

**Evaluation und Weiterentwicklung der Schonenden
Tablettierung unter Anwendung neu entwickelter
Messmethoden**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt der

Naturwissenschaftlichen Fakultät I
Biowissenschaften

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von

Herrn Wolfgang Schmid

geboren am 29.08.1979 in Krumbach (Schwaben)

Gutachter:

1. PD Dr. Katharina Picker-Freyer
2. Prof. Dr. Annette Bauer-Brandl
3. Prof. Dr. Karsten Mäder

Halle (Saale), den 30. Mai 2011

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Die Tablette als Arzneiform.....	1
1.2 Mechanisch empfindliche Tablettiergüter.....	1
1.3 Schonende Tablettierung.....	2
1.4 Thermisch empfindliche Tablettiergüter.....	7
1.5 Messung der Temperatur	8
1.6 Vorüberlegungen.....	10
1.7 Rundlaufablettiermaschinen	11
1.8 Ziele der Arbeit	13
2 Materialien.....	14
2.1 Cellulosederivate.....	14
2.1.1 Mikrokristalline Cellulose und silifizierete mikrokristalline Cellulose.....	14
2.1.2 Natriumcarboxymethylcellulosen	15
2.2 Alginat.....	15
2.3 Gellane	16
2.4 Weitere Hilfsstoffe.....	17
2.5 Indometacin.....	18
3 Entwicklung neuer Methoden	19
3.1 Neuartiges Wegmesssystem für die Pressima.....	19
3.1.1 Das Messsystem.....	19
3.1.2 Vorbetrachtungen.....	20
3.1.3 Statische Kalibrierung.....	20
3.1.4 Modifikation der Stempel	21
3.1.5 Dynamische Messungen	24
3.1.6 Stauchung.....	25
3.1.7 Anwendbarkeit des 3D-Modells auf der Pressima.....	32
3.1.8 Untersuchung der Tablettierhilfsstoffe	34

3.2 Methode zur Bestimmung der Temperaturverteilung innerhalb der Tablette während der Tablettierung.....	35
3.2.1 Allgemeines	35
3.2.2 Trocknung.....	35
3.2.3 Druckbeständigkeit	36
3.2.4 Kalibrierung	37
3.2.5 Diskussion.....	41
3.2.6 Untersuchte Tablettierhilfsstoffe.....	42
4 Ergebnisse.....	43
4.1 Pulvereigenschaften	43
4.1.1 Natriumcarboxymethylcellulose	43
4.1.2 Mikrokristalline Cellulose und silizifizierte mikrokristalline Cellulose.....	45
4.1.3 Alginate.....	46
4.1.4 Gellane	48
4.2 Schonende Tablettierung an der Exzentertablettiermaschine	49
4.2.1 Natriumcarboxymethylcellulose	49
4.2.2 Silizifizierte mikrokristalline Cellulose	54
4.2.3 Alginate.....	57
4.2.4 Gellane	61
4.2.5 Zusammenfassung der Schonenden Tablettierung auf der Exzentertablettiermaschine	64
4.3 Schonende Tablettierung an der Rundlauftablettiermaschine.....	73
4.3.1 Substanzauswahl.....	73
4.3.2 Analyse des Verformungsverhaltens	74
4.3.3 Testung mit Pellets.....	83
4.3.4 Übertragbarkeit auf andere Maschinen	86
4.3.5 Zusammenfassung zur Schonenden Tablettierung an der Rundlauftablettiermaschine	87
4.4 Erweiterung des Konzepts durch Temperaturmessung.....	88
4.4.1 Auswahl der Tablettierhilfsstoffe.....	88
4.4.2 Temperaturverteilung innerhalb der Tabletten	88

4.4.3 Vergleich der Messergebnisse mit IR-Sensor.....	92
4.4.4 Einflussfaktoren auf die Temperaturentwicklung.....	93
4.4.5 Indometacin.....	96
4.4.6 Diskussion.....	97
5 Fazit und Ausblick.....	99
6 Zusammenfassung	102
7 Summary	107
8 Experimenteller Teil	111
8.1 Vorbereitung	111
8.1.1 Equilibrierung der Substanzen.....	111
8.1.2 Bestimmung der scheinbaren Partikeldichte.....	111
8.1.3 Ermittlung der Partikelgrößenverteilung	111
8.1.4 Schütt- und Stampfdichte.....	111
8.1.5 Fließeigenschaften	111
8.1.6 Anpassung der Partikelgrößenverteilung	112
8.1.7 Bestimmung des Wassergehalts.....	112
8.1.8 Herstellung von magensaftresistenten Pellets.....	112
8.1.9 Herstellung von amorphem Indometacin.....	113
8.1.10 Herstellung der Tablettiermischungen	114
8.2 Tablettierung.....	114
8.2.1 Charakterisierung der Hilfsstoffe.....	114
8.2.2 Herstellung pellehaltiger Tabletten.....	115
8.2.3 Herstellung von Indometacin-Tabletten.....	115
8.2.4 Tablettierung an der Rundlauftablettiermaschine	115
8.3 Analyse der Tabletten	116
8.3.1 Ermittlung der Rückdehnung.....	116
8.3.2 Bestimmung der Bruchkraft und Druckfestigkeit.....	116
8.3.3 Analyse der Filmintegrität von tablettierte Pellets.....	116
8.3.4 Analyse der Rekristallisation von amorphem Indometacin	118
8.4 Statistische Auswertung.....	119

9 Anhang	120
9.1 Raman-Spektren der indometacinhaltigen Tabletten	120
9.2 Ergebnisse der Charakterisierung des Tablettierverhaltens von Hilfsstoffen an der Exzentertablettiermaschine	121
9.3 Elektronenmikroskopische Aufnahmen der pellethaltigen Tabletten (Exzentertablettiermaschine)	124
9.3.1 Cellulose und Cellulosederivate	124
9.3.2 Alginat.....	125
9.3.3 Gellane	126
9.4 Elektronenmikroskopische Aufnahmen der pellethaltigen Tabletten (Rundlaufablettiermaschine, 30 Upm).....	127
10 Literatur.....	128

Abkürzungsverzeichnis

d	Zeitplastizität
DCPD	Dicalciumphosphat-Dihydrat
DP	Polymerisationsgrad
DS	Substitutionsgrad
DSC	Differential-Scanning Kalorimetrie
e	Druckplastizität
ER	elastische Rückdehnung
ESEM	Rasterelektronenmikroskopie unter verringertem Vakuum
GP	Gesamtplastizität
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
KI	Kristallinitätsindex
MCC	Mikrokristalline Cellulose
MW	Arithmetischer Mittelwert
NaCMC	Natriumcarboxymethylcellulose
r.F.	relative Luftfeuchtigkeit
SD	Standardabweichung
SMCC	Silizifizierte mikrokristalline Cellulose
T _g	Glasübergangstemperatur
Upm	Umdrehungen / min
VD	Verdichtungsgrad
ω	schnelle elastische Entspannung

Hinweis:

Gesetzlich geschützte Warenzeichen werden ohne besondere Kennzeichnung verwendet.

1 Einleitung

1.1 Die Tablette als Arzneiform

Tabletten gehören zu den einzeln dosierten, festen Arzneiformen. Das Europäische Arzneibuch erlaubt die Herstellung durch Komprimierung von einzelnen Partikeln, aber auch zum Beispiel durch Extrusion oder Gefriertrocknung einer Lösung (1). Die mit Abstand am weitesten verbreitete Methode stellt allerdings die Komprimierung von Pulvern oder Granulaten dar. Die Tablette als Arzneiform weist dabei im Vergleich zu anderen einzeldosierten, festen Arzneiformen einige Vorteile auf. Die hohe Akzeptanz bei den Patienten, geringen Herstellungskosten und die meist einfache Teilbarkeit sind nur einige Beispiele. Allerdings können bei der Entwicklung und Herstellung von Tabletten vielfältige Schwierigkeiten auftreten. Beispielsweise können die thermischen und mechanischen Belastungen, die bei der Tablettierung auf das Tablettiergut einwirken, zu Veränderungen der wirksamen Substanz bis hin zum Verlust der Wirksamkeit führen. Wie im Folgenden erläutert, kam es insbesondere bei der Tablettierung von befilmten Pellets oder polymorphen Arzneistoffen häufig zu Schwierigkeiten. Daneben wurden auch die Inaktivierung von Proteinen oder Mikroorganismen bei der Tablettierung beschrieben (2-5).

1.2 Mechanisch empfindliche Tablettiergüter

Ein Beispiel für ein mechanisch sensibles Gut sind befilmte Pellets. Aufgrund der besseren Teilbarkeit, größeren Sicherheit durch die Umgehung des Alles-oder-Nichts-Prinzips und konstanteren Freisetzung werden in Tabletten eingebettete Pellets monolithischen Arzneiformen vorgezogen (6, 7). Bei der Herstellung besteht jedoch die Gefahr, dass die Filmüberzüge der Pellets beschädigt werden (8). Neben der Optimierung der Pelletzusammensetzung ist der Anteil der Pellets in der Tablette ein weiterer wichtiger Faktor (9-11). Wenn Pellets aneinander stoßen oder Kontakt zu härteren Materialien, wie zum Beispiel dem Tablettierwerkzeug, haben, steigt die Wahrscheinlichkeit der Beschädigung (9, 12). Ein weiterer Ansatz, die Beschädigung von gecoateten Pellets zu verhindern ist die richtige Auswahl der Tablettierhilfsstoffe (z.B.10, 13-22). Im Vergleich mit den erstgenannten Ansätzen stellt dies die universellere Vorgehensweise dar,

da sie unabhängig vom mechanisch empfindlichen Tablettiergut ist. Häufig werden in der Literatur für die Tablettierung von befilmten Pellets möglichst plastische Tablettierhilfsstoffe bevorzugt, die überdies eine hohe Kompaktibilität aufweisen, um mit möglichst geringem Druck Tabletten herzustellen (10). So verwenden sowohl Beckert als auch Kühl bei ihren Untersuchungen bevorzugt MCC als Bindemittel bei der Tablettierung von befilmten Pellets (14, 19). Torrado verwendet eine Mischung aus MCC und PEG (23). Weitere Beispiele hierzu finden sich in der Literatur (8, 24, 25).

Wurden sprödebrüchige Tablettierhilfsstoffe mit plastischen Hilfsstoffen verglichen, so waren in Bezug auf die Beschädigung der Pellets bzw. Mikropartikel die plastischen Tablettierhilfsstoffe den sprödebrüchigen überlegen (14, 22). Neben einem Einbettungseffekt war auch der geringe aufzuwendende Druck für die Tablettierung häufig ein Grund für die Auswahl plastischer Tablettierhilfsstoffe. Jedoch kommen verschiedene Untersuchungen zum Einfluss des Tablettierdrucks auf die Freisetzung von tablettierte funktionell überzogenen Pellets zu unterschiedlichen Ergebnissen. So finden verschiedene Autoren keinen Einfluss des Tablettierdrucks auf die Freisetzungseigenschaften der gecoateten Pellets (13, 14, 16, 17, 26). Bei den Untersuchungen von El-Mahdi führt ein höherer Tablettierdruck dagegen zu einer verstärkten Zerstörung von befilmten Ketoprofen-Pellets (27). Auch bei der Tablettierung von Mikropartikeln werden bei höherem Tablettierdruck eine stärkere Zerstörung gefunden (21, 28, 29).

Einen neuen Ansatz verfolgte Picker mit dem Konzept der Schonenden Tablettierung (18). Bei diesen Untersuchungen zeigte sich, dass elastische Tablettierhilfsstoffe, die bis dahin bei der Tablettierung von empfindlichen Substanzen überhaupt nicht im Fokus der Untersuchungen standen, weniger Schäden an befilmten Pellets verursachten als die plastische MCC. Auch wird bei diesem Konzept ein Zusammenhang zwischen der Beschädigung des tablettierte Gutes und den Verformungseigenschaften der verwendeten Hilfsstoffe hergestellt. Dies war in den vorangegangenen Studien nur selten der Fall.

1.3 Schonende Tablettierung

Das Konzept der Schonenden Tablettierung (ST) wurde im Jahr 2002 von Picker eingeführt (18, 30). Mit ihm ist es möglich, allein aus den Verformungseigenschaften des

Tablettierhilfsstoffs seine Eignung für die Tablettierung von druckempfindlichen Materialien, wie zum Beispiel von befilmten Pellets, vorherzusagen.

Anhand verschiedener Tablettierhilfsstoffe konnte Picker zeigen, dass elastische Hilfsstoffe sowohl bei der Tablettierung von befilmten Pellets als auch von amorphem Indometacin oder α -Amylase das Tablettiergut in geringerer Weise beschädigen als plastische Hilfsstoffe wie zum Beispiel MCC (30). Auch die Rekristallisation von amorphem Etoricoxib konnte mit Hilfe von elastischen Tablettierhilfsstoffen erfolgreich verhindert werden (31). Picker etablierte das Konzept anhand verschiedener Carrageenane und Chitosane. Diesen natürlichen Polysacchariden ist gemein, dass sie verhältnismäßig große Substituenten an ihren Polymerketten tragen und sich elastisch verformen. Dies ließ Picker folgern, dass sich diese Art von Polymeren besonders gut zur Vermeidung von tablettierbedingten Schäden eignen. Ein Einfluss der Substituenten – und damit der chemischen Zusammensetzung – auf die Verformungseigenschaften ist nahe liegend. Denn ein Einfluss der Art und Anzahl von Substituenten sowie der Quervernetzung der Polymerketten auf die Feststoffeigenschaften von Polymeren wurde bereits gezeigt (32, 33).

Für die Schonende Tablettierung muss zunächst das Verformungsverhalten eines Hilfsstoffes analysiert werden. Dazu wird das 3D-Modell nach Picker verwendet (34, 35). Bei diesem Modell wird ein Tablettiervorgang mit drei Parametern beschrieben und in einem Diagramm dargestellt. Daraus ergibt sich eine dreidimensionale Darstellung des Verdichtungsverlaufs einer Tablette, wobei die normierte Zeit auf der Abszisse, die Verdichtung z auf der Ordinate und der Druck auf der Applikate aufgetragen werden (Abb. 1). Dabei wird die Zeit auf die Kontaktzeit des Stempels mit dem Pulverbett normiert und die Verdichtung z durch die Gleichung nach Heckel (36, 37) beschrieben.

$$z = \ln\left(\frac{1}{1 - D_{rel}}\right) = -\ln \varepsilon \quad \text{Gl. 1}$$

D_{rel} = relative Dichte

ε = Porosität

Durch die Einführung einer dritten Dimension wird bei diesem Modell der Heckel-Graph um die normierte Zeit erweitert. Zur Beschreibung und Parametrisierung des Verdichtungsverlaufs wird an diesen Graph eine Fläche angepasst. Ähnlich wie bei der

Auswertung nach Heckel wird auch beim 3D-Modell nicht der gesamte Graph in die Auswertung miteinbezogen. Während bei der Analyse nach Heckel der lineare Abschnitt der Kompressionsphase herangezogen wird, werden beim 3D-Modell nach Picker nur die Datenpunkte berücksichtigt, deren Druckwerte höher sind als die Hälfte des Maximaldrucks. Diese Werte liegen auf einer gemeinsamen Ebene und lassen sich somit mit einer Ebenengleichung charakterisieren. Im Unterschied zur Auswertung nach Heckel wird jedoch nicht nur die Kompression, sondern auch die Dekompression betrachtet und ausgewertet. Um auch den Dekompressionsteil des Graphen erfassen zu können, ist es deshalb notwendig, die Fläche zu verdrillen. Abb. 2 zeigt die angepasste Fläche. Die allgemeine Funktion, die die Fläche beschreibt, lautet:

$$z = \ln\left(\frac{1}{1 - D_{rel}}\right) = (t - t_{max}) \cdot (d + \omega \cdot (p_{max} - p)) + e \cdot p + f + d \cdot t_{max} \quad \text{Gl. 2}$$

d = Konstante

t = normierte Zeit

e = Konstante

t_{max} = normierte Zeit bei p_{max}

f = Konstante

p = Druck (MPa)

ω = Konstante

p_{max} = maximaler Druck (MPa)

D_{rel} = relative Dichte

Für $p = p_{max}$ gilt: $d = \frac{\partial \left(\ln\left(\frac{1}{1 - D_{rel}}\right) \right)}{\partial t}$

Für $t = t_{max}$ gilt: $e = -\frac{\partial \left(\ln\left(\frac{1}{1 - D_{rel}}\right) \right)}{\partial p}$

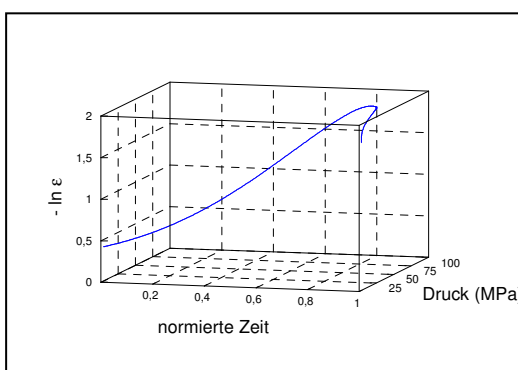


Abb. 1. Dreidimensionale Darstellung eines Tablettierzyklus nach Picker (30)

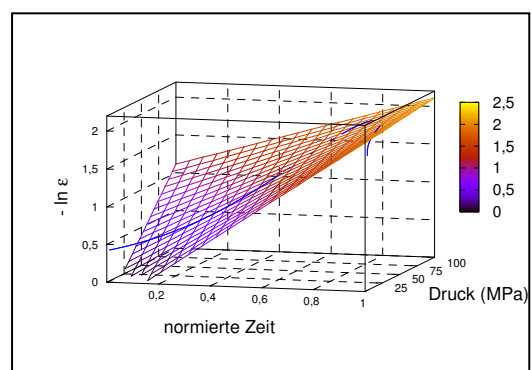


Abb. 2. Anpassung einer verdrillten Ebene an den Graphen nach Picker (30)

Die Verdrillungsachse liegt parallel zur Applikate und schneidet die Kurve im Punkt des maximalen Druckes. Die Fläche wird durch vier Parameter charakterisiert:

1. **d** beschreibt die Steigung der Ebene im Punkt $p = p_{max}$ in Abhängigkeit der normierten Zeit. **d** ist damit ein Maß dafür, wie schnell eine Substanz verdichtet wird und wird daher als Zeitplastizität bezeichnet.
2. **e** beschreibt die Steigung der Ebene im Punkt $t = t_{max}$ in Abhängigkeit des Druckes. **e** ist damit ein Maß dafür, wie leicht eine Substanz verdichtet werden kann und wird als Druckplastizität bezeichnet. **e** ähnelt der Heckel-Steigung, die mit der zero-pressure Methode gewonnen wird, da **e** die reine plastische Verformung misst (30).
3. **ω** ist der Verdrillungswinkel und stellt somit das Verhältnis des Kompressions- teils zum Dekompressionsteil dar. Aus Abb. 2 wird deutlich, dass die Verdrillung der Fläche dazu führt, dass – bei positiven Werten von **ω** – die Fläche am Ende des Tablettiervorgangs nach oben aus der vergleichbaren unverdrillten Fläche heraustritt. Je schneller die Kraft bei der Dekompression abfällt und je geringer die Verdichtung dabei abnimmt, desto stärker muss die Fläche verdrillt werden bzw. desto höher sind die Werte von **ω** . Ein schneller Kraftabfall bei gleichzeitiger geringer Abnahme der Verdichtung zeugt von geringer Elastizität des tablettierten Materials. Daher sprechen hohe **ω** -Werte für eine geringe Elastizität und umgekehrt.
4. **f** ist der Abstand der Schnittgeraden zwischen der unverdrillten Ebene und der yz-Ebene zur Parallele zur Applikate bei $z = 0$. Da für die Auswertung nur Werte herangezogen werden, bei denen der Druck höher ist als $\frac{1}{2} \cdot p_{max}$, ist der **f**-Wert für die Interpretation des Verformungsverhaltens zu vernachlässigen.

Der **d**-Wert und **ω** können sich gegenseitig beeinflussen. Der **d**-Wert wird trotz hoher Zeitplastizität klein bei einem Material, das eine hohe elastische Dekompression zeigt (30).

Als quantifizierbare Größe zur Vorhersage der Eignung der Hilfsstoffe für die Schonende Tablettierung wurde die Gesamtplastizität (GP) eingeführt (18). In diese Größe gehen die Verformungseigenschaften des Tablettierhilfsstoffs ein, welche mit

Hilfe des 3D-Modells ermittelt werden (Gl. 3). Die Parameter werden dabei auf den jeweils größten Wert normiert (30).

$$GP = d_{norm} + e_{norm} + \omega_{norm} - ER_{norm} \quad \text{Gl. 3}$$

Durch die Berücksichtigung der elastischen Rückdehnung der Tablette nach Ausstoß beschreibt die GP somit den Prozess der Tablettenbildung bis zur vollständigen Ausbildung der Tablette. Die zwei Komponenten, die das plastische Verformungsverhalten beschreiben, und ω gehen mit positivem Vorzeichen in die Formel ein. Die ER hat ein negatives Vorzeichen. Da ω ein Reziprok der Elastizität darstellt, wird die GP durch elastisches Verhalten verringert, wohingegen plastisches Tablettierverhalten die GP erhöht.

Im Vergleich mit anderen Modellen zur Beschreibung des Verformungsverhaltens hat das 3D-Modell den Vorteil, dass es nicht nur Aussagen über die Plastizität erlaubt, sondern gleichzeitig einen Parameter für die Elastizität liefert. Es ist damit besonders gut geeignet für die Analyse bei der Schonenden Tablettierung. Zwar gibt es auch andere Möglichkeiten, die Elastizität zu bestimmen, aber diese sind, wie im Folgenden beschrieben, mit Nachteilen behaftet.

Die Steigung des linearen Teils des Heckelgraphen bei der at-pressure-Methode beinhaltet sowohl elastische als auch plastische Verformung. Zieht man zur Analyse des Verformungsverhaltens nur die Steigung des linearen ansteigenden Teils der Heckelkurve heran, resultiert die elastische Komponente in zu hohen Heckelsteigungen (38, 39). Um diese beiden Mechanismen auseinander zu halten, schlug Duberg vor, den gesamten Heckel-Graph zu analysieren (40). Dabei findet jedoch keine Quantifizierung des Dekompressionsteils statt. Sun teilt den Heckelgraph in verschiedene Zonen ein und leitet aus der Kurvenform in der Zone des Maximaldrucks die elastische Verformungseigenschaften ab (38).

Die elastische Rückdehnung beschreibt die Tablettenhöhe im Verhältnis zur minimalen Tablettenhöhe unter Last (41). Ungeachtet dessen, wann dieser Wert bestimmt wird – ob direkt beim Abheben des Stempels von der Tablettenoberfläche oder erst nach Ausstoß der Tablette – gibt dieser Wert keine Auskunft über die Verhältnisse direkt nach dem Verdichtungsmaximum, wenn die Belastung für das Tablettiergut am höchsten ist. Darüber hinaus umfasst diese Methode vorwiegend die viskoelastische Rück-

dehnung, da die Rückdehnung einer Tablette zeitabhängig ist. Dies gilt auch für die Bestimmung der ER beim Abheben des Stempels von der Tablettenoberfläche. Nur in dem Teil, in dem der absteigende Ast der Kraft-Weg-Beziehung linear ist, kann von reiner Elastizität gesprochen werden. Bei den bekannten Tablettierhilfsstoffen ist diese Linearität am Ende eines Tablettierprozesses nicht gegeben.

Darüber hinaus kann auch die Messung der elastischen Energie (E_e) Informationen zur Elastizität der Tablette liefern (42). Dieser Wert ist aber wenig robust. So können kleinste Abweichungen in der Wegmessung große Fehler für die Interpretation dieses Parameters bewirken. Außerdem gibt er keine Information über den Verlauf der elastischen Rückdehnung, womit auch hier keine expliziten Informationen für den Zeitpunkt nahe dem Verdichtungsmaximum erhalten werden.

1.4 Thermisch empfindliche Tablettiergüter

Das Konzept der Schonenden Tablettierung ist nicht nur auf befilmte Pellets anwendbar, sondern zum Beispiel auch auf polymorphe Arzneistoffe. In der Literatur sind zahlreiche Beispiele von Arzneistoffen beschrieben, die beim Tablettiervorgang eine polymorphe Umwandlung erfahren können (z.B.43-50). Dabei kam es allerdings auch zu widersprüchlichen Ergebnissen. So konnten zum Beispiel Matsumoto et al. und Otsuka eine Umwandlung von α -Chlorpropamid in die γ -Modifikation bei der Tablettierung (43, 51) feststellen. Dagegen konnten Boldyreva et al. diese Umwandlung auch mit einem Druck von 5,5 GPa nicht reproduzieren (52). Sie führten dies auf die bei der Tablettierung vermutlich höhere Temperatur zurück. Bislang ist jedoch noch ungeklärt, welchen Beitrag die mechanische Druckbelastung und die thermische Belastung für solche Vorgänge leisten. Dies ist vor allem in der Schwierigkeit der in-situ-Messung dieser beiden Parameter begründet. Zwar lässt sich der Tablettierdruck bei entsprechender Instrumentierung der Tablettiermaschine relativ leicht bestimmen, allerdings gibt dieser Wert nur eine Information über den durchschnittlichen Druck, der an der Tablettenoberfläche wirkt. Deswegen wurde versucht, per Kleinwinkel-Röntgenbeugung, NIR und NMR, die Porenverteilung innerhalb einer Tablette zu ermitteln, um Rückschlüsse auf die lokalen Druckverhältnisse im Inneren der Tablette zu ziehen (53-57). Durch die viskoelastische Entspannung der Tablette nach Ausstoß ändert sich aber die Porosität. Da die Porosität innerhalb der Tablette nicht gleich verteilt ist, ist davon auszugehen,

dass sich dies auch in unterschiedlich starker Entspannung der Tablette widerspiegelt. Trotzdem geben diese Untersuchungen erste Anhaltspunkte.

1.5 Messung der Temperatur

Ähnliche Schwierigkeiten wie bei der Bestimmung der lokalen Porositätsverhältnisse treten bei der Ermittlung von lokalen Temperaturen während des Tablettiervorgangs auf. Durch die Inhomogenität der Druckverteilung innerhalb der Tablette ist davon auszugehen, dass auch die entstehenden Temperaturen innerhalb der Tablette ungleich verteilt sind. In theoretischen Betrachtungen wurden Temperaturerhöhungen von zum Teil über 1000 K postuliert (58). Solche Temperaturspitzen, so genannte Hot-Spots, sind lokal sehr begrenzt. Daher stellt sich die Frage, inwieweit dies eine praktische Relevanz für die Tablettenherstellung hat. Es ist davon auszugehen, dass sich Hot-Spots, die sich über mehrere hundert μm^3 mit Temperaturen über 100 °C erstrecken, bei Formulierungen mit temperaturempfindlichen Arzneistoffen negativ auf die therapeutische Wirksamkeit der Tablette auswirkt. Es sind daher viele Anstrengungen unternommen worden, um ein genauere Kenntnis über die entstehenden Temperaturen im Inneren der Tablette beim Tablettiervorgang zu gewinnen.

Bogs (59) benutzte Thermoelemente aus Konstantan-Kupfer, die in Epoxidharzstempel eingebettet waren und ermittelte die Wärme die über diese Stempel auf die Thermoelemente abgegeben wurden. Die Epoxidharzstempel sind im Vergleich zu Stahlstempeln als Wärmeisolatoren zu betrachten und ergeben somit ein verfälschtes Bild. Außerdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch den hohen Tablettierdruck Reibung zwischen den Thermoelementen und der umgebenden Epoxidharzschicht induziert wurde, so dass Ergebnisse, die unter unterschiedlichen Druckverhältnissen gewonnen werden, nicht vergleichbar sind.

Travers setzte die Thermoelemente direkt in das Pulverbett ein und ermittelte bei einer Presskraft von 50 kN Temperaturerhöhungen von ca. 15 K beim Verpressen eines Benzoessäurederivates (60). Mit dieser sehr aufwändigen Messanordnung konnte die Temperatur an einer spezifischen Stelle innerhalb der Tablette bestimmt werden. Sie erlaubt jedoch keine Aussage über die Temperaturverhältnisse in der gesamten Tablette. Außerdem wurde die Druckunabhängigkeit des Messsignals nicht überprüft.

Andere Methoden, bei denen wärmeisolierende Materialien in den Tablettierwerkzeugen eingesetzt wurden, sind hilfreich bei der Betrachtung der Umsetzung der eingebrachten Arbeit in Verformung bzw. Wärmeenergie. Sie spiegeln jedoch nicht die Verhältnisse bei Standardtablettiervorgängen wider (61-63). Daneben wurden noch verschiedene kalorimetrische Untersuchungen durchgeführt, um Aussagen über die umgesetzte Energie in der gesamten Tablette treffen zu können (z. B. 64-67). Eine Aussage zu den lokalen Temperaturverhältnissen in der Tablette ist damit allerdings nicht möglich.

Einen weiteren Ansatz zur Untersuchung der Oberflächentemperaturen, die während der Tablettierung auftreten, zeigt Levina (68). Hier wurden selbstklebende Folien, die mit thermochromatischer Farbe beschichtet waren, auf die Stempelflächen geklebt. Der Farbumschlag war irreversibel. Es wurde ein Temperaturanstieg von 10 °C gemessen, der sich durch den Einsatz von Ultraschall bei der Tablettierung auf 36 °C erhöhte.

Eine präzise Methode zur Bestimmung der Oberflächentemperaturen stellt die Messung mittels Infrarotstrahlung dar (69-71). Der Nachteil der Methode besteht darin, dass die Temperatur erst nach Ausstoß der Tablette gemessen werden kann. Durch die hohe Wärmeleitfähigkeit von Stahl ($15...25 \text{ Wm}^{-1}\text{K}^{-1}$) kann die entstandene Wärme an der Oberfläche der Tabletten sehr schnell abfließen (72). Im Zentrum der Tabletten dürften auch nach Ausstoß noch höhere Temperaturen als an der Oberfläche herrschen, da eine komplette Abkühlung der Tablette innerhalb kurzer Zeit durch die geringe Wärmeleitung der meisten der verwendeten Tablettierhilfsstoffe verhindert wird. So besitzt Cellulose zum Beispiel eine Wärmeleitfähigkeit von nur $0,5 \text{ Wm}^{-1}\text{K}^{-1}$ (73). Führer befand, dass weniger als 15 % der in die Tablette eingebrachten Energie als Wärme über die Stempelwerkzeuge wieder abgegeben wird (64).

Hanus setzte der Tablettiermischung thermochrome Pigmente zu, die ihre Farbe bei der Überschreitung einer bestimmten Temperatur änderten. Dies lässt prinzipiell eine Aussage zur Temperaturverteilung in der Tablette zu. Voraussetzung dafür sind aber die Irreversibilität des Farbumschlags und eine präzise Auswertmethode. Beides war in der Untersuchung von Hanus nicht gegeben, da die Pigmentfärbung nach Tablettenausstoß bald wieder verblasste und damit die Pigmente nur visuell ausgewertet werden konnten. Daher sind die Angaben nur ungenau und stellen nur Durchschnittsangaben für die ganze Tablette dar (74). Die verwendeten Pigmente wurden bei dieser Methode nur

qualitativ untersucht, wobei das Kriterium der Farbumschlag des Pigments war. Bei Anwendung unterschiedlicher Pigmente konnte daher stufenweise das Überschreiten bestimmter Temperaturgrenzen bestimmt werden. Das Pigment, das bei 55 °C einen Farbumschlag zeigte, verfärbte sich bei keiner der untersuchten Substanzen, wobei aber hiervon nur Laktose ein gängiges pharmazeutisch verwendetes Füll- oder Bindemittel darstellte.

Schmidt fand bei der Tablettierung von reinem Arzneistoff ein Schmelzen von Ketoprofen, dessen Schmelzpunkt bei ca. 94 °C liegt (75). Der Anteil des geschmolzenen Ketoprofens wird bei Presskräften von 40 kN mit über 15 % angegeben. Bei der gleichen Untersuchung wurde auch ein Schmelzen von S(+)-Ibuprofen beobachtet. Dabei konnte jedoch keine Racemisierung, wie sie bei der Rekristallisation aus der Schmelze eigentlich zu erwarten gewesen wäre, nachgewiesen werden. Ibuprofen kristallisiert als racemische Verbindung (76), das heißt im gleichen Kristall liegen beide Enantiomere vor. Bei dieser Art der Kristallisation ist es nicht möglich, durch physikalische Methoden, wie zum Beispiel ein „Animpfen“ durch das bevorzugte Enantiomer, eine Racemattrennung zu erreichen (77, 78). Daher hätte nach Schmelzen und Rekristallisation zumindest teilweise ein Racemat vorliegen müssen.

Die Nachteile der genannten Methoden zeigen, dass eine zufrieden stellende Messmethode bis heute nicht gefunden wurde. In der jüngeren Vergangenheit gab es auch Versuche, durch eine computergestützte Simulation die Wärmeentwicklung bei der Tablettierung darzustellen (79). Solche Ergebnisse sollten aber experimentell bestätigt werden.

1.6 Vorüberlegungen

Die Schonende Tablettierung versucht druckempfindliche Stoffe bei der Tablettierung nicht zu beeinträchtigen. Eine reine Konzentration auf den Druck wäre allerdings aus Sicht der Schonenden Tablettierung zu kurz gefasst, da bei der Tablettierung eine nicht unerhebliche Wärme entsteht. Dies kommt vor allem durch interpartikuläre Reibung zustande. Viele Arzneistoffe – insbesondere neue Arzneistoffe – sind wärmesensitiv. Polymorphe Arzneistoffe können ihre Modifikationen in Abhängigkeit von Wärmeeinwirkung ändern. Die Kombination aus Druck und Wärme kann den Arzneistoffen schaden.

Auf Grund der bereits erwähnten widersprüchlichen Ergebnisse bei der Messung von polymorphen Umwandlungen bei der Tablettierung (vgl. 1.5) ist anzunehmen, dass der Druck, der bei der Tablettierung auf den Stoff einwirkt, nicht die alleinige Ursache für die Umwandlung darstellt. Die polymorphen Umwandlungen müssten also zumindest teilweise durch die Temperaturerhöhung entstehen.

Um diese Fragestellung zu klären, bedarf es einer Temperaturmessmethode, die die Temperaturverteilung innerhalb der Tablette bei der Tablettierung messen kann. Da die bis heute bekannten Methoden dies nicht leisten können, die korrekte Bestimmung der Temperatur innerhalb der Tablette für die schonende Tablettierung aber von erheblichem Interesse ist, wurde nach einer neuen Möglichkeit der Temperaturmessung gesucht.

Partikel, die bei Temperatureinwirkung ab einer bestimmten Temperatur irreversibel ihre Farbe ändern, können der Tablettiermischung zugemischt werden und geben so die Möglichkeit, die Maximaltemperaturen in der entstehenden Tablette während der Tablettierung zu messen. Dazu muss allerdings sichergestellt sein, dass die Partikel bestimmte Voraussetzungen erfüllen:

- kein druckabhängiges Signal
- kein Einfluss auf die Tablettiermischung
- schnelle Reaktion auf veränderte Temperatur
- leichte Analyse

Sind diese Voraussetzungen erfüllt, können mit diesen thermochromatischen Partikeln die Maximaltemperaturen, die bei der Tablettierung entstehen, gemessen werden.

1.7 Rundlaufablettiermaschinen

Eine weitere Schwierigkeit bei der Entwicklung von Tabletten ist die Übertragbarkeit der Prozessparameter auf andere Tablettiermaschinen. Insbesondere in frühen Entwicklungsphasen ist die Menge an verfügbarem Arzneistoff oft noch stark limitiert. Aus diesem Grund werden hier bevorzugt Exzentertablettiermaschinen eingesetzt. Die hier gewonnenen Ergebnisse in Bezug auf die Prozessparameter können aufgrund der unterschiedlichen Betriebsweisen nur sehr bedingt auf große Produktionsmaschinen übertragen werden (80). In der jüngeren Vergangenheit wurden daher Simulatoren entwickelt,

die mit wenig Material die Tablettierung an unterschiedlichsten Tablettiermaschinen imitieren und die Analyse des Tablettierverhaltens ermöglichen können (z.B. 81-84). Diese Geräte sind teilweise jedoch groß und teuer, so dass sie in der Praxis der industriellen Arzneiformenentwicklung bislang nur wenig zum Einsatz gekommen sind. Eine andere Möglichkeit bietet der Einsatz von kleinen Rundlauftablettiermaschinen. Auch mit diesen Maschinen ist eine Material sparende Einzelpressung von Tabletten möglich. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Produktionsmaschinen ist besser als mit Exzentertablettiermaschinen, wobei sich durch die unterschiedliche Maschinengeometrie und Pressgeschwindigkeit auch hier Schwierigkeiten beim Scale-Up ergeben.

Um diese Schwierigkeiten zu verringern, kann es hilfreich sein, genauere Kenntnisse über den Tablettierprozess an diesen Maschinen zu gewinnen. Dafür müssen die Maschinen mit einer Kraft- und Weginstrumentierung ausgestattet werden. Insbesondere die Weginstrumentierung der Rundlauftablettiermaschinen ist schwieriger als bei Exzentertablettiermaschinen und wurde in der Vergangenheit meist mit jeweils zwei induktiven Wegaufnehmern an Ober- und Unterstempel gelöst (85-88). Die Übertragung des Stempelwegs auf die Wegaufnehmer, die in einem Winkel von 180° im Abstand von mehreren Zentimetern zu den Stempeln angebracht waren, über eine Verbindungsbrücke. Durch die große Entfernung der Messeinrichtung vom Stempel wirkt sich das Kippen der Stempel beim Durchlauf unter den Druckrollen relativ stark auf das Messergebnis aus. Aus diesem Grund werden pro Stempel zwei Messsensoren verwendet. Eine weitere Möglichkeit der Bestimmung des Stempelwegs ist die Berechnung über die Stempelposition. Ein solches System wird derzeit für die Laborpresse 102i der Firma Fette GmbH angeboten (89). Aufgrund der Maschinengeometrie kann bei bekannter horizontaler Stempelposition und der einwirkenden Kraft der Stempelweg berechnet werden. Hierzu ist eine exakte Erfassung der Winkelposition der Stempel erforderlich, da sich kleinste Abweichungen stark auf das Messergebnis auswirken. Seit kurzem bietet die Firma IMA Kilian bei der Pressima eine andere Möglichkeit der Wegmessung an (90). Der Stempelweg wird hierbei erstmals mittels einer Biegefeder bestimmt. Die Biegefeder ist an einem Ende am Matrizentisch befestigt und ragt mit dem anderen Ende in den Übergang von Stempelkopf zu Stempelhals. Dies ermöglicht die Erfassung des Stempelwegs direkt am Stempel, wodurch der Einfluss des Stempelkippens auf die

Messergebnisse verringert werden soll. Daten zur Messgenauigkeit des Systems fehlten bislang aber.

1.8 Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit ist es, das Konzept der Schonenden Tablettierung mit weiteren Tablettierhilfsstoffen zu bestätigen und dabei weitere Erkenntnisse zum Zusammenhang des Verformungsverhaltens mit der chemischen Zusammensetzung der Hilfsstoffe zu gewinnen. Zwar konnte Picker die Eignung von Carrageenan und Chitosan bereits zeigen, jedoch ist die Anzahl der unterschiedlichen getesteten Substanzen noch gering. Um daraus die grundsätzliche Eignung von Polymeren mit großen Substituenten abzuleiten, ist eine breitere Datenbasis wünschenswert.

Dazu sollen Hilfsstoffe, deren Verformungsverhalten weitgehend unbekannt ist und die in Anlehnung an die Ergebnisse von Picker eine hohe Elastizität erwarten lassen, mit Hilfe des 3D-Modells untersucht werden. Die Ergebnisse sollen mit bereits bekannten, aber auch mit neuen Tablettierhilfsstoffen, verglichen werden. Im Anschluss werden mit den getesteten Hilfsstoffen überzogene Pellets tablettiert, die als Modell für mechanisch sensible Substanzen dienen, und dabei die Eignung der Hilfsstoffe für die Schonende Tablettierung überprüft.

Eine wesentliche Frage ist die Übertragbarkeit der Schonenden Tablettierung auf Rundlaufablettiermaschinen. Dazu soll zunächst an der Rundlaufablettiermaschine Pressima das vorhandene Wegemesssystem evaluiert und gegebenenfalls optimiert werden. Im nächsten Schritt können dann die Versuche auf der Pressima mit ausgewählten Hilfsstoffen analog zur Exzentertablettiermaschine durchgeführt werden.

Für eine umfassende Beurteilung, ob ein Hilfsstoff für die schonende Tablettierung geeignet ist, sollen außerdem Erkenntnisse zur Temperaturentwicklung während der Tablettierung im Inneren der Tabletten gewonnen werden. Dazu muss eine geeignete Methode entwickelt werden. Daran anschließend kann dann mit Hilfe des polymorphen Arzneistoffs Indometacin eine weitere Testung von ausgewählten Hilfsstoffen auch unter Einbeziehung der Erkenntnisse der Temperaturentwicklung erfolgen.

2 Materialien

2.1 Cellulosederivate

2.1.1 Mikrokristalline Cellulose und silifizierter mikrokristalline Cellulose

Mikrokristalline Cellulose (MCC) wird durch partielle Hydrolyse von α -Cellulose mit verdünnten Mineralsäuren und anschließender Trocknung hergestellt. Dabei verringert sich der durchschnittliche Polymerisationsgrad auf ca. 200...300. Da vorwiegend die amorphen Bereiche der Cellulose von der Hydrolyse betroffen sind, erhöht sich dabei die Kristallinität (91).

MCC wird seit den 1960er Jahren bei der Tablettierung als Trockenbindemittel eingesetzt. Zahlreiche Studien zu den Tablettiereigenschaften von MCC wurden bereits veröffentlicht, wobei das Verformungsverhalten als vorwiegend plastisch beschrieben wird (z.B. 84, 92, 93). Außerdem zeichnet sie sich durch eine hohe Kompaktibilität aus (94). In der vorliegenden Arbeit soll Avicel PH 101 als Vergleichssubstanz dienen (Tabelle 1). Dieser MCC-Typ wird zwar vorwiegend für die Granulation und nicht für die Direkttablettierung verwendet, ist in der Partikelgröße aber den anderen getesteten Hilfsstoffen ähnlicher als zum Beispiel Avicel PH 200, das für die Direkttablettierung verwendet werden kann.

In den 1990er Jahren wurde silifizierte mikrokristalline Cellulose (SMCC) als neuer, coprozessierter Hilfsstoff auf den Markt gebracht. Bei der Herstellung wird eine wässrige Suspension aus MCC und hochdisperssem Siliziumdioxid sprühtrocknet (95). Die Lokalisierung des Siliziumdioxids an der Oberfläche der MCC-Partikel führt zu einer höheren Gesamtoberfläche und zu einer erhöhten Kompaktibilität im Vergleich zu MCC (96, 97). Außerdem sind die Effekte einer Feuchtgranulation auf die Tablettierbarkeit und den Tablettenzerfall bei SMCC im Vergleich zu MCC verringert (95).

Tabelle 1: Hersteller und Charge der getesteten MCC und SMCC

Bezeichnung	Hersteller	Handelsname	Charge
MCC 101	FMC Biopolymer	Avicel PH 101	1148
SMCC	JRS Pharma GmbH	Prosolv SMCC 90	P955106

2.1.2 Natriumcarboxymethylcellulosen

Natriumcarboxymethylcellulose (NaCMC) ist eine substituierte Cellulose, die durch Reaktion von Cellulose und Natriumchloracetat gewonnen wird (98). Der Substitutionsgrad (DS), der die durchschnittliche Anzahl der substituierten Hydroxylgruppen eines Glucosemonomers angibt, kann dabei durch veränderte Reaktionsbedingungen kontrolliert werden.

In Tabletten findet NaCMC Verwendung bei der kontrollierten Freisetzung und wird auch in Kombination mit HPMC eingesetzt (91), um das unterschiedliche Gelierungs- und Freisetzungsverhalten von NaCMC bei unterschiedlichen pH-Werten auszunutzen.

Das Tablettierverhalten von NaCMC wird als vorwiegend plastisch mit relativ starker elastischer Rückdehnung beschrieben, wobei zur Charakterisierung die Heckelsteigerung nach der at-pressure-Methode und eine Anpassung an die Kraft-Zeit-Kurve mittels der Weibull-Funktion dienen (99). Trotz der gefundenen plastischen Verformbarkeit weisen die NaCMCs eine hohe elastische Rückdehnung auf (100).

Tabelle 2: Eigenschaften der getesteten NaCMCs (98)

Bezeichnung	Handelsname	Charge	DS	Mn [g/mol]
CMC 60PA07	Walocel CRT 60.000 PA 07	6B117	0,75	744.500
CMC 20PA07	Walocel CRT 20.000 PA 07	6D224	0,80	194.100
CMC 2PPA12	Walocel CRT 2.000 PPA 12	6I462	1,25	288.000
CMC 2PA	Walocel CRT 2.000 PA	5M677	0,88	183.300
CMC 2PA07	Walocel CRT 2.000 PA 07	6D211	0,76	163.500

Es wurden fünf unterschiedliche NaCMCs untersucht, die sich hinsichtlich des Polymerisations- und Substitutionsgrades (Tabelle 2) unterscheiden. Die Substanzen sowie die in Tabelle 2 aufgeführten Daten wurden von der Firma Wolff Cellulosics zur Verfügung gestellt (98).

2.2 Alginate

Alginate sind Polysaccharide, die aus Braunalgen gewonnen werden. Die Polymere bestehen aus D-Mannuronsäure- und L-Guluronsäure-Monomeren, wobei sowohl Gulu-

ronsäure- als auch Mannuronsäure-Blöcke sowie gemischte Blöcke auftreten (101). Bei der Tablettierung werden Alginat als Wirkstoff gegen Refluxkrankheiten (102), sowie als Matrixbildner zur kontrollierten Freisetzung eingesetzt (103, 104). Bei letzterem wird die Fähigkeit zur Gelierung ausgenutzt, die mit der Ausbildung einer so genannten egg-box in den Guronsäure-Blöcken insbesondere mit Calcium-Ionen erklärt wird (101).

Die Tablettiereigenschaften von Alginaten sind in der Literatur bislang nicht gut untersucht. Es ist bekannt, dass die Alginat eine hohe elastische Rückdehnung aufweisen (105). Dies macht sie für die Untersuchung ihrer Eignung für die Schonende Tablettierung interessant.

Tabelle 3: Eigenschaften der getesteten Alginat (106)

Bezeichnung	Handelsname	Charge	Salzform	M _w (1000 g/mol)	Guronsäure (%) / Mannuronsäure (%)
LF 240 D	Protanal LF 240 D	S18867	Na	180-250	30-35/65-70
LF 120 M	Protanal LF 120 M	S17664	Na	180-250	35-45/55-65
LF 200 M	Protanal LF 200 M	S16855	Na	270-325	35-45/55-65
LF 200 S	Protanal LF 200 S	S18867	Na	270-325	65-75/25-35
HF 120 RBS	Protanal HF 120 RBS	S16589	Na	340-400	45-55/45-55
KF 200	Protanal KF 200	S15727	K	270-325	65-75/25-35
KF 200 RBS	Protanal KF 200 RBS	S15888	K	270-325	45-55/45-55

Die Substanzen sowie die in Tabelle 3 aufgeführten Daten wurden von der Firma FMC Biopolymers zur Verfügung gestellt (106).

2.3 Gellane

Gellane sind Polysaccharide mikrobiellen Ursprungs. Die Produktion erfolgt durch Fermentation von *Sphingomonas elodea* und anschließender Aufreinigung (107). Die Polymere bestehen aus Tetrameren aus Glucose, Guronsäure und Rhamnose im Verhältnis 2:1:1, wobei Glucose-Bausteine teilweise Substituenten tragen. In der nativen Form ist pro Tetramer eine Hydroxylgruppe an einem Glucosemonomer mit Glycerinsäure verestert und alle zwei Tetramere eine Hydroxylgruppe am selben Glucosemonomer mit Essigsäure verestert (107).

Gellane sind vor allem in der Lebensmittelindustrie verbreitet, wo sie als viskositäts erhöhende Hilfsstoffe Verwendung finden. Die Gelbildung ist stark abhängig von der Ionenkonzentration des umgebenden wässrigen Mediums (108). Dies wurde in der Pharmazie eingesetzt, um in-situ gelierende Augentropfen herzustellen (109, 110).

Als Polysaccharid mit großen Substituenten könnten Gellane für die Schonende Tablettierung interessant sein (30). Bislang wurden die Tablettiereigenschaften von Gellanen noch nicht untersucht. Lediglich beim Einsatz von Gellan als Bindemittel in der Granulierung (111, 112) und als Zerfallsförderer (113) wurden die physikochemischen Eigenschaften der erhaltenen Tabletten getestet. Eine genauere Analyse der Tablettiereigenschaften der erhaltenen Granulate erfolgte dabei jedoch nicht. Um den Einfluss der Substituenten auf die Tablettiereigenschaften besser beurteilen zu können, wurden Muster mit unterschiedlichen Acylierungsgraden getestet (Tabelle 4).

Tabelle 4: Eigenschaften der getesteten Gellane (107)

Bezeichnung	Handelsname	Charge	Acylierungsgrad	Partikelgröße (µm)
Gellan a	Kelcogel	7D9521A	niedrig	355
Gellan A	Kelcogel LT 100	7C9251A	hoch	355
Gellan F	Kelcogel F	7D9378A	niedrig	150

Die in Tabelle 4 genannten Materialien wurden von der Firma CP Kelco, USA zur Verfügung gestellt.

2.4 Weitere Hilfsstoffe

Als weiterer Tablettierhilfsstoff wurde Dicalciumphosphat-Dihydrat (Parmcompress, Lot 031762, Parmentier, Frankfurt) als Vergleichssubstanz bei der Tablettierung an der Rundlauf-tablettiermaschine eingesetzt. In vielen Studien zur Untersuchung der Tablettiereigenschaft von Hilfsstoffen wurde Dicalciumphosphat-Dihydrat (DCPD) als Beispiel für sprödebrüchiges Tablettierverhalten eingesetzt (z. B.92, 94). Die Tablettiereigenschaften von DCPD sind daher gut untersucht. Als einziger der getesteten Tablettierhilfsstoffe wurde DCPD vor der Tablettierung mit Magnesiumstearat (Magnesia 4264, Charge 33074264, Magnesia, Lüneburg) als Schmiermittel gemischt, da eine

Tablettierung von DCPD ohne Schmiermittel nicht möglich war. Das Magnesiumstearat wurde außerdem für Versuche mit dem thermochromatischen Pigment verwendet.

Für die Herstellung und Befilmung der Pellets wurden die in Tabelle 5 genannten Substanzen eingesetzt.

Tabelle 5: Materialien für die Herstellung magensaftresistenter Pellets

Substanzbezeichnung	Handelsname	Hersteller	Charge/LOT
Bisacodyl	-	Fagron, Barsbüttel	06I21-N07
mikrokristalline Cellulose	Avicel PH 101	FMC Corp, Princeton, NJ	7803C
α -Lactose-Monohydrat	Granulac 200	Meggle, Wasserburg	0204
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer in wässriger Dispersion	Eudragit L 30 D	Röhm, Darmstadt	B060814376
Glycerolmonostearat	-	Carl Roth, Karlsruhe	20781076
Polysorbat 80	Tween 80	Carl Roth, Karlsruhe	15786665
Propan-1,2-diol	-	Carl Roth, Karlsruhe	14786067

2.5 Indometacin

Indometacin (LOT 9909B108, Fagron, Barsbüttel) ist ein Arzneistoff der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (114). Die Löslichkeit von kristallinem Indometacin ist schlecht. Eine Möglichkeit, die Löslichkeit von Indometacin zu verbessern, ist die Überführung in die amorphe Form. So konnte dadurch die Löslichkeit bei 25 °C um den Faktor 4,5 gesteigert werden (115). Die amorphe Form ist energetisch ungünstig und es kommt daher zu einer Rekristallisation. Bei Lagerung unterhalb der T_g , die für amorphes Indometacin bei ca. 50 °C liegt, kommt es ausschließlich zur Rekristallisation in die γ -Form. Die α -Form bildet sich erst bei Lagerungstemperaturen über der T_g (116). Die Geschwindigkeit der Rekristallisation ist abhängig von verschiedenen Faktoren, wie zum Beispiel der Lagerungstemperatur oder der Möglichkeit, Wasserstoffbrückenbindungen mit Hilfsstoffen auszubilden (45, 116). Frühere Untersuchungen deuten aber auch darauf hin, dass die Tablettiereigenschaften des verwendeten Tablettierhilfsstoffs die Rekristallisation beeinflussen können (18, 44). Eine Erklärung dafür könnte sein, dass bei ungünstiger Wahl des Hilfsstoffs durch den Tablettiervorgang Kristallisationskeime geschaffen werden, die die Rekristallisation beschleunigen.

3 Entwicklung neuer Methoden

3.1 Neuartiges Wegmesssystem für die Pressima

3.1.1 Das Messsystem

Für die Übertragung der Schonenden Tablettierung auf eine Rundlauf-tablettiermaschine kam eine vollinstrumentierte Pressima (IMA Kilian, Köln) in der Version 8MX Eu-B/D zum Einsatz. In dieser Version kann die Maschine mit vier Eu-D oder vier Eu-B-Stempel bestückt werden. Ein EU-D-Stempelpaar ist dabei mit einem Wegmesssystem versehen. Das Wegmesssystem besteht aus je einer Biegefeder an Ober- und Unterstempel, die mit je zwei temperaturkompensierten Dehnungsmessstreifen (DMS) versehen sind (Abb. 3). Über einen Schleifring (Typ S4, Michigan Scientific, USA) sind die DMS mit dem Verstärker (Typ 9243, Burster, Gernsbach) verbunden. Die Messbrücke wird mit einer Gleichspannungsquelle von 5 V gespeist. Das verstärkte Signal wird über eine Anschlussbox (C8-68LP, National Instruments, USA) zu einer 16-bit-D/A-Wandler-PCMCIA-Karte (DAQCard-6036E, National Instruments, USA), die in einem Laptop untergebracht ist, geführt. Die softwareseitige Datenerfassung erfolgt mit dem Programm MS 2300 (IMA, Italien), wobei die Messwerte zur Reduktion des Rauschens durch eine gleitende Mittelwertbildung über jeweils fünf Datenpunkte geglättet werden.

Die Biegefedern sind an einem Ende fest mit der Matrizenscheibe verbunden und ragen mit dem anderen Ende an den jeweiligen Stempel, wobei der Stempelkopf als Mitnehmer fungiert. Die Vertikalbewegung der Stempel führt zu einer Biegung der Messfedern und somit zu einer Widerstandsänderung an den Dehnungsmessstreifen. Durch die Anordnung des Messsystems an der Außenseite der Stempelführung gibt es keine Behinderung der anderen Maschinenteile, wie z. B. Füllschuh. Somit ist eine inline-Messung mit diesem System grundsätzlich möglich.



Abb. 3 Biegefeder am Oberstempel zur Wegmessung an der Pressima

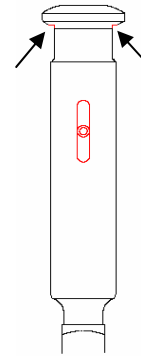


Abb. 4 Modifikation der Stempel zur Verbesserung der Wegmessgenauigkeit

3.1.2 Vorbetrachtungen

Um die Eignung der vorhandenen Messvorrichtung zu testen, wurde in einem ersten Schritt die im Vergleich zur dynamischen Kalibrierung einfacher umzusetzende statische Kalibrierung durchgeführt. Dazu wurden zylindrische Edelstahlplättchen verwendet, deren Höhe zuvor mittels einer Mikrometerschraube (Mitutoyo, Tokio, Japan) auf folgende Werte bestimmt worden war:

1,024 mm; 2,000 mm; 3,014 mm; 4,013 mm; 5,006 mm; 6,005 mm; 7,010 mm

Die Messgenauigkeit der Mikrometerschraube beträgt laut Hersteller 0,004 mm. Aufgrund der zu erwartenden Nicht-Linearität des Messsignals an der Biegefeder des Wegmesssystems waren mehrere äquidistante Messpunkte über den gesamten Messbereich notwendig.

3.1.3 Statische Kalibrierung

Die Edelstahlplättchen wurden zwischen die Ober- und Unterstempel eingelegt. Anschließend wurden die Stempel unter die Hauptdruckrollen gefahren und durch Verringerung des Abstands der beiden Hauptdruckrollen zueinander eine Kraft von ca. 0,1 kN auf die Stempel ausgeübt. Die Position des Oberstempels war dabei immer gleich, da die Position der oberen Druckrolle während der Kalibrierung nicht verändert wurde. Nach jeder Messung wurde die Matrizenscheibe soweit gedreht, dass sowohl der Oberstempel- als auch der Unterstempelkopf komplett vom jeweiligen Wegmesssensor ge-

trennt waren und für jede neue Messung neu ansetzen mussten. Auf diese Weise wurde jedes Edelstahlplättchen an drei verschiedenen Tagen je zehn Mal vermessen.

Bei der Kalibrierung des Unterstempelwegs diente die Position ohne eingelegtes Edelstahlplättchen (Stempel-auf-Stempel) als Nullpunkt und die durch die Edelstahlplättchen verursachte Auslenkung aus der horizontalen Nullstellung ging als Weg in die Kalibrierung ein. Der Unterstempelweg wurde mit umgekehrtem Vorzeichen versehen, da hierdurch die graphische Darstellung des Unterstempelwegs dem tatsächlichen Verlauf des Stempels folgt.

Für die Kalibrierung des Oberstempelwegs wurden die Stempel mit eingelegtem Edelstahlplättchen an unterschiedlichen horizontalen Positionen zwischen den Hauptdruckrollen platziert. Die Kraft, die auf die Stempel wirkte, betrug dabei jeweils 0,1 kN. Da der Oberstempel unter der Hauptdruckrolle nur eine geringe Wegänderung erfährt, beschränkte sich die Kalibrierung auf genau diesen Messbereich. Unter Berücksichtigung der Höhe des Edelstahlplättchens konnte über die bekannte Position des Unterstempels die Position des Oberstempels bestimmt werden. Auf diese Weise wurden an drei Tagen je 30 Datenpunkte für Ober- und Unterstempel gewonnen. Zusammen mit den Daten für den Nullpunkt aus der Unterstempelkalibrierung konnte der Oberstempelweg gegen die gemessene Spannung kalibriert werden, wobei die horizontale Auslenkung aus der Nullstellung nach oben als positiver Weg in die Kalibrierung einging.

Aufgrund der Biegung der Feder kann der Zusammenhang zwischen Spannungsänderung und Wegänderung der Stempel nicht linear sein. Allerdings ist durch die sigmoidale Form der Biegefeder die mathematische Beschreibung der Dehnung an der Messstelle der Dehnungsmessstreifen in Abhängigkeit von der vertikalen Auslenkung der Stempel sehr komplex. Daher wurde auf die theoretische Berechnung verzichtet und stattdessen für die Anpassung der Daten ein Polynom zweiten Grades verwendet, das den Zusammenhang zwischen Weg- und Spannungsänderung hinreichend genau beschreiben kann.

3.1.4 Modifikation der Stempel

Der stumpfe Winkel, der zwischen den Facetten der Stempelkopfunterseite und dem Stempelhals anliegt, erwies sich als ungeeignet, da hier kein definierter Ansatzpunkt für die Biegefeder möglich war und die Messwerte somit ungenau waren. Daher wurde an

der Unterseite dieser Facetten eine Kante eingefräst. Weiterhin wurden die Messstempel mit einer Passfeder versehen, um ein Drehen der Stempel zu verhindern (Abb. 4). Damit ist sichergestellt, dass der Kontakt zwischen Stempelkopf und Messfeder reproduzierbar an derselben Stelle erfolgt.

Abb. 5 bis Abb. 8 zeigen die Verringerung der Messungenauigkeit, die durch die Modifikation der Stempel erreicht werden konnte. Hierbei konnte die Genauigkeit der Wegmessung am Oberstempel um den Faktor 6 verbessert werden. Am Unterstempel bewirkten die Modifikationen eine Verbesserung um den Faktor 2.

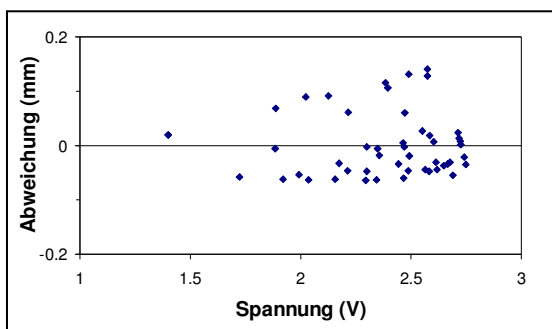


Abb. 5 Residuen der Wegmessung am Oberstempel ohne Stempelmodifikation

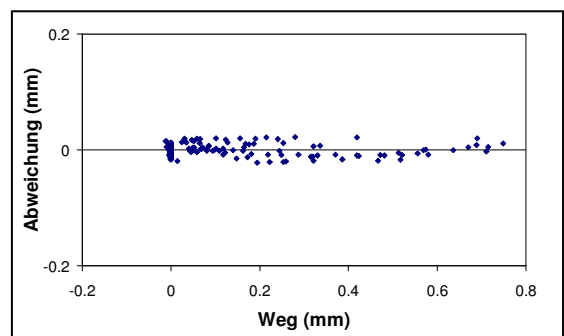


Abb. 6 Residuen der Wegmessung am Oberstempel nach Stempelmodifikation

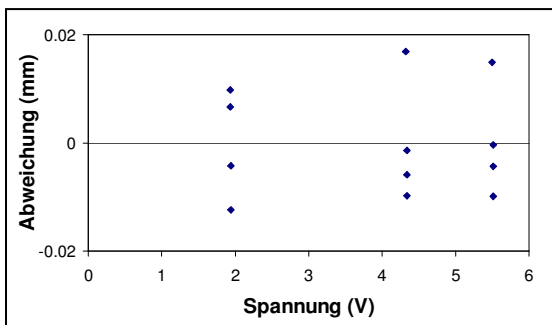


Abb. 7 Residuen der Wegmessung am Unterstempel ohne Stempelmodifikation

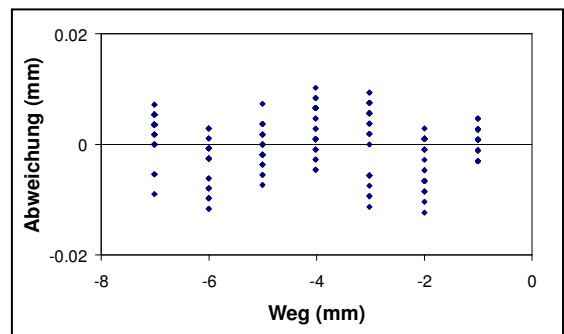


Abb. 8 Residuen der Wegmessung am Unterstempel nach Stempelmodifikation

Für den Oberstempelweg O und den Unterstempel U ergeben sich folgende Gleichungen:

$$O = 0,0894 \text{ mm V}^{-2} \times x^2 + 1,9625 \text{ mm V}^{-1} \times x + 3,4529 \text{ mm} \quad \text{Gl. 4}$$

$$U = 0,0200 \text{ mm V}^{-2} \times y^2 + 1,7816 \text{ mm V}^{-1} \times y - 7,4208 \text{ mm} \quad \text{Gl. 5}$$

x = Spannung des Unterstempelwegsignals (V) y = Spannung des Unterstempelwegsignals (V)

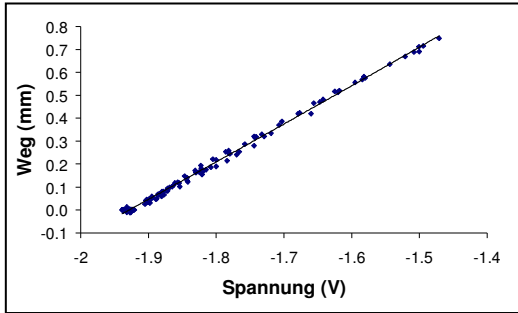


Abb. 9 Kalibrierung der Wegmessung am Oberstempel

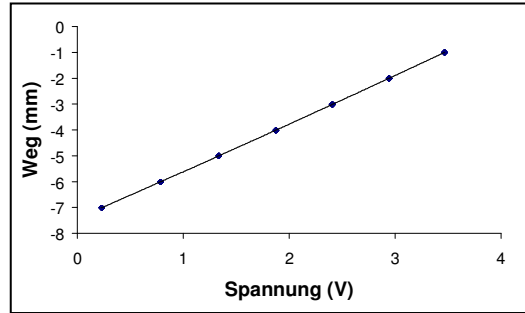


Abb. 10 Kalibrierung der Wegmessung am Unterstempel

Y = A + B1*X + B2*X ²				
Parameter	Value	Error	t-Value	Prob> t
A	3.45289	0.1327	26.0243	<0.0001
B1	1.9625	0.1513	12.9753	<0.0001
B2	0.0894	0.0428	2.0867	0.03776
R-Square (COD)	Adj. R-Square	Root-MSE (SD)	N	
0.9973	0.9972	0.0082	300	

Abb. 11 Statistische Parameter der Kalibrierfunktion für den Oberstempel

Y = A + B1*X + B2*X ²				
Parameter	Value	Error	t-Value	Prob> t
A	-7.4208	0.0010	-7359.2399	<0.0001
B1	1.7816	0.0013	1402.3181	<0.0001
B2	0.0200	0.0003	60.0452	<0.0001
R-Square (COD)	Adj. R-Square	Root-MSE (SD)	N	
1.0000	1.0000	0.0049	210	

Abb. 12 Statistische Parameter der Kalibrierfunktion für den Unterstempel

Aus den beiden Stempelwegen lässt sich die Steghöhe s wie folgt berechnen.

$$s = O - U \quad \text{Gl. 6}$$

Aus den Standardabweichungen der beiden Anpassungen ($8,2 \mu\text{m}$ bzw. $4,9 \mu\text{m}$) lässt sich nach der Gauß'schen Fehlerfortpflanzung der Fehler der Steghöhenbestimmung errechnen:

$$\sigma(s) = \sqrt{(8,2 \mu\text{m})^2 + (4,9 \mu\text{m})^2} = 9,6 \mu\text{m} \quad \text{Gl. 7}$$

Damit ist die Wegmessung hinreichend genau. Dies ist insbesondere für die spätere Modellierung von entscheidender Bedeutung.

3.1.5 Dynamische Messungen

Um Einflüsse, die durch den dynamischen Betrieb der Maschine entstehen, zu detektieren, wurden nach der statischen Kalibrierung dynamische Messungen zur Überprüfung der Kalibrierung durchgeführt.

Dazu wurde mit eingelegtem Edelstahlplättchen die Maschine gestartet, so dass die Stempel die Hauptdruckrollen passierten. Der Abstand der Druckrollen war dabei so gewählt, dass beim Passieren der Druckrollen eine Kraft von 0,1...0,3 kN auf die Stempel wirkte. Dadurch war sicher gestellt, dass der Abstand der Stempelflächen zueinander der Höhe der Edelstahlplättchen entsprach. Durch den niedrigen Druck ist eine Verfälschung der Werte durch elastische Verformung der Stempel oder der Edelstahlplättchen ausgeschlossen. Dabei zeigte sich, dass die Messsignale durch Schwingungen überlagert sind, die in Frequenz und Amplitude von der Rotationsgeschwindigkeit der Tablettiermaschine abhängen (Abb. 13, Abb. 14). Die Ursache dafür ist der elektromagnetische Einfluss des Motors.

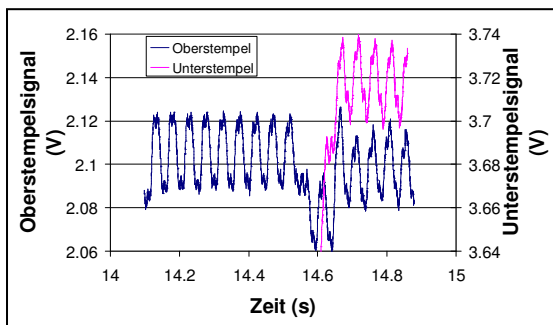


Abb. 13 Messsignal bei 10 Upm

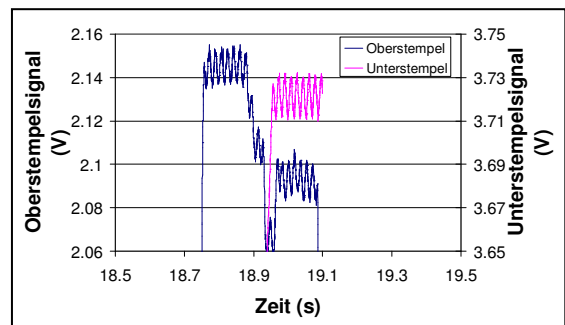


Abb. 14 Messsignal bei 30 Upm

Der Hauptmotor befindet sich in unmittelbarer Nähe zum Schleifring, der die Verstärker mit den DMS verbindet. Die elektromagnetischen Störungen resultieren in gleichgerichteten Wegänderungen für Ober- und Unterstempel (Abb. 15), so dass sich der Effekt zu einem großen Teil selbst nivelliert. Trotzdem ist die aus diesen Messwerten berechnete Steghöhe noch nicht zufrieden stellend (Abb. 16). Deshalb wurde der Motor mit einem

Stahlblech gegen den Innenraum abgeschirmt. Somit konnte der störende Einfluss verringert, wenngleich nicht vollständig eliminiert werden.

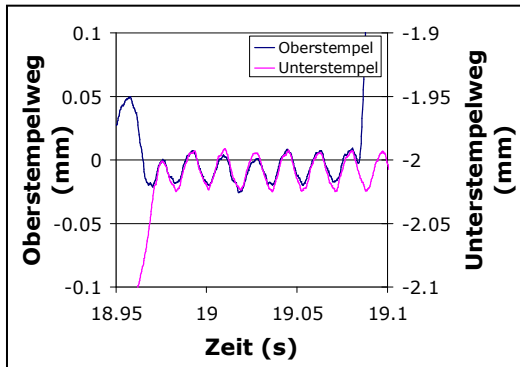


Abb. 15 Wegmessdaten bei 10 U/min ohne Abschirmung

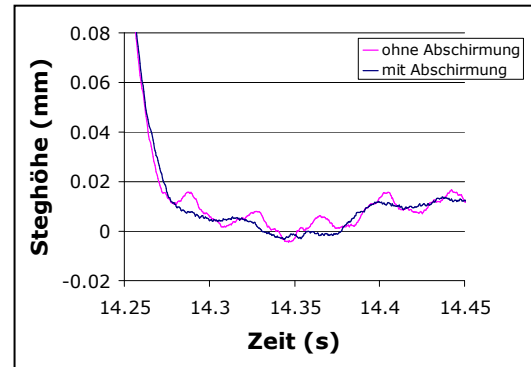


Abb. 16 Berechnete Steghöhe bei Stempel-auf-Stempel-Pressung bei 10 U/min mit und ohne Abschirmung

3.1.6 Stauchung

3.1.6.1 Stempelstauchung

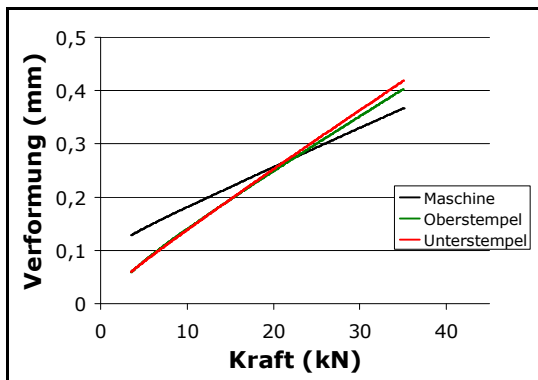


Abb. 17 Ergebnisse der Stauchungsuntersuchungen an der Werkzeugprüfmaschine

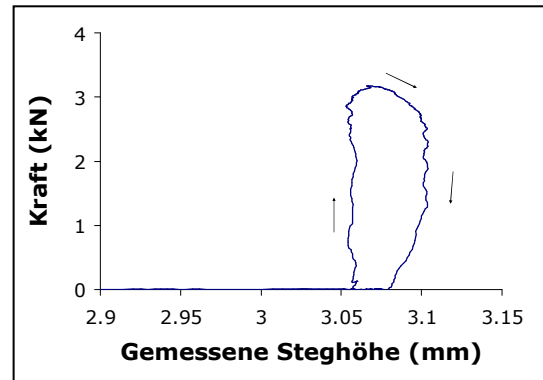


Abb. 18 Gemessene Steghöhe bei dynamischer Messung und eingelegtem Edelstahlplättchen der Höhe 3,014 mm

Die Stauchung der Stempel wurde mit der Werkzeugprüfmaschine Instron 5500 (Instron, Norwood, USA) ermittelt. Es wurde nur der Kraftbereich ab 3,5 kN berücksichtigt, da die Deformation der Prüfmaschine unterhalb dieser Kraft nicht linear war.

In die Stauchungsuntersuchungen gehen die Stauchung der Prüfmaschine und die Stempelstauchung mit ein. Aus diesem Grund muss die Stauchung der Prüfmaschine separat bestimmt und vom Ergebnis der Stempelstauchung subtrahiert werden. Die Stauchung der Prüfmaschine wurde auf $7,5 \mu\text{m/kN}$ bestimmt (Abb. 17). Die Gesamtstauchung mit eingespanntem Oberstempel betrug $10,7 \mu\text{m/kN}$ und mit eingelegtem Unterstempel $11,3 \mu\text{m/kN}$. Somit beträgt die Stauchung des Oberstempels $3,2 \mu\text{m/kN}$ und die des Unterstempels $3,8 \mu\text{m/kN}$.

3.1.6.2 Gesamtstauchung

Die Gesamtstauchung des Systems ergibt sich aus Stempelstauchung und der Maschinenstauchung. Dazu wurden bei eingelegtem Edelstahlplättchen dynamische Messungen mit aufsteigenden Kräften an der Hauptdruckrolle durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass die gemessene Stauchung nicht proportional zur Kraft wächst (Abb. 18).

Vielmehr ändert sich die gemessene Steghöhe zu Beginn der Druckhaltezeit kaum, obwohl sie durch die Stempelstauchung sinken müsste. Während der Passage der Druckrollen verringert sich die Steghöhe stark, obwohl die Kraft auf die Stempel annähernd konstant bleibt. Die Stauchung des gesamten Systems verhält sich also nicht proportional zur einwirkenden Kraft.

Nicht-lineare Maschinenverformungen sind bereits beschrieben. Holman führte dies bei einem Compaction Simulator auf eine größer werdende Kontaktfläche zwischen Stempelkopf und Druckrolle bei steigender Kraft zurück (117). Außerdem trugen Schraubverbindungen an den Stempelhaltern zur Nicht-Linearität bei. Oates beschreibt ebenfalls eine nicht-lineare Verformung bei einer Rundlaufablettiermaschine (118). Allerdings kommt es in beiden Fällen nicht zu einer Hysterese im Kraft-Wegverlauf zwischen Kraftanstieg und -abfall.

Als mögliche Ursache für diesen Steghöhenverlauf kommen Stempelbiegung bzw. -kippen in Frage (z.B. 119, 120). Dieser bekannte Effekt wird von Matz gelöst, indem der Stempelweg an zwei Positionen links und rechts des Stempels gemessen wird (85, 121). Die Messung erfolgt aber jeweils über Mitnehmerarme, die an den Stempeln befestigt sind. Durch die relativ große Entfernung der Messsensoren zu den Stempeln wirkt sich das Kippen hierbei verhältnismäßig stark aus. Matz misst an einer Kilian

Pharma RLA Fehler von bis zu 120 μm bei einseitiger Messung, wobei die Anbringung an der nachfolgenden Position mit Fehlern um 50 μm signifikant besser war.

Aus Platzgründen ist eine Anbringung zweier Messfedern pro Stempel bei dem vorliegenden Messsystem aber nur schwer möglich. Deshalb wurde zunächst der Angriffspunkt der Messfeder am Stempel in Richtung der vertikalen Achse versetzt. Dies löste das Problem nicht, wenngleich der Fehler dadurch reduziert werden konnte. Aber auch in diesem Fall reichte die Präzision der Werte für eine spätere Modellierung der Tablettierdaten nicht aus. Außerdem sind durch die Positionsänderung der Messfeder größere Änderungen an der Stempelführung nötig, um den ungehinderten Stempelumlauf zu gewährleisten. Daher war eine andere Methode vorzuziehen. Unter der Voraussetzung, dass die Stempelbiegung bzw. das Stempelkippen reproduzierbar ist, ist eine mathematische Korrektur der Messdaten möglich. Um dies zu überprüfen wurden zunächst Messungen mit verschiedenen Kalibriersystemen gemacht.

Zunächst wurde ein biplanes Edelstahlplättchen der Höhe 0,996 mm zwischen die Stempel gelegt und bei unterschiedlichen Presskräften dynamisch vermessen. Mit dieser Methode kann jedoch das Verhalten der Stempel in der Kraftanstiegsphase beim Tablettieren nicht ermittelt werden, da der Stempelweg unter Last viel zu gering ist. Aus diesem Grund wurde ein Gummistopfen auf die gleiche Weise wie das Edelstahlplättchen untersucht. Nach dem Hook'schen Gesetz kann dann von der gemessenen Kraft auf die Steghöhe geschlossen werden. Dazu muss zunächst eine Kalibrierung des Gummistopfens an der Exzentertablettiermaschine erfolgen, wobei das Verhalten bei unterschiedlicher Pressgeschwindigkeit untersucht wurde (Abb. 19). Die Kennlinien bei unterschiedlichen Geschwindigkeiten unterscheiden sich nicht. Da an der Rundlauftablettiermaschine bei niedrigen Umdrehungsgeschwindigkeiten ähnliche Stempelgeschwindigkeiten erzielt werden wie an der Exzentertablettiermaschine, können die Ergebnisse von der Exzentertablettiermaschine auf langsame Rundläufergeschwindigkeiten übertragen werden. Da die Messwerte von Edelstahlplättchen und Gummistopfen sich sowohl bei niedrigen als auch bei höheren Geschwindigkeiten gleichen, ist davon auszugehen, dass die Messwerte für den Gummistopfen, die an der Exzentertablettiermaschine gewonnen wurden, auch auf hohe Umdrehungsgeschwindigkeiten des Rundläufers übertragen werden können. Durch die konische Form des Gummis ist die Kennlinie nicht linear, sondern die Kraft steigt überproportional an.

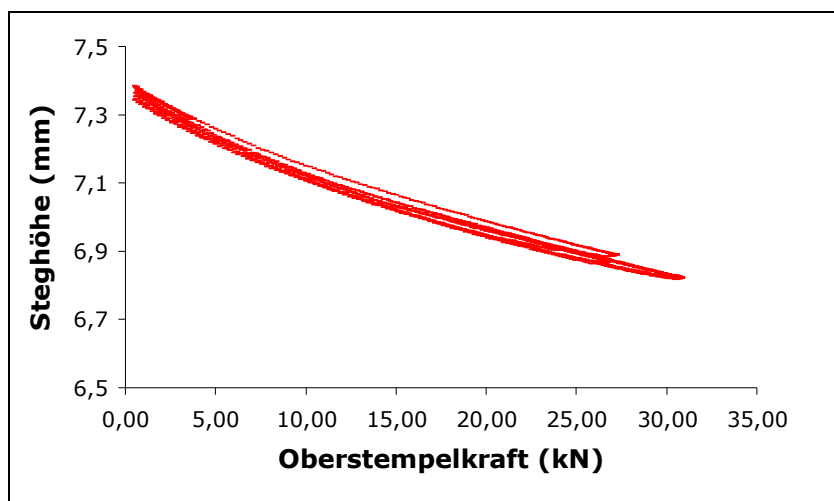


Abb. 19 Kraft-Weg-Diagramm des Gummistopfens an der Exzenter-tablettiermaschine

Die Darstellung der Abweichung der Messwerte vom Soll zeigt, dass der Messfehler sowohl von der Kraft als auch von der horizontalen Position des Stempels abhängig ist (Abb. 20). Für eine mathematische Korrektur muss die horizontale Position der Stempel sehr exakt bestimmt werden. Die Pressima verfügt für die Triggerung der Messwertaufnahme zwar über ein System zur Bestimmung der horizontalen Stempelposition, allerdings bestimmt dieses auf Induktion beruhende System die Stempelposition nicht exakt genug. Daher wurden zur Bestimmung der Stempelposition der Verlauf des Oberstempelweges und die Zeit herangezogen, die beide reproduzierbar und genau bestimmt werden können. Zwischen Füllstation und Vordruckrolle wird der Oberstempel durch die obere Führungsschiene nach unten geführt. Dieser Vorgang ist unabhängig von den sonstigen Maschinenparametern reproduzierbar. Die Zeitnahme wird gestartet, nachdem der Oberstempel weniger als 3,00 mm von seinem vertikalen Nullpunkt entfernt ist. Das Ende der Zeitnahme folgt nach der Passage der Druckrollen, wenn der Oberstempel durch die Führungsschiene wieder nach oben geführt wird. Die horizontale Position der Stempel s zu einem bestimmten Zeitpunkt t kann bei der anschließenden Datenanalyse durch das Verhältnis der Zeiten zueinander exakt und reproduzierbar bestimmt werden (Gl. 8).

$$s(t) = \frac{t - t_0}{t_1 - t_0} \quad \text{Gl. 8}$$

mit t_0 = Zeitpunkt, in dem der Oberstempel 3,00 mm unterschreitet

t_1 = Zeitpunkt, in dem der Oberstempel 3,00 mm wieder überschreitet

Dies ist unabhängig von der Umdrehungsgeschwindigkeit. Der durch höhere Presskräfte verursachte verstärkte Widerstand gegen die Rotation und damit eine eventuelle Verlangsamung könnten die Ergebnisse verfälschen. Allerdings traten solche Auswirkungen im untersuchten Messbereich bis 35 kN nicht bzw. nicht in erkennbarem Ausmaß auf. Die so erhaltenen Daten können nun durch eine Korrekturfunktion mit zwei Variablen korrigiert werden. Damit ergibt sich für die mathematische Korrektur der Messdaten eine Flächenfunktion. Die erste Variable ist die zum Zeitpunkt t vorherrschende Presskraft F . Die zweite Variable ist die horizontale Stempelposition s .

In Abhängigkeit von s muss die Funktion hyperbolisch sein, wobei sich der hyperbolische Verlauf mit steigender Kraft verstärkt. Die Ausgleichsfläche geht von der Funktion $y = 1/x$ aus. Durch Erweiterung des Terms um x und Addition einer positiven Zahl zum Nenner wird die Definitionslücke bei $x = 0$ umgangen.

Da der hyperbolische Verlauf der Messwerte mit steigender Kraft zunimmt, erfolgt noch eine Erweiterung des Terms mit F . Zum Ausgleich der Stempelstauchung folgt nun noch die Addition eines allein von y abhängigen Terms. Damit ergibt sich folgende Grundfunktion:

$$f(s, F) = \frac{(s + a) \times (b \times F)}{(c \times s + d)^2 + e \times F^f + g} + h \times F^i + j \quad \text{Gl. 9}$$

s = horizontale Stempelposition

F = Kraft (kN)

Nach nicht-linearer Anpassung der Variablen mit Hilfe der Software MATLAB (Version 5.2, The MathWorks, USA) durch den Algorithmus nach Levenberg-Marquardt ergibt sich folgende Funktion für die Korrektur der Messwerte:

$$f(s, F) = -\frac{(s - 1,0854) \times F}{((13,3065 - 11,1791 \times s)^2 + 1,1558 \times F^{0,159} - 0,8862) \times 12,0577} - 0,0002 \times F^{1,2} - 0,04 \quad \text{Gl. 10}$$

s = horizontale Stempelposition

F = Kraft (kN)

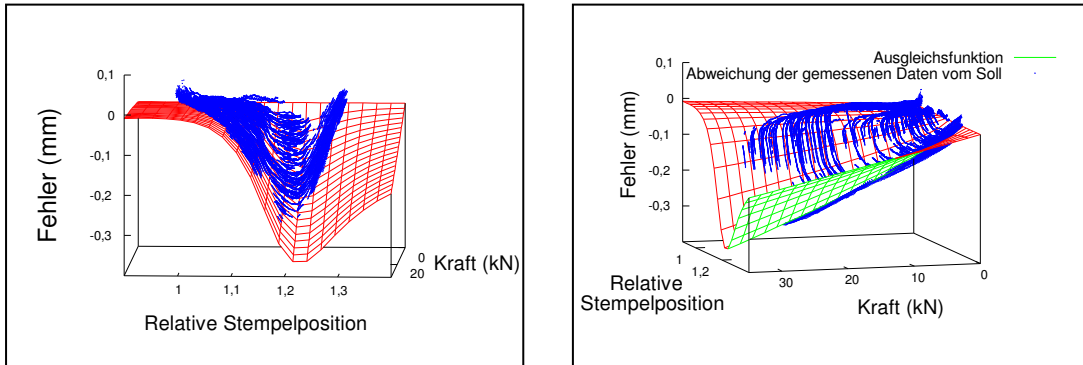


Abb. 20 Ausgleichsfunktion aus zwei verschiedenen Perspektiven

Die Ausgleichsfunktion ist für alle Werte von $F > 0,23$ kN definiert. In der Praxis werden kleinere Werte für F nicht erreicht, da das Abheben des Stempels von der Tablettenoberfläche mit einem Unterschreiten des Stempeldrucks von 3 MPa definiert wurde. (vgl. 8.3.1) Dies entspricht bei einem Stempeldurchmesser von 11 mm einer Kraft F von ca. 0,29 kN. Damit ergeben sich für die Anwendung der Ausgleichsfunktion keine Definitionslücken.

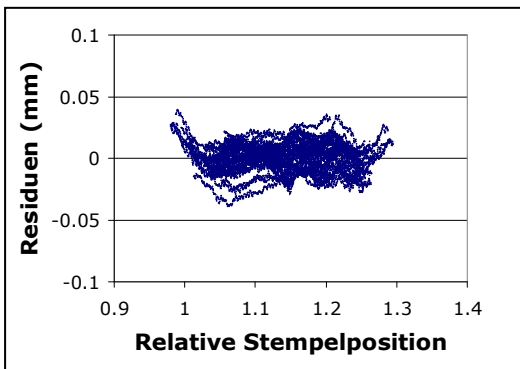


Abb. 21 Residuen in Abhängigkeit von der relativen Stempelposition

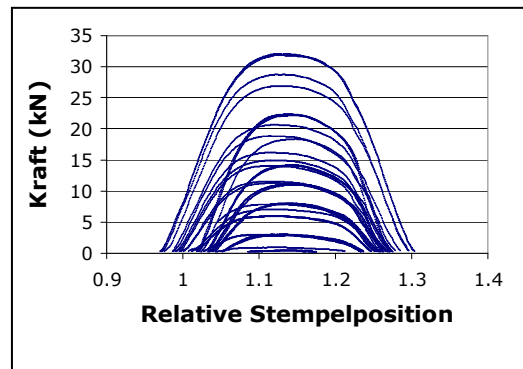


Abb. 22 Von der Kalibrierung abgedeckter Bereich

Nach Anwendung der Ausgleichsfunktion liegt die Standardabweichung der Steghöhe vom Sollwert bei $10,8 \mu\text{m}$ (statisch: $9,6 \mu\text{m}$). Die Abweichungen der Messwerte von der angepassten Fläche sind in Abb. 21 dargestellt.

Abb. 22 zeigt den Messbereich, der von der Korrektur abgedeckt ist. Selbst durch die Verwendung von Gummistopfen, die einen relativ langen Federweg aufweisen, ist es nicht möglich, die Steghöhenmessung für den kompletten Tablettierprozess für alle Tablettierhilfsstoffe zu korrigieren, da für die meisten Stoffe die Kraft schon früher ansteigt. Allerdings ist für die Bestimmung der Tablettiereigenschaften von Pulvern nach dem 3D-Modell nur der Teil notwendig, der über $p_{\max}/2$ liegt. Dieser Bereich ist durch die Korrektur abgedeckt. Somit ist die Korrektur für die Anwendung der Messeinrichtung für die Schonende Tablettierung geeignet.

3.1.6.3 Diskussion

Die vorliegenden Daten zeigen, dass das Messsystem für eine hinreichend genaue Wegmessung geeignet ist. Die Kalibrierung gilt jedoch nur unter den folgenden Einschränkungen. Andere Stempeldurchmesser wirken sich auf die Biegung bzw. das Kippen aus und müssen somit separat kalibriert werden. Außerdem müssen Stempel verwendet werden, die mit einer Passfeder und einem geeigneten Ansatzpunkt für die Messfeder ausgestattet sind, um die für die Bestimmung des Tablettierverhaltens nötige Präzision und Reproduzierbarkeit zu erreichen. Aus den Kraft-Weg-Diagrammen können keine Angaben zur verrichteten Arbeit gemacht werden, da die Korrekturfunktion meist nicht den kompletten Kraft-Weg-Verlauf abdeckt. Für die Anwendung des 3D-Modells nach Picker reicht die Abdeckung jedoch aus, das für diese Analyse nur der Abschnitt verwendet wird, für den $p > \frac{1}{2} p_{\max}$ gilt.

Die auf Gleichspannung basierende Messbrücke ist anfällig gegenüber elektromagnetischen Einflüssen von Außen. Daher muss für eine effektive Abschirmung zu den Motoren, insbesondere dem Hauptmotor, gesorgt werden. Durch die unmittelbare Nähe zu den Messleitungen hat der leistungsstarke Hauptmotor einen großen Einfluss auf die Messergebnisse, der auch durch die vorliegende Abschirmung nicht vollständig eliminiert werden kann. Die Abschirmung verringert den Einfluss allerdings soweit, dass eine sinnvolle Messung und Auswertung der Ergebnisse möglich ist. Eine Alternative wäre eine Trägerfrequenz-gespeiste Messbrücke, die allerdings teurer ist und vermutlich deshalb für dieses System nicht zur Anwendung kam.

Generell sind Rohdaten, die nicht mehr mathematisch korrigiert werden müssen, vorzuziehen. Auch wenn gezeigt werden konnte, dass das Wegmesssystem genaue Da-

ten liefert, ist es diesbezüglich nicht optimal. Die Verwendung von jeweils zwei Messsensoren pro Stempel könnte sich positiv darauf auswirken. Platzprobleme bei der Anbringung und erhöhte Kosten wären jedoch die Folgen. Außerdem müssten auch in diesem Fall die Rohdaten nachträglich auf Grund von Stempel- und Maschinenstauchung mathematisch korrigiert werden.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass dieses System unter den gegebenen Bedingungen und Einschränkungen hinreichend genaue und reproduzierbare Messergebnisse liefert.

3.1.7 Anwendbarkeit des 3D-Modells auf der Pressima

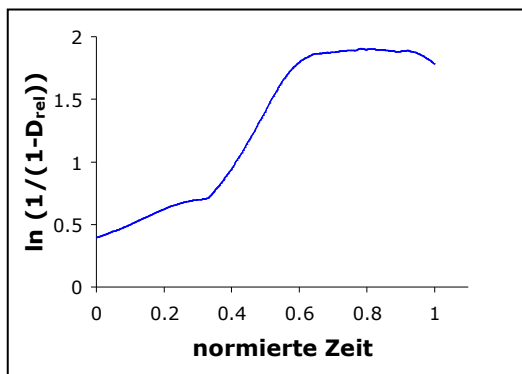


Abb. 23 Verdichtungsverlauf für MCC bei 10 Upm

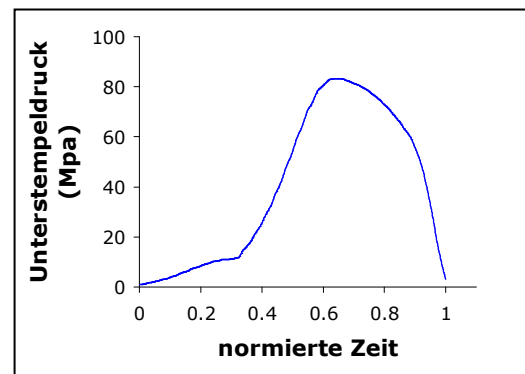


Abb. 24 Druckverlauf am Unterstempel für MCC bei 10 Upm

Um zu überprüfen, ob das 3D-Modell auf der Pressima anwendbar ist, wurde eine MCC-Tablette hergestellt. Abb. 23 zeigt den Verlauf der Verdichtung über die normierte Zeit. Auffällig ist der flache Anstieg der Kurve gefolgt von einem steileren Anstieg. Einen ähnlichen Kurvenverlauf kann man auch an der Druck-Zeit-Kurve erkennen (Abb. 24). Dies ist maschinenbedingt und der Vorschlag, die Maschinengeometrie durch den Hersteller entsprechend zu ändern, war im Rahmen dieser Arbeit nicht durchführbar.

Der Grund für diesen Kurvenverlauf ist die Stempelführung. Vor Erreichen der oberen Druckrolle wird der Oberstempel über eine Führungsschiene aus Kunststoff nach unten geführt (Abb. 26). Da gleichzeitig der Unterstempel durch die untere Druckrolle nach oben geführt wird, kommt es abhängig vom Füllungsgrad der Matrize und

dem Kompressionsverhalten des Haufwerks zu einer Vorkompression zwischen unterer Druckrolle und oberer Führungsschiene. Diese Phase ist gekennzeichnet durch den flachen Anstieg im Kraft-Zeit- und Verdichtungs-Zeit-Verlauf. Erst wenn auch der Oberstempel die obere Druckrolle erreicht, kommt es zu einem steileren Anstieg der Kurven. Bei allen getesteten Materialien fand der Übergang des oberen Stempels von der Führungsschiene auf die Druckrolle bei niedrigen Drücken statt, so dass diese abrupte Änderung im Kurvenverlauf nicht in die 3D-Anpassung eingeht. Allerdings wird die Normierung der Zeit beeinträchtigt, da der Kraftanstieg durch die Führungsschiene zu einem sehr frühen Zeitpunkt stattfindet. Die Kontaktzeit ist dadurch verlängert. Dies könnte den d -Wert und in geringerem Maße auch den ω -Wert beeinflussen.

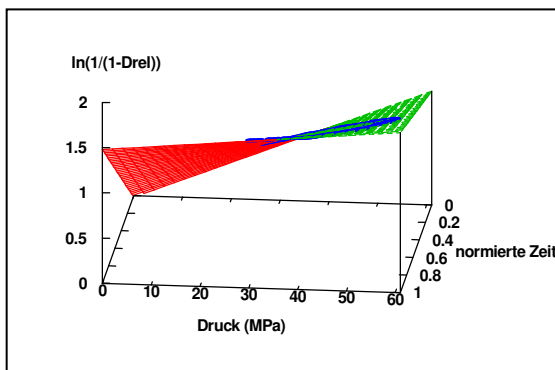


Abb. 25 Anpassung der verdichteten Fläche an den dreidimensionalen Graphen bei der Tablettierung auf der Pressima

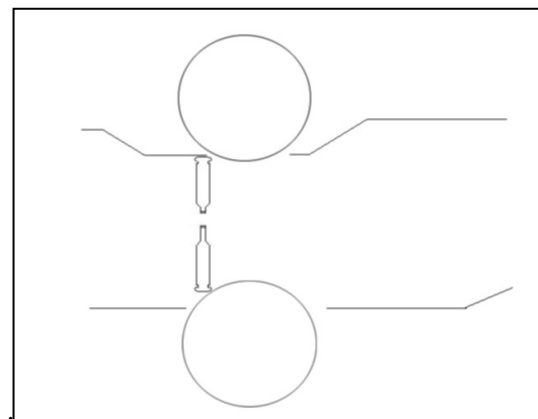


Abb. 26 Schematische Zeichnung der Anordnung der Hauptdruckrollen und Führungsschienen bei der Pressima

Auch die zunächst langsame Verdichtung könnte sich negativ auswirken, wenn man eine geschwindigkeitsbezogene Analyse des Verformungsverhaltens betreibt. Allerdings betrifft die Phase, in der die Führungsschiene am Verdichtungsprozess beteiligt ist, nur den Beginn der Kompression. Für alle getesteten Substanzen wird der lineare Anteil der Heckel-Kurve erst erreicht, nachdem der Oberstempel die obere Druckrolle erreicht hat. Das heißt, die Führungsschiene beeinträchtigt den Prozess nur während der Phase der Partikel-Umorientierung. Deshalb ist davon auszugehen, dass zwar ein Einfluss vorhanden ist, dass sich dieser aber nicht wesentlich auf das Ergebnis der Charakterisierung auswirkt.

In Abb. 23 und Abb. 24 kann man deutlich die Druckhaltezeit zwischen 0,6 und 0,9 erkennen, in der das Pulver noch ein wenig weiter verdichtet wird. Dieser im Vergleich zur Exzentertablettiermaschine veränderte Verlauf könnte dazu führen, dass die Messpunkte sich nicht mehr durch eine verdrillte Ebene beschreiben lassen. Abb. 25 zeigt anhand von MCC aber, dass eine Anpassung auch an diesen veränderten Kurvenverlauf sehr gut möglich ist. Die hier gezeigte exemplarische Darstellung gilt für die anderen getesteten Substanzen analog.

3.1.8 Untersuchung der Tablettierhilfsstoffe

Für die Untersuchungen an der Rundlauftablettiermaschine sollten Tablettierhilfsstoffe gewählt werden, deren Tablettierverhalten bereits vorher an der Exzentertablettiermaschine untersucht worden ist. Die Substanzauswahl sollte Hilfsstoffe mit unterschiedlichen Verformungseigenschaften beinhalten, um für die Untersuchungen zur Schonenden Tablettierung an der Rundlauftablettiermaschine Aussagen zum Einfluss des Verformungsverhaltens auf die Unversehrtheit von empfindlichen Tablettiergütern treffen zu können. Daneben sollen auch Standardtablettierhilfsstoffe wie MCC und DCPD untersucht werden.

Zunächst sollen die Materialien bei unterschiedlichen Geschwindigkeiten von 10, 30 und 70 Umdrehungen/min auf der Rundlauftablettiermaschine tablettiert werden. Dabei soll keine Vorkompression zur Anwendung kommen, um einen in sich abgeschlossenen, homogenen Verdichtungsverlauf und eine bessere Vergleichbarkeit gewährleisten zu können. Die Materialien werden bei jeder Geschwindigkeit auf vier unterschiedliche maximale Verdichtungsgrade (0,80; 0,85; 0,90; 0,95) tablettiert, wobei die minimale Tablettenhöhe jeweils 3,00 mm beträgt (vgl. Exzentertablettiermaschine).

Für die Schonende Tablettierung sollen die gleichen Pellets wie bei den Untersuchungen an der Exzentertablettiermaschine verwendet werden. Der Verdichtungsgrad der Mischungen soll ebenfalls 0,90 betragen. Eine Untersuchung bei 70 Upm ist für diesen Teil der Arbeit nicht möglich, da die Pellet-Hilfsstoff-Mischungen aufgrund der besseren Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wie bei der Exzentertablettiermaschine einzeln manuell in die Matrize eingefüllt werden. Bei der Pressima wird die Maximalgeschwindigkeit aber nicht beim ersten Umlauf erreicht, so dass die Untersuchungen mit

Pellets bei 30 Upm durchgeführt werden. Ansonsten wurden die gleichen Bedingungen wie auf der Exzentertablettiermaschine gewählt.

3.2 Methode zur Bestimmung der Temperaturverteilung innerhalb der Tablette während der Tablettierung

3.2.1 Allgemeines

Zur Temperaturmessung wurde ein thermochromatisches Pigment, das irreversibel seine Farbe ändert, verwendet. Permatherm Concentrate Magenta 60° (Charge: 060509-1, Colux GmbH, Niederkirchen) ist ein wässriges Konzentrat mit einem Feststoff-Anteil von ca. 42 %, wobei der Hersteller die genaue Zusammensetzung des Produktes nicht offenlegte. Das Pigment weist laut Herstellerangaben bei einer Temperatur von 60 °C einen sichtbaren irreversiblen Farbumschlag von nahezu weiß nach magenta auf (122). Der Farbumschlag beginnt bei ca. 40 °C und ist bei ca. 80 °C vollständig ausgeprägt. Die vom Hersteller angegebenen Einsatzzwecke sind vor allem der Farbanstrich von temperaturempfindlichen Maschinenteilen, um dort visuell ein Überschreiten der angegebenen Grenztemperatur zu erkennen.

3.2.2 Trocknung

Da das flüssige Konzentrat nicht für die Messung in der Tablette genutzt werden konnte, musste es zuerst getrocknet werden. Die Trocknung bei Raumtemperatur war nicht erfolgreich, da sich ein sehr fester Kuchen bildete, dessen Zerkleinerung nur mit hohem Kraftaufwand zu erreichen war. Die dabei entstehenden Temperaturen führten teilweise zu starker Verfärbung, so dass eine andere Trocknungsmethode zum Einsatz kommen musste. Dazu wurde eine kleine Probe bei -84 °C und 0,37 mbar im Gefriertrockner (Christ GmbH, Osterode) getrocknet. Die getrocknete Probe behielt ihre ursprüngliche Farbe und war außerdem viel poröser und daher leicht in einer Reibschale zu zerkleinern. Anschließend wurde das Pulver durch Sieben (250 µm) von gröberen Anteilen befreit. Das Pulver wurde dicht verschlossen im Kühlschrank aufbewahrt, um Einflüsse durch Licht, Luft und Wärme zu verhindern.

Um zu überprüfen, ob der temperaturabhängige Farbumschlag des Pigments durch die Trocknung beeinträchtigt ist, wurde eine kleine Probe des zerkleinerten, getrockne-

Methode zur Bestimmung der Temperaturverteilung innerhalb der Tablette während der Tablettierung

ten Pigments in ein Reagenzglas gefüllt, welches anschließend in einem temperierten Wasserbad auf unterschiedliche Temperaturen zwischen 40 °C und 80 °C erwärmt wurde. Der Farbumschlag ist deutlich zu erkennen (Abb. 27).



Abb. 27 Pigment nach Erwärmung im Wasserbad auf unterschiedliche Temperaturen (40...80 °C)

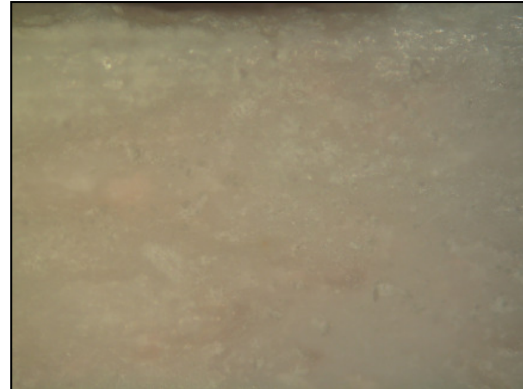


Abb. 28 Aufnahme einer Tablette aus Magnesiumstearat und thermochromem Pigment unter dem Mikroskop

Um die Zeitdauer für den Farbumschlag zu ermitteln, wurde das Pigment direkt auf einem heißen Spatel platziert. Die Zeit bis zum vollständigen Farbumschlag, der visuell ermittelt wurde, wurde mittels einer Stoppuhr auf etwa 1 Sekunde bestimmt.

3.2.3 Druckbeständigkeit

Um die Druckstabilität des Pigments zu testen, wurde es in der Exzentertablettiermaschine mit einem Druck von 320 MPa in einer 5 %igen (m/m) Mischung mit Magnesiumstearat verpresst. Durch den hohen Anteil an Magnesiumstearat konnte die Reibung und damit die bei der Verpressung entstehende Temperatur auf ein Minimum reduziert werden. Das Pigment wies nach der Verpressung keine sichtbare Verfärbung auf (Abb. 28). Eine anschließende Erwärmung des verpressten Pigments auf 50 °C ergab die gleiche Verfärbung wie die Erwärmung des unverpressten Pigments auf 50 °C.

Dies zeigt, dass das Pigment durch den Druck, der bei der Tablettierung auf das Pigment wirkt, nicht zerstört wird und seine thermochromatischen Eigenschaften erhalten bleiben.

3.2.4 Kalibrierung

Durch den temperaturbedingten Farbumschlag der Pigmente lässt sich visuell prüfen, ob die deklarierte Temperatur überschritten wurde. Genaue, objektive und quantitative Aussagen über die Temperatur sind damit jedoch nicht möglich. Deshalb wurde nach einer anderen Methode gesucht, den Farbumschlag der Pigmente objektiver und genauer auszuwerten.

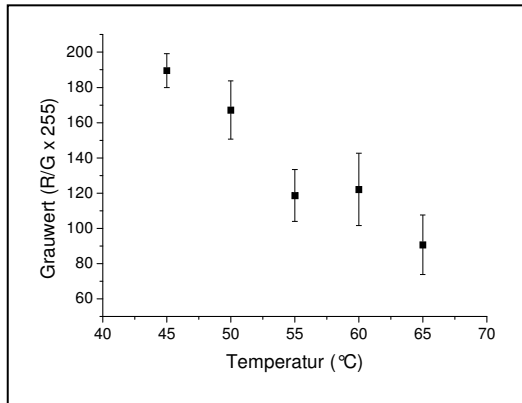


Abb. 29 Kalibrierung des Pigments mittels Bildanalyse

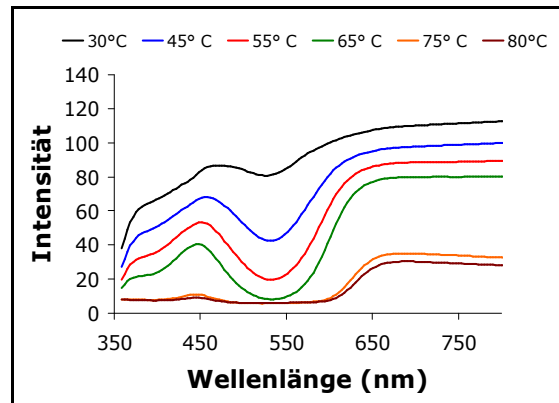


Abb. 30 VIS-Spektren des pulverförmigen Pigments bei unterschiedlichen Temperaturen

Zunächst wurde ein Bildanalyseverfahren zur Auswertung der temperaturbedingten Farbunterschiede des Pigments getestet. Dazu wurden wiederum Tabletten aus Magnesiumstearat und thermochromem Pigment hergestellt. Diese Tabletten wurden im Wasserbad unterschiedlich stark erwärmt und anschließend in der Mitte diametral gebrochen. Die Tablettenhälften wurden unter dem Mikroskop fotografiert und die Bilder bildanalytisch ausgewertet. Die temperaturabhängige Farbumwandlung des Pigments konnte am besten anhand der Farbkanäle Rot und Grün analysiert werden. Dennoch war es nicht möglich, eine ausreichend genaue Temperatúrauswertung mit diesem System durchzuführen (Abb. 29). Da für eine ausreichende optische Auflösung die Analyse unter dem Mikroskop stattfinden musste, konnte bei unregelmäßig gebrochenen Tabletten keine ausreichende Tiefenschärfe erzielt werden. Bei unscharfen Regionen verwischten die Farben des Pigments und der umgebenden Hilfsstoffmatrix und eine Auswertung war nicht möglich bzw. führte zu fehlerhaften Ergebnissen. Ein Abschleifen der Bruch-

Methode zur Bestimmung der Temperaturverteilung innerhalb der Tablette während der Tablettierung

kanten birgt die Gefahr der Einflussnahme auf den gemessenen Wert, insbesondere bei sehr festen Tabletten, und war somit ebenfalls nicht möglich.

Eine weitere Möglichkeit stellt die Analyse mittels VIS-Reflexionsspektroskopie dar. Mit dieser Methode war es möglich, die Farbunterschiede des thermochromen Pulvers im Bereich zwischen 30 °C und 65 °C zu unterscheiden (Abb. 30). Sie stellte in diesem Temperaturbereich damit ein gutes diskriminierendes Verfahren dar. Für die Analyse der Temperatur innerhalb der Tablette muss das Pulver jedoch mit dem zu untersuchenden Hilfsstoff tablettiert werden. Um die einzelnen Pigmente innerhalb der Tablette mit diesem Verfahren zu analysieren, wäre die Ankopplung an ein Mikroskop unabdingbar gewesen. Nur dadurch wäre gewährleistet, dass jeder einzelne Pigmentpartikel untersucht werden konnte und daraus die Temperaturverteilung innerhalb der Tablette gemessen werden konnte. Dieses Verfahren wäre für ein Screening von verschiedenen Hilfsstoffen jedoch ungeeignet gewesen, da die separate Auswertung jedes einzelnen Pigmentpartikels zu zeitaufwändig gewesen wäre.

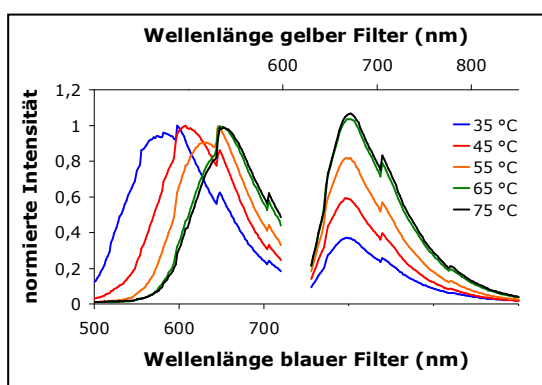


Abb. 31 Fluoreszenz-Spektren in Abhängigkeit von der Erwärmung des thermochromatischen Pigments

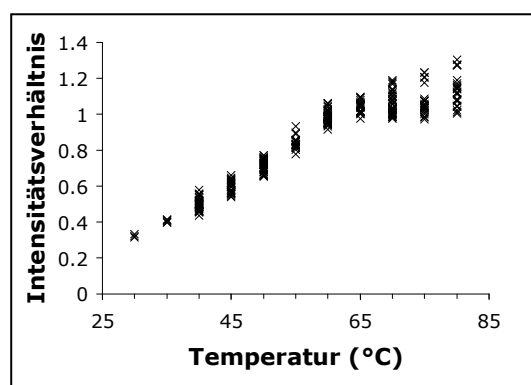


Abb. 32 Pigmente Kalibrierung des thermochromen Pigments (verpresst und als loses Pulver)

Im Gegensatz zu den zuvor diskutierten Verfahren war die Fluoreszenz-Imaging-Methode geeigneter. In Vorversuchen wurden Unterschiede in den Fluoreszenz-Spektren der Pigmente in Abhängigkeit von ihrer Erwärmung detektiert (Abb. 31). Außerdem zeigten die getesteten Hilfsstoffe im relevanten Wellenlängenbereich keine fluoreszierende Reflexion. Für die Messung kam ein Fluoreszenz-Imaging-System (Maestro, Cambridge Research & Instrumentation, Woburn, USA) zum Einsatz.

Methode zur Bestimmung der Temperaturverteilung innerhalb der Tablette während der Tablettierung

Um über einen breiten Temperaturbereich messen zu können, wurde jede Tablette mit zwei Farbfiltern – gelb und blau – vermessen, wobei bei beiden Filtern jeweils die gleiche Belichtungszeit von 10 ms gewählt wurde. Bei der Belichtung mit dem blauen Farbfilter wurde die Anregungswellenlänge auf 445...490 nm begrenzt. Der Wellenlängenbereich des Emissionsspektrums wurde ebenfalls mit einem Farbfilter auf >505 nm eingeschränkt. Bei der Verwendung des gelben Filters betrug die Anregungswellenlänge 575...605 nm. Der Emissionsfilter war für Wellenlängen >645 nm durchlässig. Das Emissionsspektrum wurde jeweils mit einer Auflösung von 2 nm aufgezeichnet.

Die Fluoreszenzbilder wurden mittels einer zum System gehörigen Analysensoftware (Maestro, Cambridge Research & Instrumentation, Woburn, USA) ausgewertet. Nach Kalibrierung besitzt die Software eine Funktion zur Zuordnung des Spektrums eines Bildpunktes zur richtigen Temperatur. Diese integrierte Funktion kam jedoch nicht zur Anwendung, da stärker verdichtete Tabletten bei gleicher Erwärmung eine höhere Intensität im Emissionsspektrum zeigen als weniger stark verdichtete Tabletten. Dies führte teilweise zu einer fehlerhaften Zuordnung der Spektren. Aus diesem Grund wurden die XY-Koordinaten der Spektren als ASCII-Datei exportiert und anschließend ausgewertet, indem die maximalen Intensitäten der Spektren, die mit den unterschiedlichen Filtern erhalten wurden, nach Gl. 11 in Relation gesetzt wurden.

$$RI = \frac{I_{gelb}}{I_{blau}} \quad \text{Gl. 11}$$

RI= Intensitätsverhältnis

I_{gelb} = maximale Intensität des Spektrums mit eingelegtem gelbem Filter

I_{blau} = maximale Intensität des Spektrums mit eingelegtem blauem Filter

Die Analysensoftware ermöglichte es jedoch nicht, für jeden Bildpunkt ein Spektrum zu exportieren. Allerdings war es möglich, durch Markierung eines bestimmten Bereichs für dieses Areal ein Mittelwertspektrum zu erhalten. Für die Kalibrierung wurde von der Bruchfläche und der Oberfläche der Tabletten jeweils ein Mittelwertspektrum ermittelt. Bei der späteren Analyse der Tabletten wurden die Bruchflächen in 3x3 rechteckige Bereiche geteilt, um Unterschiede innerhalb der Tabletten ermitteln zu können.

Für die Kalibrierung wurde zum einen das reine Pulver vermessen. Zum anderen wurde das Pigment mit MCC auf einen maximalen Verdichtungsgrad von 0,7 und mit

Methode zur Bestimmung der Temperaturverteilung innerhalb der Tablette
während der Tablettierung

CMC 2PA auf einen maximalen Verdichtungsgrad von 0,95 tablettiert. Die Analyse von Pulver und Tabletten bei unterschiedlichen Verdichtungsgraden soll zeigen, ob ein verdichtungsabhängiger Unterschied beim Farbumschlag zu erkennen ist. Die Tabletten wurden im manuellen Betrieb mit möglichst geringer Geschwindigkeit auf der Exzentertablettiermaschine hergestellt, um die Wärmeentwicklung zu minimieren. So wurde während der Herstellung bei keiner Tablette eine Temperatur von 35 °C überschritten. Sowohl das Pulver als auch das in Tabletten verpresste Pigment wurde erwärmt und anschließend analysiert, wobei die Tabletten vor der Analyse diametral gebrochen wurden.

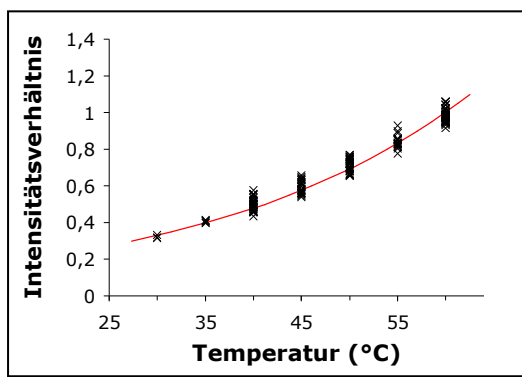


Abb. 33 Ergebnisse der Kalibrierung der thermochromatischen Pigmente mittels der Fluoreszenz-Imaging-Methode

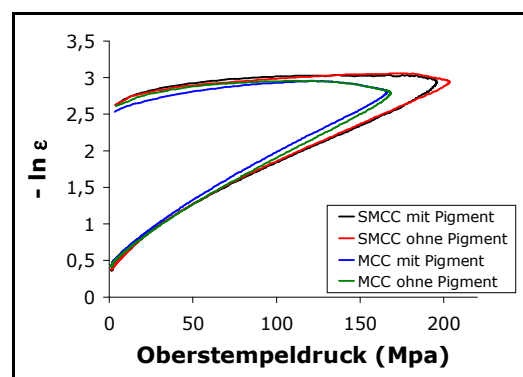


Abb. 34 Einfluss des thermochromatischen Pigments auf den Heckelplot am Beispiel von MCC und SMCC

Der untersuchte Temperaturbereich lag bei 30 °C bis 80 °C in Schritten von je 5 °C. Abb. 32 zeigt die Abhängigkeit von RI von der Temperatur. Es ist ersichtlich, dass oberhalb von 60 °C keine ausreichende Unterscheidung der Temperaturen vorgenommen werden konnte, so dass Intensitätsverhältnisse ≥ 1 mit einer Temperatur von > 60 °C angegeben werden können. Im Temperaturbereich von 30 °C bis 60 °C kann dagegen mit einer Exponentialfunktion der Zusammenhang zwischen dem Intensitätsverhältnis und der Temperatur dargestellt werden (Gl. 12, Abb. 33).

$$y = e^{\frac{x-59,95}{27,11}}$$

Gl. 12

y = Intensitätsverhältnis RI

x = Zahlenwert des Temperaturwertes in °C

Es ergibt sich dabei für den Messbereich von 30 °C bis 60 °C eine Standardabweichung von 1,7 °C, was für eine Messung der Temperatur während der Tablettierung ausreichend ist. Die geringe Standardabweichung zeigt auch, dass das Ansprechverhalten des thermochromatischen Pigments nicht verdichtungs- bzw. druckabhängig ist.

3.2.5 Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, dass mit diesem Verfahren die erreichten Maximaltemperaturen, die während der Tablettierung innerhalb einer Tablette auftreten, gemessen werden können. Dazu muss der zu untersuchende Tablettierhilfsstoff mit dem thermochromatischen Pigment versetzt werden. Die Verteilung des Pigments in der gesamten Tablette erlaubt Rückschlüsse auf die Temperaturverteilung in der Tablette. Allerdings wird die Temperatur nur an den Stellen gemessen, an denen auch tatsächlich Pigment vorhanden ist. Um eine möglichst vollständige Analyse der Tablette zu erreichen, muss der Pigment-Anteil maximiert werden. Dies würde allerdings die Eigenschaften des Pulvers beeinträchtigen, so dass hier ein Kompromiss gefunden werden musste. Um einen Einfluss weitestgehend zu minimieren, wurde der Anteil des Pigments an der Tablettiermischung mit 5 % (m/m) gering gehalten. Dies entspricht dem Vorgehen von Hanus und King (74). Abb. 34 zeigt am Beispiel von MCC und SMCC die Auswirkung des Pigments auf den Heckelplot. Es ist zu erkennen, dass sich der Zusatz des Pigments zur Tablettiermischung nur minimal auf die Tablettiereigenschaften auswirkt.

Die Fluoreszenz-Imaging-Methode erlaubt eine schnelle und genaue Analyse des thermochromen Pigments auf den untersuchten Oberflächen und Bruchflächen. Die Analyse der Bruchfläche stellt aber nur eine Stichprobe des gesamten Tabletteninneren dar. Insbesondere für das Aufspüren von sogenannten Hot-Spots, die unregelmäßig in der Tablette verteilt sein könnten, wäre ein Verfahren, das zerstörungsfrei den gesamten Inhalt der Tablette analysieren und dreidimensional auswerten kann, besser geeignet. Ein solches Verfahren ist die Tera-Hertz-Imaging-Methode (123). Bedingt durch die niedrige Anregungsenergie war es mit diesem Verfahren jedoch nicht möglich, Unterschiede im Spektrum zwischen den unterschiedlich stark erwärmten thermochromatischen Pigmenten zu erhalten.

Trotz des genannten Nachteils der Fluoreszenz-Imaging-Methode erlaubt die Untersuchung der Bruchfläche bei zylindrischen Tabletten Aussagen über die Temperaturverteilung innerhalb der Tabletten, da jede diametrale Bruchfläche eine repräsentative Schnittfläche darstellt. Sie stellt damit eine geeignete Auswertmethode dar.

3.2.6 Untersuchte Tablettierhilfsstoffe

Für die Untersuchung der Temperaturentwicklung während der Tablettierung sollten Tablettierhilfsstoffe gewählt werden, deren Tablettierverhalten vorher bestimmt worden ist. Die Substanzauswahl sollte Hilfsstoffe mit unterschiedlichen Verformungseigenschaften beinhalten, um einen Einfluss des Tablettierverhaltens auf die Temperaturentwicklung untersuchen zu können. Daneben sollen auch Standardtablettierhilfsstoffe wie MCC und DCPD untersucht werden.

Die Tabletten enthalten jeweils einen Pigment-Anteil von 5 % (m/m). Die Mischungen werden jeweils an der Exzentertablettiermaschine bei 10 Hüben/min sowie an der Rundlaufablettiermaschine bei 30 Upm und 70 Upm tablettiert, um den Einfluss der Tablettiergeschwindigkeit zu untersuchen. Es soll jeweils auf einen maximalen Verdichtungsgrad von 0,95 sowie auf eine Maximalkraft von 25 kN tablettiert werden.

4 Ergebnisse

4.1 Pulvereigenschaften

4.1.1 Natriumcarboxymethylcellulose

4.1.1.1 Partikelform und -größe

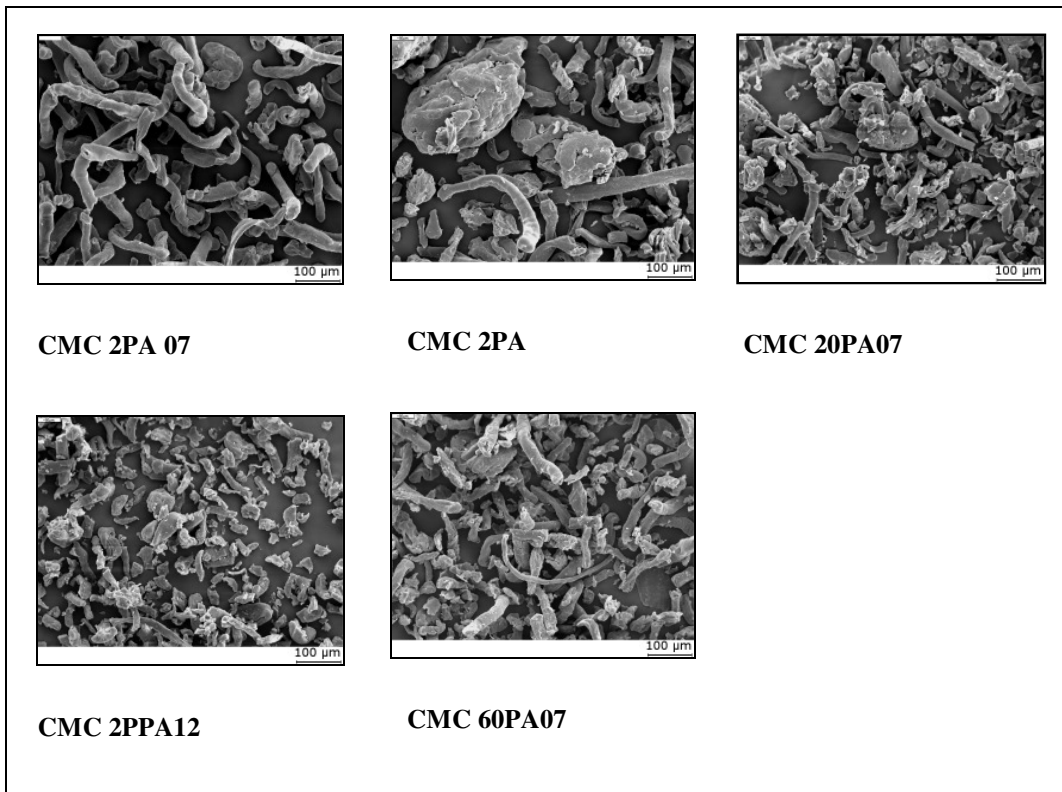


Abb. 35 Elektronenmikroskopische Aufnahmen der NaCMC-Pulver

Bei allen Pulvern ist die für Cellulosen typische Faserstruktur zu erkennen (Abb. 35). Bei CMC 2PPA12 ist diese aufgrund der kleineren Partikel etwas geringer ausgeprägt. Mit Ausnahme von CMC 2PPA12 sind die Partikelgrößenverteilungen der Pulver vergleichbar (Abb. 36). Die Mediane liegen zwischen 69 µm und 77 µm, bei CMC 2PPA12 bei 39 µm.

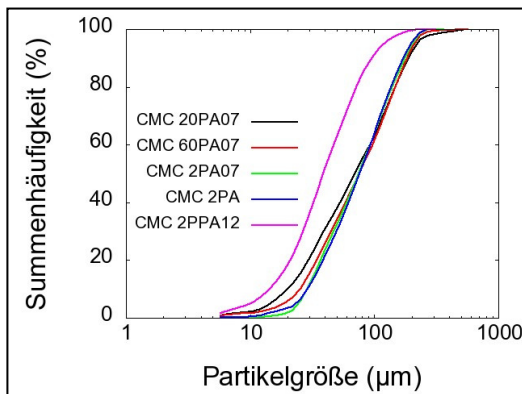


Abb. 36 Partikelgrößenverteilung NaCMC-Pulver

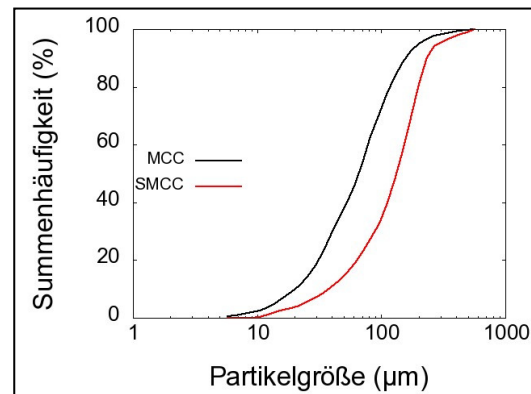


Abb. 37 Partikelgrößenverteilung von MCC- und SMCC-Pulver

4.1.1.2 Weitere Pulvereigenschaften

Tabelle 6 zeigt weitere Pulvereigenschaften der NaCMCs. Der Polymerisationsgrad wirkt sich nicht auf die Wasseraufnahme aus der Luft bei 43% r.F. und 21°C aus. Ähnliches ist in der Literatur bereits für HPMC beschrieben (124). Mit zunehmendem Substitutionsgrad erhöht sich jedoch die Wasseraufnahme. Der hydrophile Substituent führt zu einer erhöhten Hygroskopizität.

Tabelle 6 Pulvereigenschaften der NaCMCs

	CMC 2PA07	CMC 2PA	CMC 2PPA12	CMC 20PA07	CMC 60PA07
Scheinbare Partikeldichte (g / ml)	1,613 ± 0,002	1,608 ± 0,004	1,605 ± 0,003	1,604 ± 0,003	1,602 ± 0,003
Wassergehalt (%)	12,99 ± 0,04	14,06 ± 0,02	16,31 ± 0,01	13,33 ± 0,06	13,02 ± 0,00
Glasübergangstemperatur (°C)	13,7 ± 0,8	13,2 ± 1,3	11,8 ± 0,6	13,0 ± 1,3	14,4 ± 1,0
Schüttdichte (g / ml)	0,500	0,564	0,597	0,601	0,603
Stampfdichte (g / ml)	0,572	0,614	0,625	0,671	0,667
Carr-Index (%)	12,6	8,1	4,5	10,4	9,6

Alle Pulver weisen eine Glasübergangstemperatur unterhalb der Raumtemperatur auf. Der mittels Trocknungsverlust bestimmte Wassergehalt bei 40 % r.F. ist relativ hoch und entspricht in etwa den Ergebnissen früherer Untersuchungen (99).

4.1.2 Mikrokristalline Cellulose und silifizizierte mikrokristalline Cellulose

4.1.2.1 Partikelform und -größe

Abb. 37 zeigt die Partikelgrößenverteilungen von SMCC und MCC. Während die Partikelgröße von MCC in etwa den NaCMCs entspricht, sind die SMCC-Partikel deutlich größer.

Durch die Hitzebehandlung in Mineralsäuren und anschließende Sprühtrocknung sind die Partikel von MCC und SMCC weniger faserig im Vergleich zu Pulvercellulose (Abb. 38). Bei stark vergrößerten Aufnahmen kann man erkennen, dass bei SMCC die Siliciumdioxid-Partikel an der Oberfläche der Cellulose-Partikel angesiedelt sind (97), was zu einer Vergrößerung der Gesamtoberfläche von SMCC im Vergleich mit nicht-silizifizierter mikrokristalliner Cellulose führt.

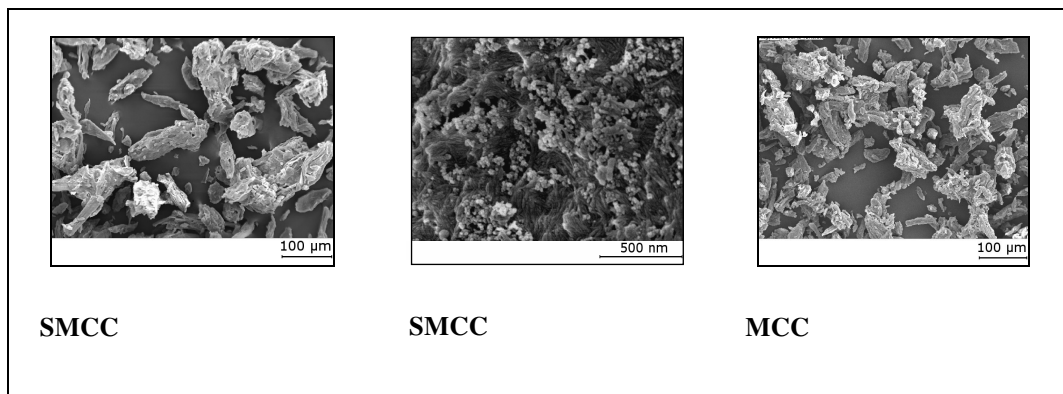


Abb. 38 Elektronenmikroskopische Aufnahmen von MCC- und SMCC-Pulver

4.1.2.2 Weitere Pulvereigenschaften

Der etwas höhere Carr-Index von MCC im Vergleich mit SMCC deutet auf eine etwas schlechtere Fließfähigkeit hin (Tabelle 7). Diese schlechtere Fließfähigkeit kann durch die kleinere Partikelgröße der verwendeten MCC bedingt sein (Abb. 37). Der Wassergehalt von SMCC ist deutlich niedriger als der Wassergehalt der Natriumcarboxymethylcellulosen (vgl. Tabelle 6) und liegt im Bereich von MCC. Auch die Schüttdichte ist niedriger im Vergleich mit den Natriumcarboxymethylcellulosen.

Tabelle 7 Pulvereigenschaften von SMCC und MCC

	SMCC	MCC
Scheinbare Partikeldichte (g / ml)	1,618 ± 0,008	1,596 ± 0,010
Wassergehalt (%)	5,27 ± 0,02	5,22 ± 0,01
Schüttdichte (g / ml)	0,425 ± 0,002	0,413 ± 0,009
Stampfdichte (g / ml)	0,518 ± 0,015	0,526 ± 0,006
Carr-Index	18,0 ± 0,4	21,5 ± 0,3

4.1.3 Alginat

4.1.3.1 Partikelform und -größe

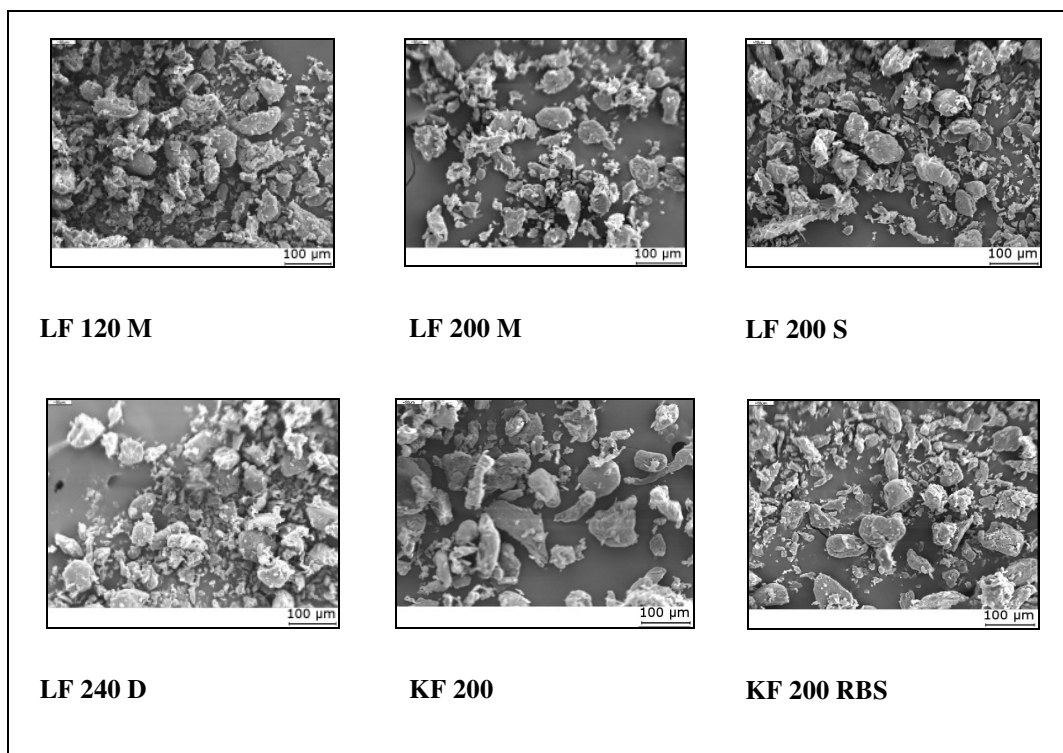


Abb. 39 Elektronenmikroskopische Aufnahmen der Alginate-Pulver

Im Gegensatz zu den Cellulosen besitzen die Alginat keine ausgeprägte Faserstruktur (Abb. 39). Die Alginatepartikel sind deutlich isotroper. Außerdem weisen alle Alginat eine breite Partikelgrößenverteilung und einen hohen Feinanteil auf (Abb. 40).

Die Partikelgrößenverteilungen der getesteten Alginat sind vergleichbar, so dass Partikelgrößen-Effekte auf das Tablettierverhalten ausgeschlossen werden können. Der Median der Partikelgröße liegt bei allen Alginat zwischen 38 µm und 48 µm und ist somit mit der Partikelgröße von MCC sowie von Carrageenan vergleichbar (125).

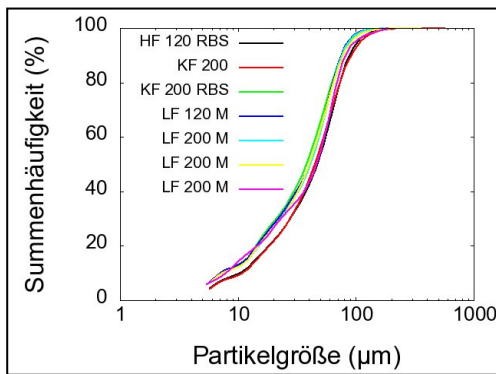


Abb. 40 Partikelgrößenverteilung der Alginate-Pulver

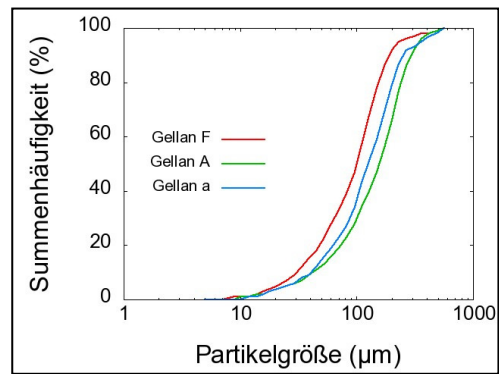


Abb. 41 Partikelgrößenverteilung der Gellan-Pulver

4.1.3.2 Weitere Pulvereigenschaften

Die geringe Partikelgröße führt zu einer schlechten Fließfähigkeit und geringer Schüttdichte, was für die Tablettierung insbesondere an schnell laufenden Rundlauf-tablettiermaschinen problematisch ist (Tabelle 8). Der Wassergehalt der Substanzen liegt bei allen Substanzen zwischen 15,8 % und 17,8 %. Der Wassergehalt der Kaliumsalze ist etwas geringer als der Wassergehalt der Natriumsalze. Im Vergleich mit NaCMC und SMCC weisen die Alginat den höchsten Wassergehalt auf. Die scheinbare Partikeldichte der Kaliumsalze ist etwas höher als die der Natriumsalze.

Alginat mit hohem Guluronat-Anteil weisen tendenziell geringere Glasübergangstemperaturen auf als Alginat mit niedrigem Guluronat-Anteil. Bei letzteren können sich die durch den höheren Anteil an β -glycosidischen Verbindungen offensichtlich leichter intermolekulare Bindungen ausbilden als bei hohem Guluronat-Anteil.

Tabelle 8 Pulvereigenschaften der getesteten Alginat

	Scheinbare Partikeldichte (g / ml)	Wassergehalt (%)	Glasübergangstemperatur (°C)	Schüttdichte (g / ml)	Stampfdichte (g/cm ³)	Carr Index (%)
LF 240 D	1,722 ± 0,002	15,9 ± 0,0	-2,0 ± 4,5	0,634 ± 0,010	0,898 ± 0,009	29,4 ± 1,8
LF 120 M	1,706 ± 0,001	17,8 ± 0,1	-1,6 ± 1,7	0,629 ± 0,017	0,873 ± 0,034	27,9 ± 1,0
LF 200 M	1,711 ± 0,003	16,2 ± 0,1	-0,5 ± 5,4	0,619 ± 0,014	0,872 ± 0,022	29,1 ± 0,3
LF 200 S	1,713 ± 0,003	16,7 ± 0,0	-6,4 ± 2,7	0,544 ± 0,012	0,734 ± 0,003	25,9 ± 1,4
HF 120 RBS	1,724 ± 0,005	16,6 ± 0,0	-5,5 ± 2,0	0,616 ± 0,015	0,845 ± 0,023	27,1 ± 1,5
KF 200	1,749 ± 0,002	16,5 ± 0,0	-6,6 ± 2,9	0,583 ± 0,017	0,796 ± 0,013	26,7 ± 3,4
KF 200 RBS	1,736 ± 0,005	15,8 ± 0,1	-5,4 ± 3,8	0,610 ± 0,022	0,848 ± 0,025	28,0 ± 1,4

Die T_g aller Alginate liegt unterhalb der Raumtemperatur, so dass sie während der Tabletierung im gummielastischen Zustand vorliegen, wie dies zum Beispiel auch für Carrageenan gezeigt worden ist (126).

4.1.4 Gellane

4.1.4.1 Partikelform und -größe

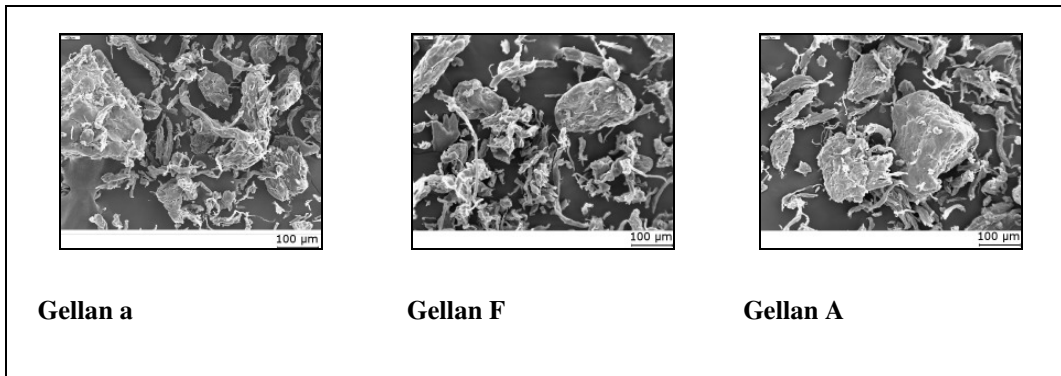


Abb. 42 Elektronenmikroskopische Aufnahmen der Gellan-Pulver

Abb. 41 zeigt die Partikelgrößenverteilung der Gellan-Pulver. Man erkennt, dass Gellan F die kleinsten Partikel aufweist. Auch auf den elektronenmikroskopischen Aufnahmen sind bei den Gellanen viele feine Faserstrukturen zu erkennen (Abb. 42). Daneben finden sich auch größere Agglomerate. Gellan A enthält etwas größere Partikel als Gellan a.

4.1.4.2 Weitere Pulvereigenschaften

Tabelle 9 Pulvereigenschaften der Gellane

	Gellan a	Gellan F	Gellan A
Scheinbare Partikeldichte (g / ml)	1,575 ± 0,004	1,594 ± 0,003	1,481 ± 0,003
Wassergehalt (%)	12,56 ± 0,08	12,41 ± 0,05	10,23 ± 0,09
Glasübergangstemperatur (°C)	55,23 ± 1,25	55,1 ± 1,48	59,27 ± 1,1
Schüttdichte (g / ml)	0,349 ± 0,003	0,365 ± 0,007	0,382 ± 0,002
Stampfdichte (g / ml)	0,496 ± 0,007	0,541 ± 0,003	0,508 ± 0,009
Carr-Index (%)	29,7 ± 0,6	32,3 ± 1,5	24,7 ± 2,1

Im Vergleich zu den Natriumcarboxymethylcellulosen und Alginaten weisen alle Gellane eine wesentlich höhere Glasübergangstemperatur auf, die oberhalb der Raumtemperatur

liegt (Tabelle 9). Das Fließverhalten ist bei allen Gellanen schlecht, wobei die Gellane auch eine sehr niedrige Schüttdichte besitzen. Die apolaren Substituenten des acylierten Gellans führen zu einem deutlich niedrigeren Wassergehalt.

4.2 Schonende Tablettierung an der Exzentertablettiermaschine

4.2.1 Natriumcarboxymethylcellulose

4.2.1.1 Tablettierverhalten

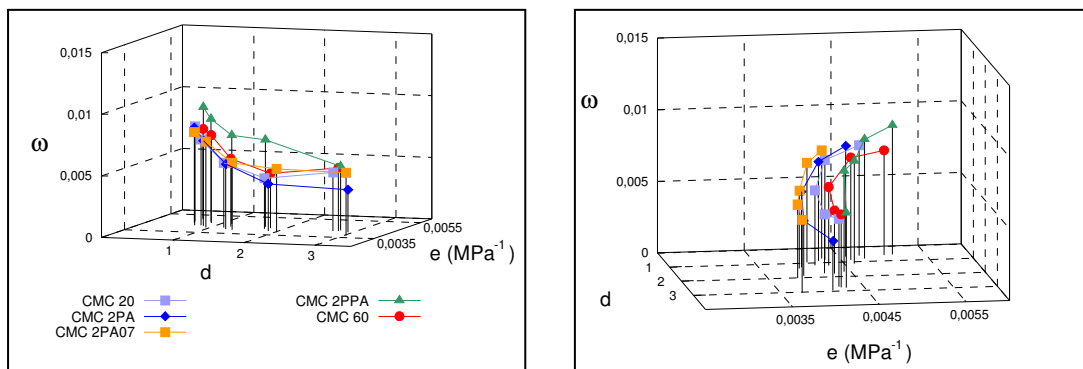


Abb. 43: 3D-Parameter Plot von NaCMCs mit unterschiedlichem Polymerisationsgrad (MW, $n = 10$)

Insgesamt gesehen sind alle getesteten NaCMCs elastisch, was sich am niedrigen ω -Wert zeigt (Abb. 43). Die hohen d -Werte zeigen, dass die Zeit für die Verformung kurz ist, wodurch die Zeit für die Ausbildung von Bindungen ebenfalls kurz ist. Daher ist die schnelle elastische Entspannung bei diesen Materialien stark ausgeprägt, was an den niedrigen ω -Werten zu erkennen ist. Die ω -Werte der NaCMCs liegen im Bereich der elastischen Carrageenane (125, 126). Der Verlauf der 3D-Kurven deutet aber auch auf ein gewisses Maß an Spröbruch der faserigen Partikel hin. Sinkende e -Werte und gleichzeitig sinkende ω -Werte bei niedrigen Verdichtungsgraden können ein Indiz dafür sein (30). Die kleineren Partikel, die aus dem Partikelbruch hervorgehen, benötigen einen höheren Druck für plastische Verformung (40). Dieser Druck wird nicht erreicht, so dass die Partikel nicht über die Fließgrenze hinaus verformt werden und sich nach Abheben des Stempels wieder elastisch zurückdehnen. Daraus resultiert ein niedrigerer ω -Wert. Die Druckplastizität steigt mit zunehmendem Polymerisationsgrad. So weist

das hoch polymerisierte CMC 60PA07 höhere e-Werte auf als CMC 20PA07. Niedrige e-Werte werden für die beiden niedrig polymerisierten CMC 2PA und CMC 2PA07 erhalten. Eine Ausnahme bildet CMC 2PPA12, das die höchste Druckplastizität der getesteten NaCMCs aufweist. Dies kann auf die geringere Partikelgröße zurückzuführen sein.

Der e-Wert steigt mit zunehmendem Substitutionsgrad. Der Unterschied zwischen CMC 2PA07 und CMC 2PA ist nur sehr gering, insbesondere bei mittleren Verdichtungsgraden. Verglichen mit diesen beiden NaCMCs weist das hoch substituierte CMC 2PPA12 die höchste Druckplastizität auf. Zur hohen Plastizität von CMC 2PPA12 trägt auch noch die deutlich geringere Partikelgröße bei. Außerdem steigt mit zunehmendem Substitutionsgrad der Wassergehalt der Substanzen, sodass sich hier wahrscheinlich mehrere Effekte überlagern. Denn es ist anzunehmen, dass mit steigendem Wassergehalt die Plastizität steigt, wie es für MCC bereits gezeigt wurde (127). Das am stärksten substituierte Material besitzt den höchsten ω -Wert, was auf eine geringe Elastizität während der Tablettierung hindeutet. Die ω -Werte von CMC 2PA und CMC 2PA07 sind bis zu einem Verdichtungsgrad von 0,85 vergleichbar, wobei bei höheren Verdichtungsgraden das CMC 2PA die geringeren ω -Werte aufweist.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass alle getesteten NaCMCs mittlere e-Werte und niedrige ω -Werte aufweisen, wobei sowohl mit zunehmendem Polymerisationsgrad als auch mit zunehmendem Substitutionsgrad die Druckplastizität ansteigt. Damit kann ein Zusammenhang zwischen der chemischen Zusammensetzung der NaCMCs und den Tablettiereigenschaften gezeigt werden.

4.2.1.2 Tabletteneigenschaften

4.2.1.2.1 Elastische Rückdehnung

Wie schon die Analyse des Tablettierverhaltens in der Matrice ergeben hat, zeigen auch die Messungen der ER für alle NaCMCs eine ausgeprägte Elastizität (Abb. 44, Abb. 45). Die ER nimmt mit sinkendem Polymerisationsgrad und sinkendem Substitutionsgrad zu. Die Substituenten tragen offensichtlich zur Bindung innerhalb der Tablette bei. Diese Annahme wird gestützt durch die Tatsache, dass die beiden niedriger substituierten NaCMCs bei der Tablettierung noch über etwa gleich hohe ω -Werte aufwiesen. Die

höhere Elastizität zeigt sich erst nach dem Tablettiervorgang, so dass sich hier die interpartikuläre Bindungsstärke auf die ER auswirkt.

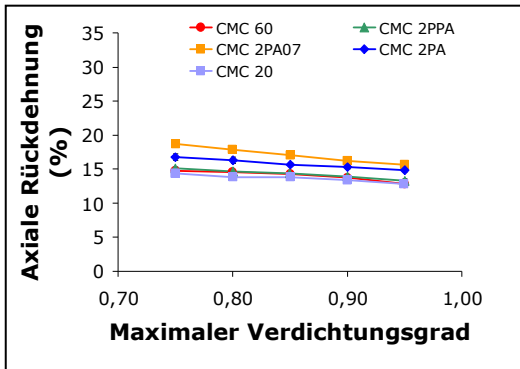


Abb. 44: Axiale Rückdehnung der NaCMC-Tabletten direkt nach Ausstoß (MW ± SD, n = 10)

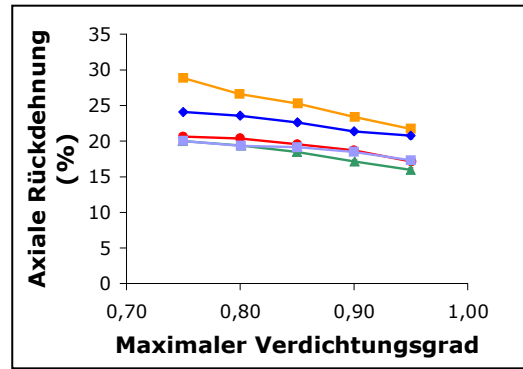


Abb. 45: Axiale Rückdehnung der NaCMC-Tabletten nach zehn Tagen (MW ± SD, n = 5)

4.2.1.2.2 Kompaktibilität

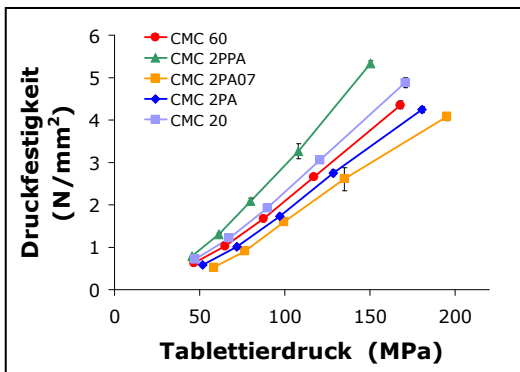


Abb. 46: Druckfestigkeit der NaCMC-Tabletten nach einem Tag Lagerung (MW ± SD, n = 5)

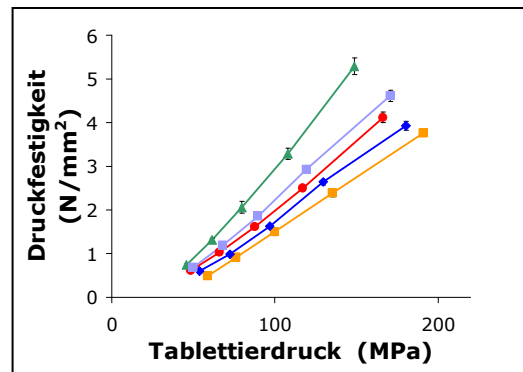


Abb. 47: Druckfestigkeit der NaCMC-Tabletten nach zehn Tagen Lagerung (MW ± SD, n = 5)

Alle Materialien weisen einen linearen Verlauf im Kompaktibilitätsplot auf (Abb. 46). Die Druckfestigkeit ändert sich nicht während zehntägiger Lagerung (Abb. 47). Das am wenigsten plastische Material (CMC 2PA07) ergibt die geringsten Druckfestigkeiten. Die plastischeren CMC 60PA07 und CMC 20PA07 ergeben festere Tabletten. Die Bruchkraft bei CMC 20PA07 liegt ein wenig höher als bei CMC 60PA07. Insgesamt

kann man für alle drei Substanzen – trotz der hohen Elastizität – mit Tablettierdrücken von 100...150 MPa gute Tablettenfestigkeiten erzielen.

Wie die Ergebnisse der Untersuchungen der Tablettiereigenschaften und Rückdehnungen nahe legen, zeigt CMC 2PPA12 die höchste Kompaktibilität. Aufgrund der geringeren Plastizität und höheren Elastizität sind die Bruchkräfte für CMC 2PA07 und CMC 2PA geringer, wobei das höher substituierte CMC 2PA geringfügig höhere Bruchkräfte erzielt.

4.2.1.3 Angleichung der Partikelgröße

Wie erwähnt, kann die geringere Partikelgröße von CMC 2PPA12 im Vergleich zu den beiden anderen niedrig polymerisierten NaCMCs die Interpretation der Ergebnisse erschweren. Deshalb wurden die Partikelgrößen dieser Substanz an die Partikelgrößenverteilungen der beiden anderen niedrig polymerisierten NaCMCs angeglichen. Von der dadurch entstandenen „NaCMC 2PPA mod.“ wurden anschließend die Tablettiereigenschaften bestimmt.

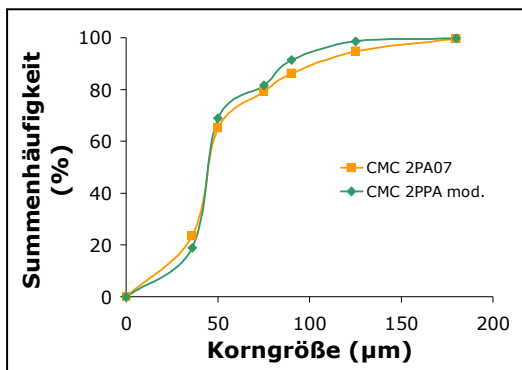


Abb. 48 Vergleich der modifizierten Partikelgrößenverteilung von CMC 2PPA12 mit CMC 2PA07

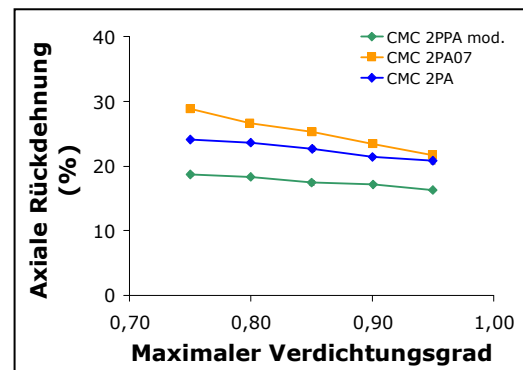


Abb. 49 ER nach zehn Tagen Lagerung (MW ± SD, n = 5)

Zunächst wurde jedoch überprüft, ob die Anpassung der Partikelgröße erfolgreich war. Wie Abb. 48 verdeutlicht, liegen die Durchgangssummen von CMC 2PA07 und der modifizierten Partikelgrößenverteilung von CMC 2PPA12 sehr dicht beieinander. Lediglich bei größeren Korngrößen gibt es leichte Unterschiede, da die Menge an CMC 2PPA12 nicht ausreichte, um genügend viele große Partikel zu gewinnen.

Durch die Modifikation der Partikelgrößenverteilung verstärkt sich zwar die schnelle elastische Dekompression bei den höheren Verdichtungsgraden, jedoch erhärtet sich die Tendenz aus den Versuchen mit CMC 2PPA12. Die Druckplastizität steigt mit zunehmendem Substitutionsgrad (Abb. 50). Die ER sinkt mit zunehmendem Substitutionsgrad (Abb. 49).

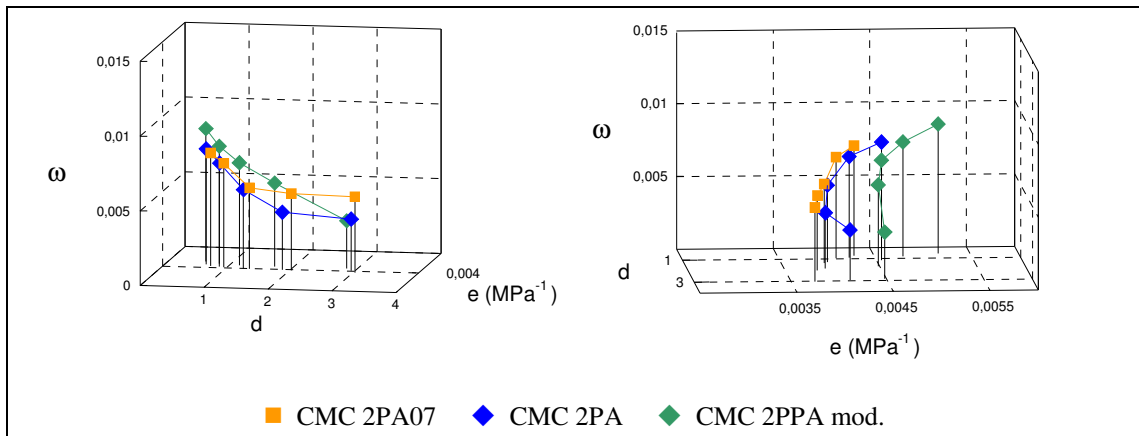


Abb. 50 3D-Parameter von CMC 2PPA12 in modifizierter Partikelgrößenverteilung im Vergleich mit den anderen niedrig polymerisierten NaCMCs (MW, n = 10)

4.2.1.4 Testung mit Pellets

4.2.1.4.1 Freisetzung

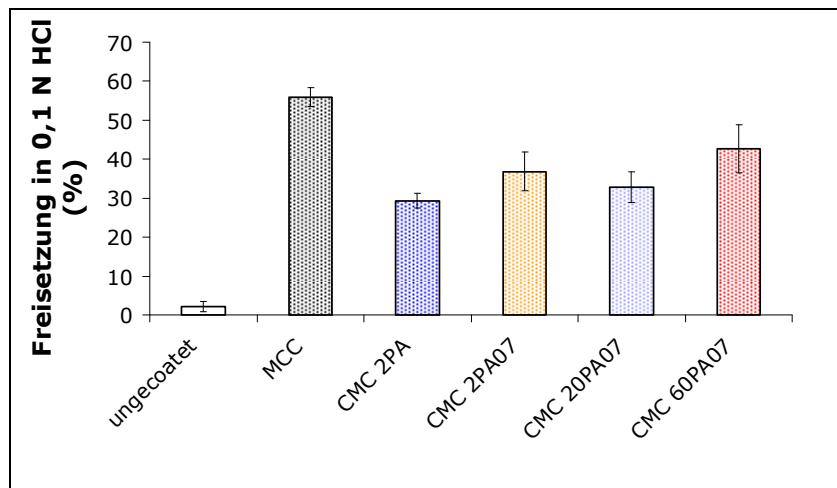


Abb. 51: Freisetungsverhalten von pelleshaltigen NaCMC-Tabletten im Vergleich mit MCC (MW ± SD, n = 5); VD 0,90

Aufgrund der hohen Plastizität und der kleinen Partikelgröße von CMC 2PPA12 und der damit zusammenhängenden schlechten Eignung für die Tablettierung von befilmten Pellets, wurden nur die anderen fünf NaCMCs mit Pellets getestet.

Die Freisetzung aus Pellets, die mit MCC tablettiert wurden, ist höher als die Freisetzung aus Pellets, die mit den elastischeren NaCMCs tablettiert wurden ($p < 0,001$) (Abb. 51). Der Unterschied zwischen nicht-tablettierten Pellets und den Tabletten zeigt, dass die Pellets mit allen Hilfsstoffen durch die Tablettierung beschädigt werden. Dies liegt am sehr spröden Filmüberzug der Pellets, der dadurch aber eine gute Diskriminierung für die Testung der Tablettierhilfsstoffe erlaubt.

Zwischen dem plastischen hochpolymerisierten CMC 60PA07 und dem weniger plastischen niedrig polymerisierten CMC 2PA gibt es einen relevanten und statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,05$). Hier zeigt sich, dass das plastischere Material die Pellets stärker beschädigt als die weniger plastische Substanz. Ansonsten gibt es innerhalb der NaCMCs keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Elektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen die Beschädigungen der Pellets in den Tabletten und bestätigen das Ergebnis der Freisetzungsuntersuchungen (s. Anhang).

4.2.2 Silizifizierte mikrokristalline Cellulose

4.2.2.1 Tablettierverhalten

Die Tablettiereigenschaften von SMCC im Vergleich zu MCC wurden in der Literatur bereits mehrfach untersucht (z.B. 96, 128). Im Vordergrund stand dabei meist die höhere Kompaktibilität von SMCC verglichen mit MCC. Die für die Schonende Tablettierung wichtigen elastischen Eigenschaften wurden nicht näher untersucht.

Abb. 52 zeigt die 3D-Parameter-Darstellungen von SMCC und MCC. SMCC weist einen stärkeren Abfall des ω -Wertes mit zunehmender Verdichtung auf als MCC. Zusätzlich zu den sinkenden e -Werten mit steigender Verdichtung zeigt dies, dass bei SMCC mehr Sprödebruch vorhanden ist als bei MCC. Auch die allgemein etwas geringere Druckplastizität bei SMCC weist darauf hin. Daher zeigt SMCC auch eine geringere Schmiermittelsensitivität als MCC (128).

Beide Substanzen besitzen im Vergleich mit den Natriumcarboxymethylcellulosen hohe ω -Werte, und somit eine geringe Elastizität. Für niedrige Verdichtungsgrade

ist die schnelle elastische Dekompression bei SMCC noch etwas geringer ausgeprägt als bei MCC.

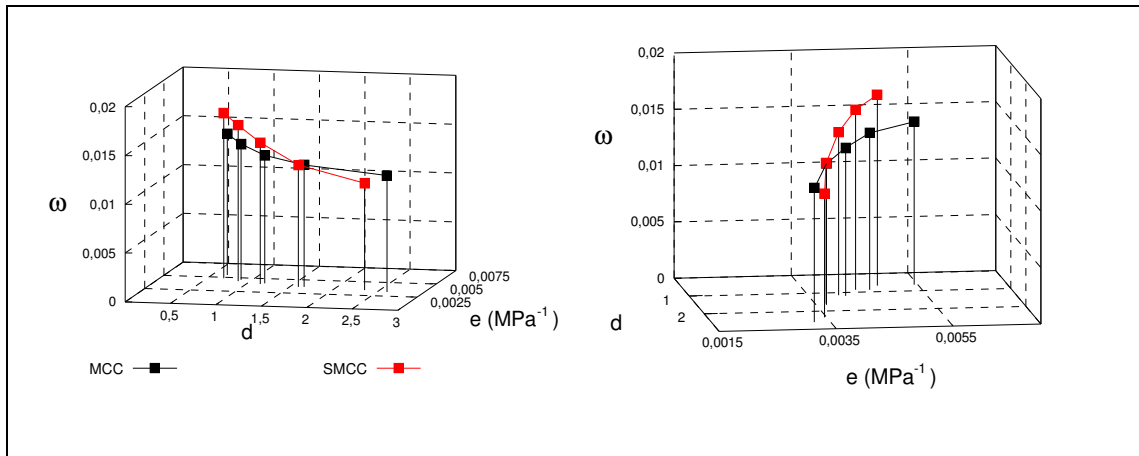


Abb. 52 3D-Parameter für SMCC und MCC bei unterschiedlichen Verdichtungsgraden aus zwei unterschiedlichen Perspektiven (MW, n = 10)

4.2.2.2 Tabletteneigenschaften

4.2.2.2.1 Elastische Rückdehnung

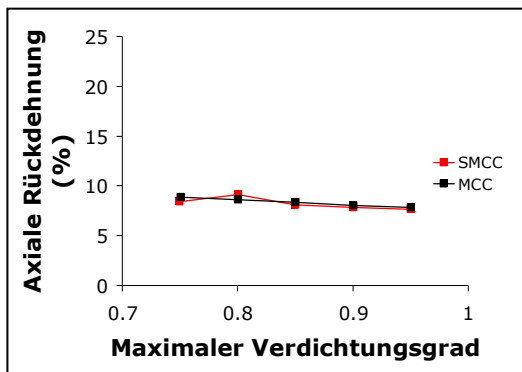


Abb. 53 Axiale Rückdehnung der Tabletten direkt nach Ausstoß (MW \pm SD, n = 10)

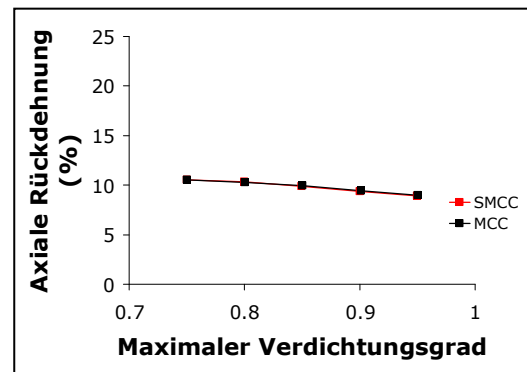


Abb. 54 Axiale Rückdehnung der Tabletten nach zehn Tagen Lagerung (MW \pm SD, n = 5)

Die Messung der Rückdehnung nach Ausstoß liefert ähnliche Ergebnisse wie die Auswertung des 3D-Parameter-Plots. Auch hier zeigen MCC- und SMCC-Tabletten im Vergleich zu anderen Substanzen eine geringe Elastizität.

4.2.2.2.2 Kompaktibilität

Beide Materialien formen schon bei geringen Tablettierdrücken feste Tabletten, wobei die Tabletten aus SMCC eine höhere Kompaktibilität besitzen als MCC-Tabletten (Abb. 55, Abb. 56). Obwohl MCC kleinere Partikel aufweist als SMCC und für MCC gezeigt wurde, dass kleinere Partikel Tabletten mit höheren Druckfestigkeiten ergeben (94), ist die Druckfestigkeit der SMCC-Tabletten für alle Verdichtungsgrade signifikant höher als die Druckfestigkeiten der MCC-Tabletten ($p < 0,001$). Die durch das angelagerte kolloidale Siliciumdioxid größere Oberfläche führt zu mehr Kontaktstellen und damit mehr Bindungsstellen (97). Bei SMCC liegen die Bruchkräfte bei einem Verdichtungsgrad von 0,95 über 500 N. Da der verwendete Druckfestigkeitstester nur Bruchkräfte bis maximal 500 N misst, konnte die Druckfestigkeit dieser Tabletten nicht bestimmt werden. Weder bei SMCC noch bei MCC hat die Lagerzeit einen Einfluss auf die Druckfestigkeit (Abb. 56). Bei beiden Substanzen kann für keinen Verdichtungsgrad ein Unterschied zwischen der Druckfestigkeit nach einem Tag und nach zehn Tagen Lagerung ermittelt werden.

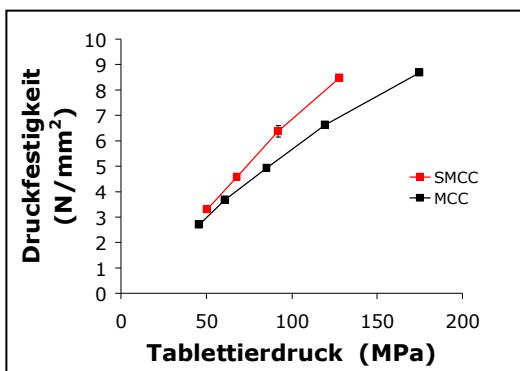


Abb. 55 Druckfestigkeit der Tabletten nach einem Tag Lagerung (MW \pm SD, n = 5)

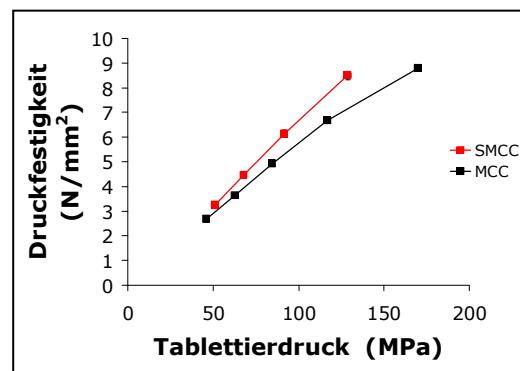


Abb. 56 Druckfestigkeit der Tabletten nach zehn Tagen Lagerung (MW \pm SD, n = 5)

4.2.2.3 Testung mit Pellets

Abb. 57 zeigt, dass die Freisetzung aus pelleshaltigen Tabletten, die mit SMCC tablettiert wurden, signifikant höher ist als die Freisetzung aus Tabletten aus MCC ($p < 0,05$). SMCC, das bei der Tablettierung höhere ω -Werte als MCC aufweist, schädigt bei der Tablettierung die magensaftresistenten Pellets in stärkerem Ausmaß als MCC.

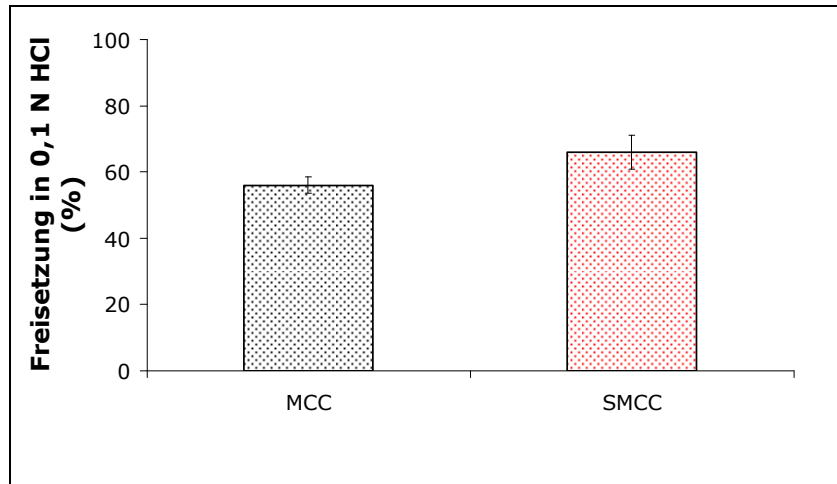


Abb. 57 Freisetzung von pelleshaltigen SMCC-Tabletten im Vergleich mit MCC (MW \pm SD, n = 5); VD 0,90

4.2.3 Alginat

4.2.3.1 Tablettierverhalten

Die 3D-Tablettierparameter der Alginat sind in Abb. 58 dargestellt. Ähnlich wie die NaCMCs weisen die Kaliumsalze mit steigendem Verdichtungsgrad eine Verringerung des ω -Wertes sowie des e-Wertes auf (vgl. 4.2.1.1). Dies weist auf ein gewisses Maß an Sprödebruch hin, wie es auch bei Dicalciumphosphat-Dihydrat auftritt (35). Der höhere Guluronat-Anteil bei KF 200 im Vergleich zu KF 200RBS führt zu einer geringeren elastischen Dekompression ($p < 0,001$) und höherer Druckplastizität ($p < 0,001$). Allerdings kann die Druckplastizität aller Alginat als niedrig bezeichnet werden. Dagegen ist die elastische Dekompression – vor allem bei den Natriumsalzen mit niedrigem Guluronat-Anteil – im Vergleich mit anderen Materialien – hoch. Analog zu den Kaliumsalzen ist auch bei den Natriumsalzen eine Abhängigkeit der Verformungseigenschaften vom Guluronat-Anteil erkennbar. Der hohe Anteil an Guluronat bei LF 200S führt zu einer hoch signifikant höheren Druckplastizität verglichen mit LF 200M ($p < 0,001$). Darüber hinaus ist bei LF 200S auch der ω -Wert für $\rho_{rel,max} < 0,95$ signifikant höher ($p < 0,001$), was für eine geringere Elastizität spricht.

Bei HF 120RBS und LF 240D hat ω bei $\rho_{rel,max} = 0,85$ ein Minimum. Außerdem treten bei diesen Substanzen bei Verdichtungen ab $\rho_{rel,max} = 0,90$ dunkle Verfärbungen an den oberen Kanten der Tabletten auf. In früheren Untersuchungen traten ähnliche

Verfärbungen bei der Tablettierung von Yam-Stärken auf (129). Mit Hilfe von Raman-spektroskopischen Untersuchungen konnten diese Verfärbungen auf Veränderungen in der tablettierten Substanz zurückgeführt werden. Ähnliches könnte auch für die beiden Alginat gelten, wengleich für diese Materialien eine Änderung in den Raman-Spektren nicht nachweisbar ist (Abb. 59, Abb. 60).

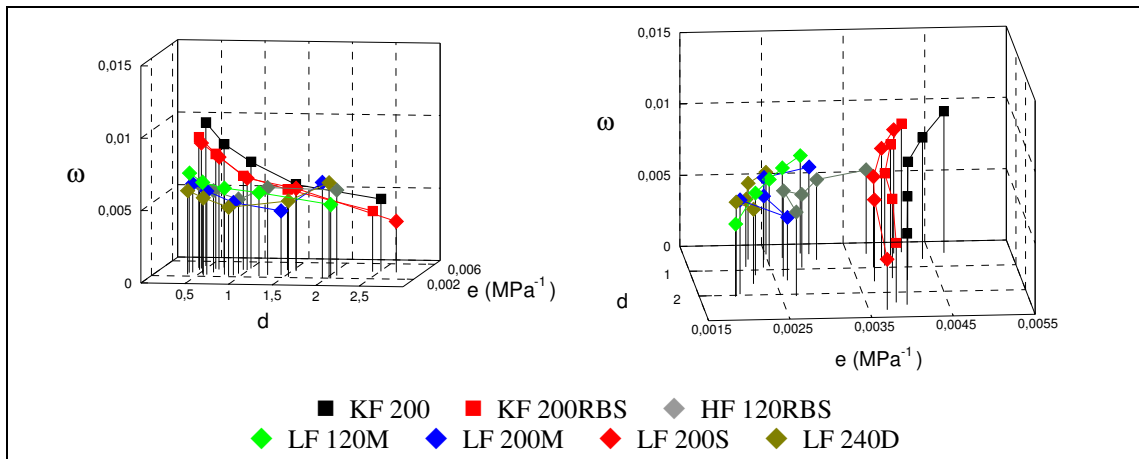


Abb. 58 3D-Tablettierparameter der getesteten Alginat (MW, n = 10)

Die unterschiedlichen Molekulargewichte beeinflussen das Tablettierverhalten nur in geringem Maße. Mit Ausnahme des höchsten Verdichtungsgrades weist LF 200M, das im Vergleich zu LF 120M ein höheres Molekulargewicht besitzt, niedrigere ω -Werte auf als LF 120M ($p < 0,001$).

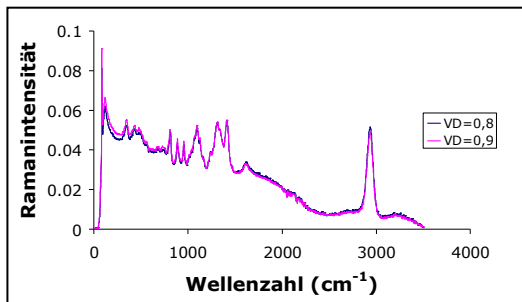


Abb. 59 Raman-Spektren von Tabletten aus HF 120 RBS unterschiedlicher Verdichtungsgrade

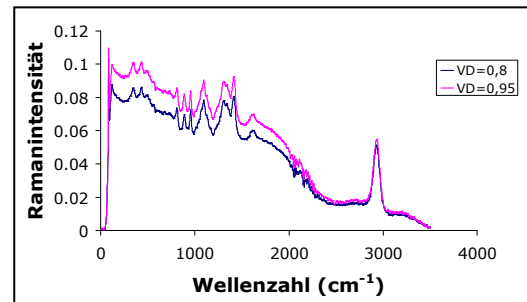


Abb. 60 Raman-Spektren von Tabletten aus LF 240 D unterschiedlicher Verdichtungsgrade

Zusammenfassend lässt sich erkennen, dass sich die Natriumalginat sehr elastisch verformen, wobei die Plastizität gering ist. Die Kaliumsalze sind weniger elastisch und

weisen in höherem Maße Sprödb Brüchigkeit auf. Verglichen mit Carrageenan und Chitosan verhalten sich die meisten Alginat elastischer (126, 130). Die hohe Elastizität der Alginat erklärt auch das in der Literatur beschriebene Problem des Laminierens (131).

4.2.3.2 Tabletteneigenschaften

4.2.3.2.1 Elastische Rückdehnung

Abb. 61 zeigt die elastische Rückdehnung der Tabletten nach einem Tag Lagerung. Die Rückdehnung erhöht sich danach kaum noch, so dass die ER nach zehn Tagen gleichwertig ist (Abb. 62). Tabletten aus Kaliumalginat weisen die höchste viskoelastische Rückdehnung auf. Mit Ausnahme des höchsten Verdichtungsgrades dehnen sich die Kaliumalginat-Tabletten mit dem geringeren Guluronat-Anteil weiter zurück als die Tabletten mit höherem Guluronat-Anteil. Analog dazu zeigen auch Tabletten aus Natriumalginat mit hohem Guluronat-Anteil (LF 200S) eine geringere Rückdehnung nach Lagerung verglichen mit den anderen Tabletten aus Natriumalginaten. Mit Ausnahme von HF 120RBS, das ein höheres Molekulargewicht besitzt als die anderen Natriumalginat, weisen alle Natriumalginat-Tabletten eine geringere ER auf als LF 200S.

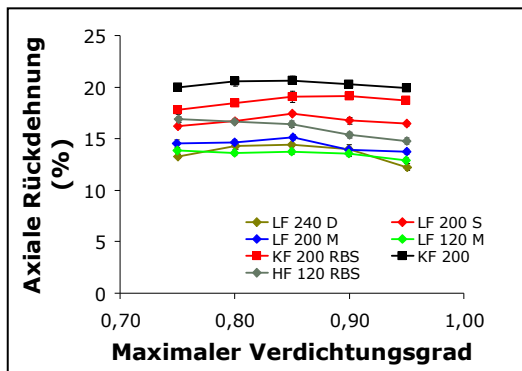


Abb. 61 Axiale Rückdehnung der Alginat-Tabletten nach einem Tag Lagerung (MW ± SD, n = 10)

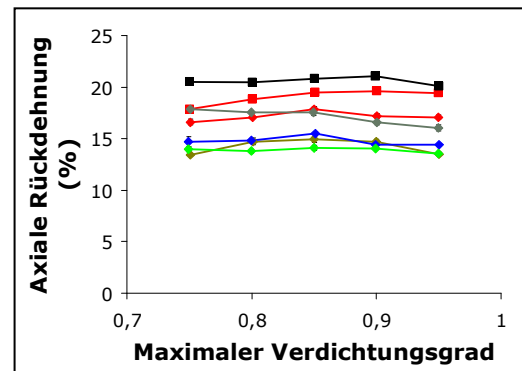


Abb. 62 Axiale Rückdehnung der Alginat-Tabletten nach zehn Tagen Lagerung (MW ± SD, n = 5)

Der Guluronat-Anteil beeinflusst also nicht nur das Verhalten des Pulvers während der Tablettierung, sondern auch die Tabletteneigenschaften nach der Tablettierung. Darüber hinaus beeinflusst offensichtlich auch das assoziierte Kation das Tablettierverhalten der

Alginat. Tabletten aus Kaliumalginat dehnen sich nach Lagerung stärker zurück als Natriumalginat-Tabletten.

4.2.3.2.2 Kompaktibilität

Die Kompaktibilität der Alginat-Tabletten zeigen Abb. 63 und Abb. 64. Die plastischeren Alginat bilden im Allgemeinen festere Tabletten. Eine Ausnahme bildet LF 200M. Obwohl die Druckplastizität relativ niedrig ist, weisen die Tabletten eine hohe Druckfestigkeit auf.

Im Vergleich mit Carrageenan und Chitosan ist die Kompaktibilität der Alginate geringer (126, 130). Die ER entspricht in etwa der von Chitosan, ist aber geringer als bei den Carrageenanen.

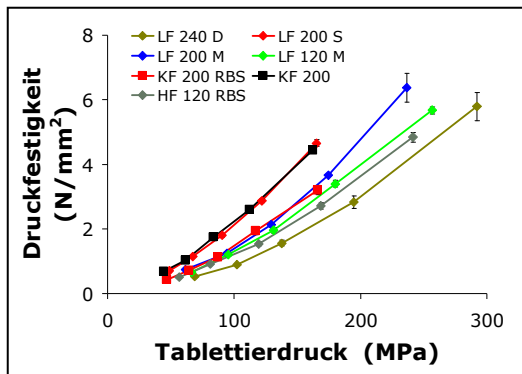


Abb. 63 Druckfestigkeit der Alginat-Tabletten nach einem Tag Lagerung (MW \pm SD, n = 5)

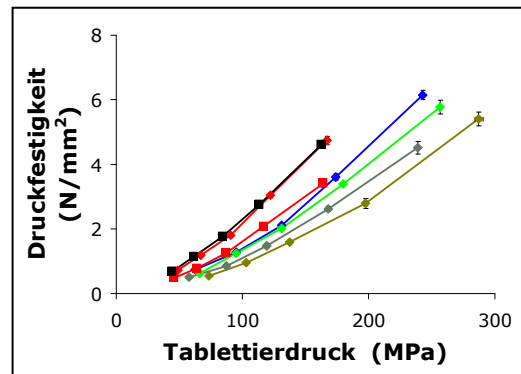


Abb. 64 Druckfestigkeit der Alginat-Tabletten nach zehn Tagen Lagerung (MW \pm SD, n = 5)

4.2.3.3 Testung mit Pellets

4.2.3.3.1 Freisetzung

Abb. 65 zeigt die Freisetzung aus den pellethaltigen Tabletten. Die hohe Elastizität und geringe Plastizität führt auch bei den Alginaten zu einer signifikant geringeren Freisetzung im Vergleich zu MCC 101 ($p < 0,01$). Auch innerhalb der Gruppe der Alginate führen die elastischeren Materialien zu einer geringeren Zerstörung der Pellets als die plastischeren Substanzen. So weisen LF 240D und LF 200M die geringste Freisetzung und damit das höchste Potenzial für die Schonende Tablettierung auf. LF 200S, das im Vergleich mit den anderen Natriumalginaten eine höhere ER aufweist, zeigt in diesem Ver-

gleich eine höhere Freisetzung ($p < 0,01$). Die höhere ER wirkt sich hier nicht positiv auf die Schonende Tablettierung aus. Vielmehr trägt die im Vergleich mit den anderen Natriumalginaten höhere Plastizität und geringere schnelle Dekompression zur höheren Zerstörung der Pellets bei. Die elastische Rückdehnung nach der Tablettierung kann die geringere Elastizität während der Tablettierung nicht kompensieren. Die Freisetzung aus Tabletten mit Kaliumalginaten als Matrix liegt im selben Bereich wie die Freisetzung aus Tabletten mit LF 200S, wobei auch die Tablettierparameter der Kaliumalginatene von LF 200S ähneln.

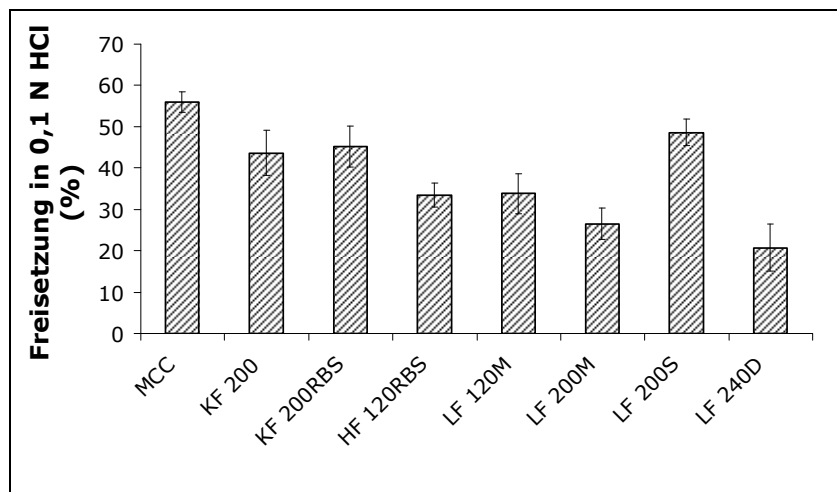


Abb. 65 Freisetzung pellethaltiger Alginat-Tabletten im Vergleich mit MCC (MW \pm SD, n = 5); VD 0,90

4.2.4 Gellane

4.2.4.1 Tablettierverhalten

Alle Gellane zeigen ein ähnliches Verformungsverhalten (Abb. 66). Die e - und ω -Werte sind hoch, was für hohe Plastizität und geringe Elastizität spricht. Das acylierte Gellan zeigt insbesondere bei niedrigen Verdichtungsgraden etwas höhere ω -Werte als das deacylierte Gellan. Der geringere Substitutions- und Polymerisationsgrad beim deacylierten Gellan bewirkt eine stärkere schnelle elastische Entspannung. Auch die Druckplastizität ist beim deacylierten Gellan etwas geringer. Die unterschiedliche Partikelgröße von Gellan F und Gellan a wirkt sich hingegen nicht auf die schnelle elastische Dekompression aus.

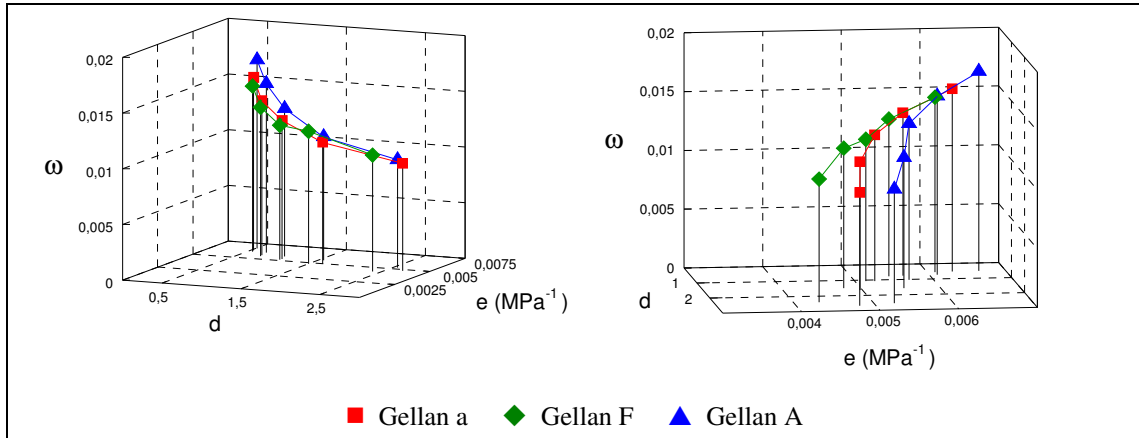


Abb. 66 3D-Parameter-Darstellung der Gellane (MW, n = 10)

4.2.4.2 Tabletteneigenschaften

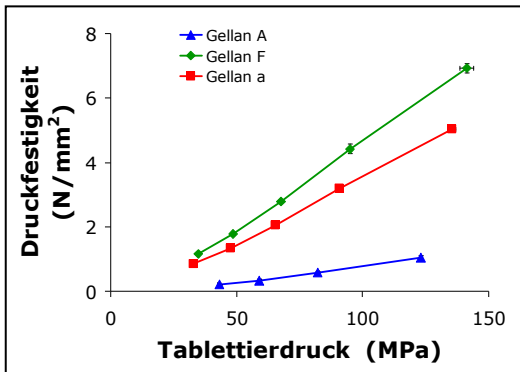


Abb. 67 Druckfestigkeit der Gellan-Tabletten nach einem Tag Lagerung (MW \pm SD, n = 5)

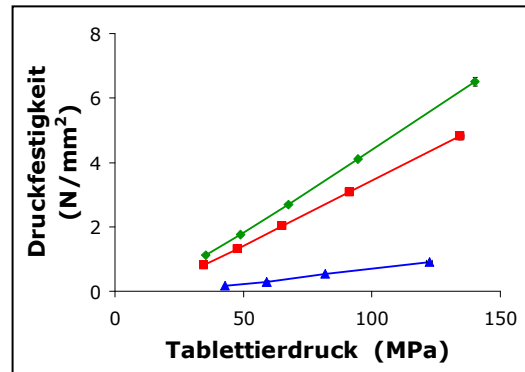


Abb. 68 Druckfestigkeit der Gellan-Tabletten nach zehn Tagen Lagerung (MW \pm SD, n = 5)

Die Kompaktibilität des acylierten Gellans (Gellan A) ist deutlich geringer als die Kompaktibilität der deacylierten Substanzen (Abb. 67, Abb. 68). Obwohl die Tabletteneigenschaften der Substanzen ähnlich sind, resultieren aus der unterschiedlichen Substitution andere Tabletteneigenschaften. Die interpartikuläre Bindung ist verringert durch die höhere Anzahl der Substituenten. Auch der niedrigere Wassergehalt (vgl. 4.1.4.2) von Gellan A kann die Festigkeit der Tabletten verringern. Durch die verringerte Bindung der Partikel kommt es zu einer starken Rückdehnung der Tabletten beim acylierten Gellan (Abb. 69).

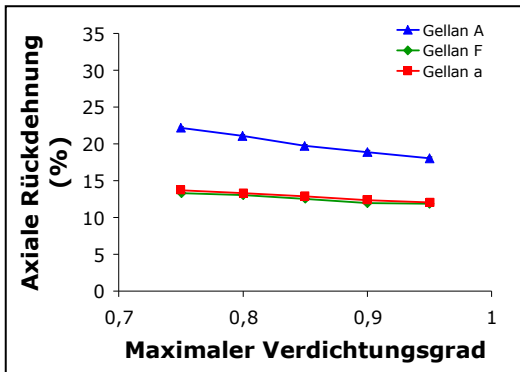


Abb. 69 Elastische Rückdehnung der Gellan-Tabletten direkt nach Ausstoß (MW ± SD, n = 10)

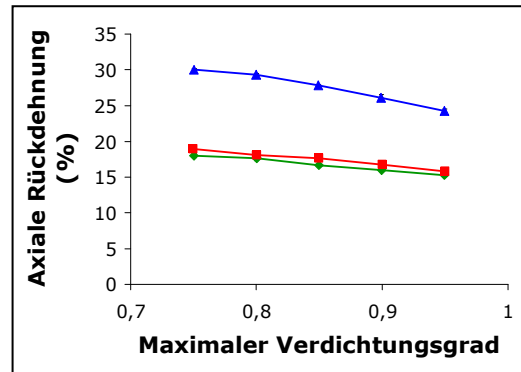


Abb. 70 Elastische Rückdehnung der Gellan-Tabletten nach zehn Tagen (MW ± SD, n = 5)

Die Partikelgröße wirkt sich hingegen kaum auf die elastische Rückdehnung der Tabletten aus. Dagegen ist die Druckfestigkeit der Tabletten aus dem feineren Gellan (Gellan F) höher als die der Tabletten aus dem etwas grobkörnigeren (Gellan a). Über die höhere Oberfläche der kleineren Partikel können verstärkt interpartikuläre Bindungen ausgebildet werden.

4.2.4.3 Testung mit Pellets

Abb. 71 zeigt, dass die Freisetzung aus den magensaftresistent befilmten Pellets, die mit Gellan a und Gellan A tablettiert wurden, signifikant höher ist als bei MCC ($p < 0,001$) und Gellan F ($p < 0,001$). Die Reihenfolge bei der Freisetzung entspricht der Reihenfolge der e - und ω -Werte. Gellan F, das die niedrigsten e - und ω -Werte aufweist, zerstört die Pellets in geringerem Ausmaß als Gellan a, erkennbar an der geringeren Freisetzung der pellehaltigen Tabletten in 0,1 N HCl. Das deacylierte Gellan a wiederum weist geringere e - und ω -Werte auf als Gellan A und verursacht ebenfalls eine geringergradige Zerstörung der Pellets. Insgesamt scheint das Potential der Gellane für die Schonende Tablettierung allerdings gering zu sein.

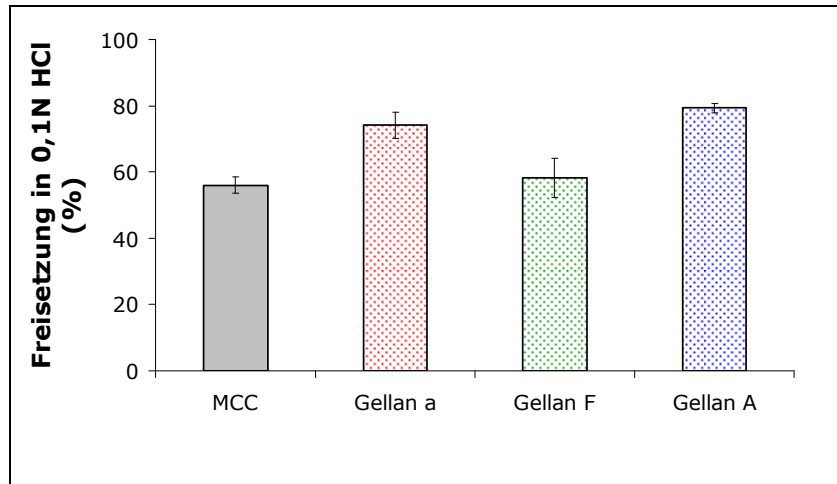


Abb. 71 Freisetzung aus pellethaltigen Gellan-Tabletten im Vergleich mit MCC (MW \pm SD, n = 5); VD 0,90

4.2.5 Zusammenfassung der Schonenden Tablettierung auf der Exzentertablettiermaschine

4.2.5.1 Charakterisierung des Tablettierverhaltens

4.2.5.1.1 Zusammenhang des Verformungsverhaltens mit chemischer Struktur

Es konnten neue elastische Materialien zur Tablettierung gefunden werden. Dabei zeigte sich bei NaCMC und den Alginaten, dass Polymere mit großen Substituenten Vorteile aufweisen.

Es zeigte sich aber auch, dass sich bei den NaCMCs ein zu hoher Substitutionsgrad negativ auf die Elastizität auswirkt. Ein Grund könnte die hohe Polarität des Substituenten und der Wassergehalt sein, der mit zunehmendem Substitutionsgrad ansteigt. Dies ermöglicht Wechselwirkungen zwischen den Polymerketten.

Auch die Gellane weisen große Substituenten auf. Allerdings ist deren Verformungsverhalten nicht vorwiegend elastisch. Ein stringenter Zusammenhang zwischen Substituenten und elastischer Verformung ist damit nicht gegeben. Die Gellane weisen im Unterschied zu den elastischen Alginaten und NaCMCs aber eine T_g auf, die oberhalb der Raumtemperatur liegt. Auf den Einfluss der T_g auf das Tablettierverhalten wurde in früheren Untersuchungen bereits hingewiesen (30). Die Tatsache, dass die Substanzen sich bei Raumtemperatur im gummielastischen Zustand befinden, trägt zur Elastizität bei. Dies kann durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt werden. Der Ein-

fluss der T_g auf das Verformungsverhalten ist damit größer als die Größe der Substituenten.

4.2.5.1.2 Elastische Rückdehnung und d-Wert

Bei niedrigen und mittleren Verdichtungsgraden besteht ein Zusammenhang zwischen Zeitplastizität und der elastischen Rückdehnung der Tabletten (Abb. 72). Je höher der d-Wert desto höher die elastische Rückdehnung. Bei sich schnell verformenden Substanzen treten zeitunabhängige Verformungsmechanismen wie die elastische Verformung stärker auf als bei Materialien, die sich langsamer verformen. Vor dem Hintergrund, dass beide Parameter mit unterschiedlichen Vorzeichen in die GP eingehen, ist zu erwarten, dass sie sich aufheben.

Eine Ausnahme bilden MCC, SMCC und Gellan A. Die beiden Cellulosen besitzen offenbar auch schon bei niedrigen und mittleren Verdichtungsgraden eine genügend hohe Kompaktibilität, um trotz der höheren d-Werte eine höhere axiale Rückdehnung zu verhindern. Bei dem Gellan verhält es sich umgekehrt.

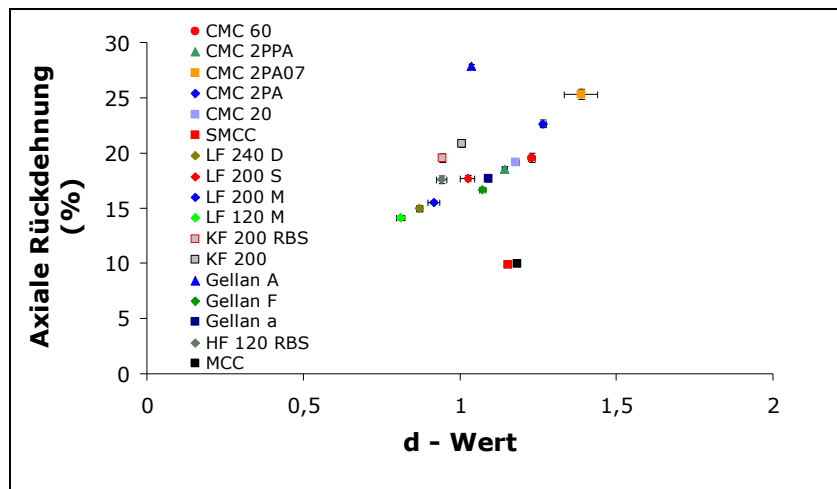


Abb. 72: Zusammenhang zwischen axialer Rückdehnung der Tabletten nach zehn Tagen Lagerung und d-Wert ($\rho_{\max}=0,85$)

4.2.5.2 Quantitative Beschreibung der Einflüsse von Tablettierparametern auf die Filmintegrität von magensaftresistent überzogenen Pellets

4.2.5.2.1 Einfluss des Tablettierdrucks

In vielen Untersuchungen wurden bei der Tablettierung von Pellets plastische Tablettierhilfsstoffe verwendet (z.B. 14, 19, 23). Ein Grund war, dass der aufzuwendende Tablettierdruck niedrig ist. In Abb. 73 ist für alle getesteten Tablettierhilfsstoffe der Zusammenhang zwischen Tablettierdruck und Freisetzung dargestellt. Da alle Tabletten auf die gleiche Verdichtung von $\rho_{rel,max} = 0,90$ hin tablettiert wurden, unterscheiden sich die Tablettierdrücke von Tablettierhilfsstoff zu Tablettierhilfsstoff. Dabei benötigte Gelan A mit 67 MPa den niedrigsten Druck und LF 240D mit 103 MPa den höchsten Druck.

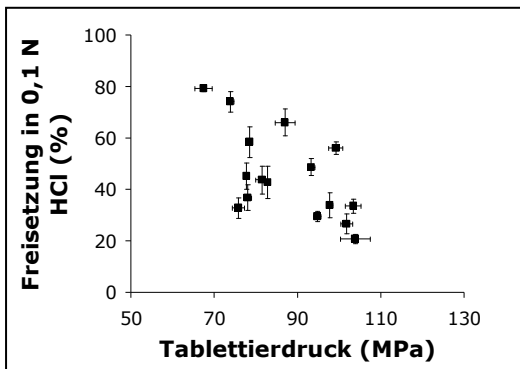


Abb. 73 Einfluss des Tablettierdrucks auf die Freisetzung der Pellets in 0,1 N HCl für alle getesteten Hilfsstoffe an der Exzentertablettiermaschine bei $\rho_{max} = 0,90$ (MW \pm SD, n = 5)

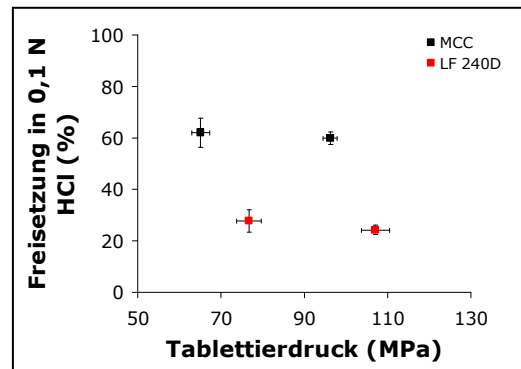


Abb. 74 Einfluss des Tablettierdrucks auf die Freisetzung der Pellets in 0,1 N HCl am Beispiel von MCC und LF 240D (MW \pm SD, n = 5)

Wie Abb. 73 zeigt, führt ein geringer Tablettierdruck jedoch nicht zu einer geringen Freisetzung und damit auch nicht zu einer geringeren Beschädigung der Pellets. Tendenziell steigt die Freisetzung sogar mit geringerem Tablettierdruck. Dass es sich hierbei nicht um einen Effekt des Tablettierdrucks handelt, zeigt Abb. 74. Am Beispiel von MCC und LF 240D ist dabei zu erkennen, dass der Tablettierdruck im oben beschriebenen Druckbereich keine Auswirkung auf die Freisetzung und damit den Grad der Zerstörung des Filmüberzugs der Pellets hat. Sowohl das plastische MCC als auch das elastische Alginat LF 240D zeigen bei hohem Tablettierdruck die gleiche Freisetzung wie

bei niedrigem Tablettierdruck. Unterschiede im Freisetzungsverhalten bei Verwendung verschiedener Tablettierhilfsstoffe sind also nicht auf den Tablettierdruck zurückzuführen. Bei der Betrachtung der Ergebnisse ist es nahe liegend, Unterschiede auf das Tablettierverhalten zurückzuführen.

4.2.5.2.2 Einfluss der plastischen Verformbarkeit

Wie in 4.2.5.2.1 erwähnt, sind in früheren Untersuchungen häufig plastische Tablettierhilfsstoffe für die Tablettierung von befilmten Pellets verwendet worden. Neben dem geringen Tablettierdruck wurde angeführt, dass der Hilfsstoff die Pellets umfließen und so eine Art Einbettung der Pellets erfolgen kann, wenn der Fließdruck des Hilfsstoffes unterhalb des Fließdrucks der Pellets liegt. Vor allem MCC wurde ein positiver Einfluss auf die Unversehrtheit des Pelletüberzugs attestiert.

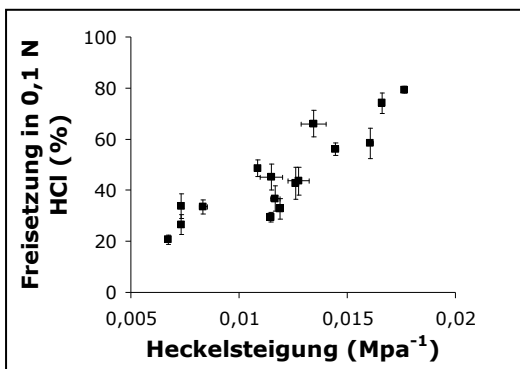


Abb. 75 Einfluss der Heckelsteigung auf die Freisetzung der Pellets in 0,1 N HCl für alle getesteten Hilfsstoffe an der Exzentertablettiermaschine bei $\rho_{\max} = 0,90$ (MW \pm SD, n = 5)

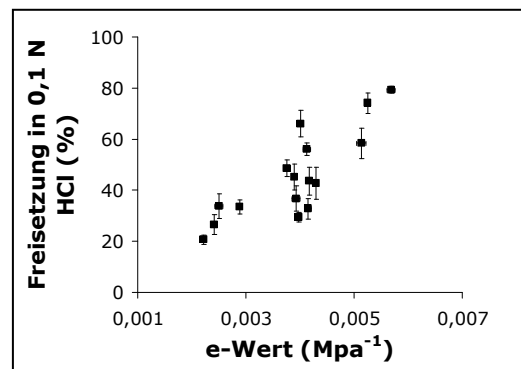


Abb. 76 Einfluss der Druckplastizität auf die Freisetzung der Pellets in 0,1 N HCl für alle getesteten Hilfsstoffe an der Exzentertablettiermaschine bei $\rho_{\max} = 0,90$ (MW \pm SD, n = 5)

Als Maß für die plastische Verformbarkeit kann die Heckelsteigung dienen. Abb. 75 zeigt den Zusammenhang zwischen Freisetzung und der Heckelsteigung nach der at-pressure-Methode aller getesteter Tablettierhilfsstoffe. Tendenziell steigt mit zunehmender Heckelsteigung die Freisetzung aus den magensaftresistenten Pellets. Das heißt, dass eine höhere Plastizität der Hilfsstoffe tendenziell eine größere Beschädigung der Pellets bewirkt. Dies steht im Widerspruch zu den oben angeführten Überlegungen. Allerdings lässt sich die Freisetzung nicht präzise mit der Heckelsteigung der Tablettierhilfsstoffe beschreiben. So zeigt zum Beispiel CMC 2PA mit einer Heckelsteigung

von $0,011 \text{ MPa}^{-1}$ eine Freisetzung von 29 %. LF 200S, das ebenfalls eine Heckelsteigung von $0,011 \text{ MPa}^{-1}$ besitzt, weist dagegen eine Freisetzung von 49 % auf.

Die Druckplastizität beschreibt den Zusammenhang zwischen Freisetzung und Verformungsverhalten in ähnlicher Weise wie die Heckelsteigung (Abb. 76). Mit beiden Parametern kann kein präziser Zusammenhang mit der Beschädigung von befilmten Pellets hergestellt werden.

4.2.5.2.3 Gesamtplastizität als Vorhersageparameter

In einer früheren Arbeit konnte ein Zusammenhang zwischen der Gesamtplastizität (GP) und dem Zerstörungsgrad der Pellets hergestellt werden (30). Eine höhere GP führte zu einer stärkeren Beschädigung der Pellets.

Abb. 77 zeigt die GP der in der vorliegenden Arbeit getesteten Hilfsstoffe. Der Berechnung der GP wurden die Werte der Verdichtungsgrade 0,85 zu Grunde gelegt. Die Pellet-Mischungen wurden zwar auf einen Verdichtungsgrad von 0,90 tablettiert, der Verdichtungsgrad bezieht sich dabei jedoch auf die scheinbare Dichte der Mischung. Geht man allerdings davon aus, dass die Pellets nur minimal verdichtet werden (9), ergibt sich für die Verdichtung der Matrix in diesem Fall ein Wert von ca. 0,84. Die Tablettierdaten, die bei einem VD von 0,85 gewonnen wurden, können damit in guter Näherung für die Berechnung der GP Anwendung finden.

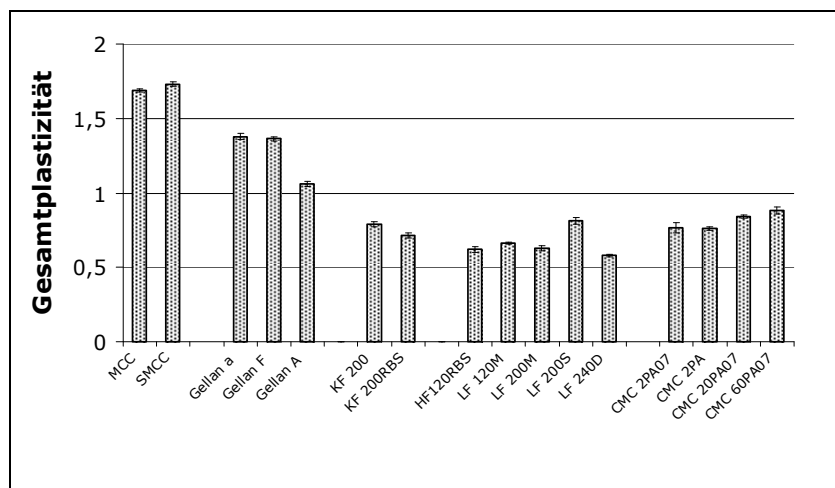


Abb. 77 Gesamtplastizität der getesteten Tablettierhilfsstoffe berechnet auf Basis der Tablettierparameter bei $\rho_{\text{rel, max}} = 0,85$ (MW \pm SD, n = 5)

MCC und SMCC weisen die höchsten Werte bei der GP auf. Die Gellane, die die Pellets stärker zerstören, besitzen eine signifikant geringere GP ($p < 0,001$). Insbesondere Gellan A, das von allen Substanzen die höchste Freisetzung zeigte (vgl. 4.2.4.3), weist im Vergleich mit den mikrokristallinen Cellulosen und den anderen Gellanen eine niedrigere GP auf. Dies ist zu einem wesentlichen Teil auf die hohe elastische Rückdehnung durch die geringe Bindefähigkeit der Substanz zurückzuführen. Die ER geht mit negativem Vorzeichen in die Berechnung der GP ein und senkt diese somit (vgl. Gl. 3). Auf den Zerstörungsgrad der Pellets wirkt sich die ER allerdings nicht aus (Abb. 78). Aber nicht nur bei den Gellanen, sondern auch bei SMCC und MCC, die ebenfalls eine $GP > 1,0$ aufweisen, eignet sich die GP hier nicht zur Vorhersage der Freisetzung (Abb. 79).

Verzichtet man auf die Einbeziehung der ER in das Vorhersagemodell, so erhält man ein Modell, das mit den zwei Parametern d und e die plastischen Eigenschaften einer Substanz beschreibt. Die elastischen Eigenschaften sind allerdings nur mit einem Parameter (ω) repräsentiert. Hinzu kommt, dass auch ein solches Modell den Zusammenhang mit der Freisetzung nur unzureichend beschreiben kann (Abb. 80). Bei Betrachtung der einzelnen Parameter erkennt man, dass der d -Wert keinen Zusammenhang mit der Freisetzung aufweist (Abb. 81). Somit ist auch dieser Parameter nicht dienlich, die Eignung für die Schonende Tablettierung zu beschreiben.

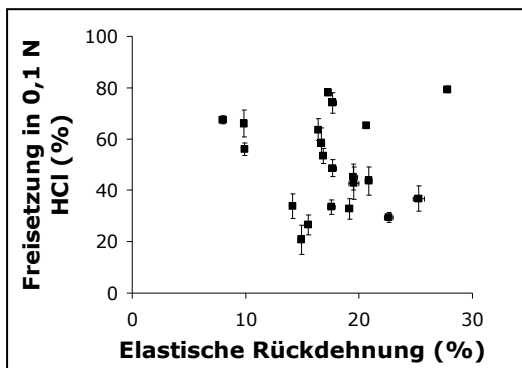


Abb. 78 Einfluss der ER auf die Freisetzung der Pellets in 0,1 N HCl für alle getesteten Hilfsstoffe an der Exzentertablettiermaschine bei $\rho_{\max} = 0,90$ (MW \pm SD, $n = 5$)

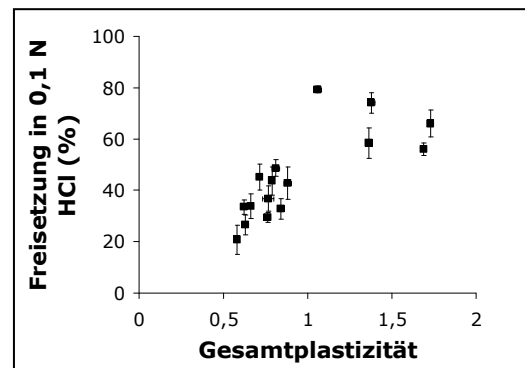


Abb. 79 Einfluss der Gesamtplastizität auf die Freisetzung der Pellets in 0,1 N HCl für alle getesteten Hilfsstoffe an der Exzentertablettiermaschine bei $\rho_{\max} = 0,90$ (MW \pm SD, $n = 5$)

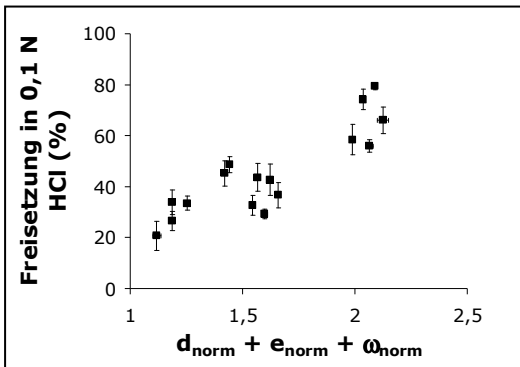


Abb. 80 Einfluss der Gesamtplastizität ohne normierte ER auf die Freisetzung der Pellets in 0,1 N HCl für alle getesteten Hilfsstoffe bei $\rho_{\max} = 0,90$ (MW \pm SD, n = 5)

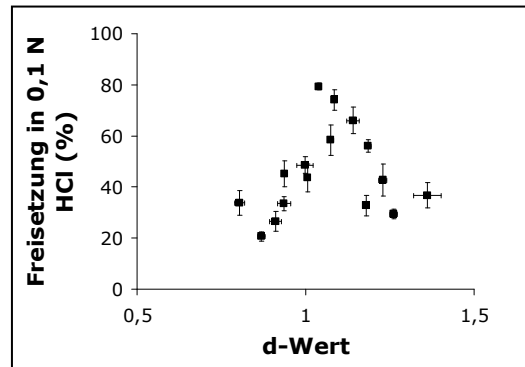


Abb. 81 Einfluss der Zeitplastizität auf die Freisetzung der Pellets in 0,1 N HCl für alle getesteten Hilfsstoffe bei $\rho_{\max} = 0,90$ (MW \pm SD, n = 5)

4.2.5.2.4 Einfluss der Elastizität

Wie frühere Untersuchungen schon nahe legen, war eine hohe Elastizität von Vorteil für die Schonende Tablettierung (18, 30). Zur Beschreibung der Elastizität eines Tablettierhilfsstoffs können verschiedene Parameter herangezogen werden.

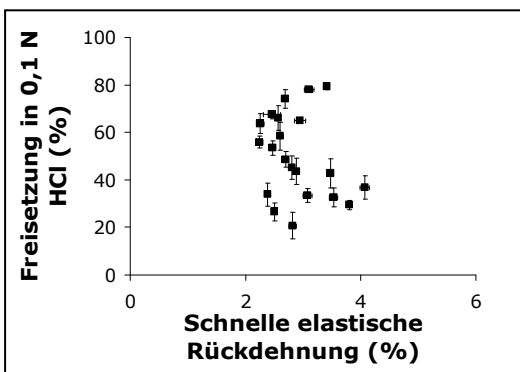


Abb. 82 Einfluss der SER auf die Freisetzung der Pellets in 0,1 N HCl für alle getesteten Hilfsstoffe an der Exzentertablettiermaschine bei $\rho_{\max} = 0,90$ (MW \pm SD, n = 5)

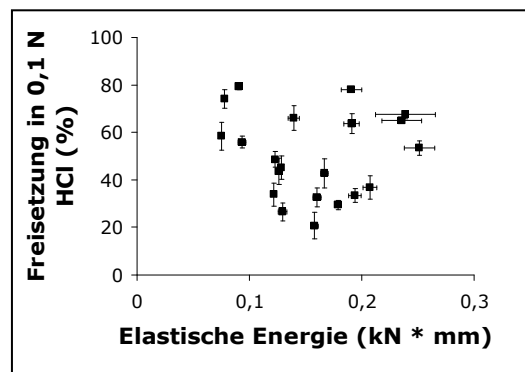


Abb. 83 Einfluss der elastischen Energie auf die Freisetzung der Pellets in 0,1 N HCl für alle Hilfsstoffe an der Exzentertablettiermaschine bei $\rho_{\max} = 0,90$ (MW \pm SD, n = 5)

Zum Beispiel kann die schnelle elastische Rückdehnung, die die axiale Rückdehnung der Tablette beim Abheben des Oberstempels beschreibt, als Maß für die Elastizität des Hilfsstoffes herangezogen werden. Mit diesem Parameter lässt sich jedoch kein Zu-

sammenhang mit der Beschädigung der Pellets herstellen (Abb. 82). Gleiches gilt für die Berechnung der elastischen Energie (Abb. 83).

Besser lässt sich die Beschädigung der Pellets über die schnelle elastische Dekompression (ω) beschreiben (Abb. 84). Wie Abb. 84 zeigt, steigt mit steigendem ω -Wert die Freisetzung. Da ein niedriger ω -Wert eine geringe Elastizität bedeutet, führt eine hohe Elastizität zu geringer Beschädigung der Pellets.

Die Berechnung der elastischen Energie oder die schnelle elastische Rückdehnung können die Freisetzung weniger gut beschreiben als ω , da die schnelle elastische Rückdehnung nur Informationen enthält, die bei einem Tablettiervorgang zeitlich nach ω ermittelt werden. Die Verformung der Pellets dürfte aber zum Zeitpunkt des Abhebens des Stempels von der Tablette bereits abgeschlossen sein. Bei der Betrachtung der elastischen Energie spielt die Kraft, mit der die Tablette gegen den Stempel drückt eine erhebliche Rolle. Für die Verformung der Pellets ist diese Kraft allerdings von untergeordneter Bedeutung.

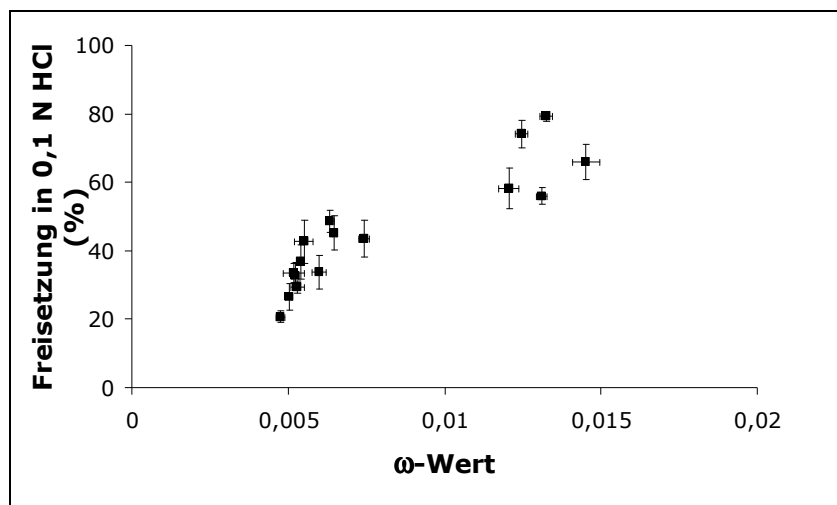


Abb. 84 Einfluss der schnellen elastischen Dekompression auf die Freisetzung der Pellets in 0,1 N HCl für alle getesteten Hilfsstoffe an der Exzentertablettiermaschine bei $\rho_{\max} = 0,90$ (MW \pm SD, n = 5)

4.2.5.2.5 Einfluss von e - und ω -Wert

Da sowohl der ω -Wert als auch der e -Wert einen Einfluss auf die Beschädigung der Pellets haben, ist es nahe liegend die GP auf diese beiden Parameter zu verkürzen. Verzichtet man bei Gl. 3 also auf den d -Wert und die ER, erhält man ein Modell, das einen line-

aren Zusammenhang mit der Freisetzung aufweist (Abb. 85). Somit lassen sich für das Modell, das mit Hilfe der Daten der Exzentertablettiermaschine gewonnen wurde, die Ergebnisse an der Exzentertablettiermaschine mit einer Standardabweichung von 5,5 % beschreiben.

Während die GP je zwei Parameter für die Elastizität und Plastizität enthält, ist es bei diesem Modell jeweils ein Parameter. Genau wie bei der GP erhöht sich der Wert mit steigender Plastizität und sinkender Elastizität. Abb. 85 zeigt, dass mit steigendem Wert die Freisetzung ansteigt. Damit ist eine hohe Elastizität bzw. geringe Druckplastizität der Tablettierhilfsstoffe für die Integrität der überzogenen Pellets vorteilhaft. Dadurch sind die Ergebnisse aus früheren Untersuchungen bestätigt (18, 30).

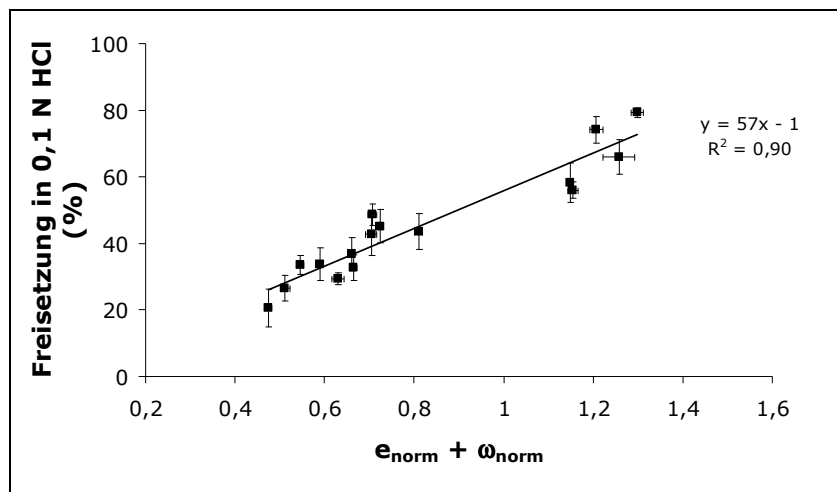


Abb. 85 Beschreibung der Abhängigkeit der Freisetzung mit normierten e - und ω -Werten

4.2.5.2.6 Fazit

Eine hohe Elastizität der Tablettierhilfsstoffe ist von Vorteil, da hier die mechanische Belastung, die auf das Tablettiergut wirkt, schnell wieder abgegeben wird und dadurch die Verformung der Pellets verhindert bzw. reduziert werden kann. Die Pellets bestehen zu einem erheblichen Teil aus der plastisch verformbaren MCC, damit sie extrudiert werden können. Da die Pellets ein gewisses Maß an Plastizität aufweisen und plastische Verformung ein zeitabhängiger Prozess ist, ist es von Bedeutung, wie lange die Druckbelastung auf die Pellets wirkt. Wird die Dauer der mechanischen Belastung reduziert, wie dies bei der Verwendung eines elastischen Tablettierhilfsstoffs der Fall ist, wird

auch die Verformung der Pellets und damit die Zerstörung des Filmüberzugs reduziert. Daher wirkt sich eine hohe elastische Verformbarkeit des Tablettierhilfsstoffs positiv aus. Dies erkennt man am Zusammenhang zwischen ω und der Freisetzung.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen weiterhin einen negativen Einfluss der Druckplastizität. Offensichtlich verformen sich die Pellets auch bei Verwendung von Tablettierhilfsstoffen, die eine hohe Plastizität zeigen und somit einen niedrigen Tablettierdruck für das Erreichen einer bestimmten Verdichtung benötigen.

Die Heckelsteigung erlaubt keine präzise Vorhersage der Eignung eines Hilfsstoffes für die Tablettierung von befilmten Pellets. Zwar gehen in die Heckelsteigung ebenfalls die plastische und die elastische Verformung ein, allerdings erhöht die Elastizität die gefundene Heckelsteigung (38), während die elastische Dekompression den Vorhersageparameter verringert.

Durch die Verwendung der beiden normierten Tablettierparameter e und ω aus dem 3D-Modell ist es möglich, den Zusammenhang zwischen Tablettierverhalten der Tablettierhilfsstoffe und dem Grad der Beschädigung von magensaftresistent überzogenen Pellets herzustellen. Damit eignen sich diese beiden Werte als Vorhersageparameter für die Tauglichkeit eines Tablettierhilfsstoffs zur Schonenden Tablettierung.

4.3 Schonende Tablettierung an der Rundlaufablettiermaschine

4.3.1 Substanzauswahl

Für die Exzentertablettiermaschine konnte das Konzept der Schonenden Tablettierung bestätigt werden. Natürlich ist es nun von Interesse, ob diese Ergebnisse auch auf eine Rundlaufablettiermaschine übertragen werden können. Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit der Rundlaufablettiermaschine (Pressima) konnten nicht alle Substanzen, die vorher auf der Exzentertablettiermaschine charakterisiert und getestet worden waren, auf der Pressima untersucht werden.

Mit MCC und Dicalciumphosphat-Dihydrat (DCPD) wurden sowohl ein plastischer als auch ein sprödebrüchiger Standardtablettierhilfsstoff gewählt. Außerdem wurde mit CMC 2PA ein elastisches Material gewählt, das durch hohe e -Werte an der Exzentertablettiermaschine ebenfalls eine relativ hohe plastische Verformbarkeit aufweist. Weitere zu untersuchende Hilfsstoffe waren die elastischen Natriumalginat LF 200M

und LF 240D, sowie das etwas plastischere Kaliumalginat KF 200RBS und das plastische Gellan a.

Diese Auswahl stellt eine große Bandbreite an unterschiedlichen Verformungscharakteristika dar, womit der Einfluss der Geschwindigkeit auf unterschiedliche Verformungsarten untersucht und eine entsprechende Modellierung mit dem 3D-Modell erfolgen kann. Außerdem kann überprüft werden, ob die elastischen Materialien auch bei der Schonenden Tablettierung an der Rundlaufablettiermaschine einen Vorteil gegenüber den plastisch verformbaren Hilfsstoffen aufweisen.

4.3.2 Analyse des Verformungsverhaltens

4.3.2.1 Vergleich der Stempelgeschwindigkeit

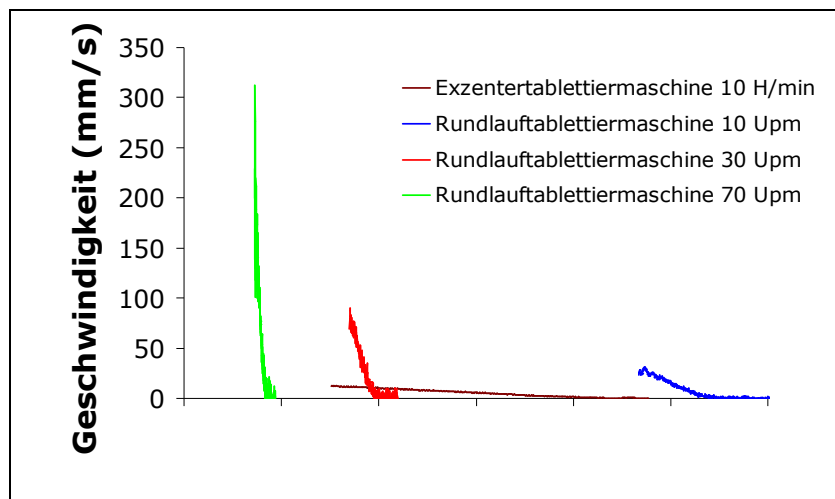


Abb. 86 Addierte Geschwindigkeiten von Ober- und Unterstempel bei Exzenter- und Rundlaufablettiermaschine; jeweils vom Beginn der Kompressionsphase bis zum Verdichtungsmaximum

Beim Vergleich der unterschiedlichen Geschwindigkeiten ist natürlich nicht nur die Umdrehungsgeschwindigkeit ein interessanter Parameter, sondern die tatsächliche Vertikalgeschwindigkeit der Stempel. Diese ist allerdings schwierig zu bestimmen, da sich konstruktionsbedingt sowohl an der Exzentertablettiermaschine als auch an der Rundlaufablettiermaschine die Geschwindigkeit während des Verdichtungsprozesses kontinuierlich ändert. Eine Möglichkeit ist es, die Geschwindigkeit am Eintauchpunkt zu bestimmen. Allerdings findet hier noch keine Verdichtung statt, so dass es sinnvoller ist,

den Geschwindigkeitsverlauf während der Kompression darzustellen. Abb. 86 zeigt die Vertikalgeschwindigkeit der Stempel und damit die Verdichtungsgeschwindigkeit bei unterschiedlichen Umdrehungsgeschwindigkeiten an der Rundlaufablettiermaschine im Vergleich zur Exzentertablettiermaschine.

4.3.2.2 Einfluss der Geschwindigkeit

Die Tabellen 10 bis 12 enthalten die 3D-Parameter, die bei der Analyse der Tablettierdaten auf der Pressima gewonnen wurden.

Tabelle 10 3D-Tablettierparameter an der Rundlaufablettiermaschine bei 10 Upm (MW \pm SD, n = 5)

		d	e (MPa ⁻¹)	ω
MCC	0,80	0,604 \pm 0,021	0,0107 \pm 0,0003	0,0149 \pm 0,0008
	0,85	0,728 \pm 0,019	0,0095 \pm 0,0002	0,0154 \pm 0,0010
	0,90	0,830 \pm 0,028	0,0085 \pm 0,0002	0,0165 \pm 0,0004
	0,95	0,672 \pm 0,075	0,0079 \pm 0,0002	0,0209 \pm 0,0008
Gellan	0,80	0,709 \pm 0,011	0,0142 \pm 0,0001	0,0061 \pm 0,0007
	0,85	0,902 \pm 0,017	0,0128 \pm 0,0003	0,0075 \pm 0,0010
	0,90	1,077 \pm 0,026	0,0119 \pm 0,0002	0,0103 \pm 0,0003
	0,95	1,381 \pm 0,026	0,0119 \pm 0,0004	0,0145 \pm 0,0007
KF 200RBS	0,80	0,649 \pm 0,023	0,0106 \pm 0,0002	0,0024 \pm 0,0010
	0,85	0,854 \pm 0,029	0,0101 \pm 0,0002	0,0046 \pm 0,0004
	0,90	1,121 \pm 0,034	0,0100 \pm 0,0002	0,0062 \pm 0,0007
	0,95	1,501 \pm 0,052	0,0104 \pm 0,0001	0,0086 \pm 0,0010
LF 200M	0,80	0,482 \pm 0,016	0,0072 \pm 0,0001	0,0055 \pm 0,0005
	0,85	0,675 \pm 0,024	0,0071 \pm 0,0001	0,0064 \pm 0,0006
	0,90	0,913 \pm 0,032	0,0074 \pm 0,0001	0,0081 \pm 0,0007
	0,95	1,269 \pm 0,086	0,0082 \pm 0,0003	0,0105 \pm 0,0013
LF 240D	0,80	0,482 \pm 0,009	0,0068 \pm 0,0001	0,0042 \pm 0,0004
	0,85	0,646 \pm 0,008	0,0067 \pm 0,0001	0,0054 \pm 0,0003
	0,90	0,806 \pm 0,022	0,0066 \pm 0,0001	0,0081 \pm 0,0004
	0,95	1,077 \pm 0,046	0,0071 \pm 0,0003	0,0101 \pm 0,0008
DCPD	0,80	0,024 \pm 0,009	0,0031 \pm 0,0002	0,0098 \pm 0,0004
	0,85	-0,019 \pm 0,012	0,0020 \pm 0,0001	0,0070 \pm 0,0002
	0,90	-0,193 \pm 0,019	0,0017 \pm 0,0000	0,0060 \pm 0,0003
	0,95	-	-	-
SMCC	0,80	0,595 \pm 0,018	0,0101 \pm 0,0001	0,0163 \pm 0,0008
	0,85	0,659 \pm 0,014	0,0086 \pm 0,0003	0,0176 \pm 0,0002
	0,90	0,748 \pm 0,032	0,0069 \pm 0,0004	0,0175 \pm 0,0006
	0,95	0,992 \pm 0,058	0,0057 \pm 0,0002	0,0159 \pm 0,0008
CMC 2PA	0,80	0,943 \pm 0,035	0,0104 \pm 0,0002	-0,0011 \pm 0,0012
	0,85	1,161 \pm 0,020	0,0102 \pm 0,0001	0,0020 \pm 0,0004
	0,90	1,333 \pm 0,048	0,0101 \pm 0,0001	0,0063 \pm 0,0006
	0,95	1,499 \pm 0,062	0,0103 \pm 0,0003	0,0118 \pm 0,0006

Tabelle 11 3D-Tablettierparameter an der Rundlauftablettiermaschine bei 30 Upm (MW ± SD, n = 5)

		d	e (MPa ⁻¹)	ω
MCC	0,80	0,582 ± 0,017	0,0096 ± 0,0003	0,0142 ± 0,0006
	0,85	0,660 ± 0,014	0,0087 ± 0,0002	0,0154 ± 0,0006
	0,90	0,701 ± 0,030	0,0079 ± 0,0001	0,0166 ± 0,0012
	0,95	0,333 ± 0,101	0,0069 ± 0,0002	0,0211 ± 0,0008
Gellan	0,80	0,728 ± 0,012	0,0130 ± 0,0002	0,0035 ± 0,0007
	0,85	0,894 ± 0,016	0,0120 ± 0,0001	0,0059 ± 0,0005
	0,90	1,164 ± 0,031	0,0115 ± 0,0002	0,0074 ± 0,0009
	0,95	1,477 ± 0,048	0,0118 ± 0,0001	0,0110 ± 0,0009
KF 200RBS	0,80	0,611 ± 0,010	0,0098 ± 0,0001	0,0029 ± 0,0004
	0,85	0,797 ± 0,020	0,0095 ± 0,0002	0,0043 ± 0,0005
	0,90	1,058 ± 0,036	0,0094 ± 0,0001	0,0056 ± 0,0006
	0,95	1,434 ± 0,038	0,0103 ± 0,0001	0,0085 ± 0,0006
LF 200M	0,80	0,481 ± 0,008	0,0070 ± 0,0001	0,0046 ± 0,0002
	0,85	0,678 ± 0,011	0,0070 ± 0,0001	0,0053 ± 0,0002
	0,90	0,895 ± 0,019	0,0073 ± 0,0001	0,0071 ± 0,0004
	0,95	1,167 ± 0,064	0,0081 ± 0,0002	0,0102 ± 0,0007
LF 240D	0,80	0,463 ± 0,009	0,0063 ± 0,0001	0,0039 ± 0,0004
	0,85	0,643 ± 0,021	0,0064 ± 0,0001	0,0049 ± 0,0003
	0,90	0,821 ± 0,009	0,0066 ± 0,0001	0,0071 ± 0,0002
	0,95	1,030 ± 0,036	0,0074 ± 0,0001	0,0100 ± 0,0006
DCPD	0,80	0,034 ± 0,013	0,0031 ± 0,0002	0,0096 ± 0,0003
	0,85	-0,056 ± 0,018	0,0021 ± 0,0001	0,0071 ± 0,0002
	0,90	-0,276 ± 0,028	0,0016 ± 0,0001	0,0068 ± 0,0003
	0,95	-	-	-
SMCC	0,80	0,578 ± 0,025	0,0092 ± 0,0001	0,0156 ± 0,0006
	0,85	0,628 ± 0,015	0,0082 ± 0,0001	0,0173 ± 0,0007
	0,90	0,677 ± 0,019	0,0071 ± 0,0002	0,0174 ± 0,0003
	0,95	0,529 ± 0,035	0,0057 ± 0,0002	0,0181 ± 0,0006
CMC 2PA	0,80	0,883 ± 0,033	0,0096 ± 0,0002	0,0001 ± 0,0008
	0,85	1,116 ± 0,012	0,0095 ± 0,0001	0,0021 ± 0,0004
	0,90	1,366 ± 0,022	0,0095 ± 0,0001	0,0046 ± 0,0003
	0,95	1,617 ± 0,039	0,0100 ± 0,0001	0,0090 ± 0,0005

Tabelle 12 3D-Tablettierparameter an der Rundlaufablettiermaschine bei 70 Upm (MW \pm SD, n = 5)

		d	e (MPa ⁻¹)	ω
MCC	0,80	0,593 \pm 0,006	0,0088 \pm 0,0002	0,0131 \pm 0,0004
	0,85	0,715 \pm 0,015	0,0082 \pm 0,0001	0,0133 \pm 0,0008
	0,90	0,787 \pm 0,030	0,0073 \pm 0,0003	0,0140 \pm 0,0007
	0,95	0,507 \pm 0,025	0,0069 \pm 0,0001	0,0167 \pm 0,0008
Gellan	0,80	0,672 \pm 0,016	0,0115 \pm 0,0001	0,0056 \pm 0,0007
	0,85	0,871 \pm 0,024	0,0104 \pm 0,0002	0,0060 \pm 0,0005
	0,90	1,115 \pm 0,028	0,0103 \pm 0,0001	0,0076 \pm 0,0007
	0,95	1,351 \pm 0,029	0,0107 \pm 0,0002	0,0105 \pm 0,0007
KF 200RBS	0,80	0,586 \pm 0,026	0,0086 \pm 0,0002	0,0028 \pm 0,0015
	0,85	0,771 \pm 0,030	0,0084 \pm 0,0002	0,0037 \pm 0,0010
	0,90	1,002 \pm 0,023	0,0085 \pm 0,0000	0,0061 \pm 0,0004
	0,95	1,193 \pm 0,094	0,0088 \pm 0,0002	0,0093 \pm 0,0013
LF 200M	0,8	0,469 \pm 0,013	0,0055 \pm 0,0001	0,0043 \pm 0,0004
	0,85	0,641 \pm 0,021	0,0057 \pm 0,0001	0,0047 \pm 0,0005
	0,90	0,840 \pm 0,018	0,0060 \pm 0,0001	0,0062 \pm 0,0003
	0,95	0,987 \pm 0,053	0,0066 \pm 0,0001	0,0090 \pm 0,0004
LF 240D	0,80	0,439 \pm 0,016	0,0053 \pm 0,0001	0,0039 \pm 0,0005
	0,85	0,596 \pm 0,021	0,0055 \pm 0,0001	0,0049 \pm 0,0004
	0,90	0,732 \pm 0,009	0,0056 \pm 0,0001	0,0068 \pm 0,0003
	0,95	0,915 \pm 0,051	0,0062 \pm 0,0003	0,0089 \pm 0,0006
DCPD	0,80	0,045 \pm 0,008	0,0026 \pm 0,0001	0,0074 \pm 0,0005
	0,85	-0,021 \pm 0,012	0,0020 \pm 0,0001	0,0064 \pm 0,0001
	0,90	-0,292 \pm 0,034	0,0012 \pm 0,0001	0,0066 \pm 0,0001
	0,95	-	-	-
SMCC	0,80	0,535 \pm 0,020	0,0088 \pm 0,0002	0,0141 \pm 0,0009
	0,85	0,544 \pm 0,009	0,0074 \pm 0,0002	0,0156 \pm 0,0002
	0,90	0,486 \pm 0,029	0,0060 \pm 0,0003	0,0156 \pm 0,0003
	0,95	0,279 \pm 0,099	0,0053 \pm 0,0003	0,0189 \pm 0,0010
CMC 2PA	0,80	0,879 \pm 0,016	0,0086 \pm 0,0001	-0,0005 \pm 0,0006
	0,85	1,110 \pm 0,018	0,0087 \pm 0,0001	0,0013 \pm 0,0004
	0,90	1,296 \pm 0,038	0,0087 \pm 0,0002	0,0049 \pm 0,0005
	0,95	1,375 \pm 0,057	0,0088 \pm 0,0003	0,0107 \pm 0,0008

Die geringen Standardabweichungen der Daten zeigen, dass unter vergleichbaren Bedingungen vergleichbare Ergebnisse reproduzierbar erhalten werden. Weiterhin können unterschiedliche Bedingungen differenziert werden. Damit kann das 3D-Modell auch auf der Pressima zur Charakterisierung der Tablettierhilfsstoffe eingesetzt werden. Die Anwendbarkeit wurde vorher bereits auf Tablettier-Simulatoren und einer Kilian T100 gezeigt (30, 132).

4.3.2.3 Standardhilfsstoffe

Abweichend von den anderen Hilfsstoffen konnte DCPD nur bis zu einem maximalen Verdichtungsgrad von 0,90 tablettiert werden, da bei höherer Verdichtung eine Presskraft erforderlich wäre, die über den für die Korrekturfunktion für die Wegmessung kalibrierten Bereich hinaus geht.

Erwartungsgemäß zeigt sich bei dem sprödebrüchigen DCPD kein Einfluss der Tablettiergeschwindigkeit auf die 3D-Parameter (Abb. 87). Sprödebruch ist kein zeitabhängiges Verformungsverhalten. Ein Material, das also bei geringen Geschwindigkeiten bereits sehr spröde ist, wird sein Verformungsverhalten bei höheren Geschwindigkeiten nur in geringem Ausmaß verändern. Aufgrund der Sprödebrüchigkeit zeigt DCPD auch geringe e - und d -Werte. Beim MCC sinkt der e -Wert mit steigender Geschwindigkeit. MCC zeigt ein vorwiegend plastisches Verformungsverhalten. Dieses ist zeitabhängig, wobei die plastischen Eigenschaften mit steigender Geschwindigkeit zugunsten von Sprödebruch und elastischer Verformung abnehmen. Daher sinkt auch ω mit steigender Geschwindigkeit. Ähnliches gilt für SMCC, allerdings in etwas abgeschwächter Form, da es einen höheren Anteil an Sprödebruch aufweist als MCC, was man auch an den insgesamt niedrigeren e -Werten bei SMCC im Vergleich zu MCC erkennen kann.

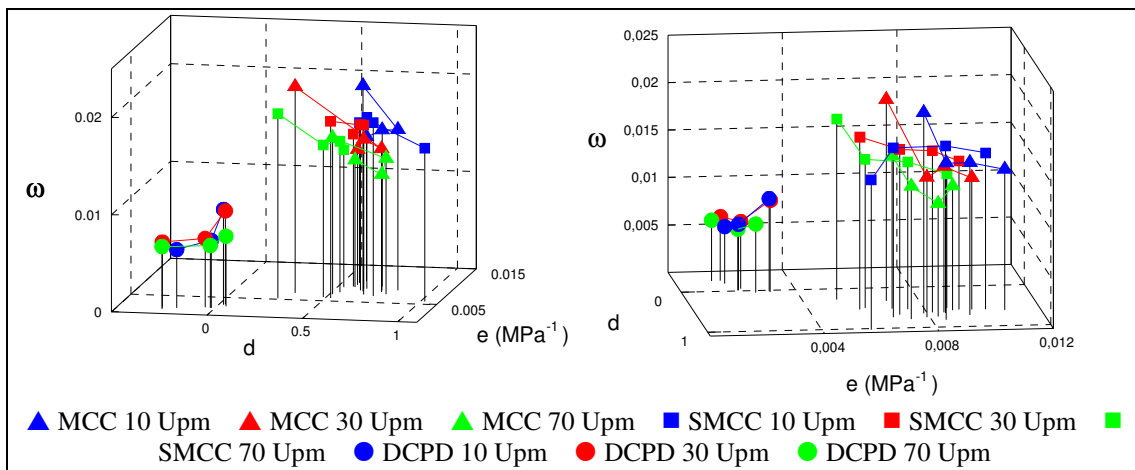


Abb. 87 3D-Parameter der Standardtablettierhilfsstoffe bei unterschiedlichen Geschwindigkeiten in Abhängigkeit des Verdichtungsgrades (MW \pm SD, n = 5)

Bei keinem der getesteten Standardhilfsstoffe ist ein nennenswerter Einfluss der Tablettiergeschwindigkeit auf die ER nach zehn Tagen zu erkennen (Abb. 88). Lediglich bei DCPD ist bei der höchsten Geschwindigkeit eine statistisch signifikante, aber geringe

Reduktion der ER zu sehen ($p < 0,01$). Eine mögliche Ursache ist der geringfügig höhere Maximaldruck, der für die Verdichtung notwendig ist. Dadurch kann die elastische Verformung in geringem Maß zu Gunsten von Sprödbbruch verringert sein. Wie auch an der Exzentertablettiermaschine werden mit SMCC bei allen Geschwindigkeiten Tabletten höherer Druckfestigkeit erhalten (Abb. 89).

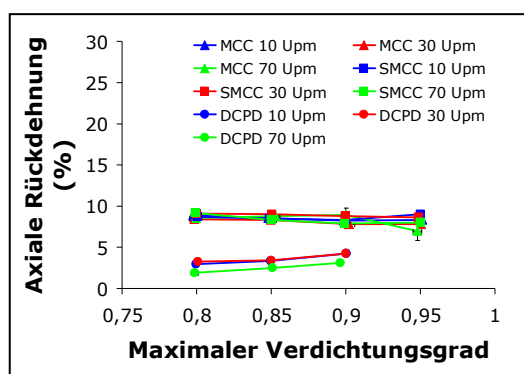


Abb. 88 Axiale Rückdehnung der Tabletten nach zehntägiger Lagerung (MW \pm SD, n = 5)

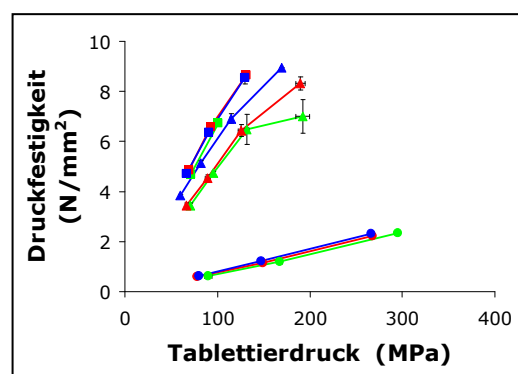


Abb. 89 Druckfestigkeit der Tabletten nach zehntägiger Lagerung (MW \pm SD, n = 5)

4.3.2.4 Alginate

Bei der Analyse des Kurvenverlaufs der 3D-Parameter-Darstellungen der Alginate fällt zunächst auf, dass der ω -Wert bei der Pressima mit steigender Verdichtung ansteigt, während er bei der Exzentertablettiermaschine in der Regel konstant bleibt oder abfällt (vgl. 4.2.3.1). Dies kann damit erklärt werden, dass im Vergleich zum Kompressionsvorgang an der Exzentertablettiermaschine der Maximaldruck an der Pressima sehr viel früher erreicht wird. Die Verdrillungsachse liegt damit zeitlich vor der Druckhaltephase. Somit ist die Verdrillung bei der Rundlauftablettiermaschine auch durch die Druckhaltephase beeinflusst, deren Verlauf wiederum zu einem großen Teil durch die plastische Verformung des Materials bestimmt wird. Bei plastischen Materialien ist der Druckabfall während der Druckhaltezeit umso ausgeprägter, je höher die Verdichtung ist. Durch den schnelleren Druckabfall in Verbindung mit der steigenden Verdichtung, die sich durch die Logarithmierung in höheren Verdichtungsbereichen überproportional auswirkt, muss die Ebene stärker verdrillt werden. Dies führt zu einem Anstieg des ω -Werts mit steigender Verdichtung.

Im Vergleich zu MCC erkennt man, dass die Alginat deutlich niedrigere ω -Werte aufweisen (Abb. 90). Dies entspricht dem Verhalten auf der Exzentertablettiermaschine, auf der die Alginat ebenfalls eine höhere elastische Entspannung zeigten. Das Kaliumalginat besitzt im Vergleich zu den Natriumalginaten eine höhere Druckplastizität (Abb. 91). Auch dies entspricht den Ergebnissen an der Exzentertablettiermaschine.

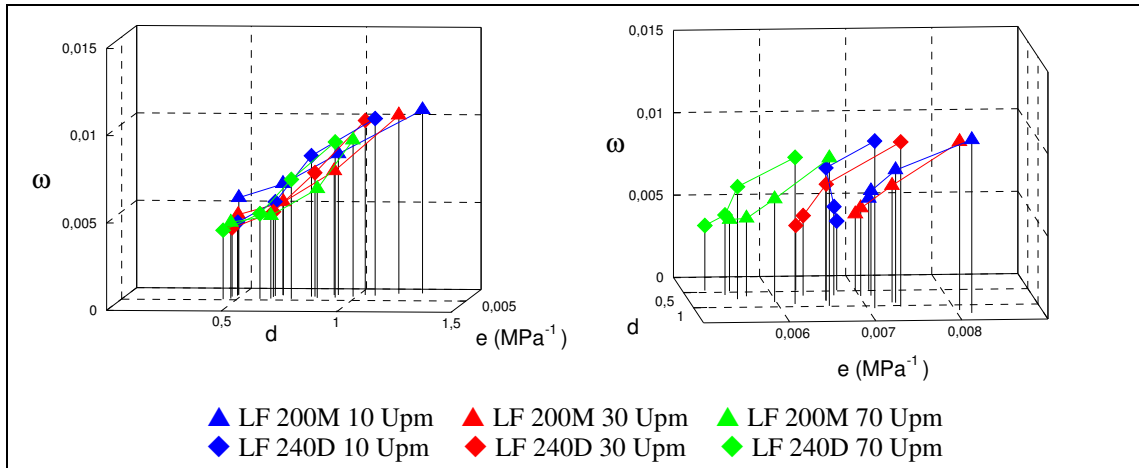


Abb. 90 3D-Parameter der Natriumalginat bei unterschiedlichen Geschwindigkeiten in Abhängigkeit des Verdichtungsgrades (MW, n = 5)

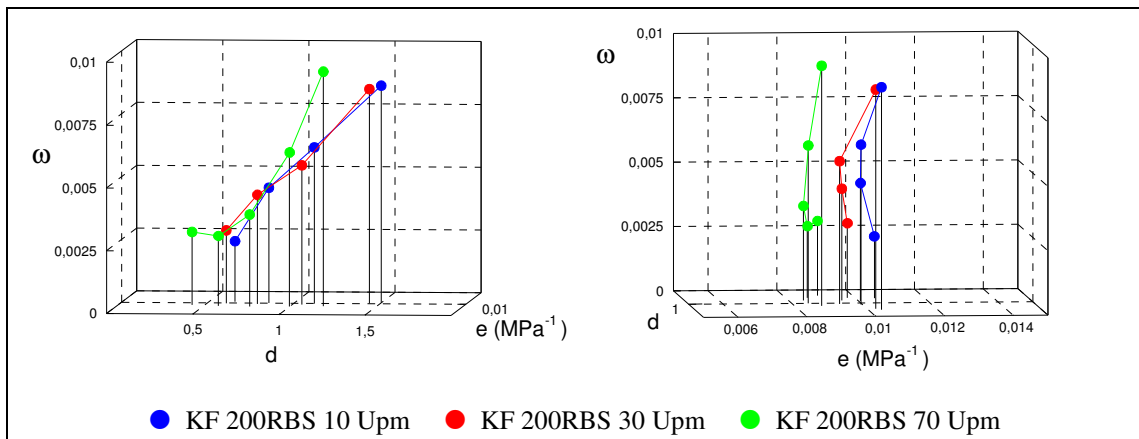


Abb. 91 3D-Parameter des Kaliumalginats bei unterschiedlichen Geschwindigkeiten in Abhängigkeit des Verdichtungsgrades (MW, n = 5)

Der d -Wert sinkt mit steigender Geschwindigkeit. Dies überrascht zunächst, da man erwarten würde, dass die Zeitplastizität mit steigender Geschwindigkeit ebenfalls steigt. Allerdings könnte dies auch ein Hinweis darauf sein, dass die Alginat viel Zeit für die Verformung benötigen, weshalb die Alginat auch an der Exzentertablettiermaschine geringere d -Werte aufweisen als zum Beispiel MCC. Da ihnen bei höheren Geschwin-

digkeiten nur sehr wenig Zeit für die Verformung bleibt, sinkt der d-Wert. Außerdem steigt mit zunehmender Geschwindigkeit auch der Anteil an Sprödbbruch, was sich auch durch die sinkende Druckplastizität mit steigender Geschwindigkeit ausdrückt. Dies ist umso ausgeprägter, je geringer die Druckplastizität der Substanzen ist. Am Beispiel von DCPD kann man erkennen, dass Materialien mit einem hohen Anteil an Sprödbbruch nicht nur eine geringe Druckplastizität besitzen, sondern auch eine geringe Zeitplastizität. Wenn also mit zunehmender Geschwindigkeit bei den Alginaten der Anteil an Sprödbbruch steigt, sinkt auch der d-Wert.

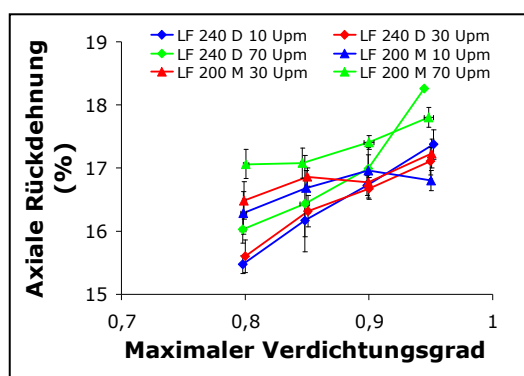


Abb. 92 Elastische Rückdehnung der Natriumalginat-Tabletten nach zehntägiger Lagerung in Abhängigkeit der maximalen Verdichtung und der Tablettiergeschwindigkeit (MW \pm SD, n = 5)

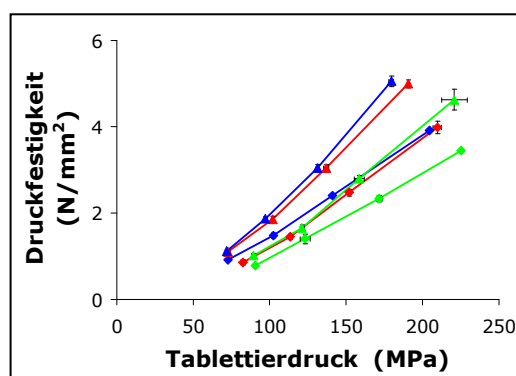


Abb. 93 Druckfestigkeiten der Natriumalginat-Tabletten nach zehntägiger Lagerung in Abhängigkeit des Tablettierdrucks und der Tablettiergeschwindigkeit (MW \pm SD, n = 5)

Nur bei LF 240D ist ein Effekt der Geschwindigkeit auf die Druckfestigkeit messbar. Die Druckfestigkeiten von Tabletten dieser Substanz sind bei 70 Upm signifikant geringer (Abb. 93) als bei niedrigeren Geschwindigkeiten. Aufgrund der höheren Druckplastizität wirkt sich hier die Geschwindigkeit auf die Tablettenfestigkeit aus. Bei den anderen Alginaten ist kein Effekt der Geschwindigkeit auf die Druckfestigkeit feststellbar. Die axiale Rückdehnung der Tabletten ist von der Tablettiergeschwindigkeit unabhängig.

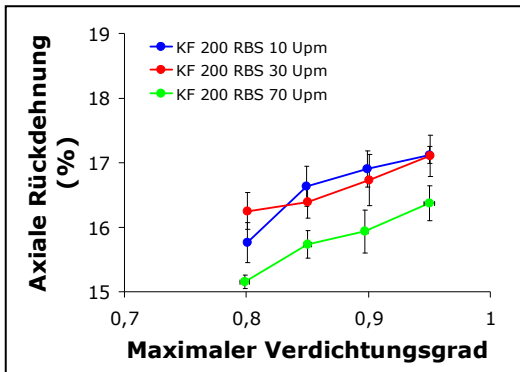


Abb. 94 Elastische Rückdehnung der Kaliumalginat-Tabletten nach zehntägiger Lagerung in Abhängigkeit der maximalen Verdichtung und der Tablettiergeschwindigkeit (MW \pm SD, n = 5)

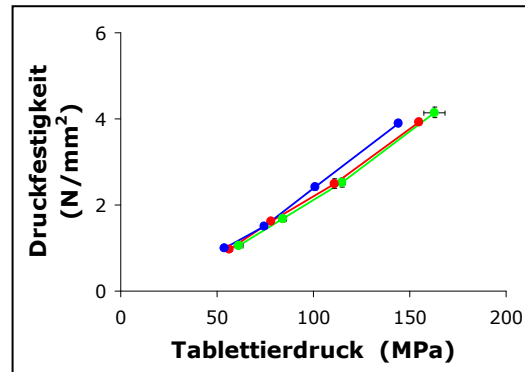


Abb. 95 Druckfestigkeiten der Kaliumalginat-Tabletten nach zehntägiger Lagerung in Abhängigkeit des Tablettierdrucks und der Tablettiergeschwindigkeit (MW \pm SD, n = 5)

4.3.2.5 Natriumcarboxymethylcellulose und Gellan

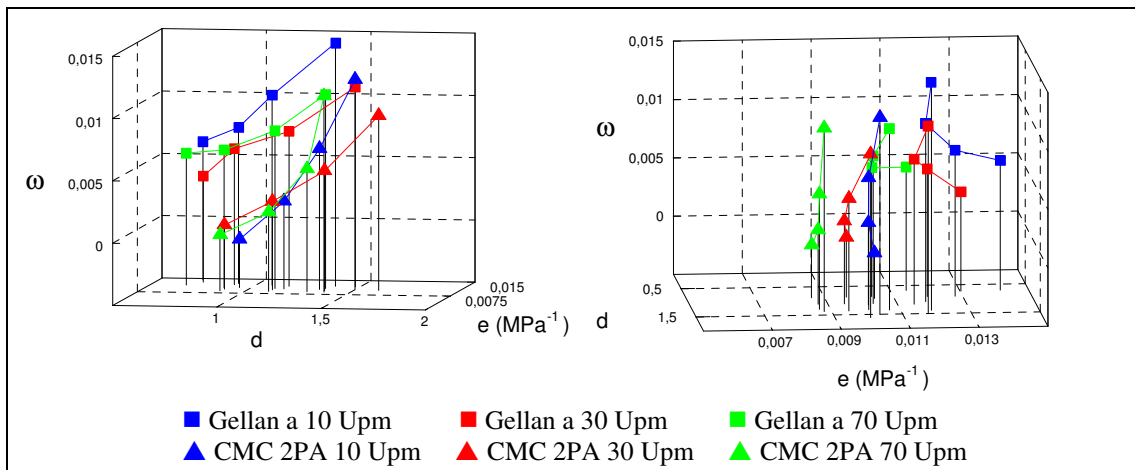


Abb. 96 3D-Parameter von Gellan und CMC bei unterschiedlichen Geschwindigkeiten in Abhängigkeit des Verdichtungsgrades (MW, n = 5)

Bei CMC 2PA und Gellan a, die im Vergleich mit den Natriumalginaten eine höhere Druck- und Zeitplastizität aufweisen, sind die Auswirkungen auf die Druckfestigkeit und die elastische Rückdehnung stärker ausgeprägt als bei den Natriumalginaten. Die Druckfestigkeit sinkt mit steigender Geschwindigkeit, während die ER ansteigt (Abb. 97, Abb. 98). Bei plastischeren Stoffen ist dieser Effekt ausgeprägter, da die plastische Verformung zeitabhängig ist und damit die Bindungen bei höheren Geschwindigkeiten

weniger stark ausgeprägt sind. Wie beim MCC sinkt die Druckplastizität mit steigender Geschwindigkeit (Abb. 96).

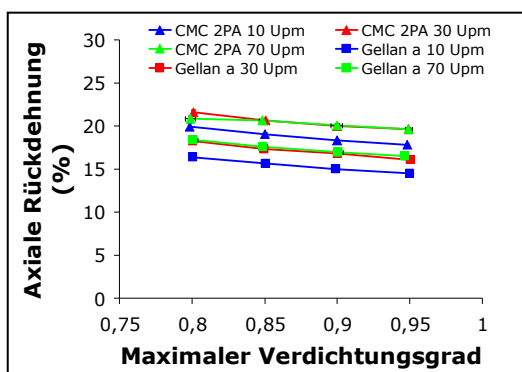


Abb. 97 Elastische Rückdehnung der Tabletten nach zehntägiger Lagerung in Abhängigkeit der maximalen Verdichtung und der Tablettiergeschwindigkeit (MW \pm SD, n = 5)

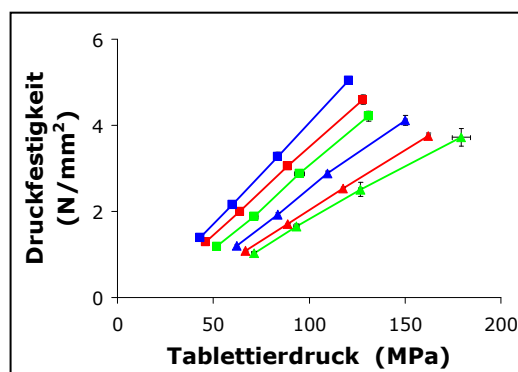


Abb. 98 Druckfestigkeiten der Tabletten nach zehntägiger Lagerung in Abhängigkeit des Tablettierdrucks und der Tablettiergeschwindigkeit (MW \pm SD, n = 5)

4.3.2.6 Zusammenfassung

Die Daten zeigen, dass das 3D-Modell auf die Pressima anwendbar ist und damit Rückschlüsse auf den Verformungsmechanismus möglich sind. Die Materialien, die schon bei der Tablettierung an der Exzentertablettiermaschine elastische Verformung zeigten, weisen auch an der Rundlaufablettiermaschine niedrigere ω -Werte auf. Das gleiche gilt für die Druckplastizität, so dass sich das Verhältnis der Materialien zueinander im Vergleich zur Exzentertablettiermaschine nicht ändert.

4.3.3 Testung mit Pellets

Nachdem die Tablettierparameter an der Rundlaufablettiermaschine bestimmt wurden, konnte analog zur Vorgehensweise bei der Exzentertablettiermaschine die Testung der Hilfsstoffe für die Schonende Tablettierung an der Rundlaufablettiermaschine erfolgen. Für die Testung wurden die gleichen Pellets wie an der Exzentertablettiermaschine verwendet. Als zu testende Hilfsstoffe wurde aus jeder Substanzgruppe ein Vertreter ausgewählt und bei 30 Upm und einem maximalen Verdichtungsgrad von 0,90 tablettiert.

Legt man die Ergebnisse aus den Versuchen mit der Exzentertablettiermaschine zugrunde, lassen sich aus der hohen Druckplastizität und den hohen ω -Werten für die

Substanzen an der Rundlauftablettiermaschine starke Beschädigungen der Pellets prognostizieren (Abb. 99). Die Ergebnisse zeigen tatsächlich, dass die Beschädigungen der Pellets an der Rundlauftablettiermaschine im Vergleich mit der Exzentertablettiermaschine zunehmen. Wieder weisen die Pellets, die mit MCC tablettiert wurden, im Vergleich mit den anderen Substanzen die stärkste Freisetzung und somit die stärkste Beschädigung auf. Das elastische LF 200M zeigt dagegen eine signifikant geringere Freisetzung als das plastische MCC ($p < 0,01$). Auch im Vergleich mit CMC 2PA, das eine höhere Druckplastizität als LF 200M aufweist, treten bei LF 200M geringere Beschädigungen an den Pellets auf ($p < 0,05$). Es zeigt sich also auch an der Rundlauftablettiermaschine, dass eine hohe Elastizität und geringe Druckplastizität vorteilhaft ist.

Allerdings ist eine quantitative Anwendung desselben Vorhersagemodells an Exzenter- und Rundlauftablettiermaschine nicht möglich (Abb. 99). Insbesondere bei hohen e - und ω -Werten erhält man bei einer linearen Beziehung zu hohe Vorhersagewerte. Denn selbst bei sehr plastischen Substanzen werden nicht alle Pellets beschädigt.

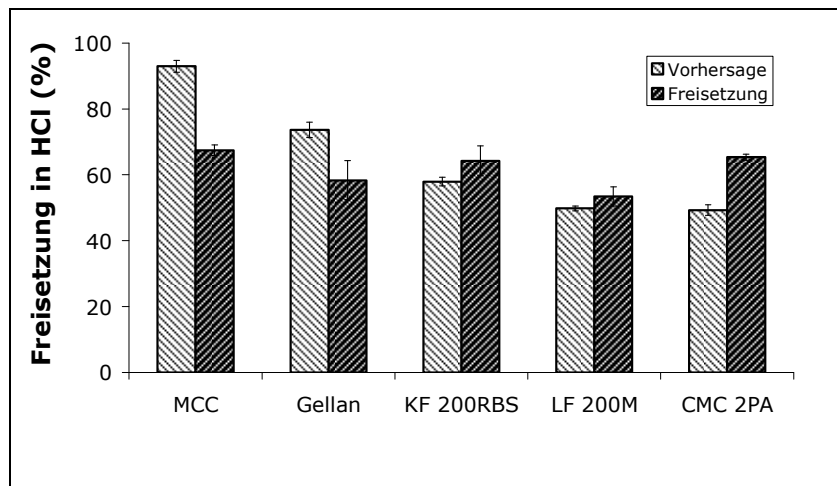


Abb. 99 Vergleich der Freisetzung aus Tabletten mit Pellets (MW \pm SD, n = 5) mit der Vorhersage durch das Modell der Exzentertablettiermaschine

Eventuell waren die Pellets für die Versuche an der Rundlauftablettiermaschine nicht diskriminierend genug, so dass die Unterschiede zwischen den Substanzen nicht klar genug hervortreten. Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass die Wahl des Tablettierhilfsstoffs die Integrität des Filmüberzugs bei der Tablettierung beeinflusst. Aller-

dings waren auch die vorteilhaftesten Hilfsstoffe nicht in der Lage, die Pellets in ähnlich hohem Maße zu schützen wie an der Exzentertablettiermaschine. Die höhere Tablettiergeschwindigkeit könnte sich hierbei an der Rundlauftablettiermaschine negativ ausgewirkt haben. Dies bestätigen auch Literaturdaten. So konnte zum Beispiel mit einer extrem langsamen Rundlauftablettiermaschine die Beschädigung von Pellets im Vergleich mit einer Exzentertablettiermaschine verringert werden (17). Die Tendenz lässt allerdings erkennen, dass es auch an der Rundlauftablettiermaschine einen Vorteil für die elastisch verformbaren Materialien gibt.

Das Verhältnis der Materialien im 3D-Parameter-Plot zueinander ist bei der Exzentertablettiermaschine und der Rundlauftablettiermaschine vergleichbar. Ebenso ist das Verhältnis der Materialien in Bezug auf die Schonende Tablettierung vergleichbar. Hilfsstoffe, die an der Exzentertablettiermaschine im Vorteil sind, schneiden auch an der Rundlauftablettiermaschine besser ab. Diese Ergebnisse deuten an, dass eine vergleichende Aussage zur Eignung von Hilfsstoffen zur Schonenden Tablettierung an der Rundlauftablettiermaschine auf Grundlage der Ergebnisse der Exzentertablettiermaschine möglich ist. Eine quantitative Vorhersage basierend auf den Daten der Exzentertablettiermaschine ist aber für die Tablettierung an der Rundlauftablettiermaschine mit dem vorliegenden Modell nicht möglich. Dazu müssten noch weitere Hilfsstoffe mit unterschiedlichen Verformungseigenschaften an der Rundlauftablettiermaschine untersucht werden.

Die Verformungseigenschaften werden bei viskoelastischen Materialien mit zunehmender Geschwindigkeit elastischer (80). Auf Basis der Erkenntnisse von der Exzentertablettiermaschine müsste man daher davon ausgehen, dass die Pellets bei höherer Geschwindigkeit weniger Schaden nehmen. Wie bei vorhergehenden Untersuchungen tritt aber auch in der vorliegenden Arbeit der umgekehrte Fall ein (133, 134). In diesen Untersuchungen werden Belastungen, die durch die Matrizenbefüllung auftreten, als mögliche Ursache für die stärkere Zerstörung der befilmten Pellets angegeben werden. Da bei der vorliegenden Arbeit die Pellet-Mischungen einzeln manuell in die Matrize eingefüllt wurden, können solche Belastungen aber ausgeschlossen werden. Die Geschwindigkeit, mit der die Pellets tablettiert werden, muss sich also negativ auswirken. Das Vorhersagemodell enthält allerdings keine geschwindigkeitsabhängigen Parameter. Zwar bietet das 3D-Modell mit dem d -Wert einen Parameter, der angibt, wie schnell

sich ein Material verformen lässt, allerdings beschreibt der d-Wert nicht die tatsächliche Geschwindigkeit, mit der tablettiert wird und weist auch keinen Zusammenhang mit dem Grad der Beschädigung der Pellets auf (Abb. 83, Abb. 100).

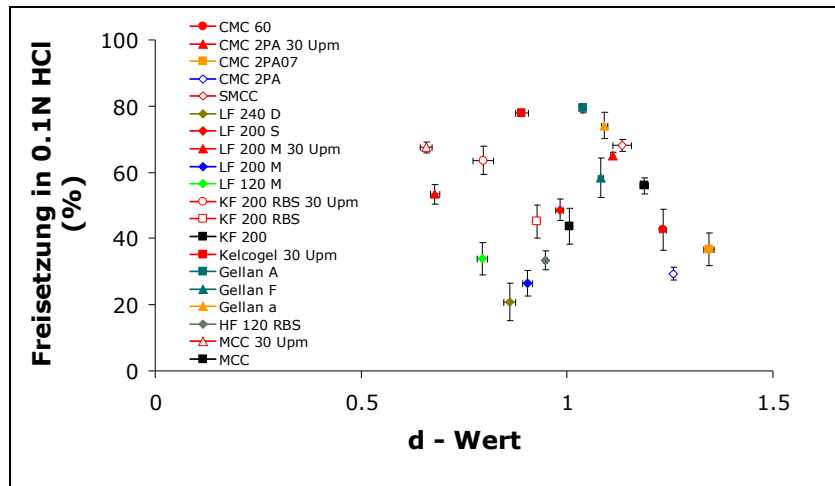


Abb. 100 Zusammenhang zwischen d-Wert und Grad der Beschädigung der Pellets (MW \pm SD, n = 5)

Eventuell könnten andere geschwindigkeitsabhängige Parameter, wie zum Beispiel die Dauer des Tablettiervorgangs, in ein Vorhersagemodell implementiert werden. Dazu sind allerdings Untersuchungen mit mehreren unterschiedlichen Geschwindigkeiten nötig und soll daher in der vorliegenden Arbeit nicht weiter behandelt werden.

4.3.4 Übertragbarkeit auf andere Maschinen

Bei der Übertragung der Ergebnisse auf andere Rundlaufablettiermaschinen könnte der kleine Durchmesser der Matrizenscheibe problematisch sein. So beträgt der Teilkreisdurchmesser bei der Pressima 18,0 cm, während zum Beispiel bei der Rundlaufablettiermaschine 2090i der Firma Fette GmbH der Teilkreisdurchmesser bei 41,0 cm liegt (89, 90). Selbst bei sehr hohen Umdrehungsgeschwindigkeiten können deshalb mit der Pressima die kurzen Druckhaltezeiten von Hochleistungsproduktionsmaschinen nicht erreicht werden. Außerdem kann die bei gleicher Stempelgeschwindigkeit höhere Zentrifugalkraft bei Maschinen mit kleinem Matrizendurchmesser und gut fließfähigem Pulver zur Anhäufung des Pulvers an der Außenseite der Matrize und damit zu einer ungleichen Verdichtung innerhalb der Tablette führen.

Weiterhin ist der Querträger der Pressima, der die obere Druckrolle hält, relativ schwach ausgebildet, so dass dieser bei Belastung elastisch nach oben verformt wird. Dies bewirkt, dass der Druckaufbau etwas langsamer stattfindet und auch die Druckhaltezeit verlängert ist. Bei einer Tablettiermaschine mit einer starren Konstruktion, die auch auf höhere Tablettierdrücke ausgelegt ist, wird bei sonst vergleichbaren Bedingungen das Pulver in kürzerer Zeit verdichtet, was im Vergleich zur Pressima zu Problemen bei der Übertragbarkeit führen könnte. Um dies zu vermeiden, wäre es besser, den Querträger stabiler auszuführen, zum Beispiel indem stärkeres Material verwendet wird.

4.3.5 Zusammenfassung zur Schonenden Tablettierung an der Rundlauf-tablettiermaschine

Nach Modifikationen an der Wegmesseinrichtung und an den Stempeln sowie einer mathematischen Korrektur der Messergebnisse konnte durch den Einsatz einer neuartigen Messeinrichtung eine hohe Messgenauigkeit bei der Wegmessung erreicht werden. Somit war das 3D-Modell für die Charakterisierung der ausgewählten Tablettierhilfsstoffe auf der Rundlauf-tablettiermaschine anwendbar. Im Vergleich mit den Ergebnissen, die auf der Exzentertablettiermaschine gewonnen wurden, zeigen die Hilfsstoffe auf der Rundlauf-tablettiermaschine höhere e -Werte und geringere ω -Werte. Damit sinkt der Anteil an zeitabhängiger plastischer Verformung mit steigender Geschwindigkeit. Die schnelle elastische Dekompression dagegen steigt mit steigender Geschwindigkeit. Ähnliche Ergebnisse sind aus der Literatur bekannt (135, 136)

Die Testung an der Rundlauf-tablettiermaschine ergab für alle getesteten Hilfsstoffe höhere Freisetzungen im Vergleich mit der Exzentertablettiermaschine (Abb. 101). Ähnliche Ergebnisse sind aus der Literatur bekannt (12). Wie auf der Exzentertablettiermaschine zeigt auch auf der Rundlauf-tablettiermaschine das elastische Alginat die geringste Freisetzung und damit die geringste Zerstörung der Pellets. Das plastische Gellan a dagegen weist auf beiden Maschinen die höchste Freisetzung auf. Eine quantitative Beschreibung des Zusammenhangs zwischen den beiden Tablettierparametern und der Freisetzung nach dem Modell der Exzentertablettiermaschine ist jedoch nicht möglich. Um für beide Maschinentypen ein einheitliches Modell zu etablieren, müsste das Modell die höhere Zerstörung der Pellets auf der Rundlauf-tablettiermaschine, die

vermutlich durch die höhere Geschwindigkeit entsteht, berücksichtigen. Hierzu sind weitere geschwindigkeitsabhängige Untersuchungen notwendig.

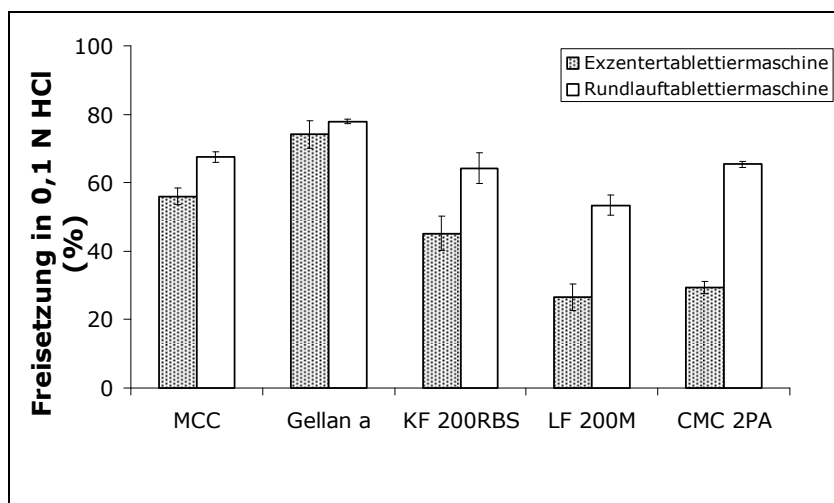


Abb. 101 Vergleich der Freisetzungen aus pellethaltigen Tabletten, die auf der Exzentertablettiermaschine und Rundlaufablettiermaschine hergestellt wurden; $\rho_{rel,max} = 0,90$ (MW \pm SD, n = 5)

4.4 Erweiterung des Konzepts durch Temperaturmessung

4.4.1 Auswahl der Tablettierhilfsstoffe

Für die Analyse der Temperaturentwicklung bei der Tablettierung wurden ein Alginate (LF 200M), ein Gellan (Gellan a), ein Natriumcarboxymethylcellulose (CMC 2PA), sowie MCC, SMCC und DCPD als Standardtablettierhilfsstoffe analysiert.

4.4.2 Temperaturverteilung innerhalb der Tabletten

Abb. 102 bis Abb. 104 zeigen die mittels thermochromatischen Pigmenten gemessenen Temperaturen innerhalb der Tabletten bei unterschiedlichen Tablettierbedingungen. Die Bruchflächen sind in neun Teilflächen aufgeteilt, wobei die äußersten Ränder an der Ober- und Unterseite der Tablette nicht erfasst sind. Die dort entstandenen Temperaturen sind in den Daten zur Tablettenoberfläche erkennbar (Tabelle 13 bis Tabelle 15).

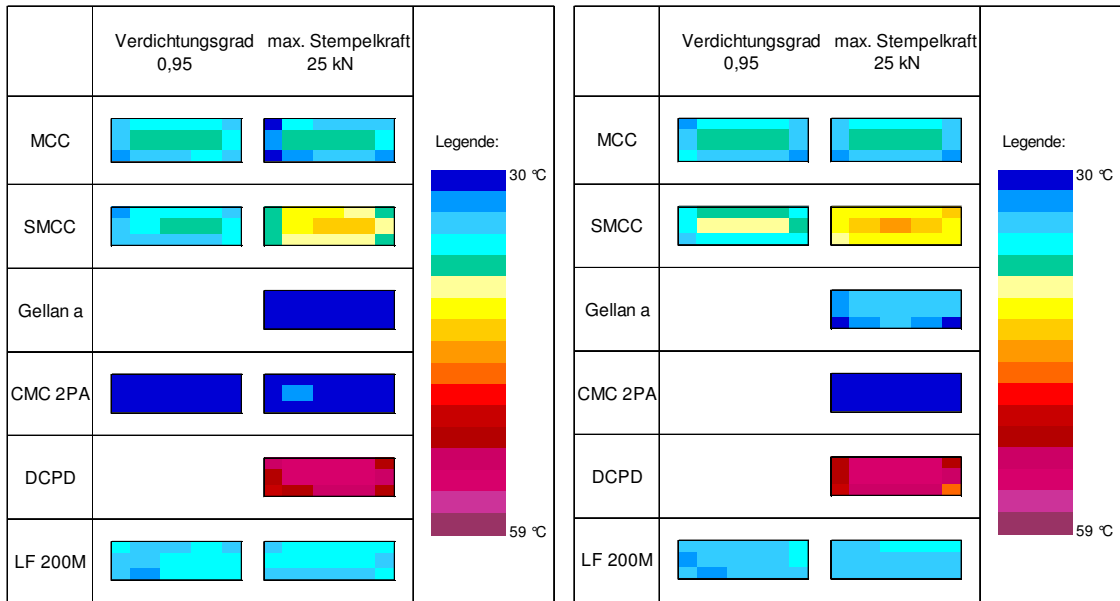


Abb. 102 Temperaturverteilung in Tabletten bei unterschiedlichen Tablettierbedingungen (Exzentertablettiermaschine)

Abb. 103 Temperaturverteilung in Tabletten bei unterschiedlichen Tablettierbedingungen (Rundlaufftablettiermaschine 30 Upm)

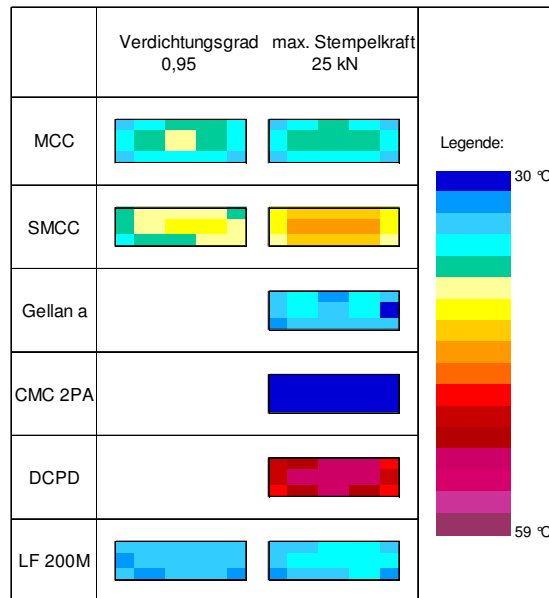


Abb. 104 Temperaturverteilung in Tabletten bei unterschiedlichen Tablettierbedingungen (Rundlaufftablettiermaschine 70 Upm)

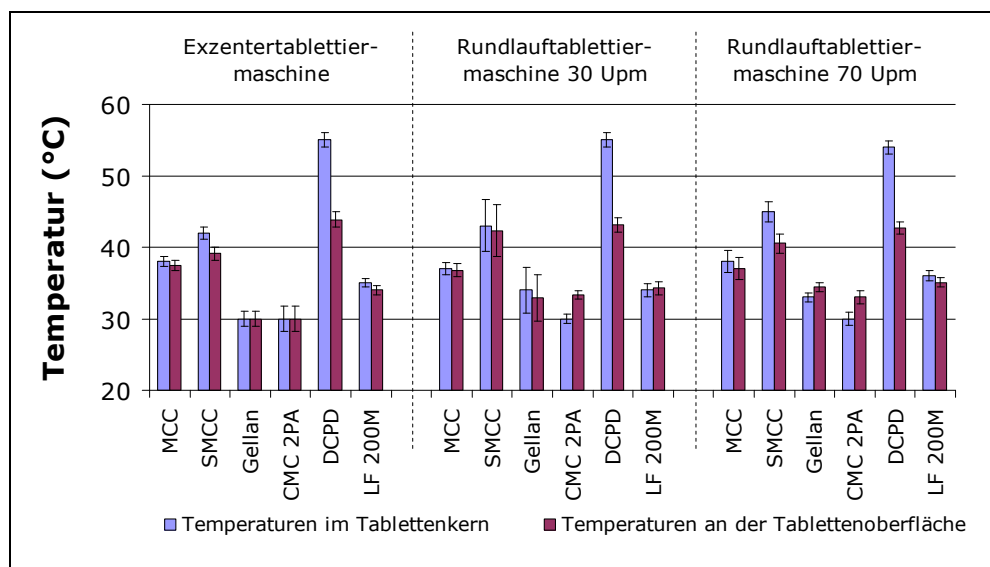


Abb. 105 Ermittelte Temperaturen im Tablettenzentrum und an der -oberfläche bei unterschiedlichen Tablettiergeschwindigkeiten, max. Oberstempelkraft = 25 kN (MW ± SD, n = 5)

Insgesamt liegen die ermittelten Temperaturen zwischen 30 °C und 55 °C, wobei DCPD-Tabletten die stärkste Erwärmung aufweisen. Außerdem ist bei den DCPD-Tabletten der Unterschied zwischen Tablettenzentrum und -oberfläche am größten. Dies kann zum einen auf den schnellen Abfluss der Wärme über die Tablettierwerkzeuge erklärt werden. Zum anderen zeigt die Literatur aber deutliche Unterschiede in der Dichteverteilung von Tabletten bei geschmierten und ungeschmierten Werkzeugen (137, 138), wobei die Dichteverteilung mit Schmiermittel homogener ist als ohne Schmiermittel. DCPD wurde in der vorliegenden Arbeit als einziger Tablettierhilfsstoff mit Schmiermittel versehen, da eine Tablettierung ohne Schmiermittel nicht möglich war. Möglicherweise hat diese Schmierung die Dichteverteilung innerhalb der DCPD-Tabletten homogenisiert. Damit würde DCPD im Vergleich mit den anderen Hilfsstoffen eine höhere Verdichtung im Tablettenzentrum erfahren, wodurch anzunehmen ist, dass die Temperaturentwicklung höher ist.

Bei MCC, LF 200M und Gellan a liegen die Unterschiede zwischen Tablettenzentrum und -oberfläche im Bereich der Messgenauigkeit, wobei im Zentrum tendenziell höhere Temperaturen gemessen werden können. Bei Gellan a und CMC 2PA sind die Temperaturen so gering, dass sie teilweise unterhalb der Umschlagtemperatur des thermochromatischen Pigments liegen.

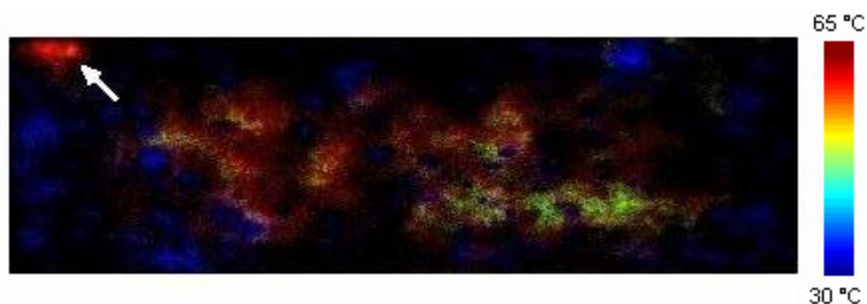


Abb. 106 Fluoreszenz-Bild der Bruchfläche einer Tablette aus SMCC und thermochromatischem Pigment, tablettiert an der Rundlaufablettiermaschine bei 70 Upm; Markierung zeigt den Bereich mit erhöhter Temperatur

Bei SMCC sind bei einer Geschwindigkeit von 70 Upm an der Rundlaufablettiermaschine bei einigen Tabletten Punkte zu erkennen, die deutlich wärmer wurden als die umgebende Matrix (Abb. 106). Sie treten an der Ecke der Tablette auf, wo die Verdichtung am höchsten ist (53). Solche Hot-Spots sind in der Literatur mehrfach postuliert worden (74, 139, 140). Die Ergebnisse geben einen deutlichen Hinweis auf die Existenz solcher Hot-Spots, wenngleich die gemessene Temperatur nicht über 60 °C liegt. Dies dürfte an der bereits erwähnten Reaktionszeit des Pigments liegen. Daher ist auch die lokale Ausbreitung der gemessenen Temperaturerhöhung relativ groß. Dennoch weist die deutliche Abgrenzung zur Umgebung auf einen solchen Hot-Spot hin.

Betrachtet man die Bruchflächen, so ist die Temperatur im Zentrum generell etwas höher als in den Randbereichen, obwohl insbesondere bei ungeschmierten Hilfsstoffen die Verdichtung in den Tablettenzentren im Vergleich mit den Oberflächen geringer ist (53, 138). Die Unterschiede liegen zwar innerhalb der Messgenauigkeit, weshalb hierzu keine gesicherte Aussage getroffen werden kann. Es ist jedoch eine Tendenz zu erkennen, die darauf hinweist, dass an den Tablettenoberflächen während der Reaktionszeit des Pigments schon ein wenig Wärme über die metallenen Oberflächen der Stempelwerkzeuge abfließt. Ansonsten sollte aufgrund der in der Regel höheren Verdichtung an den Ecken von zylindrischen Tabletten (53) an diesen Stellen eine höhere Temperatur zu erwarten sein.

4.4.3 Vergleich der Messergebnisse mit IR-Sensor

Tabelle 13 bis Tabelle 15 zeigen den Vergleich der IR-Sensor-Daten mit den Daten des thermochromen Pigments. Es ist zu erkennen, dass mit dem Pigment im Allgemeinen höhere Temperaturen gemessen werden als mit dem IR-Sensor. Dies kann auf die Wärmeableitung zwischen Temperaturentstehung und Messung mit dem IR-Sensor zurückgeführt werden. Eine Ausnahme bildet CMC 2PA, dessen Erwärmung so gering ist, dass sie mit dem thermochromen Pigment nicht erfasst werden kann. Die größten Unterschiede zwischen Sensor und Pigment treten bei DCPD auf. Auch Ketolainen maß mit einem Thermoviewer niedrige Temperaturen von DCPD-Tabletten nach Ausstoß und führte dies auf die höhere Wärmeleitfähigkeit von DCPD im Vergleich mit den anderen getesteten Tablettierhilfsstoffen zurück (69). Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten ebenfalls darauf hin.

Weiterhin ist gut zu erkennen, dass die Unterschiede zwischen den mit dem Pigment gemessenen Oberflächentemperaturen und den IR-Sensor-Daten mit zunehmender Geschwindigkeit kleiner werden. Dies zeigt, dass der Wärmeabfluss über den Oberstempel zum Teil deutlich die Messergebnisse des IR-Sensors verfälscht. Bei höherer Tablettiergeschwindigkeit verringert sich die Kontaktzeit des Oberstempels mit dem Pulverhaufwerk und somit fließt weniger Wärmeenergie ab. Außerdem ist die Zeitspanne zwischen Tablettiervorgang und Messung geringer, so dass die Unterschiede zwischen den beiden Messmethoden meist innerhalb der Messungenauigkeit liegen.

Tabelle 13 Temperaturen der Tablettenoberfläche gemessen mit thermochromem Pigment und IR-Sensor an der Exzentertablettiermaschine (MW \pm SD, n = 5)

	<u>Thermochromes Pigment</u>		<u>IR-Sensor</u>	
	rel. Verdichtung 0,95	max. Stempelkraft 25 kN	rel. Verdichtung 0,95	max. Stempelkraft 25 kN
MCC	37,6 °C \pm 0,5 °C	37,4 °C \pm 0,7 °C	31,0 °C \pm 0,0 °C	32,0 °C \pm 0,1 °C
SMCC	39,4 °C \pm 0,9 °C	39,1 °C \pm 0,9 °C	31,2 °C \pm 0,3 °C	32,2 °C \pm 0,3 °C
Gellan		30,0 °C \pm 1,0 °C		29,9 °C \pm 0,2 °C
CMC 2PA	30,0 °C \pm 1,0 °C	30,0 °C \pm 1,8 °C	29,6 °C \pm 0,7 °C	30,9 °C \pm 0,0 °C
DCPD		43,9 °C \pm 1,0 °C		29,0 °C \pm 0,4 °C
LF 200M	34,0 °C \pm 0,8 °C	34,0 °C \pm 0,6 °C	30,0 °C \pm 0,0 °C	31,3 °C \pm 0,2 °C

Tabelle 14 Temperaturen der Tablettenoberfläche gemessen mit thermochromem Pigment und IR-Sensor an der Rundlaufablettiermaschine bei 30 Upm (MW ± SD, n = 5)

	Thermochromes Pigment		IR-Sensor	
	rel. Verdichtung 0,95	max. Stempelkraft 25 kN	rel. Verdichtung 0,95	max. Stempelkraft 25 kN
MCC	36,8 °C ± 1,0 °C	36,8 °C ± 0,9 °C	35,1 °C ± 0,7 °C	36,9 °C ± 0,0 °C
SMCC	39,2 °C ± 1,1 °C	42,3 °C ± 3,6 °C	36,1 °C ± 0,0 °C	36,1 °C ± 0,0 °C
Gellan		32,9 °C ± 3,2 °C		33,0 °C ± 0,4 °C
CMC 2PA		33,3 °C ± 0,6 °C		35,7 °C ± 0,8 °C
DCPD		43,1 °C ± 1,0 °C		31,6 °C ± 0,0 °C
LF 200M	33,5 °C ± 0,7 °C	34,3 °C ± 0,9 °C	32,6 °C ± 0,8 °C	35,3 °C ± 1,3 °C

Tabelle 15 Temperaturen der Tablettenoberfläche gemessen mit thermochromem Pigment und IR-Sensor an der Rundlaufablettiermaschine bei 70 Upm (MW ± SD, n = 5)

	Thermochromes Pigment		IR-Sensor	
	rel. Verdichtung 0,95	max. Stempelkraft 25 kN	rel. Verdichtung 0,95	max. Stempelkraft 25 kN
MCC	37,0 °C ± 0,8 °C	37,0 °C ± 1,6 °C	34,8 °C ± 1,3 °C	39,2 °C ± 0,0
SMCC	38,5 °C ± 1,0 °C	40,5 °C ± 1,4 °C	38,9 °C ± 0,5 °C	39,0 °C ± 0,0
Gellan		34,4 °C ± 0,6 °C		33,1 °C ± 0,5
CMC 2PA		33,0 °C ± 0,9 °C		36,7 °C ± 0,0
DCPD		42,7 °C ± 0,9 °C		31,4 °C ± 0,6
LF 200M	34,5 °C ± 0,6 °C	35,1 °C ± 0,7 °C	32,1 °C ± 0,2 °C	35,2 °C ± 0,6

4.4.4 Einflussfaktoren auf die Temperaturentwicklung

4.4.4.1 Verformungsverhalten

Das Verformungsverhalten der Hilfsstoffe beeinflusst die Temperaturentwicklung. Am Beispiel von SMCC und MCC kann man erkennen, dass sprödebrüchige Materialien höhere Temperaturen entwickeln. SMCC weist im Vergleich zu MCC eine erhöhte Sprödebrüchigkeit auf (siehe 4.2.2.1). Sowohl an der Oberfläche als auch an der Bruchfläche der Tabletten zeigt SMCC im Vergleich zum MCC eine höhere Temperatur. Auch der Vergleich von DCPD mit den anderen getesteten Stoffen zeigt, dass das spröde DCPD mit Abstand die höchsten Temperaturen erreicht. Materialien, die einen hohen Anteil an elastischer Verformung aufweisen, erwärmen sich dagegen nicht so stark, wie dies am

Beispiel von LF 200M und CMC 2PA zu erkennen ist. Eine Ursache dafür ist die mit Energieabgabe einhergehende elastische Rückdehnung der Tabletten am Ende eines Tablettiervorgangs.

4.4.4.2 Tablettiergeschwindigkeit

Berechnungen von Zavaliangos et al. zeigen einen starken Einfluss der Tablettiergeschwindigkeit auf die entstehenden Temperaturen in der Tablette (79). Dies kann mit den vorliegenden Messungen bestätigt werden. Insbesondere für SMCC und Gellan a, aber auch in geringerem Maße für MCC und LF 200M kann man eine Erwärmung der Tablettenzentren mit steigender Tablettiergeschwindigkeit erkennen. Mit steigender Tablettiergeschwindigkeit sinkt die Druckplastizität (siehe 4.3.2). Am Beispiel von DCPD kann man erkennen, dass Sprödbbruch zu höheren Temperaturen führen kann. Aber auch verstärkte Reibung bei höherer Geschwindigkeit könnte eine Ursache sein. Bei CMC 2PA dagegen ist bei keiner Geschwindigkeit ein messbarer Temperaturanstieg zu erkennen.

Bei DCPD wirken sich unterschiedliche Tablettiergeschwindigkeiten nicht auf die gemessene Temperatur innerhalb der Tablette aus. Das Tablettierverhalten von spröden Substanzen ändert sich wenig in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit.

4.4.4.3 Verdichtungsgrad

Bei SMCC erhöht sich die Kerntemperatur der Tabletten bei einer Verdichtung von ca. 0,98 (entspricht 25 kN maximaler Oberstempelkraft) um 3...5 °C im Vergleich zu einer Verdichtung von 0,95. Dies gilt für alle drei Geschwindigkeiten. Auf der Exzentertablettiermaschine, bei der die Dichteverteilung in der Tablette durch die einseitige Verdichtung stärker variiert als bei der Rundlaufablettiermaschine, werden nur bei der Verdichtung von 0,95 an der Oberfläche höhere Temperaturen gemessen als im Tablettenzentrum. Ein höherer Verdichtungsgrad führt zu einem intensiveren Kontakt der Stempelwerkzeuge mit dem Pulver, wodurch der Wärmeabfluss begünstigt wird. Daher sind die Unterschiede zwischen Zentrum und Oberfläche bei höherer Verdichtung geringer.

Bei MCC ist kein Einfluss des Verdichtungsgrads auf die Temperatur feststellbar. Ein Grund könnte sein, dass sich auch die Tablettierparameter im 3D-Parameter-Plot

mit steigender Verdichtung nur geringfügig ändern. Beim Gellan wurde auf eine niedrigere Verdichtung verzichtet, da schon bei der hohen Verdichtung keine Erwärmung auf der Exzentertablettiermaschine messbar war. Ähnliches gilt für CMC 2PA. Bei DCPD konnte ebenfalls nur ein Verdichtungsgrad gemessen werden, da Verdichtungen über 0,90 an der Exzentertablettiermaschine nicht möglich sind bzw. an der Rundlauf-tablettiermaschine nicht mehr zuverlässig messbar waren. Bei LF 200M gibt es nur bei der höchsten Geschwindigkeit einen Unterschied zwischen den beiden Verdichtungen. Allerdings liegt dieser innerhalb der statistischen Streuung.

Insgesamt kann der Einfluss des Verdichtungsgrads beim vorliegenden Ergebnis als gering bezeichnet werden. Ein Großteil der Wärme entsteht also schon bei niedrigen Verdichtungen bzw. am Beginn des Kompressionsvorgangs.

4.4.4.4 Wassergehalt

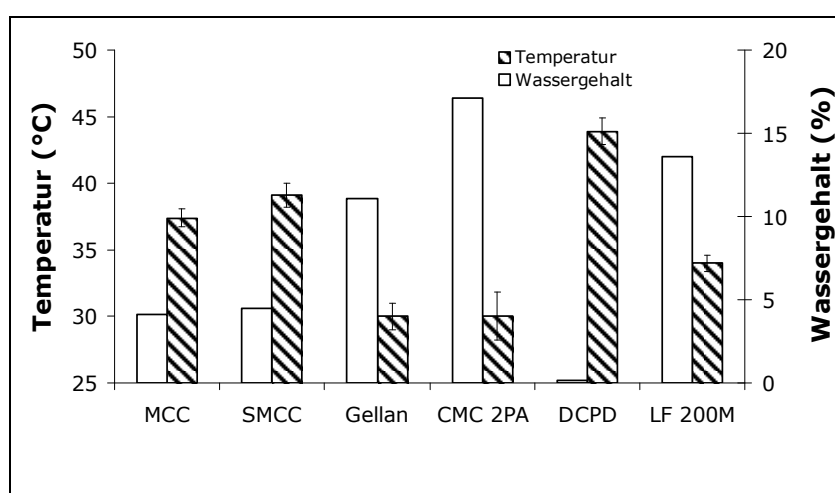


Abb. 107 Wassergehalt der Hilfsstoffe und durchschnittliche Temperaturentwicklung in der Tablette (MW \pm SD, n = 5)

Abb. 107 zeigt den Einfluss des Wassergehalts der Hilfsstoffe auf die Temperatur im Tablettenzentrum. Es fällt auf, dass Substanzen mit hohem Wassergehalt niedrigere Temperaturen aufweisen. Eine mögliche Ursache ist, dass Wasser schmierende und weichmachende Effekte bei der Tablettierung zeigt und somit Reibung reduziert (136, 141). Außerdem begünstigt Wasser durch seine gute Wärmeleitfähigkeit begünstigt die Ableitung der Wärme über die Tablettierwerkzeuge.

4.4.5 Indometacin

Nur für SMCC, LF 200M und Gellan a verstärkt sich durch die Tablettierung die Rekrystallisation des amorphen Indometacins (Abb. 108). Nominell weisen zwar die Tabletten aus DCPD nach 42 Tagen den höchsten Anteil an rekrystallisiertem Wirkstoff auf. Allerdings zeigt auch die Pulvermischung aus DCPD und Wirkstoff eine erhöhte Rekrystallisation, so dass dieser Effekt nicht auf die Tablettierung zurückzuführen ist. Das Gegenteil trifft für SMCC zu. Die Tabletten zeigen den niedrigsten Anteil an Rekrystallisation. Da aber die Pulvermischung deutlich geringere Anteile an rekrystallisiertem Indometacin aufweist, ist die Differenz zwischen Tablette und Pulver hier am größten.

Die Unterschiede zwischen Tabletten aus SMCC, LF 200M und Gellan a liegen alle im Bereich der Standardabweichung. Obwohl diese drei Substanzen sowohl an der Exzentertablettiermaschine als auch an der Rundlauftablettiermaschine unterschiedliches Tablettierverhalten und unterschiedlich starke Temperaturentwicklungen zeigten, wirkt sich dies nicht auf die Rekrystallisation aus.

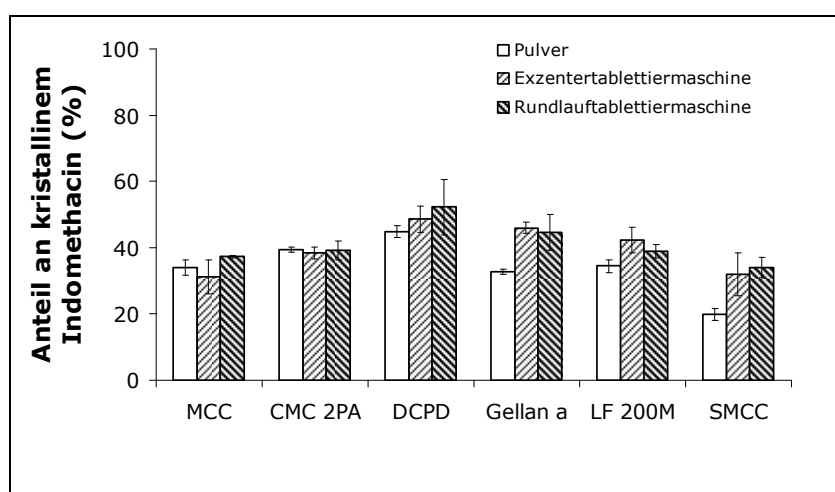


Abb. 108 Anteil an rekrystallisiertem Indometacin nach 42 Tagen Lagerung bei 43 ± 3 % r.F. (MW \pm SD, n = 3)

Auf der Grundlage dieser Daten kann ein Zusammenhang zwischen Tablettierverhalten und Rekrystallisation nicht abgeleitet werden. Gleiches gilt für den Zusammenhang zwischen Rekrystallisation und den ermittelten Temperaturen in den Tabletten. Eine Ursache liegt wahrscheinlich darin, dass die Temperaturen, die bei der Tablettierung erreicht wurden, nicht hoch genug sind, um einen Rekrystallisationsprozess messbar zu beein-

flussen. Nur bei DCPD werden Temperaturen erreicht, die die Glasübergangstemperatur von amorphem Indometacin von 50 °C (116) überschreiten. Allerdings ist durch die schnelle Wärmeableitung (vgl. 4.4.3) die Dauer der Temperaturbelastung bei DCPD kürzer als bei den anderen Hilfsstoffen.

Die Unterschiede bei den Pulvern zeigen ebenfalls, dass die Rekrystallisationsneigung nicht allein durch die Tablettiereigenschaften und die bei der Tablettierung entstehenden Temperaturen beeinflusst werden, wie dies bereits in der Literatur beschrieben ist (45, 142).

4.4.6 Diskussion

Allgemein liegen die gemessenen Temperaturen etwas höher als die Werte, die in der Literatur empirisch bestimmt wurden (60, 68-70). Eine mögliche Ursache liegt in der neuen Messmethode, die in dieser Arbeit entwickelt wurde. Die in der Literatur gemessenen Temperaturerhöhungen bewegen sich im Bereich von 5...15 K, wurden aber nur an der Tablettenoberfläche oder nach der Tablettierung bestimmt. In der vorliegenden Arbeit werden Temperaturen von bis zu 55 °C im Tablettenzentrum gemessen, was einer Temperaturerhöhung von ca. 33 K entspricht. Damit liegen die in dieser Arbeit empirisch ermittelten Ergebnisse im Bereich von mittels Computersimulation berechneten Werten (79).

Am Beispiel von DCPD kann man erkennen, dass sich die Ergebnisse der Messmethoden mit IR-Sensor und mit dem thermochromen Pigment deutlich unterscheiden können, wobei die Messung mit thermochromatischem Pigment höhere Werte liefert. Dies kann durch den Abfluss der Wärme zwischen Messung und Tablettiervorgang erklärt werden, weshalb davon auszugehen ist, dass das thermochrome Pigment Werte liefert, die näher an den erreichten Maximaltemperaturen liegen. Jedoch scheint auch das thermochrome Pigment durch die Reaktionszeit bis zum Ansprechen auf die Temperaturerhöhung geringfügig vom Wärmeabfluss durch die Tablettierwerkzeuge betroffen zu sein, so dass die realen Maximaltemperaturen an den Tablettenrändern eventuell höher sind als die gemessenen.

Aus den Daten können darüber hinaus Zusammenhänge zwischen Substanzeigenschaften und Temperaturentwicklung hergestellt werden, wobei Spröbruch zu höheren Temperaturen führt als plastische Verformung. Es kann jedoch kein Zusammenhang zur

Rekristallisation von amorphem Indometacin abgeleitet werden. Trotzdem stellt die Temperaturentwicklung einen wichtigen Teil der Schonenden Tablettierung dar, da bei manchen Hilfsstoffen Temperaturen erreicht werden, die zum Beispiel für Enzyme schädigend sind.

5 Fazit und Ausblick

In dieser Arbeit konnte das auf einer Exzentertablettiermaschine entwickelte Konzept der Schonenden Tablettierung bestätigt werden. Darüber hinaus war es möglich, einen quantifizierbaren Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Beschädigung von befilmten Pellets und den beiden Tablettierparametern e und ω herzustellen.

Die Analyse ergab, dass mit Natriumalginaten und NaCMCs elastische Substanzen gefunden werden konnten, die sich für die Schonende Tablettierung eignen. Außerdem zeigte die Analyse der Substanzeigenschaften, dass für eine hohe Elastizität weniger die Größe der Substituenten als vielmehr eine geringe Glasübergangstemperatur entscheidend ist.

Für die Übertragung der Ergebnisse auf eine Rundlauf-tablettiermaschine wurde zunächst ein neues Wegmesssystem an einer Pressima weiterentwickelt. Durch verschiedene Optimierungsmaßnahmen konnte eine genaue Wegmessung erreicht werden, wodurch die Anwendung der Schonenden Tablettierung an der Pressima ermöglicht wurde. Die Bestimmung der Tablettiereigenschaften ergab, dass mit steigender Geschwindigkeit die Druckplastizität sank und die schnelle elastische Dekompression anstieg. Wie an der Exzentertablettiermaschine zeigten auch an der Pressima elastische Materialien bei der Tablettierung von magensaftresistent überzogenen Pellets einen Vorteil. Das Konzept der Schonenden Tablettierung konnte damit auf der Rundlauf-tablettiermaschine bestätigt werden, wenngleich die Anwendung des auf der Exzentertablettiermaschine entwickelten quantitativen Modells nicht möglich war. Hierzu reichten die beiden Tablettierparameter e und ω nicht aus.

Um den Einfluss der Temperatur auf die Schonende Tablettierung zu ermitteln, wurde im dritten Teil der Arbeit eine Methode zur Bestimmung der Temperatur entwickelt. Mit dieser Methode ist es möglich, die maximale Temperatur, die innerhalb der Tablette während der Tablettierung herrscht, zu messen. Außerdem kann die Temperaturverteilung innerhalb der Tablette bestimmt werden. Die Ergebnisse zeigen, dass insbesondere die Tablettiergeschwindigkeit und das Verformungsverhalten der Hilfsstoffe einen Einfluss auf die Temperaturentstehung haben. Der Wassergehalt scheint ebenfalls die erreichten Maximaltemperaturen zu beeinflussen. Substanzen mit hohem Wassergehalt zeigten niedrigere Maximaltemperaturen als Substanzen mit geringem Wasserge-

halt. Dies kann mit der schnelleren Wärmeableitung und mit der Schmiermittelwirkung des Wassers und damit geringerer Reibung erklärt werden.

Insgesamt überschreiten die gemessenen Temperaturen 60 °C nicht. Dies könnte der Grund sein, weshalb kein Zusammenhang zwischen der Rekristallisation von amorphem Indometacin nach der Tablettierung mit der Maximaltemperatur gefunden werden konnte. Obwohl die Verteilung der Maximaltemperaturen innerhalb der Tabletten im Allgemeinen homogen erscheint, konnte bei SMCC an einer Stelle mit geringer lokaler Ausbreitung eine deutlich erhöhte Maximaltemperatur gemessen werden. Wenngleich die dort erreichte Temperatur im Vergleich mit postulierten Maximaltemperaturen gering ist, ist dies ein Indiz für einen sogenannten Hot-Spot.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse leisten damit einen Beitrag zum besseren Verständnis der Zusammenhänge zwischen Tablettiereigenschaften, Beschädigung von empfindlichen Tablettiergütern und der Temperaturerhöhung innerhalb der Tablette. Die Testung von weiteren Hilfsstoffen könnte jedoch die Zusammenhänge zwischen Tablettierverhalten und Temperaturentstehung verfestigen. Auch die Auswirkung bei Verwendung von Tablettierwerkzeugen aus anderem Material, wie zum Beispiel Keramik, und fortschreitender Betriebsdauer auf die Temperaturentwicklung wäre interessant. Obwohl die erreichten Temperaturen bei der Tablettierung von amorphem Indometacin keine direkte Korrelation mit der Rekristallisation ergaben, könnte sich dies bei der Tablettierung von Proteinen ändern, da hier schon ein geringerer Temperaturanstieg zu einer Schädigung führen kann.

Da die Tablettiergeschwindigkeit einen wichtigen Faktor für die Höhe der erreichten Maximaltemperaturen darstellt, die Tablettiergeschwindigkeit der Pressima aber nicht an die einer modernen Hochleistungsrundlauf-tablettiermaschine heranreicht, wäre es interessant, die Untersuchungen an einer schnelleren Rundlauf-tablettiermaschine weiterzuführen. Hier könnten noch höhere Temperaturen erreicht werden, die thermisch empfindliche Tablettiergüter schädigen könnten. Darüber hinaus könnten diese Ergebnisse zeigen, ob die Erkenntnisse, die auf der Pressima gewonnen wurden, auf andere Rundlauf-tablettiermaschinen übertragbar sind.

Die Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Tablettiereigenschaften der Hilfsstoffe und Beschädigung von mechanisch empfindlichen Tablettiergütern sollten

anhand von Hilfsstoffmischungen erweitert werden. Aufgrund der meist unzureichenden Kompaktibilität der elastischen Hilfsstoffe müssen diese für eine marktfähige Formulierung noch mit hoch kompaktiblen Hilfsstoffen kombiniert werden.

Außerdem könnten Untersuchungen an weiteren Hilfsstoffen auf Rundlauftablettermaschinen zeigen, inwieweit ähnliche quantitative Zusammenhänge zwischen Tablettiereigenschaften der Hilfsstoffe und der Zerstörung von empfindlichen Tablettiergütern hergestellt werden können. Dies könnte auch eine Möglichkeit eröffnen, ein Vorhersagemodell zu entwickeln, das sowohl für die Exzentertablettiermaschine als auch für die Rundlauftablettermaschine gültig ist. Eine Möglichkeit wäre die Integration eines geschwindigkeits- oder maschinenabhängigen Faktors in das Modell.

Dies könnte bei der Rezeptentwicklung hilfreich sein, denn auf Grund geringer Materialmengen kommen hier häufig Exzentertablettiermaschinen zum Einsatz. Es könnten bereits hier Formulierungen gefunden werden, die eine Beschädigung von empfindlichen Tablettiergütern bei der späteren industriellen Herstellung auf Rundlauftablettermaschinen verhindern. Die Erkenntnisse, die im Rahmen dieser Arbeit gewonnen wurden, können dafür die Grundlage bilden.

6 Zusammenfassung

Bei der Tablettierung von empfindlichen Tablettiergütern wie zum Beispiel befilmten Pellets, amorphen Arzneistoffen oder Proteinen kann das Tablettiergut Schaden nehmen. Eine Möglichkeit, dies zu verhindern, zeigte Picker mit der Schonenden Tablettierung auf (18, 30). Dieses Konzept besagt, dass elastische Tablettierhilfsstoffe für die Tablettierung von empfindlichen Gütern vorteilhaft sind. Das Konzept basiert auf der Untersuchung von mikrokristalliner Cellulose (MCC), Dicalciumphosphat-Dihydrat (DCPD), Polyethylenoxid, Carrageenanen und Chitosanen. Die Evaluation und Weiterentwicklung dieses Konzepts war Ziel dieser Arbeit.

Dazu wurde im ersten Teil der Arbeit auf einer Exzentertablettiermaschine das Tablettierverhalten von verschiedenen Materialien untersucht, deren Tablettierverhalten als elastisch gilt bzw. noch wenig untersucht war. Die Auswahl bestand aus verschiedenen Alginaten, Natriumcarboxymethylcellulosen (NaCMCs) und Gellanen, sowie silizifizierter mikrokristalliner Cellulose (SMCC) und MCC als Vergleich. Dabei wurde unter anderem auch der Einfluss der chemischen Zusammensetzung auf die Tablettiereigenschaften analysiert. Da insbesondere die elastischen Eigenschaften näher untersucht werden sollten, erfolgte die Analyse mit dem von Picker entwickelten 3D-Modell (35). Mit Hilfe dieses Modells können sowohl die elastischen als auch die plastischen Eigenschaften der Tablettierhilfsstoffe untersucht werden.

Die Alginat- und NaCMCs zeigten im Allgemeinen eine hohe Elastizität bei der Tablettierung. Bei den Alginaten zeigten die Kaliumsalze eine geringere Elastizität und höhere Plastizität als die Natriumsalze. Außerdem führt ein hoher Guluronat-Anteil zu einer erhöhten plastischen Verformbarkeit der Alginat-Formen. Bei den NaCMCs sinkt die Druckplastizität mit geringerem Polymerisationsgrad und Substitutionsgrad. Auch bei den Gellanen weist die schwach substituierte Form niedrigere e - und ω -Werte auf. Obwohl die Gellane – wie Carrageenan, Chitosan, Alginat und NaCMC – mit Acetyl- und Glyceryl-Gruppen relativ große Substituenten tragen, zeigen sie erkennbar höhere e - und ω -Werte. Dies zeigt, dass die Größe der Substituenten für eine hohe Elastizität nicht das entscheidende Merkmal ist. Vielmehr scheint die Wechselwirkung zwischen den Polymerketten ein wichtiger Faktor zu sein. So besitzen die Alginat- und NaCMCs im Gegensatz zu den Gellanen eine niedrige Glasübergangstemperatur. Dies bestätigt

auch die Ergebnisse aus einer früheren Untersuchung, bei der eine niedrigere Glasübergangstemperatur unterhalb der Raumtemperatur in Bezug auf die elastische Verformung bei der Tablettierung für vorteilhaft befunden wurde (30).

Im Anschluss an die Charakterisierung der Tablettiereigenschaften erfolgte die Tablettierung von magensaftresistent überzogenen Pellets mit Hilfe dieser Tablettierhilfsstoffe. Dabei konnte in Übereinstimmung mit der Arbeit von Picker die Überlegenheit der elastischen Hilfsstoffe im Vergleich mit plastisch verformbaren Hilfsstoffen gezeigt werden (18). Aufgrund der großen Anzahl der untersuchten Hilfsstoffe und deren unterschiedlichem Verformungsverhalten war es möglich, ein Modell zur quantitativen Beschreibung des Zusammenhangs zwischen Tablettierverhalten und Beschädigung der Pellets zu entwickeln. Dabei wurden mit e und ω die beiden entscheidenden Tablettierparameter identifiziert. Dieses Modell ermöglicht es, allein anhand der Tablettierparameter die Eignung eines Hilfsstoffes für die Tablettierung von mechanisch empfindlichen Materialien vorherzusagen. Generell lässt sich feststellen, dass sich Tablettierhilfsstoffe mit niedrigen e - und ω -Werten eignen. Damit konnten mit dieser Arbeit Erkenntnisse aus früheren Untersuchungen zu einem quantitativen Modell ausgebaut werden. Andere Tablettierparameter, wie zum Beispiel die Heckelsteigung nach at-pressure-Methode oder die elastische Rückdehnung der Tabletten, eignen sich dagegen nicht für die Vorhersage.

Nachdem für die Tablettierung auf der Exzentertablettiermaschine ein Modell zur Vorhersage für die Schonende Tablettierung gefunden werden konnte, sollte im zweiten Teil der Arbeit die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf eine Rundlaufablettiermaschine getestet werden. Die Anwendung der Schonenden Tablettierung auf Rundlaufablettiermaschinen ist von Interesse, da die industrielle Tablettenproduktion praktisch ausschließlich auf diesem Maschinentyp durchgeführt wird. Zunächst wurde ein neues Wegmesssystem an einer Pressima der Firma IMA Kilian weiterentwickelt. Erstmals kam dabei ein auf einer Biegefeder basierendes Wegmesssystem zum Einsatz, das pro Stempel nur einen Messsensor benötigt. Durch mathematische Korrektur konnte die Steghöhe der Tablette mit einer Standardabweichung von $10,8 \mu\text{m}$ bei dynamischer Messung bestimmt werden. Diese Messgenauigkeit ermöglichte die Anwendung des 3D-Modells. Damit konnte erstmals das Konzept der Schonenden Tablettierung an einer Rundlaufablettiermaschine getestet werden. Zunächst wurden anhand von ausgewähl-

ten Tablettierhilfsstoffen die Tablettiereigenschaften bei unterschiedlichen Tablettiergeschwindigkeiten analysiert. Zwei Natriumalginat, ein Kaliumalginat, ein Gellan, eine NaCMC, sowie MCC, SMCC und DCPD wurden untersucht. Dabei verringerten sich die e - und ω -Werte mit steigender Tablettiergeschwindigkeit. Das zeigt, dass mit steigender Geschwindigkeit die geschwindigkeitsabhängige plastische Verformung abnimmt und die geschwindigkeitsunabhängige elastische Verformung zunimmt. Ähnliche Ergebnisse wurden in früheren Untersuchungen bereits für andere Tablettierhilfsstoffe beschrieben (80).

Auf der Rundlaufablettiermaschine verhalten sich die Materialien zueinander genauso wie auf der Exzentertablettiermaschine. So zeigen auch hier die elastischen Alginat und NaCMC geringere ω -Werte als die plastischen Gellan, SMCC und MCC. Wie auf der Exzentertablettiermaschine weisen die Natriumalginat die niedrigsten e -Werte und die Gellane die höchsten e -Werte auf.

Auch auf der Rundlaufablettiermaschine waren elastische Materialien bei der Tablettierung von magensaftresistent überzogenen Pellets als Modellmaterial für mechanisch empfindliche Tablettiergüter im Vorteil. Dies zeigt, dass das Konzept der Schonenden Tablettierung auch auf der Rundlaufablettiermaschine anwendbar ist. Eine quantitative Vorhersage der Beschädigung der Pellets mit dem auf der Exzentertablettiermaschine entwickelten Modell war jedoch nicht möglich. Für ein solches universelles Modell, das für unterschiedliche Tablettiergeschwindigkeiten und Tablettiermaschinentypen anwendbar ist, sind die beiden Tablettierparameter e und ω offenbar nicht ausreichend.

Die Schonende Tablettierung bietet jedoch nicht nur ein Konzept zur Schonung von mechanisch empfindlichen Tablettiergütern, sondern wurde auch für Proteine und amorphe Arzneistoffe angewandt. Bei diesen Materialien sind auch die bei der Tablettierung erreichten Temperaturen von Interesse. Da bislang kein zufrieden stellendes Verfahren bekannt war, die eine Messung der Temperatur während des Tablettierprozesses innerhalb der Tablette zulässt, wurde zunächst eine Methode zur Temperaturmessung entwickelt. Diese neue Methode ermöglicht die Bestimmung der maximalen Temperatur, die innerhalb der Tablette während der Tablettierung herrscht, sowie die Bestimmung der Temperaturverteilung innerhalb der Tablette. Die Methode basiert auf thermochromatischen Pigmenten, die mit Hilfe der Fluoreszenz-Imaging-Methode ana-

lysiert wurden. Die Ergebnisse zeigen, dass die erreichten Temperaturen je nach Hilfsstoff und Tablettierbedingung variieren. Dabei hat der Tablettierdruck weniger Einfluss auf die Temperatur als die Tablettiergeschwindigkeit. Am stärksten wird die Temperatur durch die verwendeten Hilfsstoffe beeinflusst, wobei auch ein Zusammenhang mit den Tablettiereigenschaften zu herrschen scheint. Das sprödebrüchige DCPD entwickelt höhere Temperaturen als die anderen getesteten Substanzen. Auch SMCC, das sprödebrüchiger ist als MCC, weist höhere Temperaturen auf als MCC. Der Wassergehalt hat ebenfalls Einfluss auf die erreichten Maximaltemperaturen. Substanzen mit hohem Wassergehalt zeigten niedrigere Maximaltemperaturen als Substanzen mit geringem Wassergehalt. Dies ist mit den Fähigkeiten des Wassers erklärbar, die interpartikuläre Reibung zu verringern und die Wärme besser nach außen abzuleiten (136, 141).

Nach der Bestimmung der Temperatur wurden die Hilfsstoffe für die Tablettierung von amorphem Indometacin verwendet. Von amorphem Indometacin ist bekannt, dass es nach der Tablettierung zur Rekristallisation neigt. Deshalb wurde es in der Vergangenheit ebenfalls zur Testung bei der Schonenden Tablettierung eingesetzt (44, 45). Nach der Tablettierung wurden die Tabletten bei Raumbedingungen gelagert und anschließend untersucht. Dabei konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen der Rekristallisationsrate und der entstandenen Maximaltemperatur gefunden werden. Eine mögliche Ursache könnte sein, dass die Temperaturen zu niedrig sind und Dauer der Temperatureinwirkung zu kurz ist. Außerdem zeigen die Ergebnisse an Pulvern, dass zum Beispiel auch die Fähigkeit, Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden, die Rekristallisationstendenz beeinflussen (142).

Obwohl die Verteilung der Maximaltemperaturen innerhalb der Tabletten im Allgemeinen homogen erscheint, konnte bei SMCC an einer Stelle mit geringer lokaler Ausbreitung eine deutlich erhöhte Maximaltemperatur gemessen werden. Wenngleich die dort erreichte Temperatur im Vergleich mit postulierten Maximaltemperaturen gering ist, ist dies ein Indiz für die häufig postulierten, jedoch bislang nicht nachgewiesenen, so genannten Hot-Spots (58, 74, 139, 140).

Die Ergebnisse aus dieser Arbeit stellen Zusammenhänge zwischen Tablettiereigenschaften, Beschädigung von empfindlichen Tablettiergütern und der Temperaturerhö-

hung innerhalb der Tablette her. Dadurch konnte das Konzept der Schonenden Tablettierung sowohl auf der Exzentertablettiermaschine als auch auf der Rundlauftablettiermaschine bestätigt werden, wobei für die Exzentertablettiermaschine ein Modell zur Quantifizierung der Schädigung in Abhängigkeit der Tablettierparameter erstellt werden konnte. Zusammen mit den in dieser Arbeit entwickelten Messmethoden kann dies die Grundlage für Methoden und Vorhersagemodelle sowohl in der Formulierungsentwicklung als auch in der Routineproduktion sein. Die Arbeit leistet damit einen Beitrag zum besseren Verständnis der Vorgänge bei der Herstellung von Tabletten.

7 Summary

Sensitive materials like enteric coated pellets, amorphous active ingredients or proteins can be damaged during tableting. The concept of Soft Tableting, which was developed by Picker, offers the possibility to prevent such damages (18, 30). This can be achieved by using elastically deforming tableting excipients. This is based on tableting studies of microcrystalline cellulose (MCC), dibasic calciumphosphate dihydrate (DCPD), polyethyleneoxide, carrageenans and chitosans. The aim of this work was to evaluate this concept and to add new aspects.

For that purpose the compaction properties of different tableting excipients were analysed on an eccentric tableting machine. The compaction properties of the excipients were meant to be elastically or rather unknown. Different alginates, sodium carboxymethylcelluloses (NaCMCs) and gellans were evaluated. Silicified microcrystalline cellulose (SMCC) and MCC were used for comparison. Amongst others the influence of the chemical composition of the substances was analysed, especially in terms of their elastic behaviour. Therefore, the 3D-model, which was developed by Picker, was used for the analysis of the compaction properties because this model is able to analyse the plastic properties as well as the elastic properties of the excipients (35).

The alginates and NaCMCs showed a high amount of elasticity. Potassium alginates were more plastic and less elastic than the sodium alginates. Alginates with a high guluronate content deformed more plastically than alginates with a low guluronate content. The pressure plasticity of the NaCMCs increases with increasing degree of polymerisation (DP) and degree of substitution (DS). In accordance, the gellans with a low DS exhibit a low pressure plasticity and higher fast elastic decompression. Like carrageenan, chitosan, alginate and NaCMC the gellans possess quite big substituents. However, they exhibit less fast elastic decompression. Thus the size of the substituents is not the crucial parameter to describe the elasticity. In contrast, the capability of possible interactions between the polymer chains seems to be an important factor. The elastic alginates and NaCMCs exhibit low glass transition temperatures whereas the gellans exhibit glass transition temperatures above room temperature. This is in agreement with former studies which found a glass transition temperature below room temperature to be advantageous for elastic deformation (30).

After the characterisation of the tableting properties the excipients were used for tableting enteric coated pellets. In accordance with Picker the elastically deforming materials caused less damage to the pellets than the plastically deforming materials (18). The high amount of tested excipients and their different tableting properties led to a model, which quantitatively describes the interrelationship between tableting properties and pellet damage. This model identifies the two tableting parameters e and ω as the two crucial parameters for predicting the extent of damage of the coated pellets. In general, excipients with low e - and ω -values are suitable for tableting coated pellets. Thus, the results of this work are in agreement with former results, but state them more precisely. Other tableting parameters, e.g. the Heckel slope or elastic recovery, are not suitable for predicting pellet damages.

In the second part of this work the transferability of these results to a rotary tableting machine (RTM) was analysed. Industrial tablet production is performed on this type of tableting machine. Thus the implementation of Soft Tableting on an RTM is of interest. Initially, a new displacement measuring system of a Pressima (IMA Kilian, Germany) was evaluated and optimised. For the first time a bending flat bar was used as the measuring device on an RTM. Only one measuring device per punch was assembled. The standard deviation of the measured tablet height was $10.8 \mu\text{m}$ during dynamic measurement. This accuracy was sufficient for the application of the 3D-model. Thus it was possible to test the concept of soft tableting on an RTM for the first time. At first the tableting properties of two alginates, one potassium alginate, one gellan, one NaCMC, as well as MCC, SMCC and DCPD were analysed at different speed levels. The results showed that higher tableting speed led to lower e - and ω -values. Thus the time dependent plastic deformation is reduced at higher tableting speeds. In contrast the time independent elastic deformation increases at higher tableting speed. These results are in good agreement with the literature (80).

Excipients which were elastic on the eccentric tableting machine were also found to deform elastically on the RTM. In agreement with the results of the eccentric tableting machine the elastic sodium alginates and NaCMC exhibited lower ω -values than the plastically deforming gellan, MCC and SMCC. Furthermore, the sodium alginates exhibited the lowest e -values whereas the gellan exhibited the highest e -values.

In accordance with the results determined with the eccentric tableting machine, excipients which showed high elastic decompression exhibited a superior ability to protect the enteric coated pellets. Thus, the concept of Soft Tableting is applicable for an RTM. However, it was not possible to correlate the extent of damaged pellets with the tableting parameters by using the model which was developed on the eccentric tableting machine. Obviously the two tableting parameters e and ω are not sufficient for such a universal model which includes different tableting speeds and types of tableting machine.

The concept of Soft Tableting is not only applicable for enteric coated pellets but also for proteins and amorphous active ingredients. When tableting these materials the increase of temperature during tableting is important. Thus, a new method for measuring the temperature within the tablet during tableting was developed because no sufficient method existed. This new method allows the determination of the temperature distribution during the tableting process. For every part of the tablet the maximum temperatures which occurred during a tableting cycle can be measured. The method is based on thermochromatic pigments which irreversibly changed their colour and which were analysed by fluorescence imaging. The results show that the arisen temperatures vary depending on the excipient and tableting conditions. The temperature is less influenced by the tableting pressure compared to the tableting speed. The type of excipient has the strongest effect on the temperature rise. Brittle materials seem to higher temperatures than elastic or plastic materials. The brittle DCPD caused the highest temperatures. Furthermore, SMCC, which is more brittle than MCC, led to higher temperatures than MCC. Also, the water content has an influence on the temperature rise. This can be explained with the high thermal conductivity of water and its ability to act as a lubricant which reduces interparticulate friction (136, 141).

After the determination of the temperature the excipients were used for the tableting of amorphous indometacin. It is known that amorphous indometacin recrystallizes after tableting. Therefore it was used for Soft Tableting in the past (44, 45). In this work no interrelationship between the temperature and the recrystallisation rate of amorphous indometacin could be detected. A possible reason could be that the temperatures are too low and the duration of the temperature exposure is too short. Furthermore the results of

the powders show that the recrystallisation tendency is also influenced by other material properties, e.g. the ability to form hydrogen bonds (142).

In general the temperature distribution within the tablets was found to be homogeneous. However, one SMCC tablet exhibited a small area of considerably higher temperature than the surrounding area. Although the measured temperatures are much lower than the postulated maximum temperatures of a hotspot, this finding can be seen as a clear indication for a hotspot within the tablet (58, 74, 139, 140).

The results of this work demonstrate the interrelationship between tableting properties, damage of sensitive tableting materials and temperature rise within the tablet. The results confirm the concept of Soft Tableting on the eccentric tableting machine as well as on a rotary tableting machine and led to a model for the quantitation of pellet damage depending on tableting parameters. The new measurement methods can be the basis for development of multiparticulate dosage forms and for routine production. Thus this work can help to better understand of the tableting process.

8 Experimenteller Teil

8.1 Vorbereitung

8.1.1 Equilibrierung der Substanzen

Mit Ausnahme von amorphem Indometacin wurden alle tablettierte Bestandteile vor der Tablettierung equilibriert. Dazu wurden die Substanzen mindestens sieben Tage vor der Tablettierung in den Klimaraum bei konstanten Bedingungen ($20 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$, $43 \pm 3 \%$ rel. Luftfeuchtigkeit) eingelagert. Für amorphes Indometacin war dies nicht möglich, da es direkt nach Herstellung tablettierte wurde.

8.1.2 Bestimmung der scheinbaren Partikeldichte

Nach Einlagerung in einen Klimaraum ($20 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$, $43 \pm 3 \%$ rel. Luftfeuchtigkeit) für mindestens eine Woche wurde die Dichte der Substanz mittels eines Heliumpyknometers (Accupyc 1330, Micromeritics) in dreifacher Messung ermittelt.

8.1.3 Ermittlung der Partikelgrößenverteilung

Die Partikelgröße der sieben zu untersuchenden Hilfsstoffe wurde mittels Laserdiffraktometrie (Malvern 2001b, Malvern Instruments) bei einem Druck von 2 bar und einer Brennweite von 300 mm ermittelt. Die Substanzen wurden dabei in trockenem Zustand vermessen. Pro Substanz wurden vier Messungen durchgeführt.

8.1.4 Schütt- und Stampfdichte

Die Schütt- und Stampfdichte wurden gemäß Europäischem Arzneibuch durchgeführt (1). Dazu wurden 100 g Pulver locker in einen 250-ml-Messzylinder gefüllt. Anschließend wurde die Oberfläche vorsichtig mit einem Spatel glatt gestrichen und das Volumen abgelesen. Die Ermittlung der Stampfdichte erfolgte im Anschluss mit einem Stampfvolumeter (STAV 2003, J. Engelsmann AG, Ludwigshafen).

8.1.5 Fließeigenschaften

Nach Carr kann ein Maß für die Beurteilung der Fließeigenschaften eines Pulvers mit folgender Formel aus Schütt- und Stampfdichte berechnet werden (143).

$$Carr - Index = \frac{Stampfdichte - Schüttdichte}{Stampfdichte} \times 100\% \quad \text{Gl. 13}$$

Damit lässt sich die Fließfähigkeit qualitativ beurteilen.

8.1.6 Anpassung der Partikelgrößenverteilung

Da das niedrig polymerisierte, hoch substituierte NaCMC (CMC 2PPA12) eine geringere Partikelgröße im Vergleich zu den anderen niedrig polymerisierten NaCMCs aufweist, wurde die Partikelgrößenverteilung dieser Substanz durch gezielte Kombination einzelner Siebfraktionen den Verteilungen der anderen beiden niedrig polymerisierten NaCMCs weitestgehend angeglichen. Dazu wurde zunächst durch Siebanalyse die Partikelgrößenverteilung der Vergleichssubstanz ermittelt. Siebe mit folgenden Maschenweiten wurden verwendet: 36 µm, 50 µm, 75 µm, 90 µm, 125 µm und 180 µm. Nach Siebung von CMC 2PPA12 wurde die Korngrößenverteilung an die Vergleichssubstanzen durch entsprechende Kombination der einzelnen Korngrößenklassen angepasst. Danach wurde zur Kontrolle die modifizierte Partikelgrößenverteilung erneut per Siebung analysiert. Die Siebanalyse stellt für Partikel <50µm nicht die ideale Methode zur Bestimmung der Korngrößenverteilung dar. Sie ist aber die einzige verfügbare Methode zum Sammeln und Verändern der einzelnen Korngrößenklassen und für diese vergleichende Beurteilung hinreichend präzise.

8.1.7 Bestimmung des Wassergehalts

Der Wassergehalt der zu testenden Hilfsstoffe wurde mittels Thermogravimetrie (TG 209, Netzsch Gerätebau GmbH) ermittelt. Die Proben wurden mit einer Geschwindigkeit von 10 K/min von 20 °C auf 120 °C erhitzt. Der daraus resultierende Masseverlust wurde in Bezug zur resultierenden Substanzmasse gesetzt.

8.1.8 Herstellung von magensaftresistenten Pellets

Die Feststoffe wurden im Doppel-Z-Arm-Knetter (Erweka GmbH) gemischt und anschließend portionsweise das Wasser hinzugefügt. Die erhaltene Masse wurde in einem Zweischneckenextruder durch eine radial angeordnete Düsenplatte mit Bohrungen von 0,6 mm Durchmesser extrudiert. Das Extrudat wurde auf einer Rotorplatte mit Kreuzgittermuster für 4 min ausgerundet. Die Trocknung erfolgte im Trockenschrank bei 40 °C bis zu einer Restfeuchte von 2,3 %. Der Trocknungsverlust der Pellets wurde mit einer

Infrarotwaage (Moisture Analyzer HR 73, Mettler-Toledo,) bestimmt. Anschließend wurden die Pellets durch Siebung klassiert. Für die folgende Weiterverarbeitung wurden 195 g Pellets der Größe 425...630 μm verwendet.

Die Pellets wurden mit Eudragit L 30 D und 10 % (bezogen auf die Polymermenge) Propylenglykol als Weichmacher befilmt. Die Befilmung dieser Pellets erfolgte in der Wirbelschicht in einem Hüttlin-Kugelcoater. Die Produkttemperatur lag während der Herstellung zwischen 24,4 °C und 29,7 °C. Nach Beendigung des Sprühvorgangs wurden die befilmten Pellets noch 5 min bei ca. 30 °C in der Wirbelschicht getrocknet. Danach wurden die Pellets gewogen und der Polymerauftrag berechnet. Die Berechnung ergab einen Polymerauftrag von 36,6 % bezogen auf die Ausgangsmasse Pellets. Die Zusammensetzung der Pellets zeigt Tabelle 16.

Die überzogenen Pellets wurden nochmals mittels Siebung klassiert. Für die Tabletierung wurden die Pellets zwischen 500...630 μm verwendet.

Da es sich bei dem Polymerüberzug um einen spröden Überzug handelt (144) und die Menge an Weichmacher mit 10 % bezogen auf die Polymermenge relativ gering ist, ist zu erwarten, dass der Film schon bei sehr geringer Druckbeanspruchung reißt. Dies ist notwendig, um eine gute Differenzierung zwischen den verschiedenen Tabletierhilfsstoffen und deren Effektivität in der Verhinderung von Beschädigungen des Films zu erhalten.

Tabelle 16: Zusammensetzung der Pellets

Substanzbezeichnung	Menge (%)
Bisacodyl	12,7
mikrokristalline Cellulose	28,6
α -Lactose-Monohydrat	28,6
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer	25,6
Glycerolmonostearat	1,3
Polysorbat 80	0,6
Propan-1,2-diol	2,6

8.1.9 Herstellung von amorphem Indometacin

Amorphes Indometacin wurde aus der kristallinen γ -Form durch Schockgefrieren der Schmelze gewonnen (45). Dabei wurde das kristalline Indometacin bei über 165 °C ge-

schmolzen und danach in einer Aluminiumschale, die mit Trockeneis gekühlt wurde, schockgefroren. Das entstandene glasartige Indometacin wurde vorsichtig im Mörser zerkleinert. Das Pulver wurde mit einem Sieb der Maschenweite 250 µm klassiert, größere Pulverpartikel wurden verworfen.

Raman-spektroskopische Untersuchungen ergaben, dass es sich bei dem entstandenen Pulver um amorphes Indometacin handelt. Dieses wurde innerhalb von 24 Stunden tablettiert.

8.1.10 Herstellung der Tablettiermischungen

8.1.10.1 Pellet-Mischungen

Zunächst wurde die Dichte der befilmten Pellets mittels Helium-Pyknometer auf $1,265 \pm 0,001 \text{ g/cm}^3$ bestimmt, wobei es sich hierbei um die scheinbare Dichte handelt, da das Helium den Überzug kaum durchdringt und somit die intrapartikulären Poren nicht erfasst werden.

Der Pellet-Anteil in der Mischung von 40 % (V/V) gewährleistet, dass sich die Pellets bei optimaler Verteilung in der Tablette nicht berühren (9).

8.1.10.2 Indometacin-Mischungen

Es wurden Mischungen aus Hilfsstoffen und amorphem Indometacin hergestellt. Die Mischung erfolgte in einem Erweka-Kubusmischer (AR-400, Erweka), wobei die Mischdauer 10 min betrug. Der Anteil an amorphem Indometacin in der Mischung lag jeweils bei 20 % (m/m).

8.2 Tablettierung

8.2.1 Charakterisierung der Hilfsstoffe

Für die Charakterisierung der Tablettiereigenschaften der Hilfsstoffe an der Exzenter-tablettiermaschine erfolgte die Tablettierung auf einer instrumentierten Exzenter-tablettiermaschine (EK0 DMS, Korsch AG, Berlin). Die Analyse der aufgezeichneten Daten (Oberstempelkraft, Unterstempelkraft, Weg, Zeit) erfolgte mit dem 3D-Modell nach Pickler (34).

Es wurden je 12 Tabletten für fünf unterschiedliche Verdichtungsgrade (0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95) hergestellt. Die minimale Höhe der Tabletten in der Matrize betrug bei allen Tabletten $3,000 \pm 0,006$ mm.

8.2.2 Herstellung pellethaltiger Tabletten

Aus den pellethaltigen Mischungen (vgl. 8.1.10.1) wurden je zwölf Tabletten mit einem Verdichtungsgrad von 0,90 hergestellt. Der Verdichtungsgrad bezieht sich hierbei auf die gesamte Mischung. Die sonstigen Tablettierbedingungen sowie die Datenaufzeichnung und -analyse erfolgte nach 8.2.1.

Für jede Tablette wurden Hilfsstoff und Pellets einzeln eingewogen und mit dem Spatel vor der Tablettierung gemischt. Dies stellt sicher, dass sich in jeder Tablette der korrekte Pellet-Anteil von 40 % (V/V) befindet. Würde zuerst eine Mischung von Hilfsstoff und Pellets hergestellt und diese Mischung anschließend eingewogen, würde dies unweigerlich zu unterschiedlichen Pellet-Anteilen in den Tabletten führen, da es durch die unterschiedliche Partikelgröße der Pellets im Vergleich mit den Hilfsstoffen zu einer starken Entmischung kommt.

Der Pellet-Anteil in der fertigen Tablette erreicht 36 % (V/V). 54 % (V/V) nimmt der Hilfsstoff ein und 10 % (V/V) beträgt die Porosität.

8.2.3 Herstellung von Indometacin-Tabletten

Die scheinbare Dichte der Mischungen (vgl. 8.1.10.2) wurde jeweils aus den Dichten der Einzelsubstanzen berechnet. Es wurden für jeden der zu testenden Hilfsstoffe drei Tabletten mit einem Verdichtungsgrad von 0,90 hergestellt. Die sonstigen Tablettierbedingungen sowie die Datenaufzeichnung und -analyse erfolgte nach 8.2.1.

8.2.4 Tablettierung an der Rundlaufablettiermaschine

Analog zu 8.2.1, 8.2.2 und 8.2.3 wurden Tabletten auf einer Rundlaufablettiermaschine (Pressima, IMA Kilian, Köln) hergestellt (vgl. 3.1.7).

8.3 Analyse der Tabletten

8.3.1 Ermittlung der Rückdehnung

Für die Charakterisierung der Hilfsstoffe in Bezug auf ihre Elastizität wurde die Tablettenhöhe zu jeweils fünf unterschiedlichen Zeitpunkten (direkt nach Ausstoß, 1 h nach Ausstoß, 1 d nach Ausstoß, 10 d nach Ausstoß) mittels einer Mikrometerschraube (Mitutoyo, Japan) gemessen und die Elastische Rückdehnung der Tabletten berechnet (41).

Zudem wurde in der Matrize die schnelle elastische Rückdehnung (SER) als die Höhe der Tablette beim Abheben des Stempels von der Tablettensoberfläche im Verhältnis zur minimalen Höhe der Tablette nach Armstrong berechnet (41). Das Abheben des Stempels von der Tablettensoberfläche wurde dabei als ein Absinken des Stempeldrucks auf weniger als 3 MPa definiert.

8.3.2 Bestimmung der Bruchkraft und Druckfestigkeit

Die Bruchkraft von je fünf Tabletten pro Verdichtungsgrad wurde ein Tag und zehn Tage nach Herstellung mit einem Druckfestigkeitsmessgerät (TBH-30, Erweka, Heusenstamm) getestet.

Abweichend davon wurden pellethaltige Tabletten und Tabletten, die an der Rundlauftablettiermaschine hergestellt wurden, nur nach zehn Tagen Lagerung getestet. Aus der diametralen Bruchkraft wurde die Druckfestigkeit σ_0 anhand folgender Formel ermittelt (147):

$$\sigma_0 = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot D \cdot h} \quad \text{Gl. 14}$$

F = Bruchkraft (N)

D = Durchmesser der Tablette (mm)

h = Höhe der Tablette (mm)

8.3.3 Analyse der Filmintegrität von tablettierte Pellets

8.3.3.1 Freisetzungsuntersuchungen

Die Freisetzungsuntersuchungen erfolgten im Dissolutionstester PTW II (Pharmatest, Hainburg). Je fünf Tabletten wurden zunächst zwei Stunden in je 500 ml 0,1 N HCl bei 37 °C getestet. Es wurden Proben von jeweils 5 ml entnommen. Anschließend erfolgte eine Umpufferung auf pH 6,8 durch Zugabe von je 166 ml 0,2 M Na₃PO₄ x 12 H₂O-

Lösung. Nach weiteren 45 min wurde mit je 50 ml 1N HCl erneut angesäuert und danach eine weitere Probe von 5 ml entnommen. Dieses Verfahren ist analog zur Vorgehensweise von Beckert (14). Im Anschluss wurden die einzelnen Proben 5 min bei 30000 U/min zentrifugiert. Die Proben wurden jeweils gegen wirkstofffreie, ansonsten aber inhaltsstoffgleiche Referenzlösungen vermessen, die in gleicher Weise aufbereitet wurden.

8.3.3.2 Spektroskopische Bestimmung des Bisacodylgehaltes

Die Bestimmung des Bisacodylgehaltes erfolgte spektroskopisch bei 246 nm. Dazu wurde zunächst eine Kalibrierung mit fünf unterschiedlichen Konzentrationen von alkalischen Bisacodyl-Lösungen erstellt (Abb. 109). Die Gleichung der linearen Regression der Absorptionen gegen die Konzentration ergab

$$y = 64,1 \text{ ml} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot x. \quad (R = 0,998)$$

Damit ergibt sich für den Absorptionskoeffizienten $A = 641 \frac{1\%}{1 \text{ cm}}$.

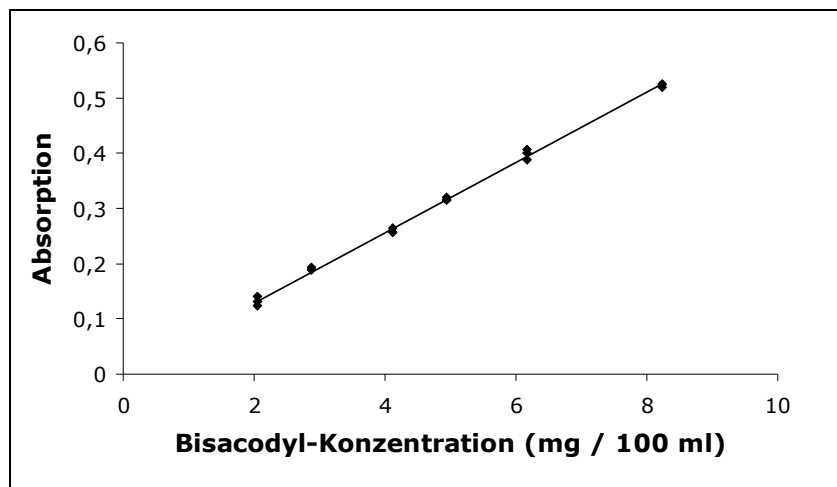


Abb. 109 Kalibriergerade für UV-spektroskopische Bestimmung von Bisacodyllösungen unterschiedlicher Konzentration (n=3)

8.3.3.3 Elektronenmikroskopische Aufnahmen

Die pellethaltigen Tabletten wurden diametral gebrochen. Anschließend wurden die Bruchflächen mittels Elektronenmikroskopischer Aufnahmen (ESEM 30, Philips, Kassel) bei einer Beschleunigungsspannung von 12 keV analysiert. Je Hilfsstoff wurde eine Tablette auf diese Weise analysiert, wobei zunächst die ganze Bruchfläche betrachtet

wurde, um anschließend ein Bild eines repräsentativen Bereichs aufzunehmen. Die Vergrößerung wurde so gewählt, dass sowohl ein guter Überblick als auch ein näherer Blick auf beschädigte Stellen an den Pellets erhalten werden konnte.

8.3.4 Analyse der Rekristallisation von amorphem Indometacin

8.3.4.1 Raman-Spektroskopie

Die Tabletten aus den Hilfsstoff-Indometacin-Mischungen wurden direkt nach Herstellung diametral gebrochen. Für jede Mischung wurden drei Tabletten mit einem Verdichtungsgrad von 0,90 untersucht. Die Analyse erfolgte mit Hilfe der FT-Raman-Spektroskopie (Bruker RFS 100/S, Bruker Optics) an der Bruchfläche der Tabletten. Es wurden je 200 Scans bei 200 mW Laserleistung aufgenommen.

Die erste Messung erfolgte jeweils direkt im Anschluss an die Herstellung der Tabletten. Um zeitabhängige Veränderungen erkennen zu können, wurden nach vier Wochen und nach sechs Wochen weitere Messungen durchgeführt.

8.3.4.2 Ermittlung des Kristallisationsgrades

Im Raman-Spektrum finden sich sowohl für kristallines als auch für amorphes Indometacin typische Banden: Bei 1680 cm^{-1} für amorphes Indometacin und bei 1698 cm^{-1} für die γ -Form von Indometacin.

Da sich die für die γ -Form typische Bande und die typische Bande für amorphes Indometacin überlagern, wurde für die Auswertung der Raman-Spektren die Methode nach Taylor und Zografi verwendet (145). Sie beruht auf dem Verhältnis der Intensitäten der beiden typischen Banden, wobei die gegenseitige Beeinflussung der Banden in die Auswertung miteinbezogen wird. Dies gewährleistet auch bei geringen Anteilen von einer Modifikation in der anderen eine gute Genauigkeit. Dadurch konnte folgende Gleichung ermittelt werden (30):

$$x_c = \frac{(I_r - 0,343)}{(0,8625 * I_r + 3,131)} \quad \text{Gl. 15}$$

x_c : Molenbruch an kristallinem Indometacin (γ -Form)

I_r : Verhältnis der Intensität der Bande von kristallinem Indometacin bei 1698 cm^{-1} zur Intensität der Bande von amorphem Indometacin bei 1680 cm^{-1}

8.4 Statistische Auswertung

Bei den meisten Untersuchungen werden Datenmengen verglichen, deren einzelne Gruppen meist nur fünf Datenpunkte enthalten. Diese Anzahl reicht aus, um relevante Unterschiede aufzuzeigen. Allerdings kann damit die Normalverteilung nicht sicher geprüft werden. Parametrische Tests, wie ANOVA oder F- und Student-t-Test, setzen aber unter anderem Normalverteilung voraus. Aus diesem Grund wird für die statistische Auswertung der Kruskal-Wallis-Test herangezogen, da dieser keine Normalverteilung voraussetzt (146). Dieser Test besitzt zwar eine geringere Macht als ANOVA oder Student-t-Test, aber er ist insbesondere bei kleinen Stichproben ($n > 4$) wesentlich robuster (146). Die Analyse erfolgte mit Hilfe der Statistiksoftware OpenStat (W.G. Miller, Version 1.9).

9 Anhang

9.1 Raman-Spektren der indometacinhaltigen Tabletten

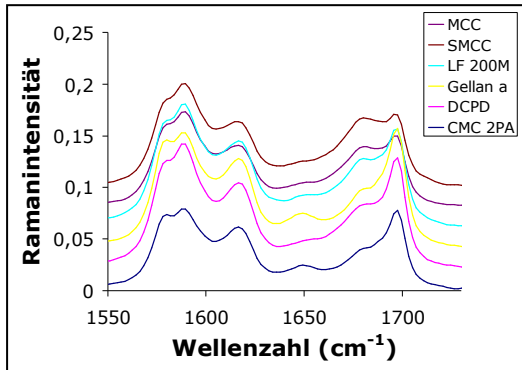


Abb. 110 Raman-Spektren der Tabletten, die mit unterschiedlichen Hilfsstoffen an der Exzentertablettiermaschine hergestellt wurden. Nach 28 Tagen Lagerung (MW \pm SD, n = 3)

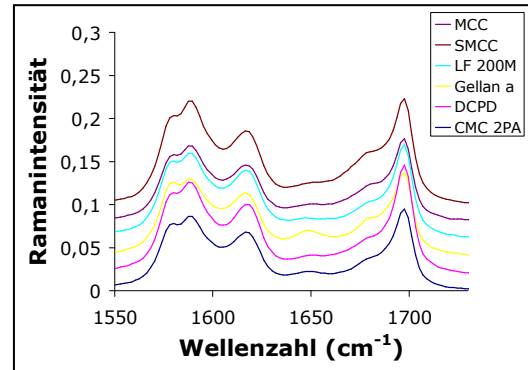


Abb. 111 Raman-Spektren der Tabletten, die mit unterschiedlichen Hilfsstoffen an der Exzentertablettiermaschine hergestellt wurden. Nach 42 Tagen Lagerung (MW \pm SD, n = 3)

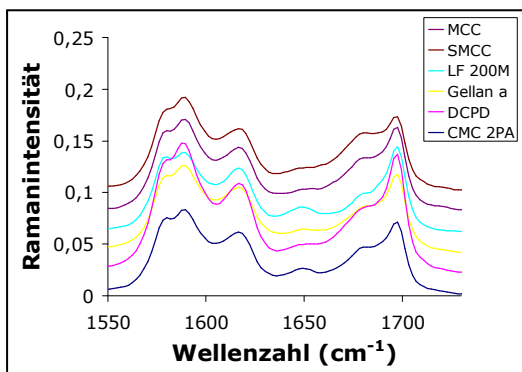


Abb. 112 Raman-Spektren der Tabletten, die mit unterschiedlichen Hilfsstoffen an der Rundlaufablettiermaschine hergestellt wurden. Nach 28 Tagen Lagerung (MW \pm SD, n = 3)

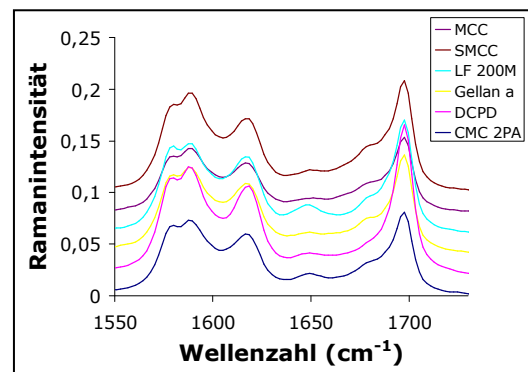


Abb. 113 Raman-Spektren der Tabletten, die mit unterschiedlichen Hilfsstoffen an der Rundlaufablettiermaschine hergestellt wurden. Nach 42 Tagen Lagerung (MW \pm SD, n = 3)

9.2 Ergebnisse der Charakterisierung des Tablettierverhaltens von Hilfsstoffen an der Exzentertablettiermaschine

Tabelle 17 Tablettierparameter – gewonnen an der Exzentertablettiermaschine

(MW \pm SD, n = 12)

	VD	d	e (MPa ⁻¹)	ω
MCC	0,75	0,662 \pm 0,003	0,0054 \pm 0,0001	0,0145 \pm 0,0001
	0,80	0,884 \pm 0,005	0,0046 \pm 0,0001	0,0139 \pm 0,0001
	0,85	1,185 \pm 0,009	0,0041 \pm 0,0001	0,0131 \pm 0,0002
	0,90	1,657 \pm 0,016	0,0037 \pm 0,0001	0,0125 \pm 0,0002
	0,95	2,606 \pm 0,033	0,0032 \pm 0,0001	0,0119 \pm 0,0002
SMCC	0,75	0,674 \pm 0,009	0,0048 \pm 0,0000	0,0169 \pm 0,0002
	0,80	0,870 \pm 0,0120	0,0044 \pm 0,0000	0,0160 \pm 0,0004
	0,85	1,145 \pm 0,018	0,0040 \pm 0,0000	0,0145 \pm 0,0004
	0,90	1,593 \pm 0,063	0,0037 \pm 0,0001	0,0125 \pm 0,0006
	0,95	2,340 \pm 0,0810	0,0035 \pm 0,0001	0,0110 \pm 0,0004
CMC 60PA07	0,75	0,606 \pm 0,009	0,0050 \pm 0,0002	0,0073 \pm 0,0003
	0,80	0,856 \pm 0,010	0,0046 \pm 0,0001	0,0071 \pm 0,0001
	0,85	1,231 \pm 0,009	0,0043 \pm 0,0000	0,0055 \pm 0,0003
	0,90	1,791 \pm 0,018	0,0043 \pm 0,0000	0,0044 \pm 0,0003
	0,95	2,761 \pm 0,100	0,0042 \pm 0,0001	0,0051 \pm 0,0012
CMC 20PA07	0,75	0,585 \pm 0,015	0,0047 \pm 0,0002	0,0077 \pm 0,0001
	0,80	0,806 \pm 0,006	0,0043 \pm 0,0000	0,0070 \pm 0,0001
	0,85	1,181 \pm 0,008	0,0042 \pm 0,0001	0,0052 \pm 0,0001
	0,90	1,742 \pm 0,015	0,0042 \pm 0,0000	0,0041 \pm 0,0003
	0,95	2,695 \pm 0,088	0,0042 \pm 0,0000	0,0047 \pm 0,0008
CMC 2PA	0,75	0,627 \pm 0,006	0,0046 \pm 0,0002	0,0077 \pm 0,0001
	0,80	0,868 \pm 0,006	0,0042 \pm 0,0001	0,0069 \pm 0,0001
	0,85	1,263 \pm 0,008	0,0040 \pm 0,0000	0,0053 \pm 0,0002
	0,90	1,878 \pm 0,027	0,0039 \pm 0,0000	0,0038 \pm 0,0002
	0,95	2,938 \pm 0,065	0,0041 \pm 0,0001	0,0034 \pm 0,0005
CMC 2PA07	0,75	0,724 \pm 0,01	0,0043 \pm 0,0001	0,0076 \pm 0,0002
	0,80	0,948 \pm 0,014	0,0041 \pm 0,0001	0,0070 \pm 0,0001
	0,85	1,363 \pm 0,041	0,0039 \pm 0,0001	0,0054 \pm 0,0001
	0,90	2,027 \pm 0,119	0,0038 \pm 0,0000	0,0051 \pm 0,0004
	0,95	3,028 \pm 0,133	0,0037 \pm 0,0001	0,0051 \pm 0,0005
CMC 2PPA12	0,75	0,575 \pm 0,004	0,0051 \pm 0,0001	0,0090 \pm 0,0002
	0,80	0,799 \pm 0,012	0,0048 \pm 0,0001	0,0083 \pm 0,0003
	0,85	1,143 \pm 0,014	0,0046 \pm 0,0000	0,0072 \pm 0,0002
	0,90	1,677 \pm 0,050	0,0044 \pm 0,0001	0,0070 \pm 0,0005
	0,95	2,777 \pm 0,079	0,0043 \pm 0,0001	0,0052 \pm 0,0014
CMC 2PPA12 mod.	0,75	0,573 \pm 0,011	0,0052 \pm 0,0002	0,0089 \pm 0,0001
	0,80	0,816 \pm 0,011	0,0048 \pm 0,0001	0,0079 \pm 0,0001
	0,85	1,149 \pm 0,015	0,0046 \pm 0,0001	0,0069 \pm 0,0002
	0,90	1,706 \pm 0,015	0,0045 \pm 0,0000	0,0056 \pm 0,0002
	0,95	2,835 \pm 0,040	0,0045 \pm 0,0001	0,0032 \pm 0,0005

Fortsetzung Tabelle 16 Tablettierparameter – gewonnen an der Exzentertablettiermaschine (MW \pm SD, n = 12)

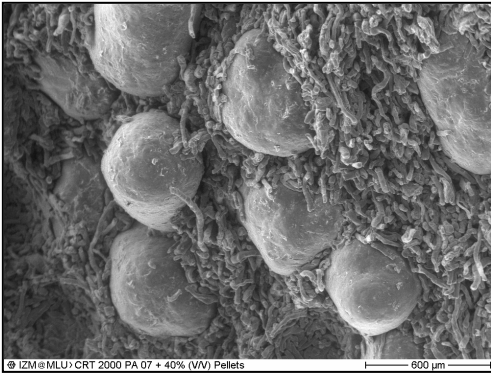
	VD	d	e (MPa ⁻¹)	ω
HF 120RBS	0,75	0,445 \pm 0,006	0,0037 \pm 0,0001	0,0059 \pm 0,0003
	0,80	0,643 \pm 0,006	0,0031 \pm 0,0001	0,0056 \pm 0,0002
	0,85	0,941 \pm 0,015	0,0029 \pm 0,0000	0,0051 \pm 0,0003
	0,90	1,290 \pm 0,057	0,0026 \pm 0,0001	0,0060 \pm 0,0007
	0,95	2,080 \pm 0,102	0,0027 \pm 0,0002	0,0059 \pm 0,0012
LF 120M	0,75	0,378 \pm 0,007	0,0029 \pm 0,0000	0,0069 \pm 0,0001
	0,80	0,543 \pm 0,012	0,0027 \pm 0,0000	0,0063 \pm 0,0002
	0,85	0,804 \pm 0,015	0,0025 \pm 0,0001	0,0060 \pm 0,0002
	0,90	1,214 \pm 0,021	0,0023 \pm 0,0000	0,0058 \pm 0,0003
	0,95	2,056 \pm 0,040	0,0019 \pm 0,0001	0,0051 \pm 0,0004
LF 200M	0,75	0,408 \pm 0,007	0,0030 \pm 0,0002	0,0061 \pm 0,0002
	0,80	0,605 \pm 0,012	0,0025 \pm 0,0001	0,0058 \pm 0,0002
	0,85	0,912 \pm 0,016	0,0024 \pm 0,0000	0,0050 \pm 0,0001
	0,90	1,444 \pm 0,112	0,0027 \pm 0,0003	0,0044 \pm 0,0004
	0,95	1,955 \pm 0,053	0,0020 \pm 0,0001	0,0066 \pm 0,0005
LF 200S	0,75	0,445 \pm 0,006	0,0041 \pm 0,0000	0,0087 \pm 0,0001
	0,80	0,660 \pm 0,008	0,0039 \pm 0,0001	0,0078 \pm 0,0001
	0,85	0,987 \pm 0,013	0,0038 \pm 0,0001	0,0064 \pm 0,0002
	0,90	1,551 \pm 0,041	0,0037 \pm 0,0000	0,0057 \pm 0,0002
	0,95	2,697 \pm 0,096	0,0037 \pm 0,0001	0,0035 \pm 0,0003
LF 240D	0,75	0,383 \pm 0,003	0,0025 \pm 0,0001	0,0058 \pm 0,0001
	0,80	0,577 \pm 0,007	0,0023 \pm 0,0000	0,0053 \pm 0,0001
	0,85	0,868 \pm 0,012	0,0022 \pm 0,0000	0,0047 \pm 0,0001
	0,90	1,552 \pm 0,180	0,0022 \pm 0,0000	0,0052 \pm 0,0007
	0,95	2,036 \pm 0,281	0,0020 \pm 0,0001	0,0066 \pm 0,0006
KF 200	0,75	0,460 \pm 0,006	0,0047 \pm 0,0001	0,0099 \pm 0,0002
	0,80	0,685 \pm 0,007	0,0044 \pm 0,0000	0,0085 \pm 0,0003
	0,85	1,007 \pm 0,004	0,0042 \pm 0,0000	0,0074 \pm 0,0001
	0,90	1,527 \pm 0,008	0,0041 \pm 0,0000	0,0059 \pm 0,0001
	0,95	2,507 \pm 0,027	0,0040 \pm 0,0000	0,0050 \pm 0,0004
KF 200RBS	0,75	0,412 \pm 0,006	0,0042 \pm 0,0001	0,0090 \pm 0,0001
	0,80	0,614 \pm 0,005	0,0040 \pm 0,0001	0,0079 \pm 0,0001
	0,85	0,937 \pm 0,009	0,0039 \pm 0,0000	0,0065 \pm 0,0001
	0,90	1,440 \pm 0,008	0,0039 \pm 0,0000	0,0056 \pm 0,0001
	0,95	2,420 \pm 0,031	0,0039 \pm 0,0000	0,0042 \pm 0,0005
Gellan a	0,75	0,531 \pm 0,005	0,0063 \pm 0,0003	0,0155 \pm 0,0002
	0,80	0,756 \pm 0,005	0,0057 \pm 0,0001	0,0139 \pm 0,0001
	0,85	1,085 \pm 0,009	0,0052 \pm 0,0001	0,0124 \pm 0,0002
	0,90	1,648 \pm 0,019	0,0050 \pm 0,0001	0,0109 \pm 0,0002
	0,95	2,692 \pm 0,042	0,0048 \pm 0,0001	0,0096 \pm 0,0003
Gellan F	0,75	0,557 \pm 0,004	0,0061 \pm 0,0001	0,0149 \pm 0,0002
	0,80	0,771 \pm 0,007	0,0055 \pm 0,0001	0,0134 \pm 0,0002
	0,85	1,075 \pm 0,009	0,0051 \pm 0,0001	0,0121 \pm 0,0003
	0,90	1,504 \pm 0,035	0,0048 \pm 0,0001	0,0119 \pm 0,0008
	0,95	2,395 \pm 0,062	0,0043 \pm 0,0002	0,0105 \pm 0,0011

Fortsetzung Tabelle 16 Tablettierparameter – gewonnen an der Exzentertablettiermaschine (MW \pm SD, n = 12)

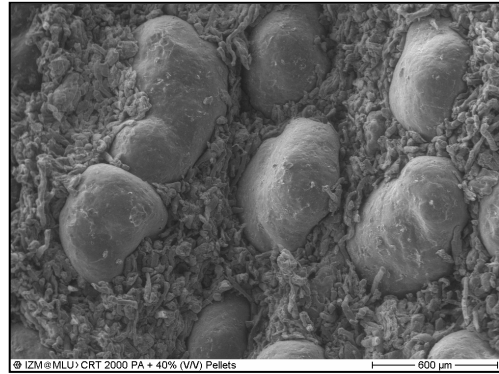
	VD	d	e (MPa ⁻¹)	ω
Gellan A	0,75	0,517 \pm 0,005	0,0067 \pm 0,0001	0,0169 \pm 0,0003
	0,80	0,731 \pm 0,006	0,0061 \pm 0,0001	0,0152 \pm 0,0002
	0,85	1,037 \pm 0,006	0,0057 \pm 0,0001	0,0133 \pm 0,0002
	0,90	1,561 \pm 0,014	0,0055 \pm 0,0001	0,0111 \pm 0,0002
	0,95	2,545 \pm 0,057	0,0053 \pm 0,0002	0,0097 \pm 0,0007

9.3 Elektronenmikroskopische Aufnahmen der pellethaltigen Tabletten (Exzentertablettiermaschine)

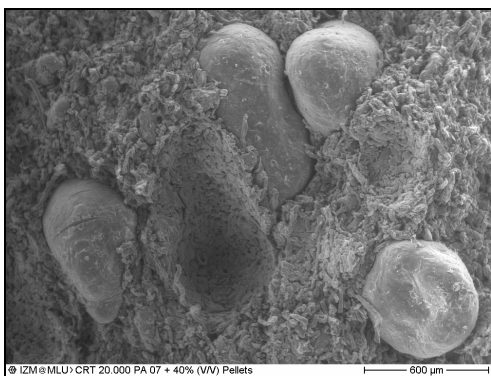
9.3.1 Cellulose und Cellulosederivate



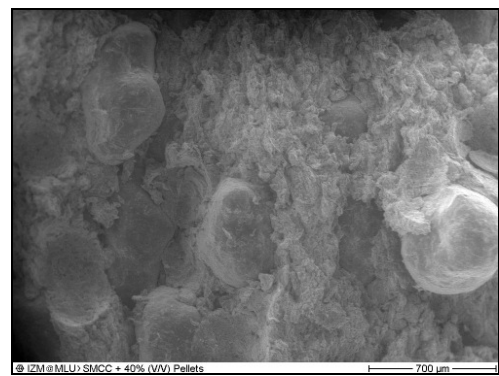
CMC 2PA07



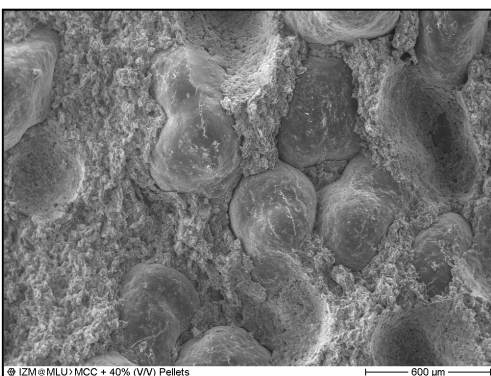
CMC 2PA



CMC 20PA07

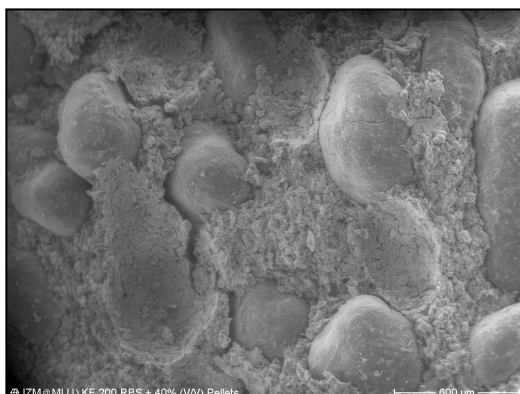


SMCC



MCC

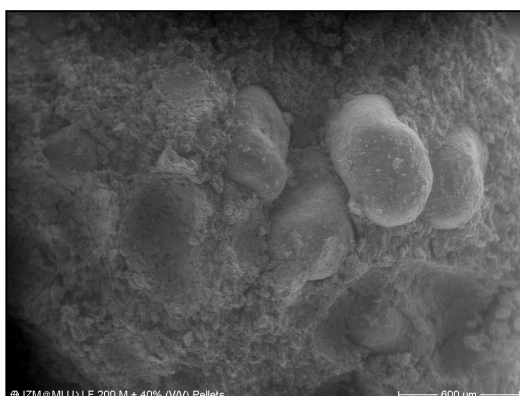
9.3.2 Alginate



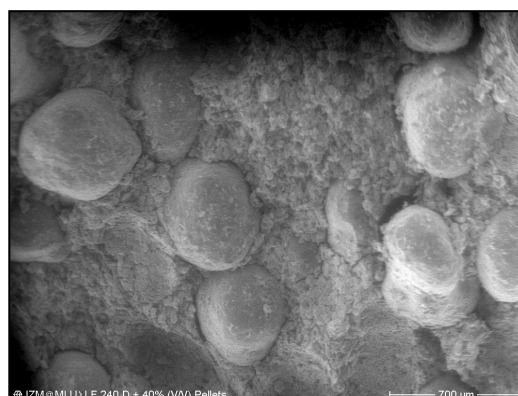
KF 200RBS



KF200



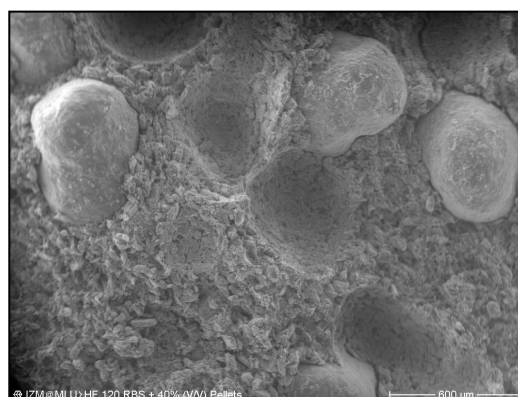
LF 200M



LF 240D

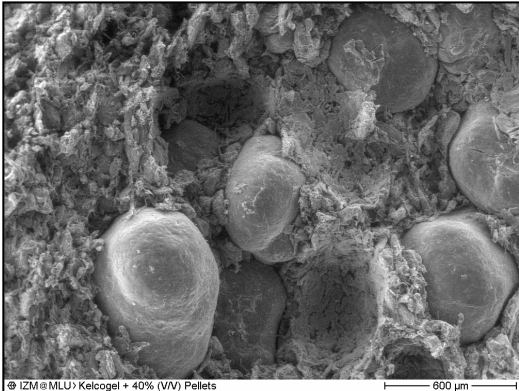


LF 200S

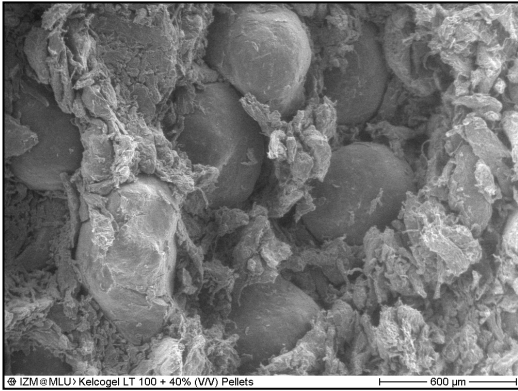


HF 120RBS

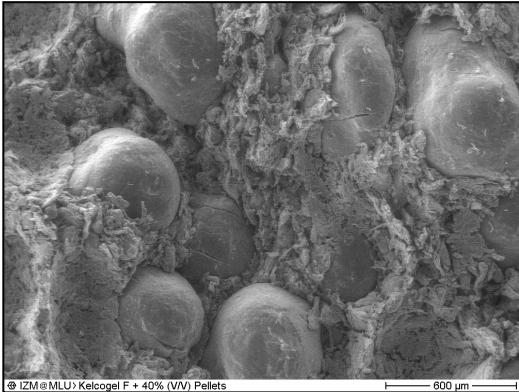
9.3.3 Gellane



Gellan a

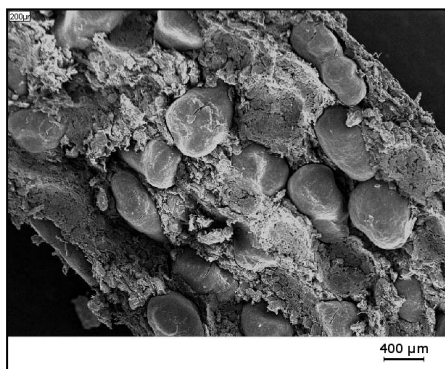


Gellan A

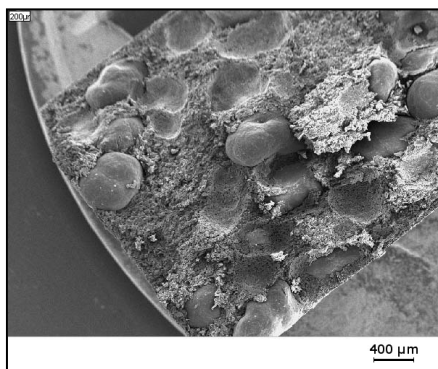


Gellan F

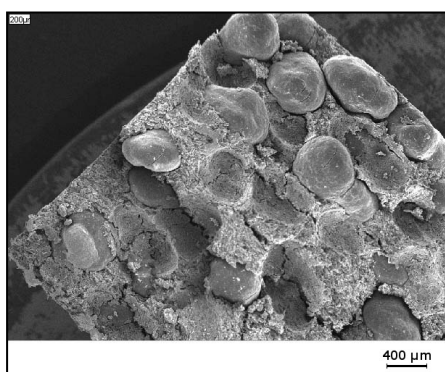
**9.4 Elektronenmikroskopische Aufnahmen der pellethaltigen Tabletten
(Rundlauftabletiermaschine, 30 Upm)**



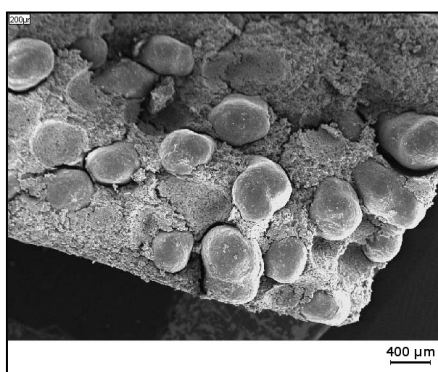
Gellan a



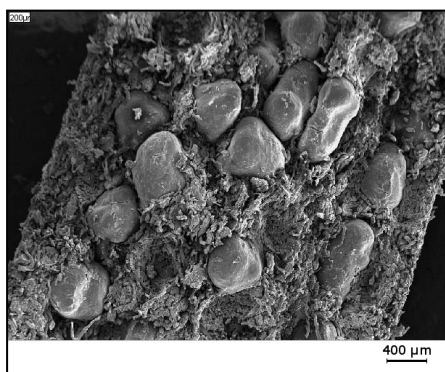
MCC



KF 200RBS



LF 200M



CMC 2PA

10 Literatur

- 1 Europäisches Arzneibuch 6. Ausgabe, 6. Nachtrag. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2010
- 2 Schulz, B; Schmidt, PC; Stoeva, S; Voelter, W; Gockeritz, D. Compaction and activity of enzymes. *Pharmazie*. 1997; 52(10): 785-790
- 3 Zarrintan, MH; Teng, CD; Groves, MJ. The effect of compaction pressure on a wheat germ lipase preparation. *Pharm Res*. 1990; 7(3): 247-250
- 4 Huyghebaert, N; Vermeire, A; Neiryneck, S; Steidler, L; Remaut, E; Remon, JP. Evaluation of extrusion/spheronisation, layering and compaction for the preparation of an oral, multi-particulate formulation of viable, hil-10 producing *Lactococcus lactis*. *Eur J Pharm Biopharm*. 2005; 59(1): 9-15
- 5 Picker, KM. Influence of tableting on the enzymatic activity of different alpha-amylases using various excipients. *Eur J Pharm Biopharm*. 2002; 53(2): 181-185
- 6 Sandberg, A; Blomqvist, I; Jonsson, UE; Lundberg, P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a new controlled-release formulation of metoprolol: a comparison with conventional tablets. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988; 33: 9-14
- 7 Clarke, GM; Newton, JM; Short, MD. Comparative gastrointestinal transit of pellet systems of varying density. *Int J Pharm*. 1995; 114: 1-11
- 8 Bechard, SR; Leroux, JC. Coated Pelletized Dosage Form - Effect Of Compaction On Drug Release. *Drug Dev Ind Pharm*. 1992; 18(18): 1927-1944
- 9 Köhl, P. Tablettieren von Pellets: Komprimierbarkeit, Kompaktierbarkeit und Integrität in Kombination mit mikrokristalliner Cellulose und Polyethylenglykol. Hamburg, Universität, Institut für Pharmazie, Dissertationsschrift, 1999
- 10 Dwibhashyam, VSNM; Ratna, JV. Key Formulation Variables in Tableting of Coated Pellets. *Indian J Pharm Sci*. 2008; 70(5): 555-564
- 11 Debunne, A; Vervaet, C; Mangelings, D; Remon, JP. Compaction of enteric-coated pellets: influence of formulation and process parameters on tablet properties and in vivo evaluation. *Eur J Pharm Sci*. 2004; 22(4): 305-314
- 12 Braun, M. Einflussfaktoren bei der Tablettierung magensaftresistent überzogener Pellets auf Exzenter- und Rundlauf-tablettenpresse. Bonn, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät, Dissertationsschrift, 2003
- 13 Wagner, KG; Krumme, M; Beckert, TE; Schmidt, PC. Development of disintegrating multiple-unit tablets on a high-speed rotary tablet press. *Eur J Pharm Biopharm*. 2000; 50(2): 285-291
- 14 Beckert, TE; Lehmann, K; Schmidt, PC. Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets. *Int J Pharm*. 1996; 143(1): 13-23

- 15 Bodmeier, R. Tableting of coated pellets. *Eur J Pharm Biopharm.* 1997; 43(1): 1-8
- 16 Abbaspour, MR; Sadeghi, F; Garekani, HA. Design and study of ibuprofen disintegrating sustained-release tablets comprising coated pellets. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008; 68(3): 747-759
- 17 Lunio, R; Sawicki, W; Skoczen, P; Walentynowicz, O; Kubasik-Juraniec, J. Compressibility of gastroretentive pellets coated with Eudragit Ne using a single-stroke and a rotary tablet press. *Pharm Dev Technol.* 2008; 13(4): 323-331
- 18 Picker, KM. Soft tableting: A new concept to tablet pressure-sensitive materials. *Pharm Dev Technol.* 2004; 9(1): 107-121
- 19 Kühn, P; Mielck, JB. Tableting of pellet-matrix systems: ability of parameters from dynamic and kinetic models to elucidate the densification of matrix formers and of pellets. *Int J Pharm.* 2002; 248(1-2): 101-114
- 20 Menendez, JC; Sakr, A. Effect of excipients on the protection of compressed metronidazole pellets coated with methacrylic acid copolymer - Part 2. *Pharm Ind.* 2004; 66(8): 1031-1038
- 21 Chiao, CSL; Price, JC. Effect Of Compression Pressure On Physical-Properties And Dissolution Characteristics Of Disintegrating Tablets Of Propranolol Microspheres. *J Microencapsul.* 1994; 11(2): 161-170
- 22 Cantor, SL; Hoag, SW; Augsburger, LL. Formulation and Characterization of a Compacted Multiparticulate System for Modified Release of Water-Soluble Drugs - Part 1 Acetaminophen. *Drug Dev Ind Pharm.* 2009; 35(3): 337-351
- 23 Torrado, JJ; Augsburger, LL. Effect Of Different Excipients On The Tableting Of Coated Particles. *Int J Pharm.* 1994; 106(2): 149-155
- 24 Lehmann, K; Peterleit, HU; Dreher, D. Fast Disintegrating Controlled-Release Tablets From Coated Particles. *Pharm Ind.* 1993; 55(10): 940-947
- 25 Tirkkonen, S; Paronen, P. Release Of Indomethacin From Tableted Ethylcellulose Microcapsules. *Int J Pharm.* 1993; 92(1-3): 55-62
- 26 Dashevsky, A; Kolter, K; Bodmeier, R. Compression of pellets coated with various aqueous polymer dispersions. *Int J Pharm.* 2004; 279(1-2): 19-26
- 27 El-Mahdi, IM; Deasy, PB. Tableting of coated ketoprofen pellets. *J Microencapsulation.* 2000; 17(2): 133-144
- 28 Prapaitrakul, W; Withworth, CW. Compression of microcapsules I: effect of excipients and pressure on drug release. *Drug Dev Ind Pharm.* 1989; 15: 2049-2053
- 29 Prapaitrakul, W; Witworth, CW. Compression of microcapsules II: effect of excipients and pressure on drug release. *Drug Dev Ind Pharm.* 1990; 16: 1427-1434
- 30 Picker, KM. Neue Einblicke in den Prozess der Tablettenbildung - Wege zur Erforschung der Schonenden Tablettierung. Halle, Martin-Luther-Universität, Institut für Pharmazie, Habilitationsschrift, 2002

-
- 31 Shimpi, S; Mahadik, K; Takada, K; Paradkar, A. Application of polyglycolized glycerides in protection of amorphous form of etoricoxib during compression. *Chem Pharm Bull.* 2007; 55(10): 1448-1451
- 32 Rinaudo, M. Role of Substituents on the Properties on Some Polysaccharides. *Biomacromolecules.* 2004; 5(4): 1155-1165
- 33 van der Schuur, M; Gaymans, RJ. Influence of chemical crosslinks on the elastic behavior of segmented block copolymers. *Polymer.* 2005; 46(18): 6862-6868
- 34 Picker, KM. A new theoretical model to characterize the densification behavior of tableting materials. *Eur J Pharm Biopharm.* 2000; 49(3): 267-273
- 35 Picker, KM. The 3d model: Explaining densification and deformation mechanisms by using 3d parameter plots. *Drug Dev Ind Pharm.* 2004; 30(4): 413-425
- 36 Heckel, RW. An analysis of powder compaction phenomena. *Trans Met Soc AIME.* 1961; 221(5): 1001-1008
- 37 Heckel, RW. Density-pressure relationships in powder compaction. *Trans Metall Soc AIME.* 1961; 221: 671-675
- 38 Sun, CQ; Grant, DJW. Influence of elastic deformation of particles on Heckel analysis. *Pharm Dev Technol.* 2001; 6(2): 193-200
- 39 Fell, JT; Newton, JM. Effect of particle size and speed of compaction on density changes in tablets of crystalline and spray-dried lactose. *J Pharm Sci.* 1971; 60: 1866-1869
- 40 Duberg, M; Nystrom, C. Studies On Direct Compression Of Tablets 17. Porosity Pressure Curves For The Characterization Of Volume Reduction-Mechanisms In Powder Compression. *Powder Technol.* 1986; 46(1): 67-75
- 41 Armstrong, N; Haines-Nutt, R. Elastic Recovery and Surface Area Changes in Compacted Powder Systems. *J Pharm Pharmacol.* 1972; 24(S): P135-P136
- 42 Ragnarsson, G. Force-displacement and network measurements. In: Alderborn, G; Nystrom, C, Hrsg. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology.* New York: Marcel Dekker; 1996: 77-97
- 43 Matsumoto, T; Kaneniwa, N; Higuchi, S; Otsuka, M. Effects Of Temperature And Pressure During Compression On Polymorphic Transformation And Crushing Strength Of Chlorpropamide Tablets. *J Pharm Pharmacol.* 1991; 43(2): 74-78
- 44 Schmidt, AG; Wartewig, S; Picker, KM. Potential of carrageenans to protect drugs from polymorphic transformation. *Eur J Pharm Biopharm.* 2003; 56(1): 101-110
- 45 Schmidt, AG; Wartewig, S; Picker, KM. Polyethylene oxides: protection potential against polymorphic transitions of drugs?. *J Raman Spectrosc.* 2004; 35(5): 360-367
- 46 Koivisto, M; Heinanen, P; Tanninen, VP; Lehto, VP. Depth profiling of compression-induced disorders and polymorphic transition on tablet surfaces with grazing incidence X-ray diffraction. *Pharm Res.* 2006; 23(4): 813-820
-

-
- 47 Otsuka, M; Matsuda, Y. Effects of environmental-temperature and compression energy on polymorphic transformation during tableting. *Drug Dev Ind Pharm.* 1993; 19(17-18): 2241-2269
- 48 Wostheinrich, K; Schmidt, PC. Polymorphic changes of thiamine hydrochloride during granulation and tableting. *Drug Dev Ind Pharm.* 2001; 27(6): 481-489
- 49 BauerBrandl, A. Polymorphic transitions of cimetidine during manufacture of solid dosage forms. *Int J Pharm.* 1996; 140(2): 195-206
- 50 Zhang, GGZ; Law, D; Schmitt, EA; Qiu, Y. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004; 56(3): 371-390
- 51 Otsuka, M; Matsumoto, T; Kaneniwa, N. Effects of the mechanical energy of multi-tableting compression on the polymorphic transformations of chlorpropamide. *J Pharm Pharmacol.* 1989; 41(10): 665-669
- 52 Boldyreva, EV; Dmitriev, V; Hancock, BC. Effect of pressure up to 5.5 GPa on dry powder samples of chlorpropamide form-A. *Int J Pharm.* 2006; 327(1-2): 51-57
- 53 Busignies, V; Leclerc, B; Porion, P; Evesque, P; Couarraze, G; Tchoreloff, P. Quantitative measurements of localized density variations in cylindrical tablets using X-ray microtomography. *Eur J Pharm Biopharm.* 2006; 64(1): 38-50
- 54 Sinka, IC; Burch, SF; Tweed, JH; Cunningham, JC. Measurement of density variations in tablets using X-ray computed tomography. *Int J Pharm.* 2004; 271(1-2): 215-224
- 55 Nebgen, G; Gross, D; Lehmann, V; Muller, F. H-1-NMR Microscopy Of Tablets. *J Pharm Sci.* 1995; 84(3): 283-291
- 56 Laity, PR; Cameron, RE. A small-angle X-ray scattering study of powder compaction. *Powder Technol.* 2008; 188(2): 119-127
- 57 Ellison, CD; Ennis, BJ; Hamad, ML; Lyon, RC. Measuring the distribution of density and tableting force in pharmaceutical tablets by chemical imaging. *J Pharmaceut Biomed Anal.* 2008; 48(1): 1-7
- 58 Bowden, FP; Tabor, D. Reibung und Schmierung fester Körper. 3. dt. Auflage. Berlin Göttingen Heidelberg: Springer Verlag; 1959
- 59 Bogs, U; Lenhardt, E. Zur Kenntnis thermischer Vorgänge beim Tablettenpressen. *Pharm Ind.* 1971; 33(11a): 850-854
- 60 Travers, DN; Merriman, MP. Temperature changes occurring during the compression and recompression of solids. *J Pharm Pharmacol.* 1970; 22(11S): S11-S11
- 61 Lammens, RF. The evaluation of force-displacement measurements during one-sided powder compaction in cylindrical dies. Leiden, Rijksuniversiteit te Leiden, Faculteit der Geneeskunde, Dissertationsschrift, 1980
-

-
- 62 Coffin-Beach, DP; Hollenbeck, RG. Determination of the energy of tablet formation during compression of selected pharmaceutical powders. *Int J Pharm.* 1983; 17(2-3): 313-324
- 63 Wurster, DE; Creekmore, JR. Measurement of the thermal-energy evolved upon tablet compression. *Drug Dev Ind Pharm.* 1986; 12(10): 1511-1528
- 64 Führer, C; Parmentier, W. Zur Thermodynamik der Tablettierung. *Acta Pharm Technol.* 1977; 23(3): 205-213
- 65 Wurster, DE; Ternik, RL. Pressure-induced activity loss in solid state catalase. *J Pharm Sci.* 1995; 84(2): 190-194
- 66 DeCrosta, MT; Schwartz, JB; Wigent, RJ; Marshall, K. Thermodynamic analysis of compact formation; compaction unloading, and ejection II. Mechanical energy (work) and thermal energy (heat) determinations of compact unloading and ejection. *Int J Pharm.* 2001; 213(1-2): 45-62
- 67 Ketolainen, J; Kubicar, L; Bohac, V; Markovic, M; Paronen, P. Thermophysical properties of some pharmaceutical excipients compressed in tablets. *Pharm Res.* 1995; 12(11): 1701-1707
- 68 Levina, M; Rubinstein, MH. The effect of ultrasonic vibration on the compaction characteristics of paracetamol. *J Pharm Sci.* 2000; 89(6): 705-723
- 69 Ketolainen, J; Ilkka, J; Paronen, P. Temperature-changes during tableting measured using infrared thermoviewer. *Int J Pharm.* 1993; 92(1-3): 157-166
- 70 Bechard, SR; Down, GRB. Infrared imaging of pharmaceutical materials undergoing compaction. *Pharm Res.* 1992; 9(4): 521-528
- 71 Picker-Freyer, KM; Schmidt, AG. Does temperature increase induced by tableting contribute to tablet quality?. *J Therm Anal Calorim.* 2004; 77(2): 531-539
- 72 Informationsstelle Edelstahl Rostfrei: Edelstahl Rostfrei - Eigenschaften. , 2006 - Firmenschrift
- 73 Pötzschke, J. Untersuchungen zur Herstellung und Charakterisierung von Kohlenstoffmembranen auf der Basis von Cellulose und Cellulosederivaten. Freiberg, TU Bergakademie, Fakultät für Maschinenbau, Verfahrens- und Energietechnik, Dissertationsschrift, 2003
- 74 Hanus, EJ; King, LD. Thermodynamic Effects in the Compression of Solids. *J Pharm Sci.* 1968; 57(4): 677-684
- 75 Schmidt, J. Direkttablettierung niedrigschmelzender nichtsteroidaler Antirheumatika mit Mikrokristallinen Cellulosen. Halle, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Pharmazie, Dissertationsschrift, 1997
- 76 Romero, AJ; Rhodes, CT. Stereochemical Aspects of the molecular pharmaceuticals of ibuprofen. *J Pharm Pharmacol.* 1993; 45(4): 258-262
- 77 Collet, A. Separation and purification of enantiomers by crystallisation methods. *Enantiomer.* 1999; 4(3-4): 157-172
-

- 78 Selent, J. Darstellung und Charakterisierung neuartiger, chiraler, basischer Benzilsäureester mit anticholinerger Wirkung. Berlin, Humboldt-Universität, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät I, Dissertationsschrift, 2004
- 79 Zavaliangos, A; Galen, S; Cunningham, J; Winstead, D. Temperature evolution during compaction of pharmaceutical powders. *J Pharm Sci.* 2008; 97(8): 3291-3304
- 80 Bauer-Brandl, A; Ritschel, W. Die Tablette. Aulendorf: Editio Cantor Verlag; 2002
- 81 Celik, M; Marshall, K. Use Of A Compaction Simulator System In Tableting Research .1. Introduction To And Initial Experiments With The System. *Drug Dev Ind Pharm.* 1989; 15(5): 759-800
- 82 Cantor, SL; Hoag, SW; Augsburg, LL. Evaluation of the mechanical properties of extrusion-spheronized beads and multiparticulate systems. *Drug Dev Ind Pharm.* 2009; 35(9): 683-693
- 83 Michaut, F; Busignies, V; Fouquereau, C; Huet de Barochez, B; Leclerc, B; Tchoreloff, P. Evaluation of a Rotary Tablet Press Simulator a Tool for the Characterisation of Compaction Properties of Pharmaceutical Products. *J Pharm Sci.* 2010; 99(6): 2874-2885
- 84 Haware, RV; Bauer-Brandl, A; Tho I. Comparative evaluation of the powder and compression properties of various grades and brands of microcrystalline cellulose by multivariate methods. *Pharm Dev Technol.* 2010; 15(4): 394-404
- 85 Matz, C; Bauer-Brandl, A; Rigassi, T; Schubert, R; Becker, D. On the accuracy of a new displacement instrumentation for rotary tablet presses. *Drug Dev Ind Pharm.* 1999; 25(2): 117-130
- 86 Schmidt, PC; Tenter, U; Hocke, J. Force And Displacement Characteristic Of Rotary Tableting Machines .1. Instrumentation Of A Single Punch For Force Measurements. *Pharm Ind.* 1986; 48(12): 1546-1553
- 87 Schmidt, PC. Instrumentation Of Rotary Tableting Machines. *Chem-Ing Tech.* 1989; 61(2): 115-123
- 88 Konkel, P; Mielck, JB. Associations of parameters characterizing the time course of the tableting process on a reciprocating and on a rotary tableting machine for high-speed production. *Eur J Pharm Biopharm.* 1998; 45(2): 137-148
- 89 Fette GmbH: Produktinformation zur Fette 2090i. Hamburg, 2010 - Firmenschrift
- 90 IMA Kilian: Produktinformation zur Pressima(R) Tablettenpresse. Köln, 2010 - Firmenschrift
- 91 Voigt, R; Fahr, A. Pharmazeutische Technologie. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2006
- 92 Bolhuis, GK; Armstrong, NA. Excipients for direct compaction - an update. *Pharm Dev Technol.* 2006; 11(1): 111-124

- 93 Doelker, E. Comparative Compaction Properties Of Various Microcrystalline Cellulose Types And Generic Products. *Drug Dev Ind Pharm.* 1993; 19(17-18): 2399-2471
- 94 Bolhuis, GK; Chowhan, ZK. Materials for direct compression. In: Alderborn, G; Nyström, C, Hrsg. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. New York: Marcel Dekker; 1996: 419-500
- 95 Vollmer, R. *Prosolv SMCC - Das Hochleistungsbindemittel mit Nanostruktur*. Kundenseminar JRS Pharma GmbH, Holzmühle. 2006
- 96 Edge, S; Steele, DF; Chen, A; Tobyn, MJ; Staniforth, JN. The mechanical properties of compacts of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. *Int J Pharm.* 2000; 200(1): 67-72
- 97 Edge, S; Potter, UJ; Steele, DF; Tobyn, MJ; Chen, A; Staniforth, JN. The Location of Silicon Dioxide in Silicified Microcrystalline Cellulose. *Pharm Pharmacol Commun.* 1999; 5(6): 371-376
- 98 Dow Wolff Cellulosics: Produktinformation zu Walocel C CRT. Walsrode, 2006 - Firmenschrift
- 99 Picker, KM. *Hydrophile Matrixtabletten: Tablettierung und Freisetzung - unter besonderer Berücksichtigung der relativen Feuchte während der Herstellung*. Hamburg, Universität, Fachbereich Chemie, Dissertationschrift, 1995
- 100 Picker, KM; Mielck, JB. Effect of relative humidity during tableting on matrix formation of hydrocolloids: Densification behavior of cellulose ethers. *Pharm Dev Technol.* 1998; 3(1): 1-11
- 101 Day, DF. Alginates. In: Kaplan, DL, Hrsg. *Biopolymers from Renewable Resources*. Heidelberg: Axel Springer Verlag; 1998: 119-143
- 102 Reckitt Benckiser Deutschland GmbH: Fachinformation zu Gaviscon Lemon 250 mg Kautabletten. Mannheim, 2008 - Firmenschrift
- 103 Tonnesen, HH; Karlsen, J. Alginate in Drug Delivery Systems. *Drug Dev Ind Pharm.* 2002; 28(6): 621-630
- 104 Gutsche, S; Krause, M; Kranz, H. Strategies to Overcome pH-Dependent Solubility of Weakly Basic Drugs by Using Different Types of Alginates. *Drug Dev Ind Pharm.* 2008; 34(12): 1277-1284
- 105 Chan, LW. Mechanistic study on hydration and drug release behavior of sodium alginate compacts. *Drug Dev Ind Pharm.* 2007; 33(6): 667-676
- 106 FMC Biopolymer: Product Guide - Protacid and Protanal. Brüssel, 2006 - Firmenschrift
- 107 The NutraSweet Kelco Company: Kelcogel - Gellan Gum. Waterfield, UK, 1997 - Firmenschrift
- 108 Grasdalen, H; Smidsrod, O. Gelation of Gellan Gum. *Carbohydr Polym.* 1987; 7: 371-393
- 109 Daniels, R. Galenische Tricks für die Anwendung am Auge. *Pharm Ztg.* 2003; 148(19): 21-29

- 110 Robinson, JR; Gwen, NM. Bioadhesive and phase change polymers for ocular drug delivery. *Adv Drug Delivery Rev.* 1995; 16(1): 45-50
- 111 Antony, PJ; Sanghavi, NM. A New Binder for Pharmaceutical Dosage Forms. *Drug Dev Ind Pharm.* 1997; 23(4): 417-418
- 112 Ike-Nor, UO; Ofoefule, SI; Chukwu, A. Evaluation of gellan gum as a potential pharmaceutical adjuvant: binding properties in tablets containing a poorly water soluble and poorly compressible drug. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2006; 16(5): 397-401
- 113 Shiyani, B; Gattani, S; Surana, S. Formulation and Evaluation of Bi-layer Tablet of Metoclopramide Hydrochloride and Ibuprofen. *AAPS PharmSciTech.* 2008; 9(3): 818-827
- 114 Mutschler, E; Geislinger, G; Kroemer, HK; Ruth, P; Schäfer-Korting, M. *Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.* Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2008
- 115 Hancock, BC; Parks, M. What is the True Solubility Advantage for Amorphous Pharmaceuticals?. *Pharm Res.* 2000; 17(4): 397-404
- 116 Yoshioka, M; Hancock, B; Zografi, G. Crystallization of Indomethacin from the Amorphous State below and above Its Glass Transition Temperature. *J Pharm Sci.* 1994; 83(12): 1700-1705
- 117 Holman, LE; Marshall, K. Calibration Of A Compaction Simulator For The Measurement Of Tablet Thickness During Compression. *Pharm Res.* 1993; 10(6): 816-822
- 118 Oates, RJ. Comparison of the calculated and Experimentally determined punch displacement on a rotary tablet press using both Manesty and IPT Punches. *J Pharm Pharmacol.* 1990; 42(6): 388-396
- 119 Cespi, M; Misici-Falzi, M; Bonacucina, G; Ronchi, S; Palmieri, GF. The effect of punch tilting in evaluating powder densification in a rotary tablet machine. *J Pharm Sci.* 2008; 97(3): 1277-1284
- 120 Belda, PM; Mielck, JB. The tableting machine as an analytical instrument: qualification of the tableting machine and the instrumentation with respect to the determination of punch separation and validation of the calibration procedures. *Eur J Pharm Biopharm.* 1999; 47(3): 231-245
- 121 Matz, C. Evaluation einer IR-telemetrischen Kraft/Weg-Instrumentierung für Rundlauftablettenpressen. Freiburg i. Breisgau, Albert-Ludwigs-Universität, Fakultät für Chemie und Pharmazie, Dissertationsschrift, 1999
- 122 Colux GmbH: Produktinformation zu Colux Effektpigmente und Farbstoffe. Niederkirchen, 2006 - Firmenschrift
- 123 Zeitler, AJ; Taday, PF; Newnham, DA; Pepper, M; Gordon, KC; Rades, T. Terahertz pulsed spectroscopy and imaging in the pharmaceutical setting - a review. *J Pharm Pharmacol.* 2007; 59(2): 209-223

-
- 124 Malamataris, S; Karidas, T; Goidas, P. Effect Of Particle-Size And Sorbed Moisture On The Compression Behavior Of Some Hydroxypropyl Methylcellulose (hpmc) Polymers. *Int J Pharm.* 1994; 103(3): 205-215
- 125 Picker-Freyer, KM. Carrageenans: Analysis of tablet formation and properties (part I). *Pharm Tech Eur.* 2005; 17(8): 37-40, 42-44
- 126 Picker-Freyer, KM. Carrageenans: Analysis of tablet formation and properties (part II). *Pharm Tech Eur.* 2005; 17(9): 32-44
- 127 Khan, KA; Musikabhumma, P; Warr JP. The Effect of Moisture Content of Microcrystalline Cellulose on the Compressional Properties of Some Formulations. *Drug Dev Ind Pharm.* 1981; 7(5): 525-538
- 128 vanVeen, B; Bolhuis, GK; Wu, YS; Zuurman, K; Frijlink, HW. Compaction mechanism and tablet strength of unlubricated and lubricated (silicified) microcrystalline cellulose. *Eur J Pharm Biopharm.* 2005; 59(1): 133-138
- 129 Odeku, OA; Schmid, W; Picker-Freyer, KM. Material and tablet properties of pregelatinized (thermally modified) Dioscorea starches. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008; 70(1): 357-371
- 130 Picker-Freyer, KM; Brink, D. Evaluation of powder and tableting properties of chitosan. *AAPS PharmSciTech.* 2006; 7(3): E1-E10
- 131 Ching, AL;. Modifying matrix micro-environmental pH to achieve sustained drug release from highly laminating alginate matrices. *Eur J Pharm Sci.* 2008; 33(4-5): 361-370
- 132 Picker-Freyer, KM. The 3-D model: Experimental testing of the parameters d_e , and ω and validation of the analysis. *J Pharm Sci.* 2007; 96(5): 1408-1417
- 133 Beckert, TE. Verpressen von magensaftresistent überzogenen Pellets zu zerfallenden Tabletten. Tübingen, Eberhard-Karls-Universität, Fakultät für Chemie und Pharmazie, Dissertationsschrift, 1995
- 134 Wagner, KG. Tablettierung überzogener Pellets auf einer Hochleistungsrundlauf-tablettenpresse unter Einsatz von Eudragit FS 30 D. , Eberhard-Karls-Universität, Fakultät für Chemie und Pharmazie, Dissertationsschrift, 1999
- 135 Ruegger, CE; Celik, M. The effect of compression and decompression speed on the mechanical strength of compacts. *Pharm Dev Technol.* 2000; 5(4): 485-494
- 136 Rowe, RC; Roberts, RJ. Mechanical Properties. In: Alderborn, G; Nyström, C, Hrsg. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology.* New York: Marcell Dekker; 1996: 283-322
- 137 Cunningham, JC; Sinka, IC; Zavaliangos, A. Analysis of tablet compaction. I. Characterization of mechanical behavior of powder and powder/tooling friction. *J Pharm Sci.* 2004; 93(8): 2022-2039
- 138 Sinka, IC; Cunningham, JC; Zavaliangos, A. Analysis of tablet compaction. II. Finite element analysis of density distributions in convex tablets. *J Pharm Sci.* 2004; 93(8): 2040-2053
-

- 139 Moldenhauer, H; Kala, H; Zessin, G; Dittgen, M. On the pharmaceutical technology of tableting - the physical processes taking place during tablet formation and the effect of the pressing power on the properties of the tablets. *Pharmazie*. 1980; 35(11): 714-726
- 140 Rankell, AS; Higuchi, T. Physics Of Tablet Compression .15. Thermodynamic And Kinetic Aspects Of Adhesion Under Pressure. *J Pharm Sci*. 1968; 57(4): 574-577
- 141 Rees, JE; Shotton, E. Effect of Moisture on Compaction of Particulate Material. *J Pharm Sci*. 1971; 60(11): 1704-1708
- 142 Matsumoto, T; Zografi G. Physical properties of solid molecular dispersions of indomethacin with poly(vinylpyrrolidone) and poly(vinylpyrrolidone-co-vinylacetate) in relation to indomethacin crystallization. *Pharm Res*. 1999; 16(11): 1722-1728
- 143 Carr, RL. Evaluating flow properties of solids. *Chem Eng*. 1965; 72: 163-168
- 144 Bodmeier, R; Paeratakul, O. Mechanical properties of dry and wet cellulosic and acrylic films prepared from aqueous colloidal polymer dispersions used in the coating of solid dosage forms. *Pharm Res*. 1994; 11(6): 882-888
- 145 Taylor, LS; Zografi, G. The quantitative analysis of crystallinity using FT-Raman spectroscopy. *Pharm Res*. 1998; 15(5): 755-761
- 146 Stahel, WA. *Statistische Datenanalyse*. 4. Aufl.. Wiesbaden: Friedr. Vieweg & Sohn Verlag; 2002
- 147 Fell, JT; Newton, JM. Determination of Tablet Strength by the Diametral-Compression Test. *J Pharm Sci*. 1970; 59: 688-691

Danksagung

Als erstes möchte ich mich ganz herzlich Frau PD Dr. Katharina M. Picker-Freyer für die Überlassung des Themas sowie die wertvollen Anregungen und Diskussionen bei der Durchführung der Arbeit bedanken.

Ein weiterer Dank gilt den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Pharmazeutische Technologie in Halle für die jederzeit gute Zusammenarbeit.

Ein besonderer Dank gilt auch Frau Heike Rudolf für die mitunter umfangreichen Messungen am FT-Raman-Spektrometer und Andreas Schädlich für die Fluoreszenz-Messungen.

Weiterhin gilt mein Dank

- Kerstin Schwarz für die Durchführung der thermoanalytischen Messungen
- Dr. Zelimir Jelcic und Frank Syrowatka für die Erstellung der elektronenmikroskopischen Aufnahmen
- Dr. Christian Bierögel vom Institut für Werkstoffwissenschaft für die Durchführung der Stempelstauchungsmessungen
- Dr. Jürgen Bruder vom Institut für Mathematik für die Hilfe bei der Erstellung der Korrekturfunktion für die Wegmessung an der Pressima mittels MATLAB
- den Mitarbeitern der mechanischen Werkstatt für die meist schnelle Hilfe und Durchführung technischer Arbeiten
- IMA Kilian in Köln für die leihweise zur Verfügung gestellte Pressima-Rundlaufablettiermaschine inklusive umfangreichem Zubehör
- der Firma Ritter Pharma-Technik GmbH für die Bearbeitung der Tablettierstempel
- FMC Biopolymers, CP Kelco, Dow Wolff Cellulosics und JRS Pharma für die kostenlose Bereitstellung von Hilfsstoffen
- Dow Wolff Cellulosics und JRS Pharma für die finanzielle Unterstützung der Arbeit

Ganz besonders bedanke ich mich bei meinen Eltern und Melanie für deren unschätzbar wertvolle Unterstützung nicht nur während der Durchführung und Erstellung dieser Arbeit.

Publikationen

Originalarbeiten in internationalen Zeitschriften (peer-reviewed)

- Schmid, W; Picker-Freyer, KM. Tableting and Tablet Properties of Alginates – Characterisation and Potential for Soft Tableting. Eur J Pharm Biopharm.2008; 72(1): 165 - 172
- Odeku, OA; Schmid, W; Picker-Freyer, KM. Powder, tableting and tablet properties of pregelatinized (thermally modified) Dioscorea starches. Eur J Pharm Biopharm. 2008, 70(1): 357 - 371

Vorträge

- Schmid W., Picker-Freyer, K.M., Evaluation of carboxymethylcelluloses and gellan gums for the use in soft tableting, The 2nd Midnight Sun Meeting on Drug Transport and Delivery, Tromso (2008)
- Schmid, W., Picker-Freyer, K.M., Schonende Tablettierung mit Polysacchariden 3. Mitteldeutsches Treffen Pharmazeutische Technologie, Bitterfeld 2007

Posterbeiträge

- Schmid W., Picker-Freyer, K.M., Evaluation of different polysaccharides for the use in Soft Tableting, Proceed. Int'l World Meeting on Pharm., Biopharm. and Pharm. Technol. Barcelona (2008)
- Schmid, W., Picker-Freyer, K.M., New method for temperature measurement in tableting using irreversible thermochromism, Proceed. Int'l World Meeting on Pharm., Biopharm. and Pharm. Technol. Barcelona (2008)
- Odeku, O.A, Schmid, W., Picker-Freyer, K.M., Tablet formation properties of native and modified forms of four tropical yam starches, Proceed. Int'l World Meeting on Pharm., Biopharm. and Pharm. Technol. Barcelona (2008)
- Schmid, W., Picker-Freyer, K.M., Oluwatoyin A. Odeku, Wolfgang Schmid, Picker-Freyer, K.M. Analysis of the compaction behaviour of four tropical Yam starches, 4th Polish German Symposium, 36, Halle (2007)
- Schmid, W., Picker-Freyer, K.M., Mechanical evaluation of sodium alginates for soft tableting, FMC TabletTech, Genval (Brüssel), Belgien, (2006)
- Schmid, W., Picker-Freyer, K.M., Compaction behaviour of different sodium alginates, Proceed. Polypharma 2006, Halle , #24 (2006)

Angaben zu Person und zum Bildungsgang

(nach § 5 Abs. 2 d Promotionsordnung der Naturwissenschaftlichen Fakultät I -
Biowissenschaften der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg)

Persönliche Daten

Name, Vorname: Schmid, Wolfgang
Geburtsdatum: 29. August 1979
Geburtsort: Krumbach (Schwaben)
Geschlecht: männlich

Schule / Studium / Berufstätigkeit

09/85 - 06/98 Schulische Ausbildung, Abschluss Abitur
10/99 - 03/04 Studium der Pharmazie, Abschluss: Zweites Staatsexamen
05/04 – 04/05 Pharmaziepraktikant
07/05 Approbation
08/05 - 01/06 Apotheker in der Löwen-Apotheke
02/06 - 07/09 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmazie der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Halle, 18. November 2010

Wolfgang Schmid

**Erklärungen nach § 5 Abs. 2 b und c Promotions-
ordnung der Naturwissenschaftlichen Fakultät I -
Biowissenschaften der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg**

Hiermit erkläre ich, dass ich meine Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Weiterhin habe ich keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Die vorliegende Arbeit wurde noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle, 18. November 2010

Wolfgang Schmid