

Vergleichende Untersuchungen pharmazeutischer
Hilfsstoffe unter Einsatz eines
inkrementalen Weggebers zur präzisen Wegmessung
an einer Exzenter-Tablettenpresse

Dissertation

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

2002

vorgelegt von

Jochen Alexander Dressler

Tag der mündlichen Prüfung:

21. März 2002

Dekan:

Prof. Dr. H. Probst

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. P. C. Schmidt

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. K.-A. Kovar

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Leitung von
Herrn Prof. Dr. P. C. Schmidt
am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Eberhard-Karls-Universität in
Tübingen.

Meinem verehrten Lehrer und Doktorvater danke ich herzlich für die optimale Betreuung und die hervorragende fachliche Unterstützung. Durch seine ständige Diskussionsbereitschaft habe ich neue Impulse bekommen und eigene Ideen verwirklichen können. Durch sein Engagement bei der Weiterbildung zum Fachapotheker und bei der Organisation und Durchführung interessanter wissenschaftlicher Vorträge und Exkursionen hat er weit über den Rahmen der Arbeit hinaus meine Begeisterung für die Pharmazeutische Technologie gefördert. Als Grundlage für das Gelingen dieser Arbeit hat er optimale Arbeitsbedingungen geschaffen.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Martin Wahl für die zahlreichen fachlichen Diskussionen zur Auswertung der Weggeber-Signale und für seine Unterstützung bei der Beschaffung eines schnellen Computersystems.

Herrn Dr. Karl Wagner möchte ich für seine Diskussions- und Hilfsbereitschaft bei der Auswahl der verwendeten Kompressionsparameter und für die Unterstützung bei der Fragmentierungsanalyse danken.

Frau Eika Himpel hat mir bei der pulvertechnologischen Untersuchung der Substanzen viel Arbeit abgenommen. Für ihre Mithilfe bedanke ich mich herzlich.

Herrn Dr. Horst Schrogl von der Firma Hottinger Baldwin Messtechnik danke ich für die Bereitstellung einer Vorabversion des MGC-Plus-Gerätes in der Anfangsphase meiner Arbeit und für die zahlreichen messtechnischen Tipps.

Herrn Dieter Kleß von der Firma Heidenhain danke ich für die zeitweilige kostenlose Überlassung eines inkrementalen Weggebers zu Testzwecken.

Den Firmen Meggle GmbH, Penwest Co., Inc. und J. Rettenmaier und Söhne GmbH und Co. danke ich für die Überlassung großer Mengen an Hilfsstoffen für die Tablettierung. Der Firma Ritter Pharma-Technik GmbH gilt mein Dank für die kostenlose Überlassung der Stempelwerkzeuge.

Herrn Klaus Weyhing danke ich für die Erstellung der REM-Aufnahmen. Er, sowie Frau Renate Beer und Herr Roland Walker waren stets kompetente und wertvolle

Ansprechpartner in technischen sowie organisatorischen Fragen. Herzlichen Dank dafür.

Herrn Geiger und seinem Team aus der Werkstatt des Pharmazeutischen Instituts danke ich für die Unterstützung bei der korrekten Montage der Weggeberinstrumentierung und bei der Lösung technischer Herausforderungen.

Besonders herzlich bedanke ich mich bei meiner Kollegin Frau Ursula Dowe und ihrem Ehemann Christopher für das Korrekturlesen des Manuskripts und die freundschaftliche Unterstützung.

Bei meinen Freunden, Kolleginnen und Kollegen am Lehrstuhl bedanke ich mich herzlich für die gute Zusammenarbeit, das angenehme Arbeitsklima und die vielen schönen Stunden, die wir gemeinsam - auch außerhalb der Universität - verbracht haben. Es war eine schöne Zeit!

Meinen Eltern
in Liebe und Dankbarkeit
gewidmet

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Art.-Nr.	Artikelnummer
Ch.-B.	Chargenbezeichnung
et al.	et alii
Gl.	Gleichung
m/m	Masse in Masse
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europeae
REM	Rasterelektronenmikroskop
rpm	Umdrehungen pro Minute
RSD	Relative Standardabweichung
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
V/V	Volumen in Volumen
$d_{10/50/90}$	Partikelgröße bei einem volumenbezogenen Summendurchgang von 10, 50 und 90 Prozent

Besondere Hinweise:

Falls nicht anders gekennzeichnet geben Fehlerbalken und Intervalle immer den 95 % Vertrauensbereich des Mittelwerts an.

Mit \pm werden die Standardabweichungen der Stichproben gekennzeichnet.

Kurvenmarker-Symbole in den Heckel-Plots dienen der Unterscheidung der Kurven und sind nicht mit der Anzahl der tatsächlich verwendeten Messpunkte identisch.

Gesetzlich geschützte Warenzeichen werden ohne besondere Kennzeichnung verwendet.

Verzeichnis der Abkürzungen

0	Inhaltsverzeichnis	
1	Einleitung und Zielsetzung	1
2	Einführung in die Messgrößen und Kompressionsparameter	3
2.1	Messung von Presskräften	3
2.2	Messung von Wegen	5
2.3	Berechnung von Kompressionsparametern	7
2.3.1	Das Kompressionsmodell nach Heckel	7
2.3.2	Andere Kompressionsparameter	12
3	Wegmessung mit inkrementalen Weggebern an einer Exzenterpresse	17
3.1	Vorstellung des inkrementalen Wegmess-Systems	17
3.2	Messwerterfassung und Datenanalyse mit dem Messwerterfassungsprogramm Catman	20
3.2.1	Initialisierung der Messkette	23
3.2.2	Dynamische Reduktion der Rohdaten	24
3.2.3	Erstellung von Heckel-Plots und Ermittlung der Heckel-Parameter	26
3.2.4	Ausgabe der Ergebnisse und Speicherung der Daten	29
3.3	Vergleich von induktivem und inkrementalem Weggeber	29
3.3.1	Vergleich verschiedener Kalibriermethoden für induktive Weggeber	29
3.3.2	Untersuchung der Signalqualität des Wegmess-Systems	34
3.3.3	Vergleich von inkrementalem und induktivem Weggeber anhand der Heckel-Parameter verschiedener Modellsubstanzen	35
4	Anwendung des inkrementalen Weggebers bei besonderen Fragestellungen	40
4.1	Einfluss der Presskraft auf die Kompressionsparameter	40
4.2	Kompressionsparameter bei verschiedenen Kompressionsgeschwindigkeiten	41
4.3	Abhängigkeit der Heckel-Parameter von der Pulverdichte	47

4.4	Untersuchung der Fragmentierungsneigung von pharmazeutischen Hilfsstoffen	57
4.4.1	Teilhydrolysierte Stärke (Starch 1500)	58
4.4.2	Tricalciumphosphat (Tri-Tab)	59
4.4.3	Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)	60
4.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	61
5	Untersuchung pharmazeutischer Hilfsstoffe	63
5.1	Mikrokristalline Cellulosen	63
5.1.1	Charakterisierung der Cellulosen	63
5.1.2	Einfluss von Korngröße und Restfeuchte auf die Kompressionsparameter	65
5.2	Direkttablettierbare Lactosen und Lactose-Kombinationsprodukte	71
5.2.1	Charakterisierung der Substanzen	71
5.2.2	Einfluss der Lactoseart auf die Kompressionsparameter	73
5.3	Calciumphosphate, Mannitol und Stärken	81
5.3.1	Calciumphosphate	81
5.3.2	Mannitol	84
5.3.3	Vergleich von teilhydrolysierte Stärke aus Ensete ventricosum und Starch 1500	86
5.4	Vergleich von elastischer Rückdehnung und Kraftrelaxation	90
5.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	94
6	Einfluss von Magnesiumstearat auf Kompressionseigenschaften	96
7	Experimenteller Teil	102
7.1	Materialien	102
7.2	Tablettenpresse und Messwerterfassung	103
7.2.1	Die Exzenterpresse	103
7.2.2	Die Messwerterfassung	106
7.3	Kalibrierung	108
7.3.1	Kalibrierung der Kraftmessung	108
7.3.1.1	Kalibrierung der Oberkolbeninstrumentierung	108
7.3.1.2	Kalibrierung der Unterstempelkraft	111
7.3.1.3	Validierung der Kraftkalibrierung	114

7.3.2	Kalibrierung des induktiven Weggebers	115
7.3.2.1	Stempel-Stempel-Kalibrierung ohne konstante Antastkraft	115
7.3.2.2	Stempel-Stempel-Kalibrierung mit konstanter Antastkraft	118
7.3.2.3	Stempel-Matrizen-tisch-Kalibrierung	119
7.3.2.4	Dynamische Kalibrierung gegen einen inkrementalen Weggeber	121
7.4	Korrektur der Stauchung	123
7.4.1	Messung der Gesamtstauchung	123
7.4.2	Messung der reinen Maschinenstauchung	124
7.4.3	Berechnung der Stempelstauchung	126
7.5	Pulver- und Tablettenanalytik	128
7.5.1	Gewichtsbestimmungen	128
7.5.2	Dichte- und Porositätsbestimmungen	128
7.6	Herstellung der Tablettiermischungen	130
7.7	Berechnungsmethoden des Catman-Skriptprogramms	131
7.7.1	Initialisierung und Ermittlung der Wegreferenzpunkte	131
7.7.2	Aufnahme der Kompressionsdaten	132
7.7.3	Dynamische Reduktion der Rohdaten	132
7.7.4	Ermittlung des linearen Bereiches im Heckel-Plot	133
7.7.5	Berechnung der Kompressionsparameter	133
7.7.6	Messung von Rest- und Ausstoßkraft	137
7.8	Ablauf der Messungen	138
8	Zusammenfassung	140
9	Literaturverzeichnis	146
10	Anhang	161
10.1	Verzeichnis der Firmen	161
10.2	Rohdaten der Kalibrierungen von Kraft und Weg	162

Kapitel 1

Einleitung und Zielsetzung

Bei der Rezepturenentwicklungen von Tabletten sind insbesondere bei neuen Substanzen oft nur geringe Mengen des betreffenden Arzneistoffes für die Tablettenherstellung vorhanden. Bereits in dieser Phase soll aber eine kompressionstechnische Charakterisierung des Wirkstoffes allein und in Kombination mit Hilfsstoffen vorgenommen werden. Für den Galeniker ist es wichtig, sich in der Präformulierung so früh wie möglich ein umfassendes Bild von den Möglichkeiten und Grenzen der Komprimierbarkeit des Arzneistoffes zu machen und somit Tablettierprobleme rechtzeitig zu erkennen. Für diese Voruntersuchungen und Machbarkeitsstudien werden häufig Exzenter-Tablettenpressen verwendet. Sie benötigen nur eine geringe Menge an Substanz, um daraus Tabletten herzustellen, der Produktverlust ist gering. Die Instrumentierung dieser Tablettenpressen mit Kraft- und Wegaufnehmern bietet den Vorteil einer umfassenden presstechnischen Charakterisierung der eingesetzten Grundstoffe und der Erfassung der relevanten Messgrößen. Durch Ausnutzung aller Möglichkeiten, die eine instrumentierte Tablettenpresse bietet, ist es möglich, sich gezielt mit der Lösung von Tablettierproblemen zu befassen. Oftmals verändern nur geringe Modifikationen der Rezeptur das Kompressionsverhalten einer Tablettiermischung deutlich. Dabei ist es eine wichtige Forderung, sich bereits vor der Zusammenstellung der Rezeptur über die Kompressionseigenschaften und die Fließeigenschaften der Komponenten im Klaren zu sein.

Die Möglichkeiten der Instrumentierung von Tablettenpressen haben sich im Laufe der Zeit weiterentwickelt. Das gilt zum einen für die Sensoren selbst, die durch eine stärkere Miniaturisierung direkt an den Ort des Messereignisses gebracht werden können und somit bereits kleine Signaländerungen ohne den Einfluss von Störgrößen erfassen. Dies gilt aber auch für die Möglichkeiten der Messwerterfassung und Auswertung der Ergebnisse. Hier macht man sich die Computertechnologie und Datenverarbeitung zu Nutze (Rime et al. 1990). Bei der Messung von Kräften an

Ober- und Unterstempel der Exzenterpresse sind erprobte und ausgereifte Technologien vorhanden. Bei der Messung des Weges, und hier speziell des Weges, den der Oberstempel als kraftübertragendes Werkstück zurücklegt, wird immer noch mit induktiven Weggebern gearbeitet.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen im Bereich der Tablettierung neuen, digitalen Weggeber auf der Basis eines inkrementalen Sensors, zu etablieren und seine Überlegenheit gegenüber dem herkömmlichen induktiven Weggeber zu zeigen. Darüber hinaus wird eine computergesteuerte Messwerterfassung und -Auswertung entwickelt, die die Möglichkeiten des inkrementalen Weggebers in vollem Umfang nutzt. Wichtig ist in diesem Zusammenhang die Verwendung des inkrementalen Wegsensors in Kombination mit einem präzisen, handelsüblichen Messverstärker-System, das im Bereich der Instrumentierung von Tablettenpressen auf dem Markt eingeführt ist. Die Software ist ebenfalls kommerziell erhältlich und wird durch ein selbst erstelltes Skriptprogramm den Anforderungen einer Exzenter-Tablettenpresse angepasst. Durch das vorgestellte Mess-System wird dem Galeniker ein Instrument an die Hand gegeben, mit dem er bei minimalem Produkt- und Materialeinsatz Aussagen zu Kompressionseigenschaften der interessierenden Substanzen treffen kann. Wichtige Kompressionsparameter werden bereits direkt nach dem Kompressionsereignis berechnet und grafisch ausgegeben. Darüber hinaus werden die Rohdaten und Ergebnisse der Kompressionsanalyse für weitere Berechnungen bereitgestellt. Die Ergebnisse, die mithilfe des inkrementalen Weggebers erhalten werden, gestatten eine Wegmessung mit hoher Präzision und Reproduzierbarkeit. Dadurch werden Kompressionsparameter, die unter Zuhilfenahme der Messgröße "Weg" berechnet werden, transparenter und genauer. Dies ist eine wichtige Voraussetzung, um Messwerte mit Ergebnissen aus anderen Arbeiten direkt vergleichen und diskutieren zu können.

Kapitel 2

Einführung in die Messgrößen und Kompressionsparameter

Bereits in den 50er Jahren erkannte man, dass die Instrumentierung von Tablettenpressen wichtige Hilfestellungen bei der Herstellung von Tabletten liefern kann. Hoblitzell und Rhodes (1985) geben einen Überblick über die Entwicklung der Instrumentierung im Laufe der Jahre. Die beiden wichtigsten Säulen sind die Messung der auftretenden Kräfte an Ober- und Unterstempel, sowie die Bestimmung des Weges, den der Oberstempel zurücklegt (Sixsmith, 1977). Die Möglichkeiten der Wegmessung werden in Kapitel 2.2 erläutert. Mit besseren Messverstärkern und Sensoren, sowie durch die Verwendung von Oszilloskopen und Computern, sind die Messergebnisse präziser geworden. Knebel, Steffens und Schmidt (1982) und Steffens, Knebel und Schmidt (1982) zeigen die Anwendung eines Transientenrekorders zur Registrierung und Auswertung der gemessenen Signale. Mit der Zeit haben sich die Fragestellungen, die mithilfe der Instrumentierung beantwortet werden sollen, gewandelt. Wurde früher die Kraftmessung nur zur Prozessüberwachung eingesetzt, so stehen heute kompressionstheoretische Betrachtungen und Kompressionsmodelle im Vordergrund. Einen Überblick über verschiedene Kompressionsmodelle gibt Çelik (1992).

2.1 Messung von Presskräften

Zur Messung der Oberstempelpresskraft werden an Exzenterpressen meistens Dehnungsmessstreifen eingesetzt, die die Stauchung des Oberstempels als Änderung ihres elektrischen Widerstandes messen. Hoffmann (1987) gibt einen Überblick über verschiedenen Arten und Anordnungen von Dehnungsmessstreifen. Als Sensoren zur Messung der Unterstempelkraft werden Dehnungsmessstreifen oder piezo-

elektrische Kraftaufnehmer verwendet. Piezoelektrische Aufnehmer haben den Vorteil einer schnellen Reaktion auf Signalspitzen, sie sind einfach zu montieren und besitzen eine geringe Temperaturempfindlichkeit (Hoblitzell und Rhodes 1985, Sixsmith 1977). Werden zur Ermittlung der Presskraft die Messwerte der Oberstempelinstrumentierung verwendet, werden dabei auch die Reibungskräfte des Stempels an der Matrizenwand mit erfasst. Nelson, Busse und Higuchi (1955) hingegen benützen zur Berechnung des Energieaufwandes bei Kompressionsvorgängen die Kraftwerte des Unterstempels. Damit wollen die Autoren verhindern, dass Reibungskräfte die Ergebnisse beeinflussen. Fukumori und Okada (1977) geben eine ausführliche theoretische Betrachtung zur unterschiedlichen Dichteverteilung in einer Tablette und zu den Einflüssen der Matrizenwandreibung. Alle Kraftsignale sind als analoge Signale häufig mit einem Rauschanteil überlagert. Es werden daher elektronische Filter mit Butterworth- oder Besselcharakteristik eingesetzt, um diese Störsignale vom Nutzsignal abzutrennen. Die dazu verwendeten Tiefpassfilter lassen Signale mit einer Frequenz unterhalb ihrer Eckfrequenz passieren, wobei Signale mit der halben Grenzfrequenz bereits eine Dämpfung erfahren. Jede elektronische Filterung stellt also einen Kompromiss zwischen einer guten Signalqualität und einer Dämpfung des Nutzsignals dar. Wichtig für eine genaue Kraftmessung ist die Kalibrierung der Messkette, wobei idealerweise der verwendete Messverstärker mit seiner Filtercharakteristik mit in die Kalibrierung einbezogen wird. Leitritz, Krumme und Schmidt (1995) vergleichen die statische mit der dynamischen Kalibrieremethode an einer Rundlaufpresse. Die Autoren zeigen, dass statische und dynamische Kalibrierung nicht zu gleichen, aber zu ähnlichen Ergebnissen führen und dass man dynamisch arbeitende Pressen auch dynamisch kalibrieren sollte. Lammens, Poldermann und De Blaey (1979) geben einen Überblick über die verschiedenen Kraft-Kalibrieremethoden und diskutieren Fehlerquellen. Sie stellen dabei keine großen Unterschiede zwischen einer dynamischen und einer statischen Kalibrierung fest. Der Piezo-Kraftsensor am Unterstempel einer Tablettenpresse wird mit einem Kalibrierprotokoll geliefert und hat eine hohe Langzeitkonstanz. Da der Sensor an der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Tablettenpresse mit einer Vorspannung eingebaut ist, ist eine Rekalibrierung des Systems in eingebautem Zustand notwendig, da Kraftnebenschlüsse auftreten und die Kalibrierwerte des Her-

stellers nicht direkt übernommen werden können. Durch Kraftnebenschlüsse wird der Piezosensor in geringem Maß unempfindlicher. Die Kalibrierung der Ober- und Unterstempelkraft sollte gegen das gleiche Kalibriernormal erfolgen. Nur dann sind die Messwerte direkt miteinander vergleichbar.

2.2 Messung von Wegen

Zur Wegmessung an Exzenterpressen werden bisher induktive Wegaufnehmer verwendet. Dabei werden zwei Typen mit unterschiedlichem Arbeitsprinzip unterschieden (Müller, 1980): Wegaufnehmer nach dem Differentialdrosselprinzip bestehen aus zwei in Reihe geschalteten Spulen mit Mittelanzapfung, die zusammen eine Wheatstonesche Halbbrücke bilden. Ein beweglicher Tauchanker verändert wegproportional den induktiven Widerstand in den Spulen. Als Messverstärker können die gleichen Trägerfrequenzmessverstärker eingesetzt werden, wie sie auch bei der Erfassung der Presskräfte Verwendung finden. Der zweite Typ wird wegen seiner höheren Empfindlichkeit bevorzugt: der LVDT (linearer, variabler Differentialtransformator) ist als Differential-Transformator aufgebaut. Die Spule besteht aus einer Primär- und zwei Sekundärwicklungen. Die Primärwicklung wird mit einer Wechselspannung gespeist. Diese Wechselspannung wird über den beweglichen Spulenkern in die beiden Sekundärspulen induziert. Die Spannung verändert sich in Abhängigkeit von der axialen Position des Spulenkerns: sie wird größer in der Spule, in die sich der Kern von der Mittelstellung aus bewegt, sie wird kleiner in der Spule, von der sich der Kern entfernt. Das Ausgangssignal ergibt sich als die Differenz der beiden Spannungen. Zur Auswertung der Ausgangssignale von LVDT-Weggebern machen Szczyrbak und Schmidt (1997) genauere Angaben. Die Auflösung dieser induktiven Weggeber ist praktisch unendlich, jedoch muss das Ausgangssignal elektronisch gefiltert werden, um zu brauchbaren Ergebnissen zu kommen. Antikainen und Yliruusi (1997) untersuchen verschiedene Parameter aus Kraft-Weg-Daten. Die Wegdaten werden in ihrer Arbeit rechnerisch geglättet. Obwohl die Anordnung der Weggeberspulen Temperaturschwankungen kompensiert, zeigt sich in Untersuchungen von McDonald und Iosifescu (1998), die einen LVDT bei sehr niedrigen Temperaturen mit Messungen bei Raumtemperatur vergleichen, dass induktive Weggeber temperaturempfindlich sind. Ho und Mitarbeiter (1979)

untersuchen drei verschiedene Montageorte für einen LVDT an einer Exzenterpresse. Sie finden die geringsten Abweichungen bei der dynamischen Dickenbestimmung eines Metallstücks, wenn der Weggeber nahe an den Stempeln montiert ist. Lammens und Mitarbeiter (1980) untersuchen potenzielle Fehlerquellen bei der Wegmessung an Tablettenpressen und deren Auswirkungen auf das Ergebnis. Krumme, Schwabe und Frömming (1996) beschreiben die Anwendung eines automatischen Messwertsystems und geben seine Genauigkeit nach Korrektur aller Fehlerquellen mit $20\ \mu\text{m}$ an. Durch die Kombination mehrerer induktiver Weggeber gelingt es den Autoren, eine für diese Weggeberart gute Genauigkeit zu erreichen. Induktive Weggeber sind nicht über den gesamten Messbereich linear. Aus diesem Grund ist es besonders wichtig, sie in dem Bereich zu kalibrieren, in dem sie später eingesetzt werden. Belda und Mielck (1999 a, b) untersuchen Fehler, die bei der Kalibrierung einer mit zwei induktiven Weggebern instrumentierten Exzenterpresse gemacht werden können. Trotz aller Sorgfalt können sie den Fehler von $\pm 30\ \mu\text{m}$ bei der Messung des Oberstempelweges nicht verringern. Brand und Herrmann (1996) beschreiben die Möglichkeit der Kalibrierung von induktiven Weggebern mit einem Lasermesssystem. Sie zeigen außerdem die Auswirkungen der Abweichung von der Linearität auf. Eine Möglichkeit der rechnerischen Korrektur dieser Nichtlinearität beschreiben Lányi und Hruškovic (2001) für einen kapazitiven Weggeber. Insgesamt lassen sich induktive Weggeber ohne großen Aufwand in ein bestehendes Messwerterfassungssystem integrieren. Durch ihre Nachteile der Nichtlinearität, der Notwendigkeit zur Kalibrierung, sowie durch die nicht optimale Signalqualität, besonders bei langsamen Wegänderungen, besteht für hochgenaue Kompressionsuntersuchungen der Bedarf an präziseren Wegmesssystemen.

2.3 Berechnung von Kompressionsparametern

2.3.1 Das Kompressionsmodell nach Heckel

Vorstellung des Kompressionsmodells

Heckel (1961 a+b) untersucht das Verdichtungsverhalten von Metallpulvern und vergleicht es mit einer chemischen Reaktion erster Ordnung. Er beschreibt die Verdichtung gemäß der Gleichung:

$$\ln \frac{1}{1-D} = k * P + A \quad (\text{Gl. 2-2})$$

Darin ist D die relative Dichte des Pulvers in der Matrize, also der Quotient aus der scheinbaren Dichte bei dem jeweiligen Pulvervolumen in der Matrize und der wahren Dichte des Pulvers. P ist der Pressdruck in MPa. Durch das Auftragen von $\ln(1/(1-D))$ gegen den Pressdruck erhält man den Heckel-Plot. Aus dem linearen Bereich des Kompressionsastes lässt sich die Steigung k und der Y-Achsenabschnitt A berechnen. Bei plastisch verformbaren Substanzen verläuft der Kompressionsast nahezu linear. In der Literatur existieren unterschiedliche Methoden zur Bestimmung der Heckel-Parameter: Bei der sogenannten "out of die"-Methode wird die Steghöhe der Tabletten nach deren Ausstoß bestimmt, indem die Tablette manuell mit einer Mikrometerschraube oder mithilfe einer automatischen Messanordnung, wie sie Picker (2000 a) beschreibt, ausgemessen wird. Um einen vollständigen Heckel-Plot zu beschreiben, muss bei unterschiedlichen Pressdrücken gearbeitet werden. Bei der zweiten Methode, der sogenannten "in die"-Messung, wird der Wegverlauf während der Kompression und Dekompression ständig gemessen und aus der jeweiligen Steghöhe die relative Dichte berechnet. Geoffroy und Carstensen (1991) finden beim Vergleich dieser beiden Methoden für spröde Substanzen ähnliche Heckel-Plots. Plastisch verformbare Substanzen zeigen für die "in die"- und "out of die"-Bestimmungsmethode jedoch stark unterschiedliche Verläufe. Der Widerstand eines Pulvers gegen die plastische Verformung wird im englischen Sprachgebrauch als Yield Pressure P_y bezeichnet. Allgemein wird der Yield Pressure als Kehrwert der Steigung k berechnet. Sonnergaard (1999) verwendet eine interessante Variante zur Berechnung des Yield Pressure: um die Genauigkeit der Berechnung zu erhöhen schlägt er vor, nicht mit dem reziproken Wert der Stei-

gung der Heckel-Geraden zu rechnen, sondern mit dem Bestimmtheitsmaß der linearen Regression r^2 :

$$P_y = \frac{r^2}{k} \quad (\text{Gl. 2-3})$$

Diese Methode erzielt genauere Ergebnisse, besonders, wenn der Korrelationskoeffizient der linearen Regression unter 0,95 liegt. In der vorliegenden Arbeit wird der Yield Pressure nach der Methode von Sonnergaard berechnet.

Fehlermöglichkeiten bei der Kompressionsanalyse nach Heckel

Bei genauer Betrachtung der Berechnungsformel für den Heckel-Plot werden mehrere Fehlerquellen deutlich. Wird der Heckel-Plot mit direkter Steghöhenbestimmung unter Druck - also "in die" - erstellt, so ist man auf eine präzise Wegmessung und besonders auf eine lineare Kennlinie des Weggebers angewiesen. Die Methode der Dichtebestimmung von Pulvern hat nach Sonnergaard (2000) ebenfalls einen Einfluss auf den Verlauf des Heckel-Plots. Auch die Berechnung des Yield Pressure reagiert empfindlich auf unterschiedliche Werte für die wahre Dichte. Für die vorliegende Arbeit wird das wahre Volumen einer Substanz mithilfe eines Gasvergleichs-Pyknometers (Beckman) ermittelt. Da ein inertes Gas in die Poren des Pulvers eindringt, ist es offensichtlich, dass dieser Prozess in gewissem Maße zeitabhängig ist. Die Messungen sollten zur Vergleichbarkeit der Messwerte immer mit derselben Messgeschwindigkeit vorgenommen werden. Einen weiteren Einfluss auf das wahre Volumen der Substanz hat die Umgebungstemperatur. Durch die Ermittlung eines Korrekturfaktors vor jeder Messreihe können diese Fehler jedoch ausgeglichen werden. Die Art des Messgases spielt ebenfalls eine Rolle. Wird Helium als Inertgas verwendet, so kann es besser in kleine Poren eindringen als Luft. Mithilfe der Einwaage des Pulvers und des ermittelten Volumens kann die wahre Dichte berechnet werden. Im Hinblick auf die beschriebenen Einflussgrößen auf die Werte der wahren Dichte ist es offensichtlich, dass Dichtewerte, die mit einem Gasvergleichs-Pyknometer ermittelt werden, immer mit einem gewissen Fehler behaftet sind. Der Einfluss der Dichte eines Pulvers auf die Heckel-Parameter wird ausführlich in Kapitel 4.3 beschrieben. Krumme, Schwabe und Frömming (2000) geben eine umfassende Fehlerbetrachtung. Die Autoren verdeutlichen, dass bereits Fehler bei der Bestimmung der Pulverdichte von $\pm 0,03 \text{ g/cm}^3$ deutliche Abweichungen im

Heckel-Plot ergeben. Die automatische Bestimmung des linearen Bereiches bereitet den Autoren ebenfalls Probleme, wenn das Wegsignal - besonders bei hohen Pressdrücken - ein deutliches Signalrauschen zeigt. Als Lösungsvorschlag wird eine Signalbereinigung durch Polynomanpassung empfohlen. Mit Fehlermöglichkeiten bei der Anwendung des Heckel-Modells befassen sich auch Belda und Mielck (1999), wobei sie in der Wegmessung eine Hauptfehlerquelle sehen. Da während der Kompression die Stempel und auch Maschinenteile reversibel elastisch verformt werden, wird das Wegsignal durch diese Stauchungsbeträge verfälscht. Munoz-Ruiz und Mitarbeiter (1995) beschreiben eine Wegmessenordnung, bestehend aus zwei induktiven Weggebern zur Messung der Stempelstauchung, wobei der Oberstempel direkt auf einen Kraftsensor tastet. Mit dieser Messanordnung gelingt es den Autoren, die Stauchung des Oberstempels direkt zu messen und zu korrigieren. Sie schränken das erhaltene Ergebnis jedoch ein, da die verwendeten Weggeber nicht die gewünschte Genauigkeit aufweisen. Im Vergleich dazu wird von ihnen auch die Kraft-Stauchungs-Beziehung berechnet. Die Autoren berechnen niedrigere Stauchungswerte, als sie durch die Messung erhalten. Anhand von Heckel-Plots mit Wegdaten, die um den Betrag der Stauchung korrigiert sind, machen die Autoren die Notwendigkeit einer Stauchungskorrektur deutlich. In der vorliegenden Arbeit wird durch die Messung der Stauchung ein Korrekturfaktor berechnet, mit dem alle Wegwerte korrigiert werden. Die Berechnungen dazu werden in Kapitel 7.4.3 beschrieben. Die Abbildung 2-1 zeigt das Ergebnis der Stauchungskorrektur an der verwendeten Exzenterpresse anhand einer Stempel auf Stempel-Pressung mit einer Presskraft von 18 kN. Gemäß dem Hookschen Gesetz verläuft die elastische Verformung von Tablettenpresse und Stempeln unter Druck normalerweise linear. Die Abweichungen lassen sich gemäß Müller und Schierstedt (1982) durch Lagerspiele erklären, die erst bei höheren Presskräften überwunden werden. Durch die Berechnung des Korrekturfaktors, der einen linearen Zusammenhang von Kraft und Stauchung voraussetzt, kann das Lagerspiel nicht korrigiert werden. Die Abbildung 2-1 zeigt aber auch, dass der berechnete Korrekturfaktor die Stauchung bei höheren Presskräften zuverlässig korrigiert.

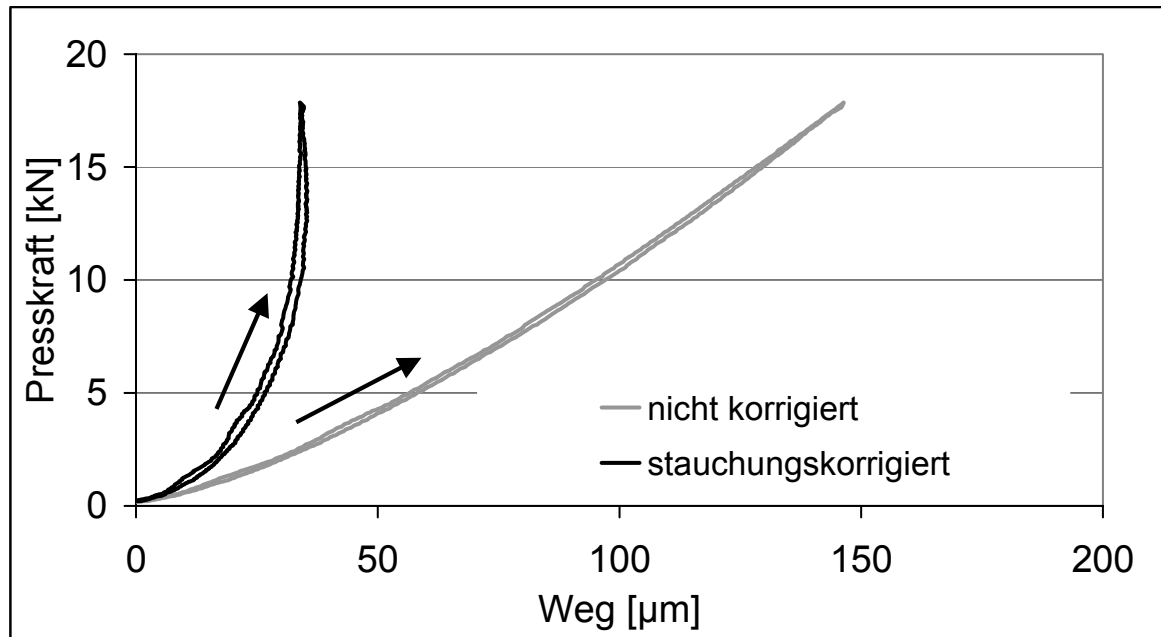


Abb. 2-1 Presskraft-Weg-Verlauf einer Stempel auf Stempel-Pressung mit der Exzenterpresse Korsch EK II (Gesamtstauchung). Verglichen wird die stauchungskorrigierte Kraft-Wegkurve mit der nichtkorrigierten Kurve. Die Pfeile markieren die Kompressionsrichtung.

Anwendungen der Kompressionsanalyse nach Heckel

Duberg und Nyström (1986) unterteilen zur Untersuchung der Volumenreduktion eines Pulvers während der Kompression den Heckel-Plot in drei charakteristische Bereiche, wobei im Bereich I bei geringen Pressdrücken die Volumenreduktion hauptsächlich durch Fragmentierung und aneinander Abgleiten der Partikel zustande kommt. In diesem Bereich ist der Plot gekrümmt. Im Bereich II, bei höheren Pressdrücken, dominieren elastische und plastische Verformung. In diesem Bereich sollte der Kurvenverlauf bei plastisch verformbaren Substanzen linear sein. Der Bereich III kennzeichnet die Dekompressionsphase. Je nach Elastizität und Relaxation der Pressmasse ist der Plot mehr oder weniger gewölbt oder er verläuft bei Substanzen, die keine Elastizität zeigen, sehr flach. Da der Yield Pressure als ein Maß für den Widerstand gegen die plastische Verformung angesehen wird, haben Autoren wie Gabaude und Mitarbeiter (1999) die Geschwindigkeitsabhängigkeit dieses Parameters untersucht. Armstrong und Palfrey (1989) zeigen, dass bei schnelleren Pressgeschwindigkeiten die resultierende Kraft am Oberstempel erhöht wird. Der Pressdruck, der zum Erreichen einer bestimmten Porosität nötig ist, sowie der Yield

Pressure steigen mit steigender Kompressionsgeschwindigkeit an. In der Literatur werden viele Untersuchungen zu Substanzen aus dem pharmazeutischen Bereich beschrieben, die mithilfe des Heckel-Modells durchgeführt wurden. Paronen (1986) untersucht die Hilfsstoffe Starch 1500, Avicel PH 101, sowie sprühgetrocknete Lactose hinsichtlich des Kompressionsverhaltens nach Heckel. Er findet für Avicel sehr niedrige Yield Pressure-Werte, für Starch 1500, eine elastische Substanz, sind die Yield Pressure-Werte am höchsten. Die Lactose ordnet er den Substanzen zu, die durch Fragmentierung verformt werden. Ferrero und Mitarbeiter (1997) finden bei Untersuchungen des Tablettensprengmittels Ac-Di-Sol ein Optimum der Sprengwirkung bei derjenigen Sprengmittelkonzentration, bei der sich eine plastische Verformung im Heckel-Plot und ein geringer Yield Pressure zeigt. Die Autoren empfehlen besonders bei Formulierungen, die ein Sprengmittel enthalten, die Kompressionsparameter zu ermitteln. Mattsson und Nyström (2001) untersuchen verschiedene Trockenbindemittel und die Eigenschaften der daraus hergestellten Mischungen auf ihre Kompressionseigenschaften hin. Als Faustregel raten sie zur Verwendung von Bindemitteln, die eine geringe elastische Rückdehnung sowie einen niedrigen Yield Pressure aufweisen. Humbert-Droz, Mordier und Doelker (1982) untersuchen verschiedene Arznei- und Hilfsstoffe hinsichtlich ihrer Verformung durch Fragmentierung oder plastische Verformung. Die Substanzen werden allerdings nur durch den aufsteigenden Ast des Heckel-Plots charakterisiert und nur bis zu einem Pressdruck von 250 MPa untersucht. Ilkka und Paronen (1993) untersuchen Substanzmischungen mit den Komponenten mikrokristalliner Cellulose, Dicalciumphosphat sowie teilhydrolysiertes Stärke und vergleichen diese Ergebnisse mit den Reinsubstanzen. Sie stellen fest, dass sich die Heckel-Parameter einer Mischung stark von den Kompressionseigenschaften einer dominierenden Komponente beeinflussen lassen. Picker (2000 b) entwickelt eine dreidimensionale Darstellung für Heckel-Plots. Damit gelingt es ihr, durch Einfügen der Zeitachse, die verschiedenen Verformungsarten der sprödebrüchigen, plastischen und elastischen Verformung besser zu charakterisieren. Einen anderen Weg zur Untersuchung der Fragmentierungseigenschaften von Pulvern gehen Wagner, Krumme und Schmidt (2000). Sie gehen davon aus, dass durch Stampfungen eines Pulvers unter den Bedingungen des Europäischen Arzneibuches (2002) für die Bestimmung des Stampf-

volumens, das Volumen der Pulversäule durch Partikelbewegung, nicht aber durch Fragmentierung verkleinert wird. Aus den errechneten Porositäten dieses Referenzversuches leiten die Autoren einen Quotienten Q_T ab (Kapitel 7.5.2), der ein Maß für die reine Partikelbewegung darstellt und bei einer starken Partikelbewegung über 1 liegt. Aus der linearen Regression im Heckel-Plot wird gemäß den Formeln in Kapitel 7.7.5. mit dem Achsenabschnitt A für einen Pressdruck von $P = 0$ MPa eine Porosität ε_{reg} berechnet und eine dazugehörige Schüttporosität des Pulvers $\varepsilon_{SchüttM}$ bei automatischer Befüllung der Matrize ein Quotient Q_H ermittelt. Der Quotient Q_H gibt an, inwieweit sich ein Pulver in der Matrize verformen lässt, bevor ein Pressdruck resultiert. Diese Verformung kann durch Fragmentierung oder Partikelbewegung auftreten. Die Fragmentierungstendenz Q_{MF} wird erhalten, indem Q_H durch Q_T dividiert wird. Lässt sich ein Pulver unter Fragmentierung verdichten, so wird dieser Fragmentierungskoeffizient größer als 1 sein.

2.3.2 Andere Kompressionsparameter

Der R-Wert

Als Maß für die Kraftübertragung des Oberstempels auf den Unterstempel kann der R-Wert berechnet werden. Dieser Quotient aus maximaler Unterstempelkraft zu maximaler Oberstempelkraft sollte nahe bei 1 liegen. Je nach Art der Substanz und je nach Matrizenfüllhöhe ist dieser Wert aber niedriger. Holzer und Sjögren (1977) zeigen, dass der R-Wert ebenfalls vom Matrizendurchmesser und von der Presskraft abhängig ist. Juslin und Krogerus (1970) untersuchen die Effektivität von verschiedenen Schmiermitteln mithilfe des R-Wertes. York (1977) beschreibt das aneinander Abgleiten und die Neuordnung von Pulvern unter Druck, wobei der Effekt umso ausgeprägter ist, je mehr sich die Teilchen von der sphärischen Form unterscheiden. So ist bekannt, dass für Pulver bei Abwesenheit von Schmiermitteln bei der Tablettierung mit einer Exzenterpresse die Unterstempelkraft so lange null bleibt, bis eine bestimmte Presskraft überschritten wird. York zeigt, dass die angewandte Kraft erst dazu verwendet wird, die interpartikuläre Reibung und Kohäsion zu überwinden. Diese Reibungsverluste spiegeln sich in den Ergebnissen des R-Wertes wider.

Die Kraftrelaxation

Da die Kompressionsgeschwindigkeit einer Exzenterpresse im unteren Totpunkt des Exzenters null ist, können Materialspannungen teilweise schon im Bereich des Verdichtungsmaximums abgebaut werden. Die meisten pharmazeutischen Wirk- und Hilfsstoffe verhalten sich viskoelastisch. Sie sind sowohl plastisch, als auch elastisch verformbar: Schierstedt und Müller (1982) zeigen, dass sich dieses Phänomen anhand eines zeitlich unterschiedlichen Auftretens von Kraft- und Wegmaximum bemerkbar macht. In Abbildung 2-2 wird dies für teilhydrolysierte Stärke, Starch 1500, ohne Schmiermittelzusatz nachvollzogen. Konkel und Mielck (1989) erklären das Auftreten eines Kraftmaximums vor dem Maximum des Oberstempelweges mit Relaxationseffekten durch plastisches Fließen. Die Zeitdifferenz Δt sinkt bei plastisch verformbaren Stoffen - wie direkt verpressbarem Sorbit (Karion Instant) - mit höherer Presskraft, was bedeutet, dass die Elastizität angestiegen ist. In der Literatur hat sich bereits sehr früh eine Reihe von Autoren der Messung der Kraftrelaxation angenommen: Shlanta und Milosovich (1964) entwickeln ein Gerät zur Messung der Relaxation unter Druck. Sie finden damit für Maisstärke eine schnellere und größere Relaxation als für sprühgetrocknete oder kristalline Lactose. Hiestand und Mitarbeiter (1977) untersuchen die Neigung von Tabletten, beim Ausstoßvorgang zu brechen oder zu deckeln. Dabei finden sie, dass Materialien, die zum Deckeln neigen, eine langsamere Relaxation zeigen. Die Autoren empfehlen bei der Tabletierung von kritischen Rezepturen, an Rundläuferpressen eine Vorpresskraft über Vordruckrollen auf das Pulver auszuüben und dadurch die Zeit des plastischen Fließens zu verlängern und Deckeltendenzen zu verringern. David und Augsburger (1977) untersuchen an einer Rundläuferpresse das Kompressionsverhalten von verschiedenen Substanzen. Sie stellen nach einer Druckhaltezeit von mehreren Sekunden einen Abfall der resultierenden Presskraft fest und führen dies ebenfalls auf plastische Verformung zurück.

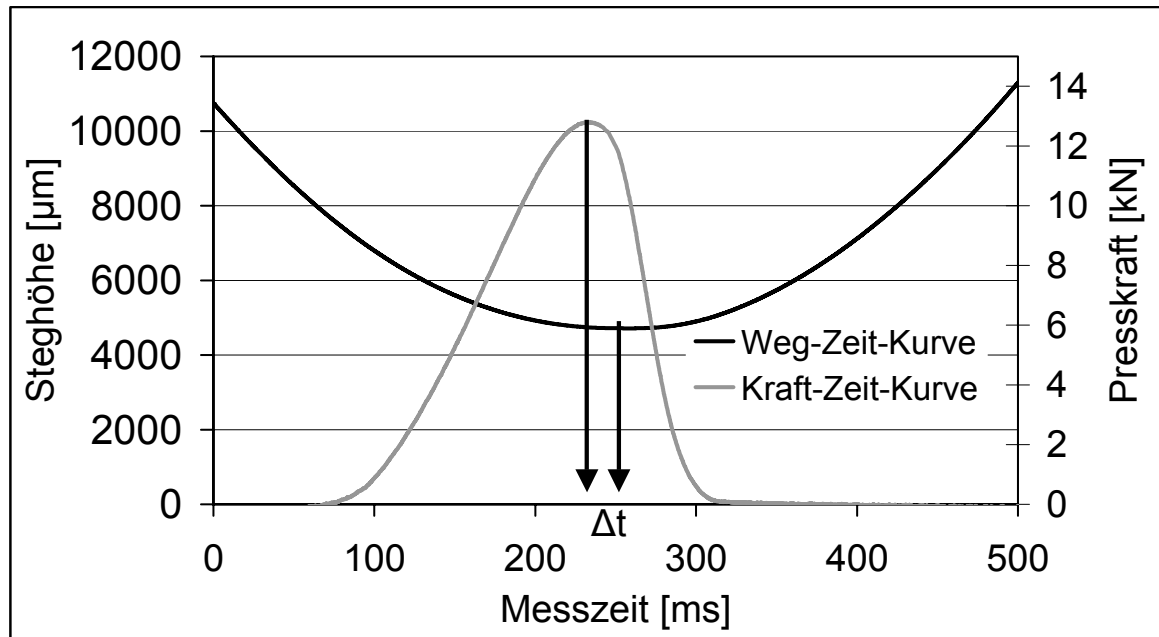


Abb. 2-2 Zeitdifferenz zwischen Presskraftmaximum und Steghöhenminimum bei der Kompression von Starch 1500 Tabletten. Steghöhe: 4,7 mm, Presskraft: 12,7 kN, Tablettendurchmesser: 10 mm, Korsch EK II-Exzenterpresse.

Für Exzenter-Tablettenpressen untersuchen Caspar und Müller (1984) den zeitlichen Verlauf der Presskraft und die Viskoselastizität von Tabletten, indem sie eine Exzenterpresse manuell in der tiefsten Stellung des Oberstempels stoppen und den Druckverlauf analysieren. Als Ergebnis finden sie für Acetylsalicylsäure eine geringe Kraftrelaxation verglichen mit direkt verpressbarer Lactose (Tablettose). Die höchsten Relaxationswerte werden für Maisstärke gefunden. Rees und Rue (1978) stellen für Natriumchlorid fest, dass bei Zumischung von Magnesiumstearat als Schmiermittel die Relaxation verringert wird. Sie führen das auf eine bessere Spannungsverteilung durch Magnesiumstearat innerhalb der Tablette zurück. Für die anderen Substanzen Dicalciumphosphat, Lactose und teilhydrolysierte Stärke finden die Autoren diese Unterschiede nicht.

Elastische Rückdehnung

Von besonderem Interesse zur Beurteilung der Kompressionseigenschaften von Substanzen ist auch die elastische Rückdehnung einer Tablette. Die Rückdehnung setzt am Ende der Kompressionsphase ein und verläuft unterschiedlich schnell. Schierstedt und Müller (1982) untersuchen die elastische Rückdehnung von Tablet-

ten direkt nach dem Ausstoß, indem sie mithilfe eines Weggebers den zeitlichen Verlauf der Rückdehnung messen. Picker (2000 a) vereinfacht die Analyse einzelner Tabletten, indem sie die Proben-tabletten in bestimmten Intervallen durch eine automatische Mikrometerschraube vermessen lässt. Bei der Tablettierung beginnt die Rückdehnung nachdem der Oberstempel seinen tiefsten Punkt in der Matrize erreicht hat und wieder zurück bewegt wird. Die sich ausdehnende Tablette übt eine messbare Kontaktkraft auf den Oberstempel aus. Die elastische Rückdehnung einer Tablette wird in der vorliegenden Arbeit als die initiale Rückdehnung gemessen, da die hohe zeitliche Auflösung des verwendeten Messverstärkers das Rückdehnungssignal in der Dekompressionsphase zuverlässig wiedergibt. Der geringe Abstand der Messpunkte von 0,05 ms erlaubt es, die Messung der Rückdehnung vom tiefsten Eintauchpunkt des Oberstempels an bis zu einer Kontaktkraft von 400 N am Oberstempel zu registrieren. Bis zu dieser Kontaktkraft von 400 N sind Oberstempel und Tablette noch ohne Luftspalt miteinander verbunden, so dass der Verlauf der Rückdehnung mithilfe der Weginstrumentierung des Oberstempels gemessen wird. Rees und Rue (1978) bestätigen, dass die Kompressionsgeschwindigkeit auf die elastische Rückdehnung einen Einfluss hat. Die Autoren arbeiten mit einem Materialprüfgerät bei sehr geringen Geschwindigkeiten zwischen 0,052 und 6,5 mm/min. Diese Geschwindigkeiten lassen sich an der hier verwendeten Exzenterpresse nicht realisieren, jedoch wird die Geschwindigkeit so langsam gewählt, dass die elastische Rückdehnung über einen ausreichenden Zeitraum erfasst werden kann. Van der Voort Maarschalk und Mitarbeiter (1996) untersuchen mithilfe der dynamisch mechanischen Analyse (DMA) für Stärke den Einfluss der Kompressionsgeschwindigkeit auf das Verformungsverhalten. Sie stellen fest, dass die Porosität einer Tablette sowohl von der Kompressions- als auch von der Dekompressionsgeschwindigkeit abhängig ist. Die elastische Rückdehnung steigt mit steigender Kompressionsgeschwindigkeit an. Den Einfluss des Pressdruckes auf die elastische Rückdehnung untersuchen Rippie und Danielson (1981) anhand theoretischer Modelle in der Dekompressions- und Ausstoßphase. Sie finden eine Abhängigkeit des viskoelastischen Verhaltens vom Pressdruck und empfehlen eine Anpassung der Kompressionsparameter bei Tablettierproblemen wie dem Deckeln der Tabletten. Die Rissbildungs- und Deckeltendenz wird auch von Kim, Venkatesh und Fassihi

(1989) mit den viskoelastischen Eigenschaften der Pressmasse in Zusammenhang gebracht. Die Autoren untersuchen mithilfe eines Kompressionssimulators die Verpressbarkeit von verschiedenen Pektin-Typen und finden bei der Untersuchung der elastischen Rückdehnung ein Maximum bei mittleren Pressdrücken. Sie können für Pektin zeigen, dass die Deckel- oder Rissbildungstendenz auf eine hohe elastische Rückdehnung und eine schlechte plastische Verformbarkeit zurückzuführen ist. Einen ganz anderen Weg zur Messung der elastischen Rückdehnung gehen Emshermann und Müller (1981). Sie verwenden zur Untersuchung einer Tablette eine Zweifachpressung, wobei die Differenz zwischen dem Weg bei Abheben des Oberstempels von der Tablette nach der ersten Pressung und dem Weg zu Beginn des Kraftanstiegs bei der zweiten Pressung berechnet wird. Die mit dieser Methode gemessenen Werte ergeben größere elastische Rückdehnungen, als durch die Messung der Wegdifferenz zwischen dem Wegmaximum und dem Abheben des Oberstempels von der Tablette erhalten wird. Durch Integration der Kraft-Weg-Daten und Bildung der Differenz aus den Integralen der ersten und zweiten Pressung gelingt es den Autoren, die noch in der Tablette verbliebene Nettoenergie zu berechnen. Je größer die Rückdehnung in der Tablette ist, und je schneller sie abläuft, desto größer ist auch die Neigung der Tablette, diese Energie wieder abzugeben.

Da den Autoren jedoch nur eine Messrate von 1000 Hz verteilt auf drei Kanäle zur Verfügung steht, können pro Tablette nur ca. 250 Messwerte aufgezeichnet werden. Um nun den Kompressions- und Dekompressionsverlauf besser beschreiben zu können, passen die Autoren die Kurven mithilfe von Polynomen an. Ebenfalls aus energetischer Sicht untersuchen DeCrosta und Mitarbeiter (2001) verschiedene Substanzen in einem Kompressionssimulator. Für Substanzen wie mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102), Dicalciumphosphat (Emcompress) und teilhydrolysierte Stärke (Starch 1500) stellen die Autoren fest, dass der Ausstoßprozess exotherm verläuft. Die Ausstoßarbeit ist für sprödebrüchige Substanzen, wie Emcompress, höher und steigt mit steigender Presskraft, verglichen mit den selbstschmierenden Substanzen Avicel und Starch 1500, weiter an.

Kapitel 3

Wegmessung mit inkrementalen Weggebern an einer Exzenterpresse

3.1 Vorstellung des inkrementalen Wegmess-Systems

Die Technologie inkrementaler Weggeber

Inkrementale Weggeber sind sogenannte Schrittgeber, die an ihrem Signalausgang Schrittsignale ausgeben. Die Weggeber sind in verschiedenen Bauformen, Genauigkeitsklassen und Ausführungen erhältlich. Einen Überblick über die Möglichkeiten der digitalen Wegmessung geben Ernst (1998) und Woolvet (1982). Für die vorliegende Arbeit findet ein inkrementaler Weggeber MT 2571 der Firma Heidenhain Verwendung, der mit seinen Daten in Kapitel 7.2.1 beschrieben ist. Dort zeigt die Abbildung 7-1 ein Foto des Weggebers im Vergleich zu einem herkömmlichen induktiven Sensor. Der in der vorliegenden Arbeit verwendete inkrementale Weggeber arbeitet nach dem interferentiellen Prinzip. Die Abbildung 3-1 zeigt schematisch die wichtigsten Elemente dieser Technologie. Dabei wird die Beugung und die Interferenz des Lichts an fein geteilten Gittern ausgenutzt, um Signale zu generieren. Aus diesen Signalen lässt sich die Bewegung ermitteln. Die Gitteranordnung besteht aus einem Maßstab aus Glaskeramik, auf dem ein Hartchrom-Reflexionsphasengitter oder Stufengitter aufgebracht ist. Die Phasengitterteilung besitzt eine Teilungsperiode von $4\ \mu\text{m}$. Die Teilungsperiode beschreibt den Abstand der einzelnen Gitterteilungen voneinander. Im Abstand von ca. 1 mm zum Maßstab befindet sich die Abtastplatte, die als Transmissionsphasengitter aufgebaut ist. Die Gitterkonstante ist die gleiche, wie bei dem Reflexionsphasengitter. Eine Infrarot-Lichtquelle und ein Kondensator erzeugen eine ebene Lichtwelle, die am Transmissionsphasengitter in drei Teilwellen der 1., 0. und -1. Beugungsordnung mit ungefähr gleicher Intensität aufgespaltet wird. Gelangen diese Teilwellen auf den Maßstab, werden sie erneut gebeugt und so reflektiert, dass ein Großteil der Lichtintensität in der 1. und -1. Beugungsordnung steckt. Diese Teilwellen interferieren nach erneuter

Beugung am Phasengitter. Dabei entstehen drei Wellenzüge, die vom Kondensator auf die drei Detektorelemente kollimiert werden. Bewegt sich der Maßstab, so erfahren die Wellenfronten eine Phasenverschiebung. Die Photodioden des Detektors generieren drei phasenverschobene, sinusförmige Signale, aus denen die interne Elektronik zwei um 90° zueinander versetzte Signale bildet. Mithilfe dieser versetzten Signale ist eine Erkennung der Bewegungsrichtung möglich.

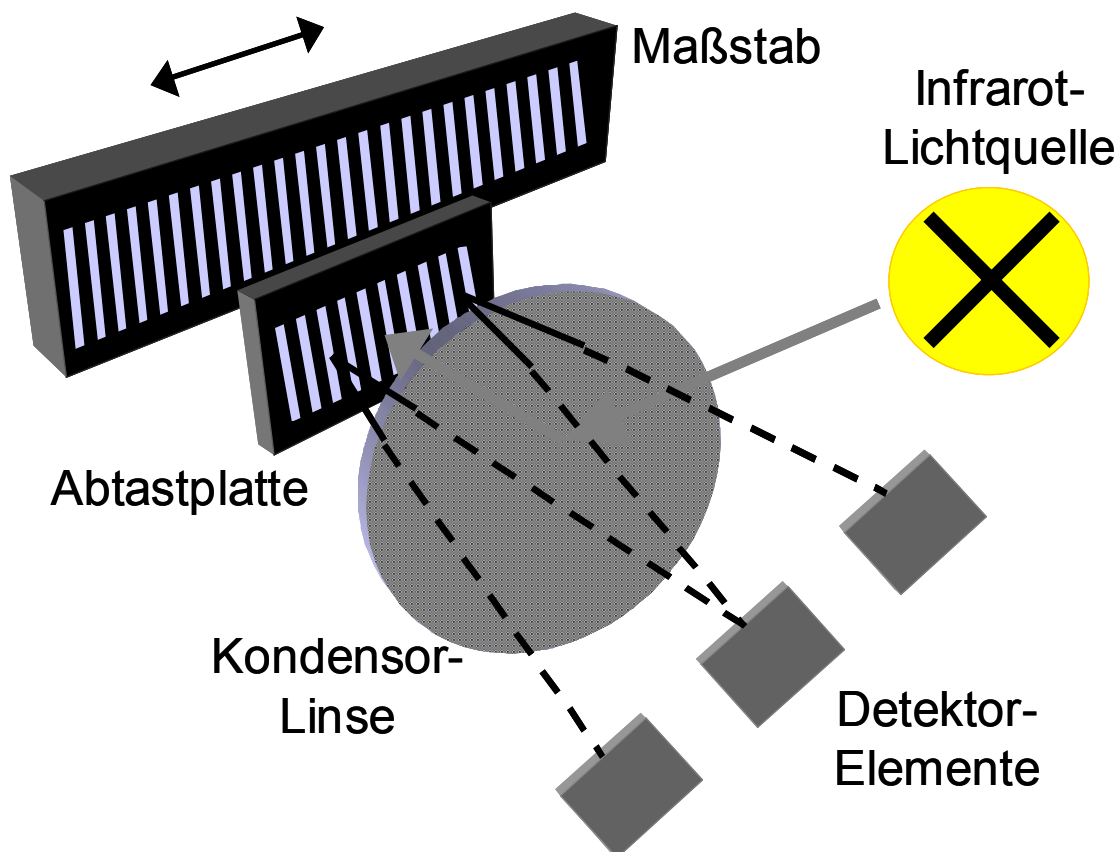


Abb. 3-1 Schema der Anordnung der optischen Elemente im inkrementalen Weggeber. Die Beugung des Lichts erfolgt an Abtastplatte und Maßstab. Die Detektorelemente messen jeweils phasenverschobene Sinussignale.

Der Stecker des Weggebers beinhaltet neben der Signalformungselektronik zusätzlich eine Interpolationselektronik mit 5fach Interpolation. Am Stecker des Weggebers stehen zwei um 90° phasenverschobene Rechtecksignale zur Verfügung, die der TTL-Norm entsprechen und bei jeder Wegänderung um $0,4 \mu\text{m}$ einen Signalimpuls liefern. Inkrementale Weggeber verfügen über eine hohe Langzeitkonstanz und liefern ein Messsignal, das nicht mehr gefiltert werden muss. Eine Kalibrierung in

eingebautem Zustand und auch eine Rekalibrierung des Weggebers entfällt, da sich seine technischen Daten unter normalen Betriebsbedingungen nicht ändern. Inkrementale Weggeber werden häufig zur genauen Positions- und Wegbestimmung bei Werkzeugmaschinen eingesetzt. Zur Anwendung dieser Technologie im Bereich der Tablettenpresseninstrumentierung finden sich in der Literatur keine Arbeiten, sodass die vorliegende Arbeit zum Ziel hat, auch die Überlegenheit der inkrementalen Weggeber gegenüber den induktiven Weggebern herauszustellen.

Geräte zur Auswertung inkrementaler Weggebersignale

Zur Auswertung der Messsignale soll ein marktübliches System verwendet werden. Zur Auswertung von Signalimpulsen kommen digitale Impulzzähler zum Einsatz. Diese Geräte müssen sowohl die Richtung der Bewegung, durch Auswertung der beiden um 90° versetzten Weggebersignale erkennen, als auch die Anzahl der Impulse zuverlässig erfassen. Folgende Vorüberlegung soll die Anforderungen an ein solches System erläutern: bei einer Matrizenfülltiefe von 10 mm und einer maximalen Kompressionsgeschwindigkeit von 75 mm/s ergibt sich für die Abwärtsbewegung des Oberstempels in der Kompressionsphase eine Zeit von rund 130 ms. Dies gilt unter der Annahme, dass die Kompressionsgeschwindigkeit über den gesamten Weg gleich bleibt, was sie an der Exzenterpresse allerdings nicht tut. Der inkrementale Weggeber stellt an seinem Ausgang alle $0,4 \mu\text{m}$ einen Signalimpuls zur Verfügung, was pro Millimeter Kompressionsstrecke 2500 Impulse ergibt. Bei einer Strecke von 10 mm sind das 25.000 Impulse innerhalb von 0,13 s. Das ergibt eine Signalfrequenz von rund 0,19 MHz. Bei einer maximal möglichen Wegstrecke von 25 mm muss der Zähler imstande sein, 62.500 Impulse zu speichern. Die Langzeitkonstanz des Zählers muss so hoch sein, dass sich während der gesamten Messreihe der Zählerstand durch Störeinflüsse weder erhöht, noch verringert. Das Zählermodul ML 60 B (Hottinger Baldwin Messtechnik, HBM) erfüllt diese Anforderungen. Das Modul wird als Einschubgerät zusammen mit dem Messverstärkersystem MGC Plus verwendet. Zur Verbindung des inkrementalen Weggebers mit dem Messverstärker wird ein abgeschirmtes Adapterkabel hergestellt, das gleichzeitig auch die Spannungsversorgung des Weggebers über eine externe Spannungsquelle sicherstellt. Der Weggeber benötigt eine stabilisierte 5 V Gleichspannung mit einer Tole-

ranz von $\pm 5\%$. Das MGC Plus System bietet Platz für weitere Einschubmodule. So wird mit diesem System die komplette Messwerterfassung der Tablettenpresse durchgeführt. Zur Messung der Oberstempelpresskraft kommt ein Trägerfrequenzmessmodul mit einer höheren Trägerfrequenz zum Einsatz. Das gewährleistet eine bessere Signalqualität bei sich schnell ändernden Signalen. Die Unterstempelkraft wird mithilfe eines Piezo-Kraftaufnehmers gemessen und mit einem Ladungsverstärker-Modul ausgewertet. Eine genaue Beschreibung der Konfiguration der Messmodule für die jeweilige Versuchsanordnung erfolgt in Kapitel 7.2.2. Das Messverstärker-System übernimmt auch die Funktion des Analog-Digital-Wandlers. Pro Sekunde und pro Kanal können 19200 Messwerte erfasst werden. Ein Zeitversatz der Daten bei der Datenerfassung und Digitalisierung, wie er durch die Verwendung eines Multiplexers auftritt, wird durch diese Technik der parallelen Datenerfassung verhindert. Das System verfügt über eine hochgenaue und konstante Zeitbasis, die für die Auswertung verwendet wird. Das MGC Plus System lässt sich mithilfe eines Computers sowohl einstellen, als auch abfragen. Für eine schnelle Datenübertragung ist der Rechner mit dem Messverstärker über das Internet-Netzwerkprotokoll TCPIP und einem RJ 45 Netzwerkkabel verbunden. Die Datenübertragung erfolgt mit einer maximalen Geschwindigkeit von 10 MBit/s.

3.2 Messwerterfassung und Datenanalyse mit dem Messwerterfassungsprogramm Catman

Kernstück der Messwerterfassung und Auswertung ist die Software Catman 3.1 (Hottinger Baldwin Messtechnik). Sie erlaubt eine bidirektionale Kommunikation mit dem MGC Plus System. Die Software kontrolliert alle Einstellungen der einzelnen Messverstärker-Einschübe und kann diese in einer Gerätekonfigurationsdatei speichern. Kalibrierfaktoren und Filtereinstellungen können so jederzeit an das Verstärkersystem übertragen werden, wobei dann nur diese Einstellungen bei der Messung verwendet werden. Die Software legt alle Messwerte in sogenannten Datenbasiskanälen ab, wobei für jeden gemessenen Parameter und für die Messzeit ein eigener Datenbasiskanal zur Verfügung steht. Für Berechnungen werden neue Datenbasiskanäle erzeugt. Die grafische Anzeige der Messwerte oder der Eingabemasken erfolgt mithilfe sogenannter Online-Seiten, für deren Erstellung die Software einen

Editor bereitstellt. Somit lassen sich Grafikfelder vordefinieren und einrichten. Der Hauptgrund für die Verwendung dieser Software ist die Möglichkeit, den Messablauf durch die Erstellung eines Skript-Programms zu automatisieren. Dazu bietet die Software einen Skript-Editor mit dem ein Befehlscode in einer proprietären Skriptsprache erzeugt werden kann. Es besteht ebenfalls die Möglichkeit, einen Datenaustausch mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Microsoft) durchzuführen. Für alle Berechnungen und für die gesamte Datenerfassung in dieser Arbeit wurde ein Skript-Programm entwickelt. Zur besseren Übersichtlichkeit des Programms, werden verschiedene Sub-Programme eingeführt, die jeweils bestimmte Aufgaben bearbeiten. Im Hinblick auf die Reproduzierbarkeit der Berechnungen und auf die Dokumentation der Ergebnisse stellt das Skript-Programm eine sichere Möglichkeit dar, Kompressionsuntersuchungen durchzuführen. Das Programm wurde speziell auf die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Kompressionsparameter zugeschnitten, kann aber auch flexibel an erweiterte Aufgabenstellungen angepasst werden. Abbildung 3-2 zeigt eine Übersicht über die Funktionsweise des Skripts und zeigt die Benutzerschnittstellen auf, an denen Dateneingaben erwartet werden oder an denen eine Ausgabe der Ergebnisse erfolgt.

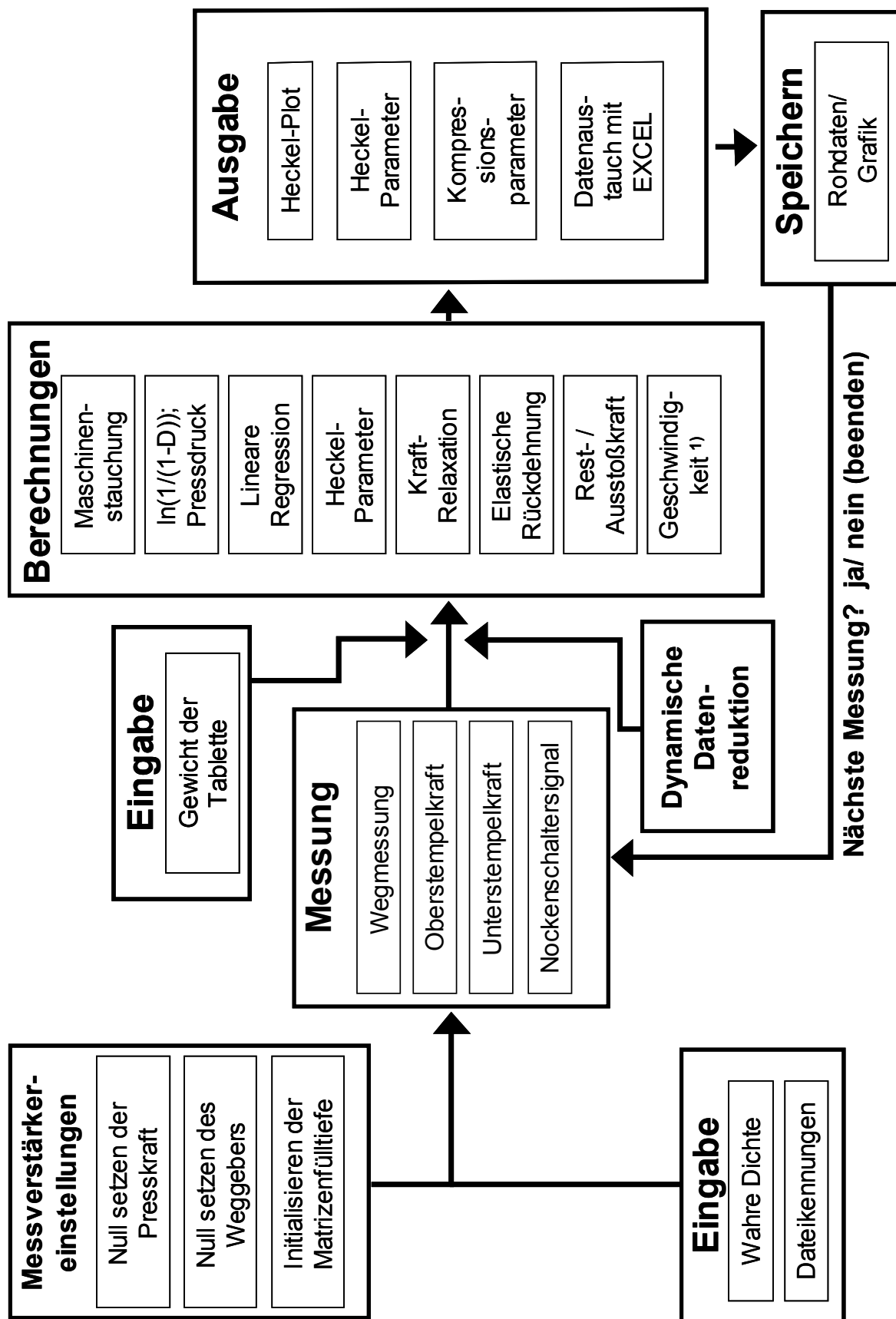


Abb. 3-2 Fließschema des Skript-Programms. ¹⁾Geschwindigkeit des Oberstempels am Eintauchpunkt in die Matrice.

3.2.1 Initialisierung der Messkette

Wird das Skript-Programm gestartet, so erscheint ein erstes Bildschirmmenü, in das die Eingabe grundlegender Daten erfolgt. Wichtig ist die Auswahl des Arbeitsverzeichnisses, in dem nach der Berechnungsphase die Daten abgelegt werden. Zur eindeutigen Identifizierung der Daten wird eine Dateibezeichnung eingegeben. Die Einzelmessungen einer Messreihe lassen sich somit voneinander unterscheiden. In einem weiteren Feld erfolgt die Eingabe der wahren Dichte des Pulvers. Eine Standard-Arbeitsanweisung (SOP) kann aufgerufen werden und gibt Hilfestellungen.

Bevor eine Messreihe begonnen wird, muss sichergestellt sein, dass die Messverstärkereinschübe des MGC Plus Systems mit den richtigen Einstellungen und Kalibrierfaktoren arbeiten. Dies wird durch die vollständige Übertragung sämtlicher Kalibrierfaktoren, Filterwerte und Grundeinstellungen auf das MGC Plus-Gerät erreicht. Dann erscheint ein Klickfeld, durch dessen Bestätigung die Messverstärker für die Messung der Ober- und Unterstempelkraft auf null tariert werden. Dies geschieht bei entlasteten Stempeln. Der nächste Schritt der Initialisierung ist das Auffinden des Wegnullpunktes. In der vorliegenden Arbeit wird als Nullpunkt der Kontaktpunkt des Oberstempels mit dem Unterstempel in der Matrize definiert. Der Nullpunkt kann je nach eingestellter Matrizenfülltiefe variieren. Da der inkrementale Weggeber über seinen gesamten Messbereich linear ist, bereiten unterschiedliche Fülltiefeinstellungen dem System hinsichtlich der Messgenauigkeit keine Probleme. Damit sich bei der Antastung des Unterstempels durch den Oberstempel kein Luftspalt bildet, werden die Stempel mit einer Auflagekraft von 300 N aneinandergedrückt. Um das zu vereinfachen, wird die aktuelle Kontaktkraft am Bildschirm numerisch und mithilfe einer Balkenanzeige visualisiert. Als zweiter Initialisierungspunkt soll die Füllhöhe in der Matrize bestimmt werden. Dazu wird ein Parallel-Endmaß der Höhe 5 mm auf den gereinigten Matrizenstisch gelegt und ebenfalls mit dem Oberstempel mit einer Kraft von 300 N angetastet. Damit diese Kraft bei allen Versuchsreihen konstant ist, wird die Initialisierung erst dann vom System freigegeben, wenn die gemessene Kontaktkraft innerhalb einer engen Toleranz um 300 N liegt. Auch bei diesem Initialisierungsschritt erfolgt wieder eine Kraftanzeige. Die Matrizenfülltiefe wird berechnet und angezeigt. Für die weiteren Ergebnisse

und Berechnungen ist eine genaue Initialisierung der Wegmessung von großer Bedeutung. Davon sind besonders die Messung der Parameter Schüttporosität in der Matrize, Steghöhenmessung, sowie die Messung der Stempelgeschwindigkeit im Eintauchpunkt abhängig. Auch muss die Initialisierung immer reproduzierbare Ergebnisse liefern, damit die Messreihen verschiedener Tage nicht durch eine ungenaue Weginitialisierung beeinträchtigt werden. Die Reproduzierbarkeit wird für 36 Initialisierungen an insgesamt 12 Tagen überprüft. Bei einer mechanischen Einstellung der Fülltiefe am Handrad auf 10 mm wird eine gemessene mittlere Fülltiefe von 9759,9 μm mit einer Standardabweichung von $\pm 5,1 \mu\text{m}$ erhalten. Die Spannweite beträgt 22,8 μm . Dies ist ein sehr gutes Ergebnis, zumal die Reproduzierbarkeit sehr stark von der genauen Einhaltung der konstanten Antastkraft abhängig ist. Nachdem die Initialisierung vom Benutzer akzeptiert worden ist, können Probepressungen durchgeführt werden, um eine bestimmte Presskraft einzustellen.

3.2.2 Dynamische Reduktion der Rohdaten

Wichtigstes Kriterium bei der Datenerfassung ist die Erfassung der Wegdaten. Dazu sollte der Zählerstand des Impulszählermoduls ML 60 B immer dann ausgelesen werden, wenn sich der Zählerstand ändert, also wenn eine Wegänderung gemessen wird. Der Zähler selbst erfasst alle Wegänderungen, unabhängig von der Ausleserate, mit der die Werte später an den Computer übertragen werden. Erfolgt der Auslesevorgang mit einer niedrigen Geschwindigkeit, so sind die Wegänderungen pro Ausleseintervall größer als der kleinste vom Weggeber aufgelöste Wegschritt von 0,4 μm . Ziel muss es also sein, mit einer möglichst hohen Messrate den Zählerstand abzufragen. Beim MGC Plus System wird daher die maximal mögliche Messrate von 19200 Messwerten pro Sekunde und pro Messkanal eingestellt. Durch diese hohe Messrate werden viele Daten aufgezeichnet und zunächst als Rohdaten abgespeichert. Auf einige dieser Daten kann jedoch - ohne Beeinträchtigung der Messgenauigkeit - verzichtet werden. Zur Verdeutlichung sei auf das Geschwindigkeits-Steghöhen-Diagramm in Abbildung 7-20 im Kapitel 7.7.5 hingewiesen. Darin zeigt sich, dass die Geschwindigkeit des Stempels in der Matrize beim Eintauchen in das Pulverbett maximal ist, und zum Umkehrpunkt hin auf ein Minimum absinkt. Wird mit einer hohen Messrate gemessen, kann bei schneller Kompressionsgeschwindig-

keit idealerweise jeder einzelne Messschritt des Weggebers erfasst werden. Im Bereich langsamer Kompressionsgeschwindigkeiten ist die Messrate hingegen so hoch, dass der Zähler mit identischem Zählerstand mehrfach hintereinander ausgelesen wird, da die Wegänderungen geringer sind, als die Auflösungsgrenze des Weggebers von $0,4 \mu\text{m}$. Dieses wiederholte Auslesen von gleichen Zählerständen führt bei der Auswertung zu einer treppenförmigen Darstellung in Diagrammen. Bei induktiven Weggebern und bei der Kraftmessung mit einer scheinbar unendlichen Auflösung unterscheiden sich benachbarte Werte allein schon durch Rauschanteile voneinander. Zu jedem identischen Wert des inkrementalen Weggebers existiert daher ein von seinem Nachbarwert verschiedener Presskraftwert. Für die Berechnung würde das bedeuten, dass mehrmals hintereinander mit dem gleichen Wegwert, jedoch mit leicht unterschiedlichen Kraftwerten gerechnet werden würde. Daraus würde eine real nicht vorhandene Ergebnis-Unschärfe resultieren. Technisch kann man dem Problem auf zwei verschiedene Arten begegnen: die Messwerterfassung kann weggesteuert erfolgen, wobei nur dann Messwerte gespeichert werden, wenn sich der Weg ändert, oder es muss eine Reduktion der Rohdaten erfolgen. Die erste Methode ist in Verbindung mit dem MGC Plus System nicht realisierbar. Daher wird eine Reduktion der Rohdaten rechnerisch nach Aufzeichnung der kompletten Messwerte mit hoher Messrate durchgeführt. Diese Reduktion wird dynamisch durchgeführt und selektiert - wie im Kapitel 7.7.4 gezeigt - nur die Messwerte des inkrementalen Weggebers, die sich gegenüber dem vorherigen Messwert geändert haben. Zu diesen Wegwerten werden auch die korrespondierenden Kraft- und Zeitwerte selektiert. Die Abbildung 3-3 zeigt das Ergebnis der dynamischen Datenreduktion für ein exemplarisches Kompressionsereignis. Darin ist auf der Ordinate die Auflösung des inkrementalen Weggebers von $0,4 \mu\text{m}$ zu erkennen. Die Abbildung zeigt, dass die Weg-Zeit-Kurve aus den reduzierten Daten einen optisch glatteren Verlauf hat. Bei diesem Kompressionsereignis wird die Datenmenge von anfänglich 18999 Datenpunkten pro Messkanal auf 6119 Datenpunkte reduziert.

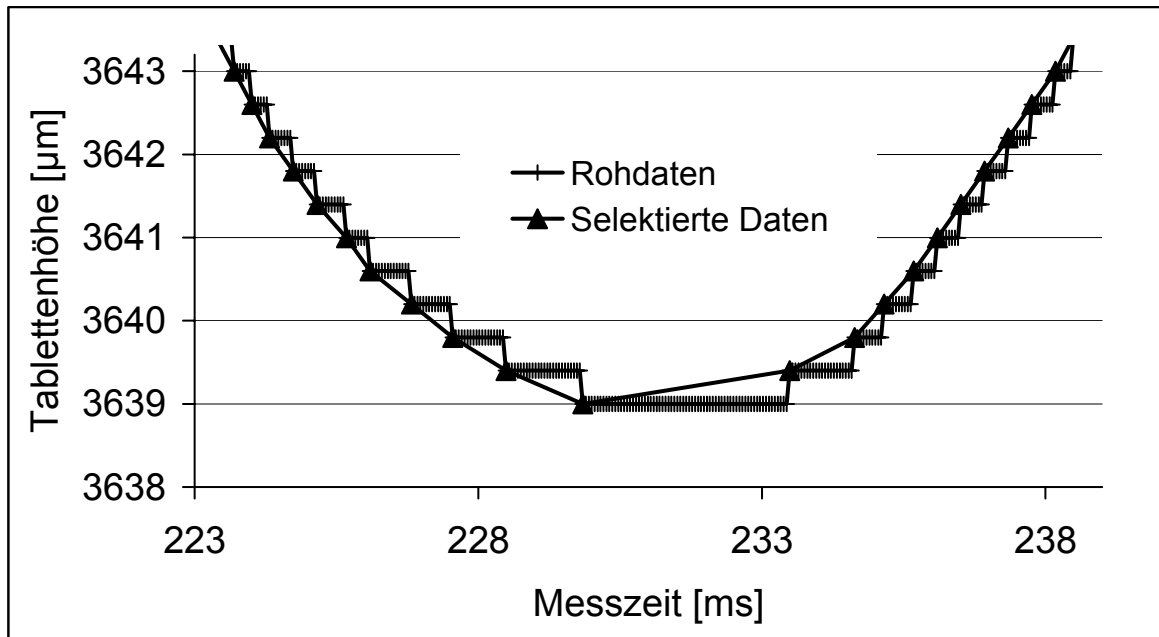


Abb. 3-3 Ausschnitt aus einem Kompressionsereignis im Wendepunkt des Exzenters. Die dynamische Datenreduktion verhindert Berechnungen mit mehrfach aufgezeichneten Wegwerten.

3.2.3 Erstellung von Heckel-Plots und Ermittlung der Heckel-Parameter

Der Heckel-Plot wird automatisch erstellt, nachdem der Benutzer das Gewicht der gepressten Tablette eingegeben hat. Dabei werden die stauchungskorrigierten Wegdaten verwendet. Zur Ermittlung des linearen Bereiches im Heckel-Plot teilen Konkel und Mielck (1988) den Heckel-Plot in zehn Teile und bestimmen den Bereich mit der geringsten Steigung. Zu diesem Bereich fügen die Autoren weitere Werte aus der Heckel-Kurve hinzu und berechnen die lineare Regression. Ilkka und Paronen (1993) berechnen den linearen Bereich, indem sie mithilfe der Methode der kleinsten Abweichungsquadrate eine lineare Regression durchführen, wobei das Bestimmtheitsmaß r^2 größer als 0,965 sein muss. Roberts und Rowe (1985) berechnen die zweite Ableitung des Heckel-Plots, können aber bei bestimmten Substanzen, wie Calciumcarbonat oder Calciumphosphat, keinen linearen Bereich mit dieser Methode ermitteln. Gabaude und Mitarbeiter (1999) teilen den Heckel-Plot in drei Zonen auf und bestimmen den linearen Bereich in der mittleren Zone, wobei sie für alle Substanzen den gleichen Presskraftbereich wählen. Der Korrelationskoeffizient ist in ihren Versuchen immer größer als 0,99. In der vorliegenden Arbeit

wird der lineare Bereich im Heckel-Plot rechnerisch durch eine schrittweise lineare Regression ermittelt. Nach Anwendung der dynamischen Datenreduktion sind die Datenpunkte nicht äquidistant über den untersuchten Pressdruckbereich verteilt: zu Beginn der Kompression bewegt sich der Oberstempel mit einer höheren Geschwindigkeit als an seinem tiefsten Punkt. Dabei werden bei größerer Geschwindigkeit auch mehr Datenpunkte aufgezeichnet. Diese Ungleichverteilung der Messwerte muss rechnerisch ausgeglichen werden, damit die anschließende lineare Regression zur Ermittlung des linearen Bereiches im Heckel-Plot mit einer gleichmäßigen Gewichtung erfolgt. In Abständen von 0,5 MPa wird jeweils immer ein Messwert selektiert, sodass innerhalb eines Pressdruckintervalls von 10 MPa immer 20 Messwerte für die lineare Regression zur Verfügung stehen. Alle dazwischen liegenden zusätzlichen Datenpunkte werden bei der linearen Regression ignoriert. Die Verteilungsdichte der Messwerte vor und nach der Datenselektion wird in Abbildung 3-4 gezeigt.

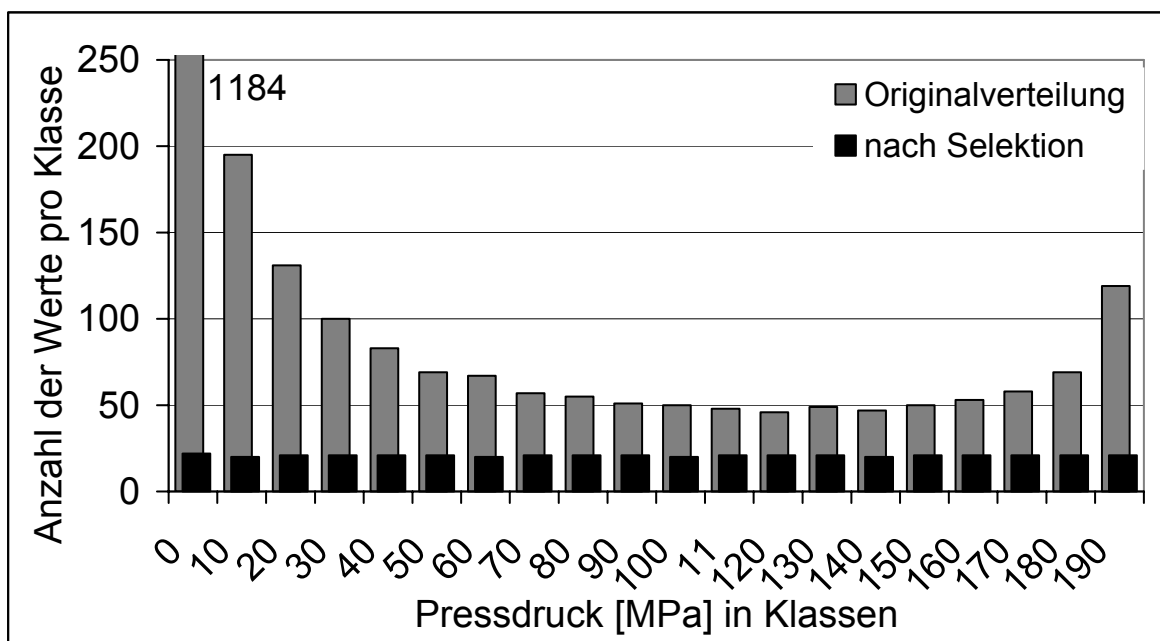


Abb. 3-4 Histogramm der Werteanzahl pro Presskraftintervall im Heckel-Plot vor und nach der Selektion.

Würde in einem Pressdruckbereich um 50 MPa der lineare Bereich des Heckel-Plots mit 100 Regressionspunkten bestimmt werden, so wäre das tatsächlich durch die Regression erfasste Pressdruckintervall kleiner, als wenn der lineare Bereich bei

Pressdrücken von hier 120 MPa liegen würde. Nur durch die Anwendung der Datensелеktion können unterschiedliche Substanzen mit unterschiedlichen linearen Bereichen bei vergleichbaren Pressdrücken miteinander verglichen werden, da jede lineare Regression mit der gleichen Pressdruckintervallbreite durchgeführt wird. Die lineare Regression wird rechnerisch mit 100 Messwerten durchgeführt. Die Abbildung 3-5 zeigt das Bestimmtheitsmaß r^2 aus Regressionsberechnungen mit einer unterschiedlichen Anzahl an Werten, die zur Berechnung der Regression verwendet werden. Das Bestimmtheitsmaß ist ein Kriterium für die Güte einer linearen Regression. Die Versuche werden mit teilhydrolysiertes Stärke (Starch 1500) und mit Tricalciumphosphat (Tri-Tab) mit einem Zusatz von 1 % Magnesiumstearat als Schmiermittel durchgeführt.

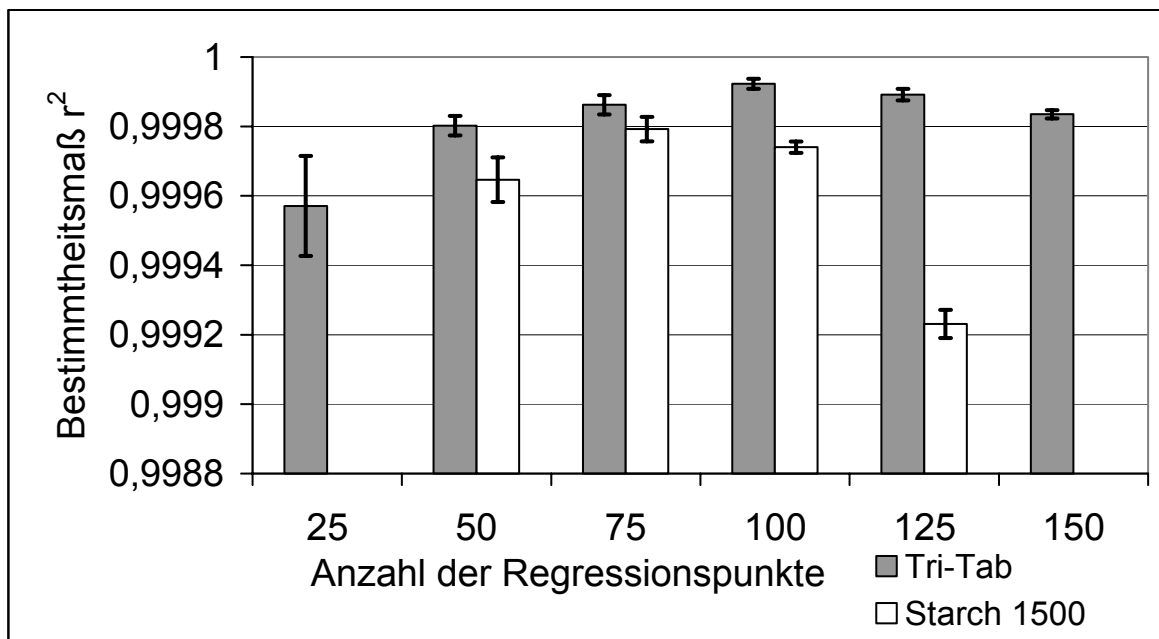


Abb. 3-5 Bestimmtheitsmaß der linearen Regression bei unterschiedlicher Anzahl an Regressionspunkten. Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung aus $n = 5$ Versuchen an.

Die Abbildung zeigt, dass 100 Messpunkte zur Berechnung der Regressionsgeraden ausreichen. Die lineare Regression wird gemäß Kapitel 7.7.4 ermittelt. Dabei wird der gesamte aufsteigende Ast des Heckel-Plots schrittweise einer linearen Regression mit 100 Messpunkten unterzogen und der Bereich ausgewählt, der die beste Korrelation aufweist. Aus der Regressionsgeraden dieses Bereiches werden die Heckel-

Parameter als die Steigung k und der Ordinatenabschnitt A der Regressionsgeraden ermittelt.

3.2.4 Ausgabe der Ergebnisse und Speicherung der Daten

Die Ergebnisse der Berechnungen, sowie der Heckel-Plot werden auf einer Dokumentationsseite am Bildschirm ausgegeben. Diese Seite kann ausgedruckt werden, wobei zur späteren Identifikation des Kompressionsereignisses auf der Druckseite alle Angaben zum Speicherort der Rohdaten gemacht werden. Zur Dokumentation wird der Heckel-Plot und der gewählte lineare Bereich als Grafikdatei gespeichert. Alle Parameter der Kompressionsuntersuchung werden sofort nach ihrer Berechnung in ein Excel-Datenblatt übertragen. Werden in einer Messreihe mehrere Messungen durchgeführt, so befinden sich deren Ergebnisse in diesem Datenblatt in Folgezeilen. Dadurch ist eine nachträgliche Berechnung der statistischen Parameter wie Mittelwert und Standardabweichung möglich.

Da die gesamte Catman-Datenbasis am Ende der Messung abgespeichert wird, können zu einem späteren Zeitpunkt die Rohdaten wieder automatisch eingelesen werden. Durch dieses Speicherkonzept wird der Forderung einer Datentransparenz Rechnung getragen.

3.3 Vergleich von induktivem und inkrementalem Weggeber

Um die Vorteile des inkrementalen Weggebers zu untersuchen, wird er mit einem induktiven Weggeber verglichen. Beide Weggebersysteme werden vom Oberstempel mit dem gleichen Wegübertragungswerkstück angetastet und sind so nah wie möglich am Oberstempel montiert.

3.3.1 Vergleich verschiedener Kalibriermethoden für induktive Weggeber

Induktive Weggeber müssen nach dem Einbau in die Tablettenpresse kalibriert werden. Da sie nicht über ihren gesamten Messbereich linear sind, sollte die Kalibrierung in dem Bereich vorgenommen werden, in dem der Weggeber eingesetzt wird. Die Qualität des Wegsignals wird zusätzlich durch die Güte des Messverstärkers und die Filtereinstellungen beeinflusst. In der vorliegenden Arbeit werden ver-

schiedene Kalibrierverfahren für induktive Weggeber untersucht. Damit soll geklärt werden, ob die Kalibriermethode einen Einfluss auf das Ergebnis der Kalibrierung hat. Um den Weggeber in seinem Arbeitsbereich zu kalibrieren, wird die Stempel-auf-Stempel-Kalibrierung mit dazwischengelegten Endmaßen durchgeführt. Da Lagerspieleinflüsse die Kalibrierung beeinflussen, werden durch eine Stempel-Matrizentisch-Kalibrierung Bewegungen des Unterstempels ausgeschaltet. Bei dieser Kalibriermethode befindet sich der induktive Weggeber jedoch außerhalb seines Arbeitsbereiches. Der Oberstempel wird mit einer Kontaktkraft von 300 N auf das Endmaß gedrückt. Dadurch wird der Luftspalt zwischen den planen Flächen zuverlässig geschlossen. Die Residuenplots der Kalibrierungen sind in Kapitel 7.3.2 abgebildet. Der Verlauf der Residuenplots unterscheidet sich bei der Kalibrierung außerhalb des Arbeitsbereiches von dem der Stempel-auf-Stempel-Kalibrierungen. Für die Stempel-Matrizentisch-Kalibrierung werden zum Vergleich die Werte des inkrementalen Weggebers mit aufgezeichnet. Der Residuenplot wird in Abbildung 3-6 wiedergegeben. Der Plot zeigt eine Abweichung von der idealen Kalibriergeraden von maximal 5 μm . Zum Vergleich wird in Abbildung 3-7 der Residuenplot des induktiven Weggebers gezeigt. Hier treten deutlich höhere Abweichungen von bis zu 30 μm auf. Diese hohe Abweichung ist auf die Nichtlinearität des induktiven Weggebers zurückzuführen. Da die Kalibrierungen simultan durchgeführt wurden, sind die geringeren Abweichungen im Residuenplot des inkrementalen Weggebers ein deutlicher Beweis für seine höhere Genauigkeit.

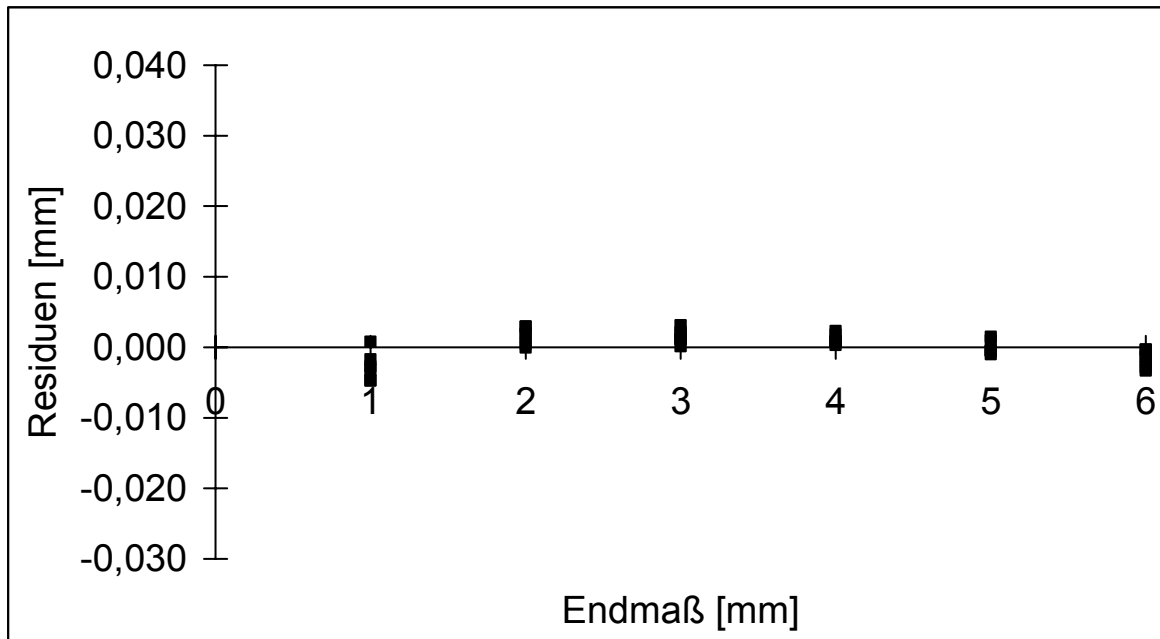


Abb. 3-6 Residuenplot der Stempel-Matrizentisch-Kalibrierung für Werte des inkrementalen Weggebers.

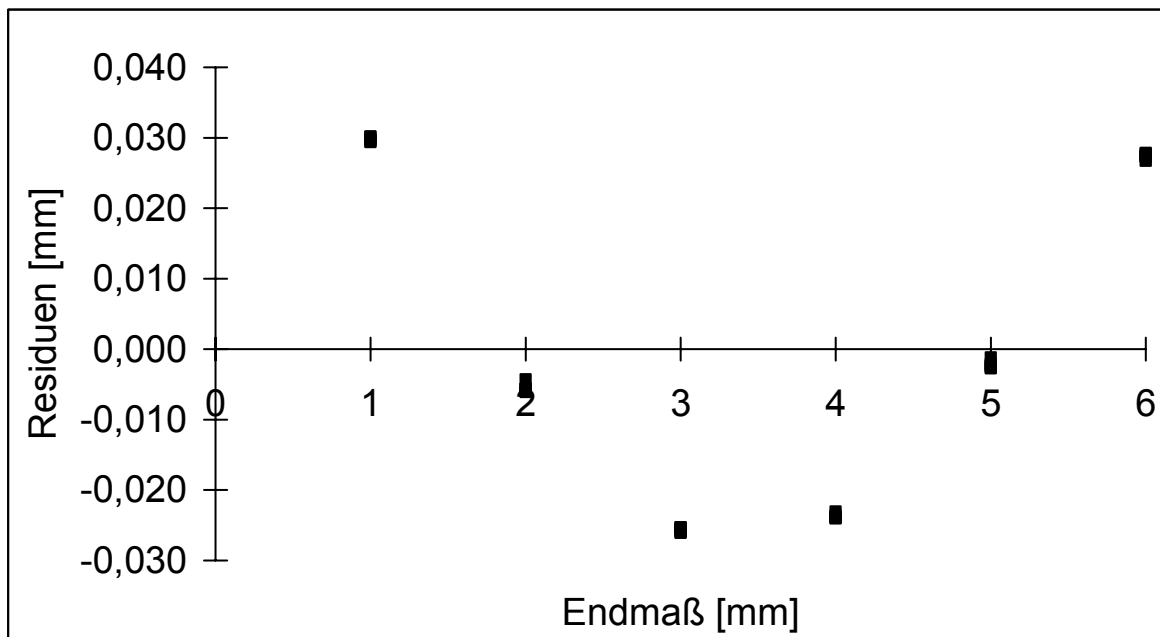


Abb. 3-7 Residuenplot des induktiven Weggebers für die Stempel-Matrizentisch-Kalibrierung.

Um dynamische Effekte der Tablettenpresse zu untersuchen, wird eine dynamische Kalibrierung durchgeführt. Dabei wird der inkrementale Weggeber als Kalibrier-normal eingesetzt. Der Residuenplot des induktiven Weggebers zeigt wieder die gleiche Form wie bei den Stempel-auf-Stempel-Kalibrierungen. Die Höhe der Ab-

weichungen ist bei allen Kalibriermethoden, bei denen mit einer konstanten Antastkraft gearbeitet wird, vergleichbar. Wird keine konstante Kraft verwendet, entstehen geringfügig höhere Abweichungen. Damit ist offensichtlich, dass die Methode der Kalibrierung eine eher untergeordnete Rolle spielt. Viel wichtiger ist eine konstante Auflagekraft und ein Weggeber, der sich linear verhält. Die Ergebnisse und Steigungen der Kalibriergeraden für die untersuchten Kalibriermethoden sind in Tabelle 3-1 zusammengefasst. Die Verfahrensstandardabweichung stellt ein Maß für die Güte der Kalibrierung dar. Sie ist bei allen Kalibrierverfahren vergleichbar. Für die nachfolgenden Vergleiche der beiden Weggeber unter Realbedingungen wird der Kalibrierfaktor aus der dynamischen Kalibrierung verwendet. Dazu wird die Steigung der durch den Geradenursprung gezwungenen Kalibriergeraden als Kalibrierfaktor in die Software eingegeben. Ein Weg von 10 mm am induktiven Weggeber entspricht somit einer Brückenverstimmung von 73,467 mV/V. Nähere Angaben zu den statistischen Parametern finden sich bei Ness (1995), in Statistikbüchern (Sachs 1997) oder bei Ebel (1983).

Tab. 3-1 Ergebnis der verschiedenen Kalibriermethoden des induktiven Weggebers.

Parameter	Methode der Kalibrierung			
	Stempel-Stempel ohne Kontrolle der Presskraft (200 – 500 N) Methode 1	Stempel-Stempel mit Kontrolle der Presskraft (300 N) Methode 2	Oberstempel-Matrizenstich mit Presskraftkontrolle (300 N) Methode 3	Dynamische Kalibrierung, gegen inkrementalen Weggeber Methode 4
Kalibrierter Bereich	1 – 6 mm	1 – 6 mm	1 – 6 mm	1 – 6 mm
Anzahl der Kalibrierpunkte	36	36	36	36
Mittelwerte von x und y	$\bar{X} = 3,5$ mm $\bar{y} = 25,509$ mV/V	$\bar{X} = 3,5$ mm $\bar{y} = 25,523$ mV/V	$\bar{X} = 3,5$ mm $\bar{y} = 24,857$ mV/V	$\bar{X} = 3,5$ mm $\bar{y} = 25,799$ mV/V
Bestimmtheitsmaß r^2	0,9998	0,9999	0,9998	0,9998
Steigung a	7,1934	7,1907	7,2537	7,2494
Standardabweichung der Residuen (y)	0,0229	0,0209	0,0260	0,0259
Methodenstandardabweichung	0,0210	0,0201	0,0222	0,0222
Restvarianz	0,7778	0,7118	0,8835	0,8816
Regressionsgerade durch 0 gezwungen (Modell 2)	$f(x) = 7,2703 x$	$f(x) = 7,2727 x$	$f(x) = 7,1311 x$	$f(x) = 7,3467 x$
Analysefunktion (Modell 1)	Methode 1:	$f(x) = 7,1934 * (x - 3,5) + 25,5099$		
	Methode 2:	$f(x) = 7,1907 * (x - 3,5) + 25,5230$		
	Methode 3:	$f(x) = 7,2537 * (x - 3,5) + 24,8568$		
	Methode 4:	$f(x) = 7,2494 * (x - 3,5) + 25,7991$		

3.3.2 Untersuchung der Signalqualität des Wegmess-Systems

Bei der Untersuchung der Signalqualität sind sowohl die Abwesenheit von Störsignalen, als auch die Linearität von Bedeutung. Da der inkrementale Weggeber über seinen gesamten Verlauf als linear angesehen werden kann, lässt er sich einsetzen, um die Nichtlinearität des induktiven Systems zu untersuchen. In Abbildung 3-8 ist die Weg-Zeit-Kurve einer Stempel-auf-Stempel-Pressung für beide Weggeber aufgetragen (rechte Ordinate). Sie zeigt keine größeren Differenzen. Erst die rechnerische Bildung der Differenz der beiden Kurven macht deutlich, dass die Gesamtabweichungen in der Größenordnung von über 100 μm liegen (linke Ordinate).

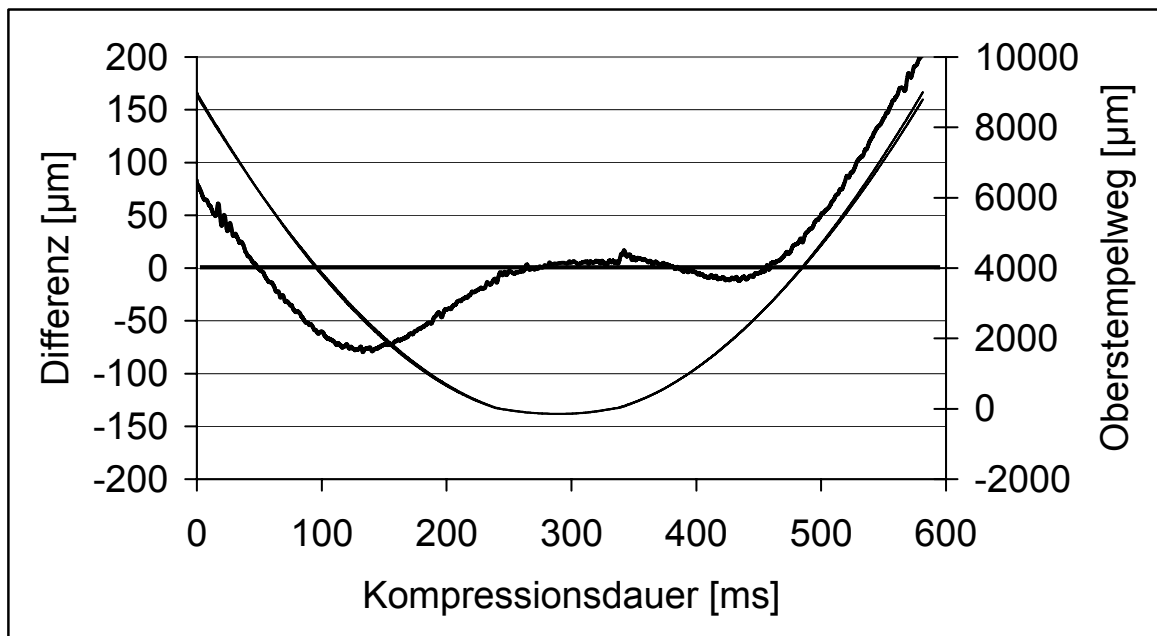


Abb. 3-8 Abweichung des induktiven Weggebers vom linearen inkrementalen Weggeber bei einer Stempel-auf-Stempel-Pressung. Für die vergleichende Weg-Zeit-Kurve beider Weggeber gilt die rechte Ordinaten-Skalierung.

Die Abweichungen sind insgesamt inhomogen und nicht symmetrisch bezüglich Kompressions- und Dekompressionsphase. Die geringsten Abweichungen treten am Tiefpunkt des Oberstempels auf. Welchen Einfluss Wegänderungen bereits mit einer Größe von $\pm 20 \mu\text{m}$ haben, zeigt die Abbildung 3-9. Für ein Kompressionsereignis werden die Originaldaten rechnerisch mit einem Wegfehler beaufschlagt. Bei

dieser Simulation ändern sich die Heckel-Parameter deutlich, wie die Tabelle 3-2 zeigt.

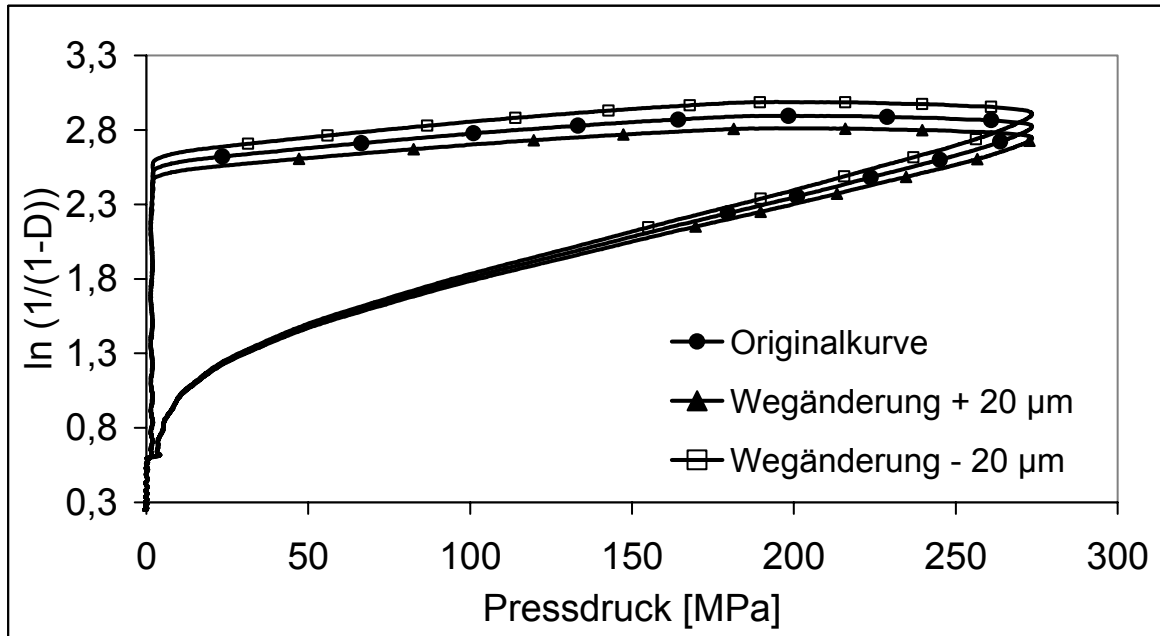


Abb. 3-9 Rechnerische Simulation der Auswirkung von Wegfehlern auf den Heckel-Plot von direktverpressbarer Lactose.

Tab. 3-2 Auswirkungen der gerechneten Wegfehler auf die Heckel-Parameter.

Kurve	Steigung k	Achsenabschnitt A	Yield Pressure
Original-Kurve	$5,4 \cdot 10^{-3}$	1,277	186,5
+ 20 µm	$5,1 \cdot 10^{-3}$	1,282	195,6
- 20 µm	$5,6 \cdot 10^{-3}$	1,273	178,0

3.3.3 Vergleich von inkrementalem und induktivem Weggeber anhand der Heckel-Parameter verschiedener Modellsubstanzen

Anhand der Tablettierung von drei Modellsubstanzen mit unterschiedlichem Kompressionsverhalten, sollen die beiden Weggeber verglichen werden.

Dazu werden teilhydrolysierte Stärke (Starch 1500), direktverpressbare Lactose (Tablettose 80) und Tricalciumphosphat (Tri-Tab) untersucht. Allen Substanzen wird 0,5 % Magnesiumstearat als Schmiermittel zugesetzt.

Starch 1500

Die Substanz besitzt ein stark elastisches Kompressionsverhalten. Der Heckelplot unter simultaner Verwendung der beiden Weggeber ist in Abbildung 3-10 zu sehen.

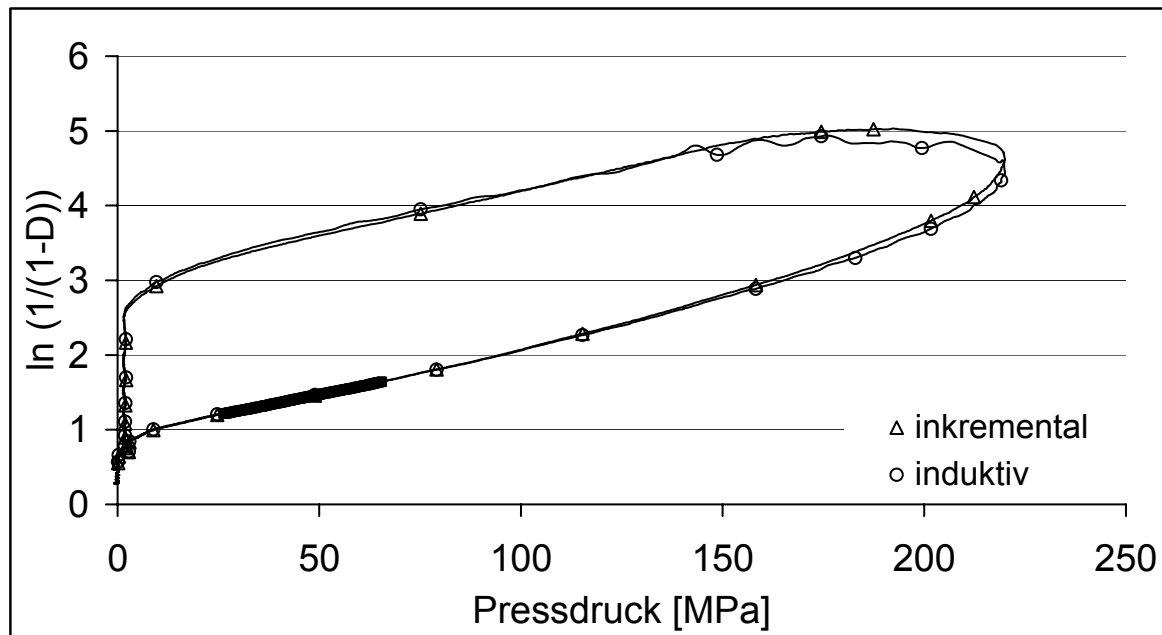


Abb. 3-10 Heckel-Plot von Starch 1500, erzeugt mit dem induktiven (offene Kreise) und dem inkrementalen Weggeber (offene Dreiecke). Der lineare Bereich ist fett gedruckt.

Optisch lassen sich in dem ausgewählten linearen Bereich keine Unterschiede erkennen. Unterschiede werden erst bei höheren Presskräften deutlich. Der Plot mit dem induktiven Weggeber hat dann einen flacheren Verlauf. Das Signal des induktiven Weggebers ist aufgrund der Nichtlinearität in der Rückdehnungsphase ungleichmäßig.

Tri-Tab

Tricalciumphosphat ist eine Substanz, die sich spröde verformt. Zu Beginn der Kompression, bei niedrigen Pressdrücken, tritt Fragmentierung auf. Die Abbildung 3-11 zeigt den Heckelplot für beide Weggeber. Unterhalb von 100 MPa findet durch Fragmentierung eine Volumenverringerung statt, die initiale Porosität wird geringer. Ab ca. 100 MPa verläuft der Plot linear, der lineare Bereich wird ab 210 MPa festgelegt. Bei dieser Substanz sind die Kurven von inkrementalem und induktivem Weggeber fast identisch.

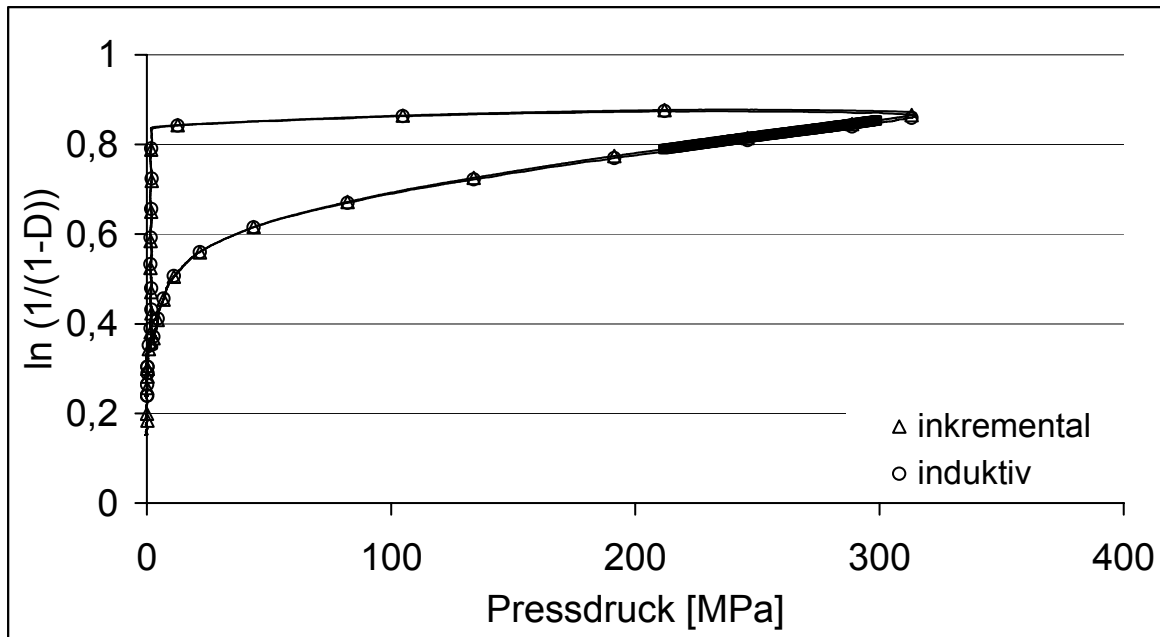


Abb. 3-11 Heckel-Plot von Tri-Tab, erzeugt mit dem induktiven und dem inkrementalen Weggeber. Der lineare Bereich ist fett markiert.

Tablettose 80

Tablettose 80 verformt sich ebenfalls unter Fragmentierung, sodass der Plot im unteren Pressdruckbereich wieder stark gekrümmt ist. Die Abbildung 3-12 zeigt, dass sich die Steigungen der beiden Plots unterscheiden.

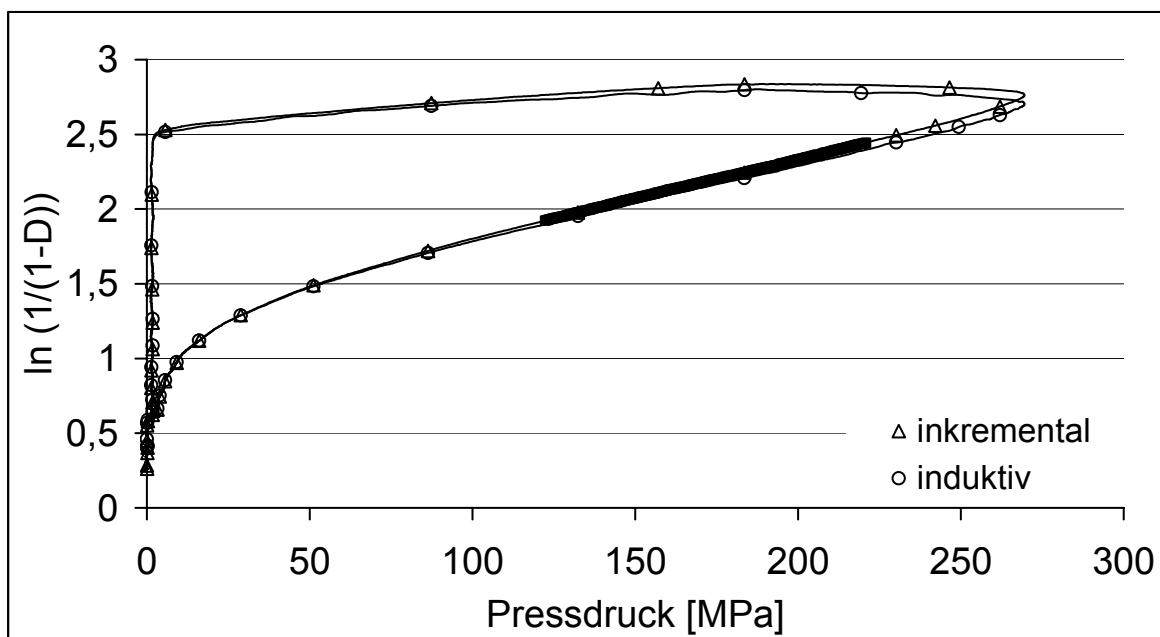


Abb. 3-12 Heckelplot für Tablettose 80. Vergleich von induktivem und inkrementalem Weggeber. Der lineare Bereich ist fett gedruckt.

Die Heckel-Parameter

Die Parameter aus den einzelnen Heckel-Plots der drei Substanzen sind in Tabelle 3-2 für sechs Wiederholungen zusammengefasst. In dieser Vergleichsuntersuchung der Weggeber sind die linearen Bereiche noch nicht auf gleichmäßige Pressdruckintervalle angepasst, da die Möglichkeit der automatischen Anpassung erst in einer späteren Version des Skript-Programms realisiert wurde. Es zeigt sich, dass die Standardabweichungen der Steigungen aller Substanzen für den inkrementalen Weggeber niedriger sind. Das Bestimmtheitsmaß der linearen Regression liegt für den inkrementalen Weggeber höher, die Standardabweichung ist geringer. Eine Zweiweg-ANOVA-Untersuchung zeigt, dass sowohl die Unterschiede der Heckel-Parameter Yield Pressure, Steigung und Achsenabschnitt für die einzelnen Substanzen ($p < 0,0001$), als auch die Unterschiede der Weggeber ($p < 0,0001$) signifikant sind. Die statistisch belegten Unterschiede wirken sich jedoch auf den Achsenabschnitt und den Yield Pressure nur mit 0,1 % und auf die Steigung mit 0,3 % aus. Die Ergebnisse zeigen, dass sich durch den Einsatz der inkrementalen Weggeber-Technologie eine genauere Wegmessung erzielen lässt. Der Mehraufwand zur Reduktion der Rohdaten lässt sich rechnerisch bewältigen und automatisieren.

Tab. 3-2 Vergleich der Heckel-Parameter der Modellsubstanzen. SD: Standardabweichung, RSD: relative Standardabweichung.

Hilfsstoff (n=6)	Press- druck [MPa]	Wahre Dichte [g/cm ³]	max. Dichte unter Druck [g/cm ³]	Inkrementaler Weggeber				Induktiver Weggeber			
				Steigung k	Ordinaten- Abschnitt A	Bestimmtheits- maß der Regression r ²	Yield Pressure [MPa]	Steigung k	Ordinaten- Abschnitt A	Bestimmtheits- maß der Regression r ²	Yield Pressure [MPa]
Vorverkleisterte Stärke	221	1,510	1,501	11*10⁻³	0,921	0,9997	91	10,8*10⁻³	0,933	0,9996	92
SD	2	-	0,0009	1*10 ⁻⁴	0,0043	0,00006	0,9	9*10 ⁻⁵	0,0031	0,00010	0,8
RSD [%]	0,8	-	0,06	0,99	0,47	0,01	0,98	0,82	0,33	0,1	0,81
α-Lactose Monohydrat	271	1,550	1,461	5,3*10⁻³	1,283	0,9999	190	5*10⁻³	1,292	0,9996	200
SD	1,4	-	0,0007	3*10 ⁻⁵	0,0009	0,00003	0,98	3*10 ⁻⁵	0,00242	0,0002	1,11
RSD [%]	0,5	-	0,05	0,52	0,07	0,003	0,52	0,54	0,17	0,02	0,55
Tricalcium- phosphat	314	3,267	1,909	0,73*10⁻³	0,636	0,9999	1374	0,72*10⁻³	0,632	0,9996	1389
SD	3	-	0,0035	1,83*10 ⁻⁶	0,0017	0,00005	3,43	2,93*10 ⁻⁶	0,00163	0,0001	5,60
RSD [%]	1	-	0,18	0,25	0,27	0,01	0,25	0,41	0,26	0,01	0,40

Kapitel 4

Der inkrementale Weggeber bei besonderen Fragestellungen

4.1 Einfluss der Presskraft auf die Kompressionsparameter

Werden Substanzen bei unterschiedlichen Presskräften tablettiert, ist es wichtig, einschätzen zu können, ob oder in welchem Ausmaß sich die Kompressionsparameter in Abhängigkeit von der Presskraft ändern. Zur Prüfung dieser Frage werden die in Kapitel 5 näher beschriebenen Hilfsstoffe bei unterschiedlichen Pressdrücken untersucht. Die Abbildung 4-1 zeigt, dass mit zunehmendem Pressdruck die Heckel-Steigungen geringfügig kleiner werden. Die größte Pressdruckabhängigkeit existiert für die Dicalciumphosphate Emcompress und Di-Tab. Die Abbildung 4-2 zeigt die Abhängigkeit des Heckel-Achsenabschnitts vom Pressdruck.

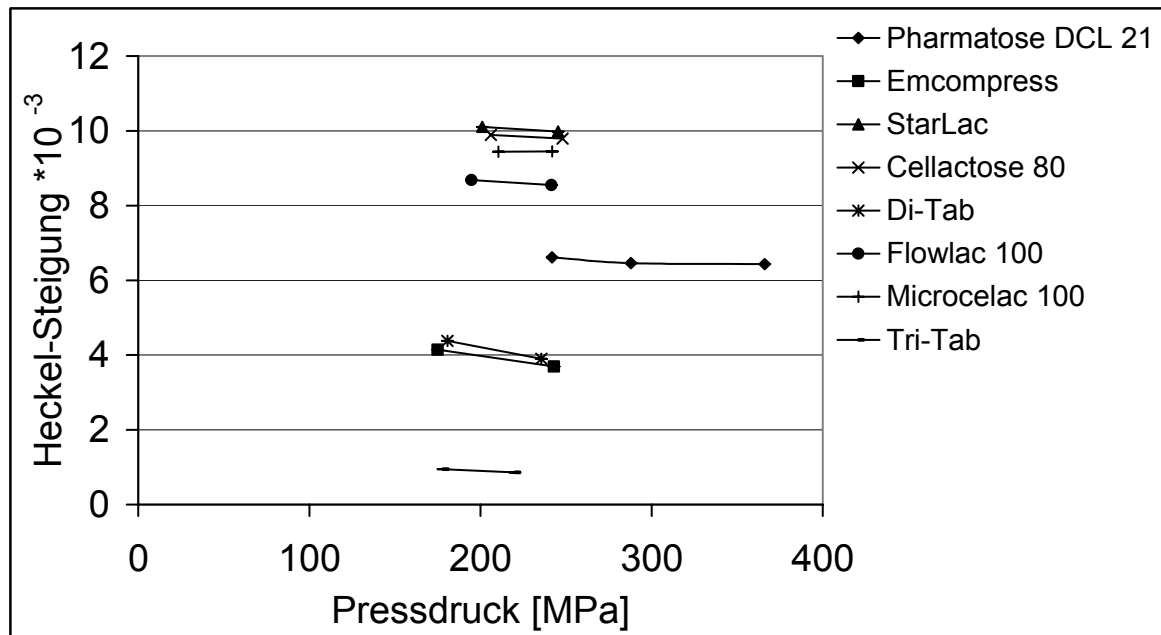


Abb. 4-1 Abhängigkeit der Heckel-Steigung vom Pressdruck für verschiedene Hilfsstoffe.

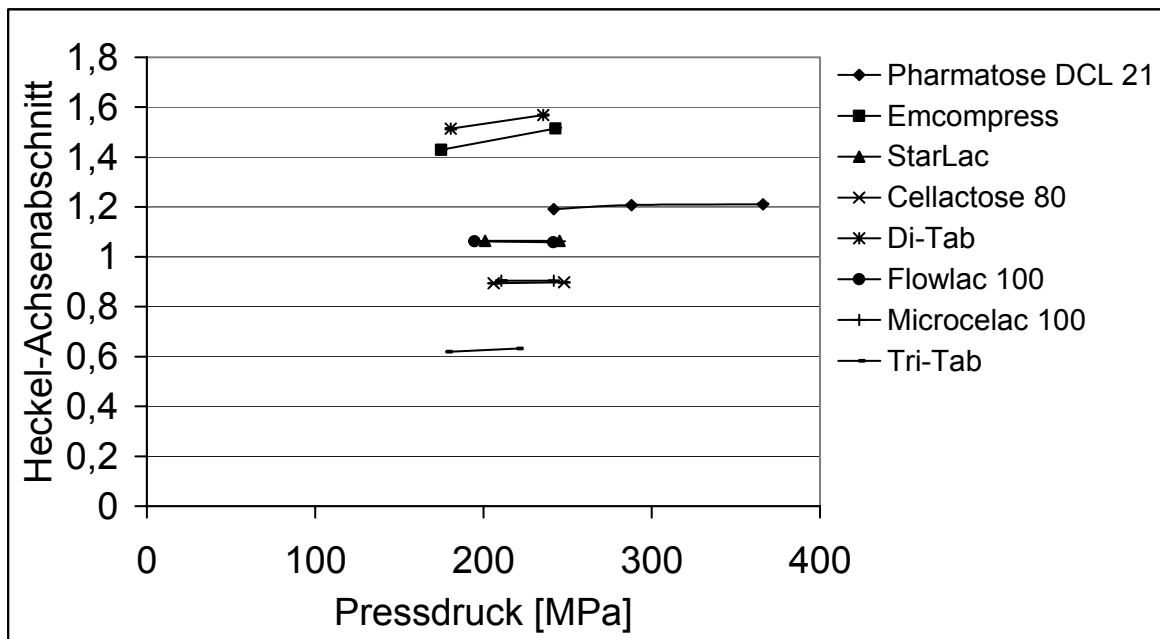


Abb. 4-2 Abhängigkeit des Heckel-Achsenabschnitts vom Pressdruck für verschiedene Hilfsstoffe.

Der Heckel-Achsenabschnitt nimmt mit steigendem Pressdruck geringfügig zu, wobei auch hier wieder die Einflüsse bei Emcompress und Di-Tab am stärksten sind. Für Cellactose 80, Microcelac 100, Flowlac 100, Pharmatose DCL 21, Tri-Tab und Star Lac ändert sich der Achsenabschnitt nicht. Generell zeigt die Untersuchung, dass der Einfluss der Pressgeschwindigkeit auf die Heckel-Parameter gering ist. Deshalb ist es möglich, verschiedene Hilfsstoffe hinsichtlich ihrer Heckel-Parameter miteinander zu vergleichen, auch wenn die Kompression der Tabletten nicht exakt bei der gleichen Presskraft durchgeführt wird.

4.2 Kompressionsparameter bei verschiedenen Kompressionsgeschwindigkeiten

Die Geschwindigkeitsabhängigkeit verschiedener Kompressionsparameter wird von mehreren Autoren untersucht. Dabei werden vorzugsweise Kompressions-simulatoren verwendet (Asgharnejad und Storey 1996, Gabaude und Mitarbeiter 1999), da sich diese - im Gegensatz zu Exzenterpressen - mit einem linearen Geschwindigkeitsprofil betreiben lassen. Heda, Muller und Augsburg (1999) arbeiten mit einer Kapselfüllmaschine. Armstrong und Palfrey (1989) finden bei höheren Kompressionsgeschwindigkeiten eine erhöhte Presskraft am Oberstempel. Garr und

Rubinstein (1990 und 1991) messen eine höhere elastische Rückdehnung. Alle Autoren stellen eine Erhöhung des Yield Pressure bei steigender Kompressionsgeschwindigkeit fest. Roberts und Rowe (1995) untersuchen den Verlauf des Heckel-Plots und finden eine geringere Steigung des linearen Bereiches, was für eine Verringerung der plastischen Verformung spricht. Neben Änderungen der Kompressionsparameter wird auch eine Abhängigkeit der Bruchfestigkeit der Tabletten von der Kompressionsgeschwindigkeit festgestellt (Armstrong 1989, Armstrong und Govan 1988). Als Begründung geben die Autoren eine Zeitabhängigkeit der plastischen Substanzverformung an.

Zur Untersuchung der Geschwindigkeitsabhängigkeit verschiedener Kompressionsparameter werden aus den Hilfsstoffen mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102) und teilhydrolysierte Stärke (Starch 1500), jeweils ohne den Zusatz eines Schmiermittels, Tabletten hergestellt. Um ein konstantes Tablettengewicht zu erreichen, wird die Matrize bei geringer Maschinengeschwindigkeit gefüllt. Die Messung erfolgt dann bei höherer Kompressionsgeschwindigkeit. Tabelle 4-1 zeigt die Tablettmassen aus sechs Versuchen pro eingestelltem Geschwindigkeitsniveau.

Tab. 4-1 Vergleich der Tablettengewichte bei unterschiedlicher Kompressionsgeschwindigkeit sowie deren Standardabweichung.

Geschwindigkeit des Oberstempels im Eintauchpunkt	Tablettmasse Starch 1500 [g]	Tablettmasse Avicel PH 102 [g]
44 mm/s (Starch 1500)	0,5205	0,2679
51 mm/s (Avicel PH 102)	(± 0,0007)	(± 0,0006)
52 mm/s (Starch 1500)	0,5220	0,2662
58 mm/s (Avicel PH 102)	(± 0,0010)	(± 0,0011)
56 mm/s (Starch 1500)	0,5218	0,2649
66 mm/s (Avicel PH 102)	(± 0,0004)	(± 0,0006)
63 mm/s (Starch 1500)	0,5220	0,2650
73 mm/s (Avicel PH 102)	(± 0,0005)	(± 0,0006)

Die Tablettmassen bei den unterschiedlichen Kompressionsgeschwindigkeiten zeigen keine großen Schwankungen. Somit wird die Matrize bei allen Geschwindigkeitsniveaus immer konstant befüllt.

Es werden die Heckel-Parameter Steigung, Y-Achsenabschnitt, sowie Yield Pressure untersucht. Die Abbildungen 4-3 und 4-4 zeigen die Heckel-Plots von Avicel PH 102 und von Starch 1500 bei unterschiedlichen Kompressionsgeschwindigkeiten.

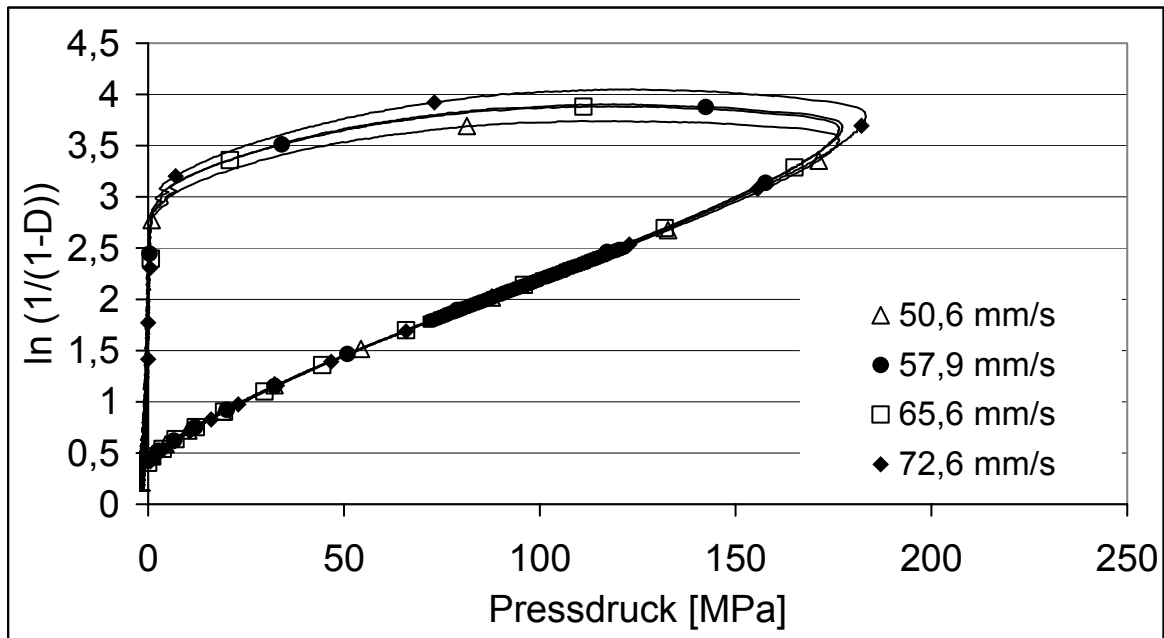


Abb. 4-3 Vergleich der Heckel-Plots von Avicel PH 102 bei unterschiedlichen Kompressionsgeschwindigkeiten. Die fette Linie markiert den linearen Bereich.

Die Werte der Steigung des linearen Bereiches werden in Abbildung 4-5 für Avicel PH 102 und in Abbildung 4-6 für Starch 1500 verglichen. Während die Steigung für Avicel keine deutlichen Unterschiede zeigt, nimmt die Steigung bei Starch 1500 kontinuierlich mit steigender Kompressionsgeschwindigkeit ab. Die Abbildung 4-7 zeigt den Achsenabschnitt des linearen Bereiches von Avicel PH 102 bei verschiedenen Geschwindigkeiten. Es ist zu erkennen, dass sich nur bei der größten Geschwindigkeit ein deutlich größerer Achsenabschnitt ergibt.

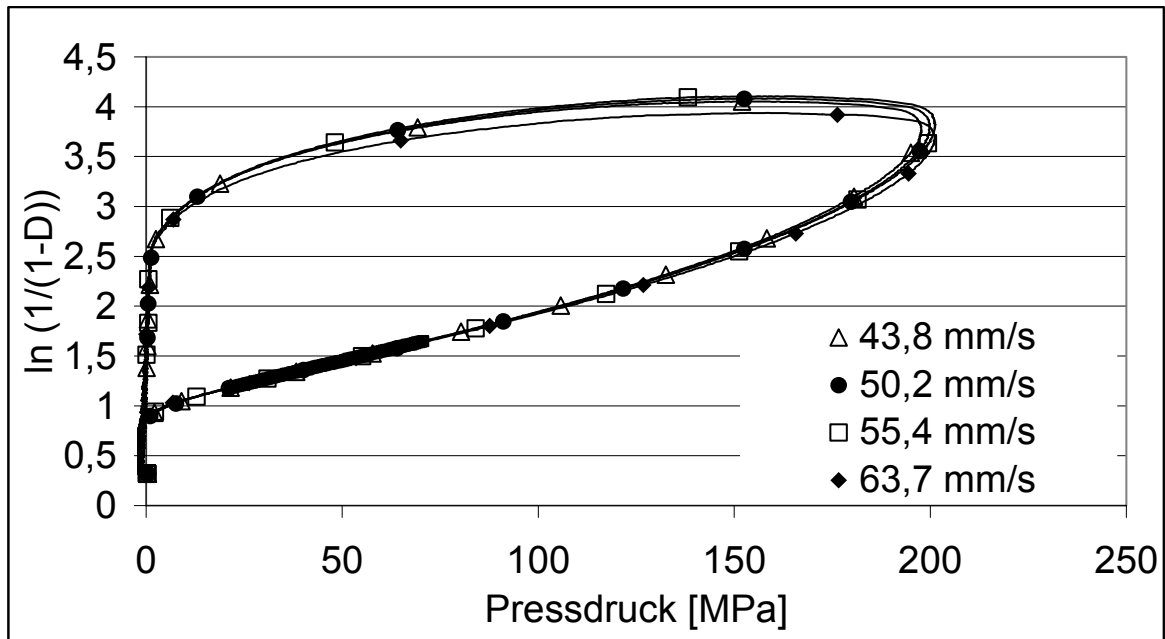


Abb. 4-4 Vergleich der Heckel-Plots von Starch 1500 bei unterschiedlichen Kompressionsgeschwindigkeiten. Die fette Linie markiert den linearen Bereich.

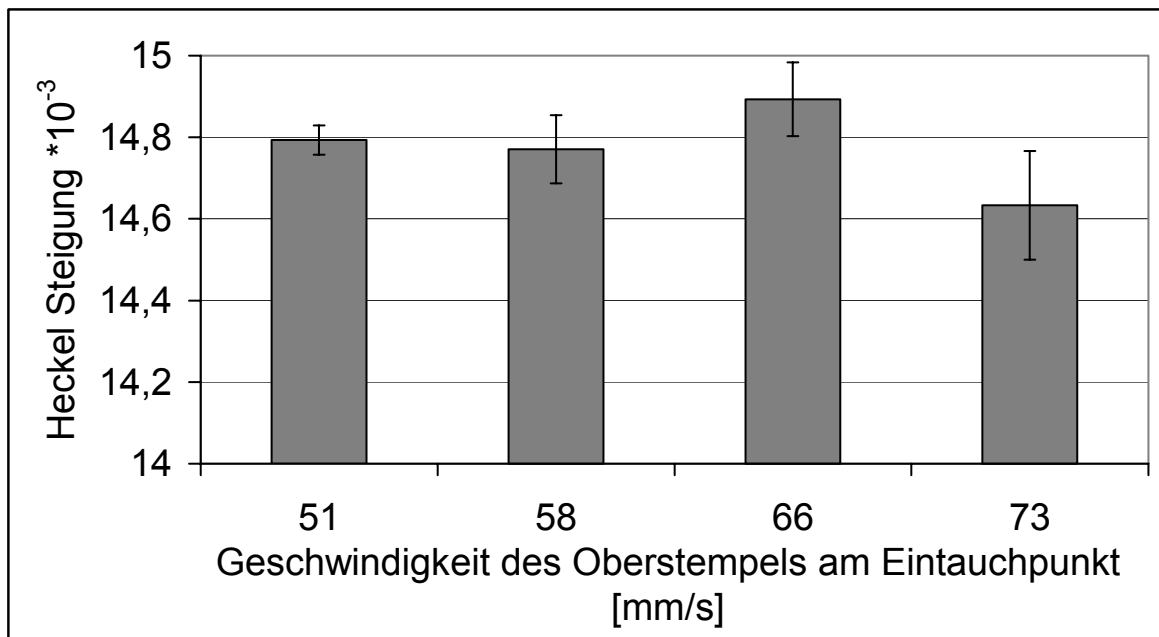


Abb. 4-5 Heckel-Steigung für Avicel PH 102 bei verschiedenen Kompressionsgeschwindigkeiten; n = 6.

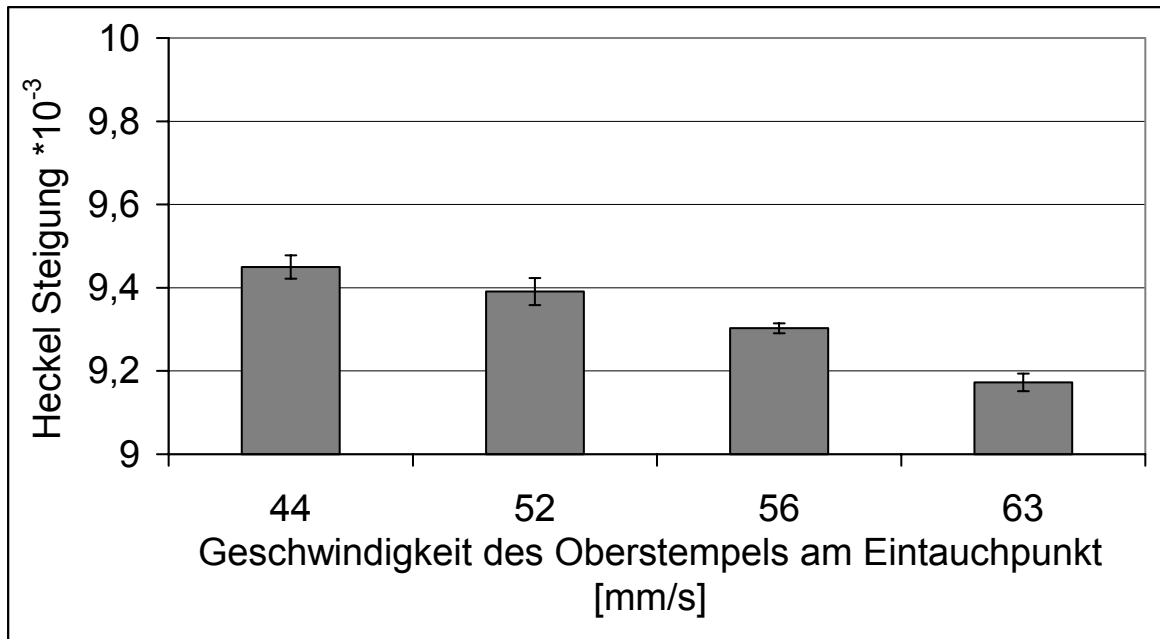


Abb. 4-6 Heckel-Steigung für Starch 1500 bei verschiedenen Kompressionsgeschwindigkeiten; n = 6.

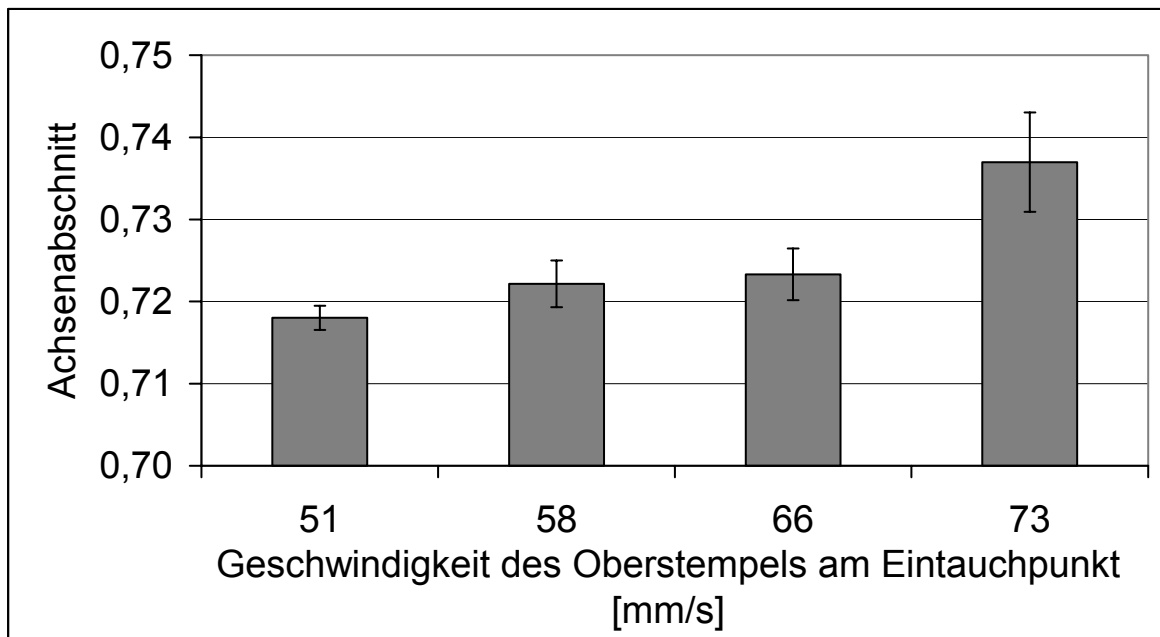


Abb. 4-7 Achsenabschnitt für die Heckel-Plots von Avicel PH 102 bei verschiedenen Geschwindigkeiten.

Bei Starch 1500 vergrößert sich der Achsenabschnitt nur unwesentlich mit zunehmender Geschwindigkeit (Abbildung 4-8). Wie schon für die Steigung bei Avicel gezeigt, ändert sich auch der Yield Pressure bei Avicel PH 102 nicht (Abbildung 4-9). Da dieser Parameter als Maß für den Widerstand eines Pulvers gegen die

plastische Verformung angesehen wird, hat demnach eine Geschwindigkeitsänderung in diesen Bereichen auf das plastische Verformungsverhalten keinen Einfluss.

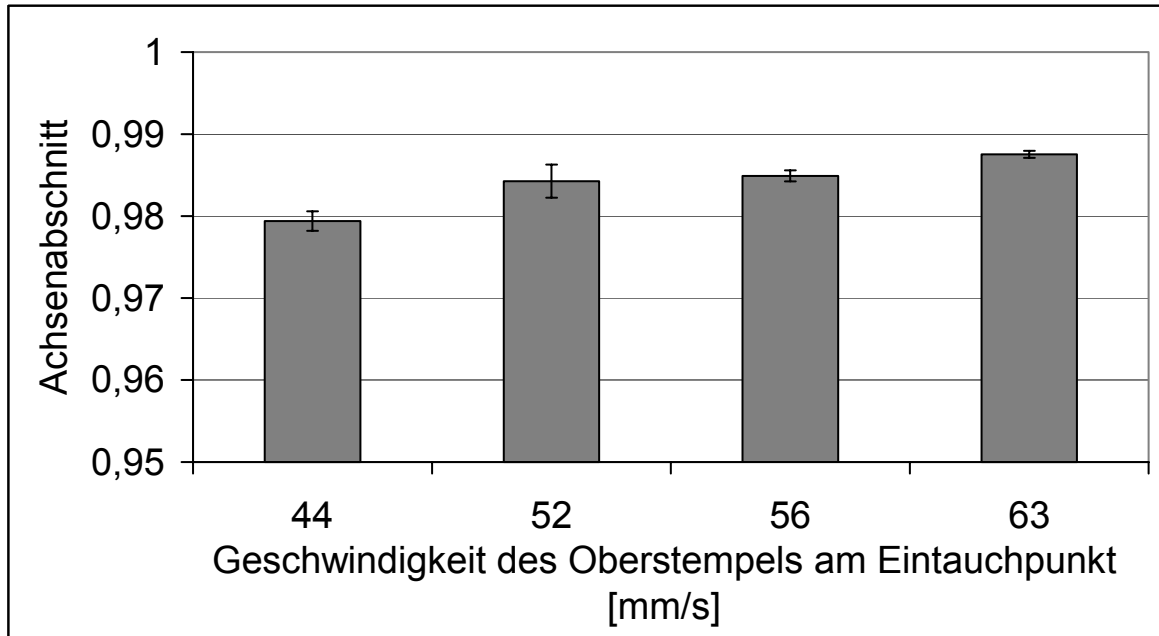


Abb. 4-8 Achsenabschnitt in Abhängigkeit von der Pressgeschwindigkeit für die Heckel-Plots von Starch 1500.

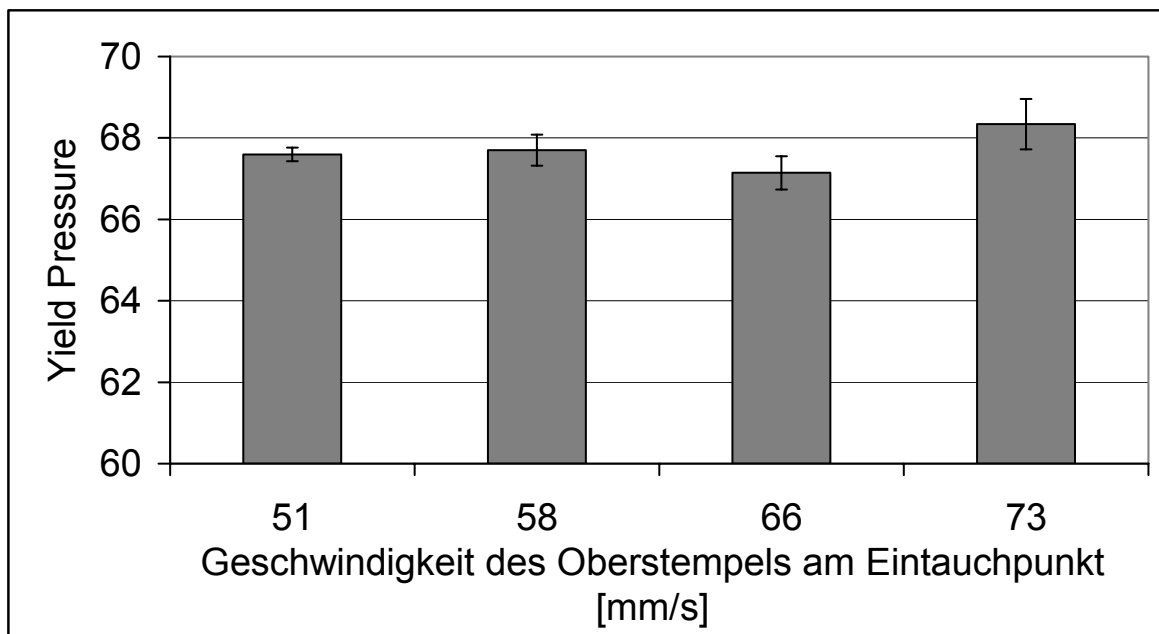


Abb. 4-9 Yield Pressure von Avicel PH 102 bei verschiedenen Kompressionsgeschwindigkeiten.

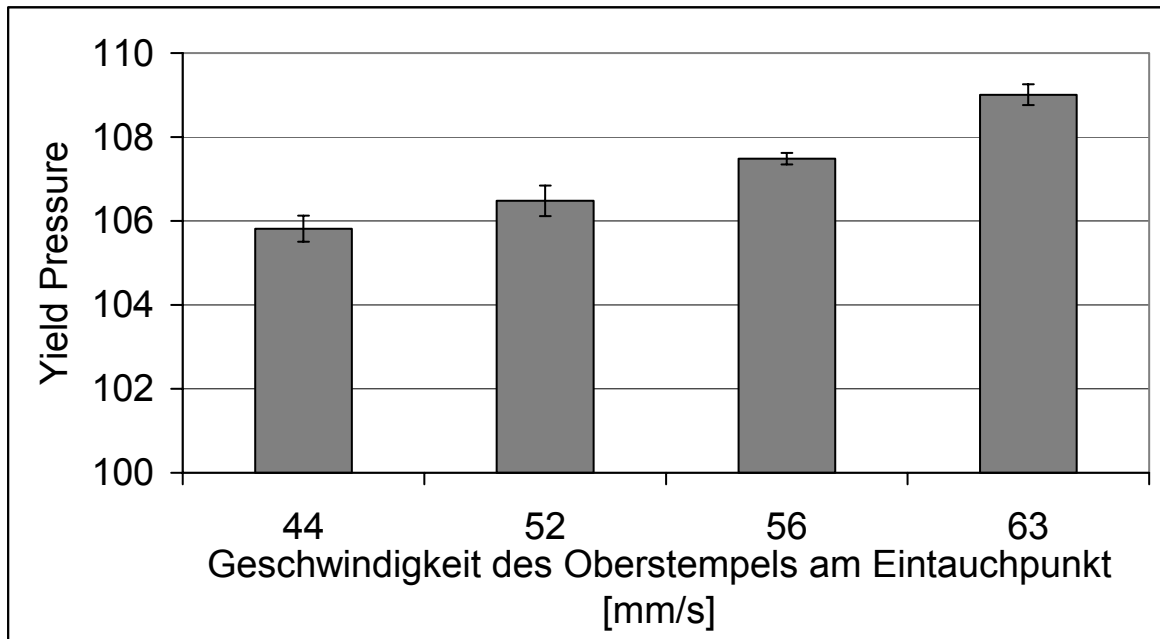


Abb. 4-10 Yield Pressure von Starch 1500 bei verschiedenen Kompressionsgeschwindigkeiten.

Bei Starch 1500 steigt der Yield Pressure bei zunehmender Kompressionsgeschwindigkeit an (Abbildung 4-10). Bei höherer Geschwindigkeit verformt sich dieses Material weniger plastisch.

4.3 Abhängigkeit der Heckel-Parameter von der Pulverdichte

Bei der Erstellung von Heckel-Plots für Starch 1500 fällt bei hohen Pressdrücken auf, dass die Kurve im Rückdehnungsbereich vom Verlauf eines typischen Heckel-Plots abweicht. Roberts und Rowe (1985) untersuchen Heckelplots aus diesem Grund nur im aufsteigenden Ast und ignorieren die Dekompressionsphase, wobei damit Informationen aus der Dekompressionsphase nicht berücksichtigt werden. Sonnergaard (2000) sieht in der Materialdichte, die zur Berechnung der Heckel-Plots eingesetzt wird, einen Parameter, der den Heckelplot in seiner Form beeinflusst. Dementsprechend reagiert auch der Yield Pressure empfindlich auf unterschiedliche Werte für die wahre Dichte. Der Yield Pressure sollte daher immer zusammen mit der verwendeten Dichte angegeben werden. In Abbildung 4-11 ist ein Heckel-Plot von teilhydrolysiertes Stärke (Starch 1500) bei einem Pressdruck von 188 MPa wiedergegeben. Dieser Plot verdeutlicht als Extrembeispiel mit einer

simulierten Dichte die Kurvenform, die entsteht, wenn wahre Dichte und scheinbare Dichte unter Kompression sehr eng beieinander liegen.

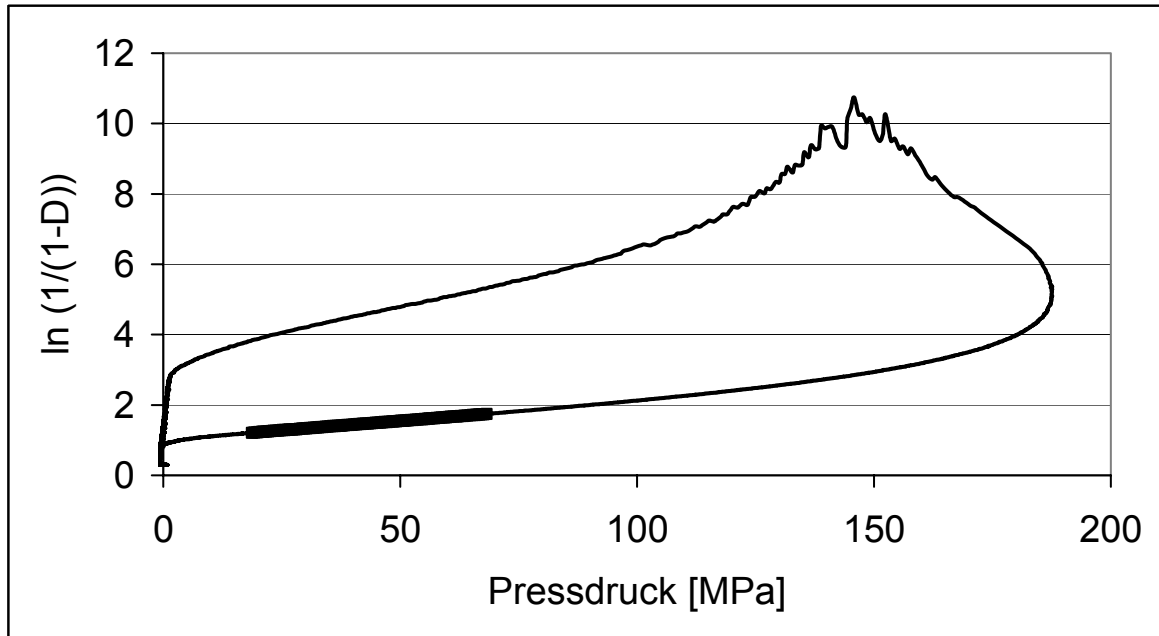


Abb. 4-11 Heckel-Plot von Starch 1500 mit simulierten Dichtewerten: wahre Dichte ($1,413 \text{ g/cm}^3$) und scheinbare Dichte unter Kompression ($1,4129 \text{ g/cm}^3$) sind fast identisch. Die fette Linie kennzeichnet den ermittelten linearen Bereich.

Die maximale Dichte, die in diesem Experiment während der Kompression mit der Exzenterpresse erreicht wird, beträgt $1,4129 \text{ g/cm}^3$. Bei der Erstellung dieses Heckel-Plots wird mit einer wahren Dichte von $1,4130 \text{ g/cm}^3$ gerechnet. Grund für den gezackten Verlauf der Kurve in der Dekompressionsphase ist, dass die Tablettenporosität bei hohen Pressdrücken durch eine Annäherung der Tablettendichte an die Pulverdichte scheinbar gegen null strebt. Wird der Pressdruck weiter erhöht, resultiert daraus eine scheinbar negative Porosität und eine Berechnung der Heckel-Parameter ist nicht mehr möglich. Bei der Tablettierung können jedoch keine negativen Porositäten auftreten. Selbst bei sehr hohen Pressdrücken ist es schwierig, Porositäten von null zu erreichen. Nach Sun und Grant (2001) wird der Heckel-Plot bei hohen Pressdrücken durch elastische Deformationen beeinflusst. Sie erklären anhand des Elastizitätsmoduls der Substanzen, dass die Porosität einer Tablette, unter Druck gemessen, geringer ist, als ihre Porosität, die außerhalb der Matrize ermittelt wird. Krumme, Schwabe und Frömming (2000) befinden die wahre Dich-

te, wie sie mit Gasvergleichs-Pyknometern ermittelt wird, für die Verwendung in Kompressionsexperimenten als zu ungenau, da interne Poren oder eine Änderung der Kristallstruktur unter Druck nicht berücksichtigt werden. Die Autoren komprimieren Pulver mithilfe einer hydraulischen Presse unter hohem Druck und messen die Dichte der Presslinge in der Entlastungsphase. Die wahre Dichte des Pulvers wird als der Schnittpunkt der auf Normaldruck extrapolierten Geraden der Dichte/Pressdruck-Kurve bestimmt. Durch diese Methode finden die Autoren eine gute Übereinstimmung mit den theoretischen Dichtewerten. In der Literatur ist eine Dichteänderung unter Druck durch polymorphe Umlagerungen (Duchêne und Ponchel 1987, Chan und Doelker 1985) für einige Arzneistoffe nachgewiesen. Adolfs-son und Nyström (1996) finden für Polyethylenglykol eine Erhöhung des Schmelzpunktes nach Kompression bei hohem Druck. Pedersen und Kristensen (1994) untersuchen die Änderung der Kristalldichte von Acetylsalicylsäure bei hohem Kompressionsdruck. Obwohl die Autoren eine starke elastische Rückdehnung finden, ergibt sich bei ihren thermografischen Untersuchungen eine Erniedrigung des Schmelzpunktes, so dass sie eine Änderung in der Kristalldichte vermuten. Änderungen in der Struktur der Kristalle können sie nicht nachweisen. Da teilhydrolysierte Stärke bereits bei der Kompression mit niedrigen Pressdrücken eine scheinbare Porosität nahe null ergibt, ist diese Substanz in der vorliegenden Arbeit Gegenstand genauerer Untersuchung. Der inkrementale Weggeber dient hierbei zur genauen Ermittlung der aktuellen Tablettendichte in Kompressions- und Dekompressionsphase. Für Starch 1500 sind in Tabelle 4-2 aus der Literatur entnommene und aus eigenen Messungen stammende Substanzdichten zusammengestellt, die auf der Bestimmung der Pulverdichte mit einem Gasvergleichs-Pyknometer beruhen. Für die vorliegende Arbeit wird die Pulverdichte für Starch 1500 bei Raumtemperatur ebenfalls mit einem Gasvergleichs-Pyknometer bestimmt. Der Mittelwert aus neun Messungen beträgt $1,449 \text{ g/cm}^3$ bei einer Standardabweichung von $\pm 0,003 \text{ g/cm}^3$. Die Abbildung 4-12 zeigt den Verlauf der maximalen Dichte von Starch 1500 Tabletten bei steigenden Pressdrücken, gemessen mit dem inkrementalen Weggeber während der Kompression. Im oberen Druckbereich hat die Dichte/Presskraft-Kurve einen nahezu linearen Verlauf. Hier kann Festkörperkompression angenom-

men werden. Dementsprechend verläuft in diesem Bereich auch die Rückdehnungs-/Presskraft-Kurve linear.

Tab. 4-2 Übersicht über verschiedene Substanzdichten für Starch 1500 in der Literatur und aus eigenen Messungen.

Dichte [g/cm ³]	Quelle
1,449	eigene Messung (August 2001)
1,45	Stamm, Mathis (1976)
1,467	eigene Messung (Juni 2000)
1,48	Sanghvi (1993)
1,491	Paronen (1986)
1,50	Ilkka, Paronen (1993)
1,5002	De Crosta (2001)
1,506	Gabaude et al. (1999)

Verfolgt man den Verlauf der Dichte/Presskraft-Kurve über alle Messpunkte hinweg, so ist es schwierig, den Beginn des linearen Bereiches exakt zu definieren. Der Übergang zur Festkörperkompression ist fließend. Der Verlauf der Tablettendichte in der Dekompressionsphase wird ebenfalls aufgezeichnet. Dabei ist von Vorteil, dass Messfehler durch Kompression von Luft einschließen im Pulver vermieden werden. In Anlehnung an Krumme, Schwabe und Frömming (2000) wird eine wahre Dichte nach Extrapolation auf Normaldruck ermittelt. Dabei wird ein Dichtewert von 1,551 g/cm³ erreicht. Zum Vergleich wird sowohl für die mit dem Gasvergleichs-Pyknometer ermittelte Dichte, als auch für die extrapolierte Dichte ein Heckel-Plot berechnet und in Abbildung 4-13 dargestellt. Dieser zeigt deutlich, dass die eingesetzten unterschiedlichen Pulverdichten zu anderen Kurvenformen führen. Dementsprechend befindet sich der lineare Bereich an einer anderen Stelle und die Steigungen sind unterschiedlich.

Als weitere Modellsubstanz mit einer definierten Kristallstruktur wird Dicalciumphosphat-Dihydrat (Emcompress) untersucht. Um die Eigenschaften des Stoffes nicht zu verändern, werden Stempel und Matrize für die Kompression mit Stearinsäure extern geschmiert. Den Verlauf der Dichte und die elastische Rückdehnung bei unterschiedlichen Presskräften zeigt Abbildung 4-14.

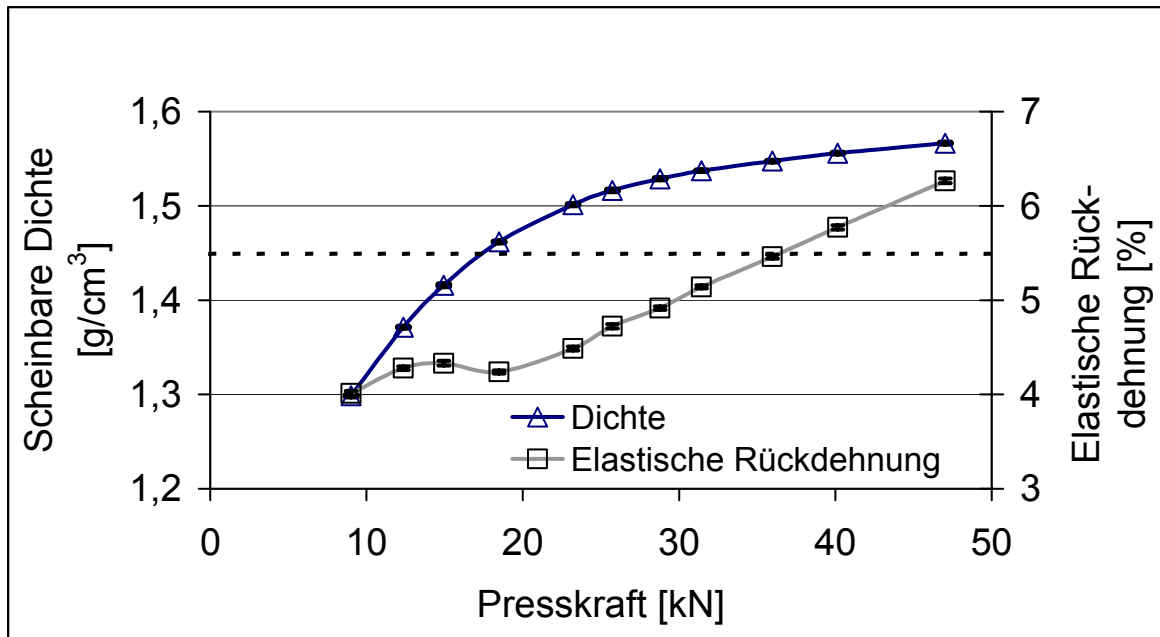


Abb. 4-12 Scheinbare Dichte (Kompressionsphase) und elastische Rückdehnung von Starch 1500 bei verschiedenen Presskräften. Die gestrichelte Linie markiert die Pycnometerdichte von $1,449 \text{ g/cm}^3$.

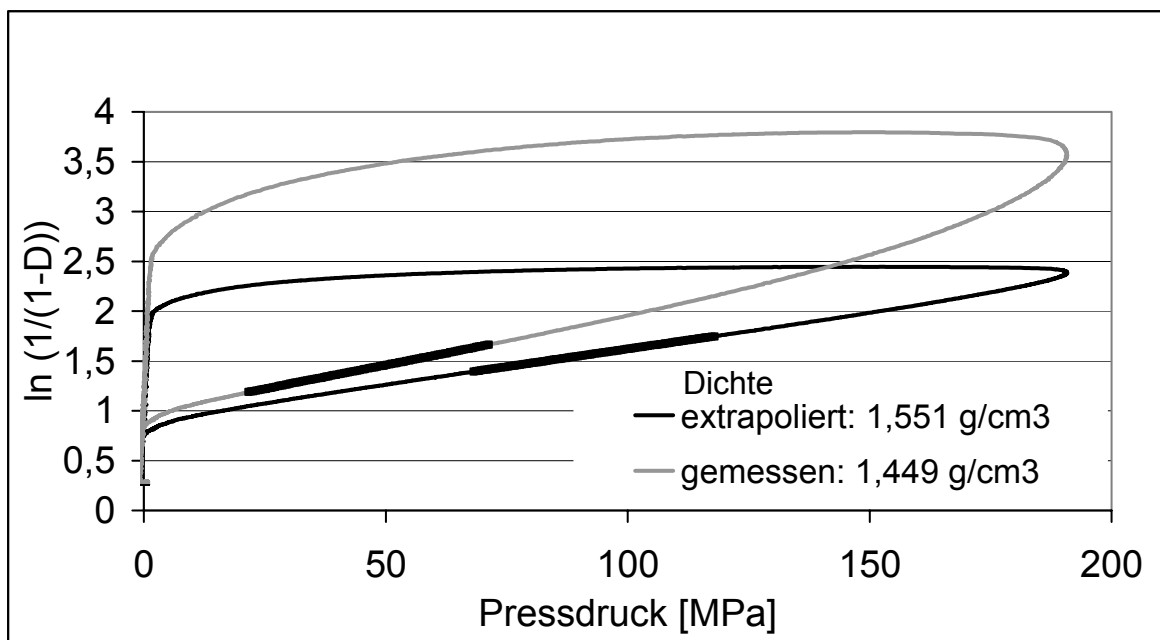


Abb. 4-13 Vergleich der Heckel-Plots von Starch 1500 mit unterschiedlicher wahrer Pulverdichte. Der ermittelte lineare Bereich ist fett dargestellt.

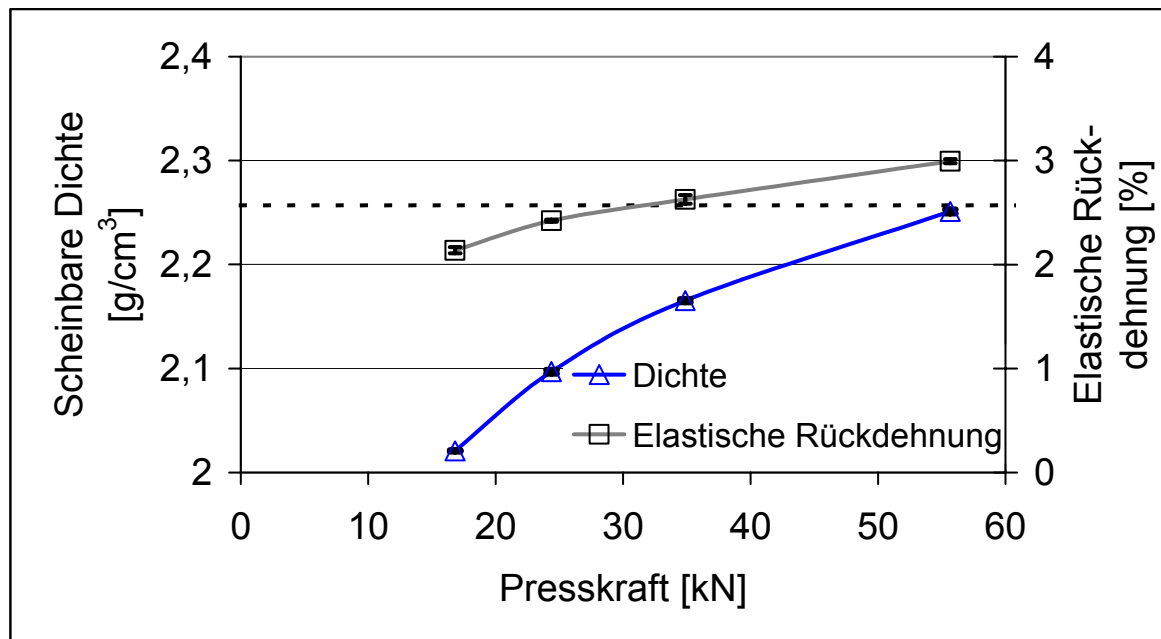


Abb. 4-14 Scheinbare Dichte und elastische Rückdehnung von Emcompress bei verschiedenen Presskräften. Die gestrichelte Linie markiert die Gasvergleichs-Pyknometerdichte von $2,228 \text{ g/cm}^3$.

Selbst durch die Anwendung hoher Presskräfte, wie in diesem Fall 56 kN, wird die Dichte, die mit einem Gasvergleichs-Pyknometer gemessen wird, nicht überschritten. Die Dichte/Presskraft-Kurve zeigt bereits ab Presskräften von 25 kN einen nahezu linearen Verlauf, wobei Festkörperkompression vorherrscht. Das kann durch die fast über den gesamten untersuchten Bereich linear verlaufende Kurve der initialen elastischen Rückdehnung erklärt werden. In Abbildung 4-15 sind die Heckel-Plots von Emcompress für beide Dichtewerte gezeigt. Beide Heckel-Plots verlaufen sehr ähnlich, der lineare Bereich wird im gleichen Pressdruckbereich ermittelt. Vergleicht man die Heckel-Parameter Steigung, Y-Achsenabschnitt und Yield Pressure miteinander, so zeigen sich substanzabhängige Unterschiede. Wie in Tabelle 4-3 zu sehen ist, unterscheiden sich die Heckel-Parameter bei teilhydrolysierte Stärke sehr stark in ihrer Abhängigkeit von der verwendeten Dichte. Bei Dicalciumphosphat fallen diese Unterschiede nicht so deutlich aus. Für alle Ergebnisse gilt, dass sowohl der Heckel-Plot als auch die Heckel-Parameter von der Stoffdichte abhängig sind.

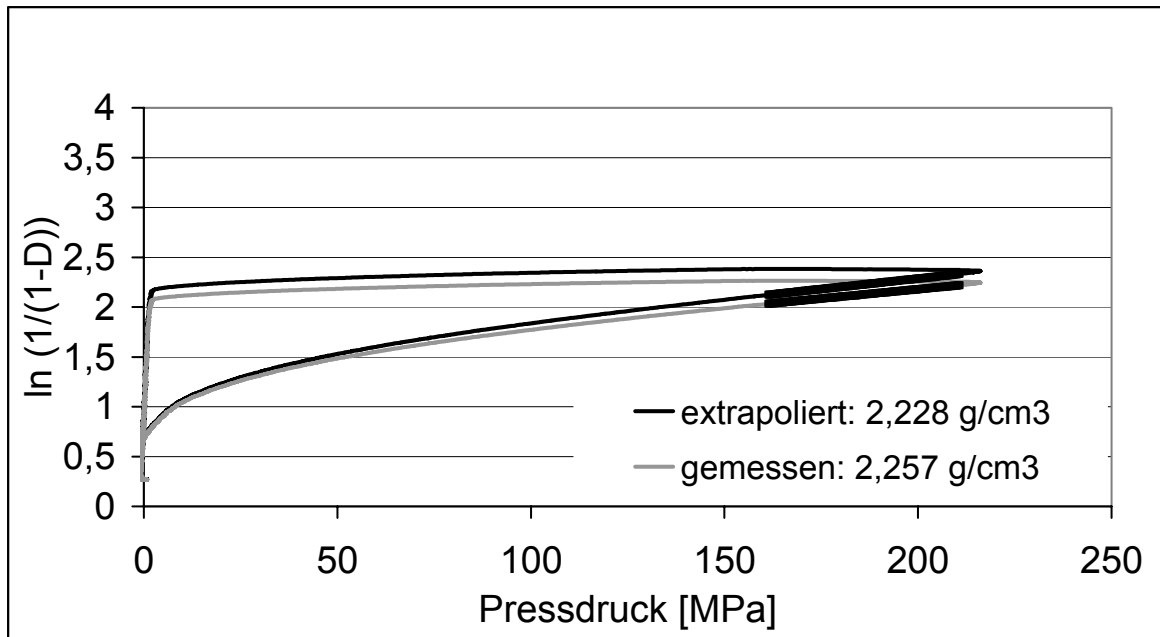


Abb. 4-15 Vergleich der Heckel-Plots bei gemessener und extrapolierteter Dichte von Emcompress. Der ermittelte lineare Bereich ist fett dargestellt.

Tab. 4-3 Vergleich der Heckel-Parameter für die unterschiedlich ermittelten Substanzdichten aus 10 Versuchen.

n = 10	Teilhydrolysierte Stärke		Dicalciumphosphat-Dihydrat	
	Dichte gemessen	Dichte extrapoliert	Dichte gemessen	Dichte extrapoliert
Steigung	$9,5 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 1,7 \cdot 10^{-5}$)	$7,1 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 2,4 \cdot 10^{-5}$)	$3,7 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 6,1 \cdot 10^{-5}$)	$4,2 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 6,8 \cdot 10^{-5}$)
Achsenabschnitt	0,981 ($\pm 0,002$)	0,908 ($\pm 0,003$)	1,433 ($\pm 0,006$)	1,451 ($\pm 0,006$)
Yield Pressure [MPa]	105 ($\pm 0,2$)	140 ($\pm 0,5$)	268 (± 4)	239 (± 4)

Bei Starch 1500 wird der Wert der wahren Dichte in der Kompression überschritten, lange bevor die Festkörperkompression einsetzt. Die innere Porosität des Materials wird bei der Dichtebestimmung mit dem Gasvergleichs-Pyknometer nicht erfasst. Bei der Tablettierung von Starch 1500 fällt auf, dass die Tabletten bei Presskräften über 22 kN ca. 1 mm unterhalb der Tablettenoberseite einen Riss aufweisen. Anhand rasterelektronenmikroskopischer Aufnahmen soll dieses Phänomen näher

untersucht werden. Dazu werden Tabletten, die bei einer Presskraft von 45 kN hergestellt wurden, nach einer Lagerzeit von 60 Tagen bei Raumtemperatur, manuell in der Mitte gebrochen und die Bruchfläche untersucht. Dieser Riss ist in Abbildung 4-16 deutlich zu sehen. Er zieht sich jedoch, wie in Abbildung 4-17 zu sehen ist, nicht durch den ganzen Tablettenquerschnitt, sondern nur durch den Randbereich. Dort ist eine deutlich andere Struktur der komprimierten Stärke zu erkennen: während im Tabletteninneren immer noch Stärketeilchen verschiedener Größe erkennbar sind, ist die Struktur in diesen Randbereichen homogener und glatt. Die Mantelflächen der Tabletten weisen ebenfalls eine sehr glatte Struktur auf.

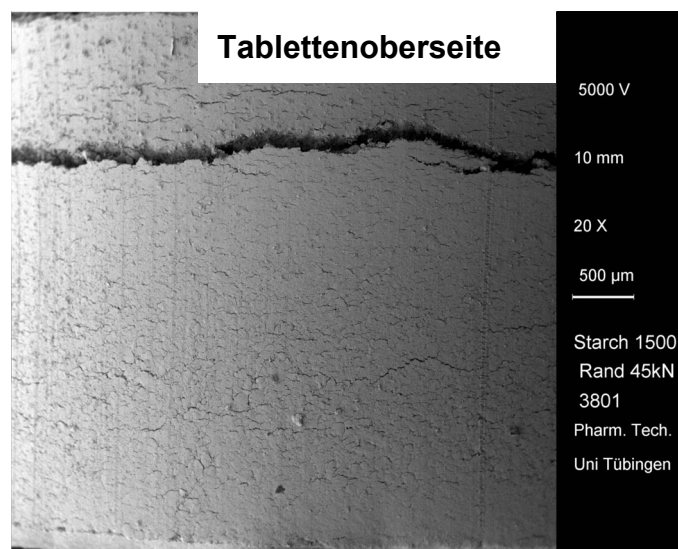


Abb. 4-16 Mantelfläche einer Starch 1500-Tablette, bei 45 kN gepresst. Der Riss befindet sich unterhalb der Tablettenoberseite. (Tablette liegt auf ihrer Unterseite).

Die Abbildung 4-18 zeigt eine Vergrößerung der Mantelfläche. In diesem Bild ist eine Kratzspur durch unsaubere Matrizenwandbereiche zu sehen. Da die Tabletten ohne Zusatz von Schmiermitteln hergestellt sind, und auch keine externe Schmierung stattfindet, wird die glatte Struktur mit Kaltfließen unter Einwirkung großer Scherkräfte an der Matrizenwand erklärt.

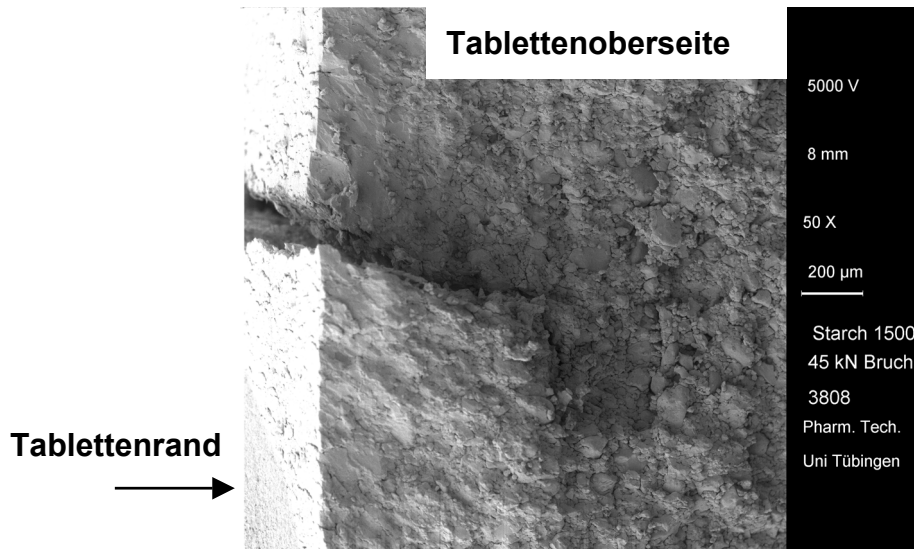


Abb. 4-17 Bruch durch eine Starch 1500-Tablette. Der Riss befindet sich ausschließlich im stärker verdichteten Randbereich. (Tablette liegt auf ihrer Unterseite).

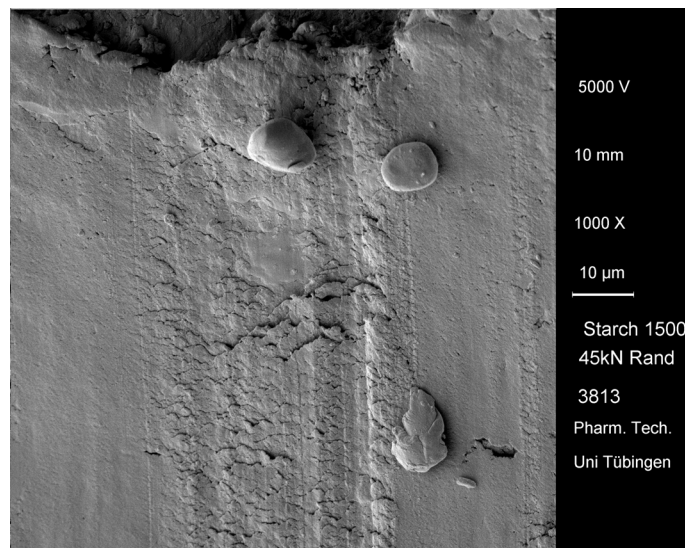


Abb. 4-18 Rand der Starch 1500-Tablette bei einer Presskraft von 45 kN. Erkennbar ist eine Kratzspur durch Matrizenwandbeläge.

Ausschließlich durch Druckbelastung verursachtes Kaltfließen findet hingegen bei Starch 1500 nicht statt. Die Abbildung 4-19 zeigt die Tablettenoberseite bei 45 kN Presskraft. Dort hat kein Kaltfließen stattgefunden. Die Teilchen haben sich elastisch zurückgedehnt und nach außen gewölbt.

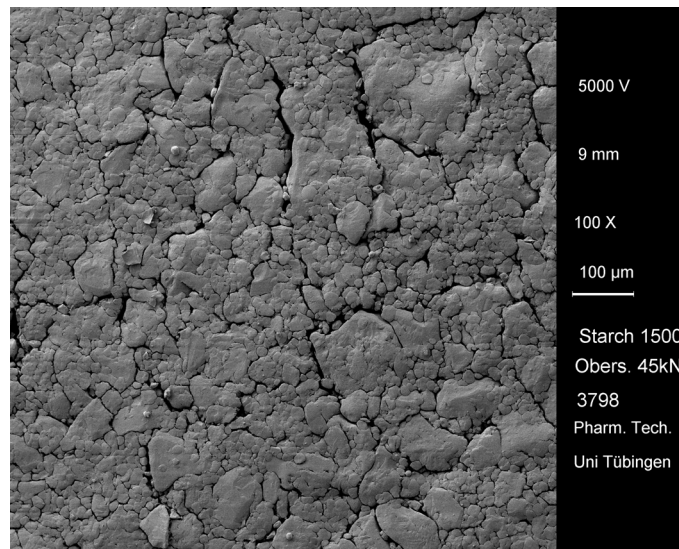


Abb. 4-19 Oberseite der Starch 1500-Tablette bei einer Presskraft von 45 kN.

Die in Abbildung 4-17 gezeigten Risse an der Tablettenseite kommen durch elastische Verformungen in der Tablette zustande, die sich in den Innenbereichen überproportional rückdehnt. Im oberen Randbereich kann die elastische Rückdehnung nicht abgefangen werden, das Material ist hier spröder und bricht. Aus diesem Grund zieht sich der Riss nicht durch den gesamten Tablettenquerschnitt und ist mit Deckeleffekten nicht zu verwechseln. Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen zeigen in den Randbereichen der Tablette strukturelle Veränderungen. Jedoch scheint im Tablettenkorpus keine Veränderung der Stärketeilchen erfolgt zu sein. Profitlich (1990) findet bei der Untersuchung der Matrizenwandkräfte für Starch 1500 eine hohe Kraftübertragung auf die Matrizenwand, was die dichtere Struktur der Tabletten in den Randbereichen erklärt. Der ebenfalls von Profitlich gemessene abfallende Matrizenwandrestdruck bei steigender Presskraft kann durch die vorliegenden Untersuchungen mit einer stärkeren Verfestigung der Tablette in den Außenbereichen erklärt werden. Dadurch dehnt sich die Tablette nicht mehr so stark radial aus und bricht in den oberen Randbereichen, da das Wandmaterial der Tablette durch seine zu geringe Elastizität der starken vertikalen Rückdehnung nicht standhalten kann. Durch den Bruch verspannt sich die Tablette in der Matrize. Dadurch steigt die Restkraft am Unterstempel sprunghaft von 0,76 kN bei 235 MPa auf 1,2 kN bei 295 MPa an. Obwohl Ingram und Lowenthal (1968) eine Beschädigung von Stärkekörnern unter Druck feststellen, erscheint es aufgrund der REM-

Aufnahmen unwahrscheinlich, dass die Dichteänderung bei Starch 1500 durch eine irreversible Veränderung aller Stärketeilchen hervorgerufen wird. Vielmehr muss man die starke elastische Verformbarkeit des Materials für die scheinbare Änderung der Materialdichte unter Druck verantwortlich machen. Ek und Mitarbeiter (1995) finden bei mikrokristalliner Cellulose einen Abfall der Kristallinität bei Erhöhung des Pressdruckes in der Tablettierung. Sie zeigen weiterhin, dass die Kristallinitätsabnahme an der Tablettenober- und Unterseite, vor allem aber am Steg am größten ist. Sie führen das auf das Auftreten von großen Scherkräften bei der Tablettierung zurück. Auch wenn man bei der Betrachtung der Stärketeilchen nicht von Kristallinitäten sprechen kann, sind die Auswirkungen von Scherkräften auf die Tablettenstruktur in den Tablettenrandbereichen bei Starch 1500 übertragbar.

4.4 Untersuchung der Fragmentierungsneigung von pharmazeutischen Hilfsstoffen

Die Volumenverkleinerung einer Pulversäule in der Matrize unter Druck kann sowohl durch plastische und elastische Verformung, als auch durch Fragmentierung und Teilchenbewegung erfolgen. Fragmentierung tritt häufig zu Beginn der Kompression auf. Durch den Bruch größerer Teilchen entstehen kleinere Partikel und damit neue Bindeflächen. Duberg und Nyström (1982) sowie Alderborn, Duberg und Nyström (1985) finden für Stoffe, die sich unter Fragmentierung verformen, eine Vergrößerung der Partikeloberfläche. Plaizier-Vercammen und van den Bossche (1992) stellen fest, dass ein Zusatz von Magnesiumstearat als Schmiermittel keinen Einfluss auf das Kompressionsverhalten fragmentierender Substanzen hat. Durch Bruch entstehen weitere, nicht vom Schmiermittel umhüllte Kontaktflächen. Anhand der von Wagner, Krumme und Schmidt (2000) publizierte Möglichkeit zur Unterscheidung von Partikelbewegung und Fragmentierung werden hier Untersuchungen an teilhydrolysierte Stärke (Starch 1500), Tricalciumphosphat (Tri-Tab) und Mikrokristalliner Cellulose (Avicel PH 102) durchgeführt, um die Fragmentierung und auch den Einfluss von Magnesiumstearat auf die Fragmentierung zu untersuchen. Dazu werden den Stoffen verschiedene Schmiermittelkonzentrationen zugesetzt.

4.4.1 Teilhydrolysierte Stärke (Starch 1500)

Starch 1500 wird ohne Schmiermittel, sowie mit einem Zusatz von 1 und 2 % Magnesiumstearat untersucht. Es werden jeweils 6 Kompressionsereignisse ausgewertet. Als wahre Dichte wird der mit dem Gasvergleichs-Pyknometer gemessene Wert von $1,467 \text{ g/cm}^3$ ($\pm 0,005 \text{ g/cm}^3$) eingesetzt. Die Tabelle 4-4 zeigt die Ergebnisse in der Übersicht. Aus dem Referenzversuch resultiert der Quotient Q_T als Verhältnis aus der Schüttporosität ϵ_S und der Stampfporosität ϵ_T (siehe auch Kap. 7.5.2). Er ist ein Maß für die Partikelbewegung und steigt mit steigender Schmiermittelkonzentration an.

Tab. 4-4 Einfluss von Magnesiumstearatzusätzen auf die Partikelbewegung Q_T , die Partikelbewegung und Fragmentierung Q_H und die Fragmentierung allein Q_{MF} beim Verpressen von Starch 1500.

Schmiermittel	Q_T	Q_H	Q_{MF}
0 %	1,215 ($\pm 0,006$)	1,289 ($\pm 0,008$)	1,061
1 %	1,300 ($\pm 0,018$)	1,388 ($\pm 0,002$)	1,067
2 %	1,322 ($\pm 0,011$)	1,435 ($\pm 0,004$)	1,085

Magnesiumstearat begünstigt das Fließen der Teilchen, was zu einer Erhöhung von Q_T führt, wobei keine große Änderung zwischen 1 und 2 % Magnesiumstearat festzustellen ist. Der Quotient Q_H , der ein Maß für die Partikelbewegung und Fragmentierung zu Beginn der Kompression darstellt, zeigt ebenfalls steigende Werte an. Zur Ermittlung des Quotienten Q_T werden jeweils drei Referenzversuche durchgeführt, der Quotient Q_H wird aus 6 Versuchen ermittelt. Der Quotient Q_{MF} stellt ein Maß für die Fragmentierung einer Substanz dar; er wird nicht durch Partikelbewegungen beeinflusst. Bei allen Magnesiumstearat-Konzentrationen liegt dieser Quotient nahe bei 1; also tritt keine Fragmentierung auf. Dieses Ergebnis stimmt mit der allgemeinen Erkenntnis überein, dass Starch 1500 kein fragmentierendes Material ist, zeigt andererseits aber, dass Schmiermittelzusätze die gegenseitige Reibung der

Partikel in der Matrize reduzieren, wodurch die Heckel-Parameter (siehe Kap. 6) verändert werden.

4.4.2 Tricalciumphosphat (Tri-Tab)

Tricalciumphosphat ist als fragmentierende Substanz bekannt. Da sie nicht ohne Schmiermittel tablettiert werden kann, wird eine Mindestkonzentration von 0,7 % Magnesiumstearat verwendet. Messungen der Pulverdichte mit dem Beckman Gasvergleichs-Pyknometer ergeben eine Dichte von $3,267 \text{ g/cm}^3$ ($\pm 0,03 \text{ g/cm}^3$) aus 9 Messungen. Tabelle 4-5 zeigt die Ergebnisse in der Übersicht. Der Referenzversuch wird insgesamt dreimal, der Kompressionsversuch zehnmal durchgeführt.

Tab. 4-5 Einfluss von Magnesiumstearatzusätzen auf die Partikelbewegung Q_T , die Partikelbewegung und Fragmentierung Q_H und die Fragmentierung allein Q_{MF} beim Verpressen von Tri-Tab.

Schmiermittel	Q_T	Q_H	Q_{MF}
0,7 %	1,018 ($\pm 0,003$)	1,349 ($\pm 0,0003$)	1,325
1 %	1,013 ($\pm 0,003$)	1,350 ($\pm 0,001$)	1,309
2 %	1,047 ($\pm 0,015$)	1,347 ($\pm 0,001$)	1,287

Bei der Durchführung des Referenzversuches erfolgt keine Beeinflussung des Fließverhaltens durch verschiedene Schmiermittelkonzentrationen. Der Quotient Q_T liegt bei 1, es findet also keine Partikelbewegung statt. Bei der Kompression liegt der Quotient Q_H über 1,3, was auf eine Fragmentierung hindeutet. Dabei ist keine Abhängigkeit von der Schmiermittelkonzentration zu erkennen. Der Quotient Q_{MF} bestätigt, dass Tri-Tab unter Fragmentierung verformt wird.

4.4.3 Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)

Mikrokristalline Cellulose ist als plastisch verformbares Material bekannt. Messungen der Dichte mit dem Gasvergleichs-Pyknometer ergeben einen Wert von $1,551 \text{ g/cm}^3$ ($\pm 0,007 \text{ g/cm}^3$) aus 9 Messungen. Die Ergebnisse der Fragmentierungsauswertung gibt Tabelle 4-6 wieder.

Tab. 4-6 Einfluss von Magnesiumstearatzusätzen auf die Partikelbewegung Q_T , die Partikelbewegung und Fragmentierung Q_H und die Fragmentierung allein Q_{MF} beim Verpressen von Avicel PH 102.

Schmiermittel	Q_T	Q_H	Q_{MF}
0 %	1,077 ($\pm 0,001$)	1,577 ($\pm 0,005$)	1,463
1 %	1,079 ($\pm 0,003$)	1,485 ($\pm 0,005$)	1,377
2 %	1,080 ($\pm 0,002$)	1,478 ($\pm 0,006$)	1,368

Bemerkenswert an diesem Versuch sind die niedrigen Werte für die Partikelbewegung im Referenzversuch. Es scheint, als würden sich die Cellulosepartikel gegenseitig am Fließen hindern. Kurihara und Ichikawa (1973 a, b) finden bei Untersuchungen zur interpartikulären Reibung, dass die Schüttporosität für längliche Teilchenformen, wie sie bei mikrokristalliner Cellulose auftreten, größer ist als für andere Teilchenformen. Die Autoren schließen daraus, dass bereits bei loser Packungsdichte, wenn die strukturbedingte Reibung relativ gering ist, mechanische Widerstände durch gegenseitige Behinderung der Teilchen die Packungsdichte beeinflussen. Sie stellen fest, dass die Stampfporosität für diese Teilchenformen größer ist, als bei sphärisch oder irregulär geformten Teilchen. Diese Wechselwirkung zwischen den Teilchen könnte die niedrigen Q_T -Werte erklären. Szabo-Révész und Mitarbeiter (1996) finden Unterschiede hinsichtlich der Fließfähigkeit bei verschiedenen Cellulosearten und machen ebenfalls die Teilchenmorphologie dafür verantwortlich. Während Podczek und Révész (1993) für mikrofeine Cellulose eine Verformung unter Fragmentierung beschreiben, scheint es aufgrund der Faserstruktur

der Cellulose unwahrscheinlich, dass sie sich unter Fragmentierung verformt. Pesonen und Paronen (1990) beschreiben jedoch für agglomerierte Cellulose die Möglichkeit der Fragmentierung bei geringen Pressdrücken. Sie ordnen Avicel PH 102 den teilweise granulierten Cellulosen zu und bescheinigen ihr eine bessere Fließfähigkeit als Avicel PH 101. Armstrong und Cham (1986) untersuchen die Teilchengröße von mikrokristalliner Cellulose Avicel PH 102 vor und nach der Tablettierung mithilfe eines Coulter Counters nach dem Zerfall der Tablette im Ultraschallbad. Dabei finden sie eine vierfach kleinere Teilchengröße der Avicelteilchen nach der Tablettierung als vor der Kompression. Deshalb vermuten die Autoren, dass sich diese Cellulose in einem gewissen Maße durch Fragmentierung verformt. Die genannten Untersuchungen erklären jedoch nicht die mit Tricalciumphosphat vergleichbare Fragmentierungsneigung von mikrokristalliner Cellulose. Ursache für diese scheinbar hohen Fragmentierungstendenzen dürfte ein zu niedriger Wert für den Quotienten Q_T aus dem Referenzversuch sein. Sollte der Referenzversuch auch für solche, sich im Fließen hindernde, Substanzen angewandt werden, müsste über eine Modifizierung nachgedacht werden. So gelingt es Woodhead, Chapman und Newton (1983), Pulverschüttungen durch die Anwendung von sinusförmigen Vibrationen zu verdichten. Je nach Versuchsbedingungen sollte dabei keine Fragmentierung auftreten. Letztendlich kann für Avicel PH 102 das hier beschriebene Verfahren zur Fragmentierungsuntersuchung nicht angewandt werden.

4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei der Untersuchung der Abhängigkeit der Heckel-Parameter von der Kompressionsgeschwindigkeit ergeben sich Unterschiede zwischen mikrokristalliner Cellulose (Avicel PH 102) und teilhydrolysiertes Stärke (Starch 1500). Für Starch 1500 zeigt eine kleinere Steigung im Heckel-Plot und ein steigender Yield Pressure eine geringere plastische Verformbarkeit der Substanz an, wenn die Kompressionsgeschwindigkeit erhöht wird. Für Avicel PH 102 sind keine Unterschiede zu erkennen. Die elastische Rückdehnung und die Kraftrelaxation sind bei beiden Substanzen nicht geschwindigkeitsabhängig.

Die Pulverdichte, die zur Berechnung der Heckel-Parameter verwendet wird, hat einen deutlichen Einfluss auf die Lage und Form des Heckel-Plots und auf die He-

ckel-Parameter. Bei der Kompression von Starch 1500 kann schon bei geringer Presskraft die Dichte der Tablette unter Druck die mit dem Gasvergleichspyknometer gemessene Pulverdichte übersteigen. Dabei ist eine Berechnung der Heckel-Parameter nicht mehr möglich. Als Ursache wird für Starch 1500 die hohe elastische Verformbarkeit gefunden, die sich in einer überproportional hohen initialen elastischen Rückdehnung der Substanz widerspiegelt. Die hohe Elastizität wird zusätzlich durch rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen veranschaulicht. Die sprödebrüchige Substanz Dicalciumphosphat kann hingegen sehr hohen Pressdrücken ausgesetzt werden, ohne dass die Tablettendichte die Pulverdichte übersteigt. Mithilfe der inkrementalen Wegmessung ist es möglich, das Fragmentierungsverhalten von teilhydrolysierte Stärke (Starch 1500), Tricalciumphosphat (Tri-Tab) und mikrokristalliner Cellulose (Avicel PH 102) zu untersuchen. Starch 1500 stellt sich dabei erwartungsgemäß als nicht fragmentierende Substanz heraus, während Tri-Tab eine Verformung unter Fragmentierung zeigt. Bei der Anwendung der Fragmentierungsuntersuchung auf mikrokristalline Cellulose ergeben sich unerwartet hohe Fragmentierungsneigungen. Da Avicel PH 102 sich nicht unter Fragmentierung verformt, lässt sich das Ergebnis durch eine hohe interpartikuläre Wechselwirkung der Teilchen im Referenzversuch erklären. Dadurch ist die Partikelbewegung reduziert, was eine Fragmentierung vortäuscht. Verschiedene Schmiermittelkonzentrationen haben auf das Ausmaß der Fragmentierung der untersuchten Substanzen keinen Einfluss.

Kapitel 5

Untersuchung pharmazeutischer Hilfsstoffe

5.1 Mikrokristalline Cellulosen

5.1.1 Charakterisierung der Cellulosen

Mikrokristalline Cellulose wird aus α -Cellulose durch Hydrolyse mit verdünnten Mineralsäuren hergestellt. Nach Aufreinigungsschritten wird die wässrige Suspension sprühgetrocknet. Sie wird als Füll- und Trockenbindemittel in der Direkttablettierung eingesetzt, wobei nach Servanis und Mitarbeitern (1998) Typen mit einer kleineren mittleren Korngröße hauptsächlich als Bindemittel und solche mit größerer Korngröße und damit besserer Fließfähigkeit, als Füllmittel verwendet werden sollten. Mikrokristalline Cellulose lässt sich unter Druck gut plastisch verformen, wobei sowohl die Restfeuchte im Material, als auch die Kompressionsgeschwindigkeit einen Einfluss auf die Tablettierfähigkeit haben (Doelker 1993). Produkte mit kleiner Korngröße fließen schlecht und ergeben geringe Schüttdichten (Lahdenpää, Niskanen und Yliruusi 1996). Doelker und Mitarbeiter (1995) untersuchen Cellulosen mit einer größeren Teilchengröße und finden eine bessere Massenkonzanz bei den daraus hergestellten Tabletten. Spezielle agglomerierte Cellulosen werden von Pesonen und Paronen (1990) beschrieben.

In der vorliegenden Arbeit werden verschiedene mikrokristallinen Cellulosen untersucht, die sich in ihrer Korngröße unterscheiden. Die Tabelle 5-1 gibt eine Übersicht über die mittlere Teilchengröße der verwendeten Cellulositypen. Die Teilchengrößenangaben der Hersteller basieren für die Vivapur-Typen auf einer Vibrationssiebung im Siebturm mit 7 Analysensieben und für die Emcocel-Typen auf der Laserbeugungsanalyse. Für die vorliegende Arbeit werden die Teilchengrößenverteilungen zusätzlich mithilfe der Nassdispergierung in Wasser gemessen, die optische Konzentration der Teilchen im Strahlengang beträgt 10-12 % (Malvern Mastersizer 2000, Nassdispergiereinheit Hydro 2000 S).

Tab. 5-1 Teilchengrößen der verwendeten Cellulose-Typen bestimmt mittels Laserbeugung. Zum Vergleich sind die mittels Siebanalyse ermittelten Teilchengrößenangaben des Herstellers aufgeführt.

Substanz:	Teilchengrößen- verteilung Laserbeugungs- messung [μm]	Teilchengrößen- verteilung Hersteller- zertifikat [μm]	Arbeitsdichte¹⁾ [g/cm³]
Vivapur 101	d ₁₀ = 19 d ₅₀ = 67 d ₉₀ = 142	d ₁₀ = 13 d ₅₀ = 60 d ₉₀ = 112	0,333
Vivapur 301	d ₁₀ = 27 d ₅₀ = 80 d ₉₀ = 151	d ₁₀ = 13 d ₅₀ = 66 d ₉₀ = 119	0,451
Vivapur 102	d ₁₀ = 28 d ₅₀ = 105 d ₉₀ = 246	d ₁₀ = 20 d ₅₀ = 91 d ₉₀ = 206	0,355
Vivapur 12	d ₁₀ = 49 d ₅₀ = 171 d ₉₀ = 357	d ₁₀ = 60 d ₅₀ = 172 d ₉₀ = 310	0,372
Vivapur 200	d ₁₀ = 21 d ₅₀ = 111 d ₉₀ = 251	d ₁₀ = 98 d ₅₀ = 180 d ₉₀ = 274	0,411
Emcocel 90 M	d ₁₀ = 28 d ₅₀ = 113 d ₉₀ = 243	d ₁₀ = 36 d ₅₀ = 119 d ₉₀ = 228	0,354
Emcocel XLM 90	d ₁₀ = 37 d ₅₀ = 114 d ₉₀ = 230	d ₁₀ = 35 d ₅₀ = 104 d ₉₀ = 209	0,349

¹⁾ Pulverdichte in der Matrice bei automatischer Befüllung durch den Füllschuh

Die Herstellverfahren der Vivapur-Typen 101, 102, 12 und 200 sind identisch, die verschiedenen Teilchengrößen der Typen werden durch Siebung eingestellt. Bei der Vivapur-Type 301 wird durch einen modifizierten Hydrolyseprozess ein geringerer Depolymerisationsgrad erreicht. Daraus resultiert eine höhere Dichte. Die Teilchengrößen von Vivapur 101 und 301 sind vergleichbar. Die geringste Teilchengröße hat Vivapur 101. Diese Type wird häufig zur Granulation eingesetzt, da ihre Fließfähigkeit bei der Direkttablettierung nicht optimal ist. Durch eine höhere Dichte

wird bei Vivapur 301 bei vergleichbarer Teilchengröße ein besseres Fließverhalten erzielt. Vivapur 102 hat eine größere mittlere Teilchengröße, die mit Emcocel 90 M und Emcocel XLM 90 vergleichbar ist. Die Substanzen eignen sich gut zur Direkttablettierung. Bei Betrachtung unter dem Mikroskop zeigen die gröberen Cellulosearten Vivapur 12 und Vivapur 200 Agglomerate von kleineren Teilchen. Die größte mittlere Partikelgröße findet sich bei Vivapur 12, während Vivapur 200 einen höheren Feinanteil aufweist. Beide Substanzen eignen sich gut zur Direkttablettierung und zeigen ein gutes Fließverhalten. Um den Einfluss von unterschiedlichen Gutsfeuchten zu untersuchen, werden Emcocel XLM 90 und Emcocel 90 M miteinander verglichen. Emcocel XLM 90 besitzt eine besonders geringe Restfeuchte, der Trocknungsverlust beträgt gemäß Analysenzertifikat 0,9 %. Für Emcocel 90 M wird ein Trocknungsverlust von 4 % angegeben. Alle mikrokristallinen Cellulosen werden ohne einen Zusatz von Schmiermittel untersucht.

5.1.2 Einfluss von Korngröße und Restfeuchte auf die Kompressionsparameter

Zum Vergleich der Kompressionseigenschaften wird jede der mikrokristallinen Cellulosen mit der Exzenterpresse bei einer mittleren Presskraft von 13,5 kN tablettiert. Die Abbildung 5-1 zeigt die Heckel-Plots der verschiedenen Substanzen. Die Messwerte und Kompressionsparameter sind in Tabelle 5.2 zusammengefasst. Zu Beginn der Kompression verläuft der Plot von Vivapur 301 über den anderen Kurven und zeigt eine niedrigere Porosität an. Erst bei einem Pressdruck von ungefähr 50 MPa haben alle Substanzen die gleiche Porosität in der Matrize. Sixsmith (1982) findet für Avicel PH 105 (FMC) einen ähnlichen Kurvenverlauf und postuliert, dass nicht nur die Teilchengröße, sondern auch die Teilchenform einen Einfluss auf den Verlauf des Heckel-Plot hat. Die Heckel-Plots von Emcocel 90 M und Emcocel XLM 90 werden in Abbildung 5-2 gezeigt. Bereits aus dem Verlauf der Heckel-Plots ist ein deutlicher Einfluss der Produktfeuchte zu erkennen.

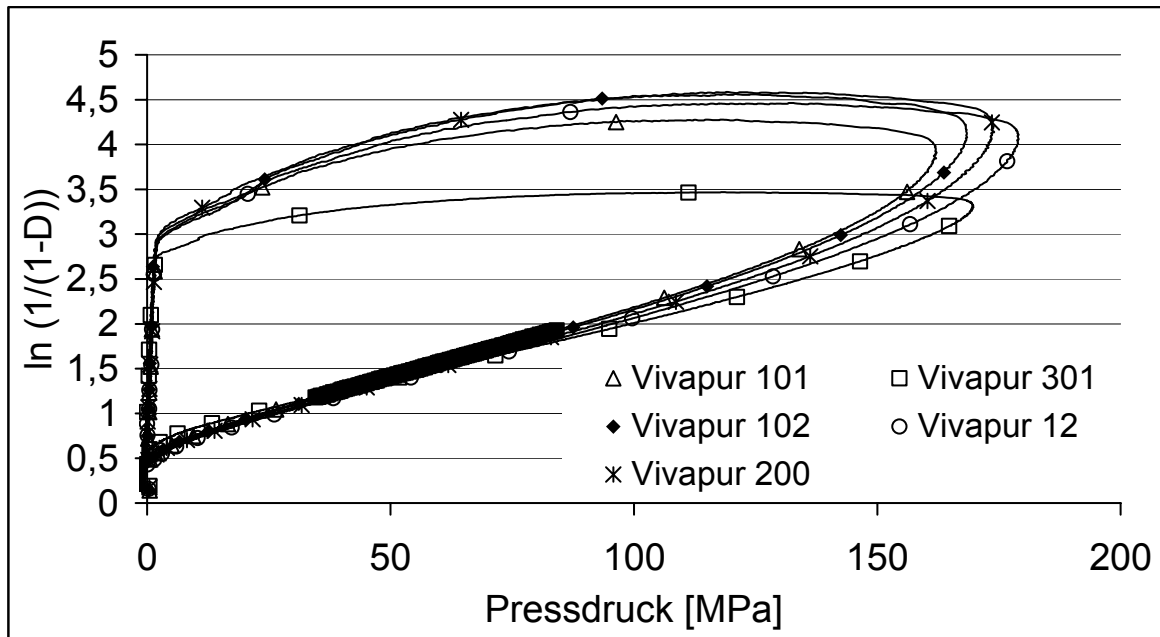


Abb. 5-1 Vergleich der Heckel-Plots der verschiedenen Cellulose-Typen. Der lineare Bereich ist fett markiert.

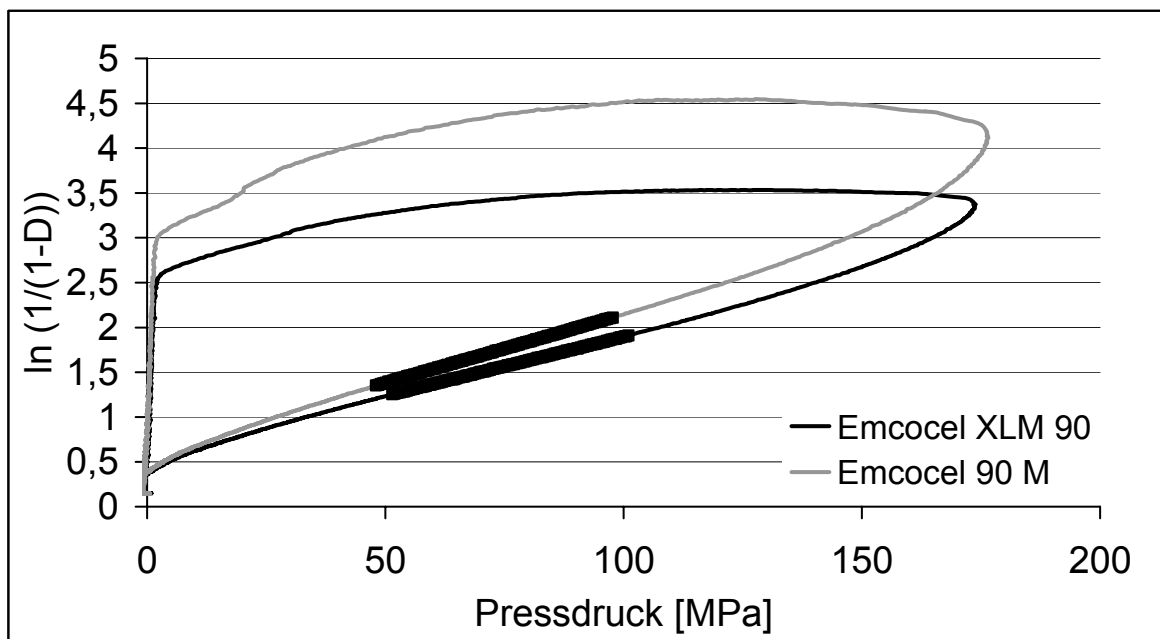


Abb. 5-2 Vergleich der Heckel-Plots von Emcocel XLM 90 und Emcocel 90 M. Der lineare Bereich ist fett markiert.

Die Heckel-Steigungen aller Cellulosen sind zum Vergleich in Abbildung 5-3 zusammengefasst, während Abbildung 5-4 die Werte für den Yield Pressure zeigt. Emcocel 90 M weist die größte Steigung auf und lässt sich dementsprechend gut

plastisch verformen. Nur geringfügig niedriger sind die Steigungen von Vivapur 101 und 102, was auf ein ähnlich gutes Verformungsverhalten hinweist.

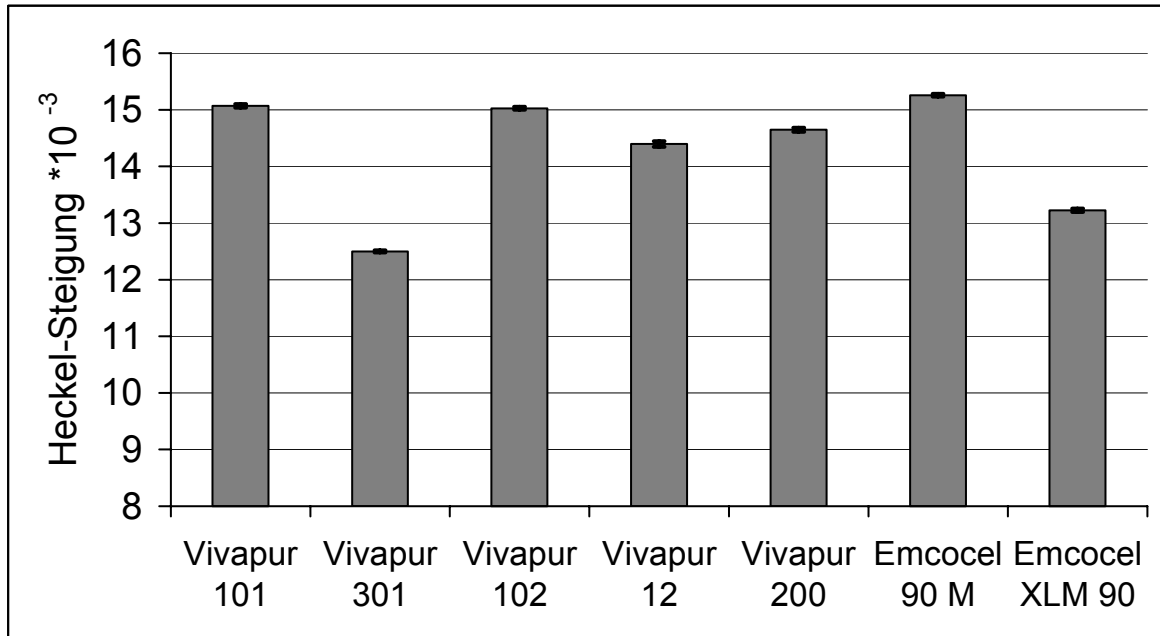


Abb. 5-3 Vergleich der Heckel-Steigungen der verschiedenen Cellulose-Typen (n = 10).

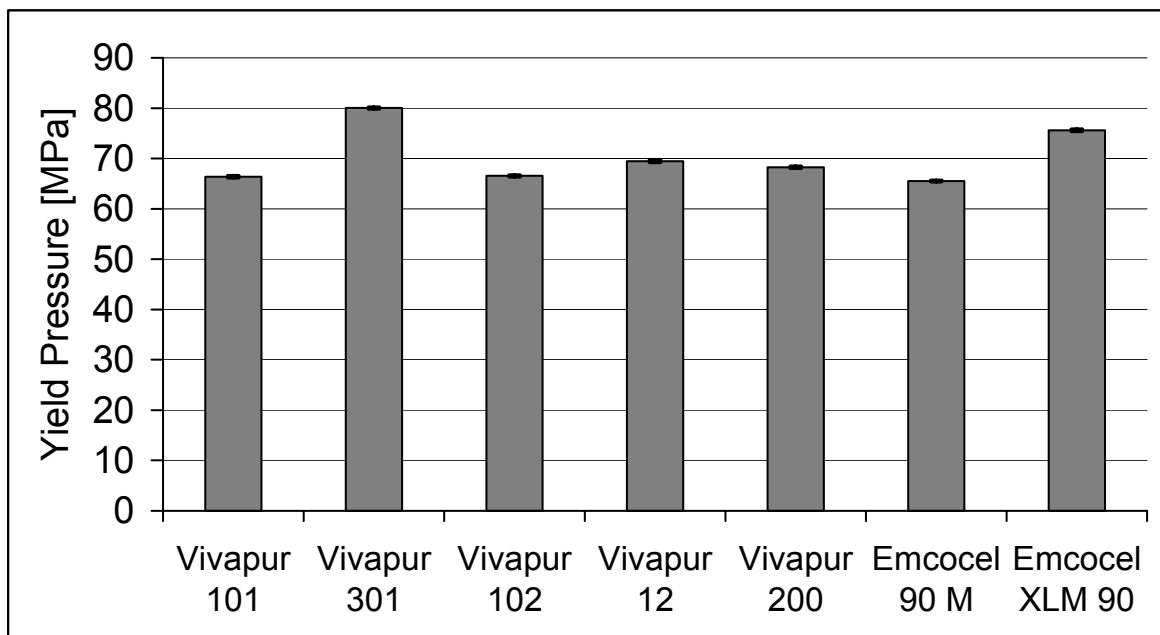


Abb. 5-4 Vergleich der Werte für den Yield Pressure der unterschiedlichen Cellulose-Typen (n = 10).

Bei allen Cellulose Typen, die durch das gleiche Verfahren hergestellt sind, steigt die Heckel-Steigung mit kleinerer Teilchengröße an. Entsprechend findet sich auch ein geringerer Yield Pressure, der Widerstand gegen die plastische Verformung steigt mit größerer Teilchengröße. Für Vivapur 301 wird die geringste Steigung gefunden. Durch die höhere Schüttdichte des Materials lässt sich Vivapur 301 im Vergleich zu den anderen untersuchten Cellulosen nicht so gut plastisch verformen. Bei Emcocel XLM 90 und Emcocel 90 M ist der Einfluss der Gutfeuchte auf die Heckel-Parameter deutlich zu erkennen. Beide Cellulosen haben in der Matrizie vor Anstieg der Presskraft die gleiche Porosität. Der Heckel-Plot für Emcocel XLM 90 mit der geringeren Feuchte verläuft flacher. Obwohl die Teilchengrößen identisch sind, kann das trockenere Produkt nicht so gut plastisch verformt werden. Das kann auch für andere Substanzen in der Literatur gezeigt werden: Nokhodchi und Mitarbeiter (1996) finden für Hydroxypropylmethylcellulose bei einer höheren Produktfeuchte eine größere Steigung des linearen Bereiches im Heckel-Plot. Szabó-Révész und Mitarbeiter (1996) finden bei der Untersuchung von Avicel-Produkten (FMC) festere Tabletten bei höherer Produktfeuchte.

Die Rest- und Ausstoßkräfte der untersuchten Cellulosen zeigt die Abbildung 5-5.

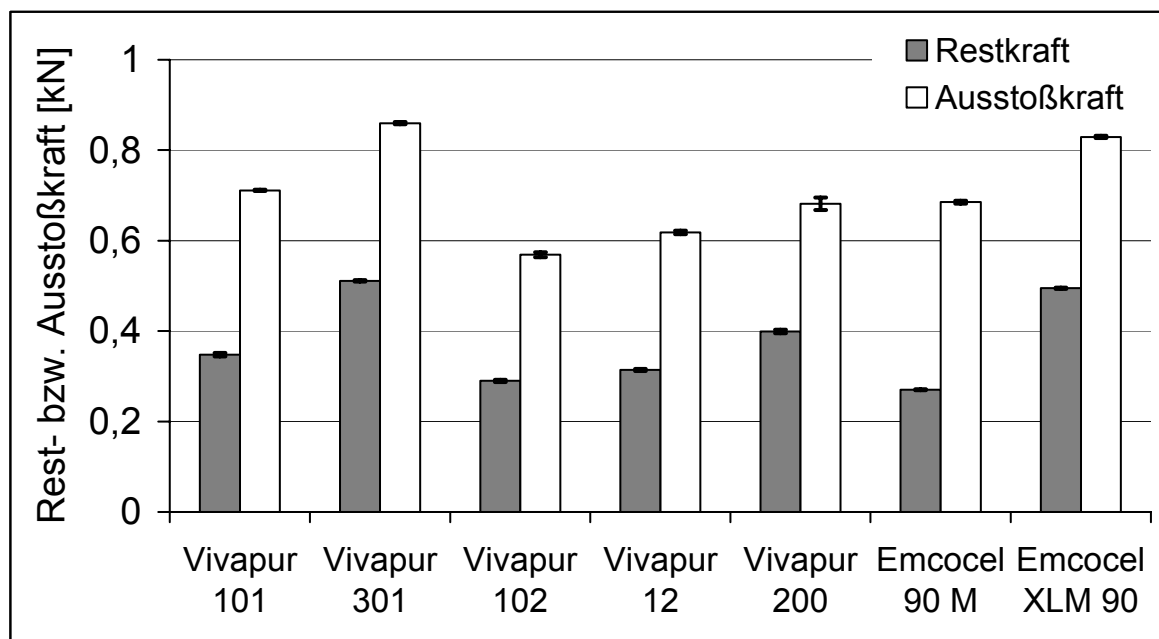


Abb. 5-5 Vergleich von Rest- und Ausstoßkraft bei verschiedenen Cellulose-Typen. Presskraft 13,5 kN ($\pm 0,4$ kN).

Die größten Rest- und Ausstoßkräfte der Cellulosen werden für Vivapur 301 gemessen. Diese Substanz wird durch ein modifiziertes Hydrolyseverfahren hergestellt und zeigt bei geringer Plastizität die geringste initiale elastische Rückdehnung im Vergleich zu den anderen untersuchten Cellulose-Produkten. Dies legt den Schluss nahe, dass sich die Substanz radial in der Matrize verspannt und sich während der kurzen Messzeit nicht vollständig vertikal ausdehnen kann. Vergleichbare Werte für die Rest- und Ausstoßkräfte werden für Emcocel XLM 90 gemessen. Anders als bei Vivapur 301 zeigt diese Substanz jedoch die höchste elastische Rückdehnung bei geringer plastischer Verformung. Die geringere Produktfeuchte verändert das Kompressionsverhalten deutlich. Nicht beeinflusst von der Produktfeuchte wird hingegen die relative Kraftrelaxation. Auch für die anderen Cellulosen sind hier keine signifikanten Unterschiede zu finden. Vivapur 102 zeigt die geringsten Rest- und Ausstoßkräfte. Ebenfalls werden für diese Substanz die höchsten Werte für die Kraftrelaxation gemessen. Dies kann für die geringen Rest- und Ausstoßkräfte als Erklärung gelten, da durch stärkere Relaxation Spannungen in der Tablette leichter abgebaut werden. Vivapur 12 und Vivapur 200 bestehen aus sehr instabilen Agglomeraten wobei der Feinanteil bei Vivapur 200 für die größere Steigung im Heckel-Plot verantwortlich gemacht werden kann. Diese Substanz zeigt im Vergleich zu Vivapur 12 eine bessere plastische Verformbarkeit und eine geringere elastische Rückdehnung.

Tab. 5-2 Vergleich der Messwerte und Kompressionsparameter aller untersuchter mikrokristalliner Cellulosen (n = 10).

Substanz (n = 10)	Dichte [g/cm ³]	Pressdruck [MPa]	Heckel- Steigung	Achsen- abschnitt	Yield Pressure [MPa]	Elastische Rückdehnung [%]	Kraft- Relaxation [%]	Restkraft [kN]	Ausstoßkraft [kN]
Vivapur 101 ¹⁾	1,491	164	15,1*10⁻³ (± 5*10 ⁻⁵)	0,654 (± 0,002)	66 (± 0,2)	3,6 (± 0,03)	0,59 (± 0,05)	0,35 (± 0,006)	0,71 (± 0,002)
Vivapur 102 ¹⁾	1,488	166	15,0*10⁻³ (± 4*10 ⁻⁵)	0,644 (± 0,003)	67 (± 0,2)	3,7 (± 0,03)	0,62 (± 0,03)	0,29 (± 0,004)	0,57 (± 0,008)
Vivapur 301 ²⁾	1,502	170	12,5*10⁻³ (± 3*10 ⁻⁵)	0,75 (± 0,001)	80 (± 0,2)	3,0 (± 0,02)	0,57 (± 0,04)	0,51 (± 0,003)	0,86 (± 0,004)
Vivapur 12 ¹⁾	1,494	177	14,4*10⁻³ (± 7*10 ⁻⁵)	0,624 (± 0,001)	69 (± 0,4)	3,8 (± 0,02)	0,55 (± 0,04)	0,31 (± 0,004)	0,62 (± 0,006)
Vivapur 200 ¹⁾	1,488	174	14,6*10⁻³ (± 6*10 ⁻⁵)	0,631 (± 0,002)	68 (± 0,3)	3,5 (± 0,02)	0,56 (± 0,06)	0,4 (± 0,006)	0,68 (± 0,02)
Emcocel 90 M	1,512	175	15,2*10⁻³ (± 4*10 ⁻⁵)	0,62 (± 0,002)	66 (± 0,2)	3,5 (± 0,01)	0,56 (± 0,03)	0,27 (± 0,005)	0,69 (± 0,005)
Emcocel XLM 90 ³⁾	1,463	172	13,2*10⁻³ (± 5*10 ⁻⁵)	0,575 (± 0,003)	76 (± 0,3)	4,4 (± 0,02)	0,58 (± 0,05)	0,5 (± 0,002)	0,83 (± 0,004)

¹⁾ Standard Herstellung, einziger Unterschied ist die Teilchengrößenverteilung.

²⁾ Sonderherstellung mit niedrigerem durchschnittlichen Polymerisationsgrad, höherer Schüttdichte aber gleicher Teilchengrößenverteilung wie Vivapur 101.

³⁾ Niedrigere Feuchte als Emcocel 90 M.

5.2 Direkttablettierbare Lactosen und Lactose-Kombinationsprodukte

5.2.1 Charakterisierung der Substanzen

Untersucht werden ausschließlich direkt verpressbare Lactosen, wobei zwischen Monosubstanzen und Lactose-Kombinationsprodukten unterschieden wird. In Tabelle 5-3 sind die untersuchten Lactose-Monosubstanzen aufgeführt.

Tab. 5-3 Einteilung der Lactose-Monosubstanzen. Die Arbeitsdichte bezieht sich auf die Schüttdichte in der Matrize mit 10 mm Durchmesser.

Substanz:	Lactoseart	Teilchengrößen-Verteilung [μm]	Arbeitsdichte [g/cm^3]
Tablettose 70	α -Lactose Monohydrat (agglomeriert)	$d_{10} = 111$ $d_{50} = 202$ $d_{90} = 363$	0,626 ($\pm 0,001$)
Tablettose 80		$d_{10} = 80$ $d_{50} = 225$ $d_{90} = 463$	0,721 ($\pm 0,002$)
Tablettose 100		$d_{10} = 87$ $d_{50} = 211$ $d_{90} = 406$	0,683 ($\pm 0,002$)
Pharmatose DCL 15		$d_{10} = 82$ $d_{50} = 200$ $d_{90} = 376$	0,627 ($\pm 0,001$)
Pharmatose DCL 11	Sprühgetrocknete Lactose	$d_{10} = 62$ $d_{50} = 137$ $d_{90} = 242$	0,756 ($\pm 0,003$)
Flowlac 100		$d_{10} = 42$ $d_{50} = 127$ $d_{90} = 240$	0,719 ($\pm 0,001$)
Pharmatose DCL 21	Walzengetrocknete Lactose (β -Lactose Anteil 80%)	$d_{10} = 78$ $d_{50} = 215$ $d_{90} = 360$	0,714 ($\pm 0,001$)

Lerk (1993) untersucht das Kompressionsverhalten verschiedener Lactosen. Kristalline Fraktionen mit größerer Teilchengröße von α -Lactose Monohydrat haben bessere Fließeigenschaften als feine Kornfraktionen, ergeben aber nicht so feste Tabletten. Sprühgetrocknete Lactose wird durch Sprühtrocknung einer wässrigen Lactose-Suspension in einer gesättigten Lactose-Lösung gewonnen, und hat einen Anteil an amorpher Lactose von 8-15 %. Durch Wasseraufnahme wird sie bei hoher Umgebungsfeuchte wieder in die kristalline Form umwandelt. Lerk findet eine gute Korrelation zwischen der Porosität und der Bruchfestigkeit der Tabletten: mit größerer Oberfläche steigt auch die Bruchfestigkeit der Tabletten, und zwar für alle Lactosetypen. Vromans und Mitarbeiter (1987) finden für Tabletten aus sprühgetrockneter Lactose eine hohe Bruchfestigkeit und führen dies auf die amorphen Anteile zurück. Die höchste Arbeitsdichte (Egermann, Frank und Krumphuber 1991), also die Schüttdichte der Substanz in der Matrize bei Befüllung durch den Füllschuh, wird durch die kugelförmige, sprühgetrocknete Pharmatose DCL 11 erreicht. Die sprühgetrocknete Lactose Flowlac 100 hat keine vergleichbar hohe Arbeitsdichte, was durch eine breitere Korngrößenverteilung und einen höheren Feinanteil erklärt wird. Pharmatose DCL 15 und Tablettose 70 haben die niedrigsten Schüttdichten in der Matrize. Die Kompression der Lactose-Monosubstanzen erfolgt mit einem Zusatz von 0,5 % Magnesiumstearat als Schmiermittel.

Zusätzlich werden verschiedene Lactose-Kombinationsprodukte untersucht. Die Zusammensetzung der Substanzen, sowie die ermittelten Arbeitsdichten sind in Tabelle 5-4 wiedergegeben. Für Cellactose 80 wird von Casalderrey und Mitarbeitern (2000) eine bessere mechanische Festigkeit der Tabletten im Vergleich zu Lactose-Cellulose Mischungen gefunden. Ludipress enthält als Bindemittel Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30), sowie ein quervernetztes Polyvinylpyrrolidon (Kollidon CL) als Sprengmittel (Munoz-Ruiz et al. 1992) und lässt die Herstellung von Tabletten mit kurzen Zerfallszeiten zu (Schmidt und Rubensdörfer 1994 a, b). Zur Anwendung in Lutschtabletten ist Ludipress LCE im Handel, das kein Sprengmittel enthält. Der Zusatz von Lactitol bei Pharmatose DCL 40 soll die Tablettenfestigkeit erhöhen. Eine gute Tablettierbarkeit von Lactitol bescheinigt Armstrong (1998). Die Lactose-Kombinationsprodukte werden jeweils mit einem Zusatz von 0,5 % Magnesiumstearat tablettiert.

Tab. 5-4 Einteilung und Beschreibung der Lactose-Kombinationsprodukte.

Substanz	Zusammensetzung	Arbeitsdichte in der Matrize [g/cm ³]
Cellactose 80	75 Teile α -Lactose Monohydrat 25 Teile mikrofeine Cellulose	0,487 ($\pm 0,001$)
Microcelac 100	75 Teile α -Lactose Monohydrat 25 Teile mikrokristalline Cellulose	0,596 ($\pm 0,001$)
StarLac	85 Teile α -Lactose Monohydrat 15 Teile Maisstärke	0,721 ($\pm 0,001$)
Pharmatose DCL 40	95 % walzengetrocknete Lactose 5 % Lactitol	0,739 ($\pm 0,001$)
Ludipress	93 Teile α -Lactose Monohydrat 3,5 Teile Kollidon 30 (PVP) 3,5 Teile Kollidon CL	0,675 ($\pm 0,001$)
Ludipress LCE	96 Teile α -Lactose Monohydrat 4 Teile Kollidon 30 (PVP)	0,683 ($\pm 0,001$)

5.2.2 Einfluss der Lactoseart auf die Kompressionsparameter

Die Abbildung 5-6 zeigt die Heckel-Plots der Pharmatosen im Vergleich. Die Messwerte aller Lactoseprodukte und die daraus berechneten Kompressionsparameter sind in Tabelle 5.5 zusammengefasst. Für Pharmatose DCL 40 ist die größte Steigung und damit die größte plastische Verformbarkeit festzustellen. Die ebenfalls walzengetrocknete Lactose DCL 21 zeigt die geringste plastische Verformbarkeit. Die Heckel-Plots der anderen Lactose-Typen werden in Abbildung 5-7 gezeigt. Dabei unterscheiden sich die Tablettosen nicht in ihrer Steigung des linearen Bereiches im Heckel-Plot. Eine Erhöhung des Yield Pressure bei kleineren Teilchengrößen, wie er von Ragnarsson und Sjögren (1985) beschrieben wird, findet sich für die verschiedenen Tablettose-Typen nicht, da es sich um agglomerierte Typen handelt. Flowlac 100 weist im Plot die größte Steigung auf und zeigt somit ein besonders plastisches Fließverhalten. Der Wert von $0,0086 (\pm 1,8 * 10^{-5})$ stimmt mit der Steigung des linearen Bereiches der ebenfalls sprühgetrockneten Pharmatose DCL 11 von $0,0085 (\pm 2,9 * 10^{-5})$ überein.

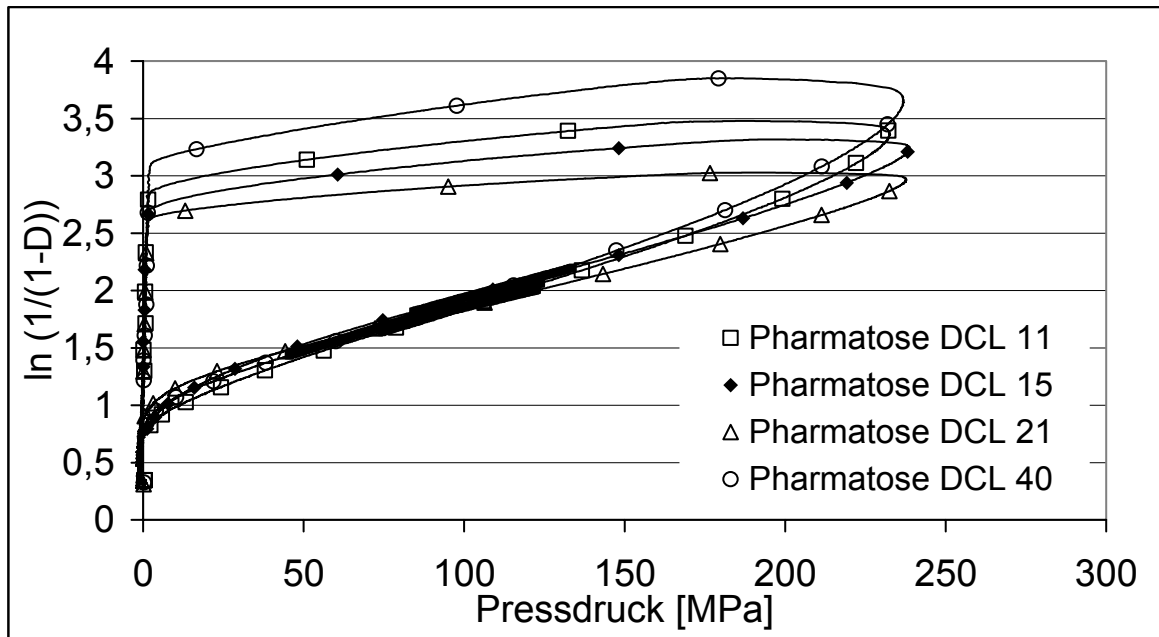


Abb. 5-6 Vergleich der Heckel-Plots für verschiedene Pharmatose-Typen der Firma DMV. Der lineare Bereich ist fett markiert.

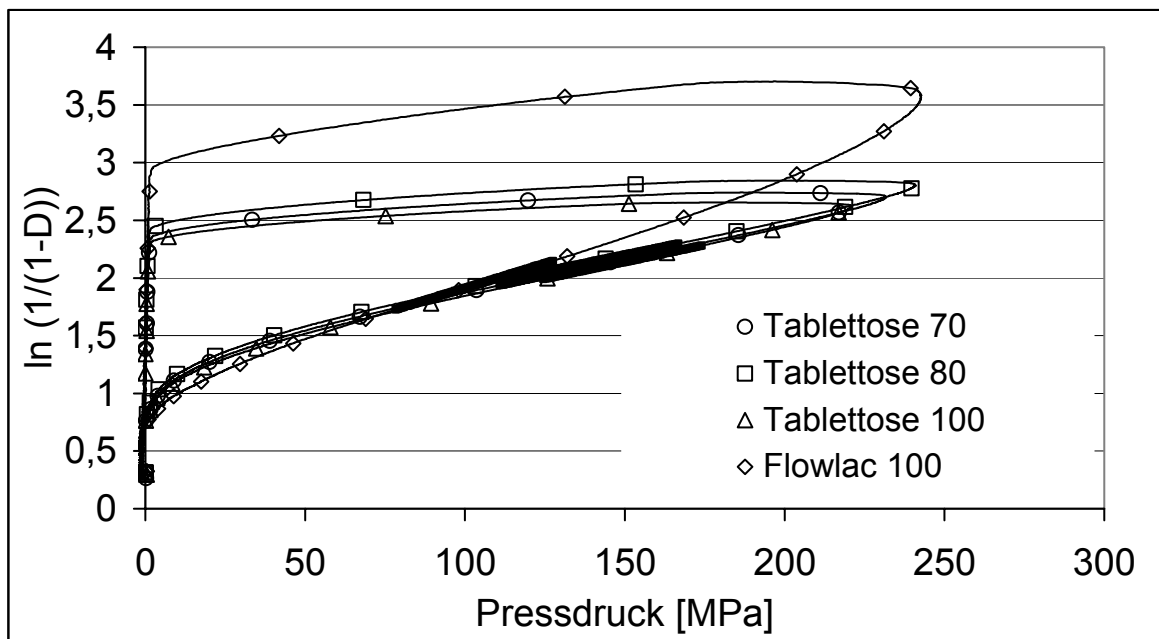


Abb. 5-7 Vergleich der Heckel-Plots verschiedener agglomerierter Lactose-Produkte der Firma Meggle. Der lineare Bereich ist fett markiert.

In Abbildung 5-8 sind die Heckel-Plots der Kombinationsprodukte gegenübergestellt. Die Heckel-Plots der Produkte mit Cellulose haben einen kleineren Y-Achsenabschnitt. Im linearen Bereich haben alle Produkte eine ähnliche Stei-

gung. Die Unterschiede in den Steigungen (Abbildung 5-9) und im Yield Pressure (Abbildung 5-10) machen deutlich, dass das Kompressionsverhalten der verschiedenen Produkte von der Art der Lactose und von der Art der Kombinationspartner abhängig ist. Die größte Steigung haben Ludipress LCE und Ludipress aufgrund des plastifizierenden Einflusses von Polyvinylpyrrolidon als Bindemittel. Der Zusatz von Kollidon CL als Sprengmittel reduziert die Heckel-Steigung nur unwesentlich. In der Reihe StarLac, Cellactose 80, Microcelac 100 und Pharmatose DCL 40 nimmt die Heckel-Steigung der Kombinationsprodukte ab, der Yield Pressure nimmt zu. Damit erhöht sich der Widerstand der Substanzen gegen die plastische Verformung. Vergleicht man den Yield Pressure der beiden walzengetrockneten Lactosen Pharmatose DCL 21 und Pharmatose DCL 40, so besitzt Pharmatose DCL 40 einen deutlich niedrigeren Wert als Pharmatose DCL 21; dieser ist mit den beiden sprühgetrockneten Produkten Flowlac 100 und Pharmatose DCL 11 vergleichbar. Diese drei Substanzen zeigen anhand der Heckel-Parameter eine ähnliche Plastizität. Die Bruchfestigkeiten der mit Pharmatose DCL 11 (270 N) und Flowlac 100 (275 N) hergestellten Tabletten sind vergleichbar, jedoch zeigen Tabletten, die mit Pharmatose DCL 40 hergestellt sind, eine größere Bruchfestigkeit (> 310 N). Durch die Kombination von walzengetrockneter Lactose mit Lactitol bei Pharmatose DCL 40 wird also eine höhere Plastizität und eine gute Bruchfestigkeit der Tabletten erreicht. Kombinationen mit mikrokristalliner oder mikrofeiner Cellulose zeigen ein noch besseres plastisches Verhalten. Die Kombination von Stärke mit Lactose bei StarLac ist hinsichtlich des plastischen Verhaltens den Kombinationen mit Cellulose überlegen.

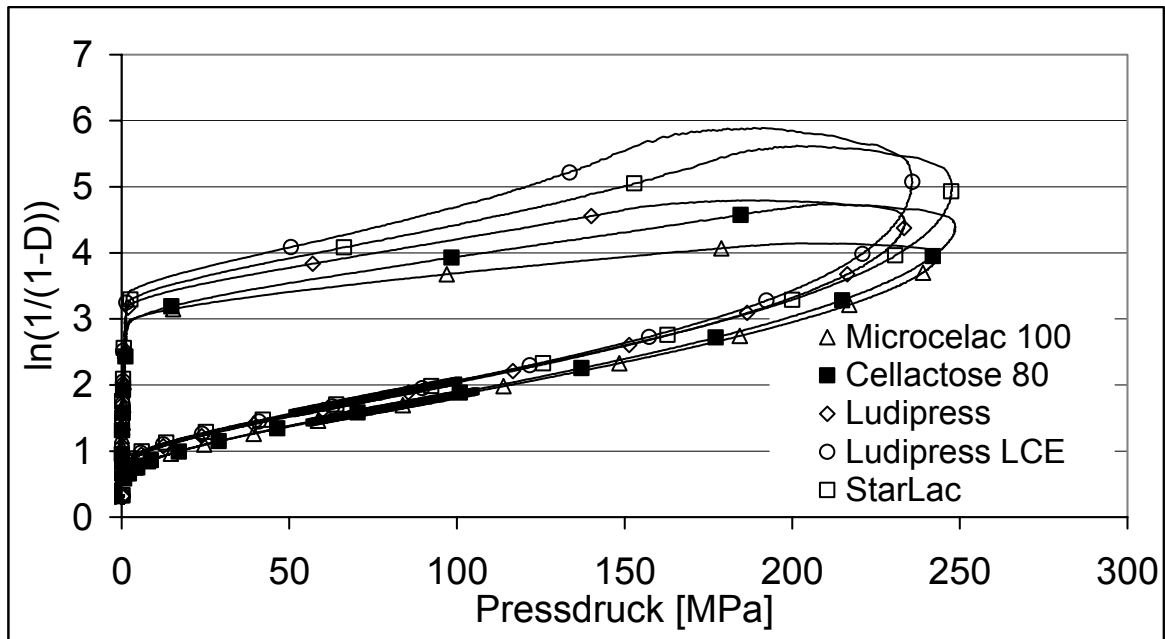


Abb. 5-8 Vergleich der Heckel-Plots der Lactose-Kombinationsprodukte. Die linearen Bereiche im Plot sind fett markiert.

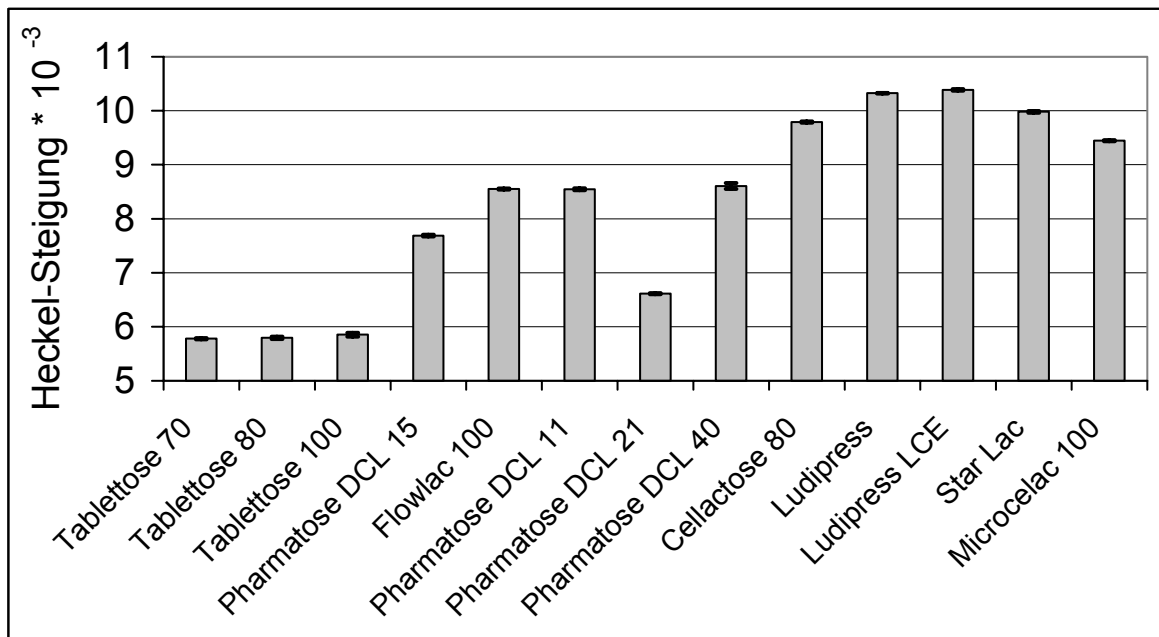


Abb. 5-9 Übersicht über die Heckel-Steigungen der verschiedenen Lactose Monosubstanzen und Lactose Kombinationsprodukte (n = 10).

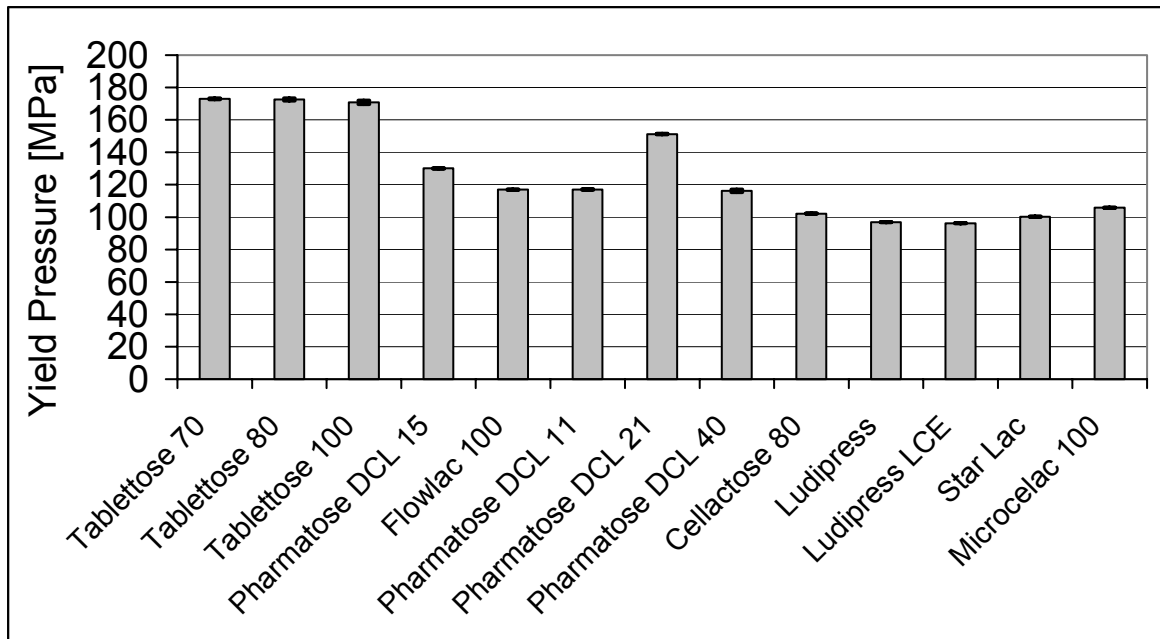


Abb. 5-10 Übersicht über die Yield Pressure-Werte der verschiedenen Lactose Monosubstanzen und Lactose Kombinationsprodukte (n = 10).

Bei der Untersuchung der Fragmentierungsneigung der DMV-Lactosen mithilfe des Fragmentierungskoeffizienten Q_{MF} (Abbildung 5-11) zeigt Pharmatose DCL 11 die niedrigste Fragmentierungsneigung, während Pharmatose DCL 15 die größte Fragmentierungsneigung besitzt. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Aussagen von Munoz-Ruiz und Mitarbeitern (1993). Betrachtet man die Heckel-Plots der Pharmatosen in Abbildung 5-6, so ist offensichtlich, dass bei der sprühgetrockneten Lactose DCL 11 der Plot bereits bei niedrigen Pressdrücken in einen geraden Verlauf übergeht. Die Fragmentierungsneigung ist bei dieser Substanz am geringsten. Im Vergleich dazu verläuft für Pharmatose DCL 15 der Heckel-Plot zu Beginn der Kompression nicht linear, was auf eine stärkere Fragmentierungsneigung deutet. Die Interpretation der Fragmentierung im Heckel-Plot lässt sich direkt auf den Fragmentierungskoeffizienten Q_{MF} übertragen. Die Übereinstimmung der Aussagen beweisen die Anwendbarkeit des Fragmentierungskoeffizienten Q_{MF} auf direkt verpressbare Lactosen.

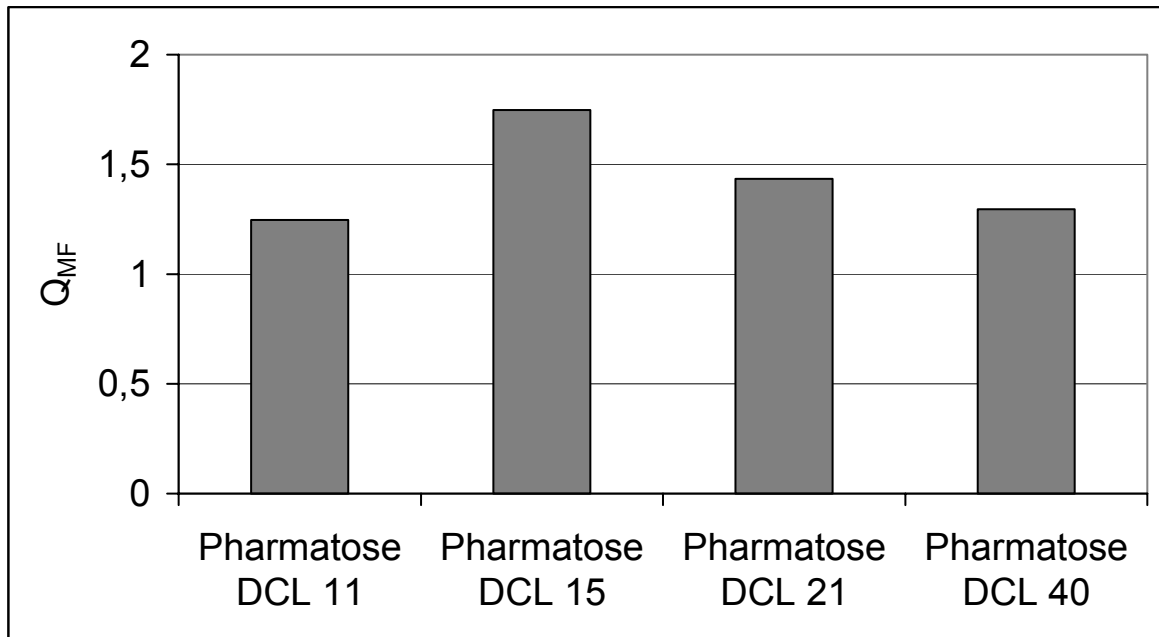


Abb. 5-11 Vergleich der Fragmentierung der DMV-Lactosen mit dem Fragmentierungskoeffizienten Q_{MF} .

Betrachtet man die Übersicht der wichtigsten untersuchten Kompressionsparameter in Tabelle 5-5, so zeigen Pharmatose DCL 40 und Pharmatose DCL 21 die geringste elastische Rückdehnung, verglichen mit den anderen Lactosen. Pharmatose DCL 40 hat dabei die höchste Kraftrelaxation. Der Zusatz von Lactitol bewirkt ein gutes plastisches Kompressionsverhalten der Substanz. Die hohen Werte für die Kraftrelaxation und die plastische Verformbarkeit erklären die gute Bruchfestigkeit der Tabletten. Im Vergleich mit Pharmatose DCL 21 zeigen sich darüber hinaus niedrigere Rest- und Ausstoßkräfte. Trotz vergleichbarer Steigung im Heckel-Plot unterscheiden sich die sprühgetrockneten Lactosen Flowlac 100 und Pharmatose DCL 11 hinsichtlich ihrer elastischen Rückdehnung und der Kraftrelaxation. Bolhuis und Zuurman (1995) finden beim Vergleich der Bruchfestigkeiten für Pharmatose DCL 21 höhere Werte als für eine nicht näher spezifizierte Tablettose. Dieses Ergebnis wird bestätigt, wobei innerhalb der Tablettosen für Tablettose 100 (106 N) die größte Bruchfestigkeit festgestellt wird. Die Unterschiede innerhalb der Bruchfestigkeit sind gering, korrelieren jedoch mit Unterschieden bei der elastischen Rückdehnung der Tablettosen. Tablettose 100 weist bei identischen Werten für die Kraftrelaxation die geringere elastische Rückdehnung auf. Die wasserfreie walzengetrocknete Lactose DCL 21 zeigt im Vergleich zur sprühgetrockneten Lac-

tose DCL 11 eine geringere elastische Rückdehnung und eine höhere Bruchfestigkeit. Cal und Mitarbeiter (1996) finden nach Konditionierung von Pharmatose DCL 21 bei hoher Luftfeuchte niedrigere Bruchfestigkeiten der daraus hergestellten Tabletten im Vergleich zu Lactose DCL 11. Die niedrigsten Ausstoßkräfte werden mit Cellactose 80 ($0,27 \text{ kN} \pm 0,004 \text{ kN}$), die höchsten für Pharmatose DCL 21 ($0,88 \text{ kN} \pm 0,01 \text{ kN}$) erzielt. Ludipress und Ludipress LCE zeigen die niedrigsten Werte für den Yield Pressure und damit den geringsten Widerstand gegen eine plastische Verformung (96 MPa). Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu der von Munoz-Ruiz und Mitarbeitern (1993) gefundenen besseren Komprimierbarkeit von Cellactose. Mit Ludipress LCE hergestellte Tabletten zeigen eine höhere Bruchfestigkeit (241 N) als Tabletten, die mit Ludipress hergestellt sind (198 N). Ludipress und Ludipress LCE zeigen im Heckel-Plot sehr ähnliche Steigungen, für die unterschiedlichen Bruchfestigkeiten bietet das Heckel-Modell allerdings keine ausreichende Erklärung. Erst die Untersuchung der initialen elastischen Rückdehnung zeigt für Ludipress LCE die geringere elastische Rückdehnung. Daher lässt sich für Ludipress LCE eine stärkere plastische Verdichtung vorhersagen. Ludipress und Ludipress LCE unterscheiden sich nicht hinsichtlich der relativen Kraftrelaxation (0,34 %). Ludipress und Ludipress LCE zeigen geringe Werte bei der Kraftrelaxation, verglichen mit den anderen Kombinationsprodukten, woraus sich eine geringe Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Kompressionsgeschwindigkeiten ableiten lässt. Heinz und Mitarbeiter (2000) finden an einer Rundlaufpresse keine deutlichen Unterschiede hinsichtlich der Tablettenbruchfestigkeit bei verschiedenen Geschwindigkeiten. In Bezug auf die relative Kraftrelaxation unterscheiden sich Cellactose 80 und Microcelac 100 (0,38 %) nicht. Obwohl Ludipress LCE die geringste elastische Rückdehnung aufweist, zeigt die Substanz die größten Rest- und Ausstoßkräfte.

Tab. 5-5 Vergleich der Messwerte und Kompressionsparameter aller untersuchter Lactose-Typen (n = 10).

Substanz	Dichte [g/cm ³]	Pressdruck [MPa]	Heckel-Steigung	Achsenabschnitt	Yield Pressure [MPa]	Elastische Rückdehnung [%]	Kraft-Relaxation [%]	Restkraft [kN]	Ausstoßkraft [kN]
Pharmatose DCL 11	1,506	230	$8,5 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 3 \cdot 10^{-5}$)	1,00 ($\pm 0,003$)	117 ($\pm 0,4$)	2,6 ($\pm 0,03$)	0,40 ($\pm 0,02$)	0,15 ($\pm 0,009$)	0,67 ($\pm 0,02$)
Pharmatose DCL 15	1,515	239	$7,7 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 2 \cdot 10^{-5}$)	1,17 ($\pm 0,003$)	130 ($\pm 0,4$)	2,9 ($\pm 0,01$)	0,31 ($\pm 0,02$)	0,12 ($\pm 0,03$)	0,57 ($\pm 0,002$)
Pharmatose DCL 21	1,55	241	$6,6 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 1 \cdot 10^{-5}$)	1,19 ($\pm 0,001$)	151 ($\pm 0,3$)	2,4 ($\pm 0,01$)	0,35 ($\pm 0,02$)	0,22 ($\pm 0,006$)	0,88 ($\pm 0,009$)
Pharmatose DCL 40	1,544	238	$8,6 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 9 \cdot 10^{-5}$)	1,04 ($\pm 0,005$)	116 ($\pm 1,2$)	2,3 ($\pm 0,02$)	0,51 ($\pm 0,02$)	0,15 ($\pm 0,009$)	0,63 ($\pm 0,008$)
Tablettose 70	1,558	230	$5,8 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 2 \cdot 10^{-5}$)	1,30 ($\pm 0,002$)	173 ($\pm 0,5$)	3,0 ($\pm 0,02$)	0,28 ($\pm 0,03$)	0,15 ($\pm 0,008$)	0,51 ($\pm 0,009$)
Tablettose 80	1,555	241	$5,8 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 4 \cdot 10^{-5}$)	1,34 ($\pm 0,008$)	172 ($\pm 1,1$)	2,9 ($\pm 0,02$)	0,27 ($\pm 0,01$)	0,06 ($\pm 0,015$)	0,48 ($\pm 0,01$)
Tablettose 100	1,553	218	$5,9 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 6 \cdot 10^{-5}$)	1,26 ($\pm 0,001$)	171 ($\pm 1,7$)	2,8 ($\pm 0,03$)	0,29 ($\pm 0,03$)	0,19 ($\pm 0,009$)	0,57 ($\pm 0,02$)
Flowiac 100	1,508	195	$8,7 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 2 \cdot 10^{-5}$)	1,06 ($\pm 0,002$)	115 ($\pm 0,2$)	2,7 ($\pm 0,02$)	0,35 ($\pm 0,03$)	0,09 ($\pm 0,002$)	0,50 ($\pm 0,005$)
Cellactose 80	1,498	206	$9,9 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 3 \cdot 10^{-5}$)	0,89 ($\pm 0,001$)	101 ($\pm 0,3$)	4,2 ($\pm 0,04$)	0,38 ($\pm 0,04$)	0,06 ($\pm 0,001$)	0,27 ($\pm 0,004$)
Microcelac 100	1,510	211	$9,4 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 3 \cdot 10^{-5}$)	0,90 ($\pm 0,002$)	106 ($\pm 0,3$)	3,4 ($\pm 0,03$)	0,38 ($\pm 0,04$)	0,11 ($\pm 0,006$)	0,39 ($\pm 0,01$)
Star Lac	1,494	201	$10,1 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 1 \cdot 10^{-5}$)	1,06 ($\pm 0,001$)	99 ($\pm 0,1$)	3,1 ($\pm 0,01$)	0,34 ($\pm 0,02$)	0,11 ($\pm 0,003$)	0,41 ($\pm 0,001$)
Ludipress	1,452	232	$10,3 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 1 \cdot 10^{-5}$)	1 ($\pm 0,002$)	97 ($\pm 0,1$)	3,1 ($\pm 0,02$)	0,34 ($\pm 0,03$)	0,17 ($\pm 0,004$)	0,5 ($\pm 0,01$)
Ludipress LCE	1,453	235	$10,4 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 2 \cdot 10^{-5}$)	1,02 ($\pm 0,001$)	96 ($\pm 0,2$)	2,9 ($\pm 0,02$)	0,34 ($\pm 0,02$)	0,2 ($\pm 0,006$)	0,54 ($\pm 0,006$)

5.3 Calciumphosphate, Mannitol und Stärken

5.3.1 Calciumphosphate

Calciumphosphate sind als fragmentierende Substanzen bekannt (Hou und Carstensen 1985, Al-Angari, Kennerley und Newton 1985). In der vorliegenden Arbeit wird Tricalciumphosphat (Tri-Tab, Rhodia) mit zwei Dicalciumphosphat-Dihydrat-Typen (Di-Tab, Rhodia und Emcompress, Penwest) verglichen. Für Tri-Tab ist ein Schmiermittelzusatz von 0,7 % Magnesiumstearat nötig, den Dicalciumphosphaten wird jeweils 0,5 % Magnesiumstearat zugesetzt. Die Tabelle 5-7 stellt die Korngrößenverteilung und die Dichten der Substanzen gegenüber.

Tab. 5-6 Bruchfestigkeit der Tabletten (n = 10), Korngrößenverteilung (Laserbeugung, n = 5), sowie Arbeitsdichte der Calciumphosphate.

Substanz	Einteilung	Tabletten-Bruchfestigkeit (18 kN Presskraft)	Teilchengrößenverteilung [µm]	Arbeitsdichte in der Matrix [g/cm ³]
Di-Tab	Dicalciumphosphat-Dihydrat	137 N (± 6 N)	d ₁₀ 122 (± 3) d ₅₀ = 216 (± 2) d ₉₀ = 331 (± 1)	1,056 (± 0,001)
Emcompress		141 N (± 3 N)	d ₁₀ = 103 (± 7) d ₅₀ = 201 (± 5) d ₉₀ = 308 (± 5)	1,029 (± 0,001)
Tri-Tab	Tricalciumphosphat	116 N (± 18 N)	d ₁₀ = 149 (± 8) d ₅₀ = 373 (± 3) d ₉₀ = 514 (± 1)	0,895 (± 0,001)

Die Heckel-Plots der Calciumphosphate sind in Abbildung 5-12 dargestellt und zeigen für Tricalciumphosphat die geringste Steigung im linearen Bereich. Die größte Steigung wird für Di-Tab gefunden. Für Di-Tab und Emcompress gehen die Plots erst bei höheren Pressdrücken in eine lineare Form über, was auf eine stärkere Fragmentierungsneigung schließen lässt. Im Gegensatz dazu finden Munoz-Ruiz und Mitarbeiter (1994) ohne Schmiermittelzusatz für Di-Tab die geringste und für

Emcompress die größte Plastizität. Der Zusatz von Schmiermitteln könnte demnach die Kompressionseigenschaften verändern.

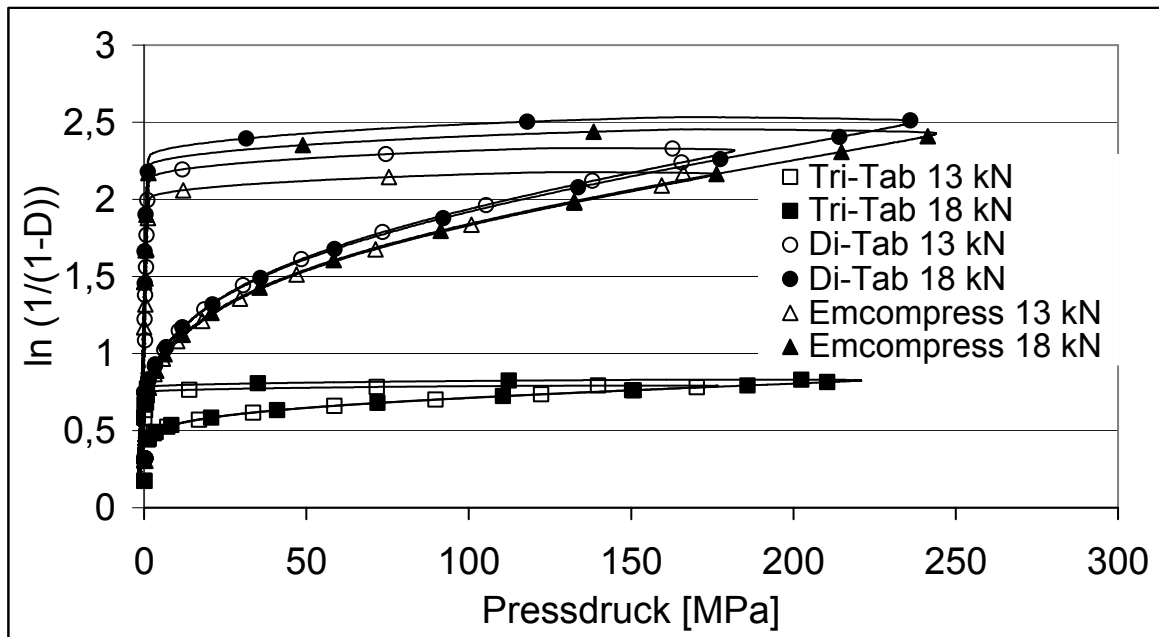


Abb. 5-12 Vergleich der Heckel-Plots der Calciumphosphate bei zwei verschiedenen Presskraftniveaus.

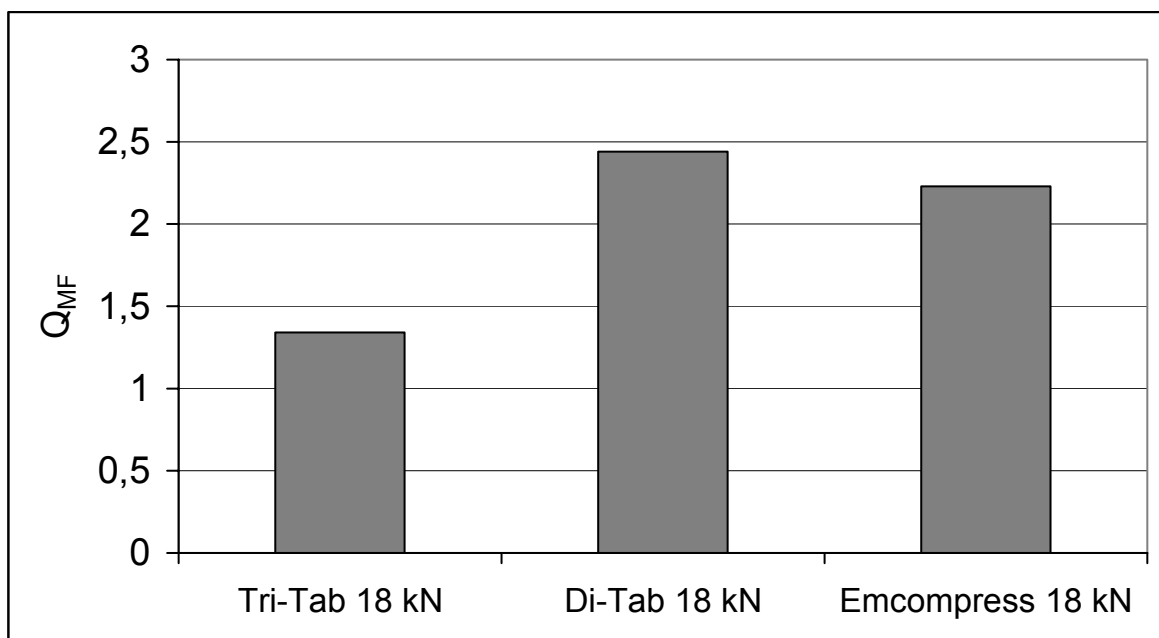


Abb. 5-13 Vergleich der Fragmentierungsneigung der Calciumphosphate.

Untersuchungen der Fragmentierungsneigung mit dem Fragmentierungskoeffizienten Q_{MF} bestätigen die schon aus dem Kurvenverlauf des Heckelplots erwarteten Tendenzen. Wie in Abbildung 5-13 gezeigt, nimmt die Fragmentierungsneigung in

der Reihe Di-Tab > Emcompress > Tri-Tab ab. Substanzen, die sich unter Fragmentierung verformen, erzeugen durch Bruch größerer Teilchen weitere, schmiermittelfreie Bindeflächen mit geringerer Teilchengröße. Dieses Verhalten begünstigt die Ausbildung von Tabletten mit hoher Bruchfestigkeit. Allein schon aus dieser Betrachtung heraus lassen sich für die Substanzen Di-Tab und Emcompress hohe Tablettenfestigkeiten erwarten, die mit 137 bzw. 141 N auch gefunden werden. Die Untersuchung der initialen elastischen Rückdehnung für die Substanzen ergibt vergleichsweise hohe Rückdehnungswerte für Tri-Tab. Wie in Abbildung 5-14 zu sehen ist, vergrößert sich die elastische Rückdehnung bei allen Substanzen mit steigender Presskraft.

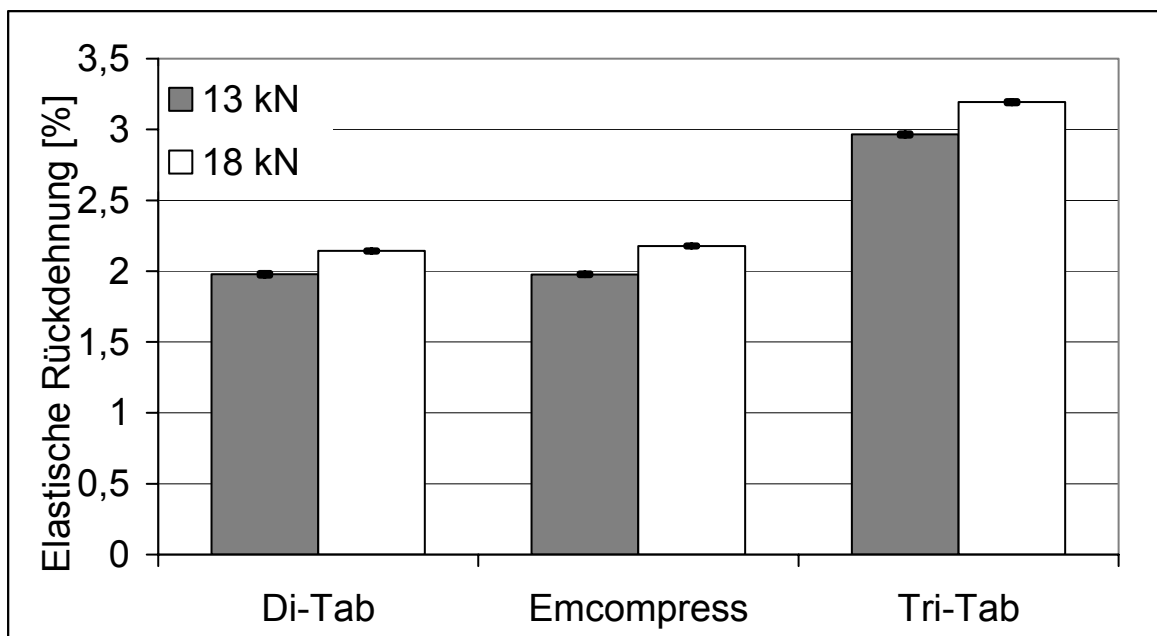


Abb. 5-14 Vergleich der elastischen Rückdehnung der Calciumphosphate bei zwei verschiedenen Presskraftniveaus.

Die höheren Rückdehnungswerte erklären im Fall der spröden Substanz Tri-Tab auch die hohe Deckelneigung. Bereits bei einer Presskraft von 18 kN treten vereinzelt Deckelerscheinungen auf, die Standardabweichung der Bruchfestigkeit ist deutlich höher als bei 13 kN, während sich die Bruchfestigkeit kaum ändert. Di-Tab und Emcompress ergeben bei höheren Presskräften festere Tabletten. Die wichtigsten Messwerte und Kompressionsparameter sind in Tabelle 5-9 zusammengestellt. Daraus ist ersichtlich, dass die Ausstoßkräfte trotz des höheren Schmiermittelzusatz-

zes von 0,7 % bei Tri-Tab - verglichen mit den anderen Calciumphosphaten - am höchsten liegen.

5.3.2 Mannitol

Untersucht werden direkt tablettierbare Mannit-Produkte, die zur Herstellung von Lutsch-, Trink- und Brausetabletten geeignet sind. Alle Substanzen werden mit einem Zusatz von 0,5 % Magnesiumstearat als Schmiermittel verpresst. Da die Schmierwirkung des internen Schmiermittels nicht ausreicht, werden bei der Tablettierung der Substanzen die Matrize und die Stempelköpfe extern mit einer Stearinsäurelösung geschmiert. Die Teilchengrößen, die Bruchfestigkeiten, sowie die Arbeitsdichten der Substanzen sind in Tabelle 5-7 gegenübergestellt. Pearlitol 400 DC (Roquette) zeigt in der Matrize die größte Arbeitsdichte. Diese Substanz besitzt eine sehr enge Teilchengrößenverteilung. Die geringste Arbeitsdichte findet sich für Parateck M 300 (Merck), die Substanz hat die breiteste Teilchengrößenverteilung, auch die mittlere Teilchengröße liegt höher, als bei den anderen Substanzen. Parateck M 200 hat die kleinste mittlere Teilchengröße.

Tab. 5-7 Teilchengrößen, Arbeitsdichten in der Matrize und Tabletten-Bruchfestigkeiten der Mannit-Produkte.

Substanz	Tabletten-Bruchfestigkeit (12 kN Presskraft)	Teilchengrößen-Verteilung [μm]	Arbeitsdichte in der Matrize [g/cm^3]
Parateck M 200	181 N (± 15 N)	$d_{10} = 72$ $d_{50} = 187$ $d_{90} = 443$	0,562 ($\pm 0,003$)
Parateck M 300	134 N (± 11 N)	$d_{10} = 204$ $d_{50} = 447$ $d_{90} = 817$	0,481 ($\pm 0,003$)
Pearlitol 400 DC	88 N (± 9 N)	$d_{10} = 268$ $d_{50} = 407$ $d_{90} = 616$	0,692 ($\pm 0,004$)

Der Vergleich der Heckel-Plots in Abbildung 5-15 zeigt ähnliche Steigungen für Parteck M 200 und für Parteck M 300, wobei sich die Plots im Achsenabschnitt unterscheiden. York und Pilpel (1973) finden unterschiedliche Achsenabschnitte und identische Heckel-Steigungen für unterschiedliche Teilchengrößenfraktionen einer Substanz. Die Mittelwerte aus 10 Messungen ergeben für Parteck M 300 eine größere Heckel-Steigung (siehe Tabelle 5-9), sodass für diese Substanz eine stärkere plastische Verformung zu erwarten ist.

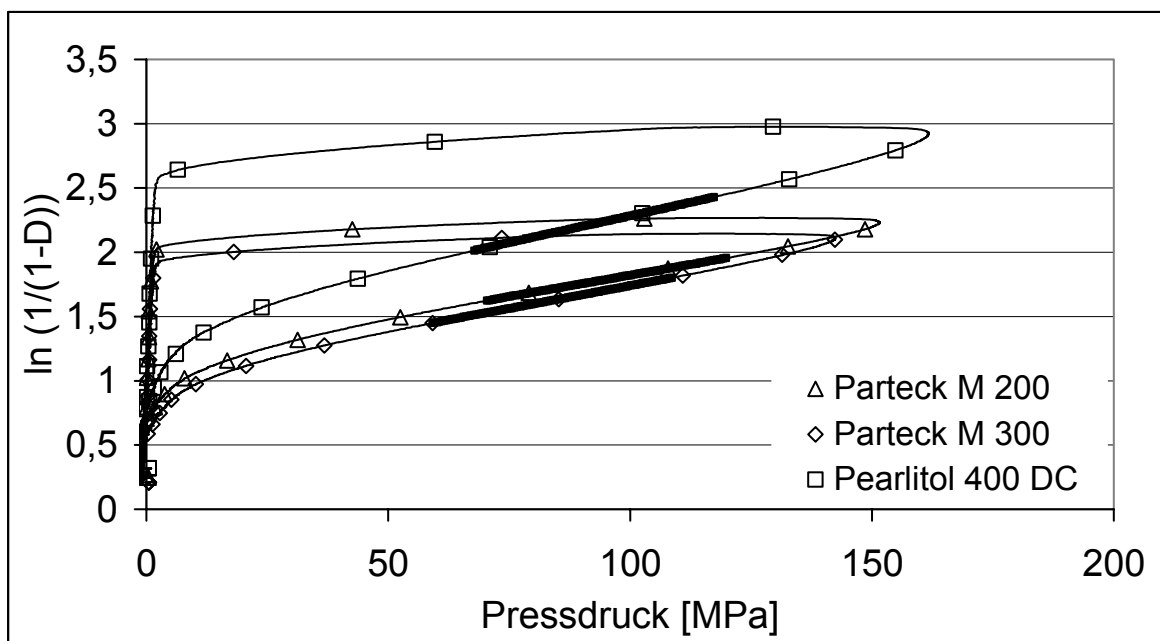


Abb. 5-15 Vergleich der Heckel-Plots der Mannit-Produkte. Der lineare Bereich ist fett markiert.

Durch die größere Steigung im Plot für Parteck M 300 ergibt sich für diese Substanz auch ein niedrigerer Yield Pressure ($140 \text{ MPa} \pm 1 \text{ MPa}$) im Vergleich zu einem Yield Pressure von $151 \text{ MPa} (\pm 1 \text{ MPa})$ für Parteck M 200. Eine Teilchengrößenabhängigkeit des Yield Pressure beschreiben auch Hersey, Rees und Cole (1973) für verschiedene Lactose Siebfraktionen. Die größte Steigung des linearen Bereiches wird für Pearlitol 400 DC ($0,0084 \pm 8,7 \cdot 10^{-5}$) gefunden. Die Untersuchung der initialen elastischen Rückdehnung beim Vergleich der Mannit-Produkte (siehe Tabelle 5-9) ergibt für Pearlitol 400 DC die geringste Rückdehnung, die geringsten Werte für die Kraftrelaxation und auch die geringste Bruchfestigkeit der Tabletten. Die höchste Bruchfestigkeit wird für Parteck M 200 erreicht. Die elasti-

sche Rückdehnung ist bei Parteck M 200 geringer als bei Parteck M 300 bei vergleichbarer Kraftrelaxation. Diese geringere Rückdehnung für kleine Teilchengrößen steht im Widerspruch zu einer Arbeit von Malamataris und Rees (1993), die für kleinere kristalline Teilchen eine höhere elastische Rückdehnung finden. Die Mannit-Produkte liegen jedoch als Agglomerate verschiedener Korngröße und nicht als Einzelkristalle vor. Die elastische Rückdehnung wird im vorliegenden Fall hauptsächlich durch die Breite der Teilchengrößenverteilung beeinflusst und hat ihr Maximum für Parteck M 300, das die breiteste Teilchengrößenverteilung aufweist. Pearlitol 400 DC hat die engste Teilchengrößenverteilung und zeigt auch die geringste initiale elastische Rückdehnung. Der Vergleich der Bruchfestigkeiten ergibt für Parteck M 200 mit der geringeren Teilchengröße die festeren Tabletten, was sich durch eine geringere elastische Rückdehnung des Materials erklären lässt.

5.3.3 Vergleich von teilhydrolysierte Stärke aus *Ensete ventricosum* und Starch 1500

Native Stärken sind normalerweise nicht direkt tablettierbar. Teilhydrolysierte Stärke (Starch 1500) kann dagegen sowohl als Füll- und Bindemittel für die Direkttablettierung als auch als Sprengmittel eingesetzt werden. Sanghvi, Collins und Shukla (1993) sowie Paronen und Juslin (1983) vergleichen teilhydrolysierte Stärke mit anderen Stärkearten. Eine interessante Stärkequelle ist auch die Pflanze *Ensete ventricosum*. Diese Musaceae ist eine stärkehaltige Blattpflanze mit einem Stärkegehalt von 99,2 % im Rhizom bezogen auf das Trockengewicht. Die Isolierung und die Eigenschaften dieser Stärke werden von Gebre-Mariam und Schmidt (1996) untersucht. In der vorliegenden Arbeit wird die isolierte und mit Salzsäure teilhydrolysierte *Ensete*-Stärke verwendet. Um diese teilhydrolysierte *Ensete*-Stärke mit Starch 1500 hinsichtlich der Komprimierbarkeit vergleichen zu können, werden sowohl Starch 1500, als auch *Ensete*-Stärke bei einer relativen Feuchte von 9 % für 72 Stunden über Kaliumhydroxid in der Klimakammer äquilibriert. Beide Stärken werden dadurch zur Untersuchung auf die gleiche Feuchte eingestellt, da unterschiedliche Feuchten einen Einfluss auf die Kompressionsparameter haben (Nokhodchi und Mitarbeiter 1996, Rees und Tsardaka 1994). Zur Untersuchung der Schmiermittelempfindlichkeit werden zusätzlich beide Produkte mit dem Stearin-

säure-Triglycerid Dynasan 118 (Hüls) als Schmiermittel versetzt und für 7 Minuten im Rhönradmischer gemischt. Die Schmiermittelkonzentration beträgt 0,5 %. Die Tabelle 5-8 stellt die Arbeitsdichten in der Matrize und die Bruchfestigkeiten der bei 149-162 MPa hergestellten Tabletten gegenüber. Der Vergleich der Arbeitsdichten zeigt, dass ein Zusatz von Dynasan bei Starch diese verringert, bei Ensete-Stärke jedoch vergrößert. Die Fließeigenschaften von Starch 1500 werden durch Schmiermittelzusatz verschlechtert. Die Heckel-Plots sind in Abbildung 5-16 wiedergegeben. Durch Schmiermittelzusatz wird die Steigung des linearen Bereiches im Heckel-Plot für beide Substanzen vergrößert.

Tab. 5-8 Vergleich von Ensete-Stärke und Starch 1500 mit und ohne Zusatz von Schmiermitteln. Bruchfestigkeit und Arbeitsdichte in der Matrize der Tabletten aus n = 10 (Pressdruck 149-162 MPa).

Substanz	Mischung	Tabletten- Bruchfestigkeit [N]	Arbeitsdichte [g/cm ³]
Starch 1500	kein Schmiermittel	23 (± 3)	0,701 (± 0,003)
	0,5 % Dynasan	17 (± 1)	0,692 (± 0,001)
Ensete- Stärke	kein Schmiermittel	26 (± 1)	0,688 (± 0,002)
	0,5 % Dynasan	< 11 (Gerätegrenze)	0,702 (± 0,004)

Die Heckel-Parameter sind zusammen mit anderen Kompressionsparametern und Messergebnissen in der Übersicht in Tabelle 5-9 zusammengestellt. Die geringste Steigung im Plot hat Ensete-Stärke ohne den Zusatz von Schmiermitteln. Der Zusatz von Dynasan führt zu einem Heckel-Plot, der bei Presskräften über 100 MPa von der Linearität abweicht.

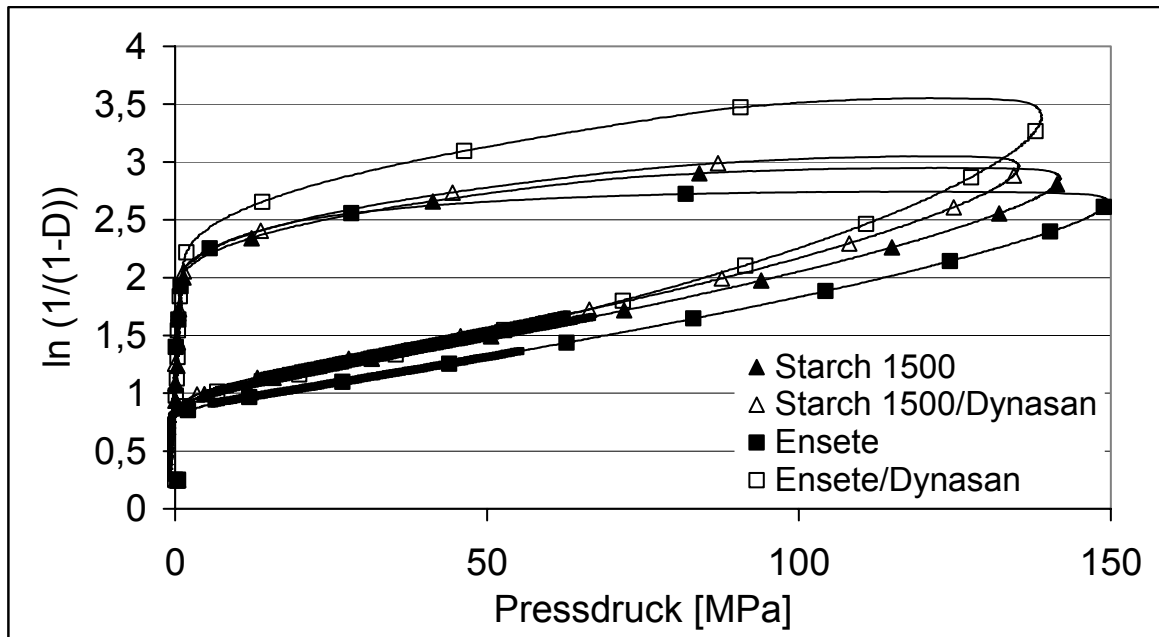


Abb. 5-16 Vergleich der Heckel-Plots von Ensete-Stärke und Starch 1500 unter Schmiermitteleinfluss. Die linearen Bereiche sind fett markiert.

Der gewölbte Plot-Verlauf in der Rückdehnungsphase lässt eine starke elastische Rückdehnung vermuten. Der Zusatz von Dynasan als Schmiermittel führt bei Ensete-Stärke zu einem Anstieg der initialen elastischen Rückdehnung ($6,7\% \pm 0,07\%$ gegenüber $4,8\% \pm 0,21\%$). Bei Starch 1500 wird die initiale elastische Rückdehnung durch Dynasan Zusatz nicht so stark beeinflusst. Die Bruchfestigkeit wird durch Schmiermittelzusatz bei beiden Stoffen reduziert, bei Ensete-Stärke kommen nach Zusatz von Dynasan keine bruchfesten Tabletten mehr zu Stande. Durch Zusatz von Dynasan wird auch die Kraftrelaxation verringert, wobei auch hier die Effekte bei Ensete-Stärke deutlicher ausfallen als bei Starch 1500. Die Ausstoßkraft erlaubt eine Tablettierung von Starch 1500 und Ensete-Stärke auch ohne den Zusatz von Schmiermitteln. Dann besitzen die Ensete-Stärke-Tabletten zwar eine vergleichbare Bruchfestigkeit, jedoch bei einer geringeren initialen elastischen Rückdehnung. Damit stellen sie eine interessante Alternative zu Starch 1500 dar.

Tab. 5-9 Vergleich der Messwerte und Kompressionsparameter aller untersuchter Calciumphosphate, Mannitole und Stärken (n = 10).

Substanz	Dichte [g/cm ³]	Pressdruck [MPa]	Heckel-Steigung	Achsenabschnitt	Yield Pressure [MPa]	Elastische Rückdehnung [%]	Kraft-Relaxation [%]	Restkraft [kN]	Ausstoßkraft [kN]
Karion Instant ¹⁾	1,414	100	$18,8 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 3 \cdot 10^{-4}$)	0,82 ($\pm 0,008$)	53 ($\pm 0,9$)	1,3 ($\pm 0,07$)	1,02 ($\pm 0,05$)	0,12 ($\pm 0,02$)	0,23 ($\pm 0,03$)
ParTeck M 200 ²⁾	1,485	159	$6,6 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 6 \cdot 10^{-5}$)	1,14 ($\pm 0,01$)	151 ($\pm 1,3$)	2,8 ($\pm 0,03$)	0,45 ($\pm 0,04$)	0,20 ($\pm 0,02$)	0,40 ($\pm 0,02$)
ParTeck M 300 ²⁾	1,484	141	$7,1 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 6 \cdot 10^{-5}$)	1,03 ($\pm 0,004$)	140 ($\pm 1,1$)	3,0 ($\pm 0,03$)	0,48 ($\pm 0,05$)	0,15 ($\pm 0,003$)	0,28 ($\pm 0,006$)
Pearlitol 400 DC ²⁾	1,475	164	$8,4 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 9 \cdot 10^{-5}$)	1,45 ($\pm 0,02$)	119 ($\pm 1,2$)	2,3 ($\pm 0,05$)	0,30 ($\pm 0,03$)	0,15 ($\pm 0,006$)	0,38 ($\pm 0,04$)
Di-Tab ¹⁾	2,245	181	$4,4 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 2 \cdot 10^{-5}$)	1,51 ($\pm 0,003$)	228 ($\pm 1,1$)	1,9 ($\pm 0,01$)	0,17 ($\pm 0,01$)	0,18 ($\pm 0,001$)	0,44 ($\pm 0,005$)
Emcompress ¹⁾	2,257	175	$4,1 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 2 \cdot 10^{-5}$)	1,43 ($\pm 0,004$)	241 ($\pm 1,4$)	1,9 ($\pm 0,01$)	0,16 ($\pm 0,01$)	0,19 ($\pm 0,001$)	0,44 ($\pm 0,006$)
Tri-Tab ³⁾	3,267	178	$0,9 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 4 \cdot 10^{-6}$)	0,62 ($\pm 0,001$)	1057 ($\pm 4,5$)	2,9 ($\pm 0,01$)	0,21 ($\pm 0,02$)	0,24 ($\pm 0,006$)	0,57 ($\pm 0,006$)
Starch 1500	1,449	162	$9,5 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 6 \cdot 10^{-5}$)	0,99 ($\pm 0,001$)	105 ($\pm 0,6$)	4,6 ($\pm 0,04$)	0,53 ($\pm 0,07$)	0,59 ($\pm 0,02$)	0,75 ($\pm 0,02$)
Ensete Starch	1,461	149	$9,1 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 1 \cdot 10^{-4}$)	0,86 ($\pm 0,004$)	110 ($\pm 1,4$)	4,8 ($\pm 0,2$)	0,68 ($\pm 0,06$)	0,44 ($\pm 0,06$)	0,56 ($\pm 0,07$)

¹⁾ mit 0,5 % Magnesiumstearat

²⁾ mit 0,5 % Magnesiumstearat und externer Schmierung

³⁾ mit 0,7 % Magnesiumstearat

5.4 Vergleich von elastischer Rückdehnung und Kraftrelaxation

Die inkrementale Wegmessung ermöglicht eine genaue Bestimmung der initialen elastischen Rückdehnung, ER, und der Kraftrelaxation, Rx, einer Tablette. Die Berechnungsformeln sind unter Punkt 7.7.5 angegeben.

Die initiale elastische Rückdehnung der Substanzen wird für alle in Kapitel 5 untersuchten Substanzen verglichen und in Abbildung 5-17 gegenübergestellt. Die Abbildung 5-18 zeigt die Daten zur relativen Kraftrelaxation der Substanzen. Die größte elastische Rückdehnung wird für Ensete Stärke und Starch 1500 gemessen. Das direkt verpressbare Sorbit Karion Instant zeigt die geringste elastische Rückdehnung. Das erklärt auch Beobachtungen, dass bei der Tablettierung die Substanz unter hohen Pressdrücken ein milchiges Aussehen erhält und Kaltfließen zeigt. Für Karion Instant wird eine Kraftrelaxation gemessen, die deutlich über der anderer Substanzen liegt. Dies deutet auf eine gute plastische Verformbarkeit hin. Die Calciumphosphate zeigen eine geringe Kraftrelaxation, was zu ihrem sprödebrüchigen Charakter passt. Alle untersuchten mikrokristallinen Cellulosen unterscheiden sich nicht deutlich hinsichtlich ihrer Kraftrelaxation, wobei alle eine höhere Relaxation zeigen als die Lactosen. Von diesen zeigt das Kombinationsprodukt Pharmatose DCL 40 die höchste Kraftrelaxation. Dieses Ergebnis korreliert gut mit der gefundenen hohen Bruchfestigkeit der Tabletten und mit der großen Heckel-Steigung, die auf eine plastische Verformbarkeit schließen lässt. Die cellulosehaltigen Lactose-Kombinationsprodukte Cellactose 80 und Microcelac 100 zeigen die gleichen Relaxationswerte, die höher liegen als die α -Lactose-Monohydrat-Substanzen. Bei der elastischen Rückdehnung zeigen die α -Lactose-Monohydrat-Substanzen eine höhere Rückdehnung als die kombinierten Lactose-Produkte. Die Mannit-Produkte Parteck 200 und Parteck 300 zeigen vergleichbare Kraftrelaxationen, wobei die elastische Rückdehnung bei Parteck 300 mit der größeren mittleren Korngröße stärker ist. Pearlitol 400 DC zeigt eine deutlich niedrigere elastische Rückdehnung. Betrachtet man die relative Kraftrelaxation im Vergleich zur Heckel-Steigung, so lässt sich nur tendenziell feststellen, dass Substanzen, die eine große Heckel-Steigung aufweisen auch oft eine höhere Kraftrelaxation zeigen und umgekehrt. Um das Kompressions-

verhalten eines Stoffes gut beschreiben zu können, müssen daher immer alle Parameter ausgewertet werden. Generell lassen sich die untersuchten Substanzen hinsichtlich ihrer elastischen Rückdehnung gruppieren. So weisen die Stärken die größte Rückdehnung auf, gefolgt von den Cellulosen. Innerhalb der Celluloseprodukte reduziert sich die elastische Rückdehnung für Substanzen, die eine kleinere Teilchengröße aufweisen. Vivapur 200 besitzt einen hohen Feinanteil und zeigt somit eine ähnliche Rückdehnung wie Vivapur 101. Die Produktfeuchte beeinflusst innerhalb der Cellulosen die elastische Rückdehnung zusätzlich. Das trockenere Produkt Emcocel XLM 90 zeigt eine deutlich höhere elastische Rückdehnung als Emcocel 90 M. Als Gruppe mit der nächst niedrigeren elastischen Rückdehnung können die Lactose-Kombinationsprodukte angesehen werden. Hier fällt nur Cellactose 80 aus der Reihe, das aus Pulvercellulose hergestellt ist und eine höhere elastische Rückdehnung aufweist. Die sprühgetrockneten Lactosen zeigen eine höhere elastische Rückdehnung als die agglomerierten α -Lactose-Monohydrat-Produkte. Die walzengetrockneten Lactosen weisen eine noch geringere elastische Rückdehnung auf. Bei den Calciumphosphaten ist Tricalciumphosphat hinsichtlich der Rückdehnung mit den α -Lactose-Monohydrat-Produkten vergleichbar. Die Dicalciumphosphate zeigen eine sehr geringe elastische Rückdehnung. Die Substanz mit der geringsten elastischen Rückdehnung ist Karion Instant. Nicht exakt einzuordnen in dieser Reihe sind die Sorbitol-Produkte. Hier spielen unterschiedliche Herstellungsverfahren und Teilchengrößen eine Rolle. Auch bei der mikrokristallinen Cellulose Vivapur 301 ist die elastische Rückdehnung durch den Herstellereinfluss nicht mit den anderen Vivapur-Produkten vergleichbar.

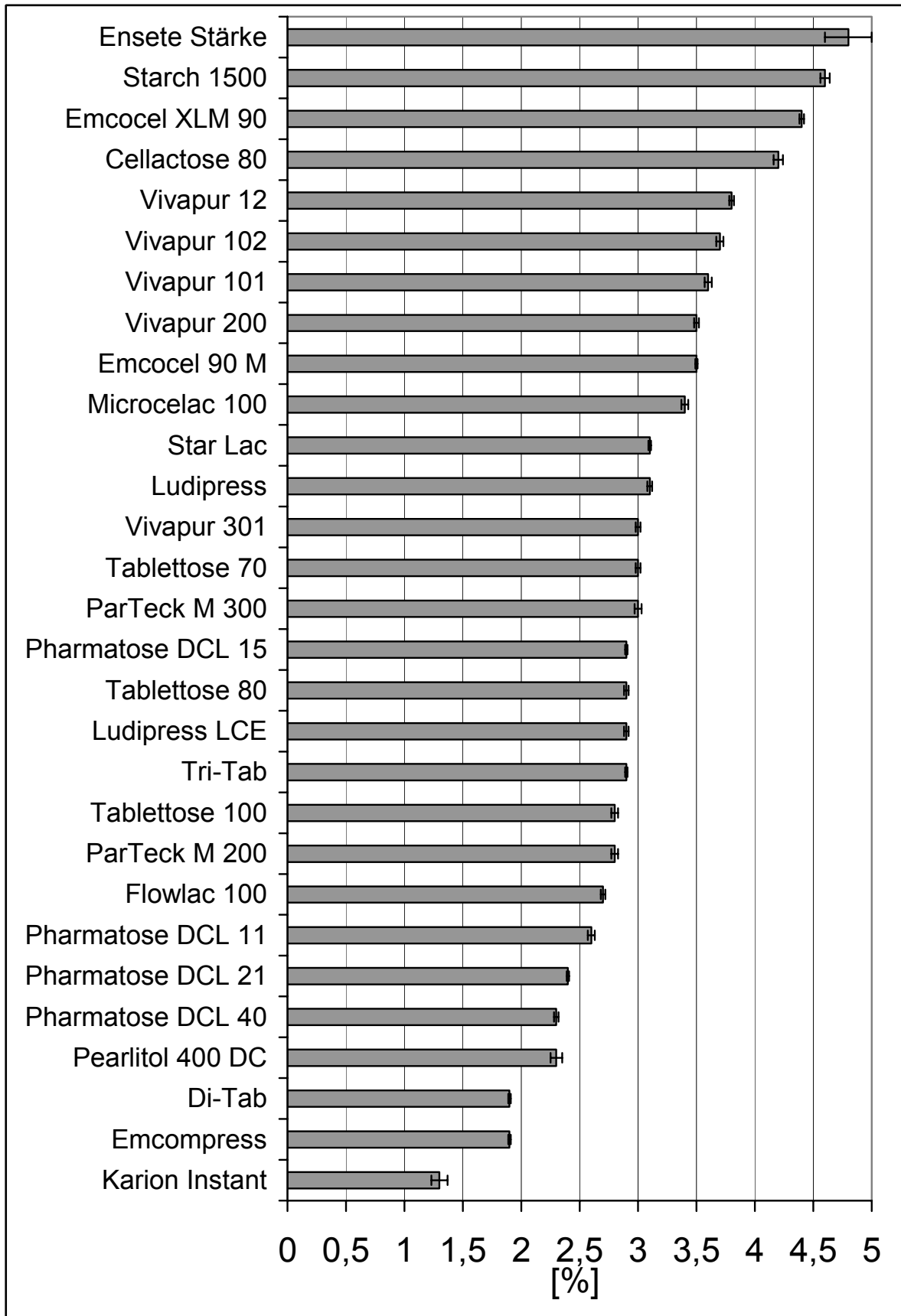


Abb. 5-17 Übersicht über die relative elastische Rückdehnung ausgewählter pharmazeutischer Hilfsstoffe. Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung des Mittelwerts aus 10 Messungen an.

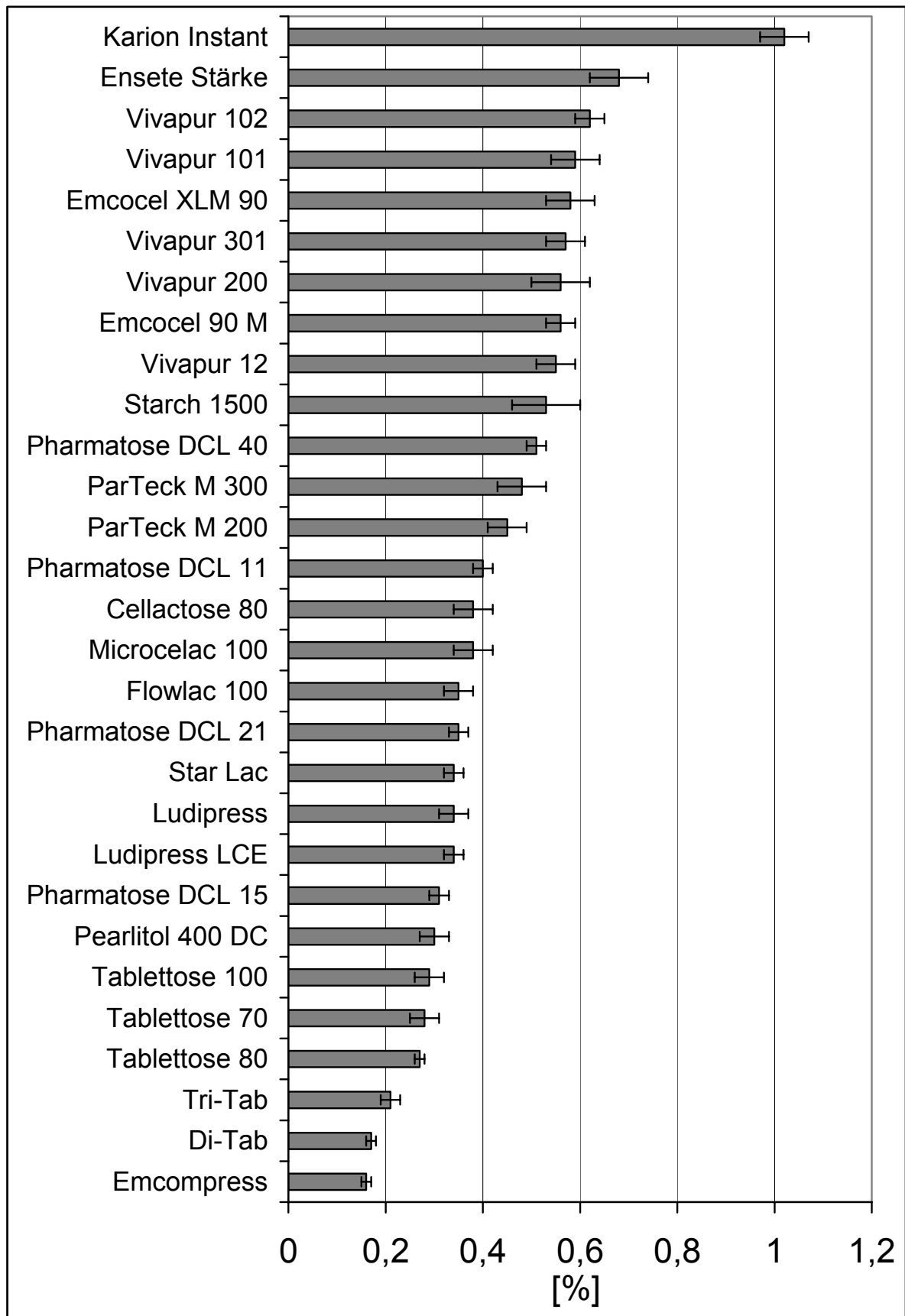


Abb. 5-18 Übersicht über die relative Kraftrelaxation ausgewählter pharmazeutischer Hilfsstoffe. Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung des Mittelwerts aus 10 Messungen an.

5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die inkrementale Wegmesstechnik gestattet präzise Untersuchungen der Kompressionsparameter wie Heckel-Steigung, Yield Pressure, initiale elastische Rückdehnung und Kraftrelaxation. Somit lassen sich die untersuchten Hilfsstoffe hinsichtlich ihrer Plastizität oder Elastizität einordnen. Innerhalb der mikrokristallinen Cellulosen konnte eine Teilchengrößenabhängigkeit der Heckel Steigung, des Yield Pressure sowie der initialen elastischen Rückdehnung und der Kraftrelaxation gezeigt werden. Die mikrokristalline Cellulose Emcocel XLM 90 mit einem geringeren Wassergehalt als Emcocel 90 M zeigt eine geringere Heckel-Steigung und eine höhere elastische Rückdehnung als die Vergleichssubstanz. Dieser Versuch beweist, dass sich neben Unterschieden bei der Teilchengrößenverteilung von Substanzen auch Unterschiede bei der Produktfeuchte durch Analyse der Kompressionsparameter erkennen lassen. Bei den Lactosen werden für alle Lactose-Kombinationsprodukte größere Heckel-Steigungen gemessen als für die Monosubstanzen. Jedoch ist bei diesen Kombinationsprodukten die elastische Rückdehnung erhöht. Bei den Monosubstanzen lassen sich Unterschiede im Lactose-Typ feststellen. So wird bei den Tablettosen die geringste Steigung und für die sprühgetrockneten Lactosen die größte Steigung im Heckel-Plot gemessen. Diese Ergebnisse spiegeln sich wider in größeren Relaxationswerten bei sprühgetrockneten Lactosen und geringeren Werten für die elastische Rückdehnung. Bei der Untersuchung der Fragmentierungsneigung mithilfe des Fragmentierungskoeffizienten Q_{MF} wird für die sprühgetrocknete Lactose Pharmatose DCL 11 die geringste und für agglomeriertes α -Lactose Monohydrat die größte Fragmentierungsneigung gefunden was wiederum die Plastifizierung durch die Anwesenheit amorpher Lactose-Anteile beweist. Bei der Untersuchung von Calciumphosphaten ergeben sich im Vergleich zu den Dicalciumphosphaten bei Tri-Tab höhere Messwerte für die elastische Rückdehnung und eine geringe Heckel-Steigung. Damit lässt sich die höhere Deckelneigung von Tri-Tab erklären. Bei Vergleichen zweier teilhydrolysierter Stärke-Typen zeigt sich Stärke aus Ensete ventricosum als mit Starch 1500 vergleichbar, solange kein Schmiermittel zugesetzt wird.

Die Messung der elastischen Rückdehnung und der Kraftrelaxation erweist sich als zusätzlicher Vorteil bei der umfassenden Untersuchung von pharmazeutischen Hilfsstoffen. Die genaue und hochauflösende Messwerterfassung führt zu reproduzierbaren und aussagekräftigen Messergebnissen.

Kapitel 6

Einfluss von Magnesiumstearat auf Kompressionseigenschaften

In diesem Kapitel wird der Einfluss des Schmiermittels Magnesiumstearat auf das Kompressionsverhalten der Substanzen untersucht. Dabei werden direktverpressbares Sorbit (Karion Instant), teilhydrolysierte Stärke (Starch 1500), mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102), agglomerierte Lactose (Tablettose 80) und Tricalciumphosphat (Tri-Tab) verwendet. Karion Instant, Avicel PH 102 und Starch 1500 zeigen bei der Tablettierung ein plastisches Fließverhalten, während sich Tablettose 80 und Tri-Tab unter Fragmentierung verformen. In Tabelle 6-2a und Tabelle 6-2b sind die Ergebnisse der Kompressionsuntersuchungen für alle Substanzen in der Übersicht angegeben. Bei allen Substanzen werden Mischungen mit einem Zusatz von 0,5 % bis 2 % Magnesiumstearat untersucht.

Schmiermittelzusatz erhöht die Heckel-Steigung bei Starch 1500, Avicel PH 102 sowie in geringerem Maße bei Karion Instant. Dabei ist der Unterschied zwischen den Heckel-Steigungen von Starch 1500 und Avicel PH 102 besonders deutlich bei Schmiermittelkonzentrationen zwischen 0 und 1 Prozent. Ab einer Magnesiumstearat-Konzentration von 1 % erhöht sich die Heckel-Steigung nur noch gering. Die Heckel-Steigungen der fragmentierenden Substanzen Tablettose 80 und Tri-Tab werden von den verschiedenen Schmiermittelkonzentrationen nicht beeinflusst. Der Yield Pressure sinkt mit steigender Magnesiumstearat-Konzentration ab. Daraus lässt sich ein geringerer Widerstand gegen die plastische Verformung ableiten. Der Heckel-Achsenabschnitt steigt bei Starch 1500 deutlich, bei Karion Instant nur in geringem Maße an, wenn mehr Schmiermittel zugesetzt wird. Bei den anderen Substanzen bleibt der Achsenabschnitt konstant. Der R-Wert steigt durch Schmiermittelzusatz an, Magnesiumstearat verringert also Reibungsverluste beim Tablettieren. Dieser Effekt ist bei Starch 1500 ausgeprägt. Die Arbeitsdichten der Substanzen bei unterschiedlicher Schmiermittelkonzentration werden in Tabelle 6-1 dargestellt. Die

Arbeitsdichten werden bei Karion Instant geringer, während sie für Avicel PH 102, und Starch 1500 mit steigender Schmiermittelkonzentration ansteigen. Bei Tri-Tab und Tablettose 80 zeigt Magnesiumstearat keinen Einfluss auf die Arbeitsdichte. Der Anstieg des R-Wertes bei geringer Arbeitsdichte (Karion Instant) steht im Gegensatz zu Untersuchungen von Vromans, Bolhuis und Lerk (1988), die für eine niedrigere Schüttdichte eine stärkere Teilchen-Neuanordnung und stärkere Teilchenbewegung bei der Kompression postulieren und daraus eine größere interpartikuläre Reibung ableiten.

Tab. 6-1 Abhängigkeit der Arbeitsdichten von der Schmiermittelkonzentration bei Karion Instant, Tablettose 80, Starch 1500, Avicel PH 102 und Tri-Tab.

Substanz	Schmiermittelkonzentration [%]	Arbeitsdichte [g/cm ³]
Karion Instant	0,5	0,531 (± 0,002)
	1	0,529 (± 0,002)
	1,5	0,525 (± 0,001)
	2	0,524 (± 0,001)
Tablettose 80	0,5	0,721 (± 0,002)
	1	0,716 (± 0,001)
	1,5	0,715 (± 0,002)
	2	0,719 (± 0,004)
Starch 1500	0	0,686 (± 0,001)
	1	0,797 (± 0,001)
	2	0,804 (± 0,001)
Avicel PH 102	0	0,347 (± 0,0004)
	1	0,400 (± 0,001)
	2	0,428 (± 0,001)
Tri-Tab	0,7	0,895 (± 0,001)
	1	0,901 (± 0,001)
	2	0,905 (± 0,001)

Die Bruchfestigkeit sinkt für Karion Instant, Starch 1500 und Avicel PH 102 bei Magnesiumstearatzusatz erwartungsgemäß ab (Hanssen, Führer und Schäfer 1970), ändert sich aber bei den fragmentierenden Substanzen Tri-Tab und Tablettose 80 nicht. Diese Ergebnisse werden von Vromans, Bolhuis und Lerk (1988) bestätigt,

die für fragmentierende Substanzen eine Unabhängigkeit der Bruchfestigkeit bei unterschiedlichen Schmiermittel-Konzentrationen voraussagen. Sie erklären dies mit dem Entstehen neuer, schmiermittelfreier Flächen durch Fragmentierung, die für eine gleichbleibende Bindekraft innerhalb der Tablette sorgen. Der Schmiermittelfilm, der sich nach dem Mischungsvorgang um die einzelnen Teilchen gelegt hat, wird durch Fragmentierung aufgebrochen und zerstört. Karion Instant zeigt im Vergleich zu anderen untersuchten Substanzen eine sehr geringe elastische Rückdehnung, jedoch eine hohe Kraftrelaxation. Die elastische Rückdehnung wird durch Zusatz von Magnesiumstearat leicht erhöht. Die Kraftrelaxation nimmt bei steigender Magnesiumstearat-Konzentration leicht ab. Bei Starch 1500 zeigt sich bei Zusatz von 0,5 % Magnesiumstearat ein deutlicher Anstieg der elastischen Rückdehnung. Die Bindekräfte in der Tablette lassen stark nach, sodass bei einer Schmiermittelkonzentration von 2 % keine festen Tabletten mehr erhalten werden. Die relative Kraftrelaxation wird nur bei den Substanzen Starch 1500 und Avicel PH 102 deutlich verringert. Dies geht bei beiden Substanzen mit einem sprunghaften Anstieg des R-Wertes einher. Die R-Werte der anderen Substanzen verändern sich nicht in diesem Maße. Als Erklärung für dieses Verhalten kann eine Reduzierung der interpartikulären Reibungskräfte angenommen werden. Die Teilchen gleiten durch das Schmiermittel leichter aneinander ab und lassen sich besser und vor allem schneller verformen. Durch die geringere interpartikuläre Teilchenreibung erhöht sich mit dem R-Wert die Kraftübertragung vom Oberstempel auf den Unterstempel. Zusätzlich wird eine geringere Kraftrelaxation gemessen, da die Verformung bereits mit Pressdruckanstieg vonstatten geht und das Material sich zum Zeitpunkt der Relaxationsmessung nicht mehr so stark verformt. Die elastische Rückdehnung steigt bei diesen Substanzen an, da die Bindekräfte mit steigender Schmiermittel-Konzentration reduziert sind und damit eine stärkere initiale elastische Rückdehnung messbar wird. Mit der Reduktion der Kraftrelaxation geht bei Starch 1500 und Avicel PH 102 auch eine deutliche Reduktion der Restkraft am Unterstempel einher, die Ausstoßkräfte sind ebenfalls verringert. Mit der vorgestellten Messwerterfassung und Presseninstrumentierung kann also eine

umfassende Aussage zur Wirkung von Schmiermitteln auf das Verhalten von Substanzen bei der Tablettierung gemacht werden.

Tab. 6-2a Messwerte und Kompressionsparameter bei verschiedenen Magnesiumstearat-Konzentrationen für Sorbit (Karion Instant) und α -Lactose Monohydrat (Tablettose 80).

Substanz	Schmiermittel [%]	Pressdruck [MPa]	Heckel-Steigung * 10 ⁻³	Achsenabschnitt	Yield Pressure [MPa]	Rückdehnung [%]	Relaxation [%]	Restkraft [kN]	Ausstoßkraft [kN]	Bruchfestigkeit [N]	R-Wert
Karion Instant	0,5	100	18,8 (± 0,3)	0,82 (± 0,008)	53,1 (± 0,9)	1,34 (± 0,07)	1,02 (± 0,05)	0,12 (± 0,02)	0,23 (± 0,03)	299 (± 12)	0,81 (± 0,02)
	1	97	19,9 (± 0,1)	0,82 (± 0,004)	50,3 (± 0,3)	1,49 (± 0,03)	0,96 (± 0,07)	0,08 (± 0,006)	0,16 (± 0,01)	290 (± 9)	0,87 (± 0,006)
	1,5	89	20,2 (± 0,08)	0,82 (± 0,002)	49,5 (± 0,2)	1,44 (± 0,02)	1,01 (± 0,1)	0,08 (± 0,006)	0,20 (± 0,007)	245 (± 11)	0,87 (± 0,003)
	2	101	20,8 (± 0,08)	0,84 (± 0,003)	48,1 (± 0,2)	1,65 (± 0,02)	0,84 (± 0,08)	0,04 (± 0,003)	0,13 (± 0,003)	253 (± 8)	0,90 (± 0,002)
	0,5	241	5,79 (± 0,04)	1,33 (± 0,008)	173 (± 1,1)	2,93 (± 0,02)	0,27 (± 0,01)	0,06 (± 0,02)	0,48 (± 0,01)	105 (± 3)	0,90 (± 0,002)
	1	233	5,93 (± 0,02)	1,35 (± 0,003)	168 (± 0,7)	2,98 (± 0,03)	0,27 (± 0,02)	0,11 (± 0,01)	0,58 (± 0,02)	110 (± 3)	0,92 (± 0,001)
Tablettose 80	1,5	243	5,83 (± 0,05)	1,38 (± 0,006)	171 (± 1,4)	3,04 (± 0,02)	0,25 (± 0,03)	0,14 (± 0,002)	0,67 (± 0,01)	81 (± 3)	0,92 (± 0,002)
	2	227	5,90 (± 0,04)	1,39 (± 0,004)	169 (± 1,1)	2,99 (± 0,04)	0,22 (± 0,02)	0,13 (± 0,006)	0,63 (± 0,02)	81 (± 4)	0,92 (± 0,002)

Tab. 6-2b Messwerte und Kompressionsparameter bei verschiedenen Magnesiumstearat-Konzentrationen für teilhydrolysierte Stärke (Starch 1500), mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102) und Tricalciumphosphat (Tri-Tab).

Substanz	Schmiermittel [%]	Pressdruck [MPa]	Heckel-Steigung * 10 ⁻³	Achsenabschnitt	Yield Pressure [MPa]	Rückdehnung [%]	Relaxation [%]	Restkraft [kN]	Ausstoßkraft [kN]	Bruchfestigkeit [N]	R-Wert
Starch 1500	0	130	10,75 (± 0,09)	0,88 (± 0,006)	93 (± 0,8)	3,39 (± 0,07)	0,67 (± 0,06)	0,48 (± 0,002)	0,63 (± 0,007)	54 (± 2)	0,47 (± 0,001)
	1	133	13,38 (± 0,06)	1,11 (± 0,001)	75 (± 0,2)	5,39 (± 0,03)	0,44 (± 0,03)	0,05 (± 0,002)	0,13 (± 0,001)	11 (± 1)	0,88 (± 0,002)
	2	127	13,83 (± 0,06)	1,15 (± 0,003)	72 (± 0,3)	5,35 (± 0,08)	0,41 (± 0,03)	0,15 (± 0,04)	0,23 (± 0,04)	< 11 (Grenze)	0,9 (± 0,005)
Avicel PH 102	0	168	13,2 (± 0,05)	0,71 (± 0,003)	76 (± 0,3)	2,96 (± 0,03)	0,49 (± 0,04)	0,25 (± 0,003)	0,62 (± 0,02)	≥ 311 (Grenze)	0,69 (± 0,001)
	1	171	16,3 (± 0,06)	0,69 (± 0,004)	61 (± 0,2)	4,15 (± 0,02)	0,27 (± 0,05)	0,07 (± 0,005)	0,16 (± 0,006)	297 (± 6)	0,94 (± 0,001)
	2	180	16,6 (± 0,07)	0,71 (± 0,005)	60 (± 0,2)	4,31 (± 0,03)	0,19 (± 0,02)	0,04 (± 0,003)	0,14 (± 0,003)	229 (± 4)	0,93 (± 0,001)
Tri-Tab	0,7	178	0,95 (± 0,004)	0,62 (± 0,001)	1057 (± 5)	3,19 (± 0,01)	0,28 (± 0,03)	0,24 (± 0,01)	0,57 (± 0,006)	99 (± 4)	0,88 (± 0,001)
	1	179	0,96 (± 0,006)	0,62 (± 0,001)	1040 (± 6)	3,07 (± 0,02)	0,22 (± 0,03)	0,19 (± 0,02)	0,61 (± 0,015)	98 (± 9)	0,90 (± 0,002)
	2	176	0,96 (± 0,006)	0,62 (± 0,001)	1041 (± 6)	3,10 (± 0,02)	0,23 (± 0,03)	0,17 (± 0,003)	0,58 (± 0,005)	101 (± 3)	0,92 (± 0,001)

Kapitel 7

Experimenteller Teil

7.1 Materialien

Tab. 7-1 **Verwendete Materialien**

Substanz	Chargenbezeichnung	Hersteller/Lieferant
Cellactose 80	L0114A4901	Meggle GmbH
Di-Tab	RP11	Rhodia GmbH
Emcocel XLM 90	X9F9022	Penwest Co., Inc.
Emcocel 90 M	9S0173	Penwest Co., Inc.
Emcompress	X20LX	Penwest Co., Inc.
Ensete Starch	Eigenherstellung	Universität Tübingen
Flowlac 100	L0112A4921	Meggle GmbH
Karion Instant	M101940006	Merck KGaA
Ludipress	51-1241	BASF AG
Ludipress LCE	43-1245	BASF AG
Magnesiumstearat	01040703	Bärlocher GmbH
Microcelac 100	L0017A4931	Meggle GmbH
Par Teck M 200	FF010119	Merck KGaA
Par Teck M 300	FF010693	Merck KGaA
Pearlitol 400 DC	E815H	Roquette GmbH
Pharmatose DCL 11	10115846	DMV
Pharmatose DCL 15	10155846	DMV
Pharmatose DCL 21	10215846	DMV
Pharmatose DCL 40	10405846	DMV
Starch 1500	IN502653	Colorcon Ltd
StarLac	L0126A9165	Meggle GmbH
Stearinsäure	82430109	Caelo GmbH
Tablettose 70	L0051A4033	Meggle GmbH
Tablettose 80	L0117A4003	Meggle GmbH
Tablettose 100	L0027A9161	Meggle GmbH

Tab. 7-1 (Forts.) Verwendete Materialien

Substanz	Chargenbezeichnung	Hersteller/Lieferant
Tri-Tab	4064	Rhodia GmbH
Vivapur 12	5601210932	Rettenmaier GmbH
Vivapur 101	5610110714	Rettenmaier GmbH
Vivapur 102	5610211728	Rettenmaier GmbH
Vivapur 200	5620010313	Rettenmaier GmbH
Vivapur 301	5630100212	Rettenmaier GmbH

7.2 Tablettenpresse und Messwerterfassung

7.2.1 Die Exzenterpresse

Für alle Tablettierversuche wird eine Exzentertablettenpresse, Korsch EK II (Korsch Pressen) Baujahr 1988, verwendet. Die Presse besitzt einen Antrieb mit konischer Riemenscheibe und lässt sich auf Hubgeschwindigkeiten zwischen 10 und 50 Hüben pro Minute einstellen. Die Geschwindigkeit wird an einem Handrad an der Rückseite der Presse eingestellt, wobei der Motor angehoben oder abgesenkt wird und sich dabei die Position des Riemens an der Riemenscheibe ändert. Um eine eingestellte Geschwindigkeit zu einem späteren Zeitpunkt wieder anwählen zu können, wurde an der Motorführungsschiene eine Skala angebracht, an deren Teilstrichen sich die Motorhöhe ablesen lässt. Die Presse ist in allen Versuchen mit biplanen, runden Stempeln (Ritter) mit einem Stempeldurchmesser von 10 mm bestückt. Der Oberkolben ist mit vier Dehnungsmessstreifen (DMS) Typ 6/120 LY 11, (Hottinger Baldwin Messtechnik, HBM) zur Messung der Oberstempelpresskraft instrumentiert. Die Dehnungsmessstreifen sind zu einer Wheatstoneschen Vollbrücke verschaltet, wobei zwei DMS die Stauchung des Oberkolbens als Normalspannung messen und mit ihrem Messgitter in Längsrichtung appliziert sind, während die anderen beiden DMS in Querrichtung fixiert sind. Sie dienen der Erfassung der Querdehnung und der Temperaturkompensation der Messungen (Hoffmann, 1987a). Am Unterstempel ist die EK II mit einer piezoelektrischen Messunterlagscheibe Typ 9041, (Kistler) instrumentiert, mit der auch relativ schnelle Kraftsignale sicher erfasst werden können. Die Piezounterlagscheibe ist für

eine Maximallast von 90 kN ausgelegt. Da sie in der Presse jedoch unter Vorspannung montiert ist, reduziert sich die maximal zulässige Unterstempelkraft auf 75 kN. Herzog (1991) gibt eine ausführliche Beschreibung der Presseninstrumentierung zur Erfassung der Kräfte. Die Tablettenpresse ist zur Erkennung der Ausstoßereignisse mit einem Nockenschalter an der Antriebsachse ausgestattet. Dieser Schalter wird geschlossen, sobald sich der Unterstempel aus seiner Ruhelage entfernt um eine gepresste Tablette auszustoßen. Zur Messung des Oberstempelweges wird am Rundhals des Oberstempelkopfes ein Messingkragen aufgeschoben und fixiert, der über einen verwindungssteifen Ausleger die Oberstempelbewegungen auf zwei Wegsensoren überträgt. Als induktiver Weggeber wird ein Weggeber W 10T K (Hottinger Baldwin Messtechnik, HBM) mit federgeführtem Tastkopf verwendet. Die Messspulen sind zu einer Halbbrücke verschaltet. Der induktive Weggeber ist über eine Aluminiumhalterung fest mit dem Maschinenrahmen verbunden. Der Sensor besitzt einen Nennweg von ± 10 mm und ein Nennausgangssignal von ± 80 mV/V. Die Linearitätsabweichungen im genutzten Messbereich werden im mitgelieferten Kalibrierprotokoll mit 0,13 % angegeben, was einem Wegfehler von ± 13 μm entspricht. Als inkrementaler Weggeber wird der Wegtaster MT 2571 (Heidenhain) verwendet, der ebenfalls mit Hilfe einer Aluminiumhalterung am Pressenrahmen befestigt ist. Der inkrementale Weggeber wurde werksseitig gegen ein Laserinterferometer kalibriert und besitzt eine Genauigkeit von 0,2 μm . Im Kalibrierprotokoll wird eine maximale Positionsabweichung von 0,05 μm über den gesamten Messbereich von 25 mm bescheinigt. Der Weggeber stellt an seinem Ausgang ein digitales Impulssignal zur Verfügung, das der TTL-Pegelnorm entspricht. Intern führt die Elektronik des Weggebers eine 5fach-Interpolation der Messimpulse durch, sodass 2500 Impulse am Weggeberausgang einem Weg von 1 mm entsprechen. Die Auflösung des Weggebers beträgt somit 0,4 μm . Zur Messung der Maschinenstauchung wird an der Rückseite der Tablettenpresse ein zusätzlicher inkrementaler Weggeber des Typs MT 25 montiert. Dieses Vorgängermodell des MT 2571 wurde von der Firma Heidenhain für die Dauer der Versuche zur Verfügung gestellt und besitzt eine Auflösung von 0,5 μm , sowie eine Systemgenauigkeit von 0,5 μm . Beide inkrementalen Weggeber sind mit einer Feder ausgestattet, die den Messstift nach der Betätigung in die Ausgangsstellung zurückstellt. Die Mess-

geschwindigkeit darf für beide inkrementalen Weggeber nicht mehr als 0,2 m/s betragen. Die Geschwindigkeiten in den Kompressionsexperimenten liegen jedoch unter dieser Grenze. Zur Übertragung der Maschinenstauchung auf den MT 25 wird am Unterstempelhalter ein Kragen aus Messing befestigt, an dem ein Tastplättchen aus gehärtetem Stahl fixiert ist. Dieses Stahlwerkstück tastet den MT 25 - außer während des Ausstoßvorgangs - ständig an und überträgt stauchungsbedingte Wegänderungen in der Kompressionsphase auf den Sensor. Die Anordnung der beiden Wegsensoren MT 2571 und W 10 TK an der Frontseite der Tablettenpresse wird in Abbildung 7-1 gezeigt.

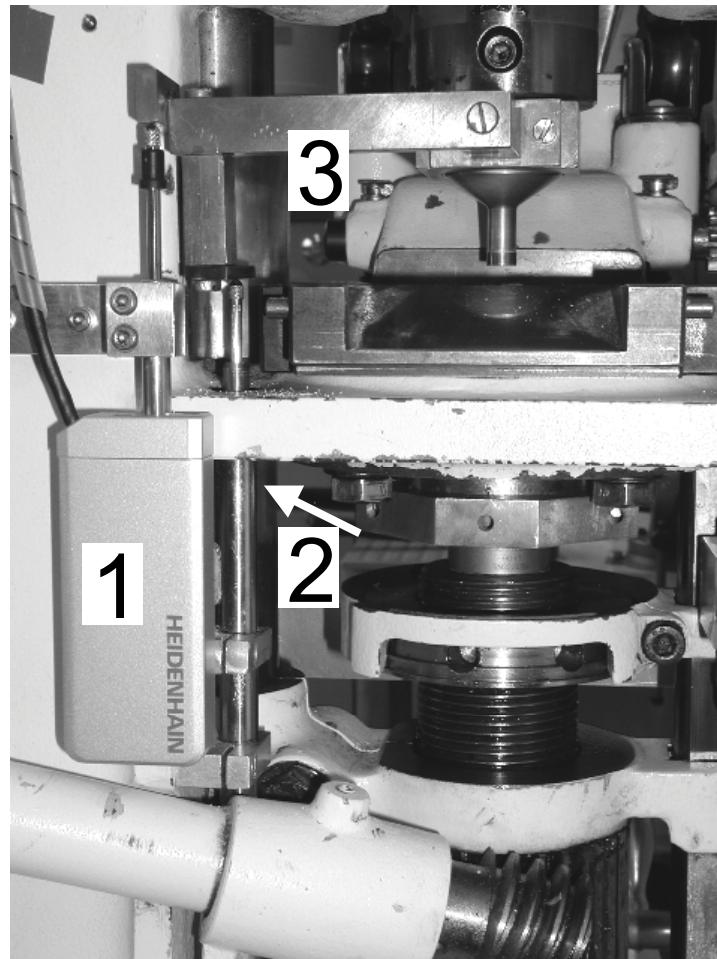


Abb. 7-1 Montage des inkrementalen (1) und des induktiven (2) Weggebers sowie des Wegübertragungswerkstückes (3) am Oberstempel.

7.2.2 Die Messwerterfassung

Die Erfassung der Messwerte erfolgt mit dem MGC Plus Messverstärkersystem (Hottinger Baldwin Messtechnik, HBM), das mit Einschubmessverstärkern individuell bestückt werden kann. Das MGC Plus Grundgerät verfügt über eine Mikroprozessoreinheit CP 32 B sowie über die digitale Anzeige- und Bedieneinheit AB 22 A. Es lässt sich über einen Computer konfigurieren und steuern. Um eine hohe Datenübertragungsgeschwindigkeit zu erreichen wird es mit einer PCMCIA-Netzwerkkarte Typ 3Com Megahertz, Modell 3CCE589EC (3Com) ausgestattet und über ein RJ 45 Netzwerkkabel mit einem Computer direkt verbunden. Der Computer verfügt über einen 700 MHz Prozessor, sowie über 128 MB Arbeitsspeicher und eine Festplatte mit 20 GB Kapazität. Als Betriebssystem wird Windows 2000 SP 2 (Microsoft) verwendet. Ebenfalls ist das Officepaket Office 2000 SP1 (Microsoft) mit den Komponenten Excel und Internet Explorer installiert. Die Software Catman 3.1 (Hottinger Baldwin Messtechnik, HBM) übernimmt die gesamte Kommunikation mit dem MGC Plus System und führt sämtliche Berechnungen und Datenanalysen durch. Die Catman-Software kann direkt mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel über VBA-Skriptelemente kommunizieren. Die Programmierung der Messablaufsteuerung und aller Berechnungen erfolgt dabei über eine softwarespezifische Skriptsprache und wird in Kapitel 7.7 genauer erläutert. Das MGC Plus Systemgehäuse bietet Platz für 6 Verstärkereinschübe, die Sensoren werden an der Gehäuserückseite über spezielle Anschlussplatten befestigt, die je nach Messverstärkereinschub eine unterschiedliche Steckerkonfiguration besitzen. Zur Messung der Oberstempelkraft wird das Trägerfrequenzverstärker-Einschubmodul ML 55 B S6 verwendet, dessen höhere Trägerfrequenz von 9,6 kHz auch schnelle Signaländerungen auflöst. Die abgeschirmte Messleitung der Oberkolbeninstrumentierung wird über eine Anschlussplatte AP 01 mit dem MGC Plus verbunden. Die Brückenversorgungsspannung der DMS-Vollbrücke beträgt 5 V, das Messsignal wird im Verstärkereinschub mit einem Tiefpassfilter mit einer Eckfrequenz von 1000 Hz und Butterworth-Charakteristik von hochfrequenten Störsignalen befreit. Die Messsignale der Unterstempelinstrumentierung werden mithilfe des Gleichspannungsverstärkereinschubes ML 10 B verstärkt, wobei der Sensor über eine Anschluss-

platte AP 08 angeschlossen wird, die gleichzeitig als Ladungsverstärker dient. Der Einschub ML 10 B ermöglicht schnelle Messungen bis zu einer Messfrequenz von 50 kHz. Die Entladezeitkonstante für Piezoaufnehmer wird auf „mittel“ eingestellt und das Messsignal wird mit einem 100 Hz Tiefpassfilter mit Bessel-Charakteristik von Störanteilen befreit. Der ML 10 B wird mit einer Empfindlichkeit von 100 nC betrieben. Zur Ermittlung des Ausstoßzeitpunkts wird aus einer stabilisierten 6 V Versorgungs-Gleichspannung (Labornetzteil H.G.L., Typ: 325DCBN; ELV) und mithilfe des Nockenschalters an der Antriebsachse der Tablettenpresse ein Schaltsignal generiert und über einen Gleichspannungsverstärkereinschub ML 01 (Anschlussplatte AP 01) digitalisiert. Dieser ML 01-Einschub detektiert während der Ausstoßphase der Tabletten das Schaltsignal, das während des Ausstoßvorgangs zwischen 5 und 6 V liegt. Eine Signalfilterung ist nicht nötig, da das Signal-Nullspannungsverhältnis ausreichend groß gewählt ist. Für den inkrementalen Weggeber MT 2571 wird ein Adapterkabel in Y-Ausführung angefertigt, über das der Weggeber mit einem schnellen Zählmoduleinschub ML 60 B über eine Anschlussplatte AP01 verbunden wird. Das Adapterkabel versorgt den 15-poligen SUB-D-Stecker der Weggeberelektronik mit einer stabilisierten 5 V Gleichspannung, die das Labornetzteil H.G.L. 325DCBN (ELV) als Festspannung zur Verfügung stellt. Der Einschubverstärker ML 10 B ist als Impulszähler mit einer Eingangsamplitude von 5 V - entsprechend dem TTL-Pegel - konfiguriert. Damit die Richtung der Wegbewegung erfasst werden kann, wird das so genannte F2-Signal mit ausgewertet. Dabei handelt es sich um Wegimpulse, die zu den Originalimpulsen um 90° phasenverschoben sind und vom Weggeber generiert werden. Die Frequenzvervierfachung im Zählmodul ML 60 B wird nicht genutzt, da der Weggeber intern bereits mit einer fünffachen Interpolation arbeitet. Da eine Rekalibrierung für den inkrementalen Weggeber nicht durchgeführt wird, kann direkt die Zählimpuls-Wegbeziehung mit 62500 Impulsen für einen Wegwert von 25 mm eingegeben werden. Ein Signalfilter wird nicht verwendet. Für die Vergleichsversuche zwischen induktivem und inkrementalem Weggeber wird der induktive Weggeber über eine Anschlussplatte AP 01 an das schnelle Trägerfrequenzmodul ML 55 B S6 angeschlossen, um dem induktiven Weggeber einen optimalen Verstärker zur Verfügung zu stellen. Da das induktive Wegsignal mit einem Rauschanteil behaftet ist, wird ein

Tiefpassfilter mit einer Eckfrequenz von 250 Hz und Butterworth-Charakteristik eingestellt. Das Eingangssignal wird als induktive Halbbrücke geschaltet. Da für die Weggebervergleichsexperimente kein weiteres ML 55 B S6-Modul zur Verfügung steht, wird der ML 10 B mit einer Anschlussplatte AP 01 zur Messung der Oberstempelpresskräfte herangezogen, wobei das Butterworthfilter auf 1000 Hz eingestellt wird. Die Unterstempelinstrumentierung wird in diesem Versuchsblock nicht verwendet.

7.3 Kalibrierung

Ziel der Kalibrierung der Messwertgeber ist die Erstellung einer linearen Beziehung zwischen der Kennlinie der Sensoren und der gemessenen Werte mit einem Kalibriernormal. Die Messwernerfassung erfolgt mithilfe der Software Catman 3.1 (Hottinger Baldwin Messtechnik, HBM), die Daten werden anschließend in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2000 (Microsoft) übertragen und ausgewertet. Die Messwerte werden dabei einer linearen Regression unterzogen (Sachs, 1997, Schmidt, 1997). Aus der Umkehrfunktion der Geradengleichung wird die Analysenfunktion erhalten (Leitritz, 1995, Waimer, 1997, Wagner, 1997). Zur Abschätzung der Güte der Kalibrierung werden Residuenplots erstellt. Dabei wird die Differenz aus gemessenem und aus der linearen Regression geschätztem y -Wert gegen das Referenzsignal aufgetragen (Sachs, 1997). Für eine ideale Gerade sollten die Residuen über den gesamten Bereich des Referenzsignals gleichmäßig verteilt sein. Zur Eingabe des Kalibrierfaktors in die Software wird die Gleichung der durch den Koordinatenursprung gezwungenen Regressionsgeraden verwendet.

7.3.1 Kalibrierung der Kraftmessung

7.3.1.1 Kalibrierung der Oberkolbeninstrumentierung

Die Oberkolben-DMS werden dynamisch gegen eine DMS-Kraftmessdose Typ C9B, IndentNr.: H56527 (Hottinger Baldwin Messtechnik, HBM) kalibriert, die einen Messbereich von 50 kN aufweist. Die Kraftmessdose besitzt ein gültiges Kalibrierprotokoll und gibt bei einer Belastung von 50 kN eine Brückenverstimmung von 0,9979 mV/V aus. Die Kraftmessdose wird am MGC Plus System an einen

Verstärkereinschub ML 10 B angeschlossen, die Empfindlichkeit wird auf 1 mV/V eingestellt. Die Instrumentierung des Oberkolbens wird an den auch später verwendeten Trägerfrequenzverstärkereinschub ML 55 B S6 angeschlossen und mit einer Brückenspeisespannung von 5 V versorgt. Es wird sowohl am ML 10 B als auch am ML 55 B S6 ein Tiefpassfilter mit einer Eckfrequenz von 1000 Hz und Butterworthcharakteristik verwendet. In den Oberstempelhalter wird ein Kalibrierstempel eingebaut, der mit seiner flachen Unterseite den gewölbten Auflagepunkt der Kalibrierdose antastet. Die Kalibrierdose wird in einer modifizierten Unterstempelhalterung nach Moser (1997) schwimmend gelagert, wobei der Luftspalt mit etwas Kalibrierfett (Kistler) geschlossen wird. Abbildung 7-2 zeigt die Kalibrieranordnung.



Abb. 7-2 Kalibrierwerkstücke zur Kalibrierung der Oberstempelkraft.

Die Kalibrierung erfolgt in einem Bereich von 1,5 bis 32 kN, wobei daraus sechs äquidistante Kraftniveaus herausgesucht werden. Die jeweilige Kalibrierkraft wird durch Verstellen des Eintauchpunktes des Oberstempels an der Presse eingestellt,

sodass bei einer Stempel-auf-Stempel-Pressung die Kraft an der Kalibrierdose erreicht wird. Die korrespondierende Brückenverstimmung der Oberkolbeninstrumentierung wird dann ausgewertet. Vor Beginn der Kalibrierung werden 10 Presszyklen durchgeführt und erst dann die Daten von jeweils sechs Pressungen für jedes Kalibrierniveau aufgezeichnet. Abbildung 7-3 zeigt die Kalibriergerade mit dem zur besseren Erkennung 10fach erweiterten 95 % Vertrauensbereich. Der Residuenplot ist aus Abbildung 7-4 ersichtlich. Die Gleichung der Kalibriergeraden, sowie der Kalibrierfaktor sind in Tabelle 7-2 zusammengefasst.

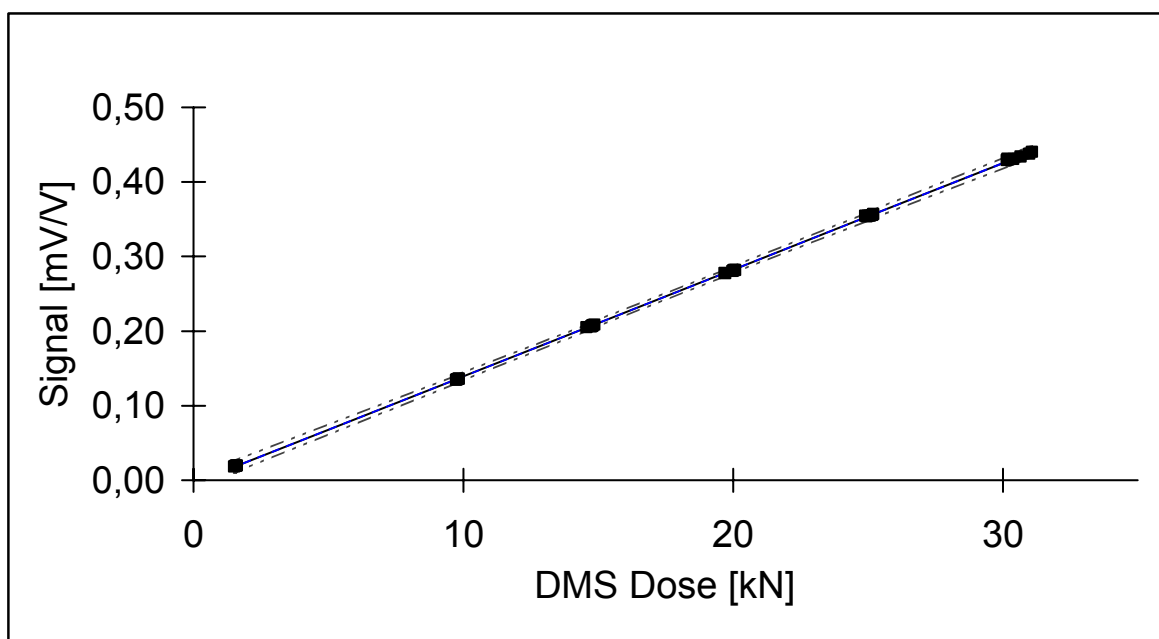


Abb. 7-3 Kalibriergerade der Oberkolbeninstrumentierung mit 10fach erweitertem 95 % Vertrauensbereich.

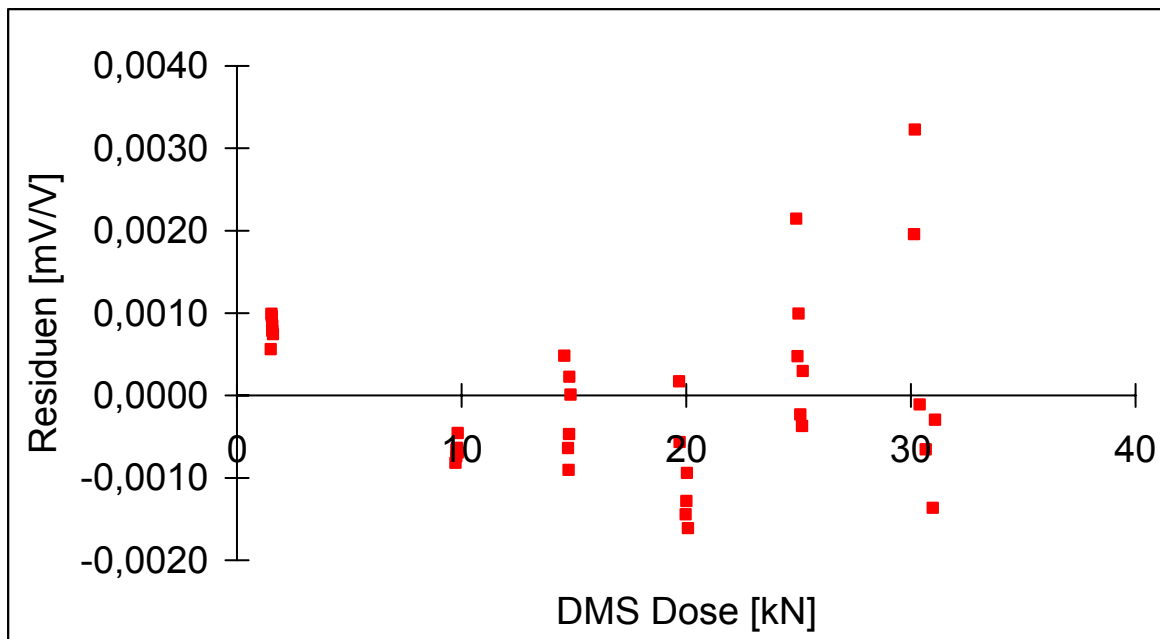


Abb. 7-4 Residuenplot der Oberstempelkalibrierung gegen eine DMS-Dose als Presskraftreferenz.

7.3.1.2 Kalibrierung der Unterstempelkraft

Der piezoelektrische Kraftaufnehmer zur Messung der Unterstempelkraft wird ab Werk kalibriert und mit einem Kalibrierprotokoll geliefert. Da er in der Presse jedoch mit einer Vorspannung montiert ist, treten Kraftnebenschlüsse auf, was eine erneute Kalibrierung des Sensors in eingebautem Zustand notwendig macht. Zur Kalibrierung der Unterstempelkraft wird die gleiche Anordnung der Kalibrierwerkzeuge verwendet, wie bereits unter 7.3.1.1 beschrieben. Als Messverstärkermodul für das MGC Plus System wird der Einschub ML 10 B mit der Anschlussplatte AP 08 verwendet, das Unterstempelkraftsignal wird mithilfe eines Besselfilters mit einer Eckfrequenz von 100 Hz gefiltert, der Messbereich wird auf 100 nC gestellt. Es wird mit einer mittleren Entladezeitkonstante gemessen. Die DMS-Kraftmessdose Typ C9B (Hottinger Baldwin Messtechnik, HBM) wird als Presskraftnormal an das Trägerfrequenzmodul ML 55 B S6 über eine Anschlussplatte AP 01 angeschlossen. Die Brückenspeisespannung beträgt 5 V, als Einstellung für das Tiefpassfilter wird eine Eckfrequenz von 1000 Hz mit Butterworth-Charakteristik gewählt. Da das Ladungsverstärkermodul ML 10 B ohne vorgeschalteten Ladungsteiler nur Ladungen bis 100 nC messen kann, wird die Unterstempelinstrumentierung von 1,6 bis 22,5 kN kalibriert. Die Kalibrierung erfolgt dynamisch durch

Kompression mit dem Kalibrierstempel auf die Kalibrierdose, wobei die Presskraft ohne Reibungsverluste auf den Unterkolben übertragen wird. Es werden 10 Kompressionen durchgeführt, deren Daten nicht registriert werden, und erst danach der Kalibrierzyklus begonnen. Jeweils sechs Presskraftniveaus werden mit je sechs Kalibrierpunkten abgefahren. Die Kalibriergerade mit zehnfach erweitertem 95 % Vertrauensbereich ist aus Abbildung 7-5 ersichtlich. Abbildung 7-6 zeigt den Residuenplot der Unterstempelkalibrierung. Die Ergebnisse der linearen Regression sind in Tabelle 7-2 zusammengefasst.

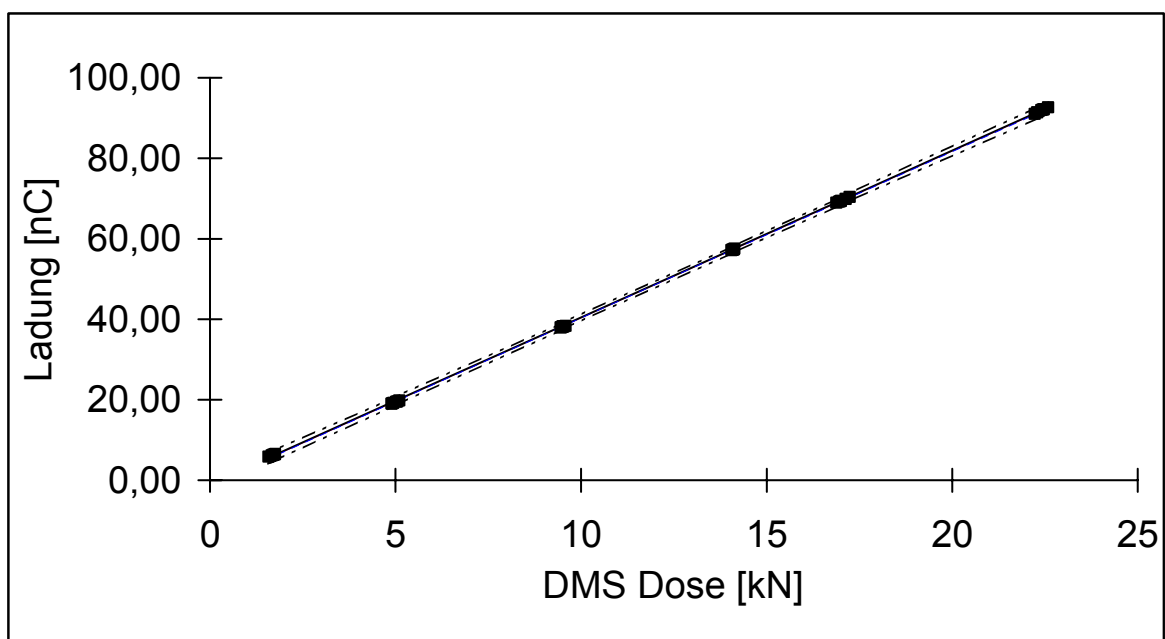


Abb. 7-5 Kalibriergerade der Unterstempelkalibrierung mit 10fach erweitertem 95 % Vertrauensbereich.

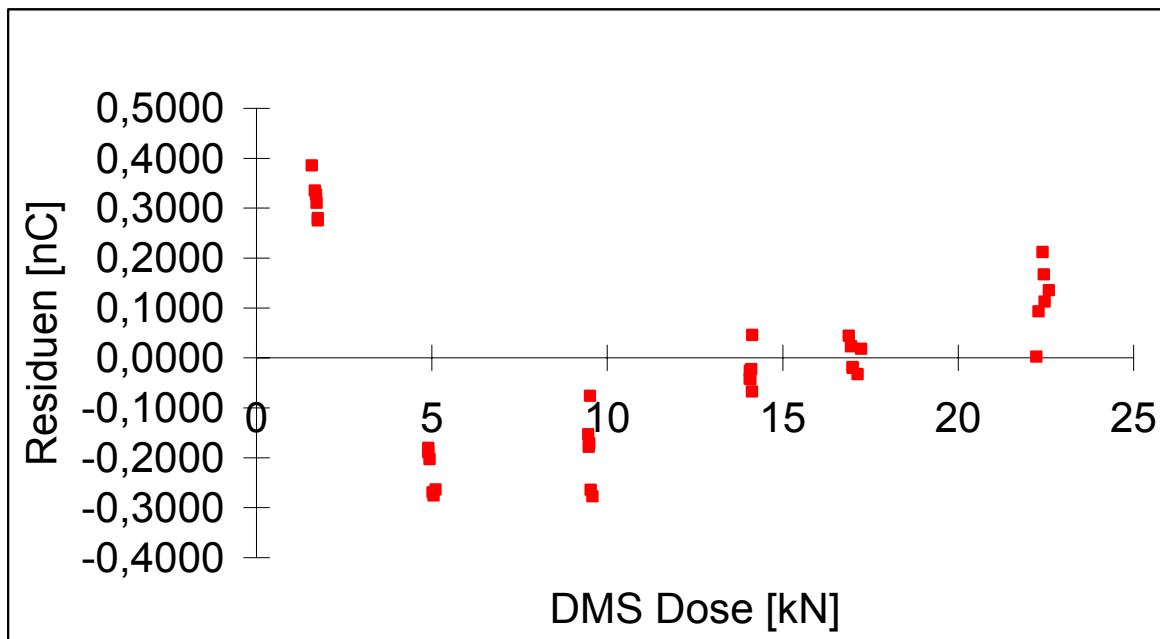


Abb. 7-6 Residuenplot der Unterstempelkalibrierung gegen DMS- Kraftmessdose.

Tab. 7-2 Ergebnis der dynamischen Kraftkalibrierung der EK II.

Parameter	Oberstempel	Unterstempel
Anzahl der Messungen n	36	36
Anzahl der Freiheitsgrade df	34	34
Signifikanzniveau P	95 %	95 %
Steigung der Regressionsgeraden a_1	0,0143	4,1429
Ordinatenabschnitt a_0	-0,0038	-1,0495
Varianz in y MSy	$1,14 \cdot 10^{-6}$	0,0386
Varianz der Steigung MSa_1	$3,44 \cdot 10^{-10}$	$2,15 \cdot 10^{-5}$
Varianz des Ordinatenabschnitts MSa_0	$1,31 \cdot 10^{-7}$	0,00398
Korrelationskoeffizient r	0,99997	0,99998
Bestimmtheitsmaß r^2	0,99994	0,99996
Regressionsgerade	$y = 0,0143 \cdot x - 0,0038$	$y = 4,1429 \cdot x - 1,0495$
Analysenfunktion	$x = 69,918 \cdot y + 0,2629$	$x = 0,2414 \cdot y + 0,2533$
Analysenfunktion durch den Koordinatenursprung	$x = 70,9219 \cdot y$	$x = 0,2453 \cdot y$
Kalibrierbeziehung	1 mV/V = 70,922 kN (bei Vollausschlag)	100 nC = 24,53 kN

7.3.1.3 Validierung der Kraftkalibrierung

Der Quotient aus maximaler Unterstempelkraft und Oberstempelkraft stellt ein Maß für die Vollständigkeit der Presskraftübertragung in der Matrize dar. Dieser auch als R-Wert bezeichnete Quotient liegt nahe 1 für geringe Reibungsverluste und gute Kraftübertragung. Nach erfolgter Kraftkalibrierung sollte er bei einer Stempel-auf-Stempel-Pressung bei eingebauter Matrize ebenfalls nahe bei 1 liegen, wobei durch Stempel-Matrizenwandreibungen leichte Abweichungen auftreten dürfen. Für eine Vergleichbarkeit der Stempelkräfte muss eine lineare Korrelation zwischen Ober- und Unterstempelkraft mit einer Steigung von idealerweise 1 gegeben sein. Zur Überprüfung der Güte der Kalibrierung werden mit montierten Stempeln und Matrize 10 Blindpressungen mit einer Presskraft von 17 kN als Stempel-auf-Stempel-Pressung durchgeführt. Dann wird softwaregesteuert die Datenaufzeichnung gestartet und die Messwerte von 10 weiteren Stempel-auf-Stempel-Pressungen werden aufgezeichnet. Die Werte werden einer linearen Regression unterzogen und von jeder Kompression der R-Wert berechnet. Abbildung 7-7 zeigt exemplarisch für das dritte Kompressionsereignis, dass im gesamten Presskraftbereich eine gute Korrelation zwischen den Ober- und Unterstempelpresskräften gegeben ist. Der Y-Achsenabschnitt zeigt, das bedingt durch Reibungskräfte in der Matrize die Oberstempelkraft geringfügig über der Unterstempelkraft liegt, was jedoch bei höheren Presskräften wieder ausgeglichen wird. Für die R-Werte aus 10 Messungen ergibt sich ein Mittelwert von $R = 1,0013$ mit einer Standardabweichung von $\pm 0,0009$.

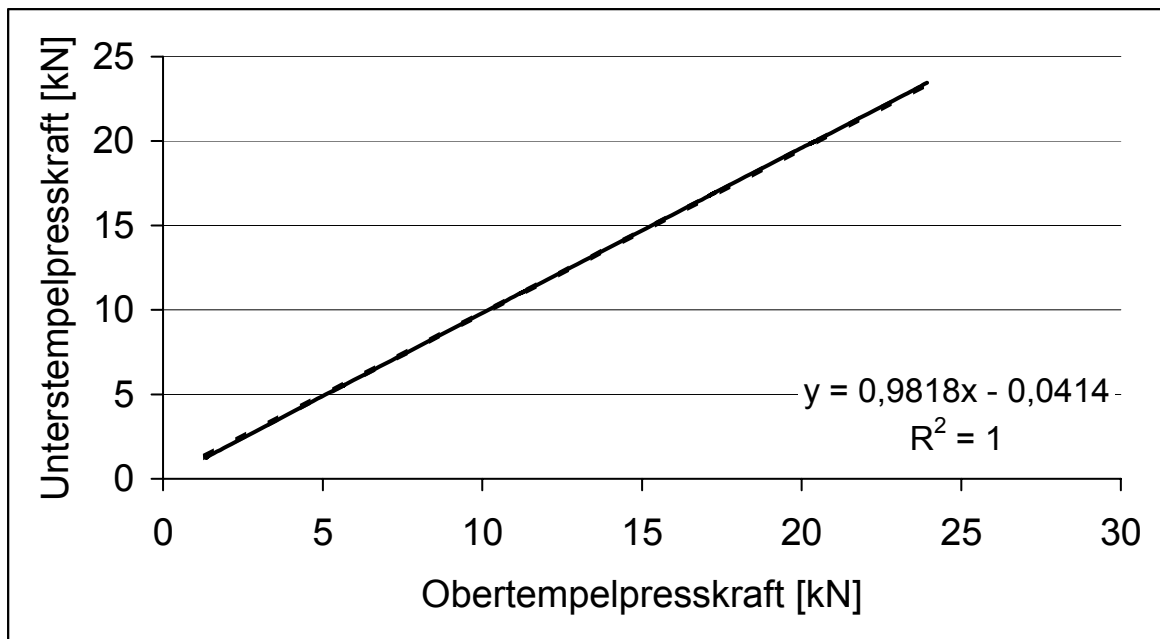


Abb. 7-7 Korrelation zwischen Oberstempel- und Unterstempelpresskraft nach erfolgter Kalibrierung der Kraftsensoren.

Diese Validierung der Kalibrierung zeigt, dass es möglich ist, die Presskraftwerte des Ober- und Unterstempels über einen weiten Presskraftbereich zu vergleichen. Ebenfalls kann die Berechnung eines R-Wertes aus den Maximalkräften zur Analyse der Reibungsverluste in der Matrize herangezogen werden.

7.3.2 Kalibrierung des induktiven Weggebers

Der inkrementale Weggeber wurde werkseitig kalibriert und besitzt durch seinen optischen Glasmaßstab eine hohe Langzeitstabilität. Er muss aus diesem Grund nicht nachkalibriert werden. Der induktive Weggeber wird auf verschiedene Arten kalibriert und die Ergebnisse der einzelnen Kalibriermethoden werden verglichen.

7.3.2.1 Stempel-Stempel-Kalibrierung ohne konstante Antastkraft

Die Kalibrieranordnung mit induktivem und inkrementalem Weggeber zeigt Abbildung 7-8.

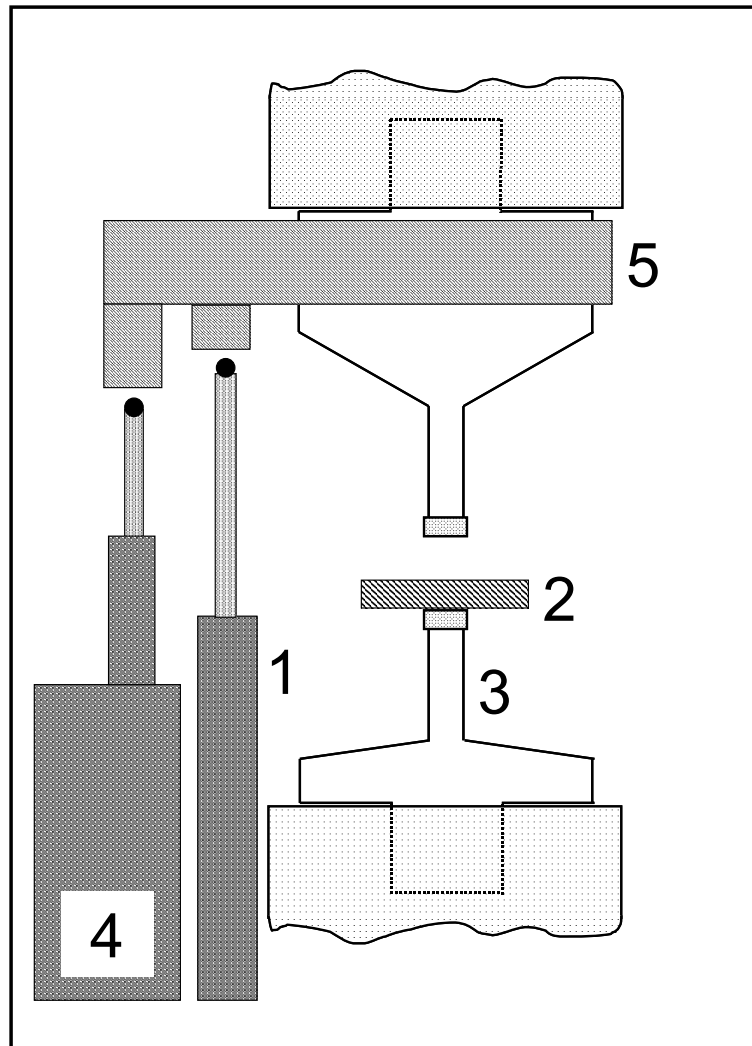


Abb. 7-8 Kalibrierung des induktiven Weggebers (1) durch Antasten eines Kalibrierendmaßes (2) auf dem Unterstempel (3). Der induktive und der inkrementale (4) Weggeber werden über einen Messingkragen (5) angetastet.

Bei dieser Kalibrierung wird gemäß Abbildung 7-8 die Matrize ausgebaut und der Unterstempel auf eine Position eingestellt, die einer Matrizenfülltiefe von 10 mm an der Handradskala entspricht. Der Oberstempel wird manuell durch Drehen des Pressenhandantriebs abgesenkt, bis er den Unterstempel berührt. Die Antastkraft muss groß genug sein, um den Luftspalt zwischen den Stempeln zu schließen, darf aber keine Stauchungen der Stempel verursachen. Dies wird zuverlässig durch Kräfte zwischen 200 und 500 N erreicht. Der Verstärkereinschub ML 55 B S6 wird auf null tariert und nach Anheben des Oberstempels werden als Kalibriernormal Parallel-Endmaße der Genauigkeitsklasse 0, Typ 960037 (Fähnletechnik) aufgelegt. Die Endmaße haben eine Toleranz von $\pm 0,12 \mu\text{m}$ bei 20°C . Auf diese Endmaße

wird der Oberstempel abgesenkt und die Brückenverstimmung des induktiven Weggebers abgelesen. Der Kalibriervorgang wird sechsmal gegen Endmaße der Höhe 1, 2, 3, 4, 5 und 6 mm durchgeführt. Die Auflagekraft wird nicht überwacht, liegt aber in einem Bereich zwischen 200 und 500 N. Die Werte werden mithilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes Excel einer linearen Regression unterzogen. Die Abbildung 7-9 zeigt die Kalibriergerade, Abbildung 7-10 den Residuenplot.

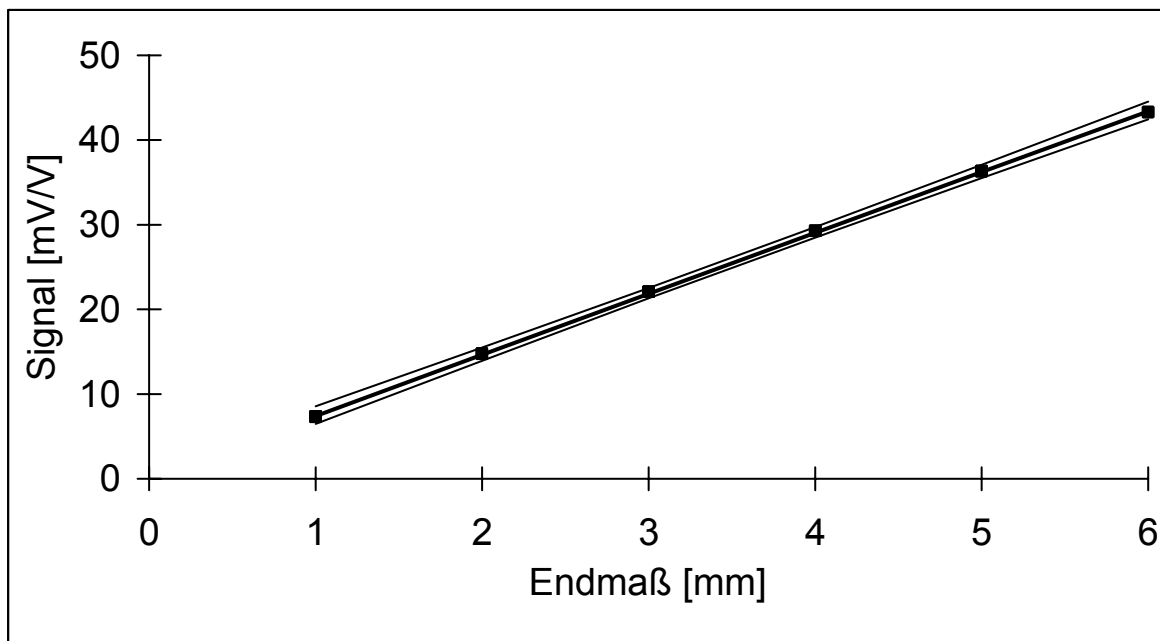


Abb. 7-9 Kalibriergerade der Stempel-Endmaß-Stempel-Kalibrierung mit 10fach erweitertem 95 % Vertrauensbereich.

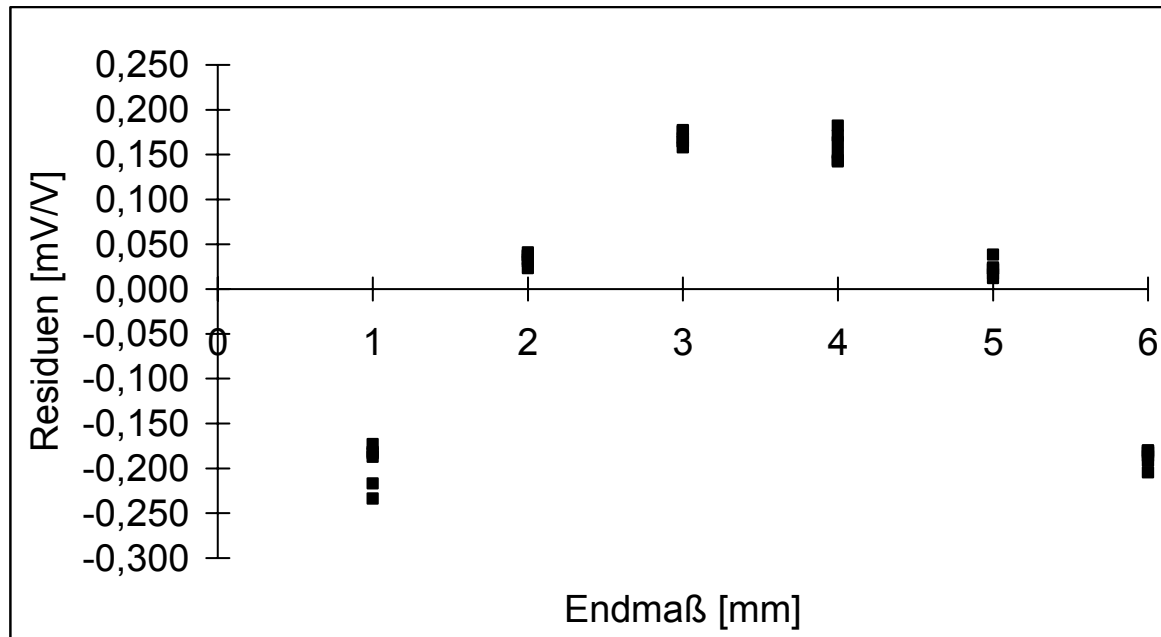


Abb. 7-10 Residuenplot der Kalibrierung ohne Kontrolle der Antastkraft.

7.3.2.2 Stempel-Stempel-Kalibrierung mit konstanter Antastkraft

Bei dieser Kalibriermethode wird die Kraft, mit der der Oberstempel das Endmaß antastet über die Anzeige- und Bedieneinheit AB 22 am MGC Plus abgelesen und konstant bei 300 N gehalten. Der Vorteil bei dieser Kalibriermethode ist, dass Lagerspiele an der Presse nicht in die Steigung der Kalibriergeraden einfließen, wenn der Betrag dieser Ungenauigkeiten für alle Kalibrierniveaus immer den gleichen Wert annimmt. Es werden die gleichen Endmaße und die gleiche Versuchsanordnung wie unter 7.3.2.1 beschrieben verwendet. Die resultierende Kalibriergerade wird in Abbildung 7-11 gezeigt. Der Residuenplot in Abbildung 7-12 zeigt geringere Unterschiede der Residuen innerhalb einer Endmaßgruppe. Durch die konstante Auflagekraft konnten die Unterschiede innerhalb der Einzelmessungen begrenzt werden.

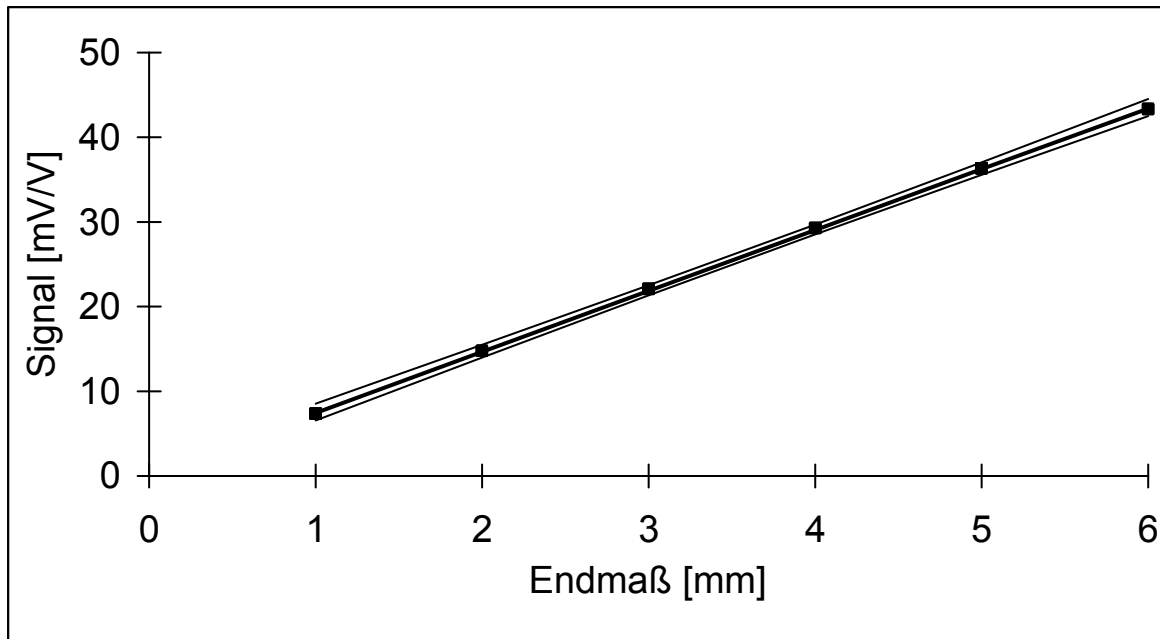


Abb. 7-11 Kalibriergerade mit 10fach erweitertem 95 % Vertrauensbereich der Stempel-Stempel-Kalibrierung des induktiven Weggebers. Die Antastkraft wird konstant bei 300 N gehalten.

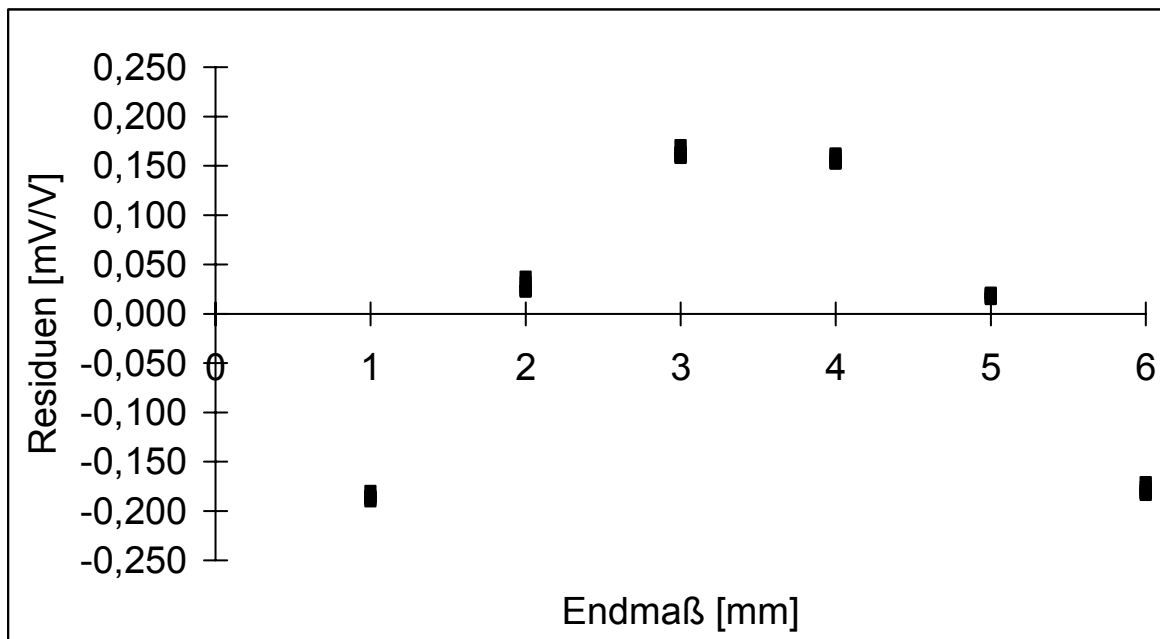


Abb. 7-12 Residuenplot der Stempel-Stempel-Kalibrierung des induktiven Weggebers bei konstanter Antastkraft.

7.3.2.3 Stempel-Matrizentisch-Kalibrierung

Um weitere Lagerspieleinflüsse des Unterstempels auf das Kalibrierergebnis auszuschließen, wird bei dieser Kalibrierungsmethode die Matrize montiert, das Endmaß

auf dem Matrizenstisch platziert und ebenfalls mit einer konstanten Antastkraft von 300 N mit dem Oberstempel angefahren. Da das Endmaß mit der Höhe von 1 mm sehr empfindlich ist und keine Biegeeffekte über der Matrizenbohrung auftreten dürfen, wird ein Endmaß mit der Höhe 3 mm als Unterlage aufgelegt und mit einer Kraft von 300 N angetastet. Der Messverstärker wird auf null gesetzt. Nacheinander werden die Endmaße der Höhe 1 mm, 2 mm, 1 mm kombiniert mit 2 mm, 4 mm, 5 mm und 6 mm unter Druck über das 3 mm Endmaß geschoben, wobei sich die Endmaße ohne Luftspalt fest haftend miteinander verbinden (Endmaße werden angesprengt). Die Kalibrierung selbst wird wie bei den anderen Methoden beschrieben durchgeführt. Die Kalibriergerade ist in Abbildung 7-13 gezeigt. Der Residuenplot der Kalibrierung in Abbildung 7-14 zeigt die geringsten Abweichungen zwischen den Einzelwerten einer Endmaßgruppe.

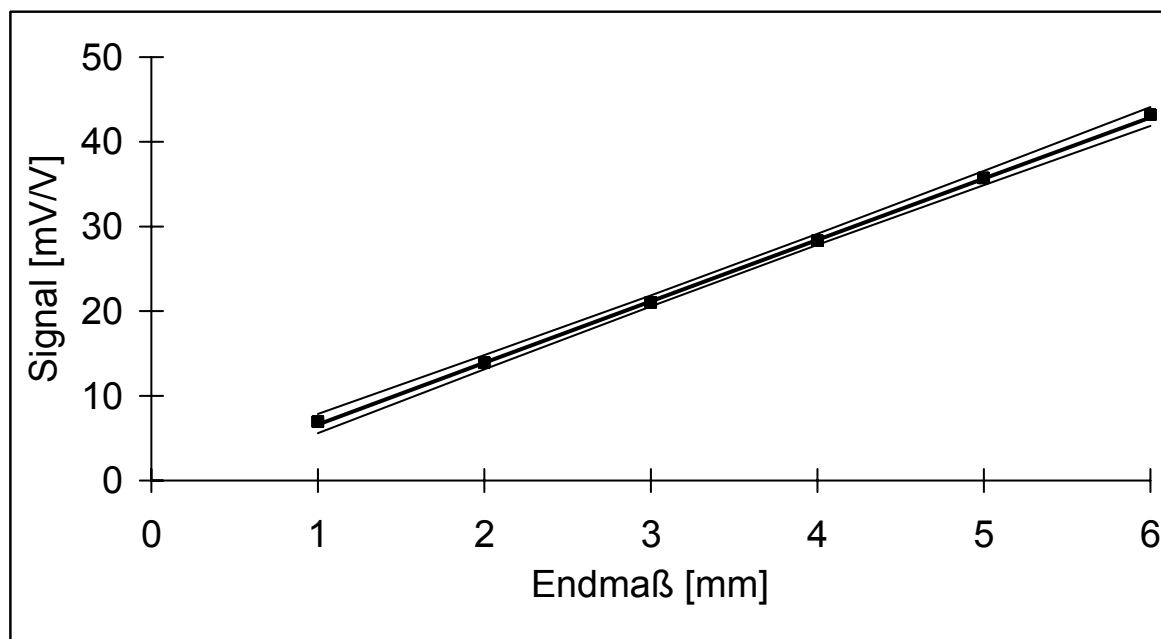


Abb. 7-13 Kalibriergerade mit 10fach erweitertem 95 % Vertrauensbereich der Stempel-Matrizenstisch-Kalibrierung des induktiven Weggebers.

Bei diesem Versuch werden die Messwerte des inkrementalen Weggebers MT 2571 zusätzlich aufgenommen. Die Ergebnisse dieser Messung sind in Kapitel 3.3.1 gezeigt.

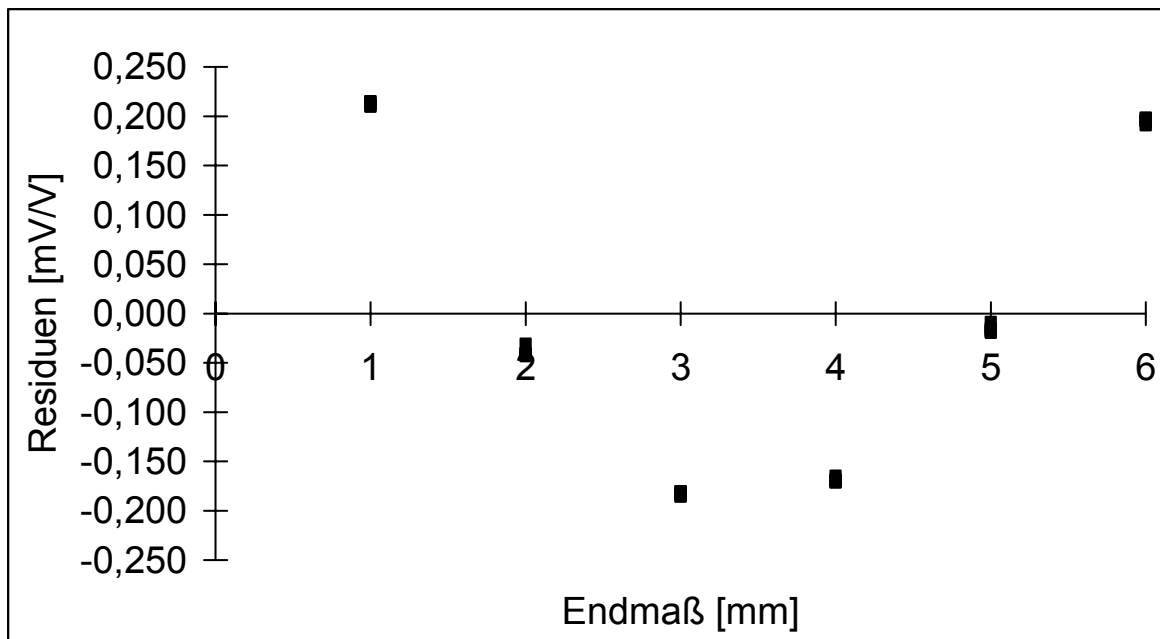


Abb. 7-14 Residuenplot der Stempel-Matrizentisch-Kalibrierung.

7.3.2.4 Dynamische Kalibrierung gegen einen inkrementalen Weggeber

Da die vorherigen Kalibrierungsmethoden statisch durchgeführt wurden und die Geschwindigkeit, mit der der induktive Weggeber bei den Kompressionsexperimenten bewegt wird, auch einen Einfluss auf die Kalibrierung hat, wird eine dynamische Kalibrierung des Weggebers gegen den inkrementalen Weggeber MT 2571 als Kalibriernormal durchgeführt. Dabei bleibt die Matrize eingebaut, der Oberstempel wird auf den Unterstempel mit einer Antastkraft von 300 N manuell abgesenkt und die Messverstärker beider Weggebersysteme werden auf null gesetzt. Es werden 10 Leerkompressionen durchgeführt, wobei sich die Stempel in der Matrize nicht berühren, aber bis auf 1 mm nähern. Die Datenerfassung wird gestartet und die Wegdaten eines Kompressionsereignisses aufgezeichnet. Dabei werden für die Oberstempelbewegung mit beiden Weggebern kontinuierliche Weg-Zeit-Datenreihen erhalten. Daraus werden jeweils sechs Datenpaare aus den Wegbereichen entsprechend 1, 2, 3, 4, 5 und 6 mm Steghöhe selektiert und damit eine lineare Regression durchgeführt. Die Kalibriergerade ist in Abbildung 7-15 gezeigt. Abbildung 7-16 gibt den Residuenplot der dynamischen Kalibrierung wieder. Die Residuen folgen dem identischen Formverlauf, wie schon bei der Stempel-Stempel-Kalibrierung

gezeigt. Der Weggeber ist bei jeder dieser drei Methoden genau in seinem späteren Arbeitsbereich kalibriert worden, was bei Weggebern, die nicht über ihren gesamten Messbereich linear sind, besonders wichtig ist. Da bei der dynamischen Kalibrierung zusätzlich noch die Kompressionsgeschwindigkeit berücksichtigt wird, ist diese Kalibrierung die Methode der Wahl, um den induktiven mit dem inkrementalen Weggeber direkt vergleichen zu können. Eine Übersicht über die Regressionsparameter aller Kalibriermethoden findet sich in Kapitel 3.3.1.

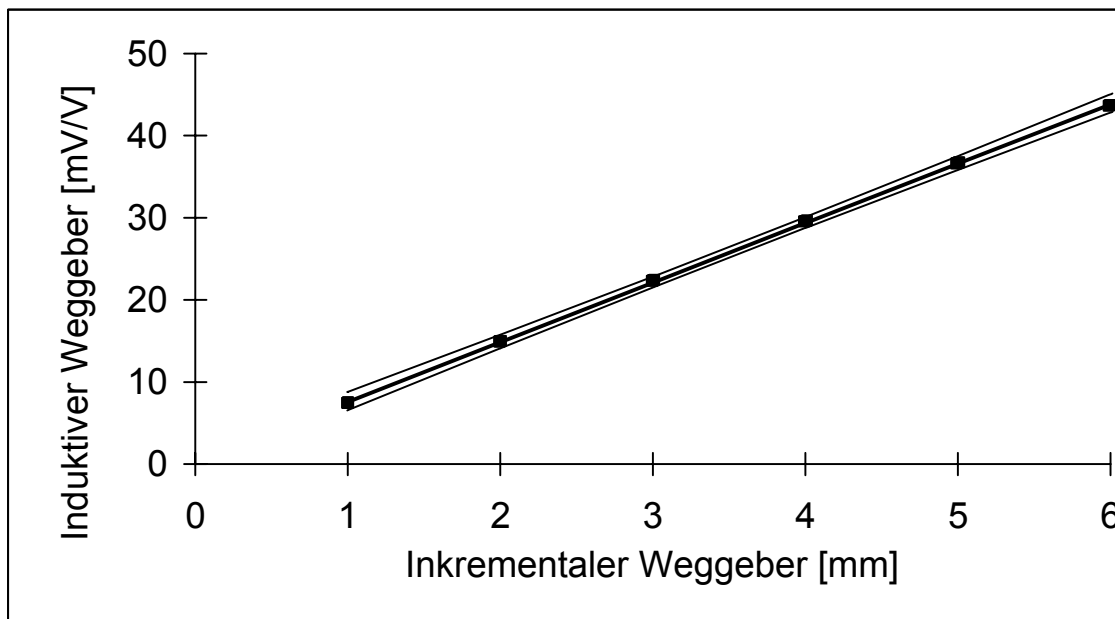


Abb. 7-15 Kalibriergerade der dynamischen Kalibrierung gegen den inkrementalen Weggeber MT 2571 mit 10fach erweitertem 95 % Vertrauensbereich.

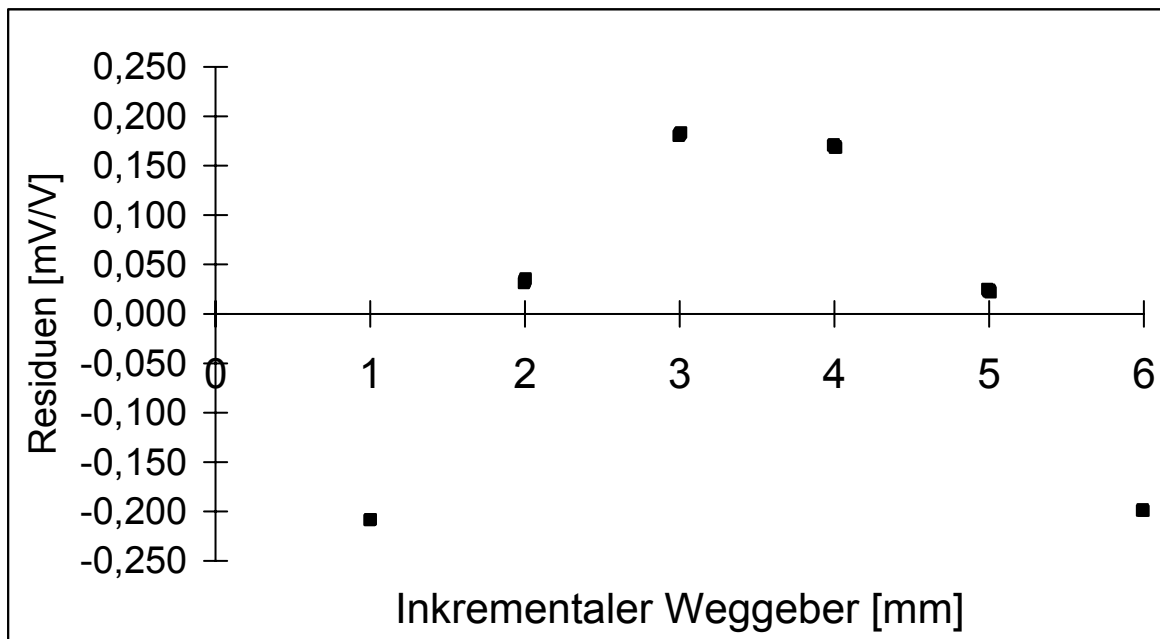


Abb. 7-16 Residuenplot der dynamischen Kalibrierung gegen den inkrementalen Weggeber MT 2571.

7.4 Korrektur der Stauchung

Sowohl die Stempel als auch die Tablettenpresse selbst werden unter Kompressionsbelastung elastisch verformt. Diese Stauchung führt zu einer presskraftabhängigen Verfälschung der gemessenen Wegdaten. Die Stauchungs-Kraft-Beziehung sollte gemäß dem Hookschen Gesetz über weite Bereiche linear verlaufen. Durch Stauchungseffekte messen die am Oberstempel montierten Weggeber prinzipiell einen zu großen Weg. Um diese Fehler zu korrigieren, muss die Stauchungs-Presskraft-Beziehung ermittelt werden.

7.4.1 Messung der Gesamtstauchung

Die Gesamtstauchung wird mithilfe des inkrementalen Weggebers MT 2571 gemessen. Dazu wird die Matrize eingebaut und die Presse mit den runden Flachstempeln bestückt, die später in den Experimenten Verwendung finden. Die Matrizenfülltiefe wird auf Werte von 10 mm auf dem Skalenrad eingestellt. Der Oberstempel wird manuell auf den Unterstempel abgesenkt, bis an der MGC Plus Anzeigeeinheit eine Kraft von 300 N abgelesen werden kann. Das Wegmesssystem wird auf null tariert. Findet eine Stauchung statt, so wird der Weggeber aus seiner Nulllage zu negativen Wegwerten hin verschoben. Der Eintauchpunkt des Oberkol-

bens wird so eingestellt, dass bei einer Stempel-auf-Stempel-Pressung eine Kraft von 22 kN erreicht wird. Die Tablettenpresse wird gestartet und 10 Kompressionen werden durchgeführt ohne die Messwerterfassung zu starten. Danach erfolgen weitere 10 Kompressionen mit Datenaufzeichnung. Für die Auswertung wird die Presskraft gegen die Stauchung aufgetragen. Abbildung 7-17 zeigt ein Stauchungs-Weg-Diagramm. Kurve 2 verläuft ab 8 kN Presskraft linear. In diesem Bereich wird im ansteigenden Teil der Kurve (Pfeilrichtung) die Stauchung über eine lineare Regression errechnet. Der resultierende Mittelwert aus 10 berechneten Geradensteigungen von $a = 6,297 \mu\text{m}/\text{kN}$ mit einer Standardabweichung von $SD = 0,053 \mu\text{m}/\text{kN}$ wird direkt in die Catman Software eingegeben und korrigiert die Gesamtstauchung später während der Messung automatisch.

7.4.2 Messung der reinen Maschinenstauchung

Zur Bestimmung der reinen Maschinenstauchung, bei der die Stempelstauchung nicht mit berücksichtigt wird, kommt ein zweiter inkrementaler Weggeber, wie unter 7.2.1 beschrieben, zum Einsatz. Die Abbildung 7-17 zeigt die Anordnung der beiden inkrementalen Weggeber. Weicht bei einer Stempel-auf-Stempel-Pressung der Unterkolben nach unten aus, so wird dies mit einer Auflösung von $0,5 \mu\text{m}$ von diesem Weggeber erfasst. Für diese Auswertung wird eine Stempel-auf-Stempel-Pressungen durchgeführt und die Stauchung der Maschine aus der Steigung der Regressionsgeraden ab einer Presskraft von 8 kN berechnet. Abbildung 7-18 zeigt in Kurve 1 die gemessene Maschinenstauchung der Presse ohne die Stempelstauchung einzubeziehen. Die Gesamtstauchung (Maschine inklusive Stempel) ist in Kurve 2 zu sehen. Als Ergebnis der Regression ergibt sich die Pressenstauchung zu $a = 0,92 \mu\text{m}/\text{kN}$.

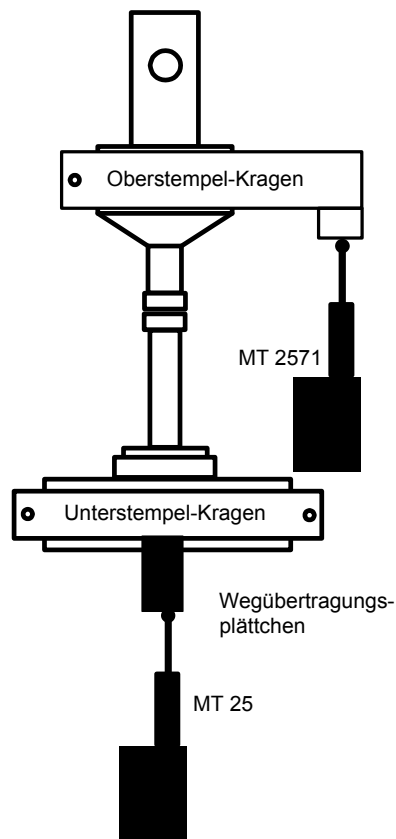


Abb. 7-17 Schematische Ansicht der Presse von hinten. Der untere inkrementale Weggeber misst die Maschinenstauchung, der obere Weggeber die Gesamtstauchung. Maschinenrahmen und Matrize sind nicht eingezeichnet.

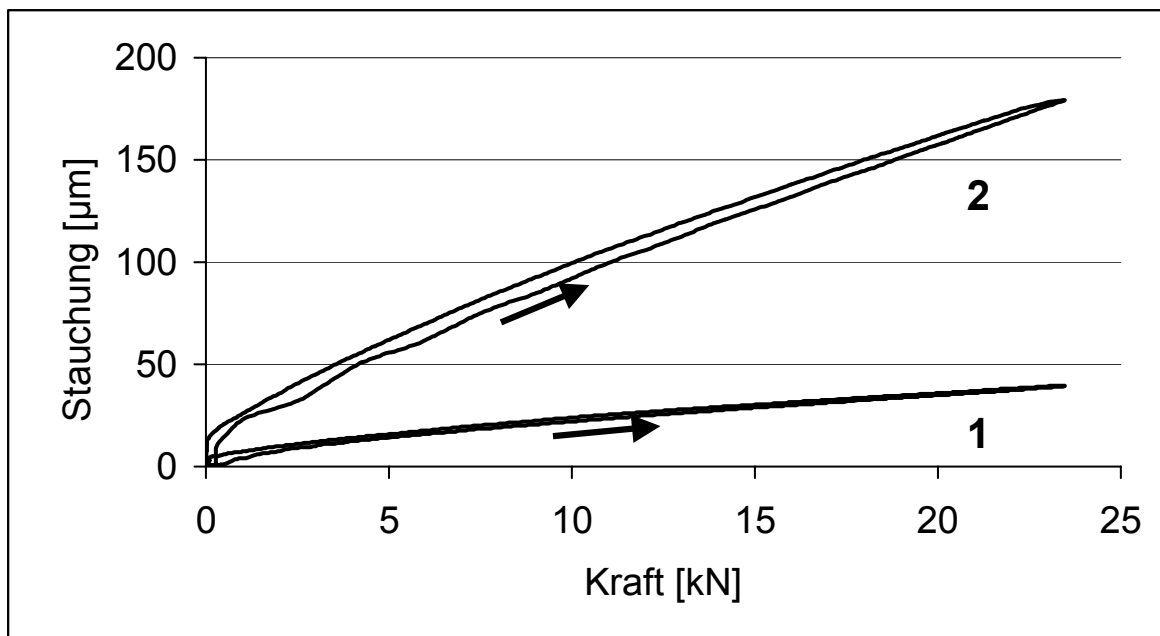


Abb. 7-18 Gemessene Stauchung der Presse alleine (1) und der Presse inklusive der Stempel (2). Die Pfeile markieren jeweils den Kurvenast der Kompressionsphase.

7.4.3 Berechnung der Stempelstauchung

Nachdem eine Gesamtstauchung des Systems mit $6,297 \mu\text{m}/\text{kN}$ (s. 7.4.1) gemessen wird und die reine Maschinenstauchung $0,92 \mu\text{m}/\text{kN}$ (s. 7.4.2) beträgt, soll nachgeprüft werden, ob der Hauptbetrag der elastischen Stauchung den Stempeln zugesprochen werden kann. Dazu werden Ober- und Unterstempel mit einer Schieblehre vermessen (Mitutoyo). Gemäß Herstellerangaben (Ritter) beträgt der Elastizitätsmodul des Stempelstahls $195.000 \text{ N}/\text{mm}^2$. Abbildung 7-19 zeigt die Zerlegung der Stempel in geometrisch einfach zu berechnende Körper.

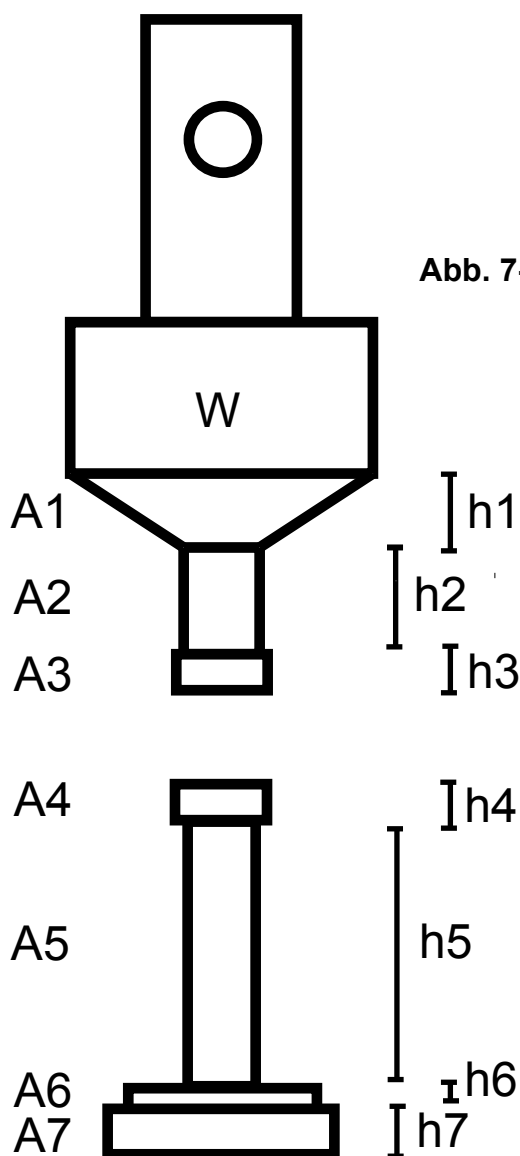


Abb. 7-19 Geometrische Aufteilung von Ober- und Unterstempel. W ist der Befestigungsort des Weggeberübertragungskragens; mit h sind die jeweiligen Höhenmaße und mit A die Flächenmaße gekennzeichnet.

$$h_1 = 10 \text{ mm} \quad A_1 = 490,87 \text{ mm}^2$$

$$h_2 = 16 \text{ mm} \quad A_2 = 70,88 \text{ mm}^2$$

$$h_3 = 5 \text{ mm} \quad A_3 = 78,54 \text{ mm}^2$$

$$h_4 = 5 \text{ mm} \quad A_4 = 78,54 \text{ mm}^2$$

$$h_5 = 28 \text{ mm} \quad A_5 = 70,88 \text{ mm}^2$$

$$h_6 = 3 \text{ mm} \quad A_6 = 490,87 \text{ mm}^2$$

$$h_7 = 6 \text{ mm} \quad A_7 = 706,86 \text{ mm}^2$$

Die Stauchung jedes Stempelstückes wird nach folgenden Formeln berechnet:

$$\varepsilon = \frac{\Delta l}{h} \quad (\text{Gl. 7-1})$$

hierbei ist ε die Stauchung als Längenänderung Δl der Ursprungslänge h . Mit

$$\sigma = \frac{F}{A} \quad (\text{Gl. 7-2})$$

und

$$\sigma = \varepsilon * E \quad (\text{Gl. 7-3})$$

lässt sich aus der Normalspannung σ , der Kraft F und der Querschnittsfläche A der Stempelteile die relative Längenänderung zusammenfassen zu:

$$\Delta l = \frac{F * h}{E * A} \quad (\text{Gl. 7-4})$$

Durch Einsetzen des E-Moduls und Umrechnen der Einheiten ergibt sich für alle Teilformen x die Relative Längenänderung Δl_x zu:

$$\Delta l_x \left[\frac{\mu\text{m}}{\text{kN}} \right] = \frac{1000 * 1000 \text{ N} * h_x}{195000 \frac{\text{N}}{\text{mm}^2} * A_x} \quad (\text{Gl. 7-5})$$

Alle Teilstauchungen addiert ergeben eine Stempelstauchung von 4,02 $\mu\text{m}/\text{kN}$. Betrachtet man das berechnete Ergebnis im Vergleich zur Differenz Gesamtstauchung minus reine Maschinenstauchung, so kommen die gemessenen Stempelstauchungen mit 5,38 $\mu\text{m}/\text{kN}$ doch recht nahe an den berechneten Wert heran. Dass die gemessenen Stauchungswerte von den berechneten Werten abweichen zeigt außerdem, dass zusätzlich zu den reinen Stempelstauchungen weitere Stauchungsbeträge hinzukommen, die sich differenziert nicht erklären lassen. Für die Versuche wurde daher von einer Messung mit gleichzeitiger Korrektur der Maschinenstauchung während des Kompressionsvorganges abgesehen und zur Korrektur der Maschinenstauchung wird der unter 7.4.1 ermittelte Stauchungsfaktor von 6,297 $\mu\text{m}/\text{kN}$ verwendet.

7.5 Pulver- und Tablettenanalytik

7.5.1 Gewichtsbestimmungen

Zur Bestimmung der Pulvereinwaagen wird das Pulver auf einer Mettler E20 Waage eingewogen. Zusätze an Schmiermittel oder Fließregulierungsmittel werden auf einer genaueren Feinwaage mit Digitalanzeige PC 4400 (Mettler) getrennt eingewogen. Da die Bestimmung der Tablettenmasse mit einer hohen Genauigkeit durchgeführt werden muss, werden die Tabletten auf einer Analysenwaage AE 200 (Mettler) mit einer Ablesegenauigkeit von 0,1 mg und einer Linearität von 0,1 mg bezogen auf 10 g eingewogen. Jede Tablette wird direkt nach ihrer Herstellung gewogen.

7.5.2 Dichte- und Porositätsbestimmungen

Bestimmung der wahren Dichte

Die wahre Dichte wird mithilfe eines Gasvergleichs-Pyknometers Modell 930 (Beckman) bestimmt, wobei die Messungen bei Raumtemperatur und mit Luft als Gas durchgeführt werden. Der Probenbecher wird zu ca. 80 % Füllhöhe befüllt, die Einwaage des Probenpulvers erfolgt auf einer Analysenwaage AE 200 (Mettler). Mithilfe von Kalibrierstahlkugeln mit bekanntem Volumen wird an jedem Messtag ein Korrekturfaktor neu ermittelt. Es ergibt sich ein mittlerer Korrekturfaktor von 0,9898 aus 13 Messungen mit einer Standardabweichung von 0,0045. Für jede Substanz erfolgt dreimal eine Substanzeinwaage wobei für jede Einwaage das wahre Volumen durch drei Messungen ermittelt wird. Die wahre Dichte wird dann als Mittelwert aus neun Werten berechnet.

Bestimmung von Schütt- und Stampfdichte

Die Bestimmung von Schütt- und Stampfdichte erfolgt in Anlehnung an die Vorschriften des Europäischen Arzneibuches 2002 mit 250 ml Standzylindern mit abnehmbaren Kunststoffböden. Die Masse des Pulvers wird auf einer Feinwaage PC 4400 (Mettler) bestimmt. Die Bestimmung des Stampfvolumens erfolgt mit einem Engelsmann Stampfvolumeter (J. Engelsmann). Das Stampfvolumen wird nach 500 und 1250 Stampfungen abgelesen und weitere 1250 Stampfungen werden durchgeführt, wenn die Differenz $V_{500} - V_{1250}$ größer als 2 ml ist. Damit ist sichergestellt,

dass die Volumenänderung des Pulvers durch die Stampfungen im wesentlichen abgeschlossen ist. Für jede Substanz wird als Ergebnis der Mittelwert und die Standardabweichung aus drei Messungen berechnet.

Bestimmung des Quotienten Q_T aus einem Referenzversuch

Zu Untersuchungen der Partikelbewegung und Fragmentierungsneigung von Pulvern wird mithilfe der Messung der Schütt- und Stampfporosität ein Referenzversuch durchgeführt, bei dem keine Fragmentierung des Pulvers auftritt. Bewegungen der Partikel können durch diesen Versuch aber erfasst werden. Aus der wahren Dichte einer Substanz δ_w und der Schüttdichte δ_s , sowie der Stampfdichte δ_t kann sowohl die Schüttporosität ε_s als auch die Stampfporosität ε_t berechnet werden, wobei für die Porosität gilt:

$$\varepsilon = 1 - \frac{\delta_{akt.}}{\delta_w} \quad (\text{Gl. 7-6})$$

wobei $\delta_{akt.}$ entweder die Schüttdichte oder die Stampfdichte darstellt. Aus den Schütt- und Stampfporositäten wird ein Quotient Q_T berechnet, der ein Maß für die Partikelbewegung ist:

$$Q_T = \frac{\varepsilon_s}{\varepsilon_t} \quad (\text{Gl. 7-7})$$

Findet keine oder nur eine geringe Partikelbewegung statt, so liegt dieser Quotient bei 1. Er wird umso größer, je mehr Partikelbewegung auftritt.

Messung der Partikelgrößenverteilung

Die Messung der Teilchengrößenverteilung der Pulver wird mithilfe der Laserbeugung durchgeführt. Mit einem Sympatec-Helos Laserbeugungsspektrometer KA Compact (Sympatec) werden die Pharmatosen und die Calciumphosphate im Freifallschacht GRADIS vermessen. Das Pulver wird dabei mit einem Schwingendosierer Typ DR 40 (Retsch) gefördert. Es wird eine Sammellinse mit der Brennweite 500 mm verwendet und der Messstrahl vor Beginn der Messungen auf die zentralen Elemente des Ringdetektors fokussiert. Ebenfalls wird eine Referenzmessung ohne Pulver durchgeführt. Die Messwerte werden als Mittelwert aus fünf Messungen angegeben. Als weiteres System kommt ein Laserbeugungsmessgerät Mastersizer

2000 (Malvern) zum Einsatz. Die Trockendispergierung erfolgt in der Trockendispergiereinheit Scirocco 2000. Die Tablettosen werden bei 0 bar Pressluftzufuhr desagglomeriert, StarLac, FlowLac 100, Ludipress, Ludipress LCE, Parteck M 200, Parteck M 300 und Pearlitol 400 DC bei 0,1 bar, sowie Starch 1500 und Starch 1500 LM bei 2 bar. Die Vivapur-Typen, Emcocel 90 M und Emcocel XLM 90 werden in der Nassdispergiereinheit Hydro 2000 S in Wasser dispergiert. Dabei wird eine Rührergeschwindigkeit von 1500 rpm verwendet. Die Ergebnisse stellen die Mittelwerte aus drei Messungen dar.

Messung der Bruchfestigkeit der Tabletten

Die Bruchfestigkeit von 10 Tabletten wird direkt nach Abschluss der Kompressionsreihe gemessen. Dazu wird ein digital anzeigendes, automatisches Bruchfestigkeitsprüfgerät TBH 30 (Erweka) mit einem Messbereich von 500 N und mit Druckeranschluss verwendet.

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen

Für die Anfertigung rasterelektronenmikroskopischer Aufnahmen werden die Proben mit Leit C (Neubauer) auf Probenträger geklebt und im Sputter Coater E5100 (Bio-Rad) mit Gold gesputtert. Die Aufnahmen werden mit einem Rasterelektronenmikroskop DSM 940 A (Carl-Zeiss) bei einer Beschleunigungsspannung von 2-20 kV und einer Vergrößerung zwischen 70 - 30.000fach hergestellt.

7.6 Herstellung der Tablettiermischungen

Wenn nicht anders angegeben, werden die Ausgangsstoffe wie vom Hersteller geliefert verarbeitet. Aerosil wird durch ein Stahlsieb der Maschenweite 315 µm auf das Pulver aufgesiebt und 10 Minuten lang in einem Turbula-Mischer Modell T 2 C (W. A. Bachofen) bei 42 U/min gemischt. Für Magnesiumstearat beträgt die Mischzeit bei sonst unveränderten Bedingungen 5 Minuten. Werden sowohl Schmiermittel als auch Fließregulierungsmittel zugesetzt, so erfolgt erst die Herstellung einer Mischung mit Aerosil, im Anschluss daran wird Magnesiumstearat zugesetzt. Für Ansatzgrößen von mehr als einem Kilogramm wird anstelle des Turbula-Mischers ein Rhönrad-Mischer (Eigenbau) mit einer 5 l Edelstahl-Mischtrommel bei 40

U/min verwendet. Der Füllungsgrad der Mischer beträgt in allen Fällen ca. 2/3 des Nennvolumens.

7.7 Berechnungsmethoden des Catman-Skriptprogramms

Die Software Catman (Hottinger Baldwin Messtechnik, HBM) gestattet mithilfe einer eigenen Skriptsprache die Programmierung auch komplexer Mess- und Berechnungsabläufe. Ebenfalls kann die Art der Datenausgabe vorgegeben werden. Die Erstellung des Skriptes wird durch einen integrierten Skripteditor unterstützt; die Skriptbefehle werden in einer internen Befehlsreferenz erläutert.

7.7.1 Initialisierung und Ermittlung der Wegreferenzpunkte

Wird das Messskript aufgerufen, stellt das Programm eine Kommunikationsverbindung mit dem MGC Plus System über das TCP/IP-Protokoll her. Alle Kalibrierwerte für die Messverstärkereinschübe, die Filtereinstellungen und die Kanalbeschreibungen werden komplett neu auf das MGC Plus System überspielt um Fehleinstellungen zu vermeiden. Die Kraftmesskanäle werden auf null gesetzt, solange noch keine Kräfte anliegen und sich der Oberstempel außerhalb der Matrize befindet. Die Presse wird im manuellen Einrichtbetrieb freigegeben und der Oberstempel wird mithilfe des Handrades vorsichtig abgesenkt, bis er den Unterstempel mit einer Kontaktkraft von 300 N berührt. Diese Kraft dient zur Vermeidung eines Luftspalts zwischen den polierten Stempelflächen. Die Wegmessung wird auf null gesetzt, was einer Tablettensteghöhe von 0 μm entspricht. Zur Ermittlung eines zweiten Bezugspunktes wird der Oberstempel wieder aus der Matrize herausgefahren und auf den Matrizen Tisch ein Endmaß mit einer Höhe von 5 mm ($\pm 0,12 \mu\text{m}$) gelegt. Dieses Parallel-Endmaß wird wiederum mit dem Oberstempel mit einer Kraft von 300 N angetastet. Das Catman Programm rechnet nun die Wegdifferenz zwischen Nullpunkt und der Endmaßoberkante aus und subtrahiert von diesem Wert die Endmaßhöhe von 5 mm. Dadurch ist es möglich, den exakten Matrizeneintauchpunkt des Oberstempels zu ermitteln. Dieser Wert ist gleichzeitig die Matrizeneintauchhöhe und wird für weitere Berechnungen als Variable im Programm abgelegt.

7.7.2 Aufnahme der Kompressionsdaten

Der Start der Messung erfolgt triggergesteuert, wobei der inkrementale Weggeber als Triggergeber eingesetzt wird. Als Triggerereignis dient die Weghöhe genau 1 mm über der Matrizenoberkante. Die Tablettenpresse wird manuell gestartet. Pro Messverstärkereinschub werden nach dem Start der Messung 19200 Messwerte pro Sekunde - parallel für alle Kanäle - aufgenommen. Pro Kanal werden 28800 Werte aufgezeichnet, was einer Messzeit von 1,5 Sekunden entspricht. Diese Zeit ist ausreichend, um auch die Ausstoßphase der Tablette zu erfassen. Alle Kompressionsdaten werden in sogenannten Datenbasiskanälen abgelegt und sind einer späteren Selektion und Berechnung durch das Programm zugänglich.

7.7.3 Dynamische Reduktion der Rohdaten

Durch die Datenerfassung mit einer hohen Messrate werden besonders bei geringen Wegänderungen pro Zeiteinheit die gleichen Wegwerte mehrfach aufgezeichnet. Da diese Mehrfachaufzeichnung die Qualität der Daten nicht verbessert, können diese Daten bei der Auswertung übergangen werden. Die Berechnungsroutine der dynamischen Datenreduktion selektiert den ersten Wegwert und alle dazugehörigen Messwerte wie Kraft und Zeit und legt diese Werte in neu generierten Datenbasiskanälen ab. Anschließend wird geprüft, welcher der nachfolgenden Wegwerte von dem vorherigen Wert verschieden ist. Dieser Wert wird mit den korrespondierenden anderen Messwerten ebenfalls in den Datenbasiskanälen abgelegt. Weg-, Kraft- und Zeitdaten, die zu einem Datensegment gehören, bei dem sich der Wegwert nicht von zuvor gemessenen Wegdaten unterscheidet, werden nicht in diese neuen Datenbasiskanäle übernommen. So entsteht durch eine Berechnungsschleife im Skript eine neue Gruppe von Datenbasiskanälen mit allen zur weiteren Berechnung relevanten Informationen. Da die Wegmessung digital erfolgt und somit die Wegwerte nicht von Rauschsignalen überlagert sind, ist das Wegsignal ein zuverlässiges Entscheidungskriterium für die Selektion der Rohdaten.

7.7.4 Ermittlung des linearen Bereiches im Heckel-Plot

Für die Ermittlung des linearen Bereiches des Heckel-Plots werden in 0,5 MPa Intervallen Daten aus den Datenbasiskanälen „Pressdruck“, „Zeit“ und „ $\ln(1/(1-D))$ “ selektiert, um über den gesamten Pressdruckbereich eine gleichmäßige Datendichte zu erreichen. Mit diesen selektierten Daten wird ein Werteblock mit einer Größe von 100 Werten pro Messkanal gebildet und damit eine lineare Regression durchgeführt, wobei als x-Kanal die Pressdruckwerte und als y-Kanal die $\ln(1/(1-D))$ -Werte eingesetzt werden. Als Ergebnis dieser linearen Regression wird die erhaltene Steigung der Regressionsgeraden, ihr y-Achsenabschnitt, das Bestimmtheitsmaß r^2 sowie der Anfangs- und Endindex des Regressionsbereiches in weiteren Datenbasiskanälen abgelegt. Durch eine Berechnungsschleife wird ein weiterer Messwert an das obere Ende des Regressionsblocks angehängt und vom Blockanfang ein Wert entfernt. Mit diesem neuen Block wird wiederum eine lineare Regression durchgeführt und die Ergebnisse abgelegt. Somit wird der Regressionsblock schrittweise zu höheren Pressdrücken verschoben und zu jeder Regressionsberechnung das Bestimmtheitsmaß als Maß für die Güte der linearen Anpassung abgelegt. Nach Durchlauf der Schleife wird geprüft, wo durch das höchste Bestimmtheitsmaß die beste Anpassung einer linearen Funktion gelungen ist. Dieser Bereich wird mit seinen Regressionsparametern als linearer Bereich ausgegeben.

7.7.5 Berechnung der Kompressionsparameter

Berechnung der Matrizenfüll- und Tablettenhöhe

Die Füllhöhe der Matrize wird wie unter 7.7.1 beschrieben berechnet, wobei davon ausgegangen wird, dass die Matrize nach Befüllung durch den Füllschuh gleichmäßig bis zum oberen Rand gefüllt ist. Die Tablettenhöhe wird während der Kompression gemessen, wobei der tiefste Eintauchpunkt des Oberstempels und sein dazugehöriger stauchungskorrigierter Wegwert als Tablettenhöhe definiert sind.

Berechnung der Heckel-Parameter

Aus dem nach 7.7.4 ermittelten linearen Bereich des Heckel-Plots lässt sich die Regressionsgerade berechnen zu:

$$\ln \frac{1}{1-D} = k * P + A \quad (\text{Gl. 7-8})$$

wobei k die Steigung der Regressionsgeraden und A den y-Achsenabschnitt darstellt. D ist die relative Dichte und damit der Quotient aus der Pulverdichte bei der jeweiligen Tablettensteghöhe in der Matrize und der wahren Dichte des Pulvers.

Vor Berechnung der Heckel-Parameter wird jede Tablette direkt nach der Kompression gewogen und die Tablettenmasse als Variable im Skriptprogramm hinterlegt.

Berechnung der Pressgeschwindigkeit

Da die Geschwindigkeit des Oberstempels während des Kompressionsverlaufs nicht konstant, eine genaue Kenntnis der tatsächlichen Stempelgeschwindigkeit an jedem beliebigen Punkt aber von Interesse ist, wird die Geschwindigkeit nicht als Anzahl der Hübe pro Minute ausgegeben, sondern aus den Weg- und Zeitdaten berechnet. Da das MGC Plus System mit einer hochgenauen Zeitbasis arbeitet und der inkrementale Weggeber den aktuellen Wegwert präzise und reproduzierbar misst, wird die Geschwindigkeit als 1. Ableitung der Weg-Zeit-Kurve berechnet. Werden geschwindigkeitsvergleichende Kompressionen durchgeführt, so wird als Geschwindigkeit die Geschwindigkeit des Oberstempels im Eintauchpunkt in die Matrize angegeben. Das Geschwindigkeits-Steghöhen-Diagramm einer Stempel-auf-Stempel-Pressung ist in Abbildung 7-20 gezeigt. Die Eintauchtiefe beträgt 9,7 mm. Die Kurve zeigt die geringe Änderung der Geschwindigkeit am unteren Totpunkt (Steghöhe null).

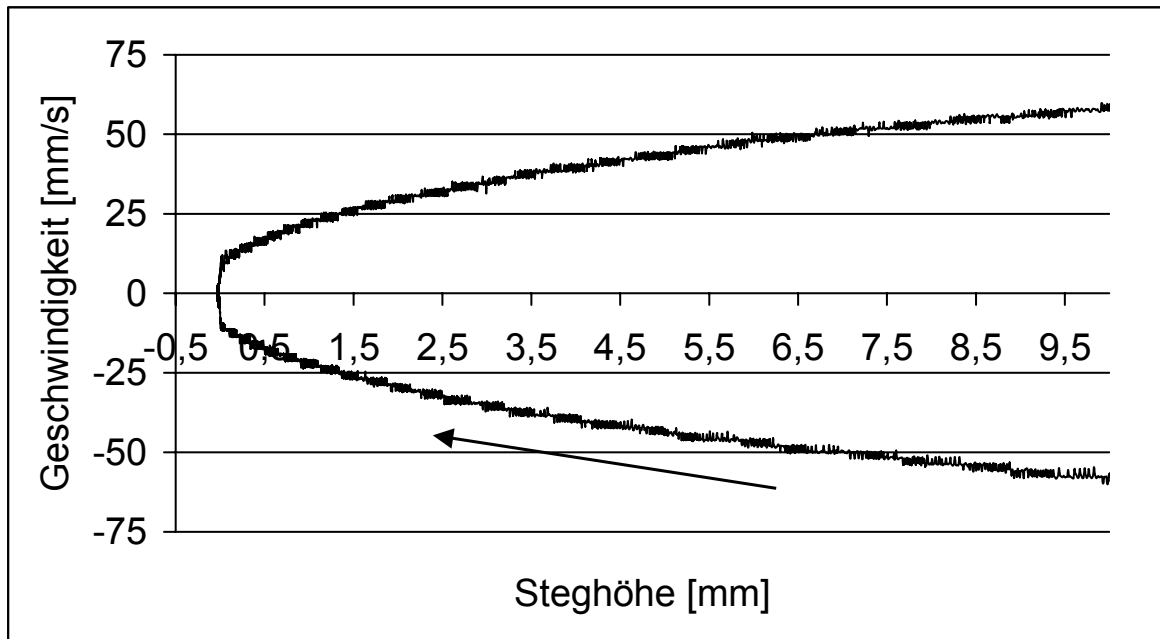


Abb. 7-20 Geschwindigkeits-Steghöhen-Diagramm einer Stempel-Stempel-Pressung. Der Pfeil markiert die Richtung der Kompression.

Berechnung der initialen elastischen Rückdehnung

Die elastische Rückdehnung wird in der Matrize während der Dekompressionsphase gemessen. Erst die hochauflösende Zeitbasis des MGC Plus Systems mit der Möglichkeit, alle 0,05 ms einen Messwert aufzuzeichnen, in Verbindung mit dem inkrementalen Weggeber, macht reproduzierbare Messungen dieser Rückdehnungsphase möglich. Die Berechnung erfolgt in Anlehnung an Armstrong und Haines-Nutt (1974), die die in Gleichung 7-9 verwendete Formel vorstellen. Die Messung beginnt zu dem Zeitpunkt, an dem der Oberstempel seinen tiefsten Punkt in der Matrize erreicht hat. Bewegt er sich anschließend wieder zurück, so kann über die Oberstempelinstrumentierung noch eine Kraft gemessen werden, da die Tablette sich elastisch rückdehnt und in dieser Phase noch mit dem Oberstempel in Kontakt ist. Die Messung des Rückdehnungsweges erfolgt bis zu einer Rest-Kontaktkraft von 400 N, da hierbei noch ein zuverlässiger Tabletten-Stempelkontakt gewährleistet ist. Um die elastische Rückdehnung auch bei verschiedenen Steghöhen vergleichen zu können, wird sie als prozentualer Wert bezogen auf die minimale Steghöhe angegeben und nach folgender Formel berechnet:

$$ER [\%] = \frac{(h_{400N} - h_{\min}) * 100}{h_{\min}} \quad (\text{Gl. 7-9})$$

Dabei ist h_{400N} die Tablettenhöhe bei einer Kontaktkraft von 400 N und h_{\min} ist die minimale gemessene Tablettenhöhe.

Berechnung der Relaxation

Bei der Kompression von Tabletten ist die minimale Steghöhe noch nicht erreicht, wenn die maximale Presskraft gemessen wird. Der Oberstempel bewegt sich stattdessen noch weiter und die Porosität der Tablette wird folglich noch verringert. Je nach Substanz ergeben sich Unterschiede, die mit dem hochauflösenden Messsystem erfassbar sind. Diese Relaxation R_x nach Erreichen des Presskraftmaximums wird prozentual zur minimalen Steghöhe ausgedrückt:

$$R_x [\%] = \frac{(h_{PD\max} - h_{\min}) * 100}{h_{\min}} \quad (\text{Gl. 7-10})$$

Die Tablettenhöhe bei maximalem Pressdruck ist als $h_{PD\max}$ definiert. Die Relaxation läuft ebenfalls sehr schnell ab und bewegt sich im Bereich um 25 ms.

Berechnung der Fragmentierungsneigung mithilfe der Quotienten Q_H und Q_{MF}

Zur Beurteilung der Fragmentierungsneigung interessiert auch das Verdichtungsverhalten eines Pulvers in der Matrice bis zu dem Punkt, bei dem eine Presskraft gemessen werden kann. Solange der Oberstempel ohne resultierende Presskraft das Pulver verdichtet, treten Partikelbewegungs- und Fragmentierungseffekte auf. Zur Berechnung einer Porosität bei einem Pressdruck von 0 MPa wird die Gerade des linearen Bereiches der Heckelgleichung auf 0 MPa extrapoliert und eine Porosität ε_{reg} erhalten. In der Heckelgleichung lässt sich die relative Dichte durch die Porosität ε_{reg} ausdrücken:

$$\ln \frac{1}{\varepsilon_{\text{reg}}} = k * P + A \quad (\text{Gl. 7-11})$$

Setzt man den Pressdruck $P = 0$, so ergibt sich:

$$\ln \frac{1}{\varepsilon_{\text{reg}}} = A \quad (\text{Gl. 7-12})$$

Aufgelöst nach ε_{reg} lässt sich die Gleichung entlogarithmiert ausdrücken als:

$$\varepsilon_{reg} = \frac{1}{e^A} \quad (\text{Gl. 7-13})$$

Der Quotient Q_H ist ein Maß für Fragmentierung und Partikelbewegung vor Beginn der Kompression. Er wird berechnet zu:

$$Q_H = \frac{\varepsilon_{SchüttM}}{\varepsilon_{reg}} \quad (\text{Gl. 7-14})$$

wobei $\varepsilon_{SchüttM}$ die Schüttporosität in der Matrizie bei automatischer Befüllung durch den Kammerfüllschuh ist. Um das Ausmaß der Fragmentierung zu berechnen, wird mithilfe des Koeffizienten Q_T aus Gleichung 7-7 ein Quotient Q_{MF} berechnet zu:

$$Q_{MF} = \frac{Q_H}{Q_T} \quad (\text{Gl. 7-15})$$

Tritt keine Fragmentierung auf, so liegt dieser Koeffizient nahe 1 und wird umso größer, je stärker ein Pulver sich durch Fragmentierung verformt.

Berechnung des R-Wertes

Der R-Wert ist ein Maß für das Verhältnis der maximalen Unterstempelkraft PD_{maxUS} zur maximalen Oberstempelkraft PD_{maxOS} . Im Skriptprogramm werden die Kraftmaxima ermittelt und der R-Wert berechnet nach der Formel:

$$R = \frac{PD_{maxUS}}{PD_{maxOS}} \quad (\text{Gl. 7-16})$$

Da die Unterstempelinstrumentierung nur bis 22,5 kN kalibriert ist und der Messverstärkereinschub ML 10 B ab einer Unterstempelkraft von 24,5 kN übersteuert wird, unterdrückt das Messprogramm die Ausgabe von R-Werten im Kompressionsreport, die bei Unterstempelkräften über 24 kN berechnet wurden. Zusätzlich wird im Report ein diesbezüglicher Text eingeblendet.

7.7.6 Messung von Rest- und Ausstoßkraft

Zur Messung der Rest- und Ausstoßkraft wird ein Schaltimpuls vom Nockenschalter an der Antriebsachse der Presse generiert. Dieser Impuls wird über den Messverstärkereinschub ML 01 ausgewertet und ermöglicht dem Skriptprogramm eine

präzise Erkennung der Ausstoßphase. Ab dem Schaltsignal des Nockenschalters ist am Unterstempelkraftsensor kurzzeitig die Restkraft messbar bevor die Tablette durch Anheben des Unterstempels ausgestoßen wird. Die Restkraft wird als Mittelwert aus 250 Einzelmesspunkten berechnet. Die Ausstoßkraft ist die Maximalkraft, die über die Unterstempelinstrumentierung nach Freigabe durch den Nockenschalter registriert wird.

7.8 Ablauf der Messungen

Das zu untersuchende Pulver wird in den Kammerfüllschuh gefüllt und das Messprogramm wird gestartet. Zuerst wird die wahre Dichte der Testsubstanz eingegeben und ein Ablageverzeichnis für die Speicherung der Kompressionsdaten, sowie eine Dateibezeichnung gewählt. Eine SOP kann am Bildschirm abgerufen werden. Die Initialisierung wird durchgeführt, indem die Presse im Handbetrieb eingerichtet wird. Sowohl der Nullpunkt, als auch der Referenzpunkt wird angetastet und die Initialisierung wird bestätigt. Das Programm gibt nun die aktuell eingestellte Fülltiefe der Matrize aus. Dieser Wert wird zu Kontrollzwecken notiert. Es besteht die Möglichkeit zu Probepressungen, bei denen die Presskraft eingerichtet werden kann. Werden verschiedene Hilfsstoffe miteinander verglichen, so wird für alle Stoffe die gleiche Presskraft und auch eine identische Pressengeschwindigkeit sowie Matrizenfülltiefe gewählt. Die Presse wird gestartet, 10 Tabletten werden gepresst und verworfen. Dann wird die Messung aktiviert und eine einzelne Tablette gepresst. Die Presse wird gestoppt und die Tablette auf der Analysenwaage gewogen. Das Tablettengewicht wird in das Programm eingegeben und die Berechnungen werden automatisch durchgeführt. Ein Kompressionsreport, sowie eine Grafik des Heckelplots werden generiert, wobei dieser Report ausgedruckt werden kann. Die Rohdaten werden gespeichert und die Kompressionsparameter zur weiteren Verarbeitung in ein Excel-Datenblatt übertragen. Der Messvorgang wird 9mal wiederholt. Die Tabletten werden auf einem Musterzugbrett gesammelt und die Bruchfestigkeit bestimmt. Mit den unveränderten Einstellungen an der Tablettenpresse werden weitere Tabletten als Rückstellmuster für spätere Analysen hergestellt.

Modifizierte Versuchsdurchführung bei der Kompression bei verschiedenen Pressengeschwindigkeiten

Zum Vergleich der Kompressionsparameter bei verschiedenen Pressengeschwindigkeiten muss ein Einfluss der automatischen Matrizenfüllung durch den Kammerfüllschuh auf die Ergebnisse ausgeschlossen werden. Dies ist besonders wichtig, da sich die Füllmenge der Matrize bei höherer Pressengeschwindigkeit durch schnellere Füllschuhbewegungen erhöht. Verhindert wird dies, indem bei normaler Maschinengeschwindigkeit die Matrizenfüllung durchgeführt wird. Der Antrieb der Presse wird ausgekuppelt und bei laufendem Pressenmotor die Pressendrehzahl am Handrad der Motorhöhenverstellung bis zum gewünschten Wert erhöht. Dieser Wert, sowie der langsame Füllwert wird an der Motorhöhenskala abgelesen und notiert. Mit der höheren Drehzahl erfolgt anschließend eine Kompression. Der Pressenantrieb wird danach ausgekuppelt und die Presse wird wieder auf langsame Füllgeschwindigkeit eingestellt. Zwei Kompressionen werden ohne die Messwerte aufzuzeichnen durchgeführt, wobei die Matrize wieder gleichmäßig gefüllt wird. Die Pressengeschwindigkeit wird wiederum erhöht und die nächste Messung durchgeführt.

Durchführung der externen Schmierung

Für die externe Schmierung wird eine 3%ige (g/g) Lösung von Stearinsäure in Aceton verwendet, die mit Wattestäbchen auf Matrize und Stempel gestrichen wird. Die Trocknung erfolgt mit Druckluft. Die Schmierung wird nach jeder gepressten Tablette wiederholt.

Kapitel 8

Zusammenfassung

Bei der Tablettierung von Pulvern mit einer Exzentertablettenpresse ist es möglich, durch Instrumentierung der Presse mit Kraft- und Wegaufnehmern Daten über den Verlauf der Kompressions- und Dekompressionsphase zu gewinnen. Damit lässt sich das Kompressionsverhalten von Wirk- und Hilfsstoffen untersuchen. Zur Messung der Kräfte werden üblicherweise Dehnungsmessstreifen oder piezoelektrische Messelemente eingesetzt. Die Erfassung des Stempelweges erfolgte bisher über induktive Weggeber, die zwar eine nahezu unbegrenzte Auflösung haben, deren Linearitätsbereich aber begrenzt ist und deren Signal für die weitere Auswertung elektronisch gefiltert werden muss. In dieser Arbeit wird zur Messung des Stempelweges erstmalig ein inkrementaler Weggeber eingesetzt, der sich durch absolute Linearität und eine Auflösung von $0,4 \mu\text{m}$ auszeichnet. Die Verwendung eines inkrementalen Weggebers gestattet dabei eine genaue und reproduzierbare Messung des Oberstempelweges. Wegabhängige Berechnungen lassen sich durch diese Technologie mit einer höheren Genauigkeit durchführen.

Instrumentierung der Tablettenpresse zur inkrementalen Oberstempelwegmessung

Der inkrementale Weggeber stellt ein digitales Ausgangssignal zur Verfügung, das nicht durch zusätzliche elektronische Signalfilter aufbereitet werden muss. Er wird zusammen mit einem herkömmlichen induktiven Weggeber an einer Exzenterpresse eingebaut um beide Weggeber miteinander vergleichen zu können. Das Signalverhalten des inkrementalen Weggebers ist über den gesamten Messbereich linear und bedarf keiner Nachkalibrierung. Beim Vergleich unterschiedlicher Kalibriermethoden für den induktiven Weggeber werden methodenabhängige Unterschiede festgestellt. Daher sollten induktive Weggeber immer in ihrem späteren Arbeitsbereich kalibriert werden. Eine Überprüfung der Kalibrierung des inkrementalen Weggebers zeigt die geringsten Residuen der Kalibriergeraden und somit die geringste Abwei-

chung einzelner Messwerte. Bei der Kalibrierung des induktiven Weggebers wird für die weiteren Versuche eine dynamische Kalibrierung verwendet. Dabei wird der inkrementale Weggeber als Kalibriernormal eingesetzt, die Kalibrierung erfolgt als Stempel-auf-Stempel-Pressung bei der Kompressionsgeschwindigkeit, die auch bei späteren Versuchen verwendet wird. Die Auswertung des inkrementalen Weggeber-Signals erfolgt mithilfe eines Impulszählers, dessen Zählerstand periodisch ausgelesen wird. Um schnelle Änderungen des Zählerstandes zu erfassen, erfolgt der Auslesevorgang mit einer Leserate von 19200 Impulsen pro Sekunde. Anschließend wird eine dynamische Datenreduktion durchgeführt, die nur die für weitere Berechnungen wichtigen Messdaten selektiert. Alle Berechnungen und die Datenerfassung werden mithilfe eines skriptgesteuerten Computerprogramms durchgeführt. Der Vergleich von induktivem und inkrementalem Weggeber bei der Kompression der Modellsubstanzen Starch 1500, Tablettose 80 und Tri-Tab, zeigt sowohl hinsichtlich der Signalqualität als auch im Hinblick auf reproduzierbare Messergebnisse die Überlegenheit des inkrementalen Mess-Systems.

Abhängigkeit der Kompressionsparameter von der Kompressionsgeschwindigkeit

Die plastische Verformung von Pulvern ist ein zeitabhängiger Vorgang. Bereits relativ geringe Geschwindigkeitsunterschiede verändern das plastische Kompressionsverhalten. So sinkt die Steigung im Heckel-Plot bei Starch 1500 stärker als bei Avicel PH 102. Dementsprechend zeigt auch der Yield Pressure als Widerstand gegen die plastische Verformung bei hohen Kompressionsgeschwindigkeiten höhere Werte. Die initiale elastische Rückdehnung, sowie die relative Kraftrelaxation werden für beide Substanzen bei unterschiedlichen Geschwindigkeiten nicht beeinflusst. Beide Substanzen verformen sich plastisch, wobei Starch 1500 deutlich stärkere Abhängigkeiten der Kompressionsparameter von der Kompressionsgeschwindigkeit zeigt. Der inkrementale Weggeber erlaubt durch seine hohe Reproduzierbarkeit die Erkennung von geringen Änderungen der Steigung im Heckel-Plot und gestattet einen Vergleich der Kompressionsgeschwindigkeiten bereits bei geringen Unterschieden der Stempelgeschwindigkeit.

Abhängigkeit der Heckel-Parameter von der wahren Dichte des Pulvers

Bei der Erstellung von Heckel-Plots mit Starch 1500 fällt auf, dass sich die Substanz schon bei relativ geringen Pressdrücken bis auf Porositäten nahe Null komprimieren lässt, wobei der Heckel-Plot in seinem Dekompressionsast einen charakteristischen Verlauf zeigt. Bei höheren Pressdrücken werden Tablettendichten erreicht, die höher liegen als die ermittelte Pulverdichte. Dies wird auf die Methode der Dichtemessung zurückgeführt. Das verwendete Gasvergleichs-Pyknometer zur Bestimmung des wahren Volumens arbeitet mit Luft als Verdrängungsgas und erfasst bei Starch 1500 nicht alle Poren vollständig, sodass in der Literatur unterschiedliche Werte für die wahre Dichte angegeben werden. Als alternative Methode der Dichtebestimmung wird die Dichte der Substanz durch ein Extrapolationsverfahren ermittelt. Dabei werden Tabletten unter hohem Pressdruck hergestellt und der lineare Bereich des Dekompressionsastes eines Dichte-Pressdruck-Diagramms auf Normaldruck extrapoliert. Die dabei ermittelte Dichte wird zum Vergleich zur Berechnung der Heckel-Parameter verwendet, wobei für Starch 1500 völlig unterschiedliche Heckel-Plots und Heckel-Parameter erhalten werden. Ab einer gewissen Presskraft tritt hauptsächlich Festkörperkompression auf, was sich in einer stärkeren elastischen Rückdehnung der Tabletten nach der Kompression bemerkbar macht. Rasterelektronenmikroskopische Bilder von Starch 1500 zeigen die unterschiedliche Packungsdichte der Teilchen und die Ausbildung von Strukturbrüchen innerhalb der Tabletten durch elastische Rückdehnung. Für Dicalciumphosphat-Dihydrat wird - im Gegensatz zu Starch 1500 - bei Kompression bis 60 kN die mit dem Gasvergleichs-Pyknometer ermittelte wahre Dichte nicht überschritten. Stark elastisch verformbare Materialien, wie Starch 1500, zeigen sich besonders empfindlich gegenüber den verschiedenen Dichtemessmethoden. Das Heckel-Modell gilt deshalb nur bis zu dem Pressdruckbereich, ab dem Festkörperkompression auftritt.

Untersuchung der Fragmentierungsneigung

Substanzen, die sich unter Fragmentierung verformen, zeigen in der Matrize eine Volumenreduktion, bevor ein starker Anstieg des Pressdrucks gemessen werden kann. Zur Abschätzung der Fragmentierungsneigung wird ein Fragmentierungskoeffizient Q_{MF} ermittelt. Dazu wird in einem Referenzversuch mithilfe des Stampfvolumeters die Partikelbewegung untersucht. Unter den Bedingungen des

Referenzversuchs tritt keine Fragmentierung auf. Daten aus dem anschließenden Kompressionsexperiment geben Aufschluss über die Partikelbewegung und zugleich über die Fragmentierung. Aus Referenz- und Kompressionsversuch wird der Fragmentierungskoeffizient berechnet. Es kann gezeigt werden, dass dieses Modell für teilhydrolysierte Stärke und Tricalciumphosphat gültig ist. Für Avicel PH 102 zeigt das Modell eine Verformung unter Fragmentierung an, was der allgemeinen Erkenntnis jedoch widerspricht. Grund dafür ist die Teilchenstruktur der mikrokristallinen Cellulose, die durch hohe interpartikuläre Reibungskräfte ein gutes Verdichten der Teilchen durch Partikelbewegung im Referenzversuch verhindert. Dadurch wird eine zu geringe Partikelbewegung vortäuscht. Das Fragmentierungsmodell ist daher nur für Substanzen geeignet, deren Fließfähigkeit nicht durch interpartikuläre Reibung behindert ist.

Kompressionsverhalten pharmazeutischer Hilfsstoffe

In die Untersuchungen werden Tablettierhilfsstoffe wie mikrokristalline Cellulosen (Vivapur, Emcocel), Lactosen und lactosebasierte Kombinationsprodukte, Calciumphosphate, Stärken und Polyole (Mannit, Sorbit) einbezogen. Die mikrokristallinen Cellulosen vom Typ Vivapur unterscheiden sich in ihrer Korngröße und Schüttdichte. Eine plastische Verformbarkeit wird für die Substanzen mit geringer Korngröße festgestellt, die Kraftrelaxation ist bei diesen Substanzen hoch. Beim Vergleich von Cellulosen mit unterschiedlicher Produktfeuchte (Emcocel) wird für die Substanz mit der geringeren Feuchte eine schlechtere plastische Verformbarkeit festgestellt.

Bei der Untersuchung direkttablettierbarer Lactosen wird für α -Lactose Monohydrat sowie für walzengetrocknete β -Lactose die größte, für sprühgetrocknete Lactose die geringste Fragmentierungsneigung gefunden. Bei den Kombinationsprodukten aus Lactose und Stärke, Lactose und Polyvinylpyrrolidon oder Lactose und Cellulose, zeigt Cellactose 80, ein Produkt auf der Basis von α -Lactose Monohydrat und Pulvercellulose, eine starke elastische Rückdehnung in der Matrizie. Sehr gut plastisch lassen sich die mit Polyvinylpyrrolidon granulierten Produkte Ludipress und Ludipress LCE verformen. Sie zeigen auch die geringsten Werte für die elastische Rückdehnung. Alle Kombinationsprodukte zeigen eine stärkere initiale elastische

Rückdehnung als die Lactose-Monosubstanzen. Hier überwiegen die elastischen Eigenschaften von Stärke oder Cellulose.

Bei der Untersuchung der direkttablettierbaren Calciumphosphate Di-Tab, Emcompress und Tri-Tab, kann für Di-Tab gefolgt von Emcompress die größte Fragmentierungsneigung festgestellt werden. Die Deckeltendenz von Tri-Tab lässt sich gut mit der höheren elastischen Rückdehnung der Substanz erklären. Die Rest- und Ausstoßkräfte sind für Tri-Tab ebenfalls höher als für die anderen Calciumphosphate, was durch die höheren Reibungskräfte in der Matrizie bedingt ist.

Bei der Untersuchung von direkttablettierbaren Mannit-Typen werden Parteck M 200, Parteck M 300 und Pearlitol 400 DC verglichen, wobei Pearlitol 400 DC die engste Korngrößenverteilung und die höchste Schüttdichte aufweist. Diese Substanz besitzt die geringste Bruchfestigkeit, zeigt im Heckel-Plot aber durch eine große Steigung im linearen Bereich ein gutes plastisches Verformungsverhalten. Sehr bruchfeste Tabletten werden mit Parteck M 200 hergestellt, das die kleinste Teilchengröße aufweist.

Zwei Stärketypen unterschiedlicher Herkunft (Ensete-Stärke und Starch 1500) werden miteinander verglichen um die Eignung zur Tablettierung zu überprüfen. Die Blattpflanze *Ensete ventricosum* liefert aus dem Rhizom eine Stärke, die nach partieller Hydrolyse bei schmiermittelfreier Verpressung gute Kompressionseigenschaften zeigt. Dynasan 118 als Schmiermittel reduziert die Bruchfestigkeiten der hergestellten Tabletten drastisch und führt zu hohen Werten für die elastische Rückdehnung. Die Kompressionsparameter der Vergleichssubstanz, Starch 1500, werden von einem Schmiermittelzusatz nicht so stark beeinflusst.

Magnesiumstearat in steigenden Konzentrationen von 0,5 % bis 2 % begünstigt das plastische Fließverhalten von Sorbit (Karion Instant), mikrokristalliner Cellulose (Avicel PH 102) und teilhydrolysierter Stärke (Starch 1500) deutlich, der Heckel-Plot zeigt mit steigender Schmiermittel-Konzentration eine größere Steigung. Nicht beeinflusst wird die Heckel-Steigung von Tricalciumphosphat (Tri-Tab) und agglomeriertem α -Lactose Monohydrat (Tablettose 80). Diese beiden Substanzen verformen sich unter Fragmentierung und zeigen keine Schmiermittelempfindlichkeit.

Durch die erstmalige Anwendung eines inkrementalen Weggebers zur Kompressionsanalyse an einer Exzenterpresse ist es gelungen, die Präzision bei der Wegmes-

sung deutlich zu verbessern. Erst eine reproduzierbare und genaue Wegmessung erlaubt es, mit den ermittelten Wegdaten weitere Berechnungen durchzuführen. Die Entwicklung der skriptgesteuerten Messwerterfassung und -auswertung gestattet bereits mit geringen Substanzmengen, eine umfassende Aussage zur Kompressionscharakteristik der untersuchten Substanzen zu machen. Die Ergebnisse der Substanzuntersuchungen sind ein Beweis für die Leistungsfähigkeit des Mess-Systems.

Kapitel 9

Literaturverzeichnis

Adolfsson, A., Nyström, C.

"Tablet strength, porosity, elasticity and solid state structure of tablets compressed at high loads"

Int. J. Pharm. **132**, 95-106 (1996)

Al-Angari, A. A., Kennerley, J. W., Newton, J. M.

"The compaction properties of polyethylene glycols"

J. Pharm. Pharmacol. **37**, 151-153 (1985)

Alderborn, G., Duberg, M., Nystroem, C.

"Studies on direct compression of tablets. X. Measurement of tablet surface area by permeametry"

Powder Technol. **41**, 49-56 (1985)

Antikainen, O. K., Yliruusi, J. K.

"New parameters derived from tablet compression curves. Part II. Force-displacement curve"

Drug Dev. Ind. Pharm. **23**, 81-93 (1997)

Armstrong, N. A.

"Time-dependent factors involved in powder compression and tablet manufacture"

Int. J. Pharm. **49**, 1-13 (1989)

Armstrong, N. A.

"Direct compression characteristics of granulated lactitol"

Pharm. Technol. Eur. **10**, 42-46 (1998)

Armstrong, N. A., Cham, T.-M.

"Changes in the particle size and the size distribution during compaction of two pharmaceutical powders with dissimilar consolidation mechanisms"

Drug Dev. Ind. Pharm. **12**, 2043-2059 (1986)

Armstrong, N. A., Govan, I.

"The effect of granulation on speed dependent compression properties of lactose"

J. Pharm. Pharmacol. **40**, 70 P (1988)

Armstrong, N. A., Haines-Nutt, R. F.

"Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems"

Powder Technol. **9**, 287-290 (1974)

Armstrong, N. A., Palfrey, L. P.

"Effect of machine speed on the consolidation of four directly compressible tablet diluents"

J. Pharm. Pharmacol. **41**, 149-151 (1989)

Asgharnejad, M., Storey, D. E.

"Application of a compaction simulator to the design of a high-dose tablet formulation.

Part I"

Drug Dev. Ind. Pharm. **22**, 967-975 (1996)

Belda, P. M., Mielck, J. B.

"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. **47**, 231-245 (1999 a)

Belda, P. M., Mielck, J. B.

"The tableting machine as an analytical instrument: consequences of uncertainties in punch force and punch separation data on some parameters describing the course of the tableting process"

Eur. J. Pharm. Biopharm. **48**, 157-170 (1999 b)

Bolhuis, G. K., Zuurman, K.

"Tableting properties of experimental and commercially available lactose granulations for direct compression"

Drug Dev. Ind. Pharm. **21**, 2057-2071 (1995)

Brand, U., Herrmann, K.

"A laser measurement system for the high-precision calibration of displacement transducers"

Meas. Sci. Technol. **7**, 911-917 (1996)

- Cal, S., Rodriguez-Puente, B., Suoto, C., Concheiro, A., Gomez-Amoza, J.L., Martinez-Paccheco, R.
"Comparison of a spray-dried alpha lactose monohydrate with a fully hydrated roller-dried beta-lactose"
Int. J. Pharm. **136**, 13-21 (1996)
- Casalderrey, M., Souto, C., concheiro, A., Gomez-Amoza, J.L., Martinez-Paccheco, R.
"A comparison of cellactose with two ad hoc processed lactose-cellulose blends as direct compression excipients"
Chem. Pharm. Bull. **48**, 458-463 (2000)
- Caspar, U., Müller, F.
"Viscoelastizität von Tabletten bei statischer Belastung"
Pharm. Acta Helv. **59**, 329-334 (1984)
- Celik, Metin
"Overview of compaction data analysis techniques"
Drug Dev. Ind. Pharm. **18**, 767-810 (1992)
- Chan, H. K., Doelker, E.
"Polymorphic transformation of some drugs under compression"
Drug Dev. Ind. Pharm. **11**, 315-332 (1985)
- David, S. T., Augsburger, L. L.
"Plastic flow during compression of directly compressible fillers and its effect on tablet strength"
J. Pharm. Sci. **66**, 155-159 (1977)
- DeCrosta, M. T., Schwartz, J. B., Wigent, R. J., 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. **213**, 45-62 (2001)
- Doelker, E.
"Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products"
Drug Dev. Ind. Pharm. **19**, 2399-2471 (1993)

- Doelker, E., Masuelle, D., Veuillez, F. Humbert-Droz, P.
"Morphological, packing, flow and tableting properties of new Avicel types"
Drug Dev. Ind. Pharm. **21**, 643-661 (1995)
- Duberg, M., Nyström, C.
"Studies on direct compression of tablets XVII. Porosity pressure curves for the characterization of volume reduction mechanisms in powder compression"
Powder Technol. **46**, 67-75 (1986)
- Duchêne, D., Ponchel, G.
"Solid particles, compression and bioavailability"
S.T.P. Pharma **3**, 676-687 (1987)
- Ebel, S.
"Über den Vertrauensbereich kalibrierender Analysenverfahren, Teil I. Lineare Kalibrierfunktionen"
Comput. Appl. Lab. **1**, 55-61 (1983)
- Egermann, H., Frank, P., Krumhuber, A..
"Mass variation of powder samples of constant volume production from binary random mixtures III. Effect of the ratio of the constituents"
Eur. J. Pharm. Biopharm. **37**, 216-218 (1991)
- Ek, R., Wormald, P., Östelius, J., Iversen, T., Nystöm, C.
"Crystallinity index of microcrystalline cellulose particles compressed into tablets"
Int. J. Pharm. **125**, 257-264 (1995)
- Emschermann, B., Müller, F.
"Auswertung der Kraftmessung beim Tablettieren"
Pharm. Ind. **43**, 191-194 (1981)
- Ernst, A.
"Digitale Längen- und Winkelmeßtechnik: Positionsmeißsysteme für den Maschinenbau und die Elektronikindustrie"
Verlag Moderne Industrie, Die Bibliothek der Technik **165**, (1998)
- Europäisches Arzneibuch 2002, Pharmacopoea Europaea
Amtliche Ausgabe und Supplement, 4. Ausgabe September 2001
Govi-Verlag - Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn (2001)

Ferrero, C., Munoz, R., Velasco, M. V., Munoz-Ruiz, A., Jimenez-Castellanos, R.
"Disintegrating efficiency of croscarmellose sodium in a direct compression formulation"
Int. J. Pharm. **147**, 11-21 (1997)

Fukumori, Y., Okada, J.
"Analysis of the stress and strain distributions in the compressed powder in the limiting equilibrium states specified by the Mohr criterion. Theory and measurements of mechanical properties"
Chem. Pharm. Bull. **25**, 1610-1635 (1977)

Gabaude, C., Gulliot, M., Gautier, J.-C., Saudemon, P., Chulia, D.
"Effects of true density, compacted mass, compression speed, and punch deformation on the mean yield pressure"
J. Pharm. Sci. **7**, 725-730 (1999)

Garr, J. S. M., Rubinstein, M. H.
"Direct compression characteristics of xylitol"
Int. J. Pharm. **64**, 223-226 (1990)

Garr, J. S. M., Rubinstein, M. H.
"The effect of rate of force application on the properties of microcrystalline cellulose and dibasic calcium phosphate mixtures"
Int. J. Pharm. **73**, 75-80 (1991)

Gebre-Mariam, T., Schmidt, P. C.
"Isolation and physico-chemical properties on enset starch"
Starch/Stärke **48**, 208-214 (1996)

Geoffroy, J. M., Carstensen, J. T.
"Effects of measurement methods on the properties of materials"
Powder Technol. **68**, 91-96 (1991)

Hanssen, D., Führer, C., Schäfer, B.
"Beurteilung von Magnesiumstearat als Tablettengleitmittel durch elektronische Druckmessung"
Pharm. Ind. **32**, 97-101 (1970)

Heckel, R. W.

"Analysis of powder compaction phenomena"

Trans. Metall. Soc. AIME **221**, 1001-1008 (1961)

Heckel, R. W.

"Density-pressure relationships in powder compaction"

Trans. Metall. Soc. AIME **221**, 671-675 (1961)

Heda, P. K., Muller, F. X., Augsburger, L. L.

"Capsule filling machine simulation. I. Low-force powder compression physics relevant to plug formation"

Pharm. Dev. Technol. **4**, 209-219 (1999)

Heinz, R., Wolf, H., Schuchmann, H., End, L., Kolter, K.

"Formulation and development of tablets based on Ludipress and scale-up from laboratory to production scale"

Drug Dev. Ind. Pharm. **26**, 513-521 (2000)

Hersey, J. A., Rees, J. E., Cole, E. T.

"Density changes in lactose tablets"

J. Pharm. Sci. **62**, 2060 (1973)

Hiestand, E. N., Wells, J. E., Peot, C. B., Ochs, J. F.

"Physical processes of tableting"

J. Pharm. Sci. **66**, 510-519 (1977)

Ho, A., Barker, J. F., Spence, J., Jones, T. M.

"A comparison of three methods of mounting a linear variable displacement transducer on an instrumented tablet machine"

J. Pharm. Pharmacol. **31**, 471-472 (1979)

Hoblitzell, J. R., Rhodes, C. T.

"Recent developments in the use of instrumented tablet presses"

Pharm. Int. **6**, 45-50 (1985)

Hoffmann, K.

"Eine Einführung in die Technik des Messens mit Dehnungsmeßstreifen"

Hrsg.: Hottinger Baldwin Messtechnik HBM (1987)

- Holzer, A. W., Sjogren, J.
"Comparison of methods for evaluation of friction during tableting"
Drug Dev. Ind. Pharm. **3**, 23-37 (1977)
- Hou, X. P., Carstensen, J. T.
"Compressibility of anhydrous tricalcium phosphate"
J. Pharm. Sci. **47**, (1985)
- Humbert-Droz, P., Mordier, D., Doelker, E.
"Méthode rapide de détermination du comportement à la compression pour des études de préformulation"
Pharm. Acta Helv. **57**, 136-143 (1982)
- Ilkka, J., Paronen, P.
"Prediction of the compression behaviour of powder mixtures by the Heckel equation"
Int. J. Pharm. **94**, 181-187 (1993)
- Ingram, J. T., Lowenthal, W.
"Mechanism of action of starch as a tablet disintegrant III"
J. Pharm. Sci. **57**, 393-399 (1968)
- Juslin, M. J., Krogerus, V. E.
"Tablet lubricants. I. The effectiveness as lubricant of some fatty acids, alcohols, and hydrocarbons measured as the relation of the forces on the lower and upper punches of an eccentric tablet machine"
Farm. Aikak. **79**, 191-202 (1970)
- Kim, H., Venkatesh, G., Fassihi, R.
"Compactibility characterization of granular pectin for tableting operation using a compaction simulator"
Int. J. Pharm. **161**, 149-159 (1998)
- Knebel, G., Steffens, K. -J., Schmidt, P. C.
"Vereinfachung der Registrierung physikalischer Parameter bei der Tablettierung, 2. Mitteilung: Presskraftermittlung und statistische Auswertung im On-line-Betrieb"
Pharm. Ind. **44**, 1278-1283 (1982)

Konkel, P., Mielck, J. B.

"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. **45**, 137-148 (1998)

Krumme, M., Schwabe, L., Frömming, K.-H.

"Development of computerised procedures for the characterisation of the tableting properties with eccentric machines"

Pharmazie **51**, 315-323 (1996)

Krumme, M., Schwabe, L., Frömming, K.-H.

"Development of computerised procedures for the characterisation of the tableting properties with eccentric machines: extended Heckel analysis"

Eur. J. Pharm. Biopharm. **49**, 275-286 (2000)

Kurihara, K., Ichikawa, I.

"Studies on flowability of powder and interparticle cohesion"

Chem. Pharm. Bull. **21**, 394-403 (1973)

Kurihara, K., Ichikawa, I.

"Effect on particle characteristics on packing structure"

Chem. Pharm. Bull. **21**, 2278-2285 (1973)

Lahdenpää, E., Niskanen, M., Yliruusi, J.

"Study of some essential physical characteristics of three Avicel PH grades using a mixture design"

Eur. J. Pharm. Biopharm. **42**, 177-182 (1996)

Lammens, R. F., Polderman, J., de Blaey, C. J.

"Evaluation of force displacement measurements during powder compaction. Part I: Precision and accuracy of force measurements"

Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr. **1**, 26-35 (1979)

Lammens, R. F., Polderman, J., de Blaey, C. J., Armstrong, N. A.

"Evaluation of force-displacement measurements during powder compaction II Precision and accuracy of powder height and punch displacement measurements"

Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr. **1**, 26-35 (1980)

- Lányi, S., Hruškovic, M.
"Linearization of inverse-capacitance based displacement transducers"
Meas. Sci. Technol. **12**, 77-81 (2001)
- Leitritz, M., Krumme, M., Schmidt, P. C.
"Vergleich von statischer und dynamischer Kraftkalibrierung bei einer Rundlauftablettenpresse"
Pharm. Ind. **57**, 1033-1038 (1995)
- Lerk, Coenraad F.
"Consolidation and compaction of lactose"
Drug Dev. Ind. Pharm. **19**, 2359-2398 (1993)
- Malamataris, S., Rees, J. E.
"Viscoelastic properties of some pharmaceutical powders compared using creep compliance, extended Heckel analysis and tablet strength measurements"
Int. J. Pharm. **92**, 123-135 (1993)
- Mattsson, S., Nyström, C.
"Evaluation of critical binder properties affecting the compactability of binary mixtures"
Drug Dev. Ind. Pharm. **27**, 181-194 (2001)
- McDonald, P. C., Iosifescu, C.
"Use of a LVDT displacement transducer in measurements at low temperatures"
Meas. Sci. Technol. **9**, 563-569 (1998)
- Müller, F., Schierstedt, D.
"Elimination der Stauchung bei Kraft-Weg-Messungen mit Exzentermaschinen"
Pharm. Ind. **44**, 834-837 (1982)
- Müller, R. K., Ecker, W., Gehrke, K., Hoffmann, K., Laible, M.
"Mechanische Größen elektrisch gemessen"
Expert Verlag, Grafenau/Württ., 70-75 (1980)
- Munoz-Ruiz, A.,
"Rheology of a new excipient for direct compression: "Ludipress""
Pharm. Acta Helv. **67**, 223-226 (1992)

Munoz-Ruiz, A., Perales, M. C. M., Antequera, M. V. V., Villar, T. P.,
Munoz-Munoz, N., Jiménez-Castellanos, M. R.

"Rheology and compression characteristics of lactose based direct compression excipients"

Int. J. Pharm. **95**, 201-207 (1993)

Munoz-Ruiz, A., Villar, T. P., Munoz-Munoz, N., Perales, M. C. M.,
Jiménez-Castellanos, M. R.

"Analysis of the physical characterization and the tableability of calcium phosphate-based materials"

Int. J. Pharm. **110**, 37-45 (1994)

Munoz-Ruiz, A.

"A comparison of three methods of estimating displacement on an instrumented single punch machine"

Drug Dev. Ind. Pharm. **21**, 215-227 (1995)

Nelson, E., Busse, L. W., Higuchi, T.

"Determination of energy expenditure in the tablet compression process"

J. Am. Pharm. Assoc. **44**, 223-225 (1955)

Ness, A.

"Hochdosierte, feste, matricinhaltige Kamillenzubereitungen"

Dissertation, Universität Tübingen, 8-16 (1995)

Nokhodchi, A., Ford, J. L., Rowe, P. H., Rubinstein, M. H.

"The effect of moisture on the Heckel and energy analysis of hydroxypropylmethylcellulose 2208"

J. Pharm. Pharmacol. **48**, 1122-1127 (1996)

Paronen, P.

"Behaviour of some direct compression adjuvants during the tableting process"

S.T.P Pharma **2**, 682-688 (1986)

Paronen, P., Juslin, M.

"Compressional characteristics of four starches"

J. Pharm. Pharmacol. **35**, 627-635 (1983)

Pedersen, S., Kristensen, H. G.

"Change in crystal density of acetylsalicylic acid during compaction"

S.T.P. Pharma Sci. **4**, 201-206 (1994)

Pesonen, T., Paronen, P.

"Compressional behaviour of an agglomerated cellulose powder"

Drug Dev. Ind. Pharm. **16**, 591-612 (1990)

Plaizier-Vercammen, J. A., Bossche van den, H.

"Evaluation of the tableting properties of a new excipient for direct compression"

Pharm. Ind. **54**, (1992)

Picker, K. M.

"The automatic micrometer screw"

Eur. J. Pharm. Biopharm. **49**, 171-176 (2000 a)

Picker, K. M.

"Three-dimensional modelling to determine properties of tableting materials on rotary machines using a rotary tableting machine simulator"

Eur. J. Pharm. Biopharm. **50**, 293-300 (2000 b)

Podczeck, F., Révész, P.

"Evaluation of the properties of microcrystalline and microfine cellulose powders"

Int. J. Pharm. **91**, 183-193 (1993)

Profittlich, T.

"Messung und Bedeutung von Matrizenwandkräften bei der Tablettierung"

Dissertation Tübingen 1990

Ragnarsson, G., Sjögren, J.

"Force-displacement measurements in tableting"

J. Pharm. Pharmacol. **37**, 145-150 (1985)

Rees, J. E., Rue, P. J.

"Time-dependent deformation of some direct compression excipients"

J. Pharm. Pharmacol. **30**, 601-607 (1978)

Rees, J., Tsardaka, K. D.

"Some effects of moisture on the viscoelastic behaviour of modified starch during powder compaction"

Eur. J. Pharm. Biopharm. **40**, 193-197 (1994)

Rime, A-F.

"A new high performance data acquisition system interfacing an instrumented tablet machine to a microcomputer"

Acta Pharm. Technol., 264-268 (1990)

Rippie, E. G., Danielson, D. W.

"Viscoelastic stress strain behavior of pharmaceutical tablets: analysis during unloading and postcompression periods"

J. Pharm. Sci. **70**, 476-482 (1981)

Roberts, R. J., Rowe, R. C.

"The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials"

J. Pharm. Pharmacol. **37**, 377-384 (1985)

Rue, P. J., Rees, J. E.

"Limitations of the Heckel relation for predicting powder compaction mechanisms"

J. Pharm. Pharmacol. **30**, 642-643 (1978)

Sachs, L.

"Angewandte Statistik; Anwendung statistischer Methoden"

8. Auflage, Springer Verlag, Heidelberg, 519-559 (1997)

Sanghvi, P. P., Collins, C. C., Shukla, A. J.

"Evaluation of Preflo modified starches as new direct compression excipients. I. Tableting characteristics"

Pharm. Res. **10**, 1597-1603 (1993)

Schierstedt, D., Müller, F.

"Rückdehnung und Relaxation während der Tablettierung mit Exzentermaschinen"

Pharm. Ind. **44**, 932-937 (1982)

Schmidt, P. C., Rubensdörfer, C. J. W.

"Evaluation of Ludipress as a "multipurpose excipient" for direct compression Part I: Powder characteristics and tableting properties"

Drug. Dev. Ind. Pharm. **20**, 2899-2925 (1994)

Schmidt, P. C., Rubensdörfer, C. J. W.

"Evaluation of Ludipress as a "multipurpose excipient" for direct compression. Part II: Interactive blending and tableting with micronized glibenclamide"

Drug. Dev. Ind. Pharm. **20**, 2927-2952 (1994)

Serwanis, S. F., Szabó-Révész, P., Pintye-Hódi, K., Kása, P., Erös, I.

"Study of the flowability and compactibility of some types of Vivapur"

Pharmazie **53**, 881-882 (1998)

Shlanta, S., Milosovich, G.

"Compression of pharmaceutical powders I: Theory and instrumentation"

J. Pharm. Sci. **53**, 562-564 (1964)

Sixsmith, D.

"Instruments for tablet technology"

Manuf. Chem. a. Aerosol News **1**, 17-21 (1977)

Sixsmith, D.

"The compression characteristics of microcrystalline cellulose powders"

J. Pharm. Pharmacol. **34**, 345-346 (1982)

Sonnergaard, J. M.

"A critical evaluation of the Heckel equation"

Int. J. Pharm. **193**, 63-71 (1999)

Sonnergaard, J. M.

"Impact of particle density and initial volume on mathematical compression models"

Eur. J. Pharm. Sci. **11**, 307-315 (2000)

Stamm, A., Mathis, C.

"Les excipients pour compression directe. Troisieme partie: Propriétés physiques des excipients"

Labo Pharma Probl. Tech. **252**, 237-246 (1976)

- Steffens, K.-J., Knebel, G., Schmidt, P. C.
"Vereinfachung der Registrierung physikalischer Parameter bei der Tablettierung"
Pharm. Ind. **44**, 56-61 (1982)
- Sun, C., Grant, D. J. W.
"Influence of elastic deformation of particles on Heckel analysis"
Pharm. Dev. Technol. **6**, 193-200 (2001)
- Szabó-Révész, P., Pintye-Hódi, K., Miseta, M., Selmeczi, B.
"Comparison between microcrystalline cellulose in the direct compression process"
Pharm. Tech. Eur. **8**(4), 31-39 (1996)
- Szczyrbak, J., Schmidt, E. D. D.
"LVDT signal conditioning"
Measurements and Control **183**, 103-111 (1997)
- Voort Maarschalk van der, K., Vromans, H., Bolhuis, G. K., Lerk, C. F.
"The effect of viscoelasticity and tableting speed on consolidation and relaxation of a viscoelastic material"
Eur. J. Pharm. Biopharm. **42**, 49-55 (1996)
- Vromans, H., Bolhuis, G. K., Lerk, C. F.
"Magnesium stearate susceptibility of direct compressible materials as an indication of fragmentation properties"
Powder Technol. **54**, 39-44 (1988)
- Wagner, K. G.
"Statische Kalibrierung einer Rundlauf-tablettenpresse unter Einsatz des CRS (Korsch Pharma 230)"
APV Kurs 293 "Praxis der Kalibrierung von Tablettenpressen und -prüfgeräten"
29.-30.09.1997, D-Tübingen
- Wagner, K. G., Krumme, M., Schmidt, P. C.
"Pellet-containing tablets - Examination of distribution and deformation behaviour"
S.T.P. Pharma Sci. **10**, 327-334 (2000)

Waimer, F.

"Dynamische Kalibrierung einer Exzenterpresse mit piezoelektrischen Aufnehmern"

APV Kurs 293 "Praxis der Kalibrierung von Tablettenpressen und -Prüfgeräten"

29.-30.09.1997, D-Tübingen

Woodhead, P. J., Chapman, S. R., Newton, J. M.

"The vibratory consolidation of particle size fractions of powders"

J. Pharm. Pharmacol. **35**, 621-626 (1983)

Woolvet, G. A.

"Digital transducers"

J. Phys. E: Sci. Instrum. **15**, 1271-1280 (1982)

York, P.

"Particle slippage and rearrangement during compression of pharmaceutical powders"

J. Pharm. Pharmacol. **30**, 6-10 (1978)

York, P., Pilpel, N.

"The tensile strength and compression behaviour of lactose four fatty acids, and their mixtures in relation to tableting"

J. Pharm. Pharmacol. **25**, 1P-11P (1973)

Kapitel 10

Anhang

10.1 Verzeichnis der Firmen

Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Utengasse 15/17, CH-4002 Basel
Bärlocher GmbH, Postfach 50 01 08, Riesstr. 16, D-80992 München
BASF AG, D-67056 Ludwigshafen
Beckman Instruments Inc., Frankfurter Ring 115, D-80807 München
BIO-RAD GmbH, Heidemannstr. 164, D-80939 München
Caelo Caesar & Loretz GmbH, Herderstr. 31, D-40721 Hilden
Colorcon Ltd., Dartford, Kent, England
Degussa AG, Postfach 11 05 33, D-60314 Frankfurt/M.
DMV Pharma, NCB Laan 80, P.O. Box 13, 5460 BA Veghel, The Netherlands
Engelsmann AG, Frankenthaler Str. 137-141, D-67059 Ludwigshafen
Erweka GmbH, Ottostr. 20-22, D-63150 Heusenstamm
Fähnletechnik, Jahnstr. 104-106, D-73037 Göppingen
FMC Distributor: Lehmann & Voss & Co., Postfach 30 34 24, D-20311 Hamburg
Heidenhain GmbH, Dr.-Johannes-Heidenhain-Str. 5, D-83301 Traunreut
Hottinger-Baldwin Meßtechnik GmbH, Im Tiefen See 45, D-64293 Darmstadt
Kistler Instruments GmbH, Eulachstr. 22, CH-8408 Winterthur
Korsch Pressen AG, Breitenbachstr. 1, D-13509 Berlin
Malvern Instruments GmbH, Rigipsstr.19, D-71083 Herrenberg
Meggler GmbH, Megglestr. 6-12, D-83512 Wasserburg
Merck KGaA, Frankfurter Str. 250, D-64293 Darmstadt
Mettler Toledo GmbH, Ockerweg 3, D-35396 Gießen
Neubauer G. Chemikaliengroßhandel, Postfach 5726, D-48159 Münster
Penwest Pharmaceuticals Co., Inc., 2981 Route 22, Patterson, NY 12563 USA
Rettenmaier und Söhne GmbH + Co., Holzmühle 1, D-73494 Rosenberg
Rhodia GmbH, Städelstr. 10, D-60596 Frankfurt/M.
Ritter Pharma-Technik GmbH, Neumann-Reichardt Str. 36-38, D-22041 Hamburg
Roquette, Roquette Freres, 62136 Lestrem, France
Dr. K. Schleuniger, Schöngrünstr. 27, CH-4501 Solothurn
Sympatec GmbH, Burgstätter Str. 6, D-38678 Clausthal-Zellerfeld
Carl-Zeiss, Carl-Zeiss-Str., D-73447 Oberkochen

10.2 Rohdaten der Kalibrierungen von Kraft und Weg

Tab. 10-1 Rohdaten der Kraftkalibrierung von Ober- und Unterstempel der Exzenterpresse EK II gegen DMS Kraftmessdose Typ C9B.

Oberkolbenkraft		Unterstempelkraft	
Referenz [kN]	DMS-Signal [mV/V]	Referenz [kN]	Ladung [nC]
31,077	0,440	22,585	92,653
30,976	0,438	22,405	91,986
30,663	0,434	22,467	92,143
30,176	0,431	22,442	92,095
30,390	0,431	22,225	91,030
30,144	0,429	22,294	91,406
25,195	0,357	17,238	70,384
24,998	0,355	17,133	69,899
25,157	0,356	16,991	69,326
24,900	0,355	16,950	69,196
25,075	0,355	16,999	69,358
24,953	0,354	16,882	68,935
20,031	0,282	14,134	57,553
20,079	0,282	14,104	57,358
20,016	0,281	14,084	57,258
19,977	0,281	14,058	57,151
19,688	0,278	14,121	57,384
19,712	0,278	14,066	57,201
14,859	0,209	9,507	38,261
14,794	0,208	9,474	38,021
14,739	0,206	9,456	37,973
14,789	0,207	9,530	38,169
14,570	0,205	9,488	38,089
14,763	0,206	9,581	38,367
9,830	0,136	4,898	19,062
9,827	0,136	4,936	19,196
9,802	0,136	4,895	19,042
9,774	0,135	5,022	19,489
9,761	0,135	5,050	19,599
9,726	0,135	5,103	19,829
1,510	0,018	1,697	6,308
1,609	0,020	1,580	5,883
1,569	0,019	1,667	6,192
1,543	0,019	1,717	6,373
1,547	0,019	1,753	6,493
1,577	0,020	1,753	6,487

Tab. 10-2 Rohdaten der Oberstempelweg-Kalibrierung gegen Endmaße. Stempel-auf-Stempel-Kalibrierung ohne (1) und mit Kontrolle der Auflagekraft (2).

Oberstempelweg (1)		Oberstempelweg (2)	
Referenz [mm]	Weggeber [mV/V]	Referenz [mm]	Weggeber [mV/V]
1	7,293	1	7,366
1	7,339	1	7,362
1	7,343	1	7,358
1	7,310	1	7,360
1	7,354	1	7,360
1	7,345	1	7,356
2	14,757	2	14,761
2	14,750	2	14,760
2	14,743	2	14,759
2	14,761	2	14,764
2	14,753	2	14,769
2	14,758	2	14,774
3	22,078	3	22,091
3	22,071	3	22,091
3	22,078	3	22,098
3	22,089	3	22,088
3	22,082	3	22,086
3	22,090	3	22,086
4	29,278	4	29,279
4	29,250	4	29,272
4	29,289	4	29,275
4	29,249	4	29,281
4	29,258	4	29,271
4	29,270	4	29,270
5	36,338	5	36,328
5	36,324	5	36,326
5	36,322	5	36,324
5	36,322	5	36,330
5	36,312	5	36,330
5	36,317	5	36,325
6	43,302	6	43,329
6	43,307	6	43,324
6	43,314	6	43,318
6	43,311	6	43,318
6	43,313	6	43,316
6	43,289	6	43,321

Tab. 10-3 Rohdaten der Oberstempelweg-Kalibrierung. Gegen Endmaße als Stempel-Matrizentisch-Kalibrierung (3) und als dynamische Kalibrierung gegen den inkrementalen Weggeber (4).

Oberstempelweg (3)		Oberstempelweg (4)	
Referenz [mm]	Weggeber [mV/V]	Referenz [mm]	Weggeber [mV/V]
1	6,938	1,003	7,487
1	6,935	1,002	7,478
1	6,938	1,001	7,469
1	6,933	1,000	7,460
1	6,932	0,998	7,451
1	6,934	0,997	7,442
2	13,946	2,006	14,997
2	13,936	2,003	14,979
2	13,935	2,001	14,960
2	13,933	1,998	14,942
2	13,936	1,996	14,924
2	13,934	1,994	14,905
3	21,050	3,010	22,423
3	21,044	3,006	22,399
3	21,050	3,003	22,375
3	21,047	3,000	22,351
3	21,047	2,997	22,327
3	21,045	2,994	22,303
4	28,319	4,012	29,671
4	28,312	4,008	29,644
4	28,313	4,004	29,617
4	28,314	4,000	29,589
4	28,315	3,996	29,562
4	28,313	3,992	29,535
5	35,729	5,010	36,766
5	35,721	5,006	36,735
5	35,722	5,002	36,705
5	35,720	4,998	36,674
5	35,718	4,993	36,643
5	35,718	4,989	36,613
6	43,190	6,012	43,807
6	43,186	6,008	43,774
6	43,182	6,003	43,741
6	43,189	5,998	43,707
6	43,186	5,994	43,674
6	43,186	5,989	43,641

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren:

Ammon, Beyer, Drews, Gauglitz, Grabmayr, Haas, Habrich, Häfelinger, Hanack, Heide, Kovar, Mechler, Müller, Pommer, Safayhi, Schmidt, Schultz, Wahl, Wankmüller und Zimmermann.

Curriculum Vitae

07. Februar 1971	geboren in Stuttgart als Sohn der Eheleute Hans Dressler und Heidi Dressler, geb. Kretschmer
1977-1982	Grundschule in Stuttgart-Rohracker
1982-1985	Wirttemberg-Gymnasium in Stuttgart-Untertürkheim
1985-1991	Peutinger-Gymnasium in Ellwangen/Jagst
1991	Abitur
1991-1992	Grundwehrdienst, 10. Panzerdivision, Sigmaringen
Mai 1992 bis Oktober 1992	Pharmaziestudium in München
Oktober 1992 bis Oktober 1997	Pharmaziestudium in Tübingen
April 1996	1. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
Oktober 1997	2. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
November 1997 bis März 1998	Praktikum in der Adler Apotheke in Ellwangen
April 1998 bis Oktober 1998	Praktikum bei der Glatt GmbH in Binzen
Dezember 1998	3. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
Dezember 1998	Approbation zum Apotheker
Januar 1999	Beginn der Dissertation "Vergleichende Untersuchungen pharmazeutischer Hilfsstoffe unter Einsatz eines inkrementalen Weggebers zur präzisen Wegmessung an einer Exzenter-Tablettenpresse " im Fach Pharmazeutische Technologie an der Universität Tübingen unter Leitung von Herrn Prof. Dr. P. C. Schmidt
Seit Januar 1999	Wissenschaftlicher Angestellter am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Universität Tübingen
07. Februar 2002	Fachapotheker für Pharmazeutische Technologie