung aus diesen Bereichen führen.

Kommt es jedoch in einem Teilbereich der Tablette zu einer verringerten Größe der Einzelpartikel, aus denen die Tabletten zusammengesetzt sind, folgt eine Erhöhung der relativen Freisetzungsgeschwindigkeit, insbesondere, wenn wie in diesem Fall ein Hilfsstoff mit einer sehr guten Löslichkeit, nämlich die Laktose, verwendet wurde.

Sind nun Dichteunterschiede die Ursache für die Abweichungen, würde dies darauf hindeuten, daß bei einem niedrigen Verdichtungsgrad die Dichte am Rand der 2 mm Minitabletten niedriger ist als im Zentrum, und bei einem hohen Verdichtungsgrad höher als im Zentrum, während die Dichteverteilung bei den 5 mm Tabletten unabhängig vom Verdichtungsgrad ist.

Ist die Partikelgröße der wesentliche Faktor für die Abweichungen in der Freisetzungsgeschwindigkeit vom Verlauf der Freisetzung aus einer Kugel, kommt es bei den 2 mm Minitabletten demnach zu einer stärkeren Partikelgrößenbeeinflussung durch unterschiedliche Beanspruchungen im Randbereich als bei den 5 mm Tabletten.

4.4 Quecksilberdruckporosimetrie

In den Abb. 106 - 109 sind die Ergebnisse der Quecksilberdruckporosimetrie wiedergegeben. Das eingedrungene Quecksilbervolumen pro Gramm Probe ist kumulativ gegen den kleiner werdenden Porendurchmesser aufgetragen. (Integrale Darstellungsweise).

In Abb. 106 sind die Grafen für die ganzen und geteilten 2 mm Minitabletten dargestellt, wobei die Grafen für die geteilten Tabletten fett gedruckt sind. Mit steigendem Verdichtungsgrad nimmt das eingedrungene Quecksilbervolumen kontinuierlich ab. Die Grafen der einzelnen Verdichtungsgrade für ganze und geteilte Tabletten sind fast identisch. Die Abweichungen bei Verdichtungsgraden 0.88 und 0.92 (4. und 5. Graf von unten) sind nicht systematisch und daher nicht interpretierbar.

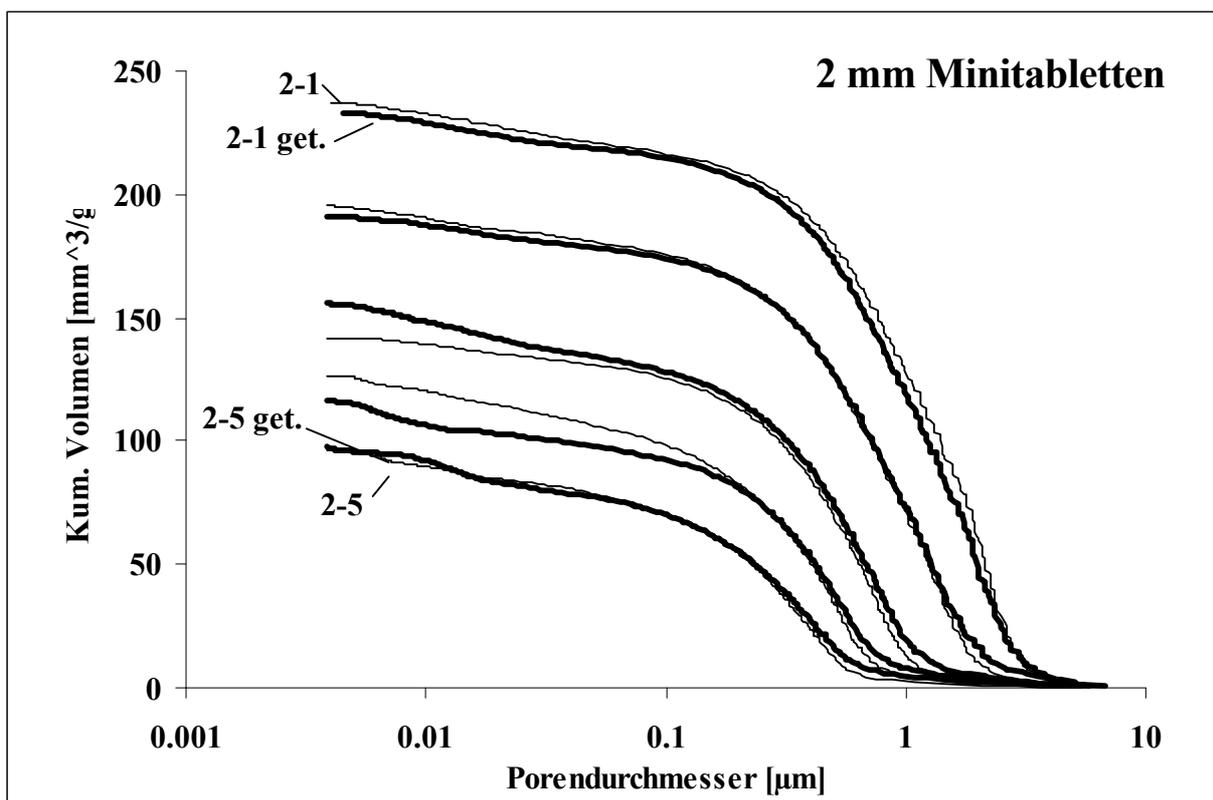


Abb. 106: Eindringenes Quecksilbervolumen pro Gramm Probe kumulativ aufgetragen gegen sinkenden Porendurchmesser für ganze und geteilte 2 mm Minitabletten. Verdichtungsgrade steigen von oben nach unten an (2-1 bis 2-5; 1 = 0.80; 0.84; 0.88; 0.92; 5 = 0.96). Geteilte Tabletten fett .

Ein vergleichbares Bild liefert Abb. 107 für die 5 mm Tabletten. Auch hier kann weitestgehende Übereinstimmung festgestellt werden, bis auf nicht systematische Unterschiede im unteren Porengrößenbereich.

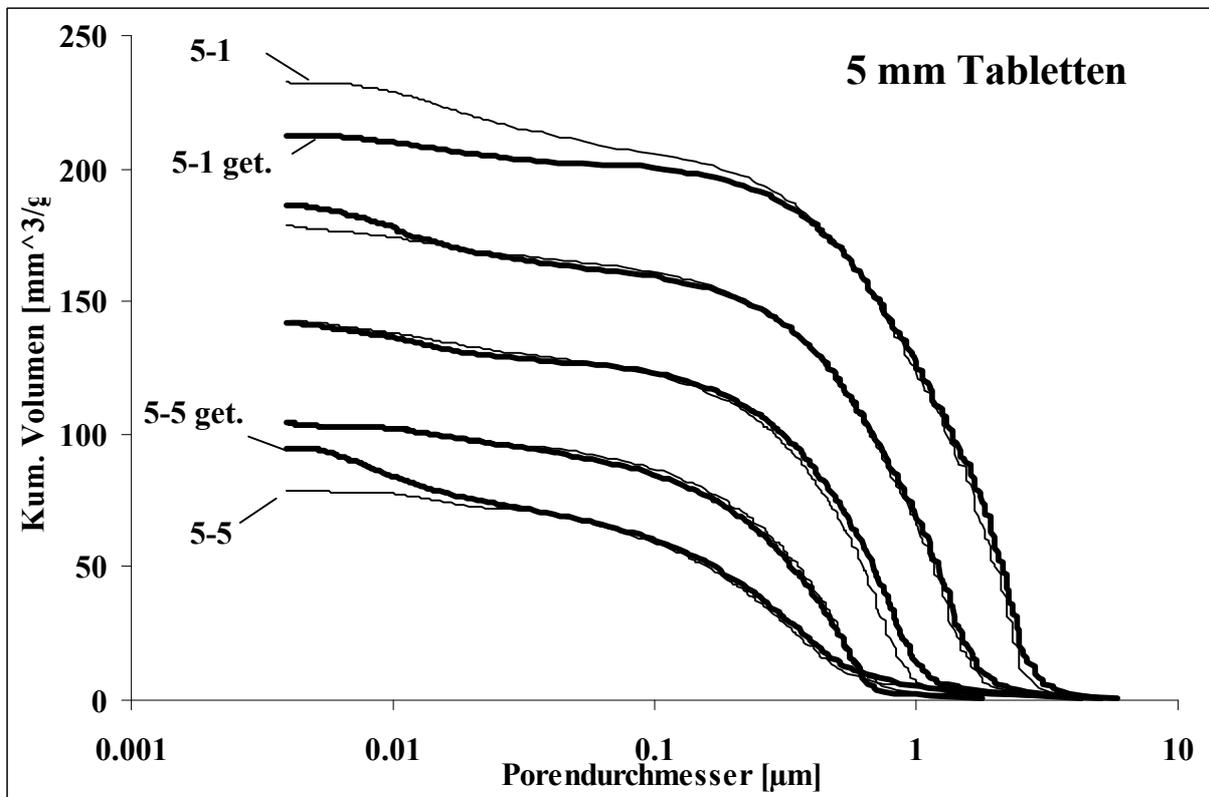


Abb. 107: Eindringenes Quecksilbervolumen pro Gramm Probe kumulativ aufgetragen gegen sinkenden Porendurchmesser für ganze und geteilte 5 mm Tabletten. Verdichtungsgrade steigen von oben nach unten an (5-1 bis 5-5; 1 = 0.80; 0.84; 0.88; 0.92; 5 = 0.96). Geteilte Tabletten fett.

Ein etwas anderes Bild stellt sich dar, wenn die verschiedenen Tablettengrößen miteinander verglichen werden, wie in Abb. 108 für die ganzen Tabletten geschehen. Bei 4 von 5 Verdichtungsgraden weisen die 2 mm Minitabletten eine höhere Porosität gegenüber den 5 mm Tabletten (fett gedruckt) auf. Das gleiche kann man auch für die geteilten Tabletten (Abb. 109) beobachten.

Während also eine Teilung der Tabletten keinen großen Einfluß auf das Meßergebnis zu haben scheint, weisen die getesteten 2 mm Minitabletten in der Regel eine höhere Porosität auf.

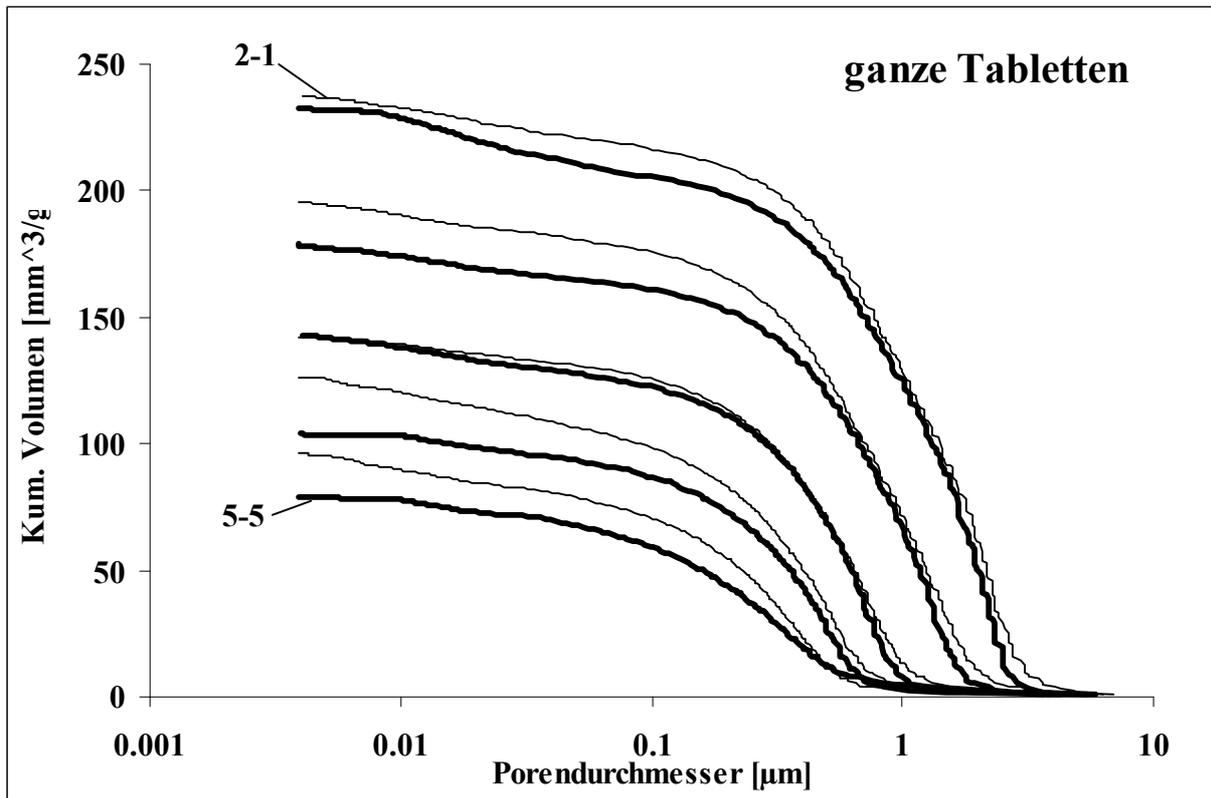


Abb. 108: ganze Tabletten, 2 mm und 5 mm (5 mm fett gedruckt).

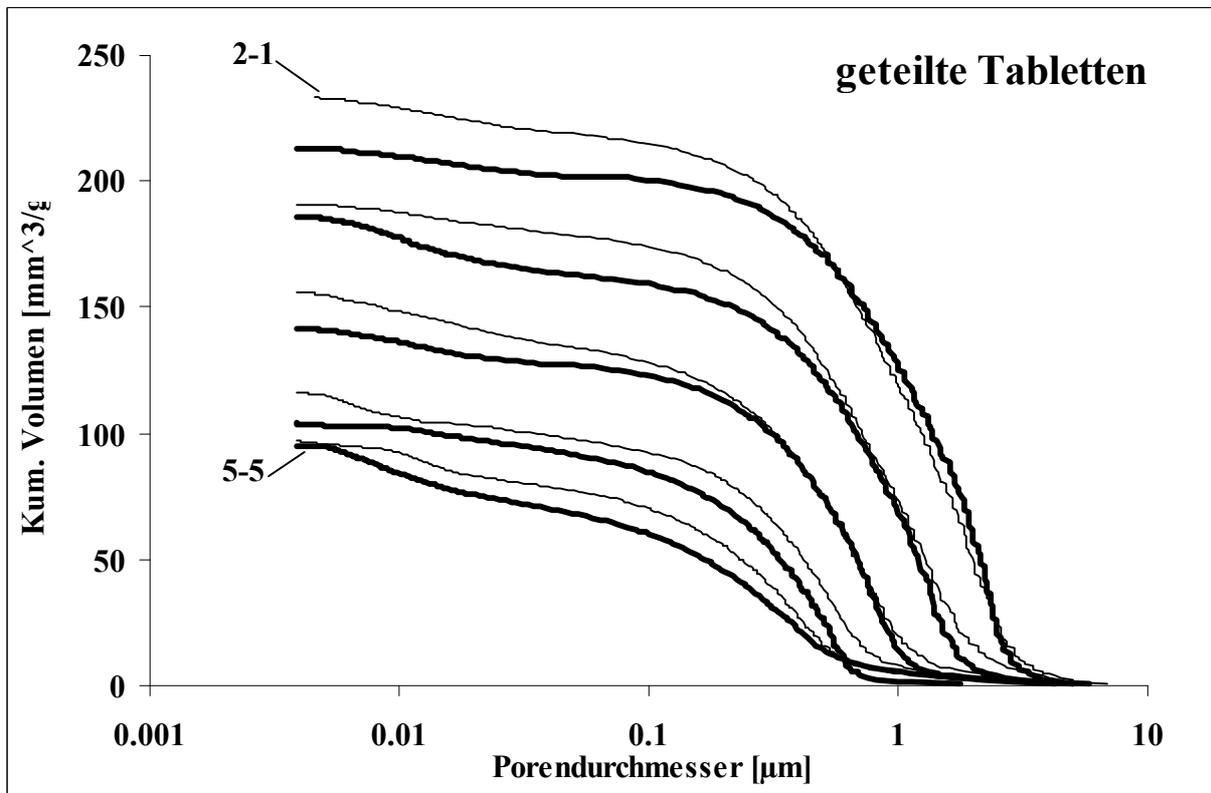


Abb. 109: geteilte Tabletten, 2 und 5 mm (5mm fett gedruckt).

Abb. 108 und 109: Eingedrungenes Quecksilbervolumen pro Gramm Probe kumulativ aufgetragen gegen sinkenden Porendurchmesser für ganze und geteilte Tabletten. Verdichtungsgrade steigen von oben nach unten an (1 = 0.80; 0.84; 0.88; 0.92; 5 = 0.96).

Um genauer abzuschätzen, ob es Unterschiede in bestimmten Porengrößenbereichen gibt, ist die Beobachtung der Porengrößenverteilungen sinnvoll. Üblicherweise werden diese in Form von Histogrammen dargestellt, wie in Abb. 110 beispielhaft gezeigt. Sollen mehrere Verteilungen dargestellt werden, ist diese Darstellung jedoch sehr unübersichtlich. Daher wurden die geometrischen Mittelpunkte der Größenklassen gekennzeichnet und mit einer Linie verbunden, um eine differentielle Darstellung zu erhalten.

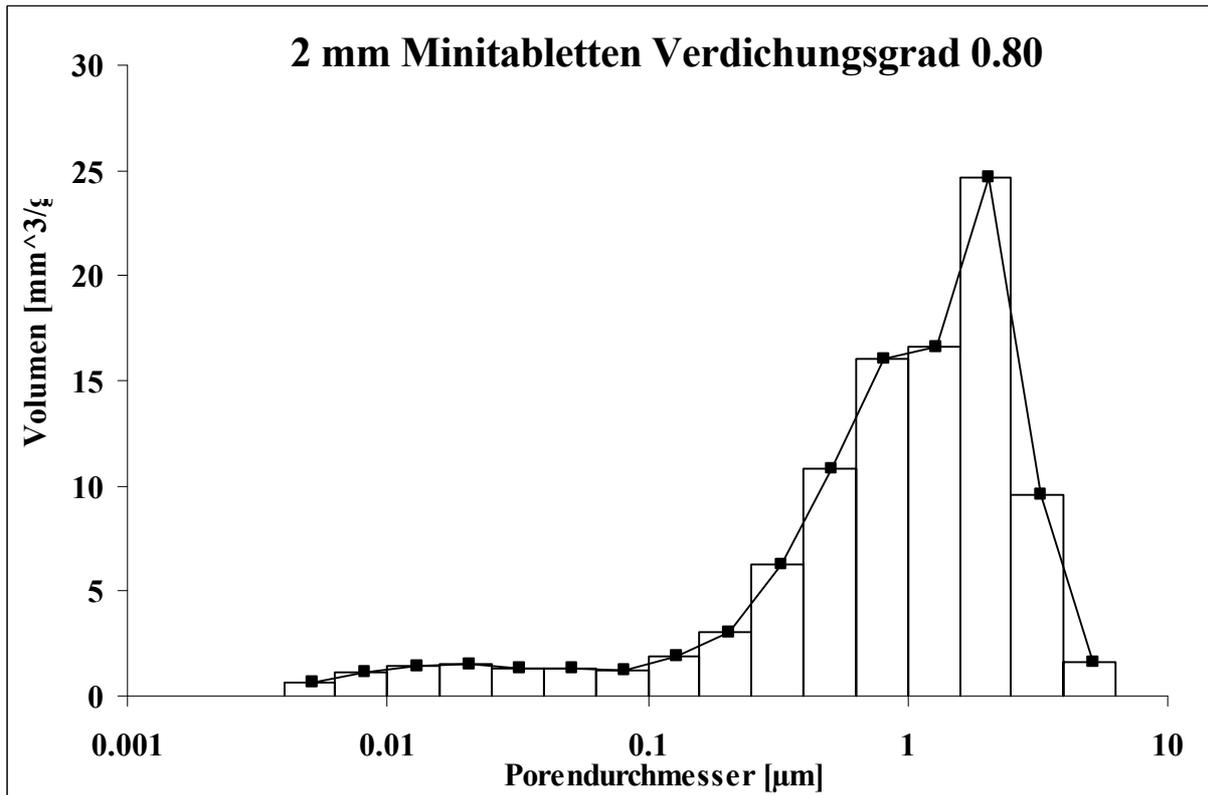


Abb. 110: Porengrößenverteilung für 2 mm Minitabletten Verdichtungsgrad 0.80 als Histogramm und daraus abgeleiteter differentieller Darstellung.

Abb. 111 und Abb. 112 zeigen die Verteilungen für die ganzen bzw. geteilten 2 mm Minitabletten. Es ist deutlich zu erkennen, daß mit steigendem Verdichtungsgrad die Porosität abnimmt, wobei sich vor allem das in den jeweils größten Poren befindliche Volumen reduziert. Dies äußert sich darin, daß die nach links abfallenden Äste der Verteilungen für alle Verdichtungsgrade fast aufeinander liegen. Besonders deutlich wird dies bei den geteilten Minitabletten. Es ist also keine gleichmäßige Reduktion aller Porengrößen zu sehen. Auch ist kein Anwachsen der kleinen Poren zu erkennen. Es werden scheinbar mit zunehmender Verdichtung etwa gleich viele kleine Poren zerstört wie neue durch Verkleinerung großer Poren entstehen.

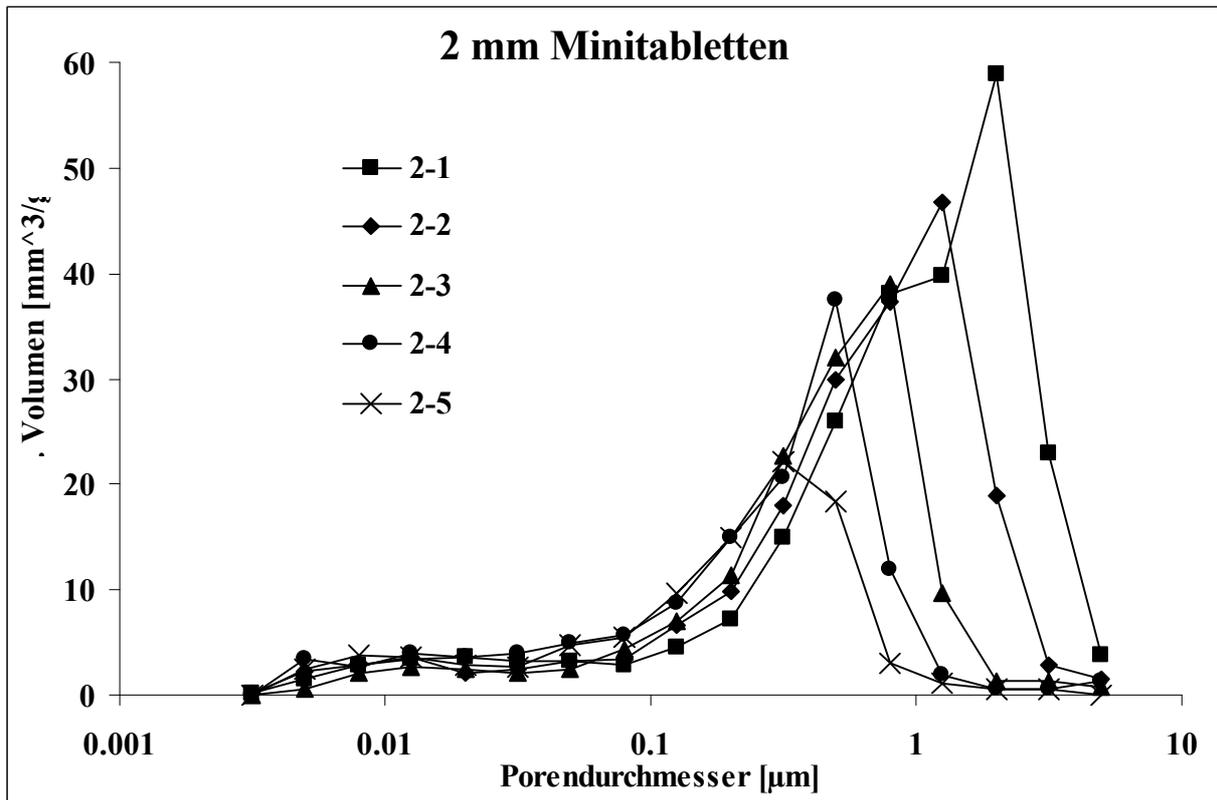


Abb. 111: Porengrößenverteilung für ganze 2 mm Minitabletten.

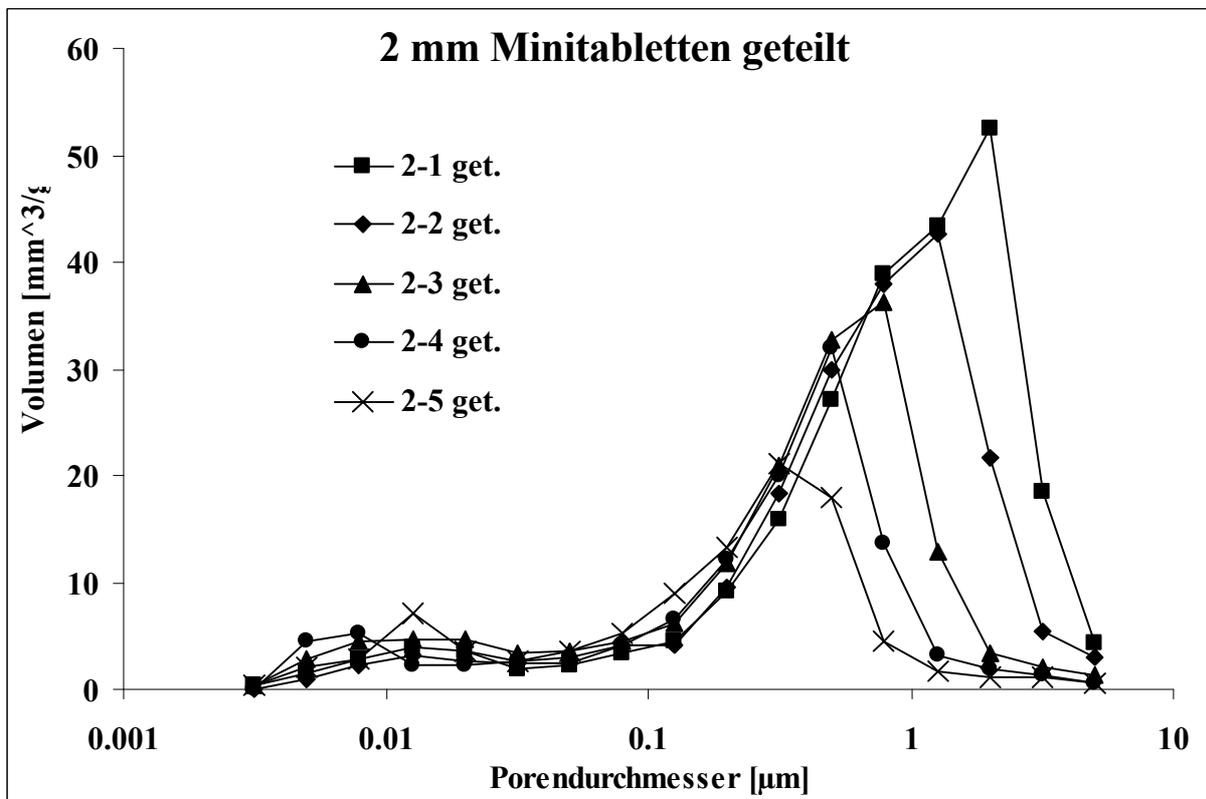


Abb. 112: Porengrößenverteilung für geteilte 2 mm Minitabletten.

Abb. 111 und 112: Verdichtungsgrade steigen von 2-1 bis 2-5 an (1 = 0.80; 2 = 0.84; 3 = 0.88; 4 = 0.92; 5 = 0.96).

Die 5 mm Tabletten zeigen ein etwas anderes Bild (Abb. 113 und 114). Hier liegen die nach links abfallenden Äste nicht zusammen. Mit zunehmender Verdichtung nimmt hier die Anzahl der kleineren Poren zu. Es werden also weniger kleine Poren zerstört als neue gebildet werden.

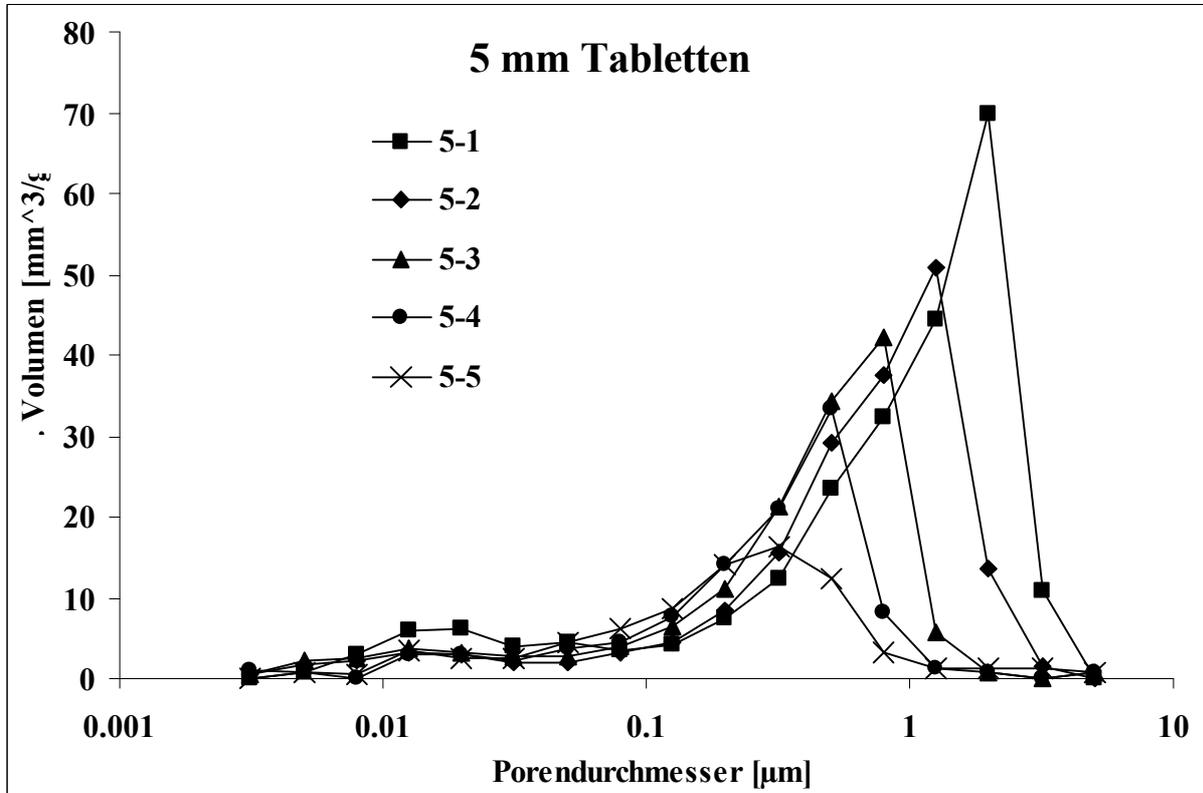


Abb. 113: Porengrößenverteilung für ganze 5 mm Tabletten.

Verdichtungsgrade steigen von 5-1 bis 5-5 an (1 = 0.80; 2 = 0.84; 3 = 0.88; 4 = 0.92; 5 = 0.96).

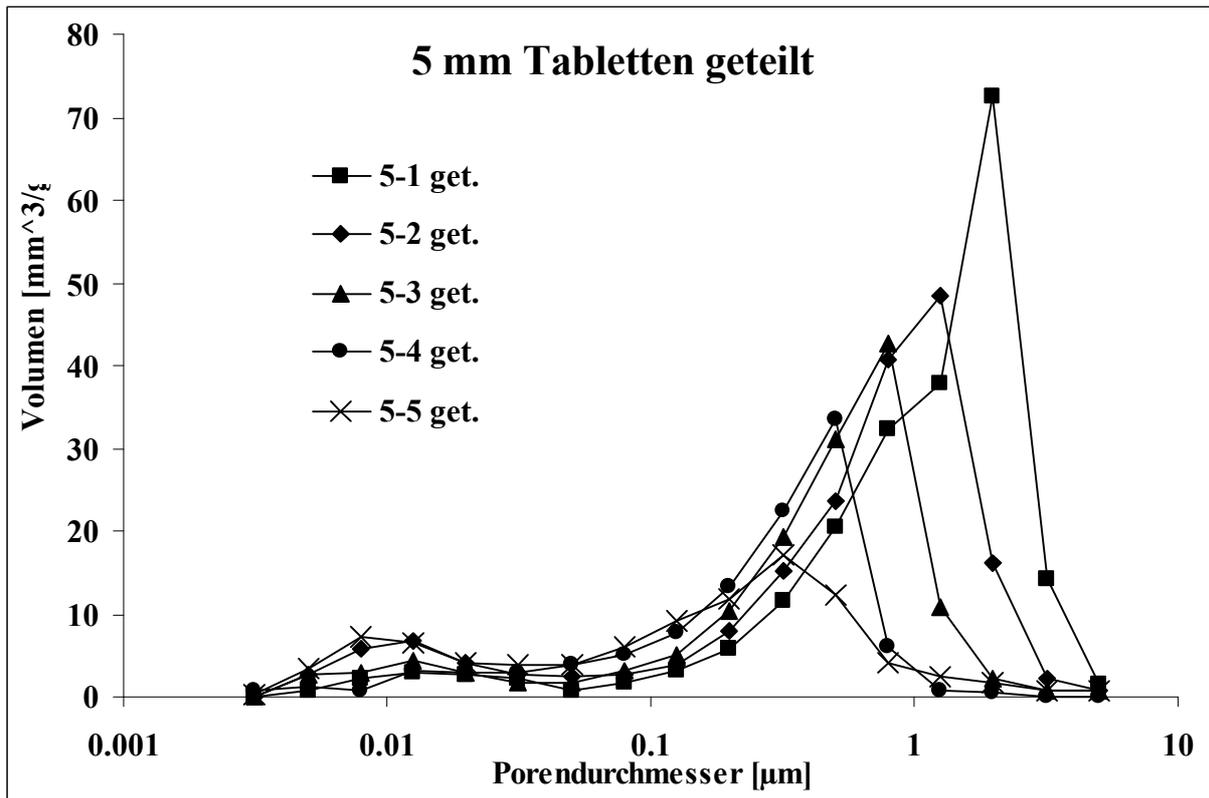


Abb. 114: Porengrößenverteilung für geteilte 5 mm Tabletten.

Verdichtungsgrade steigen von 5-1 bis 5-5 an (1 = 0.80; 2 = 0.84; 3 = 0.88; 4 = 0.92; 5 = 0.96).

Die Abb. 115 - 119 stellen die Ergebnisse für die einzelnen Verdichtungsgrade dar. Für die Verdichtungsgrade 0.84, 0.88, und 0.92 (Abb. 116 - 118) lassen sich keine signifikanten Unterschiede erkennen, und wenn, nur für ganze oder geteilte Tabletten. Da wie bereits gezeigt, das Teilen der Tabletten keinen wesentlichen Einfluß zu haben scheint, sollten nur solche Abweichungen beachtet werden, die sowohl die geteilten als auch die ganzen Tabletten zeigen oder sowohl für die 2 mm wie die 5 mm Tabletten ersichtlich sind. Solche Unterschiede sind für die Verdichtungsgrade 0.96 und 0.80 zu erkennen und durch Pfeile gekennzeichnet.

Beim Verdichtungsgrad 0.80 (Abb. 115) zeigen die 5 mm Tabletten ein größeres Volumen im Porengrößenbereich von etwa 2 µm als die 2 mm Minitabletten. Dieses Phänomen kehrt sich beim Verdichtungsgrad 0.96 (Abb. 119) um, wo die 2 mm Minitabletten ein größeres Volumen im Porengrößenbereich von etwa 0,4 µm aufweisen.

Im Porengrößenbereich von etwa 0,01 µm ist bei diesem Verdichtungsgrad eine Zunahme des Volumens für die geteilten Tabletten zu erkennen

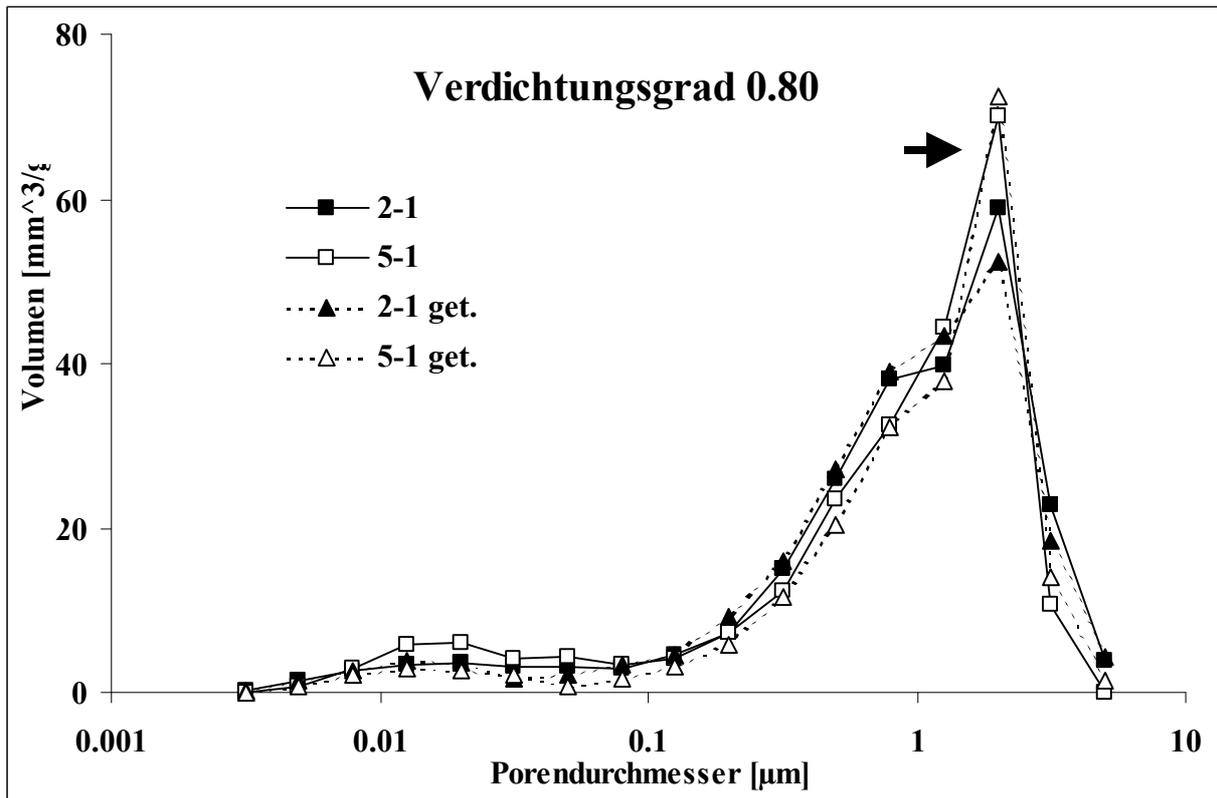


Abb. 115: Porengrößenverteilung für den Verdichtungsgrad 0.80. Für ganze und geteilte (get.) 2 mm Minitabletten (2-1) und 5 mm Tabletten (5-1).

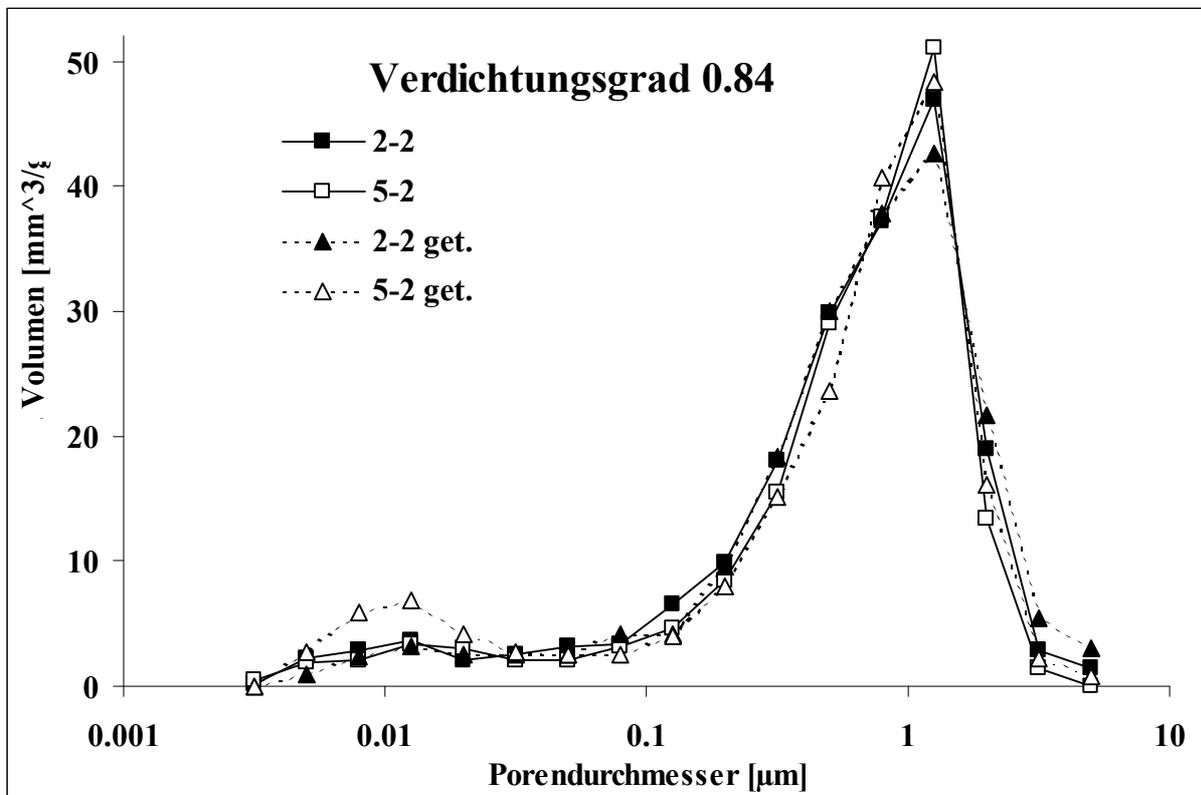


Abb. 116: Porengrößenverteilung für den Verdichtungsgrad 0.84. Für ganze und geteilte (get.) 2 mm Minitabletten (2-2) und 5 mm Tabletten (5-2).

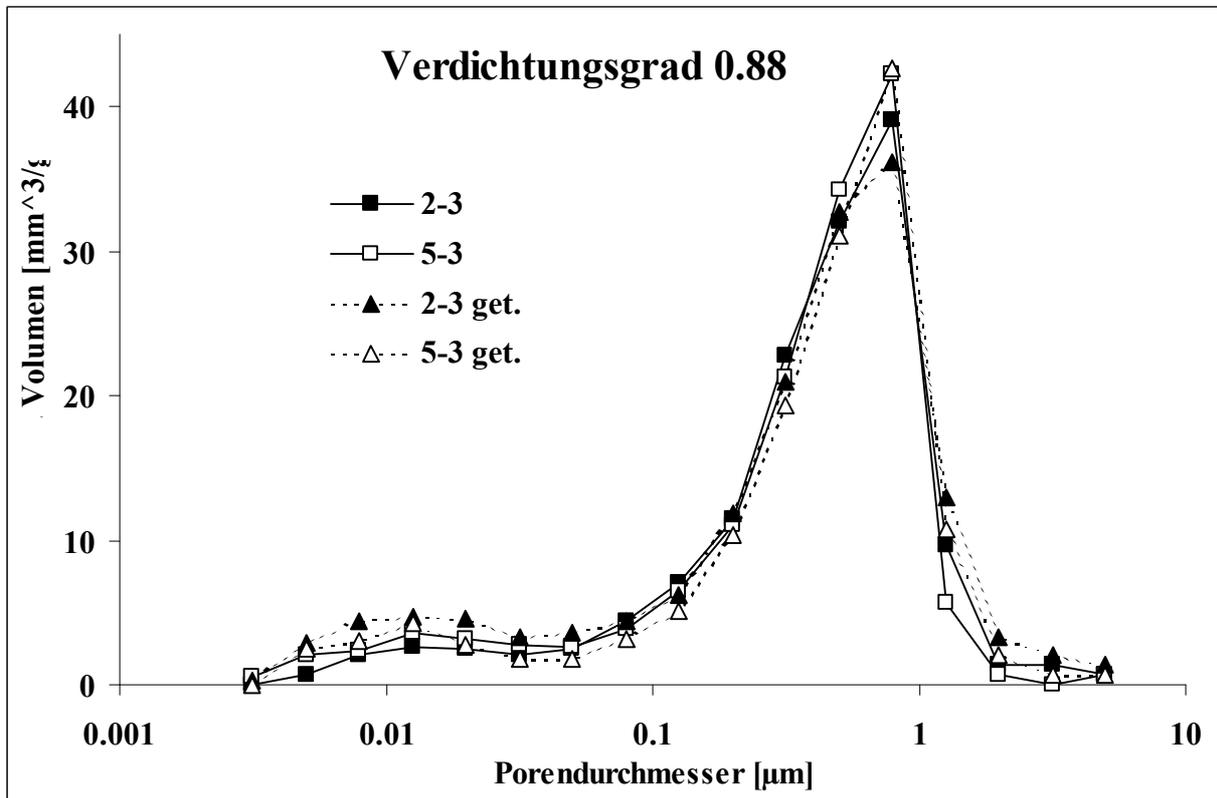


Abb. 117: Porengrößenverteilung für den Verdichtungsgrad 0,88. Für ganze und geteilte (get.) 2 mm Minitabletten (2-3) und 5 mm Tabletten (5-3).

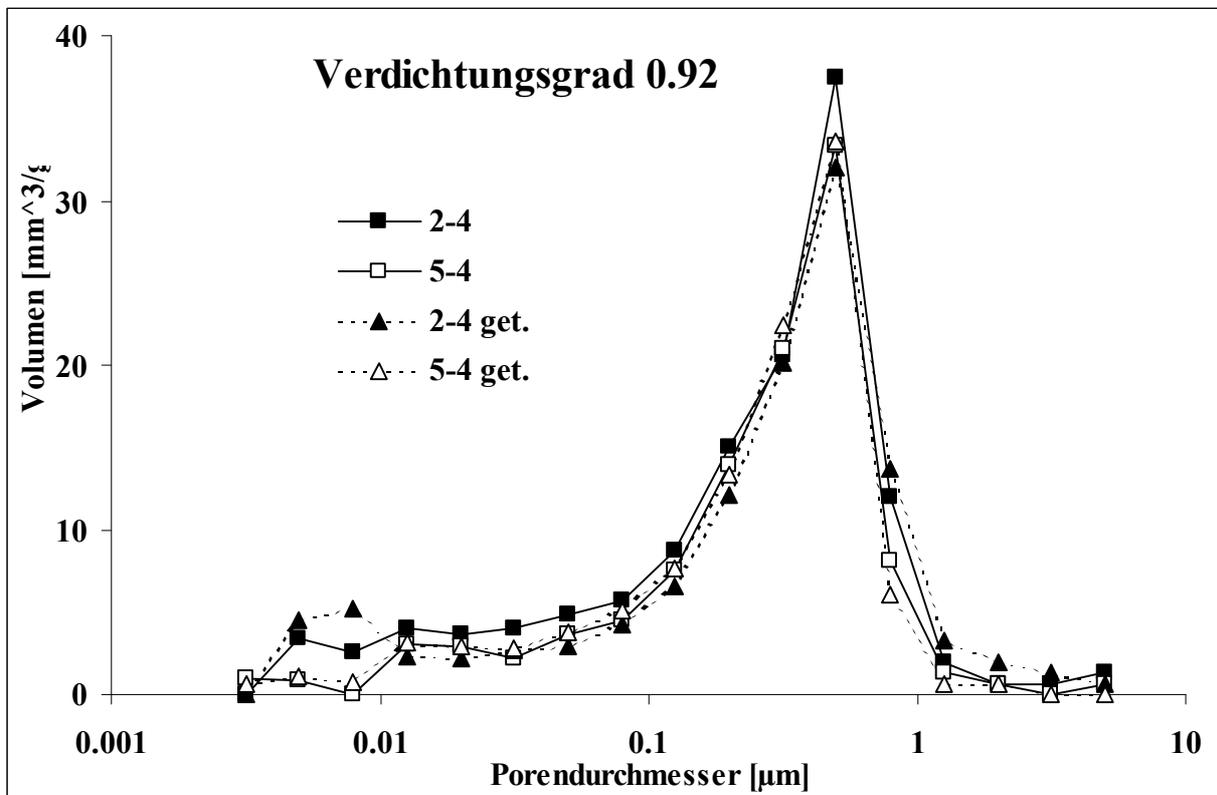


Abb. 118: Porengrößenverteilung für den Verdichtungsgrad 0.92. Für ganze und geteilte (get.) 2 mm Minitabletten (2-4) und 5 mm Tabletten (5-4).

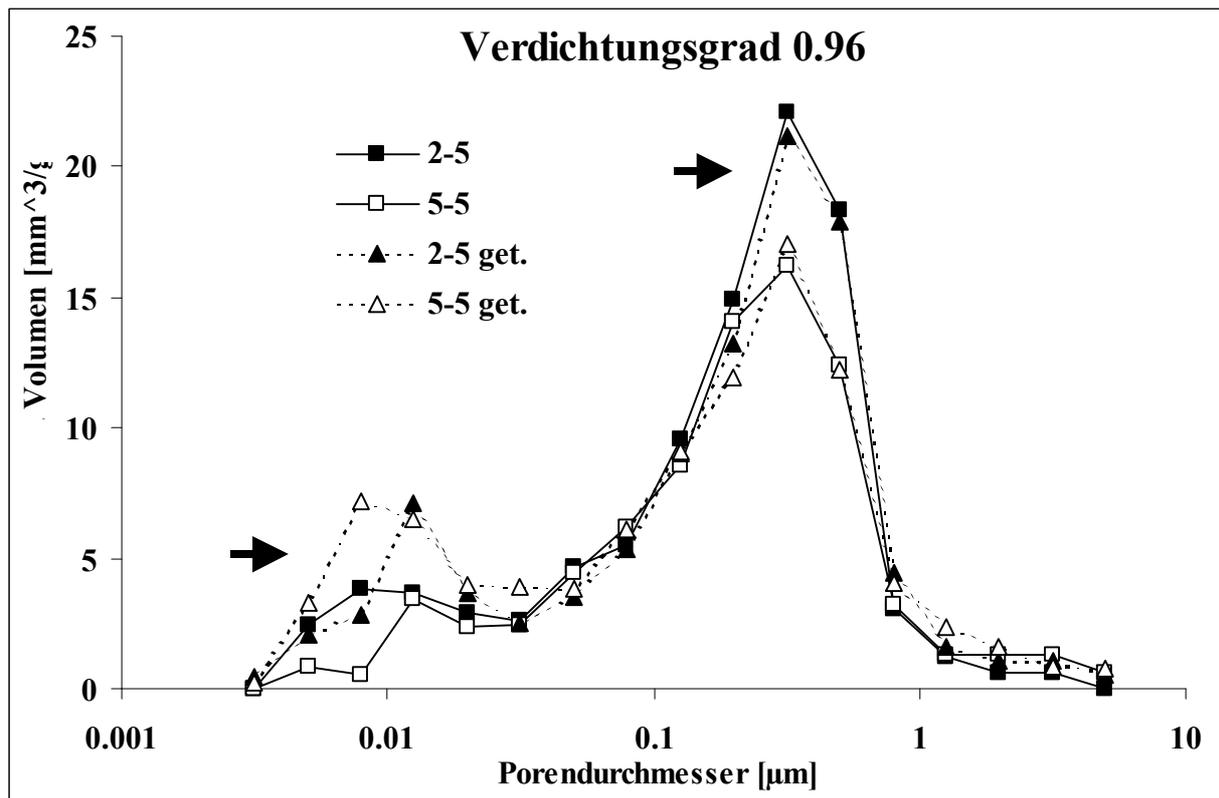


Abb. 119 Porengrößenverteilung für den Verdichtungsgrad 0.96. Für ganze und geteilte (get.) 2 mm Minitabletten (2-5) und 5 mm Tabletten (5-5).

Das letztere Phänomen läßt sich dadurch erklären, daß bei diesem hohen Verdichtungsgrad Poren im Inneren der Tabletten erst bei einem Druck mit Quecksilber gefüllt werden, der nicht der tatsächlichen Porengröße entspricht, sondern einer kleineren Porengröße, da diese Poren nur schlecht für das Quecksilber zu erreichen sind. Bei den geteilten Tabletten ist dies durch die vergrößerte Oberfläche leichter möglich.

In ihrer Gesamtheit konnten die Untersuchungen jedoch keinen gesicherten Aufschluß über regionale Unterschiede in der Tablettenstruktur liefern. Es ist jedoch durchaus denkbar, daß bei Einsatz von weniger spröden Materialien mit einer höheren Ausgangskorngröße Unterschiede erkennbar werden. Allerdings müßte mehr Untersuchungsmaterial zu Einsatz kommen, um Mehrfachmessungen zu ermöglichen. Weiterhin wäre es sinnvoll, mit Einzelkomponenten zu arbeiten.

In Tabelle 13 sind die weiteren Ergebnisse der quecksilberdruckporosimetrischen Bestimmungen zusammengefaßt.

2 mm Minitabletten										
	ganze Tabletten					geteilte Tabletten				
$D_{rel\ max}$	0.80	0.84	0.88	0.92	0.96	0.80	0.84	0.88	0.92	0.96
V_{kum} [mm ³ /g]	238.1	197.3	142.2	126.2	96.38	233.7	190.8	155.9	116.2	97.6
P_{ges} [%]	25.5	22.29	16.5	15.4	12.0	24.8	21.4	18.4	14.3	12.3
r_{mitt} [µm]	1.981	1.249	0.625	0.388	0.315	1.979	1.249	0.791	0.501	0.396
5 mm Tabletten										
	ganze Tabletten					geteilte Tabletten				
$D_{rel\ max}$	0.80	0.84	0.88	0.92	0.96	0.80	0.84	0.88	0.92	0.96
V_{kum} [mm ³ /g]	233.3	178.7	143.2	104.7	79.6	212.8	186.3	141.8	104.6	94.9
P_{ges} [%]	25.7	20.4	17.2	13.0	10.1	22.8	21.0	16.6	13.2	12.5
r_{mitt} [µm]	1.579	1.229	0.626	0.392	0.308	1.979	1.249	0.631	0.396	0.244

Tab. 13: Ergebnisse der quecksilberdruckporosimetrischen Bestimmung

Es wird ersichtlich, daß die Porosität mit zunehmendem maximalem Verdichtungsgrad abnimmt, ebenso wie der mittlere Porenradius. Weiterhin fällt auf, daß die Porosität für die 5 mm Tabletten in der Regel etwas geringer ist als für die 2 mm Minitabletten. Dies läßt sich durch die stärkere Rückdehnung der Minitabletten (siehe 4.1.3) erklären. Die mittleren Porenradien sind vergleichbar, liegen aber aus eben jenem Grund für die Minitabletten teilweise etwas höher. Da Einzelbestimmungen vorliegen, dürfen diese Ergebnisse jedoch nicht überinterpretiert werden.

Insgesamt betrachtet sind die Ergebnisse wenig aussagekräftig, da die Unterschiede zwischen den verschiedenen Verdichtungsgraden zwar groß, aber auch selbstverständlich sind. Die Unterschiede zwischen den 2 mm und 5 mm Tabletten sind dagegen gering und möglicherweise auf Meßungenauigkeiten zurückzuführen.

4.5 Rasterelektronenmikrographien

Die Abb. 119 - 126 zeigen rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von einigen Tabletten, die mit einem niedrigen (0.90) und einem hohen (0.96) maximalen Verdichtungsgrad nach 3.2.2.7 a) hergestellt wurden.

Abb. 119 und 120 zeigen 2 mm Minitabletten mit einem Paracetamolgehalt von 0 %. Sowohl bei niedrigem Verdichtungsgrad (Abb. 119) als auch bei hohem Verdichtungsgrad (Abb. 120) ist eine einheitliche Bruchfläche zu erkennen. Das gleiche gilt auch für die 5 mm Tablette mit 0 % Paracetamolgehalt, hergestellt mit einem niedrigen maximalen Verdichtungsgrad (Abb. 121). Es lassen sich keine strukturellen Unterschiede erkennen. Für die 5 mm Tablette mit 0 % Paracetamolgehalt, hergestellt mit hohem maximalem Verdichtungsgrad (Abb. 122), zeigt sich jedoch eine uneinheitliche Bruchfläche. Auffallend ist dabei die Ausbildung von Bruchkanten am oberen und unteren rechten Abschnitt der Tablette. Diese Bruchkanten sind möglicherweise ein Indiz für eine vorhandene Deckelneigung, da sich Deckelphänomene bevorzugt in diesen Bereichen abspielen.

In den Abb. 123 und 124 sind 2 mm Minitabletten mit einem Paracetamolgehalt von 50 % bei niedrigem maximalem Verdichtungsgrad (Abb. 123), als auch bei hohem maximalem Verdichtungsgrad (Abb. 124) zu sehen. Beim niedrigen Verdichtungsgrad ist die Bruchfläche wesentlich uneinheitlicher als bei der vergleichbaren Tablette mit 0 % Paracetamol (Abb. 119), bedingt durch größere Paracetamolkristalle. Durch aus der Bruchfläche herausgelöste Partikel kommt es zu Aufladungen während der Aufnahme, was zu den schwarzen Flecken führt. Solche Störstellen sowie sonstige Unregelmäßigkeiten in der Bruchfläche, die auf eine verringerte Bindungsfestigkeit schließen lassen, sind im wesentlichen im oberen Bereich und im Zentrum zu erkennen. Der untere Bereich ist homogen.

Bei höherem Verdichtungsgrad sind Störstellen nur noch im Zentrum zu erkennen, während der gesamte Randbereich ein homogenes Erscheinungsbild aufweist.

Bei der 5 mm Tablette mit einem Paracetamolgehalt von 50 %, hergestellt mit niedrigem maximalem Verdichtungsgrad (Abb. 125), liegt ein relativ homogenes Bild vor, bis auf durch Aufladungen erzeugte Störungen, insbesondere im unteren Bereich.

Bei hohem Verdichtungsgrad (Abb. 126) sind diese Störungen kaum mehr zu beobachten, da durch den erhöhten Verdichtungsgrad die Bindungsfestigkeit zunimmt, und sich weniger Partikel aus der Bruchfläche herauslösen. Allerdings zeigen sich in Längsrichtung deutlich Risse, die bis an den Rand der Tablette heranreichen. Diese weisen auf eine ausgeprägte Deckelneigung hin.

Somit läßt sich anhand dieser Abbildung die verstärkte Deckelneigung der 5 mm Tabletten erahnen, insbesondere bei hohem Paracetamolgehalt und hohem maximalem Verdichtungsgrad.

Aufgrund der ausgeprägten Fragmentation und der damit verbundenen unregelmäßigen Form der Partikel sowie der recht hohen Verdichtungsgrade sind keine Aussagen über die Partikelgröße in Teilbereichen der Tabletten möglich, da diskrete Partikel nur schwer zu erkennen sind.

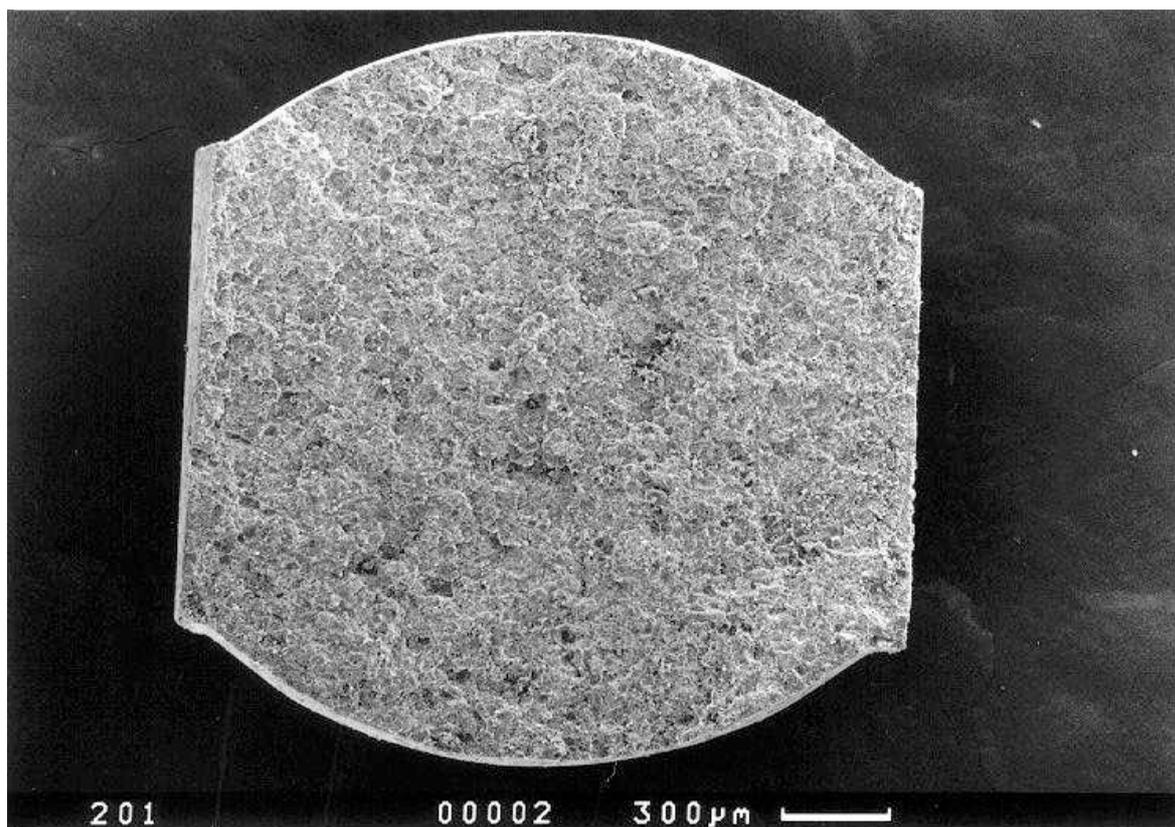


Abb. 119: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer 2 mm Minitablette mit 0 % Paracetamolgehalt, hergestellt bei einem maximalen Verdichtungsgrad von 0.90.

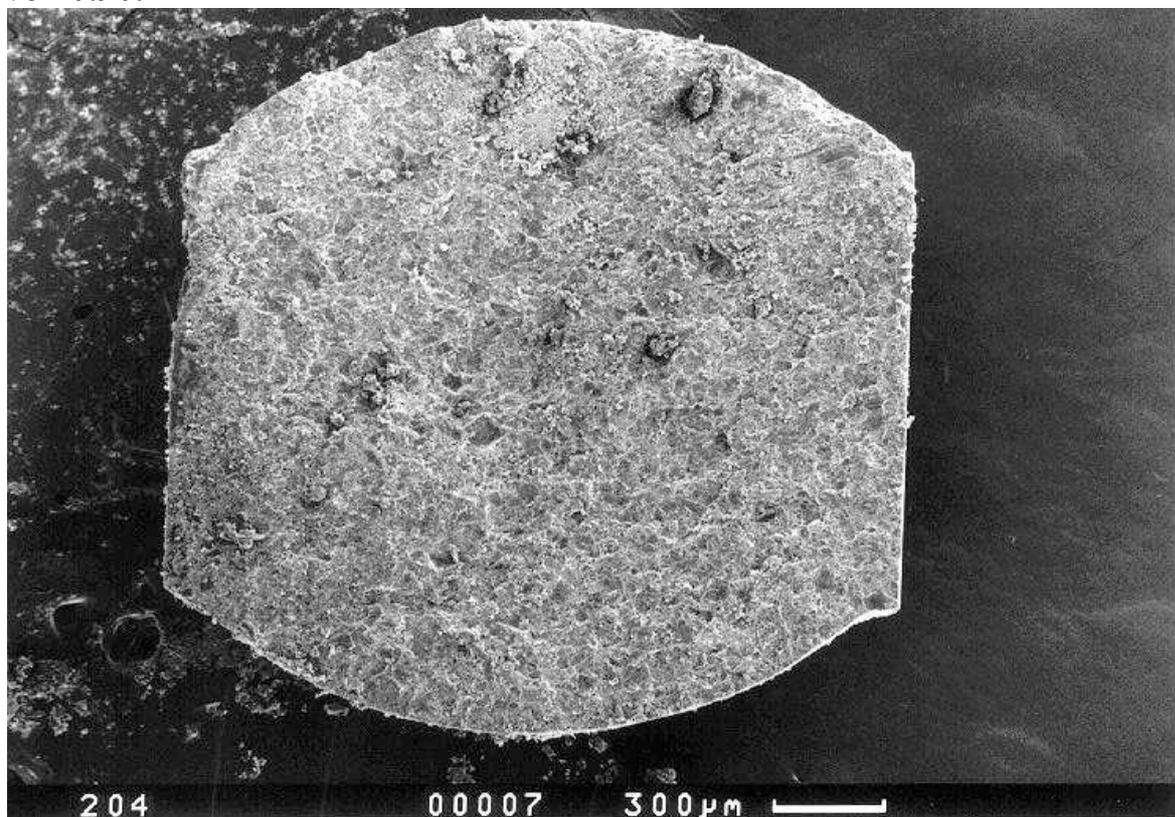


Abb. 120: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer 2 mm Minitablette mit 0 % Paracetamolgehalt, hergestellt bei einem maximalen Verdichtungsgrad von 0.96.

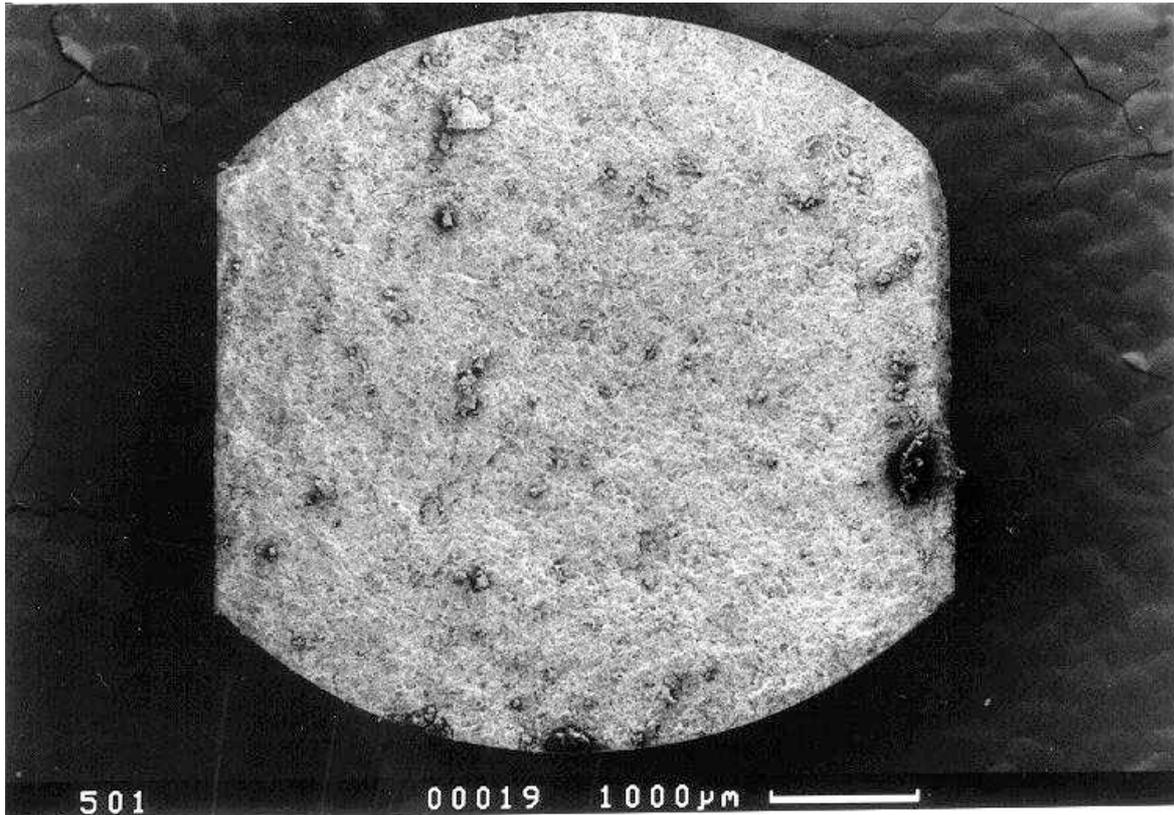


Abb. 121: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer 5 mm Tablette mit 0 % Paracetamolgehalt, hergestellt bei einem maximalen Verdichtungsgrad von 0.90.

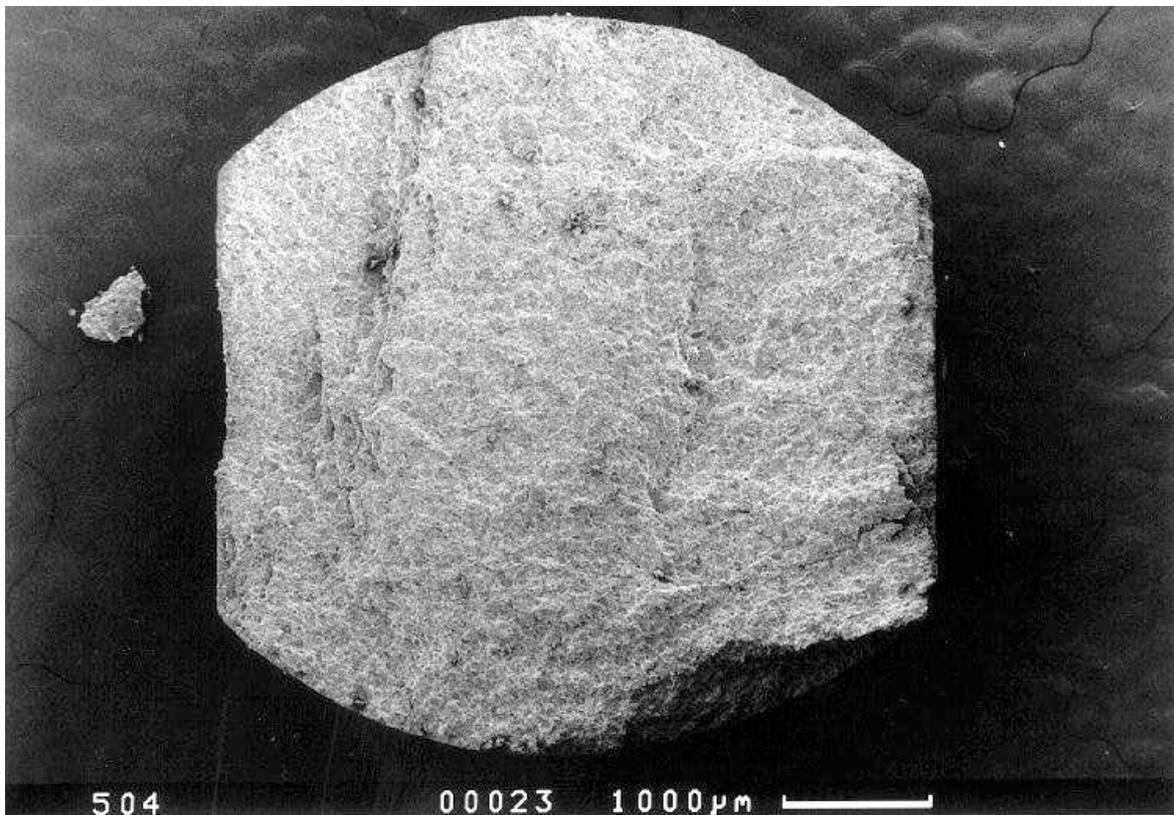


Abb. 122: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer 5 mm Tablette mit 0 % Paracetamolgehalt, hergestellt bei einem maximalen Verdichtungsgrad von 0.96.

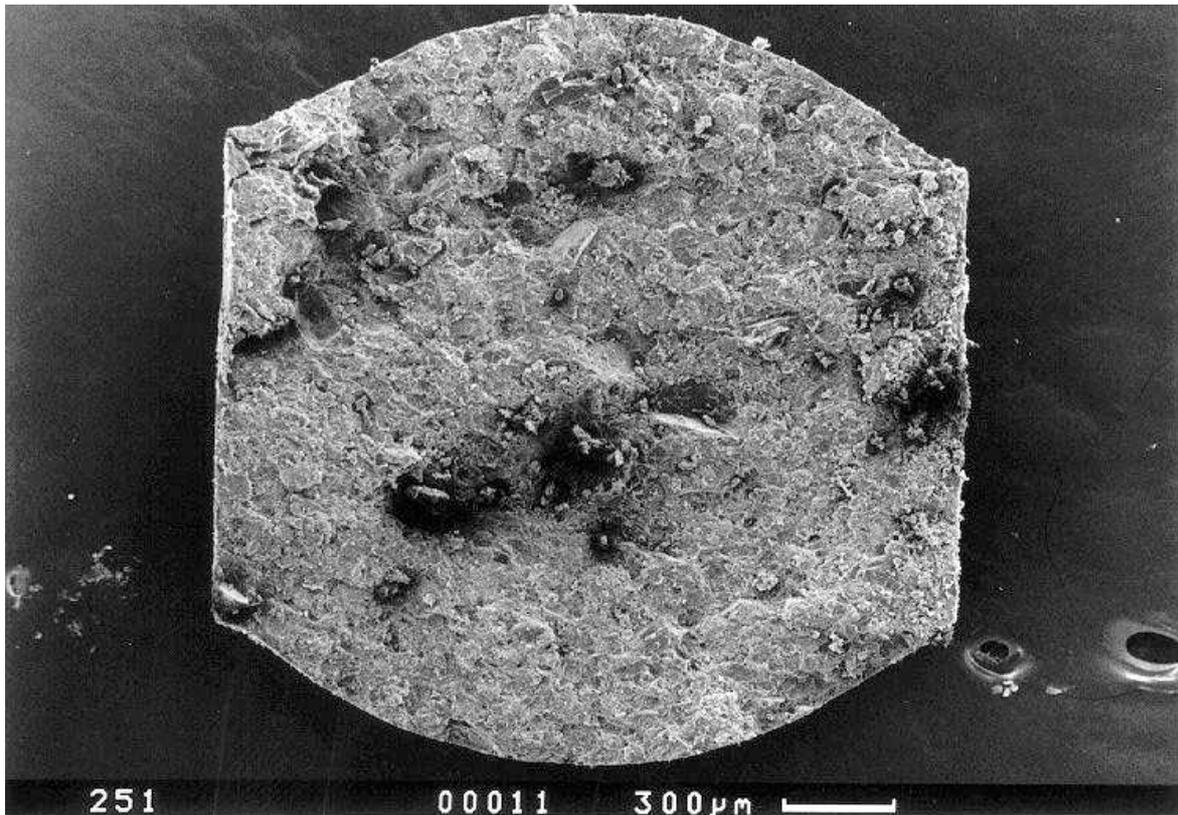


Abb. 123: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer 2 mm Minitablette mit 50 % Paracetamolgehalt, hergestellt bei einem maximalen Verdichtungsgrad von 0.90.

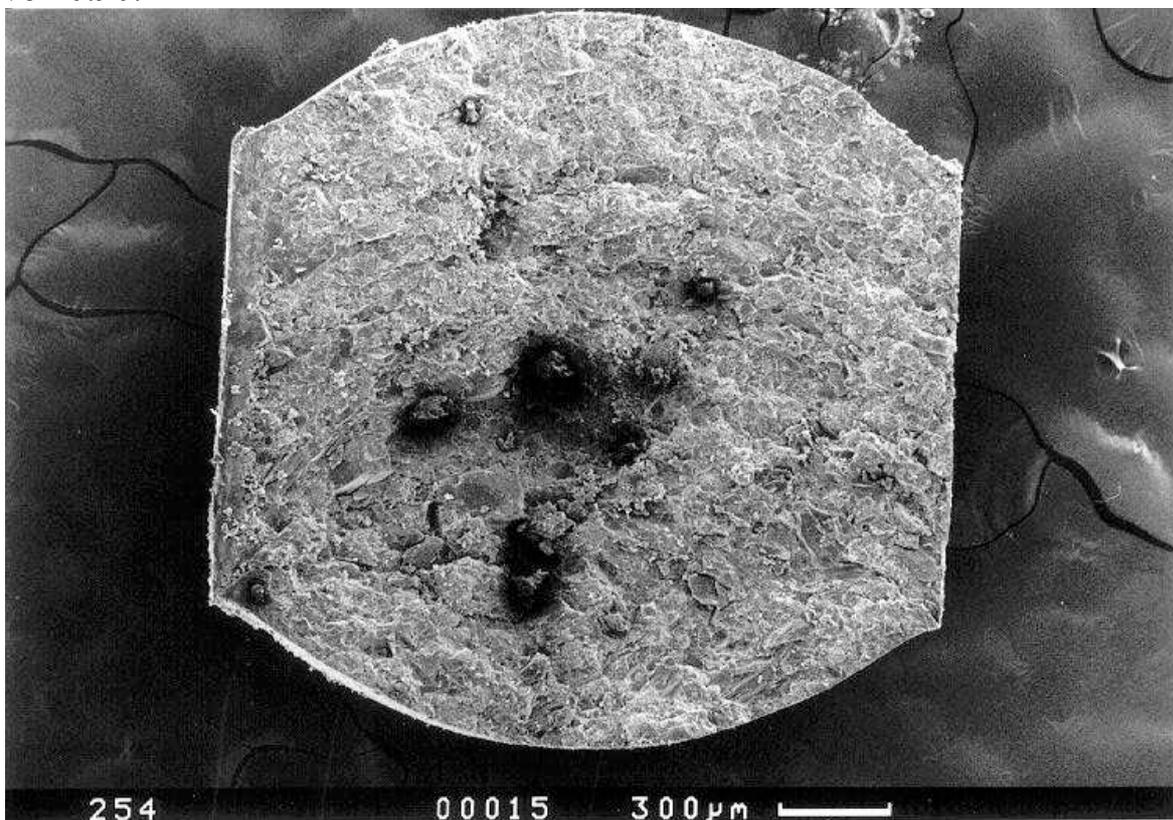


Abb. 124: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer 2 mm Minitablette mit 50 % Paracetamolgehalt, hergestellt bei einem maximalen Verdichtungsgrad von 0.96.

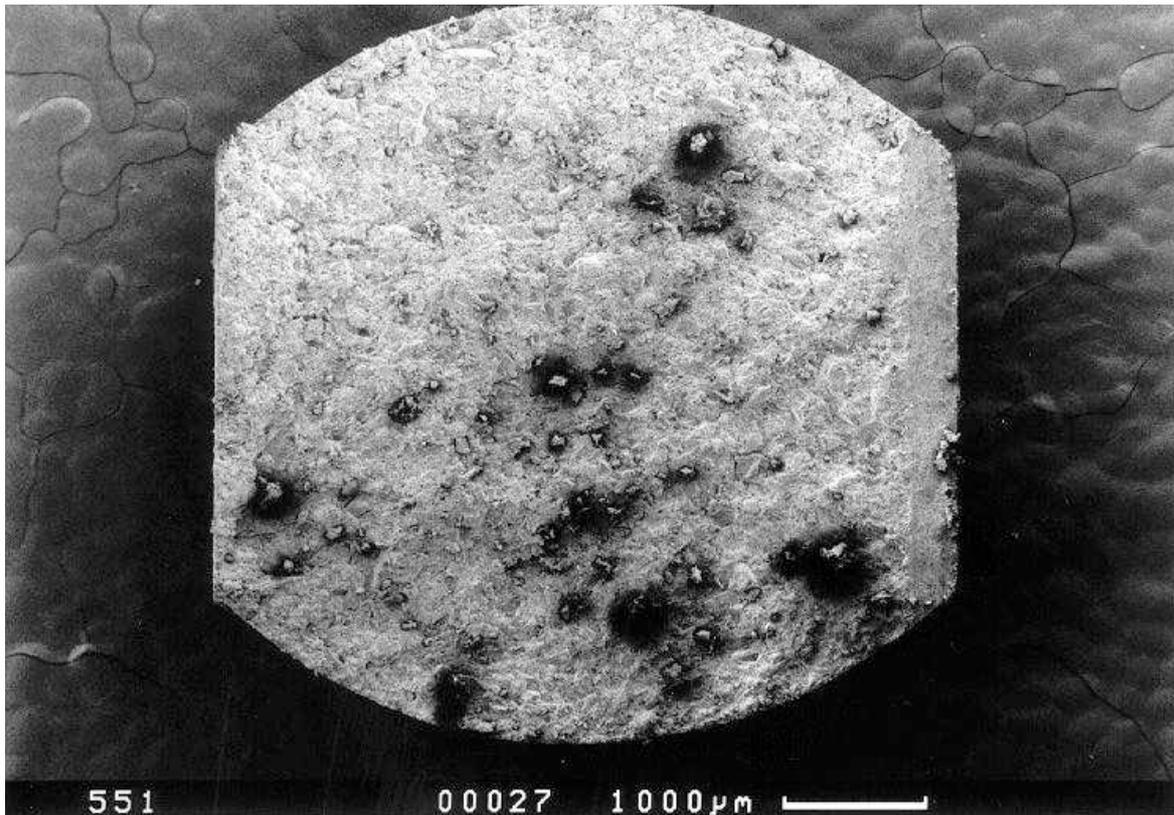


Abb. 125: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer 5 mm Tablette mit 50 % Paracetamolgehalt, hergestellt bei einem maximalen Verdichtungsgrad von 0.90.

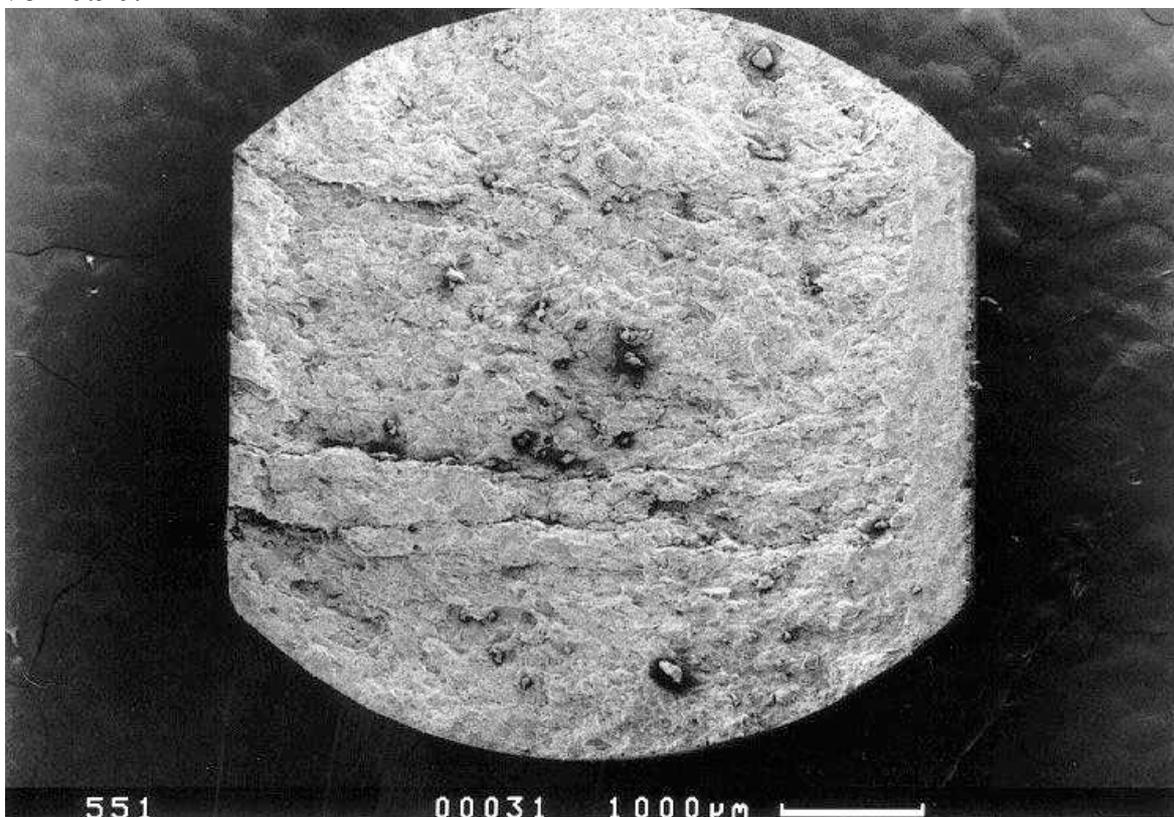


Abb. 126: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer 5 mm Tablette mit 50 % Paracetamolgehalt, hergestellt bei einem maximalen Verdichtungsgrad von 0.96.

4.6 Gemeinsame Diskussion der Untersuchungsergebnisse

Aus den durchgeführten Untersuchungen lassen sich zwei wesentliche Ergebnisse ableiten. Die Minitabletten besitzen eine geringere Deckelneigung und lassen sich bei der Produktion leichter verdichten als größere Tabletten. Weitere Eigenschaften, wie eine erhöhte Kapazität für Paracetamol sowie die erhöhte Festigkeit bei hohen Drücken und Paracetamolgehalt, lassen sich durch die reduzierte Deckelneigung erklären.

Sehr wahrscheinlich sind strukturelle Unterschiede innerhalb der Tabletten für die veränderten Eigenschaften verantwortlich, die ihrerseits wiederum ursächlich mit den veränderten Größenverhältnissen und den damit verbundenen Änderungen im Produktionsprozeß zusammenhängen.

Aufgrund der besonderen geometrischen Bedingungen bei der Produktion der untersuchten Tabletten liegt der wesentliche Unterschied zwischen den Tablettengrößen im Verhältnis zwischen äußerer Oberfläche und Volumen der Tablette (Tab. 14).

Durchmesser		Oberfläche		Volumen		Oberfläche / Volumen	
[mm]	normiert	[mm ²]	normiert	[mm ³]	normiert	[mm ⁻¹]	normiert
1.5	1	8.56	1	2.14	1	4.0	1
2	1.33	15.07	1.76	5.06	2.36	2.97	0.74
3	2	33.56	3.77	17.03	7.96	1.97	0.49
5	3.33	92.36	10.15	78.78	36.82	1.17	0.29

Tab. 14: Durchmesser, Oberfläche, Volumen und Verhältnis von Oberfläche zu Volumen für die hergestellten Tabletten, Höhe = Durchmesser. Angabe der absoluten Werte, sowie der auf die 1.5 mm Daten normierten Werte.

In den unterschiedlichen Stadien der Tablettierung hat dieses Verhältnis Einfluß auf den Vorgang der Verdichtung und auf die Eigenschaften der Tablette.

Bei der Füllung der Matrize kann man von einer zufälligen Orientierung der Partikel ausgehen. Das Pulverbett hat dadurch isotrope Eigenschaften. Kommt es bei Beginn der Verdichtung zu Umgruppierungen und Neuordnungserscheinungen, können sich die Partikel in einer bevorzugten Richtung anordnen. Haben die Partikel anisotrope Eigenschaften, verhält sich dadurch das gesamte Pulverbett anisotrop.

Da es, wie unter 4.1.7.2 beschrieben, zu einer höheren Neuordnung der Partikel bei größerem Tablettendurchmesser kommt, ist die Anisotropie bei den Tabletten größerer Formate wahrscheinlich stärker ausgeprägt.

Eine hohe Anisotropie führt zu einer erhöhten Deckelneigung (2.2). Gleichzeitig kann sich auch der Widerstand gegen die Verdichtung erhöhen, wenn die Partikel stark richtungsabhängige Verformungseigenschaften aufweisen.

Paracetamol besitzt anisotrope Eigenschaften [77]. Da die Paracetamolkristalle außerdem unregelmäßig geformt sind (3.1.4), ist eine Orientierung in eine bevorzugte Richtung denkbar. Da die Pharmatose DCL 11[®] Partikel eine eher kugelartige Form besitzen, ist hier keine Anisotropie zu erwarten. Dieser Zusammenhang würde erklären, warum die Minitabletten speziell bei hohem Paracetamolgehalt Vorteile gegenüber den größeren Tabletten besitzen.

Bei fortschreitender Verdichtung kommt es zu einem Kraftanstieg. Die axial wirkenden Kräfte kommen durch das rheologische Verhalten der Preßmasse auch in radialer Richtung zur Wirkung. Dies führt zu Matrizenwandkräften, d. h. die Preßmasse wird an die Matrizenwand gedrückt [23,96]. Dies führt nun zu einer verstärkten Reibung der Partikel an der Matrizenwand [64,81]. Diese Reibung hat wiederum Einfluß auf die Kraft- bzw. Druckverteilung an Stempeln, Matrize und innerhalb der Tablette, die wiederum Dichte- und Härteunterschiede bewirkt [5,123]. Für die Eigenschaften der Tabletten sind diese Dichteunterschiede insbesondere im Hinblick auf den Deckelvorgang von Bedeutung. Eine Reihe von Untersuchungen hat sich daher mit dieser Problematik befaßt [34,60,81,108].

Veränderte Dimensionsverhältnisse haben einen vielschichtigen Einfluß auf diesen Prozeß. Nach Lammens et al. [73] bewirkt eine Vergrößerung des Durchmessers eine Abnahme des für eine bestimmte Verdichtung notwendigen Oberstempeldruckes, während der Unterstempeldruck unabhängig vom Durchmesser ist. Dies spricht gleichzeitig für eine Zunahme der Reibung mit abnehmendem Durchmesser. Weiterhin bewirkt eine Abnahme der Tablettenhöhe eine Abnahme der Reibung [39,50].

Die in dieser Arbeit untersuchten Tabletten hatten bei verringertem Durchmesser auch eine verringerte Höhe. Somit spielten zwei gegenläufige Einflußfaktoren eine Rolle. Dies kommt zum Teil in den Ergebnissen zur Reibung zum Ausdruck, die keinen eindeutigen größenabhängigen Trend aufzeigen (4.1.3.2). Bezogen auf die Masse der Tabletten, bzw. auf die

Stegfläche der Tablette, nimmt die Reibung ab. Dies würde auch für eine Abnahme der durch Reibung erzeugten Inhomogenitäten bei Minitabletten sprechen.

Die auftretende Reibung bewirkt jedoch nicht nur Unterschiede hinsichtlich der Dichteverteilung. Durch sie werden Scherkräfte erzeugt, die Einfluß auf die Struktur der Tabletten nehmen. Ridgway et al. [108] fanden Hinweise, daß sich die Druckwirkung im Zentrum von der durch Scherkräfte bedingten Druckwirkung am Rand unterscheidet. Hüttenrauch führt Reibung allgemein als Faktor für eine mechanische Aktivierung an, die eine erhöhte Bindung erzeugt [56].

Abgesehen davon, ob die Reibung mit kleineren Dimensionen zu- oder abnimmt, kann davon ausgegangen werden, daß der Einfluß eines durch Reibung und Scherkräfte veränderten Randbereiches bei kleineren Tabletten zunimmt, da sich, bezogen auf die Gesamtmasse, bei Verringerung der Tablettengröße immer mehr Material in diesem Randbereich befindet.

Die Freisetzungsuntersuchungen unterstützen diese Aussage. Die 2 mm Minitabletten zeigen in ihrem Freisetzungsverhalten Abweichungen von einem simulierten Freisetzungsverlauf aus einer Kugel, besonders zu Beginn der Freisetzung in Abhängigkeit vom Verdichtungsgrad. Da sich die Tabletten, wie in den Abb. 23-25 gezeigt werden konnte, von außen nach innen auflösen, deuten diese Abweichungen auf Strukturunterschiede im Randbereich der Minitabletten hin. Diese Unterschiede sind bei den 5 mm Tabletten durch die Freisetzungsuntersuchungen nicht nachzuweisen.

Fraglich ist nun, ob sich Scherkräfte eher positiv oder negativ auf die Tabletteneigenschaften auswirken. Durch die uniaxiale Verdichtung ist die Kraftwirkung auch im wesentlichen axial. Dies ist besonders im Hinblick auf anisotropes Verhalten der Preßmasse als ungünstig zu bewerten. Scherkräfte wirken diesem ungünstigen Verhalten entgegen und sollten daher die Anisotropie, und damit die Deckelneigung vermindern. Auch ist eine stärkere Verdichtung durch zusätzlich auftretende Scherkräfte denkbar.

Wiederum ist in diesem Fall die Beobachtung erklärbar, daß die Minitabletten speziell bei hohem Paracetamolgehalt Vorteile aufweisen, da die Pharmatose isotrope Eigenschaften aufweist. Eine Verringerung der Anisotropie durch Scherkräfte würde sich bei geringerem Paracetamolanteil somit auch weniger bemerkbar machen.

Wie bereits ausgeführt, haben die Minitabletten dieser Arbeit bei geringem Paracetamolgehalt und geringem Druck vergleichbare Festigkeiten wie die größeren Tabletten.

Eine Reihe von Theorien (1.1) besagt, daß kleinere Tabletten generell eine höhere Festigkeit besitzen sollten. Die Ergebnisse dieser Arbeit konnten dies nicht bestätigen. Zu beachten ist jedoch, daß für den Vergleich der Festigkeiten die Oberstempeldrücke herangezogen wurden. Die Minitabletten zeigten relativ hohe R-Werte, d.h. die Unterstempeldrücke sind entsprechend geringer. Dies kann zu einer reduzierten Festigkeit führen, welche die festigkeitserhöhenden Effekte der verringerten Größe wieder ausgleicht.

Insbesondere die erhöhte Rückdehnung der Minitabletten kann die Festigkeit verringern. Interessanterweise steigt die Deckelneigung nicht mit der elastischen Rückdehnung an, wie man es sonst häufig beobachtet. Dies liegt, wie bereits ausgeführt, zum Teil an der verstärkten Verdichtung der Minitabletten, die eine erhöhte elastische Rückdehnung bewirkt, gleichzeitig aber auch die Bindungskräfte verstärkt. Diese zusätzlichen Bindungskräfte scheinen die Spannungen durch die elastische Rückdehnung zu kompensieren. Außerdem können mögliche strukturelle Unterschiede dazu führen, daß Rückdehnungserscheinungen nur einen verminderten Einfluß haben.

Fast alle Untersuchungen zur Größenabhängigkeit der Tablettenfestigkeit basieren auf Tabletten üblicher Größen. Dabei wurde meist entweder der Durchmesser oder die Tablettenhöhe variiert. Die hier untersuchten Tabletten waren wesentlich kleiner und wiesen gleiche geometrische Proportionen auf. Daher waren Unterschiede zu erwarten. In diesem geringen Größenordnungsbereich spielen anscheinend festigkeitsbeeinflussende Faktoren eine Rolle, die bei größeren Tabletten eine untergeordnete Rolle spielen und vor allem Einfluß auf die Struktur der Tablette nehmen. Man kann daher eine geringere Tablettengröße nicht nur durch verringerte Tablettendimensionen charakterisieren. Gerade im Größenordnungsbereich von unter 3 mm unterscheiden sich die Verdichtungsvorgänge scheinbar wesentlich von größeren Tabletten. Auf diese Weise ist die nicht erhöhte Festigkeit der Minitabletten bei der Verdichtung gut tablettierbarer Preßmassen bei gleichzeitiger stärkerer Verdichtung der Minitabletten und die verringerte Deckelneigung bei hohem Paracetamolgehalt zu erklären.

Die von Flemming untersuchten Cellactose-Tabletten hatten die gleichen Durchmesser wie die Tabletten dieser Arbeit, wiesen aber unterschiedliche Verhältnisse zwischen Durchmesser und Höhe auf. Mit größer werdendem Durchmesser nahm die relative Steghöhe ab. Zur Beurteilung der Festigkeit verwendete Flemming verschiedene Formeln.

Bei Verwendung der Formel nach Fell und Newton (Gl. 7) zeigte sich eine höhere Festigkeit der Minitabletten.

$$\sigma_0 = \frac{2 * F}{\pi * h * d} \quad (7)$$

Bei Anwendung dieser Formel auf unterschiedliche Geometrien, wie sie bei Flemming vorlagen, muß man neben den Überlegungen unter 4.2.1.1 beachten, daß die größeren Tabletten eine geringere relative Steghöhe besaßen, und daher eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse fraglich ist. Bei einer geringen Steghöhe macht sich der Einfluß der Tablettenwölbung stärker bemerkbar, da der relative Wert des Faktors Höhe * Durchmesser ($h * d$) in höherem Maße überbewertet wird, als bei den kleineren Tabletten mit größerer relativer Steghöhe. Abbildung 127 soll diesen Zusammenhang verdeutlichen.

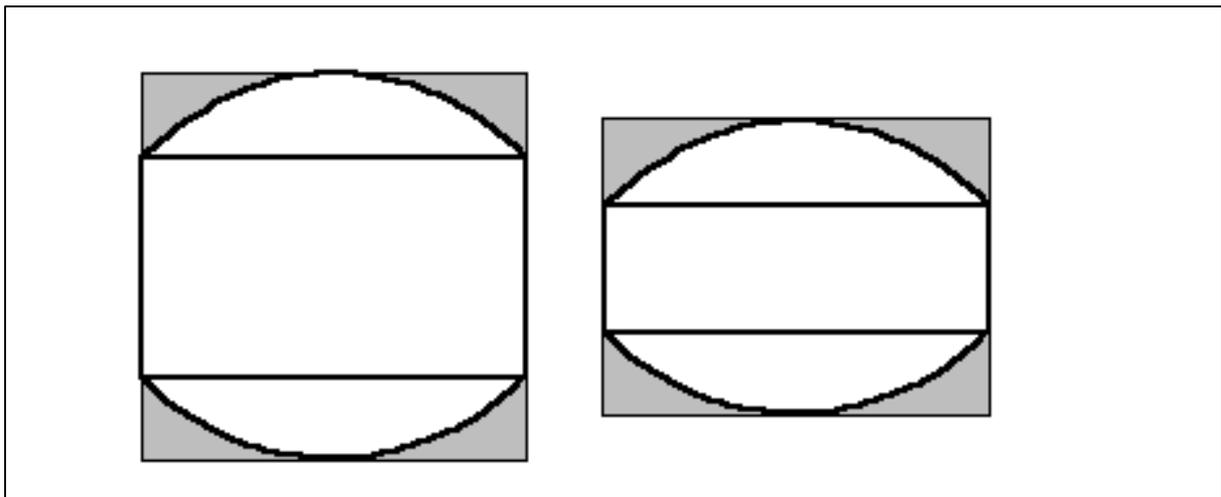


Abb.127: Tabletten mit unterschiedlichem Verhältnis von Steghöhe zu Durchmesser.

Die dargestellten Tabletten besitzen ein unterschiedliches Verhältnis von Steghöhe zu Durchmesser. (Die von Flemming untersuchten Tabletten wiesen

eine höhere relative Steghöhe für kleinere Tabletten auf.) Zusätzlich ist die jeweilige Fläche $h * d$ eingezeichnet, die in die Berechnung der tensile strength eingeht. Die grauen Bereiche stellen die Fläche dar, um die sich die tatsächliche Bruchfläche der Tabletten von der Fläche $h * d$ unterscheidet. In diesem Fall sind die grauen Flächen für beide Tabletten gleich groß, jedoch ist die Fläche $h * d$ für die Tablette mit der größeren Steghöhe höher. Somit ist der Einfluß der grauen Flächen auf die berechneten Werte der Gleichung 7 geringer.

Daraus folgt, daß die berechneten Werte für die kleineren Tabletten aufgrund der höheren relativen Steghöhe größer sind als für die normalen Tabletten, da relativ gesehen eine kleinere Fläche für die Berechnung herangezogen wird.

Flemming berechnete zusätzlich eine auf die Steghöhe bezogene tensile strength, wobei er statt der Höhe der Tabletten die Steghöhe in die Formel einsetzte. Nun zeigten die 5 mm Tabletten die größte Druckfestigkeit.

Bei Anwendung der Formel nach Pitt et al. (Gl. 9 u. 10, 2.5) zeigte sich keine größenabhängige Änderung der tensile strength, wie sie auch nicht für die 0 % Paracetamoltabletten dieser Arbeit zu erkennen ist.

Die von Flemming vorgeschlagene massenbezogene Druckfestigkeit, bei der die nach Fell und Newton berechnete tensile strength durch die Tablettenmasse geteilt wird, muß in jedem Fall höhere Werte für die Festigkeit der Minitabletten liefern, da die Masse der Minitabletten wesentlich kleiner ist als die der größeren Tabletten. Die unterschiedlichen Tablettengrößen gehen bei dieser Vorgehensweise sowohl direkt über die Tablettendimensionen, als auch indirekt über die Tablettenmassen in die Berechnung mit ein.

Unter Beachtung der unterschiedlichen geometrischen Verhältnisse unterscheiden sich demnach die von Flemming gemachten Beobachtungen nicht wesentlich von den Ergebnissen der 0 % Paracetamoltabletten dieser Arbeit.

Weitere von Flemming gemachte Beobachtungen konnten bestätigt werden, insbesondere die leichtere Verdichtung der Minitabletten sowie die Zunahme der Neuordnung der Teilchen zu Beginn der Verdichtung mit steigendem Durchmesser. Allerdings zeigten die Tabletten bei Flemming mit steigendem Durchmesser eine höhere elastische Rückdehnung.

Ein weiterer Aspekt, der zur Beurteilung der Ergebnisse dieser Arbeit wichtig ist, sind die zeitlichen Unterschiede, die sich durch die unterschiedlichen Tablettendimensionen bei gleicher Hubzahl der Exzentertablettiermaschine ergeben. Mit geringer werdendem Durchmesser nimmt die Kontaktzeit ab. Die Verdichtung muß daher in einem kürzeren Zeitraum ablaufen. Weiterhin ist die Geschwindigkeit des Oberstempels während der Kontaktzeit bei kleiner werdendem Durchmesser geringer. Eine kürzere Kontaktzeit ist negativ zu bewerten, da gerade plastische Verformungsvorgänge zeitabhängig sind. Eine verringerte Geschwindigkeit führt eher zu einer Zunahme der Tablettenfestigkeit [89,101]. Dabei kann für diese Beobachtung aber wiederum die Zunahme der Kontaktzeit bei verringerter Geschwindigkeit verantwortlich gemacht werden, wenn die Verdichtungsgeschwindigkeit über die Hubzahl reguliert wird.

Daher ist aufgrund des Verdichtungsverlaufes mit eher negativen Eigenschaften der Minitabletten zu rechnen, wenn bei gleicher Hubzahl gearbeitet wird und die Steghöhen der Tabletten an den Durchmesser angepaßt sind. Dieser Zusammenhang kann eine weitere Ursache für die nicht erhöhte Festigkeit der Minitabletten bei geringem Paracetamolgehalt sein. Bei hohem Paracetamolgehalt machen sich dann die günstigen Eigenschaften der Minitabletten stärker bemerkbar.

Die Methoden, die verwendet wurden um Hinweise auf strukturelle Unterschiede zwischen den verschiedenen Tablettengrößen zu finden, sind unterschiedlich gut für die in dieser Arbeit hergestellten Tabletten geeignet.

Die Freisetzungsuntersuchungen deuten auf Unterschiede besonders im Randbereich der Tabletten hin. Dadurch werden die Überlegungen hinsichtlich des Auftretens von Scherkräften im Randbereich und des Einflusses dieser Kräfte bei unterschiedlichen Tablettengrößen unterstützt (s.o.).

Die Rasterelektronenmikrografien unterstützen die Beobachtungen hinsichtlich der Deckelneigung der Tabletten, zeigen aber keine Hinweise auf strukturelle Unterschiede im Randbereich der Tablette. Dies liegt vor allem in der ausgeprägten Fragmentation der Hauptbestandteile der Tabletten begründet. Die Partikelgrößen sind sehr klein, und es lassen sich daher kaum Unterschiede zwischen den verschiedenen Bereichen der Tablette erkennen. Auch führen die hohen Drücke zu sehr dichten Komprimaten, die dadurch relativ gleichförmige Bruchflächen besitzen. Untersuchungen mit Hilfe von runden Partikeln mit sehr

einheitlicher Korngröße und eher plastischem Verhalten wären hier erfolgversprechender.

Die mittels Quecksilberporosimetrie aufgenommenen Daten konnten keinen Aufschluß über Strukturunterschiede liefern. Hier besteht das Problem, daß die Minitabletten nur als vollständige Einheiten verwendet werden konnten. Das Präparieren bestimmter Bereiche war aufgrund der geringen Tablettenmasse und des hohen Substanzbedarfes nicht möglich. Zwischen den vollständigen Tabletten konnten mit Hilfe dieser Methode keine Unterschiede erfaßt werden. Die einzige Beobachtung, die sich in das Gesamtbild einfügt und auch erklärbar ist, ist das scheinbare Auftreten geringer Porengrößen bei hohem Druck bei den ungeteilten 2 mm und 5 mm Tabletten. Möglicherweise kommt es bei hohen Drücken zur Bildung von Hohlporen, die aufgrund eines dichten Randbereiches erst bei sehr hohen Drücken mit Quecksilber gefüllt werden, wodurch eine nicht vorhandene geringe Porengröße suggeriert wird.

5. Schlußfolgerungen

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit können folgende Schlußfolgerungen gezogen werden:

- Mit Hilfe von aus Tablettierdaten berechneten Parametern ist auch bei der Produktion von Minitabletten eine Charakterisierung des Verdichtungs Vorganges möglich. Für Untersuchungen zum Verdichtungsverhalten von Substanzen sollten jedoch größere Durchmesser verwendet werden.
- Die visuelle Charakterisierung und Bewertung der beim Druckfestigkeitstest auftretenden Bruchstücke ermöglicht eine Einschätzung der Deckeltendenz gewölbter Tabletten.
- Freisetzungsuntersuchungen sind im Gegensatz zur Quecksilberdruckporosimetrie geeignet, strukturelle Unterschiede im Aufbau von nicht zerfallenden Minitabletten zu erkennen.
- Durch die verringerte Größe der Minitabletten und dem dadurch größer werdenden Einfluß von Rand-Phänomenen ergeben sich strukturelle Unterschiede, insbesondere im Randbereich der Minitabletten. Diese können für die günstigeren Eigenschaften, wie z.B. die reduzierte Deckelneigung, der Paracetamol-Minitabletten verantwortlich gemacht werden.
- Paracetamol-freie Minitabletten zeigen vergleichbare mechanische Eigenschaften wie größere Tabletten.
- Die Eigenschaften von Minitabletten werden weniger als große Tabletten durch ungünstiges Verdichtungsverhalten von Wirkstoffen beeinflusst.
- Minitabletten ermöglichen das Verarbeiten höherer Konzentrationen schlecht verpreßbarer Wirkstoffe.

6. Zusammenfassung

Multiple unit Arzneiformen stellen aufwendige, aber auch sichere und flexible Darreichungsformen dar. Sie werden meist durch Abfüllen kleinerer Partikel in Kapseln realisiert. Dabei kommen meist Pellets zur Anwendung.

Minitabletten, im Rahmen dieser Arbeit Tabletten mit einem Durchmesser unter 3 mm, stellen eine interessante Alternative bei der Herstellung von multiple unit Arzneiformen dar. Sie werden im Gegensatz zu Pellets mittels Direkttablettierung auf üblichen Tablettiermaschinen mit Hilfe von Mehrfachwerkzeug hergestellt. Dadurch ergeben sich Vorteile, die sowohl im Herstellprozeß, als auch in den Produkteigenschaften begründet sind.

Obwohl Minitabletten bereits im industriellen Maßstab hergestellt werden, ist wenig über spezielle Eigenschaften von Minitabletten bekannt. Da es umfangreiches Wissen bezüglich der Tablettierung von Tabletten üblicher Größen gibt, bietet es sich an festzustellen, inwieweit gängige Untersuchungsmethoden nutzbar sind und ob wesentliche Unterschiede zwischen Minitabletten und großen Tabletten bestehen.

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluß einer sich verringernden Tablettengröße auf den Tablettiervorgang sowie auf die Tabletteneigenschaften zu bestimmen, insbesondere wenn schlecht tablettierbare Wirkstoffe Anwendung finden.

Weiterhin sollte Aufschluß über mögliche strukturelle Unterschiede zwischen Minitabletten und Tabletten üblicher Größe gewonnen werden.

Als Modell für einen schlecht tablettierbaren Wirkstoff wurde kristallines Paracetamol verwendet, welches eine ausgeprägte Deckelneigung besitzt und sich daher in hohen Konzentrationen nur schwer zu Tabletten mit genügenden Eigenschaften verarbeiten läßt.

Als Hilfsstoff wurde eine sprühgetrocknete Lactose (Pharmatose DCL 11[®]) verwendet, da diese bei guten Fließeigenschaften nur eine geringe Kapazität für schlecht verpreßbare Wirkstoffe besitzt. Als weitere Hilfsstoffe wurden Aerosil 200[®] als Fließregulierungsmittel und Magnesiumstearat als Schmiermittel in üblichen Konzentrationen verwendet.

Es wurden Mischungen aus den Hilfsstoffen mit jeweils 0 %, 10 % , 30 %, 50 % und 98 % (m/m) Paracetamolgehalt hergestellt. Diese wurden auf einer

Exzentertablettiermaschine mit Hilfe von Mehrfachwerkzeug zu Tabletten mit 1.5 mm, 2 mm, 3 mm und 5 mm Durchmesser verpreßt.

Es wurde zu gleichen maximalen Verdichtungsgraden verdichtet, wobei zum Zeitpunkt maximaler Verdichtung das Verhältnis von Höhe zu Durchmesser der Tabletten gleich eins war. Da die Stempel den gleichen relativen Wölbungsradius besaßen, konnten somit Tabletten mit unterschiedlichen Größen, Verdichtungsgraden und Paracetamolgehalten verglichen werden, welche jedoch die gleichen geometrischen Proportionen zum Zeitpunkt maximaler Verdichtung besaßen.

Die während der Tablettierung auftretenden Kräfte sowie die relative Bewegung des Oberstempels zum Unterstempel wurden gemessen und aufgezeichnet. Aus diesen Daten wurden die Drücke und der Abstand zwischen den Stempelflächen berechnet.

Anhand dieser Daten sowie anhand der produzierten Tabletten wurden Untersuchungen hinsichtlich des Tablettiervorganges und der Tabletten-eigenschaften durchgeführt.

Aus den Tablettierdaten wurden die maximalen Ober- und Unterstempeldrücke sowie deren Quotient, der R-Wert, der zu Beschreibung der auftretenden Reibung dient, berechnet. Weiterhin wurden die maximalen Verdichtungsgrade, die Arbeit bis zu Wegminimum sowie die Matrizenwandreibungsarbeit bestimmt.

An die normierten Druck/Zeit Verläufe wurde die modifizierte Weibullfunktion angepaßt, um durch die erhaltenen Parameter β und γ Hinweise auf das Verdichtungsverhalten der Preßmassen zu erlangen. Für den gleichen Zweck wurden die Steigung K_H und der Achsenabschnitt A des linearen Teils der Porositätsfunktion nach Heckel bestimmt, die auf Auswertung der Druck- und Wegdaten während der Tablettierung beruht.

Ferner wurde die elastische Rückdehnung der Tabletten vom Zustand maximaler Verdichtung bis zum Absinken des Oberstempeldruckes unter einen Grenzwert während der Dekompressionsphase ermittelt.

Mit Hilfe der Tablettendimensionen, die 24 Stunden nach der Tablettierung bestimmt wurden, konnten die elastische Rückdehnung sowie der erreichte Verdichtungsgrad nach 24 Stunden berechnet werden. Weiterhin konnte erneut

eine Auswertung nach Heckel durchgeführt werden, nun jedoch auf Grundlage der maximalen Drücke und der Tabletten-Porositäten nach Entlastung.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten, daß Minitabletten der Verdichtung weniger Widerstand entgegensetzen, und somit schon bei geringeren Drücken zu konstanten maximalen Verdichtungsgraden verdichtet werden können. Die verstärkte maximale Verdichtung bei gleichem Druck bedingt sowohl einen höheren Verdichtungsgrad nach erfolgter elastischer Rückdehnung als auch eine vermehrte elastische Verformung, die sich in einer erhöhten elastischen Rückdehnung für die Minitabletten widerspiegelt.

Weiterhin spielt der negative Einfluß des Paracetamols bei Minitabletten eine geringere Rolle als bei den größeren Tabletten.

Die Ergebnisse deuten ferner auf eine mögliche Verringerung der Anisotropie im Pulverbett bei Minitabletten hin.

Anhand der produzierten Tabletten wurden weitere Untersuchungen durchgeführt. Es wurde die Festigkeit der Tabletten sowie deren Abrieb ermittelt. Anhand der Tablettenfestigkeiten wurde die Kapazität des Hilfsstoffes für das Paracetamol in Abhängigkeit von der Tablettengröße berechnet. Die Deckelneigung beim Druckfestigkeitstest und die Deckeltendenz im Friabilator wurden bestimmt.

Diese Untersuchungen konnten zeigen, daß die Paracetamol-Minitabletten eine stark verringerte Deckelneigung aufwiesen, was zu einer erhöhten Festigkeit der Minitabletten bei hohem Druck und hohem Paracetamolgehalt führte. Die Kapazität der Laktose für Paracetamol war bei geringerem Tablettendurchmesser erhöht. Der Abrieb der Minitabletten war bei geringem Paracetamolgehalt leicht erhöht, bei hohem Paracetamolgehalt vergleichbar, wie überhaupt die Vorteile der Minitabletten im wesentlichen nur bei hohem Paracetamolgehalt zum Ausdruck kamen.

Um Hinweise auf die Struktur der Minitabletten zu erlangen, wurden Freisetzungsuntersuchungen und quecksilberdruckporosimetrische Untersuchungen durchgeführt sowie rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen angefertigt.

Dabei ergaben vor allem die Freisetzungsuntersuchungen Hinweise auf Unterschiede im Randbereich zwischen Minitabletten und großen Tabletten, während mit Hilfe der Quecksilberdruckporosimetrie keine weiteren

Aufschlüsse gewonnen werden konnten. Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen konnten die Ergebnisse hinsichtlich der reduzierten Deckelneigung von Minitabletten belegen.

Insgesamt konnten folgende Schlußfolgerungen gezogen werden:

Minitabletten zeigen durch die verringerte Größe und den dadurch größer werdenden Einfluß von Rand-Phänomenen strukturelle Unterschiede zu größeren Tabletten, insbesondere im Randbereich der Minitabletten. Diese können für die günstigeren Eigenschaften, z.B. die reduzierte Deckelneigung, der Minitabletten mit hohem Paracetamolgehalt verantwortlich gemacht werden.

Minitabletten mit geringem Paracetamolgehalt zeigen hingegen vergleichbare mechanische Eigenschaften wie größere Tabletten.

Die Eigenschaften von Minitabletten werden weniger durch ungünstiges Verdichtungsverhalten von Wirkstoffen beeinflußt als die Eigenschaften großer Tabletten. Dadurch ermöglichen Minitabletten das Verarbeiten höherer Konzentrationen schlecht verpreßbarer Wirkstoffe.

Summary

Multiple-unit dosage forms are expensive, but also save and flexible dosage forms. They can be realised by filling small particles, usually pellets, into capsules.

Minitablets, which are in this work tablets with a diameter smaller than 3 mm, are an interesting alternative in producing multiple-unit dosage forms. They are made by ordinary tableting machines by direct compression, using a multiple tooling. There are several advantages for the use of minitables because of their production process and due to their product properties.

In contrast to production and properties of tablets of 'normal size', there is not much information in the literature about special properties of minitables although minitables are produced on an industrial scale. Therefore, it should be interesting to investigate, whether there are differences in the tableting of minitables and greater sized tablets, and whether known methods established for the characterisation of normal-sized tablets could also be used for the characterisation of minitables.

The aim of this study was to get more information about the influence of the decreased size of minitables on the tableting process and on the tablet properties, especially when a drug with poor tableting properties is involved.

Furthermore, information about structural differences between minitables and normal-sized tablets should be gained.

Crystalline paracetamol was used as model drug because of its bad tableting properties due to a high capping tendency. Therefore it is very difficult to produce tablets with sufficient mechanical properties from powder mixtures with a high content of crystalline paracetamol.

A spray-dried lactose (Pharmatose DCL 11[®]) was chosen as excipient, because of its very good flow properties in connection with a low capacity for drugs with poor tableting properties. Furthermore, Aerosil 200[®] and magnesium stearate were used in common concentrations as glidant and lubricant, respectively.

Mixtures containing 0 %, 10 %, 30 %, 50 % and 98 % (w/w) paracetamol were produced. The mixtures were compressed into tablets of 1.5 mm, 2 mm, 3 mm and 5 mm diameter to graded relative densities at minimum distance between punch faces using a eccentric tableting machine equipped with a multiple

tooling. The eccentric was adjusted carefully in order to obtain a ratio between overall thickness and diameter of the tablets at the minimum distance between punch faces of 1 for all tablet diameters. By using curved punches with the same relative radius of curvature, tablets with very similar geometrical proportions, only differing in scale, maximum relative density, or content of paracetamol were to be compared.

The forces during tableting and the relative distances between the upper and lower punch holders were measured and registered. From these data the pressure and distance between the punch faces were calculated.

They served as a basis for investigations regarding the tableting process and the properties of the tablets.

Maximum upper punch and lower punch pressures, and the ratios between these pressures, the R-values, were calculated. The R-value provided information on friction during the tableting process. Furthermore, maximum relative densities, work of compression up to the point of maximum relative density, and work of friction at the die-wall were determined.

The modified Weibull function was fitted to the normalised force/time course in order to obtain the parameters β and γ , which give information about the main mechanism of consolidation. The slope, K_H , and the intercept with the abscissa, A , of the linear region of the porosity function by Heckel, which takes pressure and displacement into account, were determined for the same purpose.

Furthermore, the elastic recovery of the tablets within the die from maximum density until the upper punch pressure sinks under a limiting threshold was calculated.

The slow elastic recovery and the relative densities pertaining after 24 hours were determined by using the tablet dimensions measured 24 hours after compression. An evaluation of these densities in connection with the maximum upper punch pressures by Heckel analysis produced "zero pressure" Heckel parameters.

The results of these investigations indicated, that minitables show a lower resistance against densification and can be compressed to graded relative densities at lower pressures. This increased densification under pressure leads to both higher permanent densification and higher elastic densification, which in turn results in higher elastic recovery.

Furthermore, the results indicated that the negative influence of paracetamol decreases with decreasing tablet diameter. There were also hints, that anisotropic effects in the powder bed are reduced.

Further investigations regarding the tablets were performed. The tensile strength and the friability were determined. The capacity of the excipient for paracetamol in dependence on the tablet diameter was calculated. The capping tendency of the tablets during the diametral compression test and during friability-testing were evaluated.

These investigations have shown, that paracetamol minitables exhibit a reduced capping tendency, leading to an increased strength with maximum pressure and with paracetamol content. The capacity of Pharmatose DCL 11[®] for paracetamol is increased for smaller tablet diameters. The friability of the minitables with low paracetamol content is increased slightly, but equal to that of the normal-sized tablets at higher paracetamol contents. It was noted, that the advantages of the minitables become apparent for high paracetamol contents only.

In order to get more information about the internal structure of the minitables, dissolution studies, investigations regarding pore-size distribution, and scanning electron microscopy were performed.

The results of the dissolution tests indicated differences in the outer area between minitables and normal-sized tablets. However, no conclusions could be drawn from the pore-size analysis. Scanning electron microscopy was able to support the results regarding the decreased capping tendency of minitables.

In conclusion the following assumptions could be drawn:

Minitables show, because of decreased size and therefore greater influence of friction phenomena, structural differences at the outer area of the tablets compared to normal-sized tablets. These differences could be the reason for advanced properties of minitables with a high paracetamol content like reduced capping tendency.

The properties of minitables with a low content of paracetamol are comparable to the properties of normal-sized tablets.

The influence of the poor compaction behaviour of paracetamol on the properties of minitables is reduced. Therefore higher amounts of paracetamol could be tableted.

$D_{rel,max}$		0.906		0.925		0.945		0.963	
d [mm]	P [%]	ξ []	s []						
1.5	0	-	-	0.924	0.003	0.945	0.002	0.967	0.001
	10	-	-	0.929	0.002	0.949	0.001	0.970	0.002
	30	-	-	0.924	0.001	0.949	0.002	0.967	0.002
	50	0.902	0.004	0.923	0.004	0.943	0.002	0.967	0.003
2	0	0.911	0.002	0.936	0.002	-	-	0.959	0.003
	10	0.911	0.002	0.932	0.002	-	-	0.957	0.002
	30	0.911	0.001	0.932	0.002	-	-	0.953	0.002
	50	0.908	0.002	0.929	0.002	-	-	0.956	0.002
3	0	0.901	0.001	0.921	0.002	0.942	0.001	0.962	0.003
	10	0.901	0.002	0.920	0.001	0.942	0.002	0.961	0.002
	30	0.903	0.002	0.922	0.001	0.942	0.001	0.961	0.002
	50	0.902	0.002	0.922	0.002	0.942	0.002	0.963	0.001
	98	0.904	0.003	0.918	0.004	0.940	0.004	0.962	0.006
5	0	0.904	0.002	0.924	0.001	0.944	0.002	0.967	0.002
	10	0.903	0.002	0.924	0.001	0.946	0.002	0.966	0.002
	30	0.905	0.002	0.923	0.001	0.945	0.002	0.963	0.002
	50	0.904	0.001	0.925	0.002	0.945	0.002	0.965	0.002
	98	0.903	0.004	0.925	0.005	0.945	0.007	0.967	0.003

Tabelle I: angestrebte und erreichte maximale Verdichtungsgrade, $D_{rel,max}$, für verschiedene Durchmesser, d, und Paracetamolgehalte, P. (ξ = Mittelwert aus 5 Werten, s = Standardabweichung)

$D_{rel,max}$		0.906		0.925		0.945		0.963	
d [mm]	P [%]	ξ []	s []						
1.5	0	-	-	0.842	0.004	0.861	0.002	0.876	0.003
	10	-	-	0.858	0.003	0.872	0.003	0.886	0.003
	30	-	-	0.850	0.002	0.866	0.002	0.887	0.002
	50	0.832	0.004	0.844	0.004	0.864	0.002	0.877	0.004
2	0	0.858	0.003	0.872	0.003	-	-	0.886	0.003
	10	0.869	0.002	0.888	0.002	-	-	0.907	0.002
	30	0.864	0.004	0.882	0.004	-	-	0.902	0.002
	50	0.849	0.001	0.870	0.002	-	-	0.891	0.002
3	0	0.850	0.002	0.866	0.002	0.887	0.003	0.906	0.002
	10	0.858	0.004	0.872	0.004	0.897	0.002	0.917	0.004
	30	0.859	0.004	0.876	0.005	0.892	0.001	0.908	0.002
	50	0.856	0.002	0.869	0.002	0.882	0.002	0.901	0.001
5	0	0.832	0.004	0.844	0.003	0.864	0.002	0.877	0.004
	10	0.866	0.004	0.882	0.005	0.900	0.001	0.918	0.002
	30	0.866	0.002	0.881	0.001	0.895	0.002	0.907	0.002
	50	0.857	0.002	0.879	0.001	0.886	0.001	0.890	0.003

Tabelle II: angestrebte maximale Verdichtungsgrade und Verdichtungsgrade nach 24 Stunden, D_{24h} , für verschiedene Durchmesser, d, und Paracetamolgehalte, P. (ξ = Mittelwert aus 5 Werten, s = Standardabweichung)

$D_{rel,max}$		0.906		0.925		0.945		0.963	
d [mm]	P [%]	ξ [MPa]	s [MPa]						
1.5	0	-	-	126.6	2.7	161.0	5.6	194.1	5.3
	10	-	-	144.6	1.9	183.3	4.5	217.9	6.3
	30	-	-	141.3	5.2	182.6	7.8	207.4	1.5
	50	100.9	3.4	120.9	4.0	143.8	4.3	180.3	2.0
2	0	178.5	6.3	225.2	6.8	-	-	290.7	13.0
	10	175.4	5.9	215.3	8.0	-	-	284.7	5.1
	30	170.7	5.0	208.2	1.8	-	-	262.2	4.6
	50	141.2	1.5	187.7	4.4	-	-	249.0	2.5
3	0	155.8	2.7	185.4	2.2	238.7	2.0	308.8	11.9
	10	182.7	5.6	220.7	3.0	290.9	4.1	370.9	7.0
	30	188.6	3.0	234.9	4.4	298.0	4.7	377.6	3.6
	50	170.0	3.7	225.2	4.4	285.1	9.1	364.8	6.0
	98	146.1	7.8	174.4	3.8	233.6	15.1	336.2	24.5
5	0	182.7	4.2	222.6	2.5	261.2	2.5	351.7	3.2
	10	189.8	4.3	233.8	1.2	287.8	4.0	360.0	5.0
	30	201.7	9.4	245.0	1.2	314.9	8.9	388.5	9.1
	50	181.4	5.5	229.6	5.4	288.6	6.0	341.3	18.3
	98	119.9	5.9	153.1	7.3	205.6	16.2	278.8	17.4

Tabelle III: maximale Oberstempeldrücke, $p_{os,max}$, für verschiedene Durchmesser, d, und Paracetamolgehalte, P.

(ξ = Mittelwert aus 5 Werten, s = Standardabweichung)

$D_{rel,max}$		0.906		0.925		0.945		0.963	
d [mm]	P [%]	ξ [MPa]	s [MPa]						
1.5	0	-	-	107.2	2.3	136.1	4.9	164.2	4.7
	10	-	-	113.3	1.7	142.5	3.3	168.5	4.4
	30	-	-	92.3	3.7	117.3	5.3	134.4	3.6
	50	60.4	2.1	70.3	4.5	85.8	2.5	108.4	1.3
2	0	155.9	5.5	195.9	5.9	-	-	251.34	11.1
	10	141.1	5.1	172.5	5.9	-	-	226.5	4.2
	30	112.7	3.2	138.3	1.1	-	-	176.9	3.2
	50	87.9	2.9	115.8	3.2	-	-	158.8	1.4
3	0	136.9	2.4	162.3	1.9	205.4	1.6	263.3	10.0
	10	148.4	4.5	178.4	2.5	231.4	2.9	294.6	5.0
	30	125.7	2.2	158.2	3.3	204.1	4.0	266.6	2.6
	50	114.2	2.9	141.6	3.6	183.1	6.4	247.9	4.8
	98	90.6	5.1	102.9	6.8	142.8	12.9	219.9	18.8
5	0	158.27	3.5	191.3	2.1	223.0	2.0	296.4	2.6
	10	142.8	3.4	174.4	1.1	213.7	2.9	268.2	3.6
	30	127.7	3.4	160.9	1.1	212.1	6.7	264.7	8.4
	50	112.8	3.9	147.0	3.4	188.4	5.3	224.3	16.1
	98	71.8	3.2	94.7	5.9	126.9	11.4	180.3	10.7

Tabelle IV: maximale Unterstempeldrücke, p_{usmax} , für verschiedene Durchmesser, d, und Paracetamolgehalte, P.

(ξ =Mittelwert aus 5 Werten, s = Standardabweichung).

$D_{rel,max}$		0.906		0.925		0.945		0.963	
d [mm]	P [%]	ξ [%]	s [%]						
1.5	0	-	-	4.61	0.26	4.81	0.38	4.90	0.16
	10	-	-	4.15	0.25	4.73	0.51	4.58	0.23
	30	-	-	3.54	0.25	4.21	0.34	4.43	0.67
	50	3.87	0.20	4.13	0.29	3.72	0.26	3.90	0.16
2	0	4.45	0.26	4.41	0.12	-	-	4.63	4.80
	10	3.54	0.24	3.74	0.18	-	-	4.19	0.17
	30	3.18	0.15	3.36	0.16	-	-	3.67	0.13
	50	3.07	0.19	3.25	0.11	-	-	3.86	0.22
3	0	3.28	0.10	3.43	0.09	3.12	0.11	2.96	0.13
	10	2.86	0.09	3.04	0.11	2.74	0.07	2.75	0.08
	30	2.61	0.09	2.70	0.13	2.53	0.25	2.87	0.08
	50	2.99	0.11	2.80	0.09	2.94	0.23	3.17	0.14
	98	3.03	0.17	3.40	0.14	3.68	0.28	3.77	0.24
5	0	2.83	0.02	2.67	0.09	2.79	0.09	2.43	0.06
	10	2.36	0.04	2.39	0.08	2.65	0.06	2.67	0.10
	30	1.75	0.07	1.76	0.06	1.87	0.15	2.42	0.35
	50	1.98	0.18	2.16	0.10	2.43	0.22	2.67	0.36
	98	3.20	0.11	3.51	0.18	3.70	0.15	4.31	0.14

Tabelle V: schnelle elastische Rückdehnung, $ER_{schnell}$, für verschiedene Durchmesser, d, und Paracetamolgehalte, P.

(ξ =Mittelwert aus 5 Werten, s = Standardabweichung).

D _{rel,max}		0.906		0.925		0.945		0.963	
d [mm]	P [%]	ξ [%]	s [%]						
1.5	0	-	-	8.05	0.38	8.12	0.34	8.33	0.17
	10	-	-	6.58	0.09	6.86	0.08	7.13	0.13
	30	-	-	6.54	0.10	7.17	0.08	6.89	0.30
	50	-	-	6.93	0.15	7.36	0.26	7.79	0.32
2	0	3.34	0.15	3.46	0.13	-	-	3.32	0.17
	10	3.00	0.18	3.00	0.178	-	-	3.11	0.15
	30	3.19	0.07	3.24	0.24	-	-	3.43	0.13
	50	4.58	0.38	3.98	0.11	-	-	4.21	0.18
3	0	4.73	0.04	4.82	0.08	4.46	0.10	4.30	0.17
	10	2.96	0.07	3.15	0.18	3.00	0.11	2.94	0.06
	30	3.00	0.12	3.14	0.15	3.24	0.08	3.57	0.18
	50	3.52	0.08	3.55	0.30	4.18	0.20	4.35	0.11
	98	5.14	-	5.04	-	5.22	-	5.38	-
5	0	2.83	0.16	2.80	0.07	3.21	0.24	3.11	0.23
	10	2.50	0.05	2.73	0.07	2.97	0.11	3.31	0.30
	30	2.31	0.14	2.42	0.07	3.17	0.23	3.77	0.21
	50	2.87	0.20	3.05	0.12	4.06	0.15	5.17	0.20
	98	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle VI: langsame elastische Rückdehnung, ER_{24h}, für verschiedene Durchmesser, d, und Paracetamolgehalte, P.

(ξ = Mittelwert aus 5 Werten, s = Standardabweichung).

$D_{rel,max}$		0.906		0.925		0.945		0.963	
d [mm]	P [%]	ξ [%]	s [%]						
1.5	0	-	-	0.852	0.006	0.847	0.004	0.845	0.004
	10	-	-	0.781	0.004	0.779	0.003	0.773	0.003
	30	-	-	0.652	0.005	0.644	0.004	0.642	0.011
	50	0.598	0.006	0.582	0.032	0.598	0.007	0.601	0.005
2	0	0.874	0.002	0.870	0.002	-	-	0.865	0.002
	10	0.805	0.003	0.800	0.002	-	-	0.793	0.005
	30	0.663	0.003	0.665	0.002	-	-	0.674	0.006
	50	0.627	0.019	0.614	0.005	-	-	0.636	0.005
3	0	0.877	0.004	0.876	0.002	0.861	0.001	0.853	0.002
	10	0.812	0.002	0.808	0.002	0.796	0.001	0.795	0.002
	30	0.665	0.003	0.674	0.003	0.684	0.003	0.706	0.002
	50	0.671	0.009	0.628	0.004	0.646	0.007	0.679	0.004
	98	0.620	0.008	0.590	0.034	0.610	0.017	0.654	0.005
5	0	0.867	0.002	0.859	0.001	0.853	0.001	0.843	0.001
	10	0.754	0.003	0.745	0.002	0.742	0.002	0.744	0.002
	30	0.643	0.010	0.656	0.004	0.674	0.003	0.683	0.006
	50	0.623	0.005	0.0638	0.007	0.654	0.005	0.662	0.012
	98	0.599	0.006	0.618	0.021	0.617	0.008	0.647	0.006

Tabelle VII: R- Werte für verschiedene Durchmesser, d, und Paracetamolgehalte, P.

(ξ =Mittelwert aus 5 Werten, s = Standardabweichung).

$D_{\text{rel,max}}$		0.906		0.925		0.945		0.963	
d [mm]	P [%]	ξ [J]	s [J]						
1.5	0	-	-	0.042	0.003	0.051	0.003	0.059	0.002
	10	-	-	0.056	0.001	0.071	0.003	0.083	0.003
	30	-	-	0.070	0.004	0.096	0.003	0.113	0.001
	50	0.047	0.001	0.057	0.001	0.070	0.003	0.087	0.001
2	0	0.092	0.003	0.107	0.003	-	-	0.138	0.007
	10	0.124	0.003	0.152	0.006	-	-	0.189	0.003
	30	0.183	0.007	0.222	0.002	-	-	0.265	0.008
	50	0.149	0.007	0.207	0.005	-	-	0.250	0.006
3	0	0.266	0.004	0.323	0.005	0.447	0.003	0.570	0.001
	10	0.401	0.009	0.493	0.010	0.672	0.012	0.825	0.019
	30	0.656	0.011	0.807	0.014	0.997	0.012	1.164	0.016
	50	0.470	0.023	0.789	0.015	0.983	0.018	1.138	0.011
	98	0.387	0.027	0.498	0.031	0.682	0.011	0.882	0.049
5	0	1.049	0.011	1.275	0.005	1.275	0.014	1.474	0.014
	10	1.632	0.004	2.011	0.012	2.443	0.010	2.910	0.011
	30	2.051	0.019	2.428	0.005	2.983	0.014	3.513	0.035
	50	1.696	0.008	2.064	0.022	2.547	0.025	2.984	0.015
	98	1.052	0.046	1.296	0.075	1.826	0.123	0.241	0.009

Tabelle VIII: Matrizenwandreibungsarbeit, W_{reib} , für verschiedene Durchmesser, d, und Paracetamolgehalte, P.

(ξ =Mittelwert aus 5 Werten, s = Standardabweichung).

$D_{rel,max}$		0.906		0.925		0.945		0.963	
d [mm]	P [%]	ξ [J]	s [J]						
1.5	0	-	-	0.186	0.007	0.233	0.008	0.276	0.009
	10	-	-	0.190	0.002	0.240	0.008	0.277	0.007
	30	-	-	0.163	0.008	0.216	0.007	0.247	0.004
	50	0.097	0.004	0.118	0.006	0.142	0.005	0.175	0.005
2	0	0.546	0.017	0.676	0.016	-	-	0.831	0.030
	10	0.496	0.015	0.596	0.017	-	-	0.767	0.010
	30	0.429	0.014	0.517	0.004	-	-	0.649	0.013
	50	0.317	0.004	0.417	0.011	-	-	0.534	0.010
3	0	1.638	0.022	1.933	0.020	2.379	0.018	2.916	0.072
	10	1.695	0.035	2.021	0.024	2.533	0.029	3.049	0.037
	30	1.556	0.022	1.920	0.031	2.353	0.028	2.851	0.025
	50	1.196	0.026	1.630	0.017	2.021	0.047	2.472	0.027
	98	0.889	0.077	1.033	0.030	1.393	0.054	1.878	0.110
5	0	5.760	0.108	6.809	0.063	7.752	0.052	9.518	0.072
	10	5.422	0.088	6.553	0.012	7.860	0.082	9.297	0.058
	30	4.805	0.113	5.836	0.033	7.315	0.117	8.705	0.227
	50	3.742	0.082	4.695	0.106	5.886	0.120	6.865	0.303
	98	2.224	0.141	2.836	0.098	3.778	0.277	5.161	0.329

Tabelle IX: Arbeit bis zu Wegminimum, W_{min} , für verschiedene Durchmesser, d, und Paracetamolgehalte, P.

(ξ =Mittelwert aus 5 Werten, s = Standardabweichung).

$D_{rel,max}$		0.906		0.925		0.945		0.963	
d [mm]	P [%]	ξ [MPa ⁻¹]	s [MPa ⁻¹]	ξ [MPa ⁻¹]	s [MPa ⁻¹]	ξ [MPa ⁻¹]	s [MPa ⁻¹]	ξ [MPa ⁻¹]	s
1.5	0	-	-	0.0121	0.0009	0.0110	0.0002	0.0103	(
	10	-	-	0.0105	0.0003	0.0095	0.0002	0.0095	(
	30	-	-	0.0102	0.0006	0.0096	0.0006	0.0094	(
	50	0.0107	0.0002	0.0113	0.0005	0.0110	0.0006	0.0109	(
2	0	0.0074	0.0001	0.0071	0.0001	-	-	0.0067	(
	10	0.0072	0.0001	0.0071	0.0003	-	-	0.0066	(
	30	0.0071	0.0002	0.0070	0.0001	-	-	0.0067	(
	50	0.0081	0.0001	0.0073	0.0002	-	-	0.0071	(
3	0	0.0076	0.0001	0.0074	0.0001	0.0068	0.0001	0.0063	(
	10	0.0062	0.0001	0.0059	0.0001	0.0053	0.0001	0.0050	(
	30	0.0057	0.0001	0.0054	0.0001	0.0051	0.0001	0.0049	(
	50	0.0058	0.0001	0.0053	0.0001	0.0051	0.0002	0.0050	(
	98	0.0060	0.0001	0.0061	0.0001	0.0054	0.0002	0.0048	(
5	0	0.0065	0.0001	0.0061	0.0001	0.0063	0.0001	0.0058	(
	10	0.0060	0.0001	0.0057	0.0001	0.0056	0.0001	0.0056	(
	30	0.0053	0.0001	0.0050	0.0001	0.0048	0.0001	0.0048	(
	50	0.0053	0.0001	0.0051	0.0001	0.0051	0.0001	0.0055	(
	98	0.0076	0.0001	0.0074	0.0001	0.0068	0.0002	0.0067	(

Tabelle X: Heckelsteigung, K (at pressure), für verschiedene Durchmesser, d, und Paracetamolgehalte, P.

(ξ =Mittelwert aus 5 Werten, s = Standardabweichung).

D _{rel,max}		0.906		0.925		0.945		0.963	
d [mm]	P [%]	ξ []	s []	ξ []	s []	ξ []	s []	ξ []	s []
1.5	0	-	-	0.925	0.031	0.932	0.008	0.947	0.020
	10	-	-	1.004	0.012	1.017	0.017	1.015	0.022
	30	-	-	1.073	0.041	1.050	0.019	1.072	0.012
	50	1.206	0.006	1.182	0.029	1.184	0.020	1.191	0.018
2	0	1.034	0.004	1.045	0.005	-	-	1.054	0.006
	10	1.097	0.012	1.094	0.009	-	-	1.099	0.007
	30	1.158	0.009	1.168	0.010	-	-	1.165	0.020
	50	1.207	0.017	1.235	0.012	-	-	1.240	0.007
3	0	1.040	0.006	1.050	0.006	1.085	0.005	1.108	0.008
	10	1.129	0.010	1.154	0.010	1.204	0.007	1.248	0.016
	30	1.185	0.003	1.211	0.016	1.247	0.017	1.281	0.007
	50	1.293	0.011	1.295	0.010	1.327	0.030	1.358	0.022
	98	1.447	0.004	1.442	0.010	1.527	0.041	1.609	0.032
5	0	1.090	0.006	1.127	0.005	1.133	0.006	1.201	0.009
	10	1.149	0.008	1.180	0.004	1.195	0.003	1.202	0.008
	30	1.245	0.008	1.281	0.002	1.313	0.020	1.306	0.016
	50	1.352	0.016	1.382	0.017	1.389	0.018	1.378	0.014
	98	1.413	0.011	1.452	0.020	1.468	0.013	1.447	0.014

Tabelle XI: Heckelachsenabschnitt, A (at pressure), für verschiedene Durchmesser, d, und Paracetamolgehalte, P.

(ξ =Mittelwert aus 5 Werten, s = Standardabweichung).

d	P	zero pressure	
		K [MPa ⁻¹]	A []
1.5	0	0.0036	1.388
	10	0.0032	1.478
	30	0.0039	1.345
	50	0.0035	1.460
2	0	0.0036	1.357
	10	0.0033	1.463
	30	0.0034	1.424
	50	0.0028	1.500
3	0	0.0034	1.345
	10	0.0029	1.432
	30	0.0022	1.552
	50	0.0019	1.601
	98	-	-
5	0	0.0033	1.408
	10	0.0029	1.449
	30	0.0019	1.644
	50	0.0015	1.705
	98	-	-

Tabelle XII: Heckelsteigung, K, und Heckelordinatanabschnitt, A, (zero pressure),
für verschiedene Durchmesser, d, und Paracetamolgehalte, P.

$D_{rel,max}$		0.906		0.925		0.945		0.963	
d [mm]	P [%]	ξ []	s []						
1.5	0	-	-	29.30	0.32	29.28	0.29	30.52	0.22
	10	-	-	29.22	0.22	30.38	0.98	30.06	0.24
	30	-	-	31.32	0.79	31.68	0.42	30.68	0.67
	50	28.10	0.72	27.86	1.32	30.74	0.74	30.96	0.78
2	0	29.24	0.21	29.44	0.50	-	-	29.36	0.49
	10	28.92	0.70	29.44	0.30	-	-	30.06	0.43
	30	30.08	0.37	30.06	0.35	-	-	30.02	0.19
	50	30.56	0.75	30.14	0.21	-	-	30.62	0.36
3	0	28.32	0.25	28.96	0.32	28.16	0.34	27.70	0.20
	10	29.92	0.57	30.10	0.30	29.56	0.18	29.22	0.33
	30	30.20	0.27	30.00	0.28	29.70	0.17	29.98	0.22
	50	30.84	0.21	30.90	0.35	31.12	0.34	31.24	0.37
5	0	26.26	0.18	26.06	0.11	26.08	0.22	25.36	0.11
	10	26.72	0.08	26.50	0.10	26.50	0.10	26.34	0.15
	30	27.58	0.16	27.64	0.18	27.56	0.21	27.82	0.30
	50	29.04	0.27	29.14	0.05	29.14	0.46	29.02	0.19

Tabelle XIII: Parameter β der modifizierten Weibullfunktion für verschiedene Durchmesser, d, und Paracetamolgehalte, P.

(ξ = Mittelwert aus 5 Werten, s = Standardabweichung).

$D_{rel,max}$		0.906		0.925		0.945		0.963	
d [mm]	P [%]	ξ []	s []						
1.5	0	-	-	1.546	0.023	1.588	0.018	1.664	0.009
	10	-	-	1.566	0.017	1.650	0.045	1.664	0.021
	30	-	-	1.638	0.022	1.714	0.015	1.670	0.035
	50	1.480	0.030	1.528	0.024	1.604	0.028	1.628	0.044
2	0	1.616	0.025	1.664	0.027	-	-	1.734	0.032
	10	1.576	0.053	1.662	0.028	-	-	1.742	0.023
	30	1.678	0.029	1.686	0.026	-	-	1.736	0.019
	50	1.660	0.028	1.688	0.013	-	-	1.698	0.009
3	0	1.598	0.008	1.658	0.018	1.652	0.018	1.670	0.019
	10	1.706	0.029	1.744	0.015	1.740	0.016	1.754	0.024
	30	1.706	0.015	1.728	0.023	1.722	0.018	1.768	0.016
	50	1.726	0.015	1.728	0.023	1.760	0.023	1.790	0.016
5	0	1.516	0.009	1.526	0.005	1.546	0.015	1.560	0.007
	10	1.526	0.005	1.536	0.011	1.566	0.009	1.582	0.013
	30	1.560	0.007	1.574	0.009	1.598	0.011	1.634	0.015
	50	1.610	0.019	1.628	0.004	1.662	0.023	1.660	0.012

Tabelle XIV: Parameter γ der modifizierten Weibullfunktion für verschiedene Durchmesser, d, und Paracetamolgehalte, P.

(ξ = Mittelwert aus 5 Werten, s = Standardabweichung).

D _{rel,max}		0.906		0.925		0.945		0.963	
d [mm]	P [%]	ξ [MPa]	s [MPa]						
1.5	0	-	-	0.71	0.18	1.05	0.11	1.40	0.31
	10	-	-	0.72	0.23	1.01	0.15	1.36	0.16
	30	-	-	0.49	0.05	0.73	0.27	1.01	0.26
	50	-	-	-	-	-	-	0.60	0.21
2	0	1.42	0.11	2.19	0.22	-	-	3.14	0.07
	10	1.19	0.07	1.58	0.11	-	-	2.19	0.07
	30	0.91	0.07	1.15	0.05	-	-	1.55	0.04
	50	0.52	0.12	0.65	0.04	-	-	0.85	0.10
3	0	1.09	0.09	1.49	0.07	2.09	0.02	2.81	0.31
	10	1.17	0.12	1.38	0.07	1.85	0.08	2.59	0.12
	30	0.91	0.07	1.19	0.10	1.63	0.10	1.85	0.16
	50	0.65	0.08	0.80	0.04	0.92	0.04	1.05	0.09
	98	-	-	-	-	-	-	-	-
5	0	1.74	0.07	2.25	0.07	2.72	0.05	3.63	0.42
	10	1.23	0.05	1.64	0.05	1.99	0.08	2.35	0.38
	30	1.05	0.03	1.18	0.12	1.14	0.11	1.33	0.03
	50	0.60	0.04	0.73	0.04	0.69	0.05	0.77	0.03
	98	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle XV: relative tensile strength, t_s , aufgenommen mit dem TBH 28, für verschiedene Durchmesser, d , und Paracetamolgehalte, P . (ξ = Mittelwert aus den Werten von je 5 Verdichtungen, s = Standardabweichung).

$D_{rel,max}$		0.906		0.925		0.945		0.963	
d [mm]	P [%]	ξ [MPa]	s [MPa]						
1.5	0	-	-	0.82	0.10	1.22	0.13	1.54	0.22
	10	-	-	0.75	0.08	1.06	0.17	1.47	0.24
	30	-	-	0.82	0.06	1.10	0.17	1.23	0.14
	50	-	-	0.33	0.04	0.39	0.03	0.63	0.05
2	0	1.49	0.18	1.78	0.36	-	-	2.83	0.29
	10	0.88	0.21	1.11	0.19	-	-	1.75	0.20
	30	0.83	0.11	1.41	0.09	-	-	1.88	0.13
	50	0.47	0.05	0.83	0.11	-	-	1.09	0.17
3	0	1.02	0.18	1.33	0.26	1.68	0.16	2.11	0.12
	10	1.15	0.13	1.24	0.14	1.97	0.24	2.35	0.39
	30	1.06	0.07	1.49	0.11	1.70	0.24	1.43	0.31
	50	0.83	0.05	0.94	0.17	1.16	0.15	1.17	0.11
	98	-	-	-	-	-	-	-	-
5	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	10	-	-	-	-	-	-	-	-
	30	-	-	-	-	-	-	-	-
	50	0.56	0.13	0.82	0.18	0.64	0.11	0.65	0.10
	98	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle XVI: relative tensile strength, t_s , aufgenommen mit dem TXA2, für verschiedene Durchmesser, d, und Paracetamolgehalte, P. (ξ =Mittelwert aus den Werten von je 5 Verdichtungen, s = Standardabweichung).

$D_{rel,max}$		0.906	0.925	0.945	0.963	0.985
d [mm]	P [%]	ξ [%]				
1.5	0	-	0.61	0.37	0.36	0.21
	10	-	0.39	0.38	0.30	0.29
	30	-	0.72	0.41	0.46	0.30
	50	1.85	1.28	0.65	0.40	0.55
2	0	0.13	0.13	-	0.19	0.13
	10	0.17	0.17	-	0.13	0.13
	30	0.42	0.31	-	0.24	0.23
	50	0.96	0.62	-	0.43	0.38
3	0	0.14	0.12	0.10	0.09	-
	10	0.16	0.16	0.10	0.11	-
	30	0.30	0.26	0.25	0.22	-
	50	0.76	0.53	0.46	0.36	-
5	0	0.06	0.05	0.03	3 ged.	-
	10	2 ged.	0.08	0.06	5 ged.	-
	30	0.08	0.03	9 ged.	10 ged.	-
	50	1 ged.	5 ged.	9 ged.	10 ged.	-

Tabelle XVII: prozentualer Abrieb für verschiedene Durchmesser, d, und Paracetamolgehalte, P. Bei Auftreten von gedeckelten Tabletten ist nicht der Abrieb, sondern die Anzahl der gedeckelten Tabletten angegeben.

$D_{rel,max}$		norm. Flächenwerte
d [mm]	P [%]	A
1.5	0	100
	10	77.6
	30	60.6
	50	47.7
2	0	100
	10	74.4
	30	56.8
	50	35.1
3	0	100
	10	73.7
	30	56.7
	50	35.8
5	0	100
	10	66.1
	30	40.5
	50	25.0

Tabelle XVIII: normierte Flächen der Auswertung nach Armstrong et al. für verschiedene Durchmesser, d, und Paracetamolgehalte, P.

Literaturverzeichnis

- [1] Alderborn, G., Nyström, C., 1984.
Radial and axial tensile strength and strength variability of paracetamol tablets.
Acta Pharm. Suec. 21, 1-8.
- [2] Alderborn, G., Pasanen, K., Nyström, C., 1985.
Studies on direct compression of tablets. XI. Characterization of particle fragmentation during compaction by permeametry measurements of tablets.
Int. J. Pharm. 23, 79-86.
- [3] Armstrong, N. A., Haines-Nutt, R. F., 1974.
Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems.
J. Pharm. Pharmacol. 24, 135P.
- [4] Arreco, D., Bassi, M., Gabrielli, B., Merlini, A., 1976.
Tecnologia delle polveri farmaceutiche: compresse a tecnologia speciale.
Boll. Chim. Farm. 115, 680-701.
- [5] Aulton, M. E., Tebby, H. G., 1975.
Hardness distributions over tablet faces with different curvatures.
J. Pharm. Pharmacol. 26, 4P.
- [6] Bangadu, A. B., Pilpel, N., 1985.
Effects of composition, moisture and steric acid on the plasto-elasticity and tableting of paracetamol-microcrystalline cellulose mixtures.
J. Pharm. Pharmacol. 37, 289-293.
- [7] Bechgaard, H., 1982.
Critical factors influencing gastrointestinal absorption - What is the role of pellets?
Acta Pharm. Technol. 28, 149-157.
- [8] Blythe, R. H., 1956.
Sympathomimetic preparation.
USA-Patentschrift 2.738.303, 13.03.1956.
- [9] Brunner, E., 1904.
Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen.
Z. physik. Chemie 47, 56-102.

- [10] Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie E. V.
Rote Liste.
Editio Cantor Verlag, Aulendorf/Württ., 1998.
- [11] Butler, J., Cumming, I., Brown, J., Wilding, I., Devane, J. G., 1998.
A novel multiunit controlled-release system.
Pharm. Technol. März 98, 122-138.
- [12] Carless, J. E., Leigh, S., 1974.
Compression characteristics of powders: radial die wall pressure
transmission and density changes.
J. Pharm. Pharmacol. 26, 289-297.
- [13] Celik, M, 1992.
Overview of compaction data analysis techniques.
Drug Dev. Ind. Pharm. 19, 2119-2141.
- [14] Cole, E. T., Rees, J. E., Hersey, J. A., 1975.
Relations between compaction data for some crystalline pharmaceutical
materials.
Pharm. Acta Helv. 50, 28-32.
- [15] Davies, P. N., Newton, J. M., 1996.
Mechanical strength.
In: Alderborn, G., Nyström, C. (Eds.), Pharmaceutical Powder
Compaction Technology (Drugs and the Pharmaceutical Sciences
Series/71), Marcel Decker, New York, p. 181.
- [16] Davis, S. S. Feely, L., 1987.
Multiparticulate sustained release medicament.
GB-Patentschrift 2.176.999, 14.01.1987 .
- [17] de Blaey, C. J., de Rijk, W., Polderman. J., 1971.
Verpressen von Arzneimitteln. IV: Das Deckeln von Phenacetin-
Tabletten.
Pharm. Ind. 12, 897-900.
- [18] de Blaey, W., Polderman. J., 1971.
Compression of pharmaceuticals. II. Registration and determination of
force-displacement curves, using small digital computer.
Pharm. Weekbl. 106, 57.

- [19] Deutsches Arzneibuch 1996.
Methoden der Pharmazeutischen Technologie.
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart.
- [20] Dietl, H., 1997.
Calciumhaltiges Mittel zur intestinalen Phosphatbindung und Verfahren
zu seiner Herstellung.
Offenlegungsschrift DE 19 528 524 A!, 06.02.1997.
- [21] Dietrich, R., 1983.
Versuch einer Parametrisierung des zeitlichen Verlaufs der Verdichtung
bei der Tablettierung am Beispiel zweier polymorpher Modifikationen
von Chlorpopramid.
Dissertation, Universität Hamburg.
- [22] Di Martino, P., Guyot-Hermann, A.-M., Conflant, P., Drache, M., Guyot,
J.-C., 1996.
A new pure paracetamol for direct compression: the orthorhombic form.
Int. J. Pharm. 128, 1-8.
- [23] Doelker, E., Shotton, E., 1977.
The effect of some binding agents on the mechanical properties of
granules and their compression characteristics.
J. Pharm. Pharmacol. 29, 193-198.
- [24] Duberg, M., Nyström, C., 1986.
Studies on direct compression of tablets XVII. Porosity-pressure curves
for the characterisation of volume reduction mechanisms in powder
compression.
Powder Technol. 46, 67-75.
- [25] Duberg, M., Nyström, C., 1982.
Studies on direct compression of tablets VI. Evaluation of methods for the
estimation of particle fragmentation during compaction.
Acta Pharm. Suec. 19, 421-436.
- [26] Esezobo, S., Pilpel, N., 1976.
Some formulation factors affecting the tensile strength, disintegration and
dissolution of uncoated oxytetracycline tablets.
J. Pharm. Pharmacol. 28, 8-16.

- [27] Ettabia, A., Joiris, E., Guyot-Hermann, A.-M., Guyot, J.-C., 1997.
Preparation of a pure paracetamol for direct compression by spherical agglomeration.
Pharm. Ind. 59, 625-631.
- [28] Europäisches Arzneibuch 1997.
3. Ausgabe, Amtl. Deutsche Ausgabe.
Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart.
- [29] Fachaux, J. M., Guyot-Hermann, A.-M., Guyot, J.-C., Conflant, P.,
Drache, M., Huvenne, J. P., Bouche, R., 1993.
Compression ability improvement by solvation / desolvation process:
application to paracetamol for direct compression.
Int. J. Pharm. 99, 99-107.
- [30] Fell, J. T., Newton, J. M., 1970.
Determination of tablet strength by the diametral-compression test.
J. Pharm. Sci. 59, 688-691.
- [31] Fell, J. T., Newton, J. M., 1970.
The prediction of the tensile strength of tablets.
J. Pharm. Pharmacol. 22, 247-248.
- [32] Fell, J. T., Newton, J. M., 1968.
The tensile strength of lactose tablets.
J. Pharm. Pharmacol. 20, 657-658.
- [33] Femi-Oyewo, M. N., Spring, M. S., 1994.
Studies on paracetamol crystals produced by growth in aqueous solutions.
Int. J. Pharm. 112, 17-28.
- [34] Filbry, A., 1986.
Homogenität des Druckes in Tabletten verschiedener Wölbung und ihr
Einfluss auf errechnete und gemessene Parameter der Verdichtung
verschiedener Substanzen.
Dissertation, Universität Hamburg.
- [35] Flemming, J., 1998.
Experimentelle Mikrotablettierung: Fließeigenschaften von Hilfsstoffen
und Tablettierverhalten von Cellulose[®] bei Herstellung von Tabletten mit
einem Durchmesser von 5 bis 1.5 mm.
Dissertation, Universität Hamburg.

- [36] Flemming, J., Mielck, J.B., 1996.
Experimental micro tableting: construction of an instrumented punch holder for an eccentric tableting machine.
Eur. J. Pharm. Biopharm. 42, 212-214.
- [37] Flemming, J., Mielck, J.B., 1995.
Requirements for the production of micro tablets: Suitability of direct-compression excipients estimated from powder characteristics and flow rates.
Drug Dev. Ind. Pharm. 21, 2239-2251.
- [38] Friedrichs, K.
Produktionsstörungen beim Tablettieren.
Technische Nachrichten Fette 842, 1-8.
- [39] Führer, C., 1965.
Über den Druckverlauf bei der Tablettierung. 4. Mitt.: Untersuchungen zur Abhängigkeit des Druckes von der Verdichtung in Exzenterpressen und zur Druckverteilung in der Substanzsäule.
Deutsche Apoth. Zeitg. 105, 1150-1153.
- [40] Garr, J. M. S., Rubinstein, M. H., 1992.
The influence of moisture content on the consolidation and compaction properties of paracetamol.
Int. J. Pharm. 81, 187-192.
- [41] Garr, J. M. S., Rubinstein, M. H., 1991.
An investigation into the capping of paracetamol at increasing speeds of compression.
Int. J. Pharm. 72, 117-122.
- [42] Haaks, C., 1988.
Anwendbarkeit und Aussagekraft zweier Preßgleichungen zur Charakterisierung des Verformungsverhaltens binärer Mischungen.
Dissertation, Universität Hamburg.
- [43] Hartke, K., Mutschler, E., 1986.
Deutsches Arzneibuch 9. Ausgabe Kommentar 3. Band.
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
- [44] Heckel, R. W., 1961.
An analysis of powder compaction phenomena.
Trans. Metall. Soc., A.I.M.E. 221, 1001-1008.

- [45] Heckel, R. W., 1961.
Density-pressure relationships in powder compaction.
Trans. Metall. Soc., A.I.M.E. 221, 671-675.
- [46] Hersey, J. A., Rees, J. E., 1971.
Deformation of particles during briquetting.
Nature PS 230, 96.
- [47] Hershberg, E. B., 1965.
Apparatus for punching miniature tablets.
US Patent 3 175 521, 30 Mar.
- [48] Herstellerangabe in:
multiNCDT Serie 300 - Kompakte Berührungslose Wegsysteme.
Micro-Epsilon Messtechnik GmbH, Ortenburg.
Katalog 227053 09.89.
Druck: Friedrich Gebeßler, Ortenburg.
- [49] Hiestand, E. N., 1997.
Principles, tenets and notions of tablet bonding and measurements of strength.
Eur. J. Pharm. Biopharm. 44, 229-242.
- [50] Hiestand, E. N., Wells, J. E., Poet, C. B., Ochs, J. F., 1977.
The physical process of tableting.
J. Pharm. Sci. 66, 510-519.
- [51] Hixon, A. W., Crowell, J. H., 1931.
Dependence of reaction velocity upon surface and agitation - Theoretical consideration.
Ind. Engng. Chem. 23, 923-931.
- [52] Hixon, A. W., Crowell, J. H., 1931.
Dependence of reaction velocity upon surface and agitation -
Experimental procedure in study of surface.
Ind. Engng. Chem. 23, 1002-1009.
- [53] Hong-guang, W., Ru-hua, Z., 1995.
Compaction behavior of paracetamol powders of different crystal shapes.
Drug. Dev. Ind. Pharm. 21, 863-868.
- [54] Hütte, 1995.
Die Grundlagen der Ingenierswissenschaften.
Hersg. Czichos, H., 30. Auflage, Springer Verlag, Berlin.

- [55] Hüttenrauch, R., 1983.
Modification of starting materials to improve tableting properties.
Pharm. Ind. 45, 435-440.
- [56] Hüttenrauch, R., 1978.
Molekulargalenik als Grundlage der modernen Arzneiformung.
Acta Pharm. Technol. Supp. 6, 55-127.
- [57] Humbert-Droz, P., Mordier, D., Doelker, E., 1982.
Methode rapide de determination du comportement a la compression pour
des etudes de preformulation.
Pharm. Acta Helv. 57, 136-143.
- [58] Iloanusi, N. O., Schwartz, J. B., 1998.
The effect of wax on compaction of microcrystalline cellulose beads made
by extrusion and spherionization.
Drug Dev. Ind. Pharm. 24, 37-44.
- [59] Ionescu, S., Florea, V., Bais, M., Cardas, I., 1972.
Mikrotabletten für Antibiogramme.
Offenlegungsschrift 2 033 121, 16.03.1972.
- [60] Jacob, J., Hüttenrauch, R., 1982.
Abhängigkeit der Preßdruckverteilung von der Tablettengeometrie.
Acta Pharm. Technol. 28 (1), 44-52.
- [61] Jarosz, P. J., Parrott, E. L., 1982.
Factors influencing axial and radial tensile strength of tablets.
J. Pharm. Sci. 71, 607-614.
- [62] Jetzer, W., 1986.
Measurement of hardness and strength of tablets and their relation to
compaction performance of powders.
J. Pharm. Pharmacol. 38, 254-258.
- [63] Jetzer, W., Leuenberger, H., 1984.
Zur Bestimmung der Deckeltendenz von pharmazeutischen Wirk- und
Hilfsstoffen.
Pharm. Acta Helv. 59, 2-7.
- [64] Kandeil, A., de Malherbe, M. C., Critchley, S., Dokainish, M., 1977.
The use of hardness study of compaction behaviour and die loading.
Powder Tech. 17, 253-257.

- [65] Kendall, K., 1978.
The impossibility of comminuting small particles by compression.
Nature 272, 710-711.
- [66] Kennerley, J. W., Newton, J. M., Stanley, P., 1977.
The influence of dimensions on the strength and strength variability of tablets.
J. Pharm. Pharmacol. 29, 39p.
- [67] Konkel, P., 1995.
Untersuchungen zur Vergleichbarkeit von Parametern der
Tablettierbarkeit pharmazeutischer Haufwerke an Exzenter- und
Rundlauf- Tablettiermaschinen.
Dissertation, Universität Hamburg.
- [68] Krycer, I., Pope, D. G., 1982.
The interpretation of powder compaction data - a critical review.
Drug Dev. Ind. Pharm. 8, 307-342.
- [69] Krycer, I., Pope, D. G., Hersey, J. A., 1983.
An evaluation of tablet binding agents. Part II. Pressure binders.
Powder Tech. 34, 53-56.
- [70] Krycer, I., Pope, D. G., Hersey, J. A., 1982.
The prediction of paracetamol capping tendencies.
J. Pharm. Pharmacol. 34, 802-804.
- [71] Laich, T., Hundt, T., Kissel, T., 1995.
Experimentelle Untersuchungen zur Reibungsarbeit beim Tablettieren mit
Hilfe der axialen Matrizenwandkraftmessung.
Pharm. Ind. 57, 686-693.
- [72] Laicher, A., Profitlich, Th., 1995.
Influence of tablet formulation and size on the in vitro sustained-release
behavior of metoprolol tartrate from hydrophilic matrices.
Drug Dev. Ind. Pharm. 21, 1929-1939.
- [73] Lammens, R. F., Liem, T. B., Polderman, J., De Blaey, C. J., 1980.
Evaluation of force-displacement measurements during one-sided powder
compaction in a die - the influence of friction with the die wall and of the
diameter of punches and die on upper and lower punch pressure.
Powder Technol. 26, 169-185.

- [74] Leigh, S., Carless, J. E., Burt, B. W., 1967.
Compression characteristics of some pharmaceutical materials.
J. Pharm. Sci. 56, 888-892.
- [75] Lerk, C. F., Bolhuis, G. K., Smedema, S. S., 1977.
Interaction of lubricants and colloidal silica during mixing with excipients.
Pharm. Acta Helv. 52, 33-39.
- [76] Liebner, A., 1990.
Über die Rückdehnung von Tabletten aus Cellulosen - Strukturelevante physikalische Eigenschaften während der Lagerung bei verschiedenen relativen Feuchten.
Dissertation, Universität Hamburg.
- [77] Lin, M.-C., Duncan-Hewitt, W. C., 1994.
Deformation kinetics of acetaminophen crystals.
Int. J. Pharm. 106, 187-200.
- [78] Malamataris, S., bin Baie, S., Pilpel, N., 1984.
Plasto-elasticity and tableting of paracetamol, avicel and other powders.
J. Pharm. Pharmacol. 36, 616-617.
- [79] Malamataris, S., Hatjichristos, Th., Rees, J.E., 1996.
Apparent compressive elastic modulus and strength isotropy compacts formed from binary powder mixes.
Int. J. Pharm. 141, 101-108.
- [80] Mann, S. C., Roberts, R. J., Rowe, R. C., Hunter, B. M., Rees, J. E., 1983.
The effect of high speed compression at sub-atmospheric pressures on capping tendency of pharmaceutical tablets.
J. Pharm. Pharmacol. 35, 44p.
- [81] Mechttersheimer, B., Sucker, H., 1986.
The effect of punch-face geometry and different magnesium stearate / talc combinations on tableting properties.
Pharm. Technol. 2, 38-50.
- [82] Mielck, J. B., Stark, G., 1995.
Tabletting of powder mixtures: Parameters of evolved pressure-time profiles indicate percolation thresholds during tabletting.
Eur. J. Pharm. Biopharm. 41, 206-241.

- [83] Minchom, C. M., Armstrong, N. A., 1987.
A proposed technique for expressing the capacity of directly compressible tablet diluents.
J. Pharm. Pharmacol. 39, 69p.
- [84] Moest, T., Spiegel, E., 1991.
Verbesserte Verabreichungsform für Colestyramin.
Offenlegungsschrift DE 39 30 168 A1, 14.03.1991.
- [85] Mollan Jr., M. J., Celik, M., 1994.
Tabletability of maltodextrins and acetaminophen mixtures.
Drug Dev. Ind. Pharm. 20, 3131-3149.
- [86] Munday, D. L., 1994.
A comparison of the dissolution characteristics of theophylline from film coated granules and mini-tablets.
Drug Dev. Ind. Pharm. 20, 2369-2379.
- [87] Munday, D. L., Fassihi, A. R., 1989.
Controlled release delivery: effect of coating composition on release characteristics of mini-tablets.
Int. J. Pharm. 52, 109-114.
- [88] Nernst, W., 1904.
Theorie der Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen.
Z. physik. Chemie 47, 52-55.
- [89] Newton, J. M., Ingham, S., Onajabo, O. O., 1986.
The effect of strain rate on mechanical strength of tablets.
Acta Pharm. Technol. 32, 61-62.
- [90] Newton, J. M., Rowley, G., Fell, J. T., 1972.
The tensile strength of deep concave tablets.
J. Pharm. Pharmacol. 24, 505-512.
- [91] Newton, J. M., Rowley, G., Fell, J. T., Peacock, D. G., Ridgeway, K., 1971.
Computer analysis of the relation between tablet strength and compaction pressure.
J. Pharm. Pharmacol. Supp. 23, 195S-201S.
- [92] Noyes, A. A., Whitney, W. R., 1897.
The rate of solution of solid substances in their own solutions.
J. Americ. Soc. 19, 930-934.

- [93] Nyström, C., Glazer, M., 1985.
Studies on direct compression of tablets. XIII. The effect of some dry binders on the tablet strength of compounds with different fragmentation propensity.
Int. J. Pharm. 23, 255-263.
- [94] Nyström, C., Alderborn, G., Duberg, M., Karehill, P. G., 1993.
Bonding surface area and bonding mechanism - two important factors for the understanding of powder compactibility.
Drug Dev. Ind. Pharm. 19, 2143-2196.
- [95] Nyström, C., Malmqvist, K., Mazur, J., Alex, W., Hölzer, A. W., 1978.
Measurement of axial and radial tensile strength of tablets and their relation to capping.
Acta Pharm. Suec. 15, 226-232.
- [96] Obiorah, B. A., Shotton, E., 1976.
The effect of waxes, hydrolysed gelatin and moisture on the compression characteristics of paracetamol and phenacetin.
J. Pharm. Pharmacol. 28, 629-632.
- [97] Parmentier, W., 1980.
Warum deckeln Tabletten?
Pharm. Ind. 42, 752-756.
- [98] Paronen, P., Ilkka, J., 1996.
Porosity-Pressure Functions.
In: Alderborn, G., Nyström, C. (Eds.), Pharmaceutical Powder Compaction Technology (Drugs and the Pharmaceutical Sciences Series/71), Marcel Decker, New York, p. 59.
- [99] Peck, G. E., Balay, G. J., McCurdy, V. E., Banker, G. S., 1989.
Tablet Formulation and Design.
In: Lieberman, H. A., Lachman, L., Schwartz, J. B., (Eds.) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, 2nd Edn, Marcel Decker, New York, p. 98.
- [100] Pich, C. H., Moest, T., 1989.
Magensaftresistent überzogene zylindrische Pankreatin-Mikrotabletten.
EU Patent EP 0 166 315 B1, 8 Aug.
- [101] Pitt, K. G., Newton, J. M., 1987.
The effect of punch velocity on the tensile strength of aspirin tablets.
J. Pharm. Pharmacol. 39, 65P.

- [102] Pitt, K. G., Newton, J. M., Richardson, R., Stanley, P., 1989.
The material tensile strength of convex-faced aspirin tablets.
J. Pharm. Pharmacol. 41, 289-292.
- [103] Pitt, K. G., Newton, J. M., Stanley, P., 1991.
Effects of compaction variables on porosity and material tensile strength
of convex-faced aspirin tablets.
J. Pharm. Pharmacol. 43, 219-225.
- [104] Pitt, K. G., Newton, J. M., Stanley, P., 1988.
Tensile fracture of doubly-convex cylindrical discs under diametral
loading.
J. Mat. Sci. 23, 2732-2728.
- [105] Podczeck, F., Wenzel, U., 1989.
Untersuchungen zur Direkttablettierung von Arzneistoffen.
Pharm. Ind. 51, 524-527.
- [106] Ragnarsson, G., Sjögren, J., 1983.
Work of friction and net work during compaction.
J. Pharm. Pharmacol. 35, 201-204.
- [107] Ratsimbatsafy, V., Bourret, E., Brossard, C., 1996.
Drug release from matrix tablets and minitables containing glycerides.
Pharm. Ind. 58, 442-446.
- [108] Ridgway, K., Aulton, M. E., Rosser, P. H., 1970.
The surface hardness of tablets.
J. Pharm. Pharmacol. Supp. 22, 70S-78S.
- [109] Roberts, R. J., Rowe, R. C., 1985.
The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials.
J. Pharm. Pharmacol. 37, 377-384.
- [110] Rouge, N., Leroux, J.C., Cole, E. T., Doelker, E., Buri, P., 1997.
Preventing of the sticking tendency of floating minitables filled into hard
gelatin capsules.
Eur. J. Pharm. Biopharm. 43, 165-171.
- [111] Rue, P. J., Barkworth, P. M. R., Ridgway-Watt, P., Rough, P., Sharland,
D. C., Seager, H., Fisher, H., 1979.
Analysis of tablet fracture during tableting by acoustic emission
techniques.
Int. J. Phar. & Prod. Mfr. 1, 2-5.

- [112] Rue, P. J., Rees, J. E., 1978.
Limitations of the Heckel relation for predicting powder compaction mechanisms.
J. Pharm. Pharmacol. 30, 642-643.
- [113] Rue, P. J., Saeger, H., Burt, I., Ryder, J., Murray, S., Beal, N., 197.
The effect of granule structure on the mechanical properties of tablets.
J. Pharm. Pharmacol. Supp. 31, 73P.
- [114] Rupp, R., Healy, J., 1975.
Tablettierverhalten von Phenacetin.
Acta Pharm. Technol. 21, 191-194.
- [115] Satteone, M.F., Chetoni, P., Mariotti Bianchi, L., Giannaccini, B., Conte, U., Sangalli, M.E., 1995.
Controlled release of timolol maleate from coated ophthalmic mini-tablets prepared by compression.
Int. J. Pharm. 126, 79-82.
- [116] Satteone, M.F., Chetoni, P., Torraca, M. T. Giannaccini, B., Naber, L., Conte, U., Sangalli, M.E., Gazzaniga, A., 1990.
Application of the compression technique to the manufacture of pilocarpine ophthalmic inserts.
Acta Pharm. Technol. 36, 15-19.
- [117] Shangraw, R. F., 1989.
Compressed Tablets by Direct Compression.
In: Lieberman, H. A., Lachman, L., Schwartz, J. B., (Eds.) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, 2nd Edn, Marcel Decker, New York, p. 205.
- [118] Sheikh Salem, M., Fell, J. T., Alkaysi, H. N., Muhsin, N. A., 1984.
Stress relaxation of mixtures of pharmaceutical powders.
Acta Pharm. Technol. 30, 313-316.
- [119] Sheth, B. B., Bandelin, F. J., Shangraw, R. F., 1980.
Compressed tablets.
In: Lieberman, H. A., Lachman, L., (Eds.) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, Marcel Decker, New York, p. 152.
- [120] Sixsmith, D., McClusky, D., 1981.
The effect of punch tip geometry on powder movement during the tableting process.
J. Pharm. Pharmacol. 33, 79-81.

- [121] Stanley, P., Newton, J. M., 1977.
Variability in the strength of powder compacts.
J. Powder & Bulk Solids Technol. 1, 13-19.
- [122] Stricker, H., Kulke, H., 1981.
Zerfall- und Passage-Geschwindigkeit magensaftresistenter Tabletten im
Gastrointestinaltrakt.
Pharm. Ind. 43, 1018-1021.
- [123] Strijbos, S., Rankin, P. J., Wassink, R. J., Bannink, J., Oudemans, G. J.,
1977.
Stresses occurring during one-sided die compaction of powders.
Powder. Tech. 18, 187-200.
- [124] Sugimori, K., Kawashima, Y., 1997.
A new practical index to predict capping occurring during the tableting
process.
Eur. J. Pharm. Biopharm. 44, 323-326.
- [125] Sujja-areevath, J., Munday, D. L., Cox, P. J., Khan, K. A., 1996.
Release characteristics of diclofenac sodium from encapsulated natural
gum mini-matrix formulations.
Int. J. Pharm. 139, 53-62.
- [126] Symecko, C. W., Rhodes, C. T., 1997.
The effect of compaction force and type of pregelatinized starch on the
dissolution of acetaminophen.
Drug Dev. Ind. Pharm. 23, 229-238
- [127] Thoma, K., Knott, F., 1991
Retardierung schwach basischer Arzneistoffe. 5. Mitt.: Verbesserung der
Freisetzung von Dihydroergotaminmethansulfonat bei Diffusions-Depot-
arzneiformen.
Pharm. Ind. 53, 686-690.
- [128] United States Pharmacopea XXIII, 1995.
United States pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, USA.
- [129] Vantini, I., Fioretta, A., Bonfante, F., Brentegnani, M. T., Bennini, L.,
Castellani, G., 1993.
Studio in vitro di un nuovo enzima pancreatico ad elevato contenuto
lipasico in microcompresse gastroprotette.
La Clinica Therapeutica 142, 445-451.

- [130] Vromans, H., Bolhuis, G. K., Lerk, C. F., Kussendrager, K. D., Bosch, H., 1986.
Studies on tableting properties of lactose VI. Consolidation and compaction of spray dried amorphous lactose.
Acta Pharm. Suec. 23, 231-240.
- [131] Washburn, E. W., 1921.
Note on a method of determining the distribution of pore sizes in a porous material.
Proc. natl. Acad. Sci. USA 7, 115-116.
- [132] Wells, J. I., Langridge, J. R., 1981.
Dicalcium phosphate dihydrate - microcrystalline cellulose systems in direct compression tableting.
Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr. 2, 1-8.
- [133] Wong, L. W., Pilpel, N., 1990.
The effect of particle shape on the mechanical properties of powders.
Int. J. Pharm. 59, 145-154.
- [134] Wong, L. W., Pilpel, N., Ingham, S., 1988.
Effect of particle shape on the compression of powders.
J. Pharm. Pharmacol. 40, 69P.
- [135] Wray, P. E., 1992.
The physics of tablet compaction revisited.
Drug Dev. Ind. Pharm. 18, 627-658.
- [136] York, P., 1979.
A consideration of experimental variables in the analysis of powder compaction behaviour.
J. Pharm. Pharmacol. 31, 244-246.
- [137] York, P., Pilpel, N., 1973.
The tensile strength and compression behaviour of lactose, four fatty acids and their mixtures in relation to tableting.
J. Pharm. Pharmacol. 25, 1P-11P.
- [138] York, P., 1978.
Particle slippage and rearrangement during compression of pharmaceutical powders.
J. Pharm. Pharmacol. 30, 6-10.

Geräteliste

- {1} Leitz Orthoplan
Leitz, Wetzlar

- {2} 3-CCD Color Camera HV-C20
Hitachi Denshi Ltd., J-Tokyo

- {3} Alpine Luftstrahlsieb A200 LS
Alpine AG, Augsburg

- {4} Analysensiebe nach DIN 4188
F. Kurt Retsch GmbH & Co. KG, Haan

- {5} Präzisionswaage 1907 004
Sartorius GmbH, Göttingen

- {6} Analysenwaage Mettler AE 166
Mettler Waagen GmbH, Gießen

- {7} Schleudermischer Turbula T2/A, System Schatz
Willy Bachofen, CH-Basel

- {8} Stereo-Pyknometer SPY-2
Quantachrome Corp., USA-Syosset, NY

- {9} Stampfvolumeter
Engelsmann AG, Ludwigshafen

- {10} Exzenter-Tablettiermaschine Hanseaten Exacta XI
W. Fette GmbH, Schwarzenbeck

- {11} Stempel für Mehrfachwerkzeug, 1.5 mm, 2 mm, 3 mm, 5 mm
Ritter Pharmatechnik GmbH, Hamburg

- {12} Digimatic Indicator 543
Mitotuyo Corp., J-Tokio

- {13} Berührungsloses Wirbelstrom-Wegmeßsystem DT311-DM mit Sensor S6
und Anpassungsplatine BC-S6/C3
Micro-Epsilon-Messtechnik GmbH, Ortenburg

- {14} Kraftaufnehmer GTM-K-6-kN
Gassmann Theiss Messtechnik GmbH, Seeheim-Jugenheim

- {15} Klimaanlage RB 2000S
Weiss Klimatechnik GmbH, Reiskirchen
- {16} Tablettenbruchfestigkeitstester TBH 28
Erweka Apparatebau GmbH, Heusenstamm
- {17} Texture Analyzer TA XT2
Stable Micro Systems, GB-Haslemere
- {18} Friabilator nach Roche
Eigenbau, Universität Hamburg
- {19} Dissolutionstestgerät DT
Erweka Apparatebau GmbH, Heusenstamm
- {20} Schlauchpumpe mp-ge
Ismatec SA, CH-Zürich
- {21} Uvikon930 Spektralphotometer
Kontron Instruments, Neufahrn
- {22} Quarz Durchflußküvetten 170 QS
Hellma, Mülheim
- {24} Sonorex Ultraschallbad Super RK 1028 BH
Bandelin electronic, Berlin
- {25} Dilatometer CD3, 15 mm³
Carlo Erba Instruments, I-Rodano
- {26} Macropores Unit 120
Carlo Erba Instruments, I-Rodano
- {27} Porosimeter 2000
Carlo Erba Instruments, I-Rodano
- {28} Analysenwaage 1712 MP8
Sartorius GmbH, Göttingen
- {29} Meßverstärkersystem MGC
MC 55 S6 (Trägerfrequenz-) und MC 10 (Gleichspannungs-
Meßverstärker)
Hottinger Baldwin Messtechnik GmbH, Darmstadt

- {30} Personalcomputer Sicomp 32-20
Siemens AG, München
- {31} Analog-Digital-Wandlerkarte DT2827
Data Translation Inc., USA-Marlboro, MA
- {32} Rasterelektronenmikroskop CamScan DV4
Cambridge Scanning Company Ltd., GB-Cambridge
- {33} Parallelendmaße
Otto Littmann Maschinenfabrik/Präzisionsmeßtechnik GmbH, Hamburg

Software

- {S1} KS 400 Imaging System 3.0
Carl Zeiss Vision GmbH, Eching

- {S2} ASYST Scientific Software System Vers. 4.0
Keithley Instruments Inc., USA-Taunton, MA

- {S3} EXCEL 97
Microsoft Corporation, USA

- {S4} Frontini, R.
Statistikprogramm TOCCATA
in: Einfluß von wasserlöslichen Polymeren auf die Stabilität von
Bendroflumethiazid in festen Dispersionen.
Dissertation, Universität Hamburg, 1993.

- {S5} Milestone 100
Carlo Erba Instruments, I-Rodano

Lebenslauf

Geburtsdatum	13.12.1968
Geburtsort	Kempen
1975 bis 1979	Kath. Grundschule Kempen
1979 bis 1988	Gymnasium Liebfrauenschule Mülhausen Abschluß Abitur
01.07.1988 bis 30.09.1989	Grundwehrdienst in Oldenburg
01.10.1989 bis 30.04.1994	Studium der Pharmazie an der Heinrich Heine Universität in Düsseldorf
24.03.1992 23.03.1994	Erster Abschnitt der pharmazeutischen Prüfung Zweiter Abschnitt der pharmazeutischen Prüfung
01.05.1994 bis 31.10.1994	Erste Hälfte des Praktischen Jahres in der Sebastianapotheke in Lobberich
01.11.1994 bis 30.04.1995	Zweite Hälfte des Praktischen Jahres in der Veterinäranalytischen Abteilung der Bayer AG in Monheim
10.05.1995	Dritter Abschnitt der pharmazeutischen Prüfung
01.06.1995	Erteilung der Approbation zum Apotheker
01.06.1995 bis 30.06.1995	Tätigkeit als Apotheker in der Sebastian Apotheke

01.07.1995	Beginn der Promotionsarbeit in der Abteilung Pharmazeutische Technologie des Institutes für Pharmazie an der Universität Hamburg
01.10.1995 bis 30.09.1998	Anstellung als wissenschaftlicher Mitarbeiter in dieser Abteilung

Veröffentlichungen

Lennartz, P., Mielck, J. B., 1998.

Minitabletting - Compactability of a drug with poor tableting properties.
Proc. 2nd World Meeting APGI/APV, Paris,

Lennartz, P., Mielck, J. B., 1998.

Minitabletting - improving the compactability of paracetamol powder mixtures.
Int. J. Pharm. 173, 75-85.