

# Walzenkompaktieren und Trockengranulieren zur Verbesserung des Tablettierverhaltens anorganischer Hilfsstoffe am Beispiel von Magnesiumcarbonat und Calciumcarbonat

## Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt der

Mathematisch-Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät  
(mathematisch-naturwissenschaftlicher Bereich)  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Frau Diplom-Pharmazeutin Franziska Freitag  
geb. am 21.12.1975 in Berlin

Gutachterin bzw. Gutachter:

1. Herr Prof. Dr. Peter Kleinebudde
2. Herr Prof. Dr. Karsten Mäder
3. Herr Prof. Dr. Peter C. Schmidt
4. Herr Prof. Dr. Wolfgang Grellmann

Halle (Saale), 07.05.2004

**urn:nbn:de:gbv:3-000006707**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000006707>]



---

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis (alphabetisch)</b>	<b>V</b>
<b>Abkürzungen von Materialien</b>	<b>VI</b>
<b>Glossar</b>	<b>VII</b>
<b>1 Einleitung und Problemstellung</b>	<b>1</b>
<b>2 Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Verarbeitung der reinen Substanzen</b>	<b>3</b>
<b>2.1.1 Einführung</b>	<b>3</b>
<b>2.1.2 Pulvercharakterisierung</b>	<b>4</b>
2.1.2.1 Elektronenmikroskopische Bilder	4
2.1.2.2 Röntgendiffraktometrie	6
2.1.2.3 Partikelgrößen, Dichten, Fließverhalten, spezifische Oberfläche und Feuchte	8
<b>2.1.3 Walzenkompaktieren mit verschiedenen Spalt- und Kräfteinstellungen</b>	<b>11</b>
2.1.3.1 Walzenkompaktieren/Trockengranulieren – Strategien aus der Literatur	11
2.1.3.2 Der Gerteis-Walzenkompaktor mit Herz-System	13
2.1.3.3 Tablettierung anorganischer Substanzen – Literaturüberblick	15
2.1.3.4 Herstellung von Granulaten und Tabletten aus MC3	17
2.1.3.4.1 Herstellung der Granulate	17
2.1.3.4.2 MC3 – Granulateigenschaften	20
2.1.3.4.3 MC3 – Tabletteneigenschaften	21
2.1.3.5 Vergleich unterschiedlicher Magnesiumcarbonate – Einfluss der Kompaktierkraft	25
2.1.3.5.1 MC1, MC2, MC3, MC4 – Granulateigenschaften	25
2.1.3.5.2 MC1, MC2, MC3, MC4 – Tabletteneigenschaften	27
2.1.3.6 Mikrohärtebestimmung von Schülpen aus Magnesiumcarbonat	33
2.1.3.7 Quecksilberporosimetrieuntersuchungen von Tabletten aus Magnesiumcarbonat	35
2.1.3.8 Herstellung von Granulaten und Tabletten aus CC	41
2.1.3.8.1 Einführung	41
2.1.3.8.2 CC – Granulateigenschaften	41
2.1.3.8.3 CC – Tabletteneigenschaften	43
<b>2.1.4 Zusammenfassung</b>	<b>45</b>

---

<b>2.2</b>	<b>Suche nach geeigneten Additiven .....</b>	<b>48</b>
2.2.1	Strategien zur Optimierung von Granulat- und Tabletteneigenschaften.....	48
2.2.2	Herstellung von Granulaten und Tabletten aus CCI.....	50
2.2.2.1	Herstellung der Granulate .....	50
2.2.2.2	CCI mit Bindemittel – Granulateigenschaften.....	53
2.2.2.3	CCI mit Bindemittel – Tabletteneigenschaften.....	56
2.2.3	Herstellung von Granulaten und Tabletten aus MC3 .....	58
2.2.4	Zusammenfassung .....	59
<b>2.3</b>	<b>Optimierung des Hilfsstoffanteils .....</b>	<b>60</b>
2.3.1	Einführung.....	60
2.3.2	Herstellung von Granulaten und Tabletten aus CCI mit M80.....	60
2.3.2.1	CCI mit Bindemittel M80 – Granulateigenschaften.....	60
2.3.2.2	CCI mit Bindemittel M80 – Tabletteneigenschaften.....	62
2.3.2.3	Zusammenfassung .....	67
2.3.3	Herstellung von Granulaten und Tabletten aus MC1 mit M80, P290, A300.....	67
2.3.3.1	MC1 mit Bindemittel M80, P290, A300 – Granulateigenschaften.....	67
2.3.3.2	MC1 mit Bindemittel M80, P290, A300 – Tabletteneigenschaften .....	72
2.3.4	Zusammenfassung .....	82
<b>2.4</b>	<b>Herstellung von Granulaten und Tabletten in einem größeren Maßstab .....</b>	<b>84</b>
2.4.1	Einführung.....	84
2.4.2	Herstellung von Granulaten und Tabletten.....	85
2.4.3	MC1 mit 5 % A300 – Granulateigenschaften.....	89
2.4.4	MC1 mit 5 % A300 – Tabletteneigenschaften .....	91
2.4.5	Zusammenfassung .....	95
<b>3</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick.....</b>	<b>96</b>

---

<b>4</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>101</b>
<b>4.1</b>	<b>Materialien.....</b>	<b>102</b>
<b>4.2</b>	<b>Methoden .....</b>	<b>103</b>
4.2.1	<b>Herstellung von Schülpen und Granulaten.....</b>	<b>103</b>
4.2.2	<b>Charakterisierung von Ausgangsstoffen, Schülpen und Granulaten.....</b>	<b>104</b>
4.2.2.1	Mikrohärte der Schülpen.....	104
4.2.2.2	Probenteilung bei Granulaten .....	104
4.2.2.3	Bestimmung der Dichten.....	105
4.2.2.3.1	Schütt- und Stampfdichte .....	105
4.2.2.3.2	Partikeldichte.....	105
4.2.2.4	Fließverhalten von Ausgangsstoffen und Granulaten .....	106
4.2.2.5	Partikelgrößenverteilung .....	106
4.2.2.5.1	Partikelgrößenverteilung der Ausgangsstoffe: Laserdiffraktometrie .....	106
4.2.2.5.2	Partikelgrößenverteilung der Granulate: Rüttel- und Luftstrahlsiebung .....	106
4.2.2.6	Spezifische Oberfläche .....	107
4.2.2.7	Röntgendiffraktometrie.....	107
4.2.2.8	Feuchte.....	107
4.2.2.8.1	Thermogravimetrie .....	107
4.2.2.8.2	Sorptions- und Desorptionsisothermen .....	107
4.2.2.8.3	Halogen-Waage .....	108
4.2.3	<b>Herstellung und Charakterisierung von Tabletten .....</b>	<b>108</b>
4.2.3.1	Vorbereitung der Tablettierung .....	108
4.2.3.2	Tablettierung .....	108
4.2.3.3	Charakterisierung der Tabletten .....	110
4.2.3.3.1	Relative Tablettendichten.....	110
4.2.3.3.2	Druckfestigkeit der Tabletten .....	110
4.2.3.3.3	Friabilität der Tabletten.....	110
4.2.3.3.4	Zerfall der Tabletten .....	111
4.2.3.3.5	Quecksilberporosimetrie .....	111
4.2.4	<b>Elektronenmikroskopische Aufnahmen.....</b>	<b>112</b>
4.2.5	<b>Rasterkraftmikroskopie .....</b>	<b>112</b>

---

<b>4.3</b>	<b>Zusammenfassung von Messwerten .....</b>	<b>113</b>
<b>4.3.1</b>	<b>Ausgangssubstanzen .....</b>	<b>113</b>
4.3.1.1	Laserdiffraktometrie .....	113
4.3.1.2	Thermogravimetrie .....	114
4.3.1.3	Sorptionsisothermen .....	117
<b>4.3.2</b>	<b>Granulate und Mischungen.....</b>	<b>118</b>
4.3.2.1	Herstellung von Granulaten.....	118
4.3.2.2	Fließeigenschaften von Mischungen und Granulaten aus MC1 und Pulvercellulosen.....	123
4.3.2.3	Partikelgrößenverteilung von CC-Granulaten (1,5 mm Spaltweite) .....	124
<b>4.3.3</b>	<b>Tabletten .....</b>	<b>124</b>
4.3.3.1	Heckel-Plots .....	124
4.3.3.2	Eigenschaften von Tabletten aus CC .....	127
4.3.3.3	Porengrößenverteilungen (Quecksilberporosimetrie) .....	128
4.3.3.4	Zerfall von Tabletten aus MC1, MC2, MC3, MC4.....	130
4.3.3.5	Gleichförmigkeit der Masse (Großmaßstab) .....	131
4.3.3.6	Elastische Rückdehnung und E3 von Tabletten aus MC1 und Pulvercellulosen .....	132
<b>4.3.4</b>	<b>Eigenschaften von Granulaten und Tabletten aus MC1 und CCl mit Bindemitteln .....</b>	<b>134</b>
<b>4.3.5</b>	<b>Rasterkraftmikroskopie .....</b>	<b>136</b>
<b>4.4</b>	<b>Sonstiges.....</b>	<b>138</b>
<b>4.4.1</b>	<b>Darstellung von Calcium- und Magnesiumcarbonaten (Pattinson-Verfahren)..</b>	<b>138</b>
<b>4.4.2</b>	<b>Pulvercellulose .....</b>	<b>139</b>
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>141</b>

---

## Abkürzungsverzeichnis

(alphabetisch)

DAB	Deutsches Arzneibuch
D <sub>50</sub>	Mittlere masse- bzw. volumenbezogene Partikelgröße [ $\mu\text{m}$ ]
DM	Drehmoment [ $\text{Nm}$ ]
DS	Dosierschnecke
DZ	Drehzahl [ $\text{U}/\text{min}$ ]
E2	Energie [ $\text{Nm}$ ], welche beim Tablettiervorgang auf die Tablette übertragen wird
E3	Energie [ $\text{Nm}$ ], welche beim Tablettiervorgang an die Tablettiermaschine zurückübertragen wird
FA	Feinanteil [%] von Partikeln kleiner $90\ \mu\text{m}$ ; berechnet aus der masse- bzw. volumenbezogenen Partikelgrößenverteilung
MW	Mittelwert
n	Anzahl der durchgeführten Messungen; z. B. $n = 3$
Ph. Eur.	Pharmacopeia Europaea (Europäisches Arzneibuch)
PW	Presswalze
$\rho_p$	Partikeldichte [ $\text{g}/\text{cm}^3$ ]
$\rho_m$	berechnete Partikeldichte von Mischungen [ $\text{g}/\text{cm}^3$ ]
$\rho_{\text{schütt}}$	Schüttdichte [ $\text{g}/\text{cm}^3$ ]
$\rho_{\text{schütt, rel.}}$	relative Schüttdichte
$\rho_{\text{stampf}}$	Stampfdichte [ $\text{g}/\text{cm}^3$ ]
$\rho_{\text{stampf, rel.}}$	relative Stampfdichte
SD	Standardabweichung
spez. OF	spezifische Oberfläche [ $\text{m}^2/\text{g}$ ]
spez. KK	spezifische Kompaktierkraft [ $\text{kN}/\text{cm}$ ]
SS	Stopfschnecke
U/min	Umdrehungen pro Minute
USP	United States Pharmacopeia (Amerikanisches Arzneibuch)

## Abkürzungen von Materialien

<b>Magnesiumcarbonate</b>	
Magnesiumcarbonat, schwer, Schüttdichte etwa 500 g/l, Ph. Eur.	MC1
Magnesiumcarbonat, schwer, Schüttdichte etwa 400 g/l, Ph. Eur.	MC2
Magnesiumcarbonat	MC3
Magnesiumcarbonat, schwer, 182, Ph. Eur.	MC4
<b>Calciumcarbonate</b>	
Calciumcarbonat, schwer	CC
Calciumcarbonat, leicht	CCI
<b>Bindemittelscreening (MC3)</b>	
Hydroxypropylmethylcellulose, Methocel E15 Premium LV EP	HPMC
Kollidon 30	K30
Kollidon VA 64	VA
Mikrokristalline Cellulose, Avicel PH 102	MCC102
Pulvercellulose, Elcema F150	PC
Magnesiumcarbonat (MC3), Granulat	MC3gr
Magnesiumcarbonat (MC3), Granulat mit mitkompaktiertem Binder (HPMC, K30, VA, MCC102, PC)	MC3_Binder
<b>Bindemittelscreening und Bindemitteloptimierung (CCI)</b>	
Avicel PH 101	MCC101
Kollidon 30	K30
Pulvercellulose, Arbocel M80	M80
Pulvercellulose, Arbocel P290	P290
Pulvercellulose, Arbocel A300	A300
Starlac	StL
Calciumcarbonat, leicht (CCI); gemischt mit 1 % Aerosil	CCI 1 %
Calciumcarbonat, leicht (CCI); gemischt mit 1 % Aerosil, Granulat	CCIgr
Calciumcarbonat, leicht (CCI); gemischt mit 1 % Aerosil, Granulat mit untergemischtem Binder (MCC101, K30, M80, P290, A300, StL)	CClu_Binder
Calciumcarbonat, leicht (CCI); gemischt mit 1 % Aerosil, Granulat mit mitkompaktiertem Binder (MCC101, K30, M80, P290, A300, StL)	CCIm_Binder
Calciumcarbonat, leicht (CCI); gemischt mit 1 % Aerosil, Granulat mit mitkompaktiertem Binder M80 in verschiedenen Anteilen*	CCI_XM80
<b>Bindemitteloptimierung (MC1)</b>	
Pulvercellulose, Arbocel M80	M80
Pulvercellulose, Arbocel P290	P290
Pulvercellulose, Arbocel A300	A300
Magnesiumcarbonat (MC1), Granulat	MC1gr
Mischung von MC1 mit Binder M80 in verschiedenen Anteilen*	M_XM80
Mischung von MC1 mit Binder P290 in verschiedenen Anteilen*	M_XP290
Mischung von MC1 mit Binder A300 in verschiedenen Anteilen*	M_XA300
Granulat aus MC1 mit Binder M80 in verschiedenen Anteilen*	G_XM80
Granulat aus MC1 mit Binder P290 in verschiedenen Anteilen*	G_XP290
Granulat aus MC1 mit Binder A300 in verschiedenen Anteilen*	G_XA300

(\* X = 5, 10, 15, 20, 25 %)

<b>Großmaßstab</b>	
Magnesiumcarbonat, schwer, Schüttdichte etwa 500 g/l, Ph. Eur.	MC1
Magnesiumcarbonat (MC1), Granulat, hergestellt mit dem Mini-Pactor	MC1gr
Granulat aus MC1 mit 5 % A300, hergestellt mit dem Mini-Pactor	MC1grA300_Mini-Pactor
Mischung aus MC1 mit 5 % A300	MC1A300_Mischung
Granulat aus MC1 mit 5 % A300, hergestellt mit dem Polygran, Tablettierung auf Rundlauf-tablettiermaschine	MC1grA300_Polygran
Granulat aus MC1 mit 5 % A300, hergestellt mit dem Polygran, Tablettierung auf Exzentertablettiermaschine	MC1grA300_Polygran_E



---

## Glossar

- **Brikkettierung und Granulierung:** Form der Trockengranulierung (englisch: „slugging“). Im ersten Schritt wird das Material auf einer Tablettiermaschine zu größeren Tabletten verpresst, welche dann in einem zweiten Schritt zu Granulaten zerkleinert werden.
- **Bruchfestigkeit [N]:** Kraft, welche notwendig ist, um eine Tablette durch Druck zu zerbrechen. Das Gerät besteht aus zwei Backen, die sich gegenüberstehen. Einer der Backen bewegt sich auf den anderen zu. Die Backenflächen sind flach und größer als die Kontaktzone zur Tablette sowie senkrecht zur Bewegungsrichtung angeordnet. In der Literatur wird neben [N] auch oft die Einheit [kg] verwendet. (Ph. Eur.)
- **Deckeln** von Tabletten: Abstoßung oder Abschilferung einer oder mehrerer Schichten von der Tablettenoberfläche während des Ausstoßens aus der Matrize. (Schierstedt, Müller, 1982)
- **Druckfestigkeit [N/mm<sup>2</sup>]:** Größe, welche aus Höhe, Durchmesser und Bruchfestigkeit einer Tablette nach Fell und Newton (1970) berechnet wird.
- **Fließspannung [MPa]:** Druck, der ein Maß für das Fragmentierungsverhalten von Materialien darstellt. Er wird berechnet durch Bildung des reziproken Wertes vom Anstieg des Heckel-Plots eines Tablettierzyklus. Es wurde der Bereich des aufsteigenden Astes des Heckel-Plots genutzt, wo der Korrelationskoeffizient 0,999 betrug.
- **Fragmentierung:** Zerbrechen eines Partikels in eine Anzahl kleinerer Einzelpartikel während eines Pressvorgangs. (Alderborn, Nyström, 1996)
- **Kompaktibilität:** Fähigkeit eines Materials, durch Ausbildung von Bindungen ein Kompaktat zu formen. (Alderborn, Nyström, 1996)
- **Kompressibilität:** Fähigkeit eines Materials, durch Anwendung einer Kraft verdichtet zu werden. (Alderborn, Nyström, 1996)
- **Packungsdichte:** Volumenanteil der dispersen Phase einer Packung. (Schubert et al., 1990)
- **Spezifische Kompaktierkraft [kN/cm]** am Walzenkompaktor: Kraft, die auf das zu kompaktierende Material je cm Walzenbreite einwirkt.
- **Tablettierdruck [MPa]** an der Tablettiermaschine: Druck des Oberstempels auf das Tablettiergut in der Matrize, berechnet aus Oberstempelkraft und -fläche.



# 1 Einleitung und Problemstellung

Eine Rezeptur zur Herstellung z. B. von Tabletten besteht nicht nur aus dem Wirkstoff, sondern enthält auch verschiedene weitere Inhaltsstoffe, wie z. B. Füll-, Binde-, Fließregulierungs- und Zerfallhilfsmittel oder auch Geschmacksstoffe. Gerade wenn ein Inhaltsstoff nur einen sehr kleinen Anteil an der Rezeptur hat oder beim Mischen der Rezeptur sich Unverträglichkeiten zwischen den einzelnen Inhaltsstoffen, z. B. aufgrund verschiedener Dichten, Partikelgrößen oder Fließeigenschaften, ergeben, können diese Probleme durch eine Granulierung gelöst werden. (Tousey, 2002)

Granulate – größere Agglomerate aus feineren Pulverpartikeln – werden pharmazeutisch meist als Zwischenprodukt zur Tablettenherstellung oder zum Füllen von Kapseln genutzt. Das Verdichten von Pulvern zwischen sich drehenden Walzen (Walzenkompaktieren) und das anschließende Zerkleinern des bandförmigen Kompaktats (Schülpe) zum Granulat ist ein lösemittelfreies und kontinuierliches Verfahren zur Granulatherstellung.

Die entstehenden Granulate weisen im Gegensatz zum Ausgangsmaterial eine erhöhte Schüttdichte und eine vergrößerte Partikelgrößenverteilung auf. Ein verbessertes Fließen der Granulate, eine stark verminderte Staubentwicklung, die Vermeidung von Entmischungstendenzen und damit eine verbesserte Handhabbarkeit des Materials hinsichtlich Transport, Lagerung und Weiterverarbeitung sind wichtige Vorteile dieses Granulierverfahrens. (Kleinebudde, 2001)

Das Projekt des Bundeslandes Sachsen-Anhalt „Untersuchung der Eignung von Walzenkompaktierung und Trockengranulierung zur Verbesserung des Tablettierverhaltens von pharmazeutischen Stoffen“ bot die Möglichkeit zur Erforschung von Vor- und Nachteilen dieses Granulierverfahrens für verschiedene Materialien.

Im Rahmen dieser Dissertation werden verschiedene Calcium- und Magnesiumcarbonate als Modellsubstanzen für Problemhilfsstoffe mit schlechter Kompressibilität und Kompaktibilität hinsichtlich ihrer Walzenkompaktierbarkeit und der anschließenden Tablettierbarkeit ihrer Granulate untersucht. Ausgangsmaterialien, daraus hergestellte Tabletten, Schülpen und Granulate sowie aus diesen gefertigte Tabletten werden mittels verschiedener Analysemethoden charakterisiert. Als Beispiele seien hier bildgebende Verfahren der Elektronenmikroskopie sowie die Quecksilberporosimetrie, welche Informationen über Porenstrukturen von Tabletten liefert, angeführt. Instrumentierte Geräte (Walzenkompaktoren und Tablettiermaschinen) ermöglichen eine detaillierte Datenauswertung des Trockengranulierungs- und Tablettierungsprozesses.

Ziele der Untersuchungen sind eine Optimierung der Einstellungen am Walzenkompaktor und ein Screening nach Zusatzstoffen zur Verbesserung der Kompaktibilität und Kompressibilität von Granulaten und Tabletten mit der Absicht, pharmazeutisch akzeptable Tabletten aus anorganischen Hilfsstoffen herzustellen.

Mögliche organische Zusatzstoffe sollen durch die ihnen innewohnende Plastizität für ausreichende Bindungen zwischen den Pulverpartikeln in den Tabletten sorgen. Anorganische Tablettierhilfsstoffe weisen oft beim Tablettieren Sprödbruch auf. Diese vorteilhafte Eigenschaft reduziert die Sensitivität der Materialien gegenüber Schmiermitteln wie Magnesiumstearat (Voort Maarschalk, Bolhuis, 1999).

Das nächste Kapitel befasst sich mit der Verarbeitung der reinen Substanzen ohne Bindemittelzusatz. Am Beispiel eines Magnesiumcarbonats werden ausführlich die Eigenschaften der daraus hergestellten Granulate und Tabletten diskutiert. Die dabei gewonnenen Erkenntnisse werden mit den Daten der übrigen drei Magnesiumcarbonate verglichen. Danach wird die Verarbeitung von schwerem Calciumcarbonat erörtert. Das folgende Kapitel hat ein Screening nach Additiven für eine Verbesserung der Eigenschaften von Tabletten und Granulaten zum Inhalt. Aufbauend auf den Ergebnissen des Screenings erfolgt eine Optimierung des Hilfsstoffanteils. Die gefundene Lösung wird in einem größeren Maßstab auf ihre Tragfähigkeit getestet. Den Abschluss dieser Arbeit bildet eine Zusammenfassung der Ergebnisse verbunden mit einem kurzen Ausblick.

Im Vorfeld wird zu jeder Thematik ein Überblick aus der Literatur gegeben. Alle Ergebnisse aus der Analyse von Daten und Messergebnissen werden ausführlich diskutiert und zu gängigen Theorien in der Literatur in Beziehung gesetzt. Eine Aufstellung über die verwendeten Materialien und Methoden befindet sich im Anhang.

## 2 Ergebnisse und Diskussion

### 2.1 Verarbeitung der reinen Substanzen

#### 2.1.1 Einführung

Magnesium- und Calciumcarbonat besitzen Monographien u. a. im Europäischen und Amerikanischen Arzneibuch (Ph. Eur., USP). Diese definieren Magnesiumcarbonat als ein kristallwasserhaltiges basisches Magnesiumcarbonat, das einen bestimmten Anteil an Erdalkalioxid, berechnet als Magnesiumoxid, enthalten muss. Die Ph. Eur. unterscheidet außerdem eine leichte und eine schwere Varietät des Magnesiumcarbonats. Im Rahmen dieser Arbeit werden vier verschiedene Magnesiumcarbonate: MC1, MC2, MC3, MC4, welche sich hinsichtlich Schüttdichte und spezifischer Oberfläche voneinander unterscheiden, studiert.

Calciumcarbonat wird in den Arzneibüchern (z. B. Ph. Eur., USP) als weißes, in Wasser nahezu unlösliches, Pulver von definiertem Gehalt beschrieben. In der Natur kommt Calciumcarbonat als Kalkstein, Kreide und Marmor vor, entsprechend gereinigt ist es als schweres Calciumcarbonat im Handel. In dieser Arbeit werden sowohl schweres (CC) als auch leichtes Calciumcarbonat (CCI) näher untersucht.

Reines gefälltes Calciumcarbonat kann u. a. aus Calciumhydroxid mit Kohlendioxid dargestellt werden. Kristallgröße und Schüttdichte hängen von äußeren Bedingungen wie Konzentration der Lösung, Temperatur und Fällungsgeschwindigkeit ab. Ferner kann die nach dem Solvay- bzw. Ammoniak-Soda-Verfahren anfallende Calciumchloridlösung mit Ammoniak und Kohlendioxid gesättigt werden, wobei Calciumcarbonat ausfällt. (Kommentar zum DAB 10, C3, 1992)

Basisches Magnesiumcarbonat wird durch Fällen aus Magnesiumsalzlösungen gewonnen, wobei als Rohstoffquellen insbesondere Endlaugen der Kaliindustrie, Eindampfdruckstände von Meerwasser oder Anschlämmungen von calciniertem Dolomit dienen. Das Mineral Dolomit,  $\text{MgCa}(\text{CO}_3)_2$ , wurde nach dem französischen Mineralogen de Dolomieu (1750–1801) benannt (Brockhaus, 1883). Durch Variationen der Herstellungsbedingungen werden Produkte mit sehr unterschiedlichen Schüttdichten gewonnen, so entsteht durch Fällung bei etwa 65 °C leichtes, bei 90 °C schweres basisches Magnesiumcarbonat. (Kommentar zum DAB 10, M6, 1994)

Zur Darstellung von Calcium- und Magnesiumcarbonat durch Fällung wird oft das Pattinson-Verfahren genutzt, welches im Anhang, s. 4.4.1, näher erläutert wird.

Pharmazeutisch genutzt werden Magnesium- und Calciumcarbonat als Antazida, zumeist als Brausetabletten zur Supplementierung von Calcium- und Magnesiumionen, als Füllmittel bei der Tablettenherstellung und sie finden als Säureregulatoren in der Lebensmittelindustrie vielfache Anwendung (Magnesiumcarbonat: E504 und Calciumcarbonat: E170). Über neueste

Erkenntnisse synergistischer Effekte von Calcium und Magnesium im menschlichen Körper berichteten Classen und Bubeck (2002).

Über welche Eigenschaften verfügen die Ausgangssubstanzen? Elektronenmikroskopische Bilder sollen einen visuellen Eindruck der Substanzen vermitteln. Nachfolgend wird durch Röntgendiffraktometrie untersucht, ob von den Magnesium- bzw. Calciumcarbonaten verschiedene Modifikationen vorliegen. Es schließt sich eine Analyse der Partikelgrößenverteilung durch Laserdiffraktometrie sowie der Partikel-, Schütt- und Stampfdichten, des Fließverhaltens, der Feuchte sowie der spezifischen Oberfläche an. Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den Materialien werden ausführlich diskutiert.

## **2.1.2 Pulvercharakterisierung**

### **2.1.2.1 Elektronenmikroskopische Bilder**

Es gibt deutliche Unterschiede hinsichtlich Partikelform und Erscheinungsbild der untersuchten Magnesiumcarbonate (Abb. 2.1.2-1). MC1, MC2 und MC4 sind aus nahezu runden Agglomeraten zusammengesetzt, wogegen MC3 aus kleineren länglichen Partikeln besteht. Die Materialien unterscheiden sich auch angesichts ihrer Oberflächenbeschaffenheit. Der lamellare Aufbau der Partikeloberfläche ist bei MC4 am stärksten ausgeprägt, bei MC1 etwas geringer und bei MC2 nur noch ansatzweise vorhanden. MC3 zeigt ein anderes Erscheinungsbild. Die Partikel sind hier in unregelmäßigen Aggregaten angeordnet.

Partikel von CCl erscheinen in der Detailaufnahme bedeutend kleiner als von CC (Abb. 2.1.2-2). CCl zeigt sich im Überblick als großes Agglomerat, während CC einzelne kantig wirkende Partikel erkennen lässt. Diese Aufnahmen lassen deutlich CCl als gefälltes und CC als ein durch Mahlen hergestelltes Produkt erkennen. Die Unschärfe der Aufnahmen, besonders bei der Detailansicht, ist durch das Erreichen der Auflösungsgrenze begründet.

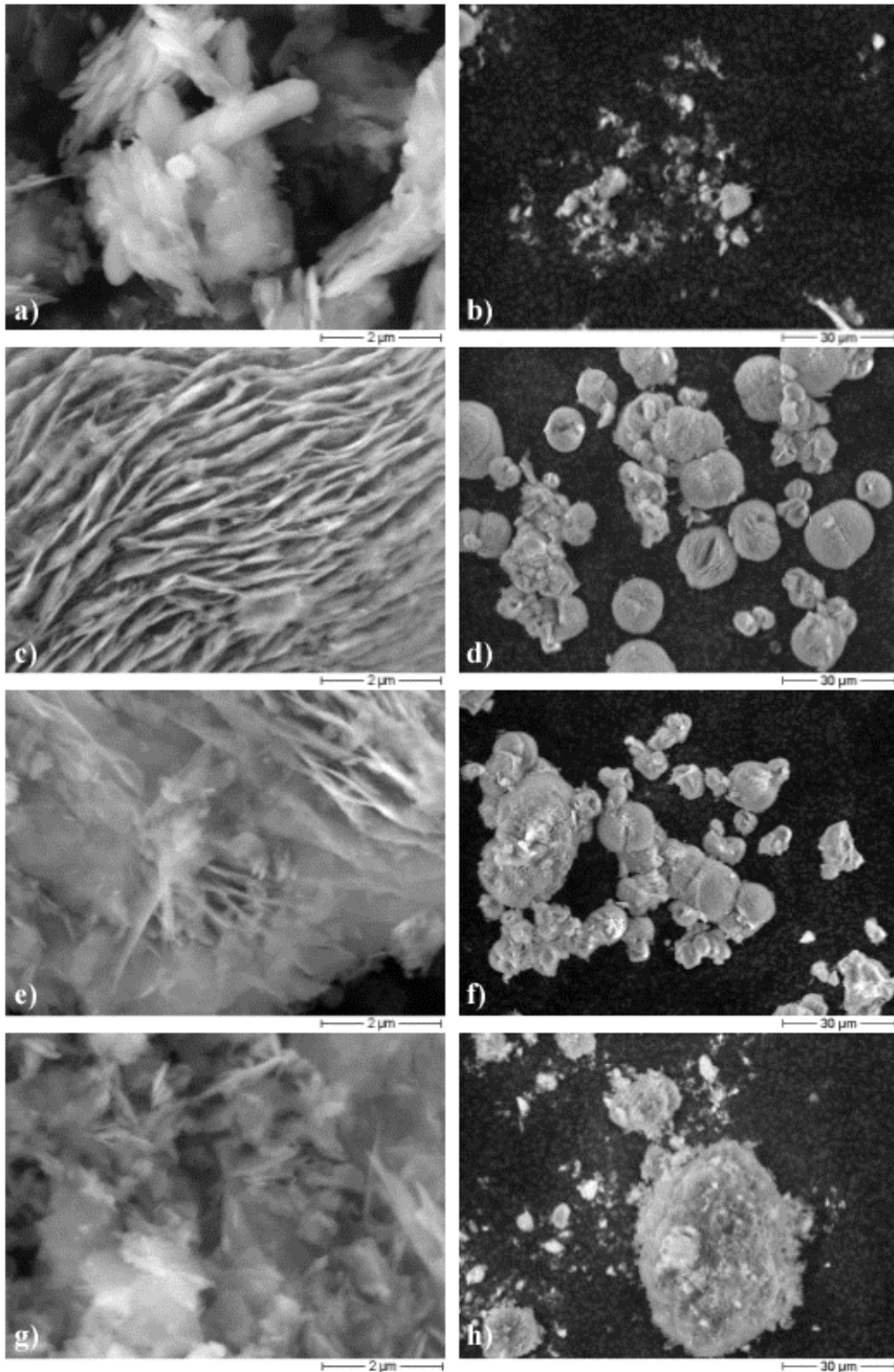


Abb. 2.1.2-1 Elektronenmikroskopische Bilder der untersuchten ungranulierten Magnesiumcarbonate (Überblick und Detail): (a, b) MC3, (c, d) MC4, (e, f) MC1, (g, h) MC2

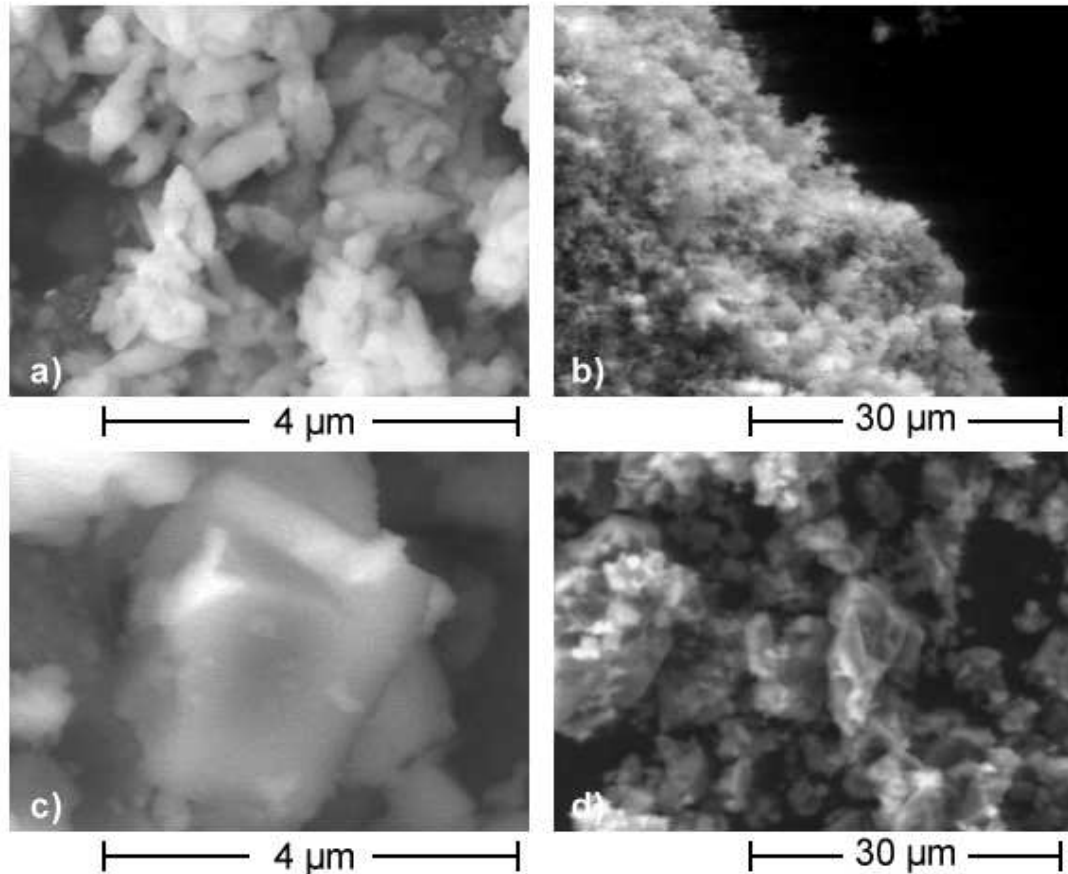


Abb. 2.1.2-2 Elektronenmikroskopische Bilder der untersuchten Calciumcarbonate (Überblick und Detail): (a, b) CCl, (c, d) CC

### 2.1.2.2 Röntgendiffraktometrie

Bei dieser Methode (Weller, 1996) wird ein Röntgenstrahl auf die zu vermessende Probe gelenkt und dann Position und Intensität der Reflexe entsprechend ausgewertet. Das entstandene Beugungsdiagramm wurde zur Identifizierung von Modifikationen mit entsprechenden Datensätzen einer Datenbank verglichen.

Die durch Fällung dargestellten Produkte lassen sich auf eine Verbindung mit dem Molzahlenverhältnis  $5 \text{ MgO} \cdot 4 \text{ CO}_2 \cdot X \text{ H}_2\text{O}$  zurückführen. Andere basische Magnesiumcarbonate sind Zerfallsprodukte dieser Verbindung. Auf verschiedene Weise hergestellte basische Carbonate zeigen im Spektrum Übereinstimmung mit dem des Minerals Hydromagnesit. Es entstehen während des Herstellungsprozesses durch gleichzeitige Bildung des 3- oder 5-Hydrates des Magnesiumcarbonates oder Magnesiumhydroxids Produkte, welche bei einer Analyse einen abweichenden Kohlendioxidgehalt ergeben. Die Spektren zeigen jedoch nur das basische Carbonat oder in einem kohlendioxidarmen Produkt Magnesiumhydroxid. Hydromagnesit weist beim Erhitzen zwei Maxima der Kohlendioxidabgabe, bei etwa 300 und 560 °C, auf. (Gmelins Handbuch der Anorganischen Chemie, 1939)

Beim Erhitzen von CC und CCl bis 600 °C wurde im Vergleich zu den Magnesiumcarbonaten ein weitaus geringerer Masseverlust bestimmt. Für CCl wurde ein Wert von etwa 3 % und für



CC von etwa 0,3 % ermittelt. Das Ph. Eur. fordert in der Monographie von Calciumcarbonat einen höchstens 2,0 %igen Trocknungsverlust, bestimmt durch Trocknen im Trockenschrank bei 200 °C. Im Anhang (s. 4.3.1.2, Abb. 4.3.1-2–7) sind thermogravimetrische Messungen bis 600 °C der vier untersuchten Magnesiumcarbonate und der beiden Calciumcarbonate wiedergegeben. Der Masseverlust bis zu einer Temperatur von 200 °C von CC und CCl liegt innerhalb der Arzneibuchanforderung.

Von MC1, MC2, MC3 und MC4 wurden Röntgendiffraktogramme erstellt (Abb. 2.1.2-3) (Durchführung s. 4.2.2.7). Jedoch konnten keine Unterschiede zwischen den Substanzen anhand der Spektren ausgemacht werden. Sie liegen jeweils nur in einer Modifikation, als Hydromagnesit ( $\text{Mg}_5(\text{CO}_3)_4(\text{OH})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ ), vor.

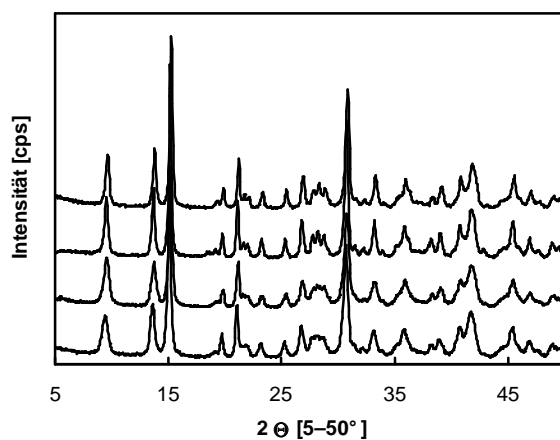


Abb. 2.1.2-3 Röntgendiffraktogramme der vier verschiedenen Magnesiumcarbonate, von oben nach unten: MC1, MC2, MC3, MC4

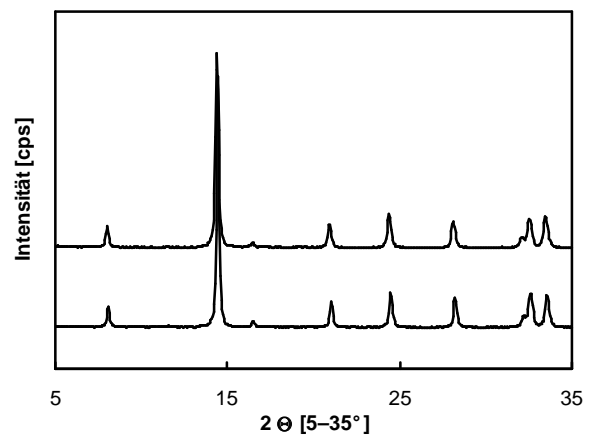


Abb. 2.1.2-4 Röntgendiffraktogramme der beiden untersuchten Calciumcarbonate, von oben nach unten: CCl und CC

Bei der oben beschriebenen Fällung von Calciumcarbonat aus Calciumhydroxid und Kohlendioxid entsteht unterhalb von 30 °C Calcit, auch Kalkspat genannt, oberhalb 30 °C Aragonit. Das Mineral wurde nach dem französischen Physiker Arago (1786–1853) benannt (Brockhaus, 1882). Calcit verfügt über eine hexagonal-rhomboedrische, Aragonit über eine rhombische Kristallstruktur. (Kommentar zum DAB 10, C3, 1993)

Vaterit, eine seltene dritte und wie auch das Aragonit unbeständige Modifikation des Calciumcarbonats, besteht aus hexagonalen Kristallen und wandelt sich je nach Temperatur in Aragonit und schließlich Calcit um (Gmelins Handbuch der Anorganischen Chemie, 1961). Eine Auswertung der Spektren (Abb. 2.1.2-4) ergab, dass es sich sowohl bei CCl als auch bei CC um Calciumcarbonat vom Calcit-Typ handelt. Hinweise auf ein Vorkommen von Aragonit oder Vaterit konnten nicht gefunden werden.

### 2.1.2.3 Partikelgrößen, Dichten, Fließverhalten, spezifische Oberfläche und Feuchte

Bei der Ermittlung der Partikelgrößenverteilung mit der Laserdiffraktometrie (Durchführung s. 4.2.2.5.1) wird das zu messende, trocken dispergierte Partikelkollektiv im Luftstrom durch einen monochromatischen Helium-Neon-Laserstrahl transportiert. Die auftretende Streuung des Laserlichts wird an einem Multi-Element-Detektor empfangen und als Lichtenergieverteilung zum Auswertecomputer weitergegeben, der aus diesen Daten die zugehörige Partikelgrößenverteilung berechnet.

Alle untersuchten Materialien verfügen über ausgesprochen kleine Partikel (Tab. 2.1.2-a), wobei untereinander eine Abstufung erkennbar ist. Die mittlere Partikelgröße,  $D_{50}$ , variierte bei den Magnesiumcarbonaten zwischen 7 und 43  $\mu\text{m}$ . MC3 hat die kleinsten Partikel, gefolgt von MC4, MC1 und MC2. Ursache dafür könnten unterschiedliche Bedingungen wie Temperatur, Geschwindigkeit usw. beim Fällungsprozess im Rahmen der Herstellung sein.

Die beiden Calciumcarbonate verfügen über kleinere mittlere Partikelgrößen als die Magnesiumcarbonate. CC hat um ein Vierfaches größere Partikel als CCl, was auch schon die elektronenmikroskopischen Aufnahmen andeuteten.

Bei Betrachtung der elektronenmikroskopischen Bilder (Abb. 2.1.2-1, 2) wird deutlich, dass alle Materialien Agglomerate ausbilden. Es ist anzunehmen, dass durch Laserdiffraktometrie vielmehr die Größen von Agglomeraten bestimmt werden als die von Einzelpartikeln. Aber auch diese Messwerte geben in vergleichender Art und Weise Auskunft über Eigenschaften der untersuchten Materialien. Die Partikelgrößenverteilungen werden im Anhang vorgestellt, s. 4.3.1.1, Abb. 4.3.1-1.

Tab. 2.1.2-a Eigenschaften der Ausgangsmaterialien; MW  $\pm$  SD

	$D_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	$\rho_p$ [ $\text{g}/\text{cm}^3$ ]	$\rho_{\text{schütt}}$ [ $\text{g}/\text{cm}^3$ ]	$\rho_{\text{stampf}}$ [ $\text{g}/\text{cm}^3$ ]	spez. OF [ $\text{m}^2/\text{g}$ ]
MC1	$21,46 \pm 0,71$	$2,196 \pm 0,006$	$0,525 \pm 0,008$	$0,701 \pm 0,003$	$11,9 \pm 0,2$
MC2	$43,19 \pm 0,86$	$1,966 \pm 0,004$	$0,366 \pm 0,001$	$0,516 \pm 0,000$	$14,1 \pm 0,6$
MC3	$7,00 \pm 0,15$	$2,261^a \pm 0,029$	$0,207 \pm 0,001$	$0,314 \pm 0,001$	$21,9 \pm 0,1$
MC4	$13,53 \pm 0,10$	$2,163 \pm 0,009$	$0,569 \pm 0,027$	$0,783 \pm 0,004$	$7,6 \pm 0,1$
CC	$6,80 \pm 0,25$	$2,782 \pm 0,002$	$0,851 \pm 0,005$	$1,242 \pm 0,011$	$1,2 \pm 0,0$
CCl	$1,66 \pm 0,14$	$2,890 \pm 0,004$	$0,313 \pm 0,006$	$0,499 \pm 0,004$	$7,9 \pm 0,3$

a  $n = 4$

Von den Ausgangsstoffen wurden die Partikeldichten,  $\rho_p$ , sowie Schütt- und Stampfdichten,  $\rho_{\text{schütt}}$  und  $\rho_{\text{stampf}}$ , ermittelt (Tab. 2.1.2-a) (Durchführung s. 4.2.2.3). Die Partikeldichten der anorganischen Materialien sind im Vergleich zu organischen Hilfsstoffen, wie z. B. mikrokristalliner Cellulose von etwa  $1,55 \text{ g}/\text{cm}^3$ , sehr hoch. Auffällig ist die geringere Partikeldichte von MC2 mit  $1,966 \text{ g}/\text{cm}^3$  im Vergleich zu den übrigen Magnesiumcarbonaten. Es finden sich in der Literatur Werte für Magnesiumcarbonat von 1,9 bis  $2,19 \text{ g}/\text{cm}^3$  (Gmelins Handbuch der

Anorganischen Chemie, 1939). In diesem Bereich liegt auch die von Roberts und Rowe (1985) ermittelte Dichte von 2,187 g/cm<sup>3</sup> für schweres Magnesiumcarbonat. Cham (1987) stellte schwere Magnesiumcarbonate bei verschiedenen Temperaturen her und analysierte Dichten von 2,10 bis 2,39 g/cm<sup>3</sup>. Für Calciumcarbonat werden in der Literatur Dichten zwischen 2,71 und 2,94 g/cm<sup>3</sup> angegeben (Gmelins Handbuch der Anorganischen Chemie, 1961). In diesem Rahmen befindet sich auch die von Roberts und Rowe (1985) ermittelte Dichte von 2,827 g/cm<sup>3</sup> für Calciumcarbonat.

Die beiden untersuchten Calciumcarbonate unterscheiden sich stark voneinander hinsichtlich Partikelgröße, Schütt- und Stampfdichte sowie der spezifischen Oberfläche. CCl verfügt über kleinere Partikel, eine weniger als halb so große Schütt- bzw. Stampfdichte und eine etwa sechseinhalbfach so große spezifische Oberfläche (Durchführung s. 4.2.2.6). Für CC lassen sich die ermittelten Werte für  $\rho_{\text{schütt}}$ ,  $\rho_{\text{stampf}}$  und spez. OF von Wade und Weller (1994) bestätigen: 0,8 bzw. 1,2 g/cm<sup>3</sup> und 1,81 m<sup>2</sup>/g. Roberts und Rowe (1985) untersuchten ein dem CCl ähnliches Calciumcarbonat, welches über eine Schüttdichte von 0,341, eine Stampfdichte von 0,587 und eine Partikeldichte von 2,827 g/cm<sup>3</sup> verfügte.

Tab. 2.1.2-b Relative Schütt- und Stampfdichten der untersuchten Ausgangsmaterialien; MW  $\pm$  SD












	$\rho_{\text{schütt, rel.}} (n = 3)$	$\rho_{\text{stampf, rel.}} (n = 3)$
MC1	0,239 $\pm$ 0,004	0,319 $\pm$ 0,001
MC2	0,186 $\pm$ 0,000	0,263 $\pm$ 0,000
MC3	0,092 $\pm$ 0,000	0,139 $\pm$ 0,000
MC4	0,263 $\pm$ 0,013	0,362 $\pm$ 0,002
CC	0,306 $\pm$ 0,002	0,446 $\pm$ 0,004
CCl	0,108 $\pm$ 0,002	0,173 $\pm$ 0,001

Die relativen Dichten (Tab. 2.1.2-b) sind in Bezug auf die Partikeldichten sehr niedrig. Es wurden z. B. für MC3 Werte von 0,09 für die relative Schüttdichte und 0,14 für die relative Stampfdichte ermittelt. CC besitzt eine höhere relative Dichte als CCl.

Die untersuchten Magnesiumcarbonate verfügen über sehr unterschiedliche spezifische Oberflächen (Tab. 2.1.2-a).

So hat MC4 nur einen sehr niedrigen Wert, wobei MC3 einen fast dreimal größeren Wert aufweist. Ein Zusammenhang zwischen Partikelgrößen und den spezifischen Oberflächen lässt sich nicht direkt ableiten. Es würde nahe liegen, dass das Material mit den kleinsten Partikeln auch die größte spezifische Oberfläche hat. Bei MC3 trifft dies zu, nicht jedoch bei MC4 und MC2. Eine andere Einordnung der Materialien wäre hinsichtlich ihrer scheinbaren Dichten möglich. So kann eine niedrige Stampfdichte einer großen spezifischen Oberfläche zugeordnet werden (Tab. 2.1.2-c).

Tab. 2.1.2-c Zusammenhang zwischen den relativen Schütt- und Stampfdichten und der spezifischen Oberfläche der untersuchten Materialien; MW  $\pm$  SD

	$\rho_{\text{schütt, rel.}}$		$\rho_{\text{stampf, rel.}}$		spez. OF [m <sup>2</sup> /g]	
MC3	0,092 $\pm$ 0,000		0,139 $\pm$ 0,000		21,9 $\pm$ 0,1	
MC2	0,186 $\pm$ 0,000		0,263 $\pm$ 0,000		14,1 $\pm$ 0,6	
MC1	0,239 $\pm$ 0,004		0,319 $\pm$ 0,001		11,9 $\pm$ 0,2	
MC4	0,263 $\pm$ 0,013		0,362 $\pm$ 0,002		7,6 $\pm$ 0,1	
CCI	0,108 $\pm$ 0,002		0,173 $\pm$ 0,001		7,9 $\pm$ 0,3	
CC	0,306 $\pm$ 0,002		0,446 $\pm$ 0,004		1,2 $\pm$ 0,0	

Beim Calciumcarbonat lassen sich ähnliche Beobachtungen machen. CCI mit geringerer relativer Schütt- und Stampfdichte kann im Vergleich zu CC die größere Oberfläche zugeordnet werden.

Nur bei MC4 ließ sich ein Wert für die Trichterdurchlaufzeit von 64 s für 100 g durch einen 25 mm-Trichter ermitteln. Die anderen Ausgangsmaterialien flossen nicht durch die Trichter zur Bestimmung des Fließverhaltens. Als Grund dafür sind die Adhäsionskräfte der Partikel untereinander anzusehen. Die Bestimmung der Trichterdurchlaufzeit (Durchführung s. 4.2.2.4) als Methode zur Charakterisierung der Fließeigenschaften der Ausgangsmaterialien lässt keine weitere Differenzierung zu.

Der Feuchtigkeitsgehalt kann Eigenschaften von Pulvern, Granulaten und Tabletten nachhaltig beeinflussen. Es wurden aber in der Literatur keine Hinweise auf das Verhalten von Magnesium- oder Calciumcarbonat bei verschiedenen Feuchten gefunden. Ahlneck und Alderborn (1989) untersuchten den Zusammenhang zwischen Tablettierverhalten und Feuchte verschiedener Materialien. Für die sich unter Druck fragmentierend verformende anorganische Modellsubstanz Dicalciumphosphatdihydrat wurde festgestellt, dass sie in Gegenwart einer relativen Feuchte von 80 % keine Änderung im fragmentierenden Tablettierverhalten und der Tablettenfestigkeit aufweist. Picker (2001) fand für Dicalciumphosphatdihydrat ebenfalls keine Sorption bis zu einer relativen Feuchte von 80 %. Calciumcarbonat, vergleichbar in Partikel-, Schütt- und Stampfdichte mit CC, zeigte bis zu einer relativen Luftfeuchte von nahezu 100 % lediglich 0,7 % Massezuwachs (Wade, Weller, 1994). Im Gegensatz zu Ahlneck und Alderborn (1989) fanden Zimmer et al. (1996, 1998) für eine anorganische Substanz eine Abhängigkeit zwischen Feuchte und Tabletteneigenschaften. Sie untersuchten anhand von Tabletten aus wasserfreiem Calciumhydrogenphosphat den Einfluss der Luftfeuchte während der Tablettenherstellung und -lagerung. Es zeigte sich, dass eine Erhöhung der Umgebungfeuchte von 0 auf 80 % relative Luftfeuchte eine Verringerung der diametralen Bruchfestigkeit in Verbindung mit einer abnehmenden Porosität nach sich zieht. Weiterhin wurde gezeigt, dass die Tabletten, auch wenn sie mehrmals bei verschiedenen Feuchten gelagert werden, stets die Festigkeiten annehmen, die der letzten Lageratmosphäre entsprechen.

Die Feuchte von MC1, MC2 und MC4 wurde mit mehreren Methoden – Bestimmung der Sorptionsisothermen, Thermogravimetrie, Halogenwaage, Karl-Fischer-Titration – im Rahmen einer Diplomarbeit (Augsten, 2003) analysiert, um auszuschließen, dass das Walzenkompaktier- bzw. Tablettierverhalten durch einen unterschiedlichen Wassergehalt beeinflusst wird (Durchführung s. 4.2.2.8). Bei allen untersuchten Materialien wurden trotz Erhitzens bis auf 100 bzw. 150 °C weniger als 3 % Wasser abgegeben. MC3, CCl und CC wurden ebenfalls charakterisiert. In Tab. 2.1.2-d sind beispielhaft Daten, ermittelt durch Thermogravimetrie,

Tab. 2.1.2-d Feuchte der Materialien, dargestellt als Masseverlust; MW ± SD

	Masseverlust [%]	Bedingungen
MC1	1,64 ± 0,05	10 K/min, 100 °C
MC2	1,23 ± 0,00	10 K/min, 100 °C
MC3	2,94 ± 0,08	10 K/min, 150 °C
MC4	1,26 ± 0,00	10 K/min, 100 °C
CC	0,03 ± 0,01	10 K/min, 150 °C
CCl	0,31 ± 0,00	10 K/min, 150 °C

vorgelegt. Die Herstellung von Granulaten durch Walzenkompaktieren/Trockengranulieren fand bei relativen Luftfeuchten zwischen 40 und 50 % statt. Die instrumentierte Exzentertablettiermaschine befindet sich in einem Klimaraum mit Schleuse, wo die Tablettenherstellung und Charakterisierung, hinsichtlich Bruchfestigkeit und Abrieb, bei etwa 45 % relativer

Feuchte erfolgte. Durch diese Festlegungen wurde versucht, einem möglicherweise vorhandenen Einfluss der Feuchte auf die Eigenschaften von Granulaten und Tabletten entgegenzuwirken und die Vergleichbarkeit der gewonnenen Daten untereinander sicherzustellen. Auf eine Tablettierung von Ausgangsmaterialien und Granulaten bei weiteren relativen Luftfeuchten wurde verzichtet.

## 2.1.3 Walzenkompaktieren mit verschiedenen Spalt- und Krafteinstellungen

### 2.1.3.1 Walzenkompaktieren/Trockengranulieren – Strategien aus der Literatur

Parrott (1981) zeigte in einer Studie den Nutzen eines Walzenkompaktors (Freund, Mini, Vector Corp., Marion, USA) zum Erhöhen von Schüttdichten verschiedener pharmazeutischer Hilfs- und Arzneistoffe, u. a. von leichtem Magnesiumcarbonat und gefällttem Calciumcarbonat. Er fand eine lineare Beziehung zwischen Schüttdichte und dem Logarithmus des Pressdrucks. Ein Anstieg des Pressdrucks führte zu einem Anstieg der mittleren Partikelgröße (von 3 µm beim Pulver auf 670 µm beim Granulat, kompaktiert bei 140 kg/cm<sup>2</sup>). Außerdem wiesen die Granulate eine bessere Fließfähigkeit auf, der Böschungswinkel wurde von 44,3° auf 38,6° reduziert. Jedoch untersuchte Parrott nicht das Tablettierverhalten der Ausgangsmaterialien und der daraus hergestellten Granulate.

Eggelkraut-Gottanka et al. (2002) fanden bei der Analyse des Einflusses verschiedener Parameter beim Walzenkompaktieren auf die Eigenschaften von Granulaten und Tabletten aus

Johanniskrauttrockenextrakten ein verbessertes Fließverhalten der Granulate im Vergleich zum Ausgangsmaterial. Das Walzenkompaktieren verminderte die Böschungswinkel und die Hausnerfaktoren der Granulate im Vergleich zur ungranulierten Extrakt-Hilfsstoffmischung. Die Tabletten aus dem Granulat zeigten im Vergleich zum ungranulierten Material eine kürzere Zerfallszeit und schnellere Freisetzung der Inhaltsstoffe. Beim Tablettieren des ungranulierten Materials wurde eine starke Staubentwicklung sowie das Deckeln der Tabletten beobachtet. Beides trat bei der Verarbeitung der Granulate nicht mehr auf.

Wenn mittels Trockengranulierung hergestellte Granulate ein zweites Mal, z. B. beim Tablettieren, einer mechanischen Belastung ausgesetzt werden, weisen diese Tabletten eine geringere pharmazeutische Qualität im Vergleich zu Tabletten aus dem unkompaktierten Ausgangsmaterial auf. Einige Forscher haben sich kritisch mit diesem Phänomen der Wiederverpressbarkeit verschiedener Materialien auseinandergesetzt. Malkowska und Khan (1983) untersuchten anhand von durch Brikettierung und anschließende Granulierung hergestellten Granulaten die Wiederverpressung der anorganischen Substanz Dicalciumphosphatdihydrat neben anderen Materialien. Im Gegensatz zu direktverpressbarer Stärke und mikrokristalliner Cellulose wurde die Kompressibilität nicht durch unterschiedliche Druckhaltezeiten beeinflusst. Es ergab sich jedoch beim Wiederverpressen eine verminderte Druckfestigkeit der Tabletten bei allen getesteten Materialien. Es waren Tabletten aus Granulaten, erhalten aus bei  $9 \text{ MN/m}^2$  verpressten Kompaktaten, fester als die aus Granulaten, verpresst bei  $28 \text{ MN/m}^2$ . Außerdem führte das Wiederverpressen zu einem Anstieg des Abriebs der Tabletten.

Ähnliche Beobachtungen machten Kochhar et al. (1995) in Bezug auf eine verminderte Bruchfestigkeit von wiederverpresster mikrokristalliner Cellulose, Dicalciumphosphatdihydrat, vorverkleisterter Stärke (Starch 1500) und deren Mischungen. Armstrong et al. (1982) verpressten Magnesiumcarbonat und andere Hilfsstoffe in einer Tablettiermaschine dreizehnmal, ohne das Material aus der Matrize auszustoßen. Höhere Kräfte bedingten Fragmentierung, so dass die Kompaktate ihre Endporosität schon nach einigen wenigen Zyklen erreichten. Niedrigere Kräfte führten zu weniger Fragmentierung, so dass zum Erreichen der minimalen Porosität eine größere Anzahl von Tablettierzyklen notwendig war. Bultmann (2002) walzenkompaktierte mikrokristalline Cellulose bis zu zehnmal hintereinander, um Auswirkungen der wiederholten Verpressung auf das Granulat und die daraus hergestellten Tabletten untersuchen zu können. Der Feinanteil des Granulats wurde vermindert, Partikelgröße und Schüttdichte stiegen an und die Fließfähigkeit konnte verbessert werden. Die Bruchfestigkeit der resultierenden Tabletten sank mit zunehmender Anzahl der Kompaktiervorgänge. Beten et al. (1994) analysierten die Wiederverpressbarkeit von Granulaten, hergestellt durch Brikettierung und Granulierung, aus mikrokristalliner Cellulose; Selkirk und Ganderton (1970a), Riepma et al. (1993), Zuermann et al. (1994) aus Laktose sowie Khan und Musikabhumma (1981) aus Kaliumphenethicillin. Mischungen aus mikrokristalliner Cellulose und Dicalciumphosphatdihydrat wurden von Ruegger und Celik (2000) mit einem

Kompaktionssimulator und von Vezin et al. (1983) mit einer Rundlaufablettiermaschine untersucht.

Zusammenfassend zeigen die zitierten Literaturstellen, dass Trockengranulieren durch Brikkettieren und Granulieren bzw. Walzenkompaktieren Vorteile hinsichtlich der Granulateigenschaften mit sich bringt. Schüttdichte und Partikelgrößen der Granulate erhöhen sich und verbessern so deren Fließeigenschaften. Eine zu starke Belastung des Materials hat eine verminderte Kompaktibilität des erhaltenen Granulats zur Folge. Hierbei scheint das Phänomen der verminderten Wiederverpressbarkeit abhängig vom Umfang der Belastung und weitgehend unabhängig vom untersuchten Material sowie den verwendeten Geräten – Walzenkompaktor, Rundlauf- bzw. Exzentertablettiermaschinen – zu sein.

### **2.1.3.2 Der Gerteis-Walzenkompaktor mit Herz-System**

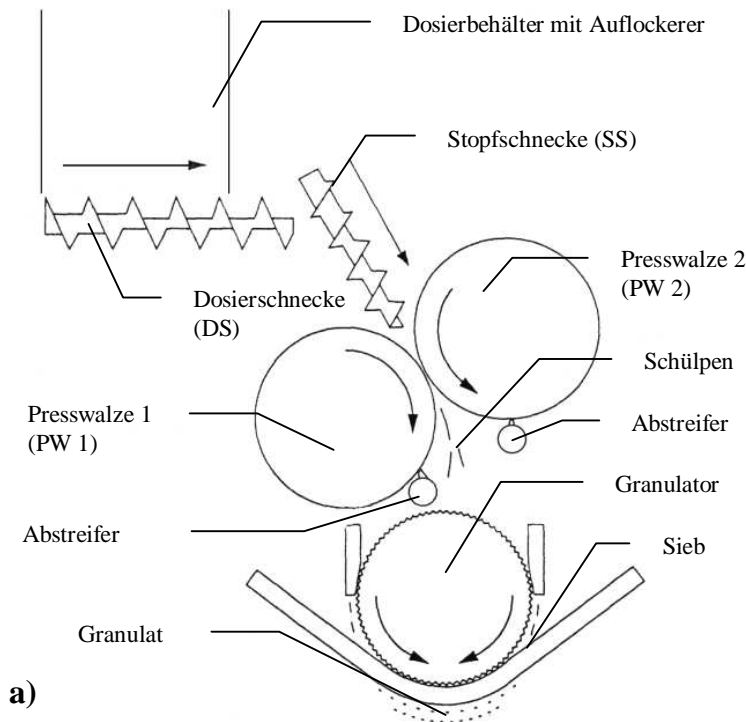
Cohn et al. (1966) verbanden einen Walzenkompaktor mit einem Computer, um Daten von den direkt beim Kompaktiervorgang ablaufenden Prozessen zu erhalten. Die Instrumentierung von Walzenkompaktoren stellt ein wichtiges Hilfsmittel dar, um Prozess und Rezeptur weiter zu optimieren (Jerome et al., 1991; Falzone et al., 1992; Hervieu, Dehont, 1994).

In Artikeln von Shlieout et al. (2000, 2002) werden ausführlich Aufbau und Funktionsweise des 3-W-Polygran (Gerteis AG, Jona, Schweiz) beschrieben. Zur Herstellung der Granulate im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde ein Mini-Pactor (Gerteis AG, Jona, Schweiz) genutzt. Gemeinsam mit den anderen Geräten dieser Baureihe (3-W-Polygran 250/100, 250/50 lab scale, 250/25 Mini-Pactor) sind die Schrägstellung der Walzen in einem Winkel von 30° und Abstreifer an beiden Walzen. Sie verfügen über einen Walzendurchmesser von 250 mm sowie Walzenbreiten von 100, 50 bzw. 25 mm. Bei waagrecht montierten Walzen könnte abhängig von den Fließeigenschaften des Materials und der Genauigkeit der Konstruktion des Kompaktors vermehrt unkompaktiertes Material passieren. Bei senkrecht stehenden Walzen könnten sich Partikel aus dem Einzugsgebiet der unteren Walze länger in der Verdichtungszone befinden.

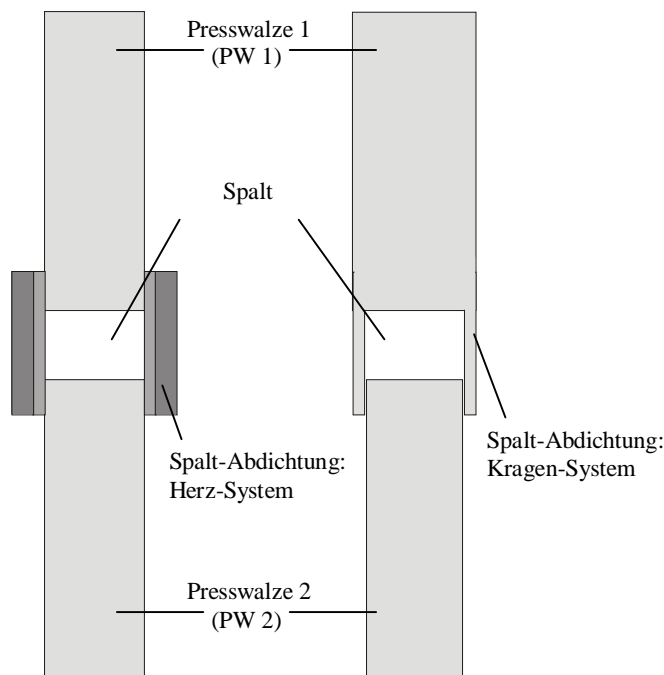
Bei den Kompaktoren der Firma Gerteis lassen sich Kraft und Spalt über einen Automatikmodus konstant halten. Die Geschwindigkeit der Schnecken ist vom Schüttvolumen des Materials abhängig und ist so einstellbar, dass die gewünschte Spaltbreite erreicht wird. (Pörtner, 1999)

Zur Bedienung des Kompaktors werden die entsprechenden Sollwerte für die Herstellungsparameter über eine Bedienungseinheit eingegeben. Die Maschine ist mit einer speicherprogrammierbaren Steuerung ausgestattet, welche sämtliche Steuer- und Regelungsaufgaben übernimmt. Der schematische Aufbau des Walzenkompaktors ist in Abbildung 2.1.3-1a wiedergegeben. Ein Dosierbehälter mit Auflockerer enthält das Ausgangsmaterial. Dosier- und Stopfschnecke transportieren im weiteren Verlauf das Pulver zu den Walzen. Dabei wird eine Vorverdichtung des Pulvers erreicht. Das Drehzahlverhältnis von Dosier- und Stopfschnecke

kann manuell vorgegeben werden, was bei schlechten Fließeigenschaften des Ausgangsmaterials vorteilhaft sein kann. Nach Bultmann (2003) wird dabei durch eine Drehzahlerhöhung der Stopfschnecke eine gleichmäßigere Befüllung des Spalts erreicht. Zwischen den sich gegenläufig drehenden Walzen findet der eigentliche Kompaktiervorgang statt. Über die Vorgänge im Einzugs- und Verdichtungsbereich zwischen den Walzen berichten u. a. Herrmann und Rieger (1977) in einer Studie über die Auslegung von Walzenpressen oder auch Pietsch (1976) in einem Übersichtsartikel über Walzenpressen. Der Verdichtungsprozess wird danach in mehrere, ineinander übergehende Bereiche eingeteilt. Zunächst erfolgt im so genannten Einzugsbereich eine Umorientierung und Verschiebung der Teilchen untereinander. Im Verdichtungsbereich herrscht die elastische und plastische Deformation der Teilchen vor. Im letzten Teil der Verdichtung stellt man bei weichen Materialien überwiegend plastische Deformation und bei spröden Stoffen Bruchvorgänge fest.



a)



b)

Abb. 2.1.3-1 a) Schematischer Aufbau des Walzenkompaktors, nach Shlieout et al. (2000); b) schematische Darstellung von Herz- und Kragen-System, nach Lammens (1996)

Die linke Walze, Presswalze 1, ist fest montiert, während die rechte Walze, Presswalze 2, beweglich gelagert ist. Der Abstand zwischen den Walzen, die Spaltbreite, lässt sich zwischen 0,3 mm und 6,0 mm einstellen. Spezifische Kompaktierkräfte von 0,1 kN/cm bis 20 kN/cm können gewählt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurden glatte Walzen montiert, damit die entstehenden Schülpen näher untersucht werden können. Abdichtungssysteme sol-

findet der eigentliche Kompaktiervorgang statt. Über die Vorgänge im Einzugs- und Verdichtungsbereich zwischen den Walzen berichten u. a. Herrmann und Rieger (1977) in einer Studie über die Auslegung von Walzenpressen oder auch Pietsch (1976) in einem Übersichtsartikel über Walzenpressen. Der Verdichtungsprozess wird danach in mehrere, ineinander übergehende Bereiche eingeteilt. Zunächst erfolgt im so genannten Einzugsbereich eine Umorientierung und Verschiebung der Teilchen untereinander. Im Verdichtungsbereich herrscht die elastische und plastische Deformation der Teilchen vor. Im letzten Teil der Verdichtung stellt man bei weichen Materialien überwiegend plastische Deformation und bei spröden Stoffen Bruchvorgänge fest.

Die linke Walze, Presswalze 1, ist fest montiert, während die rechte Walze, Presswalze 2, beweglich gelagert ist. Der Abstand zwischen den Walzen, die Spaltbreite, lässt sich zwischen 0,3 mm und 6,0 mm einstellen. Spezifische Kompaktierkräfte von 0,1 kN/cm bis 20 kN/cm können gewählt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurden glatte Walzen montiert, damit die entstehenden Schülpen näher untersucht werden können. Abdichtungssysteme sol-



len verhindern, dass nicht kompaktiertes Material an den Walzen vorbeiläuft, was zu einer Erhöhung des Feinanteils im Granulat führen würde. Beim Herz-System des Mini-Factors umgibt eine keramikbeschichtete Abdichtung (Abb. 2.1.3-1b) den Spalt zwischen beiden Walzen. Dagegen ist beim Kragen-System ein Kragen fest mit der Presswalze 1 verbunden, die Presswalze 2 bewegt sich dazwischen. Die entstehenden Schülpen werden durch den die Presswalze 1 umgebenden Kragen zur Haftung an der Walze gebracht und erst durch den Abstreifer von der Presswalze getrennt. Dabei entstehen kleine, schwierig zu charakterisierende Schülpenbruchstücke. Das Herz-System ermöglicht hingegen die Herstellung von ausreichend langen Schülpen, welche nicht an den Walzen haften. Die Schülpen werden im weiteren Prozessverlauf im Granulator zerkleinert und passieren als Granulat die Siebeinheit.

Zwischen dem Herz- und dem Kragen-System bestehen nach Lammens (2002a) Unterschiede in den resultierenden Schülpen. Er untersuchte Schülpen hinsichtlich ihrer Dichteverteilung, hergestellt auf Walzenkompaktoren der Firma Gerteis, mit verschiedenen Walzenbreiten auf beiden Systemen. Das Herz-System erzeugte Schülpen mit sehr weichen Rändern, während beim Kragen-System eine über die Schülpenbreite gleichmäßigere bis hin zum Rand erhöhte Festigkeit bestimmt wurde. Weiche Schülpenränder können bei anschließender Zerkleinerung zu einem in der Regel unerwünschten Feinanteil führen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Nutzung des Herz-Systems am Gerteis Mini-Factor gewählt, um die erhaltenen Schülpen durch Mikrohärtmessungen näher charakterisieren zu können.

### **2.1.3.3 Tablettierung anorganischer Substanzen – Literaturüberblick**

Die Literatur zur Tablettierung anorganischer Substanzen lässt sich im Allgemeinen einteilen in Studien zur Tablettierung von Mischungen, die anorganische Substanzen enthalten, und Studien, die grundlegendes zum Tablettierverhalten von Einzelsubstanzen zum Inhalt haben.

Beispielhaft seien hier zwei Literaturstellen zur Direkttablettierung von anorganische Substanzen enthaltenden Mischungen angeführt. Kalantzis et al. (1997) studierten eine magnesiumcarbonathaltige Rezeptur hinsichtlich Formulierung, Pressdruck und antazider Wirkung. Die Anwesenheit eines Zerfallsförderers beschleunigte den Anstieg des pH-Wertes künstlicher Magensäure. Der Pressdruck beeinflusste den Anstieg des pH-Wertes bei Anwesenheit eines Zerfallsförderers nicht. Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101) als Füllmittel lieferte Tabletten mit der höchsten Bruchfestigkeit und dem niedrigsten Abrieb, gefolgt von direktverpressbarer Laktose (DC-80) und granulierter Pulvercellulose (Elcema G250).

Fausett et al. (2001) verglichen in einer Studie zwei im Handel erhältliche calciumhaltige Brausetablettenrezepturen mit schnell zerfallenden Tabletten, hergestellt durch Verpressen von Calciumcarbonatgranulaten mit verschiedenen Füllstoffen. Der Gehalt an Calcium nach Freisetzung in künstlicher Magensäure wurde durch Atomabsorptionsspektroskopie ermittelt. Das elementare Calcium war bei allen Formulierungen innerhalb von 20 min vollständig frei-

gesetzt. Die Herstellung von Tabletten zur Calciumsubstitution erfordert nach den Autoren dieser Studie somit nicht die vergleichsweise kostspielige Herstellung von Brausetabletten.

Haines-Nutt (1976) untersuchte Magnesit aus einem natürlichen Vorkommen, schweres Magnesium- und schweres Calciumcarbonat hinsichtlich ihrer Eignung zur Direkttablettierung und empfiehlt das schwere Magnesiumcarbonat zur weiteren Anwendung. Charakteristisch für Calcium- und Magnesiumcarbonat als anorganische Hilfsstoffe ist ein fragmentierender Mechanismus der Ausbildung von Bindungen beim Verpressen zu Tabletten. Fragmentierung bedeutet nach Duberg und Nyström (1982), dass ein Ausgangspartikel durch Krafteinwirkung in mehrere kleinere Partikel zerbrochen wird. Die Auswirkung der Partikelgrößen auf die Tablettenfestigkeit von den sich fragmentierend verformenden Materialien, Saccharose und Dicalciumphosphatdihydrat, wurde von Alderborn und Nyström (1982) untersucht. Die Tablettenfestigkeit änderte sich praktisch nicht in Abhängigkeit der Partikelgröße. Die verschiedenen Partikelgrößenfraktionen wurden jedoch durch Sieben des Ausgangsmaterials erhalten, und nicht durch Granulierung. Armstrong und Cham (1986) untersuchten das Tablettierverhalten verschiedener Partikelgrößenfraktionen von Magnesiumcarbonat und mikrokristalliner Cellulose (Avicel PH 102). Von den in Wasser zerfallenen Tabletten wurden die Partikelgrößen bestimmt und deren Abhängigkeit von der Ausgangspartikelgröße und den Verdichtungsmechanismen beim Tablettieren der beiden untersuchten Stoffe festgestellt. Magnesiumcarbonat wies Fragmentierung besonders in der größten untersuchten Fraktion, 124–177  $\mu\text{m}$ , auf.

Eine Studie von Celik (1992) gibt einen Überblick verschiedener Analysetechniken für Tablettierdaten und empfiehlt den Heckel-Plot zur Analyse der Kompressibilität und Kompaktibilität, von plastischer Deformation bzw. Sprödbruch sowie der Fließspannung.

Heckel (1961a, b) beschrieb die Verdichtung beim Tablettieren entsprechend einem Vorgang mit Kinetik erster Ordnung. Bei Bekanntsein der Partikeldichte der Tablettenmischung lässt sich die relative Dichte zu jedem Zeitpunkt der Tablettenbildung aus der Masse und dem Volumen berechnen.

Roberts und Rowe (1985, 1987) analysierten Heckel-Plots verschiedener Materialien, u. a. auch von Magnesium- und Calciumcarbonat, und fanden ebenfalls die Fragmentierung als vorherrschenden Bindungsmechanismus. Die Heckel-Plots wiesen für die untersuchten Substanzen wie Calciumcarbonat und schweres Magnesiumcarbonat einen ähnlichen und im Vergleich zu Maisstärke und mikrokristalliner Cellulose sehr flachen Verlauf im ansteigenden Ast auf (Roberts, Rowe, 1985). In dieser Studie wurde außerdem herausgefunden, dass es keine bedeutenden Unterschiede bei Erhöhung der Tablettiergeschwindigkeit für Materialien wie Calcium- und Magnesiumcarbonat hinsichtlich der Fließspannung gibt.

Fragmentierung als Bindungsmechanismus kann sich auch vorteilhaft auswirken. Die Bruchfestigkeit von Tabletten aus sich fragmentierend verformenden anorganischen Materialien wurde am Beispiel von Dicalciumphosphatdihydrat von Bolhuis et al. (1975) in Abhängigkeit

von der Mischzeit mit 0,5 % Magnesiumstearat bestimmt. Die Bruchfestigkeit blieb bei allen untersuchten Mischzeiten, auch noch nach 60 min, konstant bei 6,5 kg. Bei sich plastisch verformenden organischen Hilfsstoffen, wie z. B. Pulvercellulose, verminderte sich die Bruchfestigkeit von etwa 20 auf 2 kg nach 60 min.

Beim Tablettieren von gut plastisch verformbaren Substanzen, wie z. B. mikrokristalliner Cellulose (Avicel PH 101) auf einer Exzentertablettiermaschine wurden mit 105 MPa Tablettierdruck radiale Bruchfestigkeiten von 182 N erreicht (Podczek, Révész, 1993). Im Vergleich dazu wurden ebenfalls auf einer Exzentertablettiermaschine bei 105 MPa mit Magnesiumcarbonat nur radiale Bruchfestigkeiten von 116 N erreicht. Walzenkompaktieren ließ z. B. bei einer Spaltweite von 1,5 mm und einer spezifischen Kompaktierkraft von 7 kN/cm nur noch Bruchfestigkeiten von 39 N zu (Freitag, Kleinebudde, 2002).

Charakteristisch für Anorganika ist eine vergleichsweise hohe Porosität der Tabletten. Fraser (1972) fand für Magnesiumcarbonattabletten eine Porosität von 39,6 %, im Vergleich dazu bei Laktose von 15,9 %. Diese hohe Porosität könnte den in mehreren Artikeln beschriebenen schnellen Zerfall von Tabletten aus Magnesiumcarbonat bedingen (Ganderton, Fraser, 1970; Fraser, Ganderton, 1971; Armstrong, Haines-Nutt, 1970). Beim Tablettieren von schwerem Magnesiumcarbonat beobachteten Roberts und Rowe (1986) ein schichtenweises Aufreißen der Komprimat, auch Deckeln genannt. Im Gegensatz zu sprühgetrockneter Laktose und mikrokristalliner Cellulose ließ sich schweres Magnesiumcarbonat nur bis zu relativen Tablettendichten von etwa 0,65 bei einer Tablettiergeschwindigkeit von 3,33 mm/s verdichten. Bei 200 mm/s wurde bei einer relativen Tablettendichte von etwa 0,6 ein Deckeln während des Tablettenausstoßes beobachtet. Mikrokristalline Cellulose und sprühgetrocknete Laktose dagegen konnten ohne Anzeichen von Deckeln bis zu relativen Tablettendichten von 0,75 bzw. 0,9 verdichtet werden.

Strategien zur Optimierung der Tablettenqualität müssen die dem Material innewohnenden nachteiligen Eigenschaften, wie niedrige Bruchfestigkeiten im Vergleich zu mikrokristalliner Cellulose und das Deckeln von Tabletten, berücksichtigen. Beim Walzenkompaktieren wie auch beim nachfolgenden Tablettieren werden Materialien mechanisch belastet, was eine verminderte Wiederverpressbarkeit zur Folge haben kann. Ansatzpunkte, insbesondere zur Verbesserung der Tablettenqualität, ergeben sich durch die Optimierung der Parameter beim Walzenkompaktieren wie Spalt und spezifische Kompaktierkraft sowie die Verwendung von Trockenbindemitteln (s. 2.2).

### **2.1.3.4 Herstellung von Granulaten und Tabletten aus MC3**

#### **2.1.3.4.1 Herstellung der Granulate**

Beim Walzenkompaktieren (Durchführung s. 4.2.1) können verschiedene Parameter, wie z. B. spezifische Kompaktierkraft, Spalt oder auch Einstellungen beim Granulierschritt, verändert werden.

Im Rahmen des Landesprojekts „Untersuchung der Eignung von Walzenkompaktierung und Trockengranulierung zur Verbesserung des Tablettierverhaltens von pharmazeutischen Stoffen“ wurden in einer unvollendet gebliebenen Diplomarbeit für verschiedene Substanzen vorteilhafte Einstellungen für den Granulierschritt am Mini-Pactor ermittelt. Einige Ergebnisse daraus zum Einfluss verschiedener Prozessvariablen auf Granulerrate und Granulateigenschaften wurden von Wöll et al. (2001) präsentiert. Der größte Durchsatz mit der anorganischen Modellsubstanz Dicalciumphosphatanhydrat wurde mit einem 1,25 mm-Sieb, einem Taschenmuldenrotor bei 50 U/min und einer Oszillation von 360° sowie einem mittleren Rotor-Sieb-Abstand von 1,5 mm erreicht. Diese Einstellungen lieferten Granulate mit gutem Fließverhalten sowie hohen Schütt- und Stampfdichten. Das Tablettierverhalten wurde jedoch nicht getestet. Ausgehend von diesen Einstellungen für die Granulierung, wurden die Experimente mit den zu untersuchenden anorganischen Hilfsstoffen durchgeführt.

Wie wirken sich verschiedene Spaltbreiten und spezifische Kompaktierkräfte auf Granulateigenschaften wie Partikelgrößen, Fließverhalten, Schütt- und Stampfdichte von Magnesium- und Calciumcarbonat aus? Wird die mechanische Beschaffenheit der Tabletten, charakterisiert durch Druckfestigkeit und Abrieb, sowie das Verdichtungsverhalten der Materialien durch Parameter beim Kompaktieren beeinflusst? Gibt es eine Abhängigkeit der Granulat- und Tabletteneigenschaften von der Schütt- und Stampfdichte der Materialien, wie es schon bei der spezifischen Oberfläche postuliert wurde?

Es wurden zwei verschiedene Einstellungen des Mini-Pactors von 1 und 1,5 mm Spaltweite bei je vier spezifischen Kompaktierkräften 1, 3, 5 und 7 kN/cm ausgewählt. Bei einer Spaltweite größer als 1,5 mm konnten Stopf- und Dosierschnecke den Spalt mit nicht genügend Material versorgen, was auf die schlechte Fließfähigkeit und niedrige Schüttdichte des Materials zurückzuführen ist. Es wurde mit einem Drehzahlverhältnis zwischen Stopf- und Dosierschnecke von 130 % gearbeitet.

Spezifische Kompaktierkräfte von über 7 kN/cm führen zu grauen brüchigen Schülpen von hoher Temperatur und nur einigen Millimetern Länge. Diese Erscheinungen begannen bereits bei 5 kN/cm. Die erhaltenen Schülpen wurden der Mikrohärtemessung unterzogen.

Während des Herstellungsprozesses wurden durch die Instrumentierung der Maschine Daten aufgezeichnet (Abb. 2.1.3-2). Neben Spalt und spezifischer Kompaktierkraft wurden Drehzahl (DZ) und Drehmoment (DM) von Stopf- und Dosierschnecke (SS, DS) sowie der Presswalzen (PW 1, PW 2) registriert. Beispielhaft ist hier der Herstellungsverlauf eines Granulats aufgeführt. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Drehzahlen und Drehmomente von Stopf- und Dosierschnecke als Eingangsgrößen von Regelkreisen dienen, welche den Sollwert des Spalts und der spezifischen Kompaktierkraft einhalten.

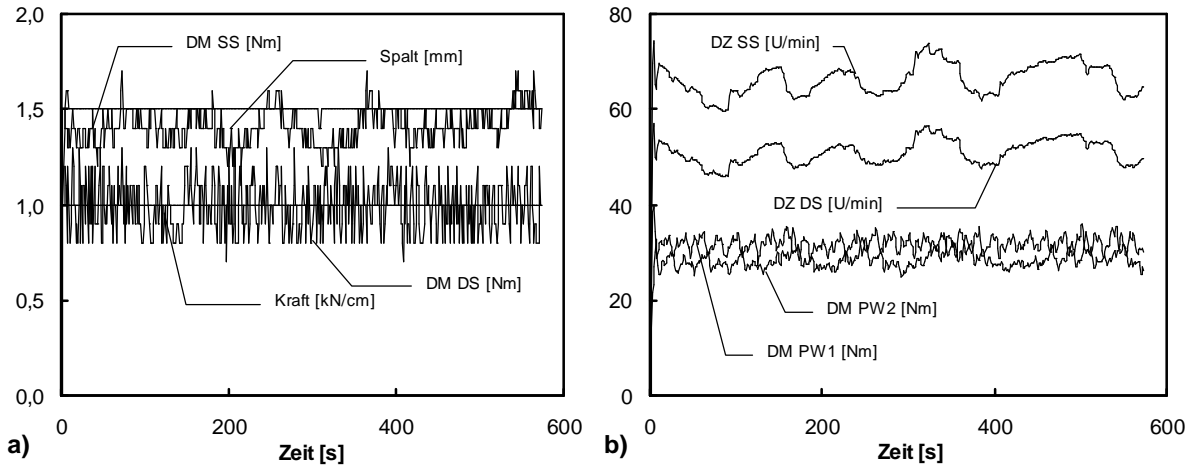


Abb. 2.1.3-2 Zeitlicher Verlauf der Prozessparameter bei der Herstellung eines Granulats aus MC3 bei 5 kN/cm spezifischer Kompaktierkraft und 1,5 mm Spalt: a) Spalt, spezifische Kompaktierkraft, Drehmomente von Stopf- und Dosierschnecke, b) Drehmomente der Presswalzen, Drehzahlen von Stopf- und Dosierschnecke

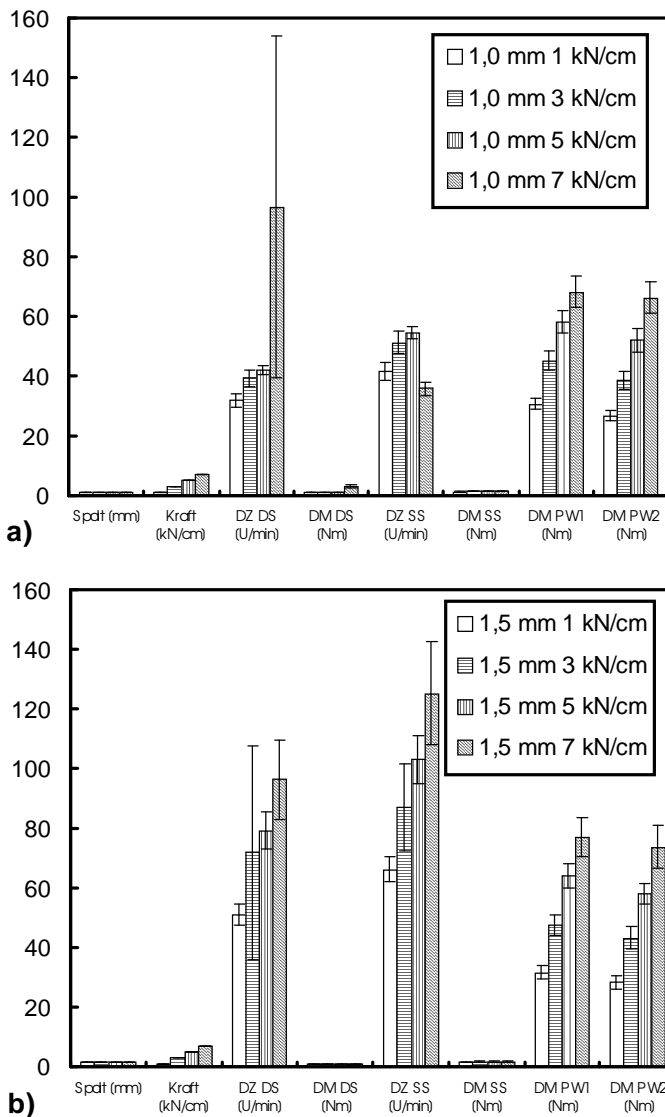


Abb. 2.1.3-3 Prozessparameter (MW  $\pm$  SD) bei der Herstellung von Granulaten aus MC3: a) 1,0 mm Spalt, b) 1,5 mm Spalt

Auch bei der Herstellung der übrigen Granulate (Abb. 2.1.3-3) wurden Spalt und spezifische Kompaktierkraft jeweils konstant gehalten. Die Herstellung von Schülpen von 1,5 mm Breite erfordert eine höhere Materialzufuhr, sichtbar in höheren Drehzahlen und Drehmomenten von Dosier- und Stopfschnecke. Die hohen Standardabweichungen der Dosierschneckendrehzahl, besonders auffällig bei 1 mm Spalt und 7 kN/cm sowie bei 1,5 mm Spaltweite, sind auf das schlechte Fließverhalten von MC3 zurückführbar.

### 2.1.3.4.2 MC3 – Granulateigenschaften

Zur Charakterisierung der Granulate hinsichtlich ihrer Partikelgrößen (Durchführung s. 4.2.2.5.2) wurden bei der Siebanalyse zwei Verfahren, die Rüttelsiebung und die Luftstrahlsiebung, miteinander kombiniert. Mit abnehmender Teilchengröße wird nach Schubert et al. (1990) der Einfluss der Reibungs- und Haftkräfte größer, so dass unter Berücksichtigung des Agglomerationsverhaltens des zu analysierenden Stoffes etwa ab Partikelgrößen von kleiner 100  $\mu\text{m}$  mit einer Verschlechterung der Trennbedingungen zu rechnen ist. Eine Ausdehnung der Siebung in kleinere Kornbereiche wird durch das Prinzip der Luftstrahlsiebung ermöglicht. Hierbei bläst der infolge des anliegenden Unterdrucks aus einer rotierenden Schlitzdüse austretende Luftstrahl die Sieböffnungen jeweils frei und unterstützt den Transport relativ kleiner Teilchen durch die freien Siebbodenöffnungen.

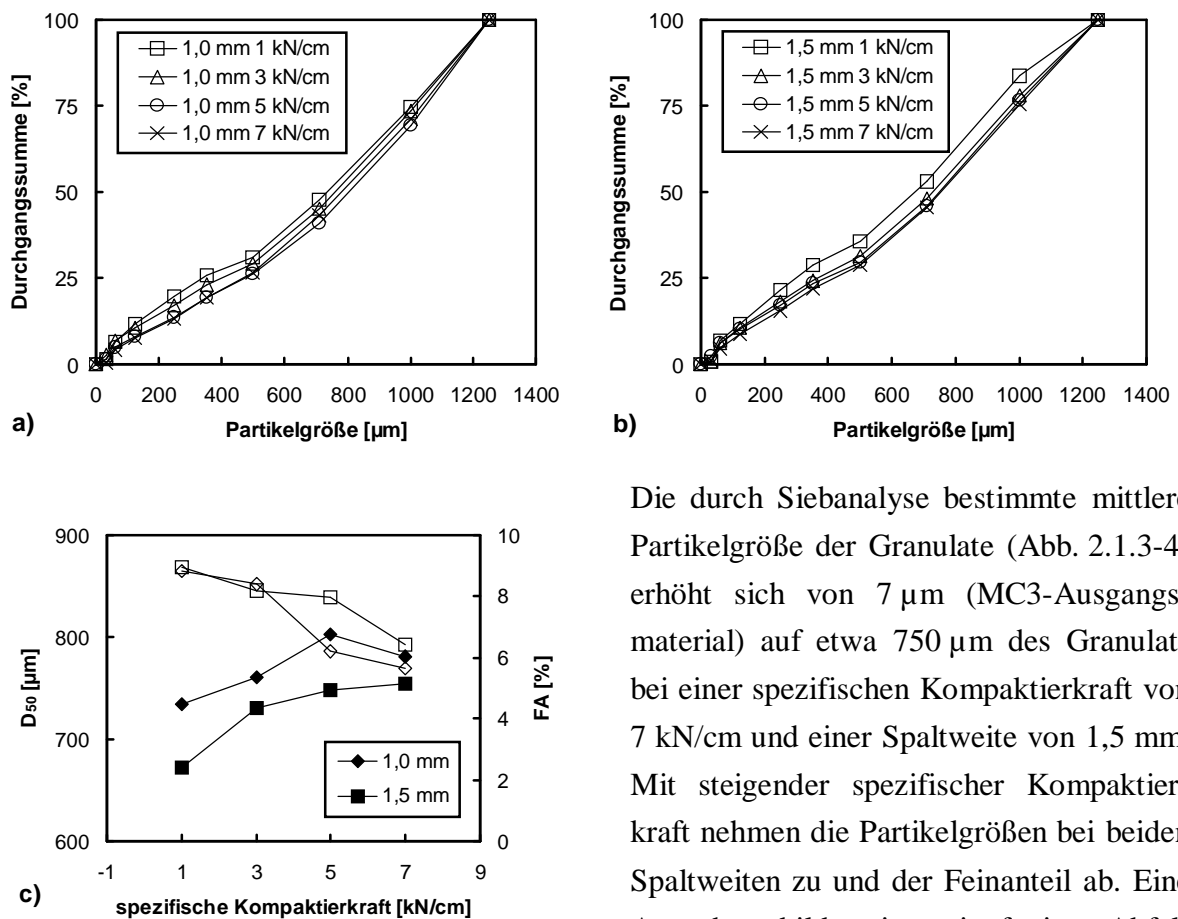


Abb. 2.1.3-4 Ergebnisse der Siebanalyse: (a, b) Durchgangssumme der MC3-Granulate, 1,0 und 1,5 mm Spaltweite, c) mittlere Partikelgrößen (geschlossene Symbole) und Feinanteile (offene Symbole) von Granulaten, hergestellt aus MC3 bei zwei verschiedenen Spaltweiten

Die durch Siebanalyse bestimmte mittlere Partikelgröße der Granulate (Abb. 2.1.3-4) erhöht sich von 7  $\mu\text{m}$  (MC3-Ausgangsmaterial) auf etwa 750  $\mu\text{m}$  des Granulats bei einer spezifischen Kompaktierkraft von 7 kN/cm und einer Spaltweite von 1,5 mm. Mit steigender spezifischer Kompaktierkraft nehmen die Partikelgrößen bei beiden Spaltweiten zu und der Feinanteil ab. Eine Ausnahme bildet ein geringfügiges Abfallen (Abb. 2.1.3-4c) der Partikelgröße beim Vergleich der Granulate von 5 und 7 kN/cm der Spaltweite 1 mm. Der kleinere Spalt bei gleicher Kompaktierkraft bewirkt eine stärkere Verdichtung der Partikel. Die

Erhöhung der Partikelgröße und das Sinken des Feinanteils, besonders bei spezifischen Kompaktierkräften von 5 und 7 kN/cm, ist die Folge.

Die Schütt- und Stampfdichten (Abb. 2.1.3-5) der Granulate ließen sich durch Walzenkompaktieren im Vergleich zum Ausgangsmaterial beträchtlich erhöhen. Mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft und abnehmendem Spalt steigen relative Schütt- und Stampfdichten. Die Zunahme der relativen Dichte aufgrund abnehmender Spaltweite ist jedoch nur sehr gering.

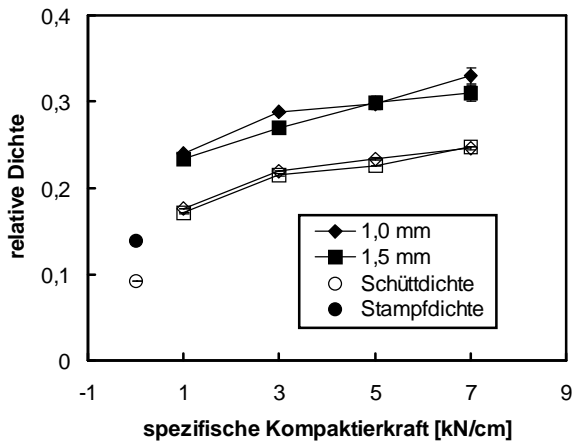


Abb. 2.1.3-5 Relative Schüttdichten (offene Symbole) und Stampfdichten (geschlossene Symbole) der Granulate, jeweils  $MW \pm SD$ , hergestellt bei Spaltweiten von 1,0 und 1,5 mm, und des Ausgangsmaterials

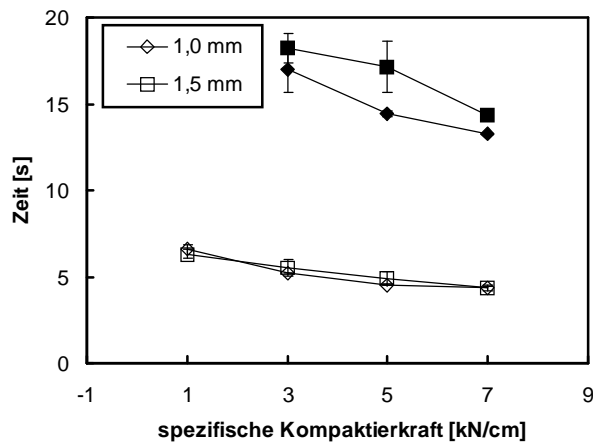


Abb. 2.1.3-6 Fließzeit von 100 g Granulat ( $MW \pm SD$ ), hergestellt bei Spaltweiten von 1,0 und 1,5 mm; 10 mm-Trichter (geschlossene Symbole) bzw. 15 mm-Trichter (offene Symbole)

Während das Ausgangsmaterial im Trichtertest nicht fließt, verbessert sich die Fließfähigkeit der Granulate (Abb. 2.1.3-6) mit abnehmendem Spalt und steigender spezifischer Kompaktierkraft. Alle Granulate flossen durch einen Trichter mit 15 mm Durchmesser. Die Granulate, hergestellt bei 1 kN/cm, flossen jedoch nicht mehr durch den 10 mm-Trichter, was auf ihren höheren Feinanteil im Vergleich zu Granulaten, hergestellt bei höheren spezifischen Kompaktierkräften, zurückzuführen ist.

Die mit MC3 gemachten Beobachtungen bestätigen die oben vorgestellte Studie von Parrot (1981). Die Schüttdichte der Materialien wurde in Abhängigkeit von der spezifischen Kompaktierkraft erhöht und das Fließverhalten verbessert. Eine stärkere Verdichtung bei kleinerer Spaltweite resultiert in höheren Schütt- und Stampfdichten sowie weiter verbessertem Fließverhalten, bedingt durch größere Partikel bzw. einen geringeren Feinanteil.

### 2.1.3.4.3 MC3 – Tabletteneigenschaften

Schon bei der Diskussion der Granulateigenschaften wurde deutlich, dass bei kleinem Spalt und hoher spezifischer Kompaktierkraft die relative Dichte ansteigt. Die relativen Tablettendichten (Durchführung s. 4.2.3.3.1; Durchführung der Tablettierung s. 4.2.3.2) sind auch bei diesen Einstellungen am größten (Abb. 2.1.3-7). Tabletten aus dem Ausgangsmaterial haben geringere relative Dichten als Tabletten aus den Granulaten, mit Ausnahme bei 158 MPa Ta-

blettierdruck. Die relativen Tablettendichten steigen außerdem mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft und aufgewendetem Tablettierdruck. Selkirk und Ganderton (1970) analysierten Auswirkungen von Brikettierung und Granulierung auf die Porenstruktur von Lakto-tabletten. Auch hier wurde eine Abnahme der Porosität der Tabletten gefunden, was einer Zunahme der relativen Dichte mit zunehmendem Kompaktierdruck beim Brikettieren entspricht.

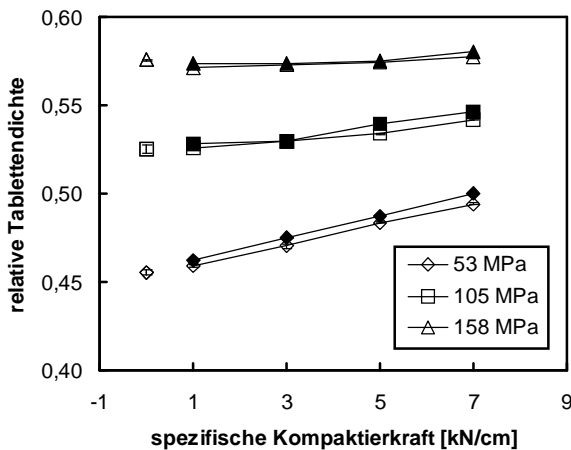


Abb. 2.1.3-7 Relative Tablettendichten (MW  $\pm$  SD) bei drei Tablettierdrücken des Ausgangsmaterials (offene Symbole) und der Granulate, hergestellt bei Spaltweiten von 1,0 (geschlossene verbundene Symbole) und 1,5 mm (offene verbundene Symbole)

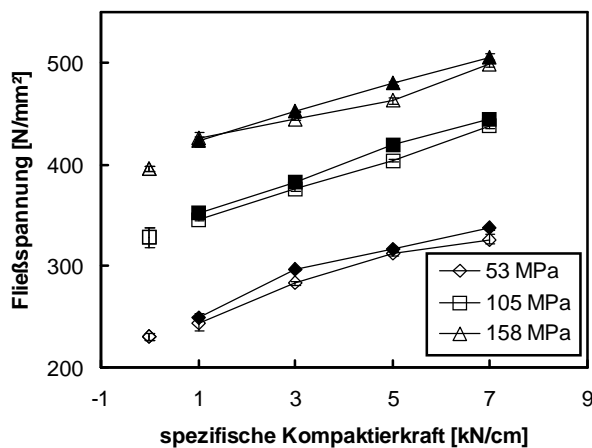


Abb. 2.1.3-8 Fließspannungen (MW  $\pm$  SD) der Tabletten bei drei Tablettierdrücken des Ausgangsmaterials (offene Symbole) und der Granulate, hergestellt bei Spaltweiten von 1,0 (geschlossene verbundene Symbole) und 1,5 mm (offene verbundene Symbole)

Bei Anwendung gleicher spezifischer Kompaktierkräfte, aber unterschiedlichen Spaltweiten, wurden nach Pörtner (1999) Schülpen mit unterschiedlicher Porosität erhalten. Je kleiner der Spalt, je niedriger gestaltete sich die Porosität bzw. je größer war die Verdichtung der Schülpe. Es liegt daher auch im Falle von MC3 nahe, dass ein stärker verdichtetes Granulat auch zu höheren relativen Tablettendichten führt.

Diese zunehmende Verdichtung des Materials, feststellbar an der Erhöhung der relativen Dichten von Granulaten und Tabletten, lässt sich auch mit Daten, gewonnen aus dem Heckel-Plot, untermauern. Die Heckel-Plots des Ausgangsmaterials MC3 (s. Anhang 4.3.3.1, Abb. 4.3.3-2) und der tablettierte Granulate sind mit ihrem flachen Anstieg typisch für anorganische fragmentierende Materialien. Die vergleichsweise niedrige relative Dichte der Tabletten unterstützt dieses Verhalten. Mit ansteigender spezifischer Kompaktierkraft sinkt der Anstieg der Heckel-Plots und steigt die Fließspannung (Abb. 2.1.3-8). Auch Armstrong und Cham (1986) stellten bei der Untersuchung des Tablettierverhaltens

verschiedener Partikelgrößenfraktionen von Magnesiumcarbonat fest, dass die Fragmentierung des Materials mit steigender Partikelgröße zunahm. Ebenso steigt bei MC3 mit zunehmender Partikelgröße der Granulate die Fließspannung beim Tablettieren. Die Fließspannung steigt mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft, aufgewendetem Tablettierdruck und



abnehmender Spaltweite. Tabletten aus dem Ausgangsmaterial weisen niedrigere Werte auf als Tabletten aus den Granulaten.

Die Druckfestigkeit der Tabletten (Abb. 2.1.3-9) steigt mit zunehmendem Tablettierdruck und sinkt mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft (Durchführung s. 4.2.3.3.2). Tabletten

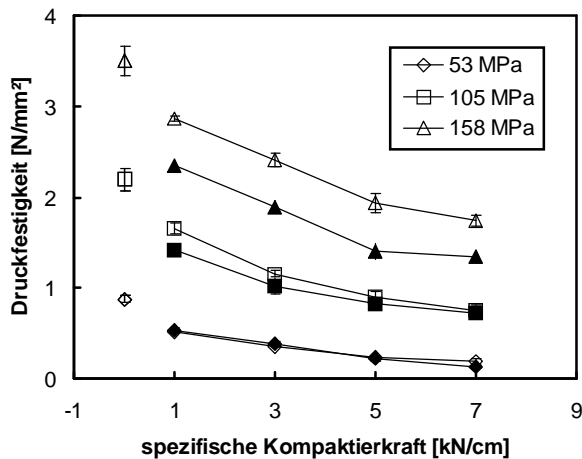


Abb. 2.1.3-9 Tablettendruckfestigkeit (MW  $\pm$  SD) bei drei Tablettierdrücken des Ausgangsmaterials (offene Symbole) und der Granulate, hergestellt bei Spaltweiten von 1,0 (geschlossene verbundene Symbole) und 1,5 mm (offene verbundene Symbole)

aus dem Ausgangsmaterial weisen die höchste Druckfestigkeit auf. Der Abfall der Tablettenfestigkeit, bedingt durch den Walzenkompaktierprozess, ist auf die veränderte Kompaktibilität des Materials zurückzuführen. Die verminderte Wiederverpressbarkeit tritt auch beim Walzenkompaktieren von MC3 auf. Die Spaltweite von 1,5 mm bietet hinsichtlich der Druckfestigkeit der Tabletten Vorteile. Bei einem Tablettierdruck von 105 und 158 MPa liegt die Druckfestigkeit der Tabletten aus Granulaten mit der größeren Spaltweite höher, z. B. bei 3 kN/cm und 158 MPa 1,89 N/mm<sup>2</sup> bei 1 mm und

2,41 N/mm<sup>2</sup> bei 1,5 mm Spaltweite. Besonders beim Tablettierdruck von 210 MPa weisen Tabletten, hergestellt bei der größeren Spaltweite, die höheren Druckfestigkeiten auf.

Die Beanspruchung des MC3 beim Walzenkompaktieren durch kleinen Spalt und hohe spezifische Kompaktierkräfte resultiert in einem teilweisen Verlust der Kompaktibilität des Materials beim Tablettieren. Das Kompaktieren erhöht die relative Dichte des MC3, was erwartungsgemäß mit verstärkten Bindungskräften in den Granulaten verbunden wird. Beim zweiten Prozessschritt, dem Tablettieren, kann die Verformung des vorverdichteten Materials mit der Fließspannung des Heckel-Plots charakterisiert werden. Diese steigt mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft. Verglichen mit dem nicht durch Walzenkompaktieren vorbehandelten Material sind aber weniger Bindungskräfte beim Tablettieren ausgebildet, was zu einer niedrigeren Druckfestigkeit der Tabletten führt. Die kleinere Spaltweite liefert Tabletten mit niedrigerer Druckfestigkeit und höheren Fließspannungen. Aus diesem Grund ist der höheren Spaltweite von 1,5 mm der Vorzug zu geben.

Der Grad der Verdichtung während des Tablettiervorgangs kann als Verhältnis zwischen der relativen Tablettendichte und der relativen Stampfdichte des Materials ausgedrückt werden (Freitag, Kleinebudde, 2003). Höhere Stampfdichten des kompaktierten Materials erlauben keine Verdichtung in demselben Maße wie beim Ausgangsmaterial. Die Beziehung zwischen dem Grad der Verdichtung und der Druckfestigkeit ist in Abb. 2.1.3-10 wiedergegeben. Der Abstand zwischen den Tabletten aus dem Ausgangsmaterial (0 kN/cm) und den tablettierten

Granulaten (1 bis 7 kN/cm) hinsichtlich ihres Grades der Verdichtung ist beachtenswert. Das tablettierte Material der Granulate wurde zweimal, während das Ausgangsmaterial lediglich einmal belastet wurde. Diese Wiederverpressung der Granulate zeigt sich in dem niedrigeren

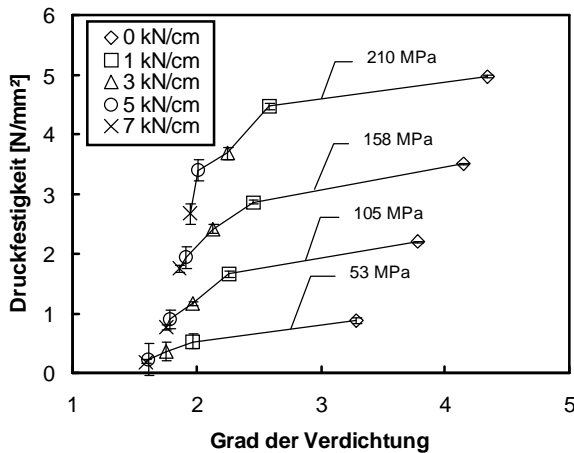


Abb. 2.1.3-10 Grad der Verdichtung und Druckfestigkeit (MW  $\pm$  SD) der Tabletten, hergestellt bei verschiedenen Tablettierdrücken; Spalt von 1,5 mm

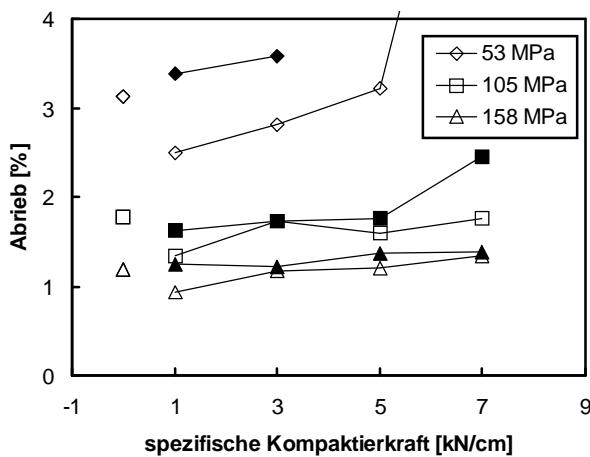


Abb. 2.1.3-11 Abrieb der Tabletten bei drei Tablettierdrücken des Ausgangsmaterials (offene Symbole) und der Granulate, hergestellt bei Spaltweiten von 1,0 (geschlossene verbundene Symbole) und 1,5 mm (offene verbundene Symbole)

spezifischer Kompaktierkraft und sinkender Spaltbreite (Abb. 2.1.3-11). Der Tablettenabrieb des Ausgangsmaterials liegt bei allen drei Tablettierdrücken über dem des Granulats, hergestellt bei 1 kN/cm. Mit weiter zunehmender spezifischer Kompaktierkraft steigt auch der Tablettenabrieb bei beiden untersuchten Spaltweiten. Bei 53 MPa und 7 kN/cm wird sogar ein Abrieb von 7,74 % erreicht. Einige Werte konnten wegen des Zerbrechens von Tabletten (Abrieb 100 %) in Abb. 2.1.3-11 nicht dargestellt werden: 1 mm Spalt, 53 MPa, 5 und 7 kN/cm. Die Spaltweite von 1,5 mm liefert im Allgemeinen geringfügig niedrigere Werte. Bei 158 MPa und 1 kN/cm wird mit 0,93 % sogar die Anforderung des Arzneibuches von unter 1 % erfüllt.

Grad der Verdichtung, mit steigender Kompaktierkraft vermindert sich der Grad der Verdichtung. Der größte Unterschied beim Grad der Verdichtung ist zwischen 0 und 1 kN/cm zu beobachten, während die Unterschiede mit steigenden spezifischen Kompaktierkräften sich vermindern. Ein Granulat, hergestellt bei einer niedrigen spezifischen Kompaktierkraft, kann in größerem Maß verdichtet werden als das Granulat einer höheren spezifischen Kompaktierkraft. Der Grad der Verdichtung des Ausgangsmaterials, oder Granulats, steigt ebenfalls mit steigenden Tablettierdrücken. Die gleiche Druckfestigkeit einer Tablette kann bei unterschiedlichen Graden der Verdichtung, wenn jegliche Vorbelastung und Tablettierdrücke mit einbezogen werden, erreicht werden. Für jeden Tablettierdruck existiert eine Beziehung zwischen dem Grad der Verdichtung und der Druckfestigkeit (Linien in Abb. 2.1.3-10).

Der Abrieb (Durchführung s. 4.2.3.3.3), als weiteres Kriterium der mechanischen Festigkeit einer Tablette neben der Druckfestigkeit, steigt mit zunehmender

Tabletten aus MC3 zeichnen sich durch einen schnellen Zerfall (Durchführung s. 4.2.3.3.4), aus. Die Zerfallszeit (Tab. 2.1.3-a) steigt mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft und zunehmendem Tablettierdruck an. Die Spaltweite von 1,5 mm ergibt schneller zerfallende Tabletten. Die Anforderung des Arzneibuches für schnell zerfallende Tabletten, ein Zerfall innerhalb von 900 s, wird von allen Tabletten erfüllt.

Tab. 2.1.3-a Zerfallszeit von Tabletten aus MC3 und Granulaten, hergestellt bei verschiedenen Kompaktierkräften und Spaltbreiten, bei drei Tablettierdrücken

Spalt [mm]	spez. KK [kN/cm]	Zerfall [s] (53 MPa)	Zerfall [s] (105 MPa)	Zerfall [s] (158 MPa)
0	0	35	90	120
1,0	1	20	70	110
1,0	3	55	90	130
1,0	5	85	110	210
1,0	7	230	385	830
1,5	1	15	45	115
1,5	3	45	85	145
1,5	5	80	100	160
1,5	7	125	215	315

Walzenkompaktieren ist eine Möglichkeit zur Verbesserung von Granulateigenschaften wie Fließfähigkeit und Schüttdichte. Jedoch tritt mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft eine verminderte Kompaktibilität der Magnesiumcarbonate auf. Wenn das Ziel pharmazeutisch akzeptable Tabletten sind, dann sollte bei möglichst breitem Spalt und niedriger spezifischer Kompaktierkraft gearbeitet werden. MC3-Granulate, kompaktiert bei 1,5 mm, liefern mechanisch belastbarere und schneller zerfallende Tabletten als die Spaltweite von 1 mm.

### 2.1.3.5 Vergleich unterschiedlicher Magnesiumcarbonate – Einfluss der Kompaktierkraft

#### 2.1.3.5.1 MC1, MC2, MC3, MC4 – Granulateigenschaften

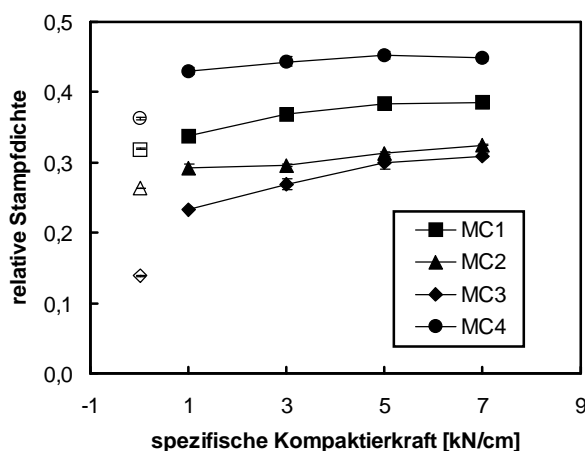


Abb. 2.1.3-12 Relative Stampfdichte (MW ± SD) in Abhängigkeit von der spezifischen Kompaktierkraft; Ausgangsmaterialien: offene Symbole

In diesem Abschnitt werden die Granulat- und Tabletteneigenschaften der drei weiteren Magnesiumcarbonate mit MC3 verglichen. Als Parameter am Walzenkompaktor wurden spezifische Kompaktierkräfte von 1, 3, 5 und 7 kN/cm sowie eine Spaltweite von 1,5 mm, die sich bei MC3 als vorteilhaft erwies, gewählt. Beispielfür MC2 und MC4 werden die Prozessparameter für das Walzenkompaktieren von MC1 im Anhang vorgestellt (4.3.2.1, Abb. 4.3.2-1). Für alle Material-

en steigt die relative Stampfdichte der Granulate im Vergleich zu den Ausgangsmaterialien mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft (Abb. 2.1.3-12). Mit Ausnahme von MC1 wurde der größte Anstieg der relativen Stampfdichte zwischen 0 kN/cm und 1 kN/cm beobachtet. Die Reihenfolge der Materialien ist unabhängig von der angewendeten spezifischen Kompaktierkraft. Jedoch hat MC3 bei einer spezifischen Kompaktierkraft von 7 kN/cm fast die gleiche relative Stampfdichte wie MC2, obwohl die relativen Stampfdichten der Ausgangsstoffe sehr unterschiedlich sind. Das Material mit der größten spezifischen Oberfläche, MC3 (s. Tab. 2.1.2-c), ergibt Granulate mit den geringsten Stampfdichten. Der mittlere Durchmesser der Agglomerate erhöht sich mit zunehmender Kompaktierkraft, wogegen der Feinanteil sinkt. Die Fließfähigkeit aller Ausgangsmaterialien ist nicht zufriedenstellend, lediglich MC4 floss in  $63,8 \pm 3,7$  s für 100 g durch den 25 mm-Trichter. Es ist eine deutliche Verbesserung des Fließverhaltens nach dem Walzenkompaktieren zu verzeichnen (Tab. 2.1.3-b).

Tab. 2.1.3-b Eigenschaften der Granulate, hergestellt bei einer Spaltweite von 1,5 mm und verschiedenen spezifischen Kompaktierkräften; MW  $\pm$  SD

spez. KK [kN/cm]	MC3	MC4	MC1	MC2
Zeit für 100 g [s], 15 mm-Trichter				
1	6,3 $\pm$ 0,3	24,3 $\pm$ 0,8	—	12,9 $\pm$ 1,4
3	5,5 $\pm$ 0,5	14,0 $\pm$ 0,9	9,6 $\pm$ 3,3	10,4 $\pm$ 1,4
5	4,9 $\pm$ 0,4	9,6 $\pm$ 1,1	6,1 $\pm$ 0,5	9,7 $\pm$ 1,6
7	4,4 $\pm$ 0,2	9,2 $\pm$ 2,3	6,2 $\pm$ 0,4	9,1 $\pm$ 0,3
$D_{50}$ [ $\mu$ m]				
1	672,7	22,9	76,4	97,6
3	729,9	31,4	227,3	566,8
5	748,6	136,3	553,8	609,0
7	754,6	520,9	615,7	648,5
FA [%]				
1	8,9	77,0	62,0	47,8
3	8,2	57,5	38,1	33,2
5	8,0	49,4	31,8	26,2
7	6,4	44,7	27,3	22,1
$\rho_{\text{schütt}}$ [g/cm <sup>3</sup> ]				
1	0,386	0,707	0,574	0,449
3	0,485	0,755	0,635	0,480
5	0,510	0,769	0,675	0,510
7	0,559	0,787	0,696	0,534
$\rho_{\text{stampf}}$ [g/cm <sup>3</sup> ]				
1	0,526	0,929	0,743	0,572
3	0,608	0,959	0,807	0,582
5	0,677	0,978	0,844	0,615
7	0,700	0,968	0,846	0,640

— Material fließt nicht

Die Fließfähigkeit der Granulate verbessert sich mit zunehmender Partikelgröße: MC4, MC1, MC2, MC3. Frei fließende Granulate mit ausreichend großen Partikeln werden schon bei Anwendung einer niedrigen spezifischen Kompaktierkraft erhalten.

### 2.1.3.5.2 MC1, MC2, MC3, MC4 – Tabletteneigenschaften

Die Beobachtung von Roberts und Rowe (1986), dass bei höheren Tablettierdrücken ein Deckeln der Tabletten auftrat, konnte bestätigt werden. Aus diesem Grund werden für den Vergleich der vier Magnesiumcarbonate Daten herangezogen, welche bei 158 MPa aufgenommen wurden. Dieser Tablettierdruck ist ein Kompromiss zwischen einer ausreichenden Druckfestigkeit und dem Auftreten des Deckelns der Tabletten.

Der Einfluss der spezifischen Kompaktierkraft auf die Druckfestigkeit und die Fließspannung des Heckel-Plots wurde bereits für MC3 (s. Abb. 2.1.3-8, 9) gezeigt. Es stellt sich die Frage, ob sich die anderen drei Magnesiumcarbonate in gleicher Art und Weise verhalten. Die Materialien unterscheiden sich in Stampfdichte und spezifischer Oberfläche (Tab. 2.1.2-a-c).

Die Reihenfolge bei den Granulateigenschaften von MC4, MC1, MC2 und MC3 wiederholt sich in den relativen Tablettendichten (Abb. 2.1.3-13). Bei MC3 ist die relative Tablettendichte des Ausgangsmaterials größer als bei Tabletten aus Granulaten von 1, 3 und 5 kN/cm.

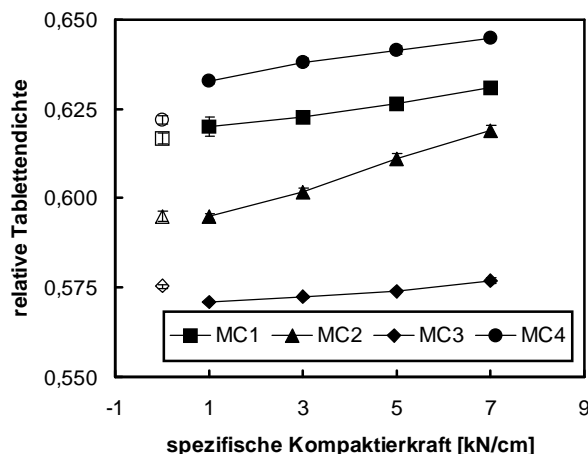


Abb. 2.1.3-13 Relative Tablettendichte (MW  $\pm$  SD) in Abhängigkeit von der spezifischen Kompaktierkraft, 158 MPa Tablettierdruck; Ausgangsmaterialien: offene Symbole

MC3 hat vermutlich aufgrund seiner kleinen und länglichen Partikel größere Kontaktflächen und lässt sich daher zu Tabletten mit höherer relativer Dichte verpressen. Bei der Granulatherstellung entstehen im Vergleich zum Ausgangsmaterial große Partikel, welche aber eine geringere Packungsdichte aufweisen. Infolgedessen sinkt die relative Dichte der Tabletten aus Granulaten hergestellt bei 1 kN/cm. Mit weiter zunehmender spezifischer Kompaktierkraft wird bei konstantem Spalt mehr Material zugeführt.

Daraus resultieren härtere Schülpen, größere relative Schütt- und Stampfdichten der Granulate und somit höhere relative Tablettendichten. Für die anderen Arten von Magnesiumcarbonaten steigt die relative Tablettendichte mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft. Der bei MC3 vermutete Einfluss der Partikelform auf die Verdichtungseigenschaften scheint bei MC1, MC2 und MC4 nicht zum Tragen zu kommen.

Mit zunehmender spezifischer Oberfläche (s. Tab. 2.1.2-c) steigt die Druckfestigkeit der aus den Ausgangsmaterialien hergestellten Tabletten. MC3 verfügt über die höchste Druckfestig-

keit, gefolgt von MC2, MC1 und MC4. Das Ausgangsmaterial mit der niedrigsten spezifischen Oberfläche, MC4, liefert Tabletten der höchsten relativen Dichte und der niedrigsten Druckfestigkeit (Abb. 2.1.3-14a, b). Eine Reihung der Materialien, MC4, MC1, MC2 und MC3, hinsichtlich steigender spezifischer Oberfläche und Druckfestigkeit der Tabletten und abnehmender relativer Tablettendichte wird wiederum deutlich.

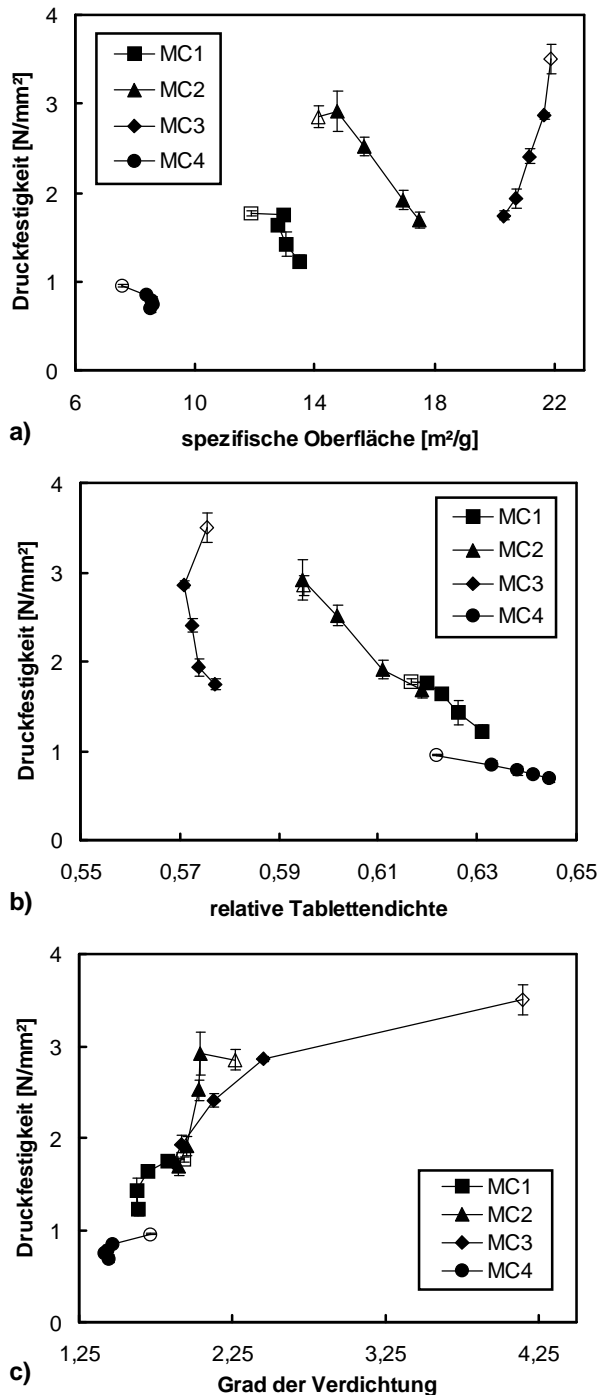


Abb. 2.1.3-14 Zusammenhang zwischen Druckfestigkeit (MW  $\pm$  SD) und a) der spezifischen Oberfläche, b) der relativen Tablettendichte und c) dem Grad der Verdichtung; 158 MPa Tablettierdruck, Ausgangsmaterialien: offene Symbole

Bei den granulierten Materialien ist die Beziehung zwischen spezifischer Oberfläche, Druckfestigkeit und relativer Dichte der Tabletten von komplexerer Natur. Bei MC1, MC2 und MC4 nimmt die spezifische Oberfläche tendenziell zu mit steigender spezifischer Kompaktierkraft. Bei MC3 dagegen ist eine leichte Verminderung der spezifischen Oberfläche zu beobachten. Mit zunehmender relativer Tablettendichte und spezifischer Kompaktierkraft sinken die Druckfestigkeiten der granulierten Materialien. Die relative Tablettendichte von granuliertem MC3 liegt bei den spezifischen Kompaktierkräften 1, 3 und 5 kN/cm unter der des Ausgangsmaterials. Bei den übrigen Magnesiumcarbonaten weisen dagegen die Ausgangsmaterialien die niedrigsten relativen Tablettendichten auf. Es kann vermutet werden, dass aufgrund der abnehmenden spezifischen Oberfläche von MC3-Granulatpartikeln diese sich bei den spezifischen Kompaktierkräften 1, 3 und 5 kN/cm geringfügig schlechter verdichten lassen.

Die relative Schüttdichte der Materialien (s. Tab. 2.1.2-c) weist die Reihenfolge MC3, MC2, MC1 und MC4 auf. Diese Reihung findet sich auch bei der relativen Tablettendichte. Der Zusammenhang von Kompaktibilität und Schüttdichte wurde auch von Zuurmann et al. (1994) am Bei-

spiel von  $\alpha$ -Laktosemonohydrat und walzengetrockneter  $\beta$ -Laktose beschrieben. Beide Materialien wurden durch verschiedene Granulierungsverfahren granuliert, u. a. auch durch Brikettierung und anschließende Zerkleinerung der erhaltenen Tabletten mit Mörser und Pistill. Es wies jeweils das Ausgangsmaterial mit der niedrigsten Schüttdichte die beste Kompaktibilität auf. Mit zunehmender Kompaktierkraft beim Brikettieren und somit einer gesteigerten Verdichtung sank die Bruchfestigkeit der resultierenden Tabletten.

Diese Beziehung zwischen Schüttdichte und Kompaktibilität von Granulaten wurde auch von Murakami et al. (2001) für Laktose mit Polyethylenglykol als Bindemittel für sieben verschiedene Granulierungsmethoden, u. a. Wirbelschicht- und Schmelzgranulierung, gefunden. Auch hier sank die Druckfestigkeit der Granulate mit zunehmender Schüttdichte. Der beschriebene Zusammenhang zwischen Schüttdichte verschiedener Materialien und Druckfestigkeit der resultierenden Tabletten scheint allgemeine Gültigkeit zu besitzen.

Die Druckfestigkeit der verschiedenen Magnesiumcarbonate ist jedoch weder direkt proportional zur spezifischen Oberfläche (Abb. 2.1.3-14a) noch zur relativen Tablettendichte (Abb. 2.1.3-14b). Eine enge Verbindung besteht dagegen zwischen dem Grad der Verdichtung und der Druckfestigkeit (Abb. 2.1.3-14c). Mit zunehmendem Grad der Verdichtung werden die Magnesiumcarbonat-tabletten härter. Für vorteilhafte Tabletteneigenschaften ist ein Ausgangsmaterial mit großer spezifischer Oberfläche und niedriger relativer Stampfdichte notwendig, welche nach dem Walzenkompaktieren hohe Werte für den Grad der Verdichtung erlaubt. MC3 und MC2 sind solche Materialien.

Walzenkompaktieren verändert die Kompaktibilität von Magnesiumcarbonaten. Mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft steigt die Fließspannung aller untersuchten Materialien (Abb. 2.1.3-15). Eine Darstellung der Heckel-Plots befindet sich im Anhang (s. 4.3.3.1, Abb. 4.3.3-1).

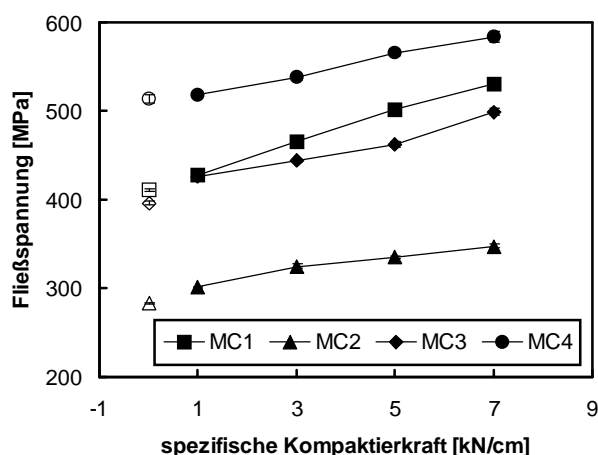


Abb. 2.1.3-15 Fließspannung (MW  $\pm$  SD) in Abhängigkeit von der spezifischen Kompaktierkraft; 158 MPa Tablettierdruck, Ausgangsmaterialien: offene Symbole

Die niedrigsten Werte für die Fließspannung wurden für MC2 erhalten, gefolgt von MC3. Diese Granulate zeigen die beste Verformbarkeit, als mögliche Voraussetzung für die erreichte Druckfestigkeit. Jedoch kann keine direkte Korrelation zwischen Fließspannung und Druckfestigkeit gefunden werden. Die wiederholte Kompression der Magnesiumcarbonate führt zu einer Verschlechterung von anwendungsbezogenen Tabletteneigenschaften, wie z. B. der Druckfestigkeit. Daraus kann die Forderung nach niedrigen Belastungen beim Walzenkompaktieren abgeleitet werden.

gen Belastungen beim Walzenkompaktieren abgeleitet werden.

Verglichen mit MC3 verfügt MC2 über Tabletten von vergleichbarer Druckfestigkeit bei niedrigerer spezifischer Oberfläche der Granulate. Der reziproke Anstieg des aufsteigenden Astes des Heckel-Plots ist ein Maß für die Fragmentierung oder Verformungsneigung. Das Konzept des Heckel-Plots ist in der Literatur kontrovers diskutiert worden. Es wurde gezeigt, dass der Heckel-Plot und die daraus abgeleiteten Parameter sehr empfindlich gegenüber kleinen Abweichungen der Versuchsbedingungen und Veränderungen der Werte der Partikeldichte sind (Sonnergaard, 1999, 2000).

MC2 scheint ein abweichendes Verdichtungsverhalten im Vergleich zu den anderen Magnesiumcarbonaten zu haben. Es verfügt über den längsten linearen Abschnitt im Heckel-Plot (Abb. 2.1.3-16). MC1, MC3 und MC4, aber nicht MC2, zeigen eine Abstufung zwischen Segmentlänge und spezifischer Kompaktierkraft.

Der Tablettenabrieb der vier Magnesiumcarbonate zeigt, umfassend betrachtet, mit zunehmender Druckfestigkeit zuerst einen Abfall und steigt im weiteren Verlauf der Druckfestigkeit wieder an (Abb. 2.1.3-17). Der fallende Teil der Kurve kann mit der geringeren Friabilität

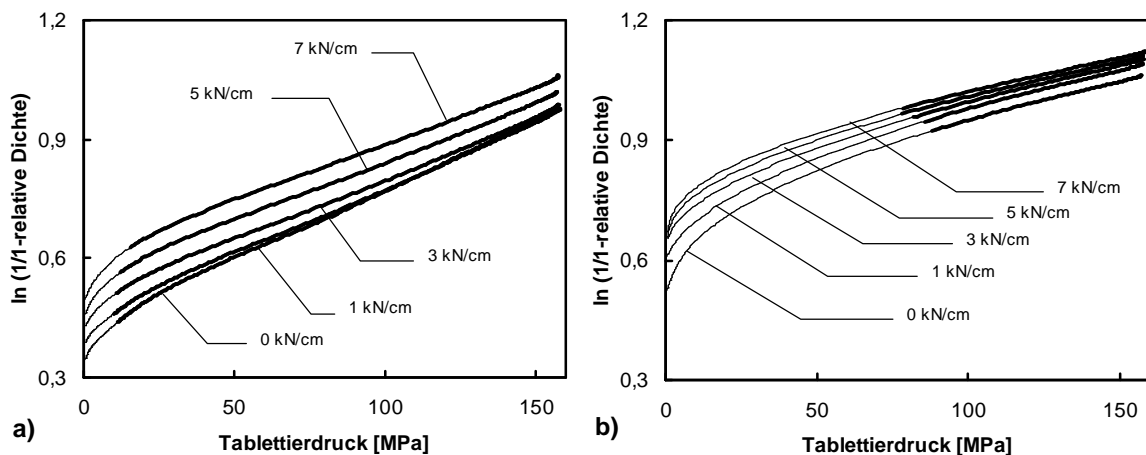


Abb. 2.1.3-16 Heckel-Plots von Tabletten mit der Länge der linearen Segmente (Korrelationskoeffizient von 0,999): a) MC2 und b) MC4; 158 MPa Tablettierdruck; spezifische Kompaktierkräfte 0, 1, 3, 5 und 7 kN/cm

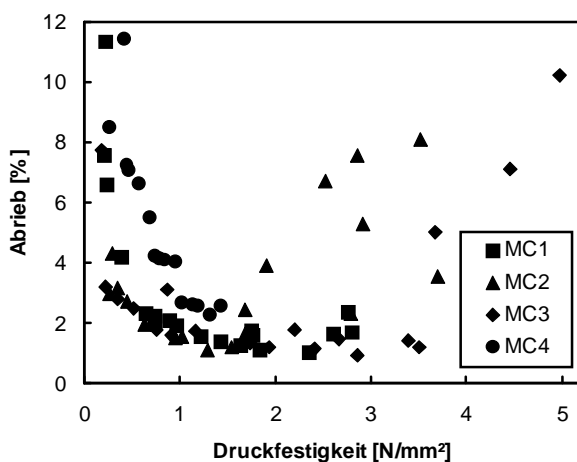


Abb. 2.1.3-17 Zusammenhang zwischen Abrieb und Druckfestigkeit von Tabletten aus Magnesiumcarbonat

der Tabletten mit zunehmender Härte erklärt werden, der ansteigende mit dem zunehmenden Deckeln der Tabletten. Der Abrieb von MC1 und MC4 beginnt mit großen Werten und sinkt mit zunehmender Druckfestigkeit, wobei es nur einen geringen Anstieg des Abriebs bei höheren Druckfestigkeitswerten gibt. MC2 und MC3 haben bei niedrigem Abrieb Druckfestigkeitswerte bis zu 1,5 N/mm<sup>2</sup>. Das Deckeln der Tabletten, hergestellt aus MC2, manifestiert sich bei Druckfestigkeiten von



über 1,5 N/mm<sup>2</sup>, wogegen es bei Tabletten aus MC3 erst bei 3,5 N/mm<sup>2</sup> auftritt.

Hiestand et al. (1977) begründeten Deckeln mit der Unfähigkeit eines Kompaktats, sich vom inneren Stress durch den Pressvorgang ohne Frakturen zu entlasten. Schon Roberts und Rowe (1986) beschrieben dieses Phänomen des Deckelns für Kompaktate aus schwerem Magnesiumcarbonat, hergestellt bei hohen relativen Dichten (um 0,6), dass während des Ausstoßens der Tablette aus der Matrize auftritt. Es wurde u. a. auch mikrokristalline Cellulose untersucht, welche sich zu weit höheren relativen Dichten (um 0,75) ohne Deckeln komprimieren ließ. Es stellt sich die Frage, warum besonders Tabletten aus MC2 und MC3 zum Deckeln neigen, aus MC1 dagegen weniger und aus MC4 fast gar nicht. Diese beiden Materialien lassen sich aufgrund ihrer niedrigen Schüttdichten und großen spezifischen Oberflächen besser verdichten als MC1 und MC4. So erreicht MC4 nicht die Druckfestigkeiten der Tabletten, bei denen Deckeln beobachtet wurde. Es wird vermutet, dass die höheren Druckfestigkeiten der Tabletten aus MC2 und MC3 auf eine größere Anzahl an Kontaktpunkten bzw. Kontaktflächen zurückzuführen sind. MC2 besteht im Vergleich zu den anderen Magnesiumcarbonaten aus größeren Partikeln. Es ist anzunehmen, dass bei einer Deformation von MC2 weniger spannungsableitende Bruchereignisse auftreten, erkennbar an niedrigeren Fließspannungswerten. Weiterhin lässt sich vermuten, dass die auftretenden Spannungen beim Tablettierprozess daher nicht im selben Umfang wie bei den anderen Materialien aus der Tablette abgeleitet werden können. Die längliche Partikelform von MC3 könnte das Ausfüllen von Hohlräumen bei der Verdichtung erschweren. Daher ist bei beiden Materialien im Vergleich zu MC1 und MC4 vermehrtes Entstehen von elastischer Energie zu vermuten, welche nach dem Pressvorgang wieder aus der Tablette abgeleitet wird. Tabletten aus MC3 deckeln bei vergleichbaren Druckfestigkeiten in geringerem Ausmaß. Jedoch verfügen die Granulate aus MC2 über einen höheren Feinanteil als Granulate aus MC3. Es ist anzunehmen, dass MC2 bedingt durch den Feinanteil über mehr partikuläre Kontaktflächen verfügt. Obwohl MC3 eine größere spezifische Oberfläche aufweist, kann durch die geringere Anzahl großer Granulatpartikel das Komprimat besser von der beim Tablettieren auftretenden Spannung entlastet werden.

Das Deckeln von Tabletten kann seine Ursache in einer zu hohen elastischen Rückdehnung haben. Zur Beschreibung dieser Eigenschaft werden in der Literatur zwei Verfahren genutzt. Zum einen kann nach Armstrong und Haines-Nutt (1972) die elastische Rückdehnung prozentual aus der Höhe der Tablette in der Matrize bei maximalem Stempelhub und der Höhe nach dem Tablettiervorgang berechnet werden. Für Magnesiumcarbonat wurde in diesem Artikel eine elastische Rückdehnung von 4,3 % bei einem Tablettierdruck von 250 MPa ermittelt. Vergleichbare Werte wurden für die hier untersuchten Magnesiumcarbonate bestimmt (Abb. 2.1.3-18a). Nach Picker (2001) ist die nach diesem Verfahren ermittelte elastische Rückdehnung ein Maß für den elastischen Teil der Verformung des Materials, welcher nicht in Bindungen in der Tablette fixiert ist. Es wurden axiale elastische Rückdehnungen verschie-

dener Materialien nach Tablettierung auf einer Exzentertablettiermaschine ermittelt. Für z. B. Dicalciumphosphat wurde eine Zunahme mit ansteigender relativer Tablettendichte beobachtet, von 0,75 mit etwa 5 % auf 0,95 mit etwa 15 %. Im Vergleich dazu verfügten untersuchte organische Tablettierhilfsstoffe wie mikrokristalline Cellulose oder Celluloseacetat über höhere elastische Rückdehnungen von etwa 12 bis 15 % bzw. über 20 %.

Im zweiten Verfahren wurde bei der Auswertung von Kraft-Weg-Diagrammen auch die Fläche E3 (Abb. 2.1.3-18b) berechnet, welche nach Dürr et al. (1972) ein Maß für die von der Tablette beim Entspannen an die Tablettiermaschine zurückgegebene Energie ist.

Mit zunehmendem Tablettierdruck ist ein allgemeiner Anstieg beider Parameter zu erkennen. MC3 und MC2 weisen die höchsten Werte auf. Die Tabletten der Ausgangsmaterialien verfügen bei MC3 über deutlich höhere Werte als Tabletten aus bei 7 kN/cm hergestellten Granulaten, jedoch bei MC1, MC2 und MC4 nur über geringfügig höhere. Das Walzenkompaktieren hat demnach nur bei MC3 einen Einfluss auf die elastische Rückdehnung.

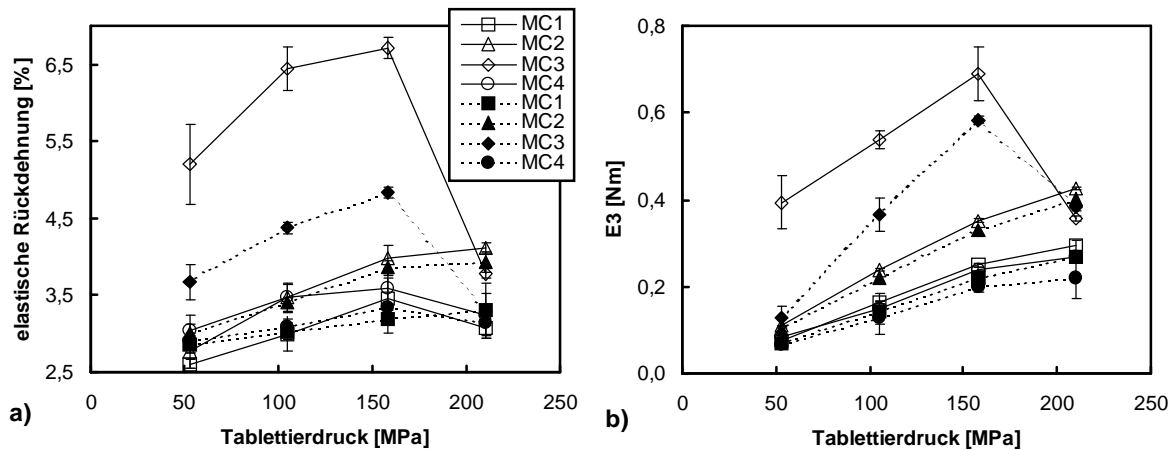


Abb. 2.1.3-18 a) Elastische Rückdehnung und b) E3, jeweils MW  $\pm$  SD, von Tabletten aus dem Ausgangsmaterial (offene Symbole) und bei 7 kN/cm und 1,5 mm Spaltweite hergestellten Granulate (geschlossene Symbole) bei vier Tablettierdrücken

Die Ermittlung von E3-Werten ist jedoch problembehaftet, da bereits geringe systematische Fehler einen großen Einfluss haben. Steffens (1985) und Ragnarson (1996) wiesen darauf hin. Auch das Vermessen von deckelnden Tabletten mit der Mikrometerschraube nach dem Tablettiervorgang gestaltet sich schwierig. Deshalb werden die Ergebnisse beider Verfahren nur als ein möglicher Anhaltspunkt für die Ursache des Deckelns beim Tablettiervorgang betrachtet. Es kann resümiert werden, dass die Tendenz zum Deckeln der Tabletten in großem Maße von der Art des Magnesiumcarbonats abhängig ist, weil MC2 und MC3 sich sowohl in der spezifischen Oberfläche der Ausgangsstoffe als auch in der elastischen Rückdehnung der Tabletten von MC1 und MC4 unterscheiden.

Die Zerfallszeit der Tabletten aus den Ausgangsmaterialien liegt innerhalb der Anforderung der Ph. Eur. für schnell zerfallende Tabletten von 15 min bzw. 900 s (s. Anhang 4.3.3.4; Tab. 4.3.3-b). Mit zunehmendem Tablettierdruck steigen im Allgemeinen die Zerfallszeiten

der Tabletten. Eine Ausnahme bilden jedoch deckelnde Tabletten. Walzenkompaktieren erhöht die relative Dichte der Tabletten, was zu höheren Zerfallszeiten besonders bei MC4 führt. Andererseits ist zu beobachten, dass Tabletten, hergestellt aus Granulaten bei mittleren spezifischen Kompaktierkräften, z. B. 3 kN/cm und 105 MPa Tablettierdruck, bei MC1, MC2 und MC3 eine geringere Zerfallszeit als Tabletten des Ausgangsmaterials haben. Eine allgemeine Reihenfolge der untersuchten Magnesiumcarbonate lässt sich deshalb nicht erstellen.

### 2.1.3.6 Mikrohärtebestimmung von Schülpen aus Magnesiumcarbonat

Eine Untersuchung der Zwischenprodukte beim Walzenkompaktieren, der Schülpen, könnte wichtige Hinweise in Bezug auf eine mögliche Vorhersage von Granulat- und Tabletteneigenschaften bringen. Während die Bestimmung der Druckfestigkeit von z. B. einer Tablette eine umfassende Beschreibung der Härte einer Probe liefert, dokumentieren Methoden wie die Mikrohärtmessung lokale Eigenschaften.

Härte wird üblicherweise definiert als der Widerstand eines Werkstoffs gegenüber dem Eindringen durch einen härteren Werkstoff. Bei den Härteprüfverfahren, z. B. nach Brinell oder Vickers, werden die jeweils für die Ermittlung der Härte relevanten Messwerte erst nach der Rücknahme der Prüfkraft bestimmt. Das bedeutet, dass der Einfluss der elastischen Verformung des Eindrucks nicht berücksichtigt wurde. Durch Mikrohärtmessungen kann der Eindringvorgang eines Prüfkörpers in die Probe erfasst werden. Es werden sowohl Kraft als auch Weg während der plastischen und elastischen Verformung gemessen. (Deutsches Institut für Normung, 2003)

Das Prinzip von Mikrohärtmessungen wurde von Aulton (1981) beschrieben. Er untersuchte Veränderungen in den mechanischen Eigenschaften auf Tablettenoberflächen verschiedener Materialien. Im weiteren Verlauf stellte Duncan-Hewitt (1993) ein Modell vor, dass mit Hilfe des Eindringverhaltens einer Kegelspitze bzw. einer Pyramide (Vickers-Indenter) in einen Einzelkristall auf das Verdichtungsverhalten und die Härte von Tabletten schließt.

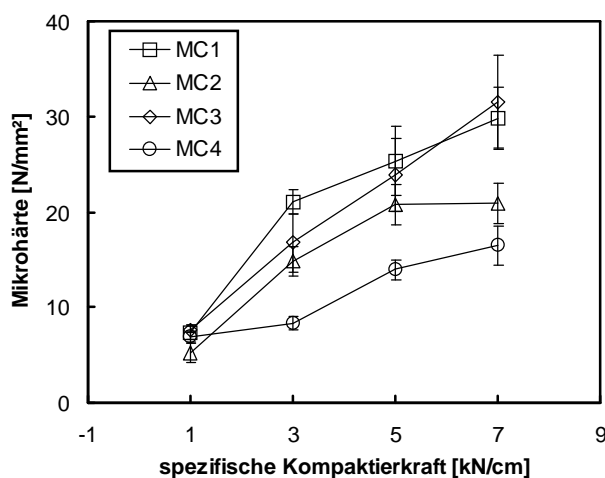


Abb. 2.1.3-19 Mikrohärte (MW  $\pm$  SD) von Schülpen verschiedener Magnesiumcarbonate in Abhängigkeit von der spezifischen Kompaktierkraft

Es ist bekannt, dass sich die Porosität von Tabletten vermindert mit zunehmendem Tablettierdruck, was auch für Schülpen bei zunehmender spezifischer Kompaktierkraft gilt (Lammens, 2002b). Der Einfluss verschiedener spezifischer Kompaktierkräfte auf Schülpen aus mikrokristalliner Cellulose wurde bereits von Wöll et al. (2000) analysiert. Wie schon erwähnt, wurden Schülpen der verschiedenen Magnesiumcarbonate (MC1, MC2, MC3 und MC4) bei vier

spezifischen Kompaktierkräften (1, 3, 5 und 7 kN/cm) hergestellt. Die Mikrohärtigkeit (Durchführung s. 4.2.2.1) der Schülpfen aller vier Materialien steigt mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft (Abb. 2.1.3-19). Die weichsten Schülpfen wurden bei den niedrigsten spezifischen Kompaktierkräften hergestellt. MC4 verfügt über die geringste Härte im gesamten Bereich, gefolgt von MC2, wobei MC1 vergleichbar mit MC3 im Rahmen der Standardabweichungen ist. Für Schülpfen aus Magnesiumcarbonat, produziert bei höheren spezifischen Kompaktierkräften, wurde festgestellt, dass sich deren Länge vermindert (Freitag, Kleinebudde, 2002). Die Bestimmung der Mikrohärtigkeit kleinerer Schülpfen gestaltet sich schwierig.

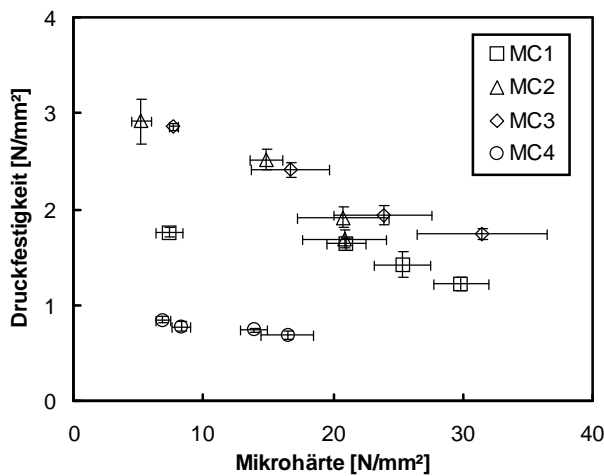


Abb. 2.1.3-20 Druckfestigkeit der Tabletten und Mikrohärtigkeit der Schülpfen, jeweils MW  $\pm$  SD; 1, 3, 5 bzw. 7 kN/cm spezifische Kompaktierkraft; 158 MPa Tablettierdruck

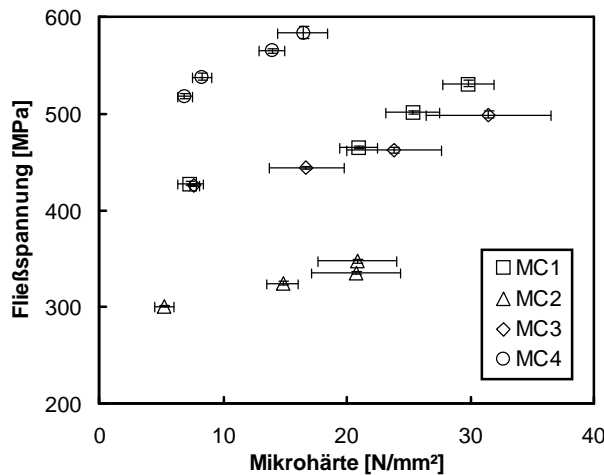


Abb. 2.1.3-21 Fließspannungen der Tabletten und Mikrohärtigkeit der Schülpfen, jeweils MW  $\pm$  SD; 1, 3, 5 bzw. 7 kN/cm spezifische Kompaktierkraft; 158 MPa Tablettierdruck

Die Druckfestigkeit von Tabletten, hergestellt aus den Granulaten, sinkt mit zunehmender Härte der Schülpfen aller vier Materialien (Abb. 2.1.3-20). Die weichsten Schülpfen jedes Materials liefern Tabletten mit den besten mechanischen Eigenschaften. Obwohl die Mikrohärtigkeit der Schülpfen bei 1 kN/cm sich nicht sehr unterscheidet, ändert sich die Druckfestigkeit der Tabletten von 0,8 N/mm<sup>2</sup> für MC4 auf 2,9 N/mm<sup>2</sup> für MC2. Es wird angenommen, dass Walzenkompaktieren die Materialien in solchem Maße verdichtet, dass die Schülpfeneigenschaften der vier Materialien bei 1 kN/cm einander noch ähnlich sind. Das Tablettieren als zusätzliche Verdichtung prägt die Unterschiede in den Eigenschaften der Materialien weiter aus. Für MC4 sind beide Parameter, Mikrohärtigkeit der Schülpfen und Druckfestigkeit der Tabletten, niedrig. Zusammenfassend kann man formulieren, dass große Unterschiede in der Mikrohärtigkeit in geringen Unterschieden in der Druckfestigkeit bei allen Materialien resultieren.

Die Fließspannung der Tabletten, bestimmt aus dem Heckel-Plot, gibt Hinweise auf das Fragmentierungs- und Deformationsverhalten der Materialien. Je höher die Werte der Fließspannung, desto mehr könnte Fragmentierung die Ausbildung von Bindungen bestimmen (Duberg, Nyström, 1986). Im Abschnitt

2.1.3.4.2 wurde am Beispiel von MC3 gezeigt, dass höhere spezifische Kompaktierkräfte von Magnesiumcarbonat mit höheren Fließspannungen einhergehen. Ein weiterer Zusammenhang kann zwischen den Fließspannungen der Tabletten und der Mikrohärtigkeit der Schülpen hergestellt werden (Abb. 2.1.3-21). Zunehmende spezifische Kompaktierkräfte bewirken größere Schülpenhärten und so auch höhere Fließspannungen bei allen Magnesiumcarbonaten. MC4-Schülpen zeigen niedrige Werte für die Mikrohärtigkeit. Die entstehenden Tabletten besitzen eine niedrige Deformationsneigung, erkennbar an den hohen Werten für die Fließspannung. Auf der anderen Seite sind die Werte für die Fließspannung von MC2 niedrig im Vergleich zu den anderen Materialien. Es kann darin ein besonderes Bindungsverhalten vermutet werden, welches von York et al. (1992) als plastisches Fließen an Kontaktpunkten beschrieben wurde.

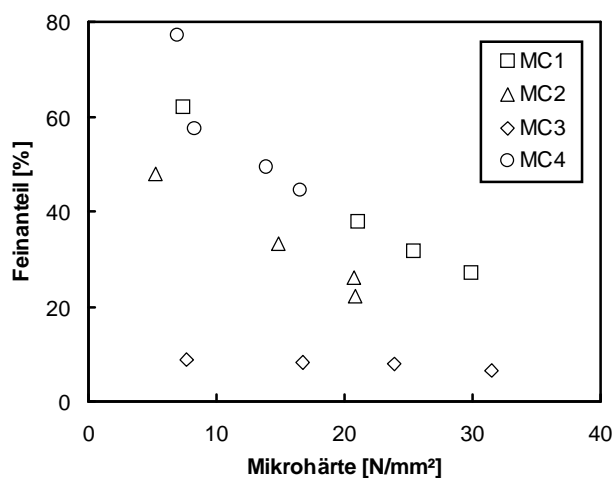


Abb. 2.1.3-22 Feinanteil der Granulate und Mikrohärtigkeit der Schülpen; 1, 3, 5 bzw. 7 kN/cm spezifische Kompaktierkraft

Die Granulateigenschaften der Magnesiumcarbonate konnten durch Walzenkompaktieren hinsichtlich Fließfähigkeit und Erhöhung der Schüttdichte verbessert werden. Es wird angenommen, dass es einen Zusammenhang zwischen den Eigenschaften von Schülpen und den dazugehörigen Granulaten gibt. Der Feinanteil der Granulate sinkt mit zunehmender Mikrohärtigkeit (Abb. 2.1.3-22). Im Allgemeinen gilt, je härter die Schülpen desto niedriger ist der Feinanteil im Granulat. Wie bereits in Abb. 2.1.3-20 gezeigt, ist es offensichtlich, dass die Tablettendruckfestigkeit mit zunehmender Schülpenhärte sinkt. Es gibt jedoch Unterschiede zwischen den untersuchten Materialien. Der Feinanteil von MC3 ist fast unabhängig von der Mikrohärtigkeit und hat Werte niedriger als 10 %. Für MC1, MC2 und MC4 fallen die Werte mit zunehmender Mikrohärtigkeit, jedoch nicht unter 20 %.

2.1.3.7 **Quecksilberporosimetrieuntersuchungen von Tabletten aus Magnesiumcarbonat**

### 2.1.3.7 Quecksilberporosimetrieuntersuchungen von Tabletten aus Magnesiumcarbonat

Eine Tablette entsteht, wenn Pulver bzw. Granulat in einer Matrize mit ausreichendem Druck verdichtet wird. Dieses Kompaktat besteht aus Feststoff und Poren. Die Porenstruktur kann über die Bestimmung der Gesamttablettenporosität sowie der Porengrößenverteilung, in Analogie zur Granulatpartikelgrößenbestimmung, näher charakterisiert werden. Tabletteneigenschaften, wie z. B. Druckfestigkeit und Zerfallszeit, werden durch die Porenstruktur beeinflusst.

Tabletten, hergestellt aus den Ausgangsmaterialien und den Granulaten, kompaktiert bei 7 kN/cm, wurden mittels Quecksilberporosimetrie (Durchführung s. 4.2.3.3.5), charakterisiert.

Die elektronenmikroskopischen Bilder (Abb. 2.1.3-23) der Tablettenoberflächen zeigen deutliche Unterschiede zwischen den Materialien auf.

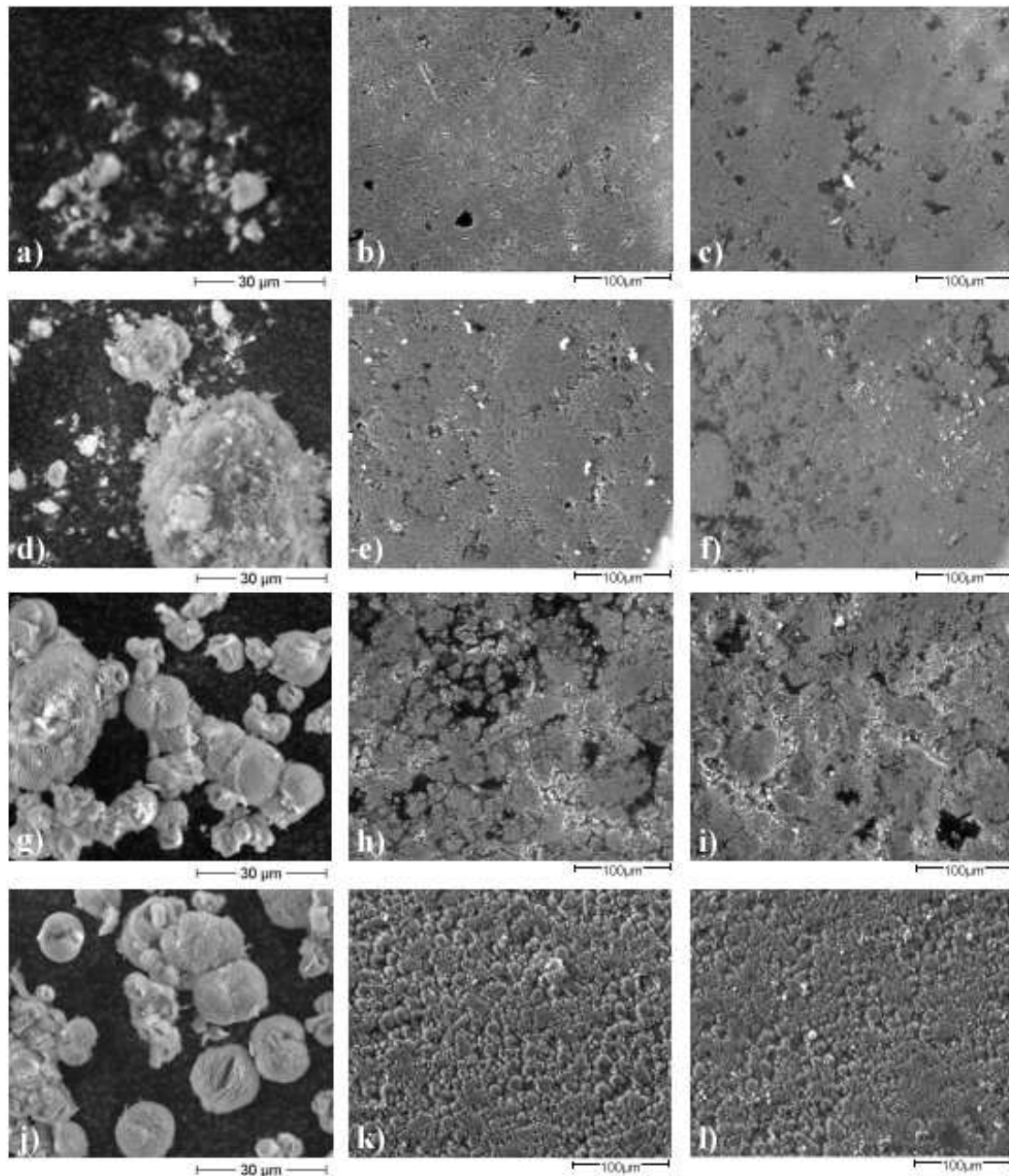


Abb. 2.1.3-23 Elektronenmikroskopische Bilder verschiedener Magnesiumcarbonate; links: Ausgangsmaterial, mittig: Tablettenoberfläche der verpressten Ausgangsmaterialien, rechts: Tablettenoberfläche der verpressten Granulate; (a–c) MC3, (d–f) MC2, (g–i) MC1, (j–l) MC4

Die Ausgangsmaterialien (links) unterscheiden sich voneinander in Größe und Form. MC3 verfügt über die kleinsten, eher länglichen Partikel, wogegen MC1, MC2 und MC4 aus runden Agglomeraten bestehen. MC2 besteht aus großen, weniger strukturierten Partikeln. Die Form der Partikel von MC1 und MC4 ähnelt einander, aber beide Materialien unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Oberflächentextur (s. Abb. 2.1.2-2). Weiterhin verfügen einige MC4-Partikel über Einbuchtungen ihrer Oberfläche, MC1-Partikel hingegen nicht. Die Tablet-

tenoberfläche der Granulate erscheint unregelmäßiger im Vergleich zur Tablettenoberfläche der Ausgangsmaterialien, mit Ausnahme von MC4. Die Partikelform kann die Art von Bindungen innerhalb einer Tablette beeinflussen. Das Ausmaß mechanischer Verhakungen von Partikeln hängt von der Partikelform und den Partikeloberflächenmerkmalen ab und zeigt sich im Falle nadel- und faserförmiger Materialien (Leuenberger, Rohera, 1986). Wenn Pulverpartikel genügend hohen Tablettierdrücken ausgesetzt werden, bilden sich ausgedehnte Kontaktflächen aus. Die Berührungsareale sind stark von Partikelform und Kompressibilität abhängig. MC4 und MC1 bestehen aus rundlichen Ausgangspartikeln, und daher ist ihre Tabletten-druckfestigkeit niedriger als die von MC2 und MC3. Beim Vergleich der Form von MC3 und MC2 verfügt MC3 über die größere spezifische Oberfläche (s. Tab. 2.1.2-c) und mehr längliche Strukturen. MC2 ist aus großen runden Agglomeraten aufgebaut. Es wird daher ein Zusammenhang zwischen Partikelform, spezifischer Oberfläche und der resultierenden Porenstruktur der Tablette angenommen.

Mit Hilfe der Quecksilberporosimetrie lassen sich nach Westermarck et al. (1998) Poren im Bereich von etwa 7 bis etwa 14000 nm (14  $\mu\text{m}$ ) erfassen, während mit der Stickstoff-Adsorptionsmethode dies nur in einem kleineren Bereich, 3 bis etwa 200 nm, möglich ist. Die Quecksilberporosimetrie ist demnach gegenüber der Stickstoff-Adsorptionsmethode bei der Analyse von Tabletten im Vorteil.

In der Literatur sind einige Studien über die Analyse von Tablettenstrukturen mittels Quecksilberporosimetrie zu finden, welche die Charakterisierung von Tabletten aus direkttablettierbaren Hilfsstoffen oder durch Feuchtgranulierung hergestellten Granulaten zum Inhalt haben. Vromans et al. (1985) untersuchten Tabletten aus verschiedenen Laktosen mittels Quecksilberporosimetrie. Die Porengrößenverteilung war abhängig vom Tablettierdruck und der Fragmentierung der Materialien. Selkirk und Ganderton (1970b) analysierten Tabletten aus Laktose und Saccharose sowie Granulate dieser Materialien. Tabletten aus den ungranulierten Ausgangsmaterialien zeigten eine enge Porenverteilung. Die Granulierung bewirkte eine Aufweitung der Tablettenporenverteilung. Eine bimodale Porenverteilung wurde bei Tabletten, hergestellt aus großen festen Granulatpartikeln, beschrieben. Wikberg und Alderborn (1992) machten vergleichbare Beobachtungen mit Laktosegranulaten von hoher und niedriger Porosität. Granulate hoher Porosität ergaben härtere Tabletten mit enger Porenverteilung. Ein Zusammenhang zwischen mittlerer Porengröße und Tablettenfestigkeit wurde von Juppo (1996) für granuliert Laktose, Glucose und Mannitol ermittelt. Ein Anstieg der Tablettenfestigkeit war mit einer Verminderung des Volumens großer Poren und einer Verschiebung der Porengrößenverteilung zu Gunsten kleinerer Poren verbunden.

Alderborn und Wikberg (1996) beschrieben Granulate als eine Zusammenballung von Einzelpartikeln, in Größe und Form ähnlich den Eigenschaften der Ausgangsmaterialien. Es stellt jedoch nach Alderborn und Wikberg (1996) eine Ausnahme dar, wenn Granulate durch Brikkettierung hergestellt werden, weil es dabei wahrscheinlich zur ausgeprägten Verformung und

Fragmentierung der Einzelpartikel kommt. Die Methode der Quecksilberporosimetrie wurde zur Analyse der Porengrößenverteilungen in Tabletten von Selkirk und Ganderton (1970a) und Riepma et al. (1993) genutzt. Beide Studien zeigen am Beispiel von Laktose, dass der Kompaktierdruck beim Brikettieren die Porenstruktur der aus den Granulaten hergestellten Tabletten beeinflusst.

Mattson und Nyström (2000) untersuchten Tabletten mittels Quecksilberporosimetrie aus verschiedenen Materialien. Für das sich fragmentierend verformende Calciumcarbonat wurde eine, im Vergleich zum sich plastisch verformenden Natriumbicarbonat, sehr schmale Porengrößenverteilung gefunden. Die hohe Porosität der Tabletten aus dem fragmentierenden Material, bedingt durch eine Vielzahl sehr kleiner Poren, wird auf die große Anzahl von während der Verdichtung entstehenden Bindungspunkten zurückgeführt. Die Form der Porengrößenverteilungen von Tabletten aus den vier untersuchten Magnesiumcarbonaten bestätigt somit den fragmentierenden Verformungsmechanismus beim Walzenkompaktieren und Tablettieren. Die Porenvolumina der Materialien, dargestellt als Summenverteilung und prozentualen Anteil der Porenfraktionen (Abb. 2.1.3-24), zeigen für MC3 und MC2 die kleinsten Poren,

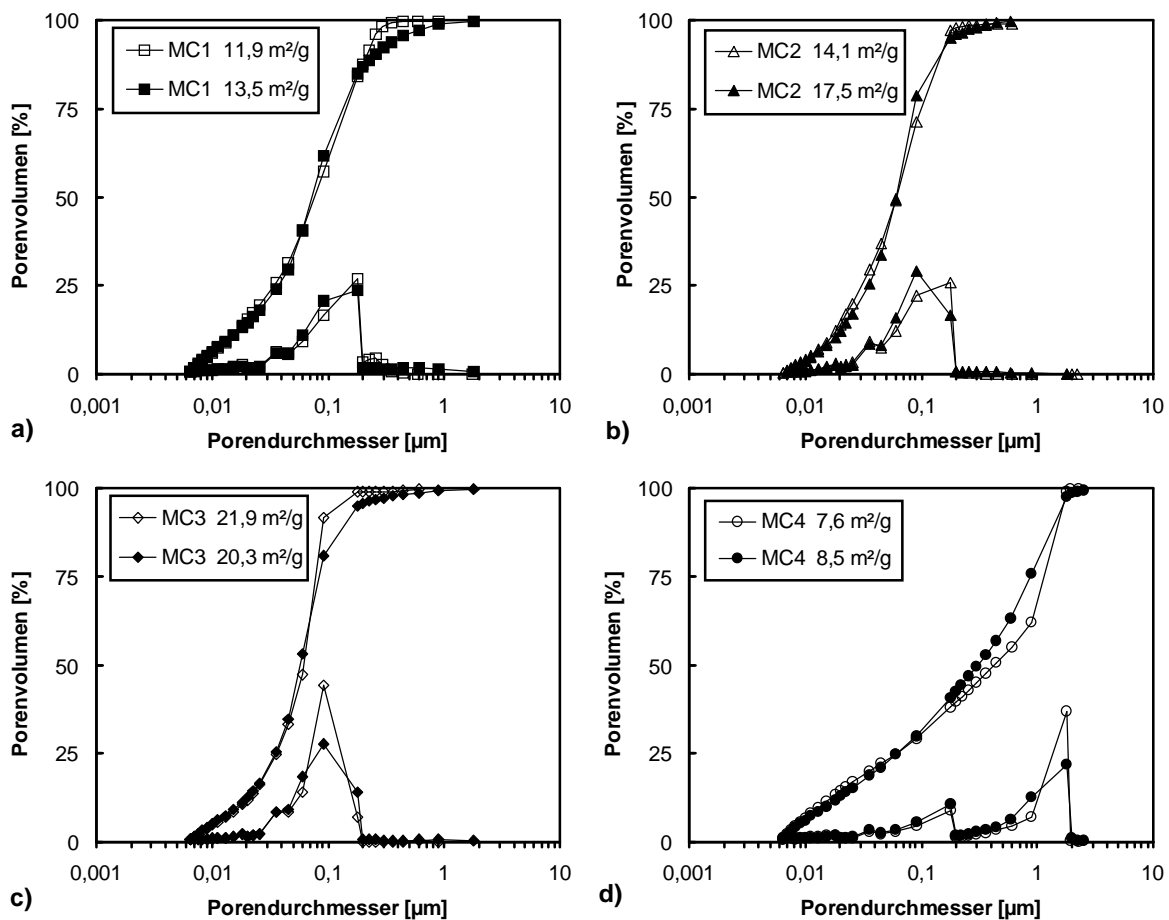


Abb. 2.1.3-24 Porenvolumen als Summenverteilung bzw. prozentualer Anteil der Porenfraktionen, bestimmt durch Quecksilberporosimetrie, von Tabletten aus den Ausgangsmaterialien (offene Symbole) und Granulaten, hergestellt bei  $7 \text{ kN/cm}^2$  (geschlossene Symbole) von a) MC1, b) MC2, c) MC3 und d) MC4; tablettiert bei  $105 \text{ MPa}$ ; Angabe der spezifischen Oberfläche von Ausgangsmaterialien und Granulaten



gefolgt von MC1 und MC4. Die Tabletten aus den Granulaten haben kleinere Poren als die Tabletten, welche aus den Ausgangsmaterialien hergestellt wurden. Dieser Sachverhalt kann auf den zweifachen Verdichtungsvorgang des Materials zurückgeführt werden. Der Zusammenhang zwischen relativer Stampfdichte und Tablettendichte, beschrieben als Verdichtungsgrad (s. 2.1.3.5.2), korreliert mit den Porenvolumina der Tabletten. Je größer der Verdichtungsgrad der Ausgangsmaterialien, um so größer ist die Fähigkeit zur Bildung von Bindungen ausgeprägt und um so kleiner sind die Poren. Für die vier untersuchten Materialien korreliert ihre Reihenfolge in der Tablettendruckfestigkeit mit der ihrer spezifischen Oberfläche: MC4, MC1, MC2, MC3. Die spezifische Oberfläche von MC4 erhöht sich während der Granulatherstellung von 7,6 m<sup>2</sup>/g für das Ausgangsmaterial auf 8,5 m<sup>2</sup>/g. MC1 und MC2 zeigen ein ähnliches Verhalten. Die spezifische Oberfläche von MC3 verringert sich geringfügig von 21,9 auf 20,3 m<sup>2</sup>/g.

In den Studien von Selkirk und Ganderton (1970b), Wikberg und Alderborn (1992) und Juppo (1996) wurden im Vergleich zu Magnesiumcarbonat geringer fragmentierende Materialien untersucht. Es ist anzunehmen, dass die dort beschriebenen Aufweitungen in den Porenverteilungen mit zunehmenden Partikelgrößen beim Tablettieren durch einen Anstieg der interpartikulären Abstände einerseits und eine Verringerung der intrapartikulären Abstände andererseits bedingt sind. Van der Zwan und Siskens (1982) studierten die Verdichtung von Granulaten aus einer Keramik und einem Mineral anhand elektronenmikroskopischer Bilder der Tablettenober- und Bruchflächen. Für Tabletten, hergestellt bei niedrigen Drücken, konnten die Granulateinzelpartikel im Kompaktat gut voneinander unterschieden werden, aber sie schienen teilweise an intergranulären Kontaktpunkten verformt. Die Autoren argumentierten, dass also der intergranuläre Porenraum bereits bei niedrigen Tablettierdrücken ausgefüllt sei. Daher müsse eine weitere Verdichtung des Materials mit einer Verringerung der Porosität der Granulate, d. h. einer Granulatverdichtung, verbunden sein. Mit ansteigendem Druck wird es schwierig, zwischen den Einzelpartikeln der Granulate zu unterscheiden. Die Integrität der Granulatpartikel geht mit zunehmendem Druck verloren, und bedingt durch Fragmentierung werden die Abstände zwischen den Primärpartikeln aufgefüllt.

Dieser Mechanismus der Verdichtung von Granulaten scheint jedoch auch vom untersuchten Material abhängig zu sein. Carstensen und Hou (1985) untersuchten die Porengrößenverteilungen von Granulaten aus Tricalciumphosphat bei verschiedenen Pressdrücken. Sie nahmen an, dass die Verringerung der Tablettengesamtporosität, mit zunehmendem Anstieg der Tablettenhärte, in der Hauptsache auf die Deformation der Granulate, d. h. die Tablette besteht aus kleinen zusammenhängenden Granulaten, zurückzuführen ist. Sie argumentierten, dass die intragranulären Porenräume mehr oder weniger unberührt von der Kompression seien. Jedoch wurde die Art der Granulatherstellung in dieser Studie nicht näher beschrieben.

Bei der Tablettierung stark fragmentierender Materialien, wie z. B. bei MC1, MC2, MC3, MC4 und den daraus hergestellten Granulaten, ist dagegen vorstellbar, dass materialabhängig

sowohl der intra- als auch der intergranuläre Porenraum mit zunehmendem spezifischen Kompaktier- bzw. Tablettierdruck durch Fragmentation aufgefüllt werden. Eine Unterscheidung zwischen intra- und intergranulären Poren in der Porengrößenverteilung gestaltet sich deshalb schwierig.

Die Fließspannung und die relative Tablettendichte sind bei den Tabletten aus den Ausgangsmaterialien niedriger als bei den der Granulate (Abb. 2.1.3-25). Der Verdichtungsschritt

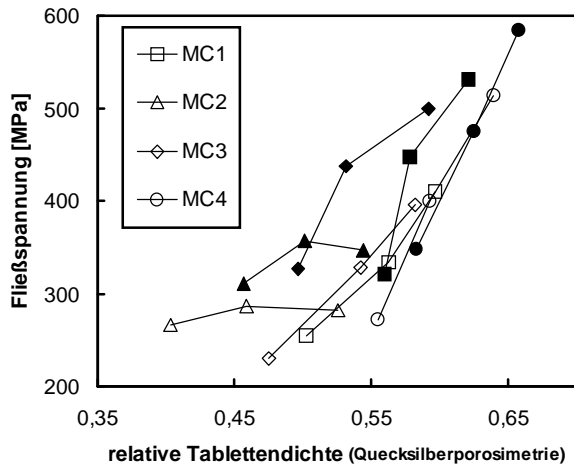


Abb. 2.1.3-25 Fließspannung und relative Dichte von Tabletten, bestimmt durch Quecksilberporosimetrie bei drei Tablettierdrücken (53, 105 und 158 MPa); offene Symbole: Ausgangsmaterialien, geschlossene Symbole: Granulate 7 kN/cm

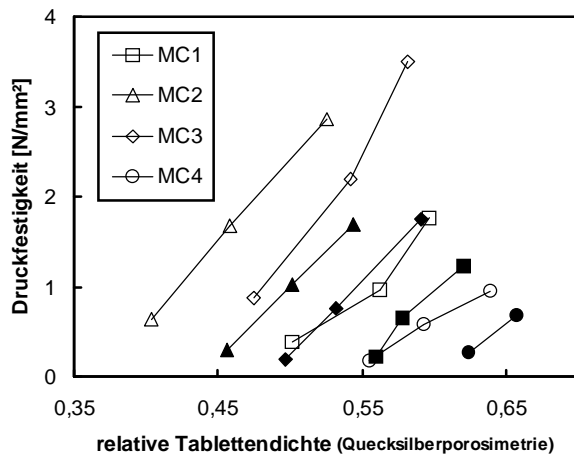


Abb. 2.1.3-26 Druckfestigkeit und relative Dichte von Tabletten, bestimmt durch Quecksilberporosimetrie bei drei Tablettierdrücken (53, 105 und 158 MPa); offene Symbole: Ausgangsmaterialien, geschlossene Symbole: Granulate 7 kN/cm

nicht bruchfester werden lassen.

Hüttenrauch (1978) postulierte einen Zusammenhang zwischen Tablettierdruck, Volumenverminderung und der Härte von Kompaktaten. Die Druckempfindlichkeit und Härte der Kompaktate sinkt mit wiederholter Kompression, weil Bruch- und Reibungsereignisse aus-

beim Walzenkompaktieren hat höhere Werte für die Fließspannung bei den Tabletten aus Granulaten zur Folge. Eine Packung aus größeren Partikeln lässt sich beim Tablettierprozess weniger verdichten als eine Packung aus kleineren Partikeln. MC4 verfügt über die größte relative Dichte und Fließspannung, gefolgt von MC1, MC3 und MC2. Diese Reihenfolge der Materialien wurde bereits in Abb. 2.1.3-20 deutlich.

Die relative Tablettendichte wurde auch durch Quecksilberporosimetrie bestimmt. Selkirk und Ganderton (1970a) untersuchten Tabletten aus trockengranulierter Laktose ebenfalls mit Quecksilberporosimetrie. Sie fanden eine Abnahme der Porosität mit zunehmender Kompaktierkraft. Auch bei den untersuchten Magnesiumcarbonaten steigt die relative Tablettendichte mit spezifischer Kompaktierkraft und zunehmendem Tablettierdruck (Abb. 2.1.3-26). Tabletten aus den Ausgangsmaterialien zeigen eine höhere Druckfestigkeit als Tabletten aus den Granulaten. Der zusätzliche Verdichtungsschritt während der Walzenkompaktierung hat die entstehenden Tabletten

bleiben. Weiterhin verfügt ein Tablettiergut aus kleinen Partikeln über eine größere Oberfläche als ein Tablettiergut aus großen. Feinere Tablettiergüter haben deshalb ein höheres Potenzial für Bruch- und Reibungsereignisse. Reihenfolge und Größe der Werte für die relative Tablettendichte, bestimmt durch Quecksilberporosimetrie, unterscheiden sich von denen in Abb. 2.1.3-13, ermittelt durch Mikrometerschraube, Analysenwaage und Heliumpyknometrie. Die relative Tablettendichte von MC2, ermittelt durch Quecksilberporosimetrie (Abb. 2.1.3-26), ist höher als von MC3, was durch die unterschiedlichen Partikelformen und Oberflächenstrukturen der Tabletten erklärt werden kann.

## **2.1.3.8 Herstellung von Granulaten und Tabletten aus CC**

### **2.1.3.8.1 Einführung**

Wie verhält sich schweres Calciumcarbonat (CC) beim Walzenkompaktieren? Treten ebenfalls Unterschiede in Abhängigkeit von spezifischer Kompaktierkraft und Spaltweite auf? Ziel der Untersuchungen ist die Herstellung eines freifließenden Granulats von angemessener Schüttdichte. Die Kompaktibilität und Kompressibilität des Materials wird anhand von Tabletten, die aus Ausgangsmaterial und Granulaten hergestellt wurden, beurteilt.

Schülpen wurden bei spezifischen Kompaktierkräften von 3, 5, 7 und 9 kN/cm und Spaltweiten von 1,5 und 2,5 mm hergestellt. Wie schon beim Walzenkompaktieren von MC3 wurde beobachtet, dass bei höheren spezifischen Kompaktierkräften nur noch kleine, leicht zerbrechende Schülpen entstehen. Größere Spaltweiten konnten aufgrund des schlechten Pulverflusses nicht eingestellt werden. Mikrohärteuntersuchungen konnten wegen der zu weichen Konsistenz der Schülpen aus CC nicht realisiert werden. Aus diesem Grund konnten auch keine Schülpen bzw. Granulate bei Kompaktierkräften unter 1 kN/cm produziert werden.

### **2.1.3.8.2 CC – Granulateigenschaften**

Walzenkompaktieren erhöht die relative Schüttdichte des Materials von etwa 0,31 auf 0,41 und die relative Stampfdichte von etwa 0,45 auf 0,54. Der Feinanteil sinkt insgesamt mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft, während sich die spezifische Oberfläche erhöht. Dies kann mit dem fragmentierenden Verdichtungsverhalten des Materials begründet werden. Während das Ausgangsmaterial nicht frei floss, wurde die Fließfähigkeit der Granulate verbessert (Tab. 2.1.3-c).

Tab. 2.1.3-c Eigenschaften von Granulaten aus CC, hergestellt bei verschiedenen spezifischen Kompaktierkräften, im Vergleich zum Ausgangsmaterial; MW ± SD

Daten für 1,5 mm

spez. KK [kN/cm]	FA [%]	D <sub>50</sub> [µm]	ρ <sub>schütt, rel.</sub>	ρ <sub>stampf, rel.</sub>	Zeit für 100 g [s], 25 mm-Trichter	spez. OF [m <sup>2</sup> /g]
0	100,0	6,80	0,306 ± 0,002	0,446 ± 0,004	—	1,17 ± 0,01
3	20,5	216,6	0,370 ± 0,005	0,520 ± 0,001	—	1,53 ± 0,00
5	23,7	512,6	0,399 ± 0,010	0,527 ± 0,004	—	1,62 ± 0,01
7	26,8	604,7	0,408 ± 0,010	0,537 ± 0,004	2,10 ± 0,07	1,72 ± 0,04
9	19,1	858,8	0,409 ± 0,014	0,533 ± 0,020	1,61 ± 0,09	1,80 ± 0,05

Daten für 2,5 mm

spez. KK [kN/cm]	FA [%]	D <sub>50</sub> [µm]	ρ <sub>schütt, rel.</sub>	ρ <sub>stampf, rel.</sub>	Zeit für 100 g [s], 25 mm-Trichter	spez. OF [m <sup>2</sup> /g]
0	100,0	6,80	0,306 ± 0,002	0,446 ± 0,004	—	1,17 ± 0,01
3	30,2	112,28	0,350 ± 0,007	0,509 ± 0,004	—	1,51 ± 0,00
5	36,9	120,54	0,375 ± 0,017	0,524 ± 0,006	—	1,60 ± 0,01
7	23,3	341,43	0,383 ± 0,001	0,528 ± 0,014	—	1,67 ± 0,02
9	27,1	429,44	0,398 ± 0,001	0,529 ± 0,002	4,10 ± 0,34	1,82 ± 0,04

— Material fließt nicht

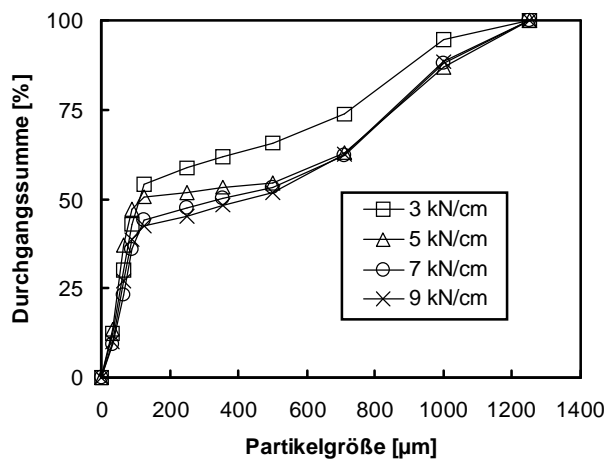


Abb. 2.1.3-27 Partikelgrößenverteilung (Durchgangssummenkurve) der CC-Granulate, hergestellt bei verschiedenen spezifischen Kompaktierkräften; Spaltweite 2,5 mm

Die Partikelgrößenverteilung der Granulate ist bimodal (Abb. 2.1.3-27), hier exemplarisch aufgeführt für die Granulate, hergestellt bei einer Spaltweite von 2,5 mm (für 1,5 mm im Anhang s. 4.3.2.3, Abb. 4.3.2-7). Mit zunehmender Kompaktierkraft steigt der mittlere Durchmesser, während der Feinanteil sich erst erhöht (3, 5 kN/cm) und dann wieder sinkt (7, 9 kN/cm).

Eine ebenfalls bimodale Partikelgrößenverteilung wurde von Bultmann (2001) für eine Mischung aus mikrokristalliner

Cellulose, Laktose, Calciumphosphat, quervernetztem Polyvinylpyrrolidon und Magnesiumstearat nach dem Walzenkompaktieren analysiert. Während des Granuliertvorgangs zerbrechen die Schülpfen in Partikel der Granulatgröße. Weiterhin entstehen bei jedem einzelnen Bruchvorgang feine Partikel. Das Ergebnis ist eine breite Partikelgrößenverteilung, wie sie auch bei CC ermittelt wurde.

### 2.1.3.8.3 CC – Tabletteneigenschaften

Vorangegangenes Walzenkompaktieren erhöht die relativen Dichten der Tabletten mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft und steigendem Tablettierdruck (Abb. 2.1.3-28). Bei der Herstellung von Tabletten aus dem Ausgangsmaterial bei einem Tablettierdruck von

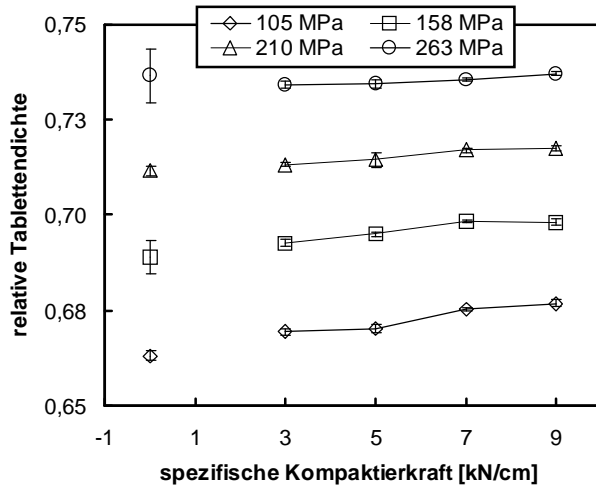


Abb. 2.1.3-28 Relative Tablettendichte (MW  $\pm$  SD) bei vier Tablettierdrücken von CC und CC-Granulaten (verbundene Symbole) in Abhängigkeit von der spezifischen Kompaktierkraft; Spaltweite 2,5 mm

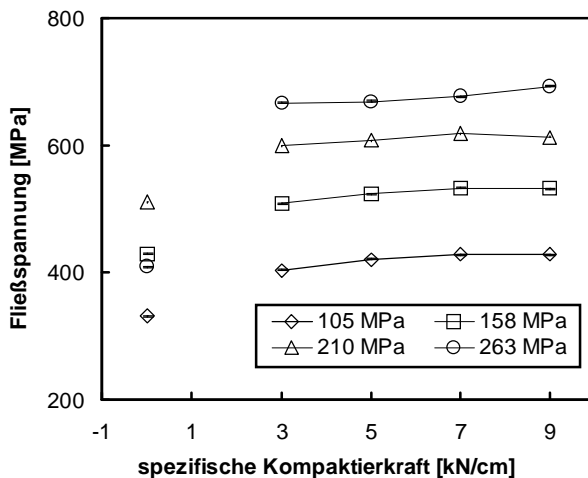


Abb. 2.1.3-29 Fließspannung (MW  $\pm$  SD) bei vier Tablettierdrücken von CC und CC-Granulaten (verbundene Symbole) in Abhängigkeit von der spezifischen Kompaktierkraft; Spaltweite 2,5 mm

263 MPa war eine Staubeentwicklung beim Herunterfahren des Oberstempels in die Matrize zu beobachten, die für ein Entweichen eines Teils des Tablettiergutes sorgte. Somit entstanden Tabletten mit einer Masse von etwa 545 mg, statt 600 mg, was abweichende Werte für Fließspannung, Druckfestigkeit und höhere Standardabweichungen für die relative Tablettendichte erklärt.

Der Heckel-Plot (s. Anhang 4.3.3.1, Abb. 4.3.3-3) gestaltet sich zutreffend für ein anorganisches, fragmentierendes Material. Die berechneten Werte für die Fließspannung (Abb. 2.1.3-29) steigen mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft und zunehmendem Tablettierdruck. Der größte Anstieg der Fließspannung ist zwischen den Tabletten aus CC und den Tabletten aus dem Granulat, hergestellt bei 3 kN/cm, festzustellen. Diese Zunahme der Fließspannung hat ihre Ursache im Anstieg der Partikelgrößen.

Die Druckfestigkeit der Tabletten steigt mit abnehmender spezifischer Kompaktierkraft und zunehmendem Tablettierdruck an (Abb. 2.1.3-30). Die Werte sind im Vergleich zu den untersuchten Magnesiumcarbonaten sehr niedrig. Bei Tabletten, hergestellt aus Granulaten (7 und 9 kN/cm) bei 105 MPa, lagen die Bruchfestigkeiten unter der Erfassungsgrenze des Bruchfestigkeitstesters. Tabletten des Ausgangsmaterials haben bei 158 bis 263 MPa Tablettierdruck stets höhere Druckfestigkeiten als die der Granulate. Auch bei CC vermindert sich die Kompaktibilität mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft. Die Werte für die relativen Tablettendichten und Druckfe-

Die Druckfestigkeit der Tabletten steigt mit abnehmender spezifischer Kompaktierkraft und zunehmendem Tablettierdruck an (Abb. 2.1.3-30).

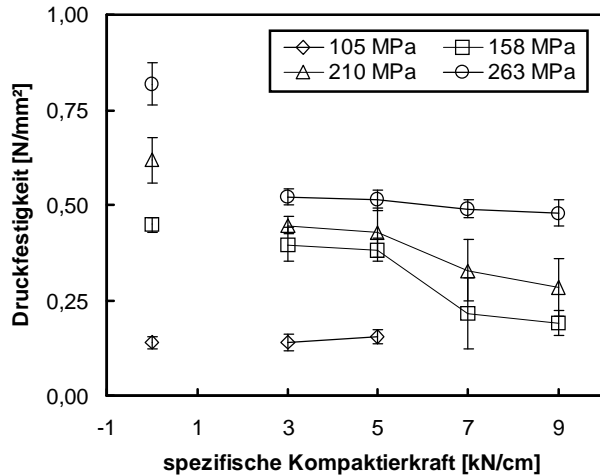


Abb. 2.1.3-30 Druckfestigkeit (MW  $\pm$  SD) bei vier Tablettierdrücken von CC und CC-Granulaten (verbundene Symbole) in Abhängigkeit von der spezifischen Kompaktierkraft; Spaltweite 2,5 mm

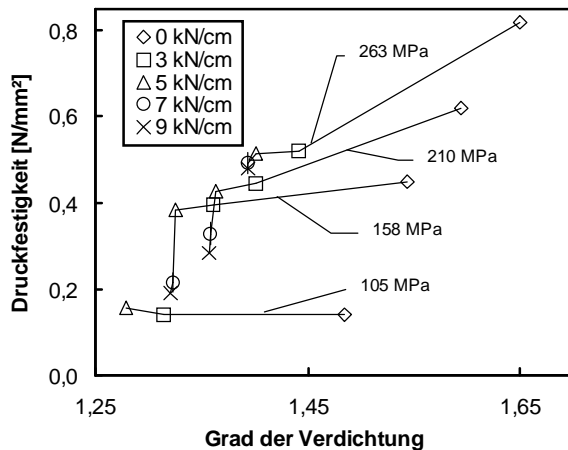


Abb. 2.1.3-31 Zusammenhang zwischen Grad der Verdichtung und Druckfestigkeit von Tabletten aus CC und CC-Granulaten, hergestellt bei verschiedenen spezifischen Kompaktierkräften; Spaltweite 2,5 mm

Abb. 2.1.3-9) der Zusammenhang zwischen dem Grad der Verdichtung und der Druckfestigkeit der Tabletten untersucht (Abb. 2.1.3-31). Wie schon bei MC3 wurde das Ausgangsmaterial (0 kN/cm) lediglich einmal durch den Tablettiervorgang, das tablettierte Material der Granulate jedoch zweimal, durch Walzenkompaktieren und Tablettieren, belastet. Diese Wiederverpressung der Granulate zeigt sich in dem niedrigeren Grad der Verdichtung. Mit steigender Vorbelastung nimmt der Grad der Verdichtung ab. Der größte Unterschied beim Grad der Verdichtung ist zwischen 0 und 3 kN/cm zu beobachten, während sich die Unterschiede mit steigenden spezifischen Kompaktierkräften vermindern. Bei den Magnesiumcarbonaten benötigt, z. B. MC1 für Druckfestigkeiten von 2,8 N/mm<sup>2</sup> einen Grad der Verdichtung von 2,0. CC erreichte beim gleichen Tablettierdruck von 210 MPa eine Druckfestigkeit von lediglich 0,6 N/mm<sup>2</sup> bei einem Grad der Verdichtung von 1,6. Im Vergleich zu den anderen unter-

stigkeiten von Tabletten aus CC, hergestellt aus Granulaten von 1,5 mm Spaltweite, werden im Anhang vorgestellt (s. 4.3.3.2, Abb. 4.3.3-4, 5).

Der ermittelte Abrieb der Tabletten liegt zwischen 5 % und etwa 10 %. Bei einigen Einstellungen konnte aufgrund des Zerbrechens von einer oder mehreren Tabletten kein Wert ermittelt werden. Die Anforderung von 1 % hinsichtlich des Abriebs wurde von Tabletten aus CC nicht erreicht. Tabletten aus CC oder CC-Granulat, hergestellt mit Tablettierdrücken von 158, 210, 263 MPa, zerfielen alle innerhalb von bis zu 32 s.

Die Untersuchungen von CC zeigen, dass dieses Material nur wenig Potenzial zur Herstellung von pharmazeutisch akzeptablen Tabletten bietet. Auch Haines-Nutt (1976) beschrieb Tabletten, hergestellt aus schwerem Calciumcarbonat bei Tablettierdrücken von ca. 900 bis 4500 kg/cm<sup>2</sup>, als sehr weich, mit Bruchfestigkeiten von etwa 5 Erwekteinheiten und mit einem Zerfall innerhalb von 5 bis 10 s.

Es wurde wie auch bei MC3 (s.

suchten Materialien verfügt CC weder über ausreichende Kompaktibilität noch Kompressibilität. Diese Studie zum Walzenkompaktieren und anschließender Tablettierung von CC zeigt, dass, wie schon bei MC3, große Spaltbreiten, hier 2,5 mm, und niedrige spezifische Kompaktierkräfte, hier 5 kN/cm, vorteilhaft sind.

### 2.1.4 Zusammenfassung

MC1, MC2, MC3, MC4 und CCl wurden durch Fällung hergestellt und liegen als Hydromagnesit bzw. Calcit vor. Durch Mahlung wurde CC hergestellt, welches ebenfalls als Calcit vorliegt. Die Herstellungsbedingungen beeinflussen nachhaltig die Erscheinungsformen und Eigenschaften der Substanzen, was verschiedene Partikelformen, -größen und -dichten zur Folge hat. Es konnte eine indirekte Proportionalität zwischen den relativen Schütt- und Stampfdichten und der spezifischen Oberfläche, jeweils bei Calcium- und Magnesiumcarbonaten, aufgezeigt werden. Die Feuchte der Materialien wurde bestimmt. Die Verarbeitung der untersuchten Materialien durch Walzenkompaktieren und Tablettieren erfolgte unter definierten Bedingungen.

Die Auswirkungen von Walzenkompaktieren auf die Schülpen, Granulate und Tabletten aus verschiedenen Magnesiumcarbonaten wurden untersucht. Eine Übersicht wichtiger Eigenschaften der untersuchten Magnesiumcarbonate zeigt Tabelle 2.1.3-d.

Tab. 2.1.3-d Übersicht einiger Eigenschaften der untersuchten Magnesiumcarbonate; (◀) Reihung: klein nach groß; (▶) Reihung: groß nach klein

Ausgangsstoffe					
Partikelgröße	▶	MC2	MC1	MC4	MC3
Spezifische Oberfläche	▶	MC3	MC2	MC1	MC4
Stampfdichte	◀	MC3	MC2	MC1	MC4
Schülpen					
Mikrohärte	▶	MC1	MC3	MC2	MC4
Granulate					
Stampfdichte	◀	MC3	MC2	MC1	MC4
Feinanteil	◀	MC3	MC2	MC1	MC4
Fließverhalten (Trichterdurchlaufzeit)	◀	MC3	MC1	MC2	MC4
Tabletten					
Relative Tablettendichte	◀	MC3	MC2	MC1	MC4
Druckfestigkeit	▶	MC3	MC2	MC1	MC4
Fließspannung	◀	MC2	MC3	MC1	MC4
Grad der Verdichtung	▶	MC3	MC2	MC1	MC4

Die Fließfähigkeit aller Materialien wurde, im Vergleich zum unzureichend fließenden Ausgangsmaterial, verbessert, sogar schon durch Anwendung niedriger spezifischer Kompaktierkräfte. Tabletten, hergestellt aus den Ausgangsmaterialien und Granulaten, wurden miteinander verglichen. Das Walzenkompaktieren bewirkte eine veränderte Kompaktibilität der Materialien, wodurch Tabletten mit verminderter Druckfestigkeit entstanden.

Das Material mit der niedrigsten spezifischen Oberfläche, MC4, verfügt über den niedrigsten Verdichtungsgrad und die größten Poren. Daraus resultieren die Tabletten mit der geringsten Druckfestigkeit. Die nächsthöhere spezifische Oberfläche besitzt MC1, der Verdichtungsgrad nimmt zu, die Porendurchmesser verringern sich und die Druckfestigkeit steigt an. Die Materialien mit den größten spezifischen Oberflächen, MC2 und MC3, verfügen über die höchsten Verdichtungsgrade, die kleinsten Porendurchmesser und die größten Tablettenfestigkeiten.

Die höhere Druckfestigkeit von Tabletten des Ausgangsmaterials lässt sich im Vergleich zu Tabletten aus Granulaten durch eine erhöhte Anzahl bindungsfähiger Kontaktpunkte erklären (Abb. 2.1.3-32). Bei den kleinen Partikeln des Ausgangsmaterials steht eine große Anzahl von potenziellen, Tablettenbindungen ausbildenden Kontaktflächen zur Verfügung. Mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft steigt die Partikelgröße der Granulate und der im Gra-

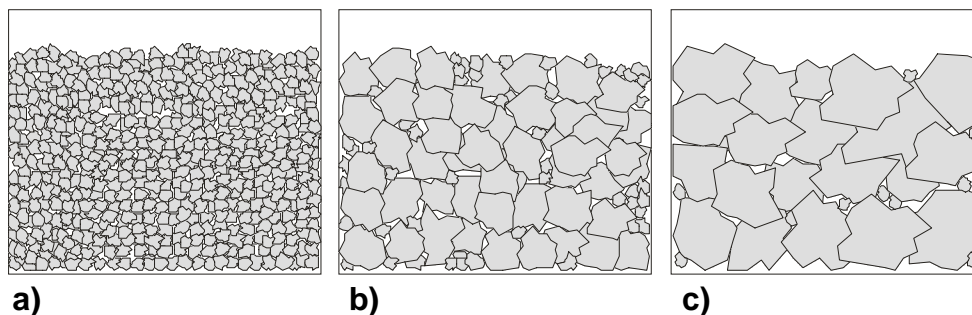


Abb. 2.1.3-32 Modellhafte Darstellung vom a) Ausgangsmaterial, b) Granulaten hergestellt bei einer niedrigen und c) einer hohen spezifischen Kompaktierkraft

nulat vorhandene Feinanteil sinkt. Einerseits verbessert sich die Fließfähigkeit des Granulats im Vergleich zum Ausgangsmaterial, andererseits vermindert sich die Anzahl der Kontaktflächen, wodurch die Tablettendruckfestigkeit abnimmt. Mit weiter steigender spezifischer Kompaktierkraft setzt sich die beschriebene Tendenz fort, die Partikelgröße im Granulat steigt, der Feinanteil verringert sich, die Anzahl der Kontaktflächen und die Tablettendruckfestigkeit fällt.

Die höheren relativen Stampfdichten des kompaktierten Materials erlauben nicht eine Verdichtung in gleichem Ausmaß wie beim unkompaktierten Pulver. Der Grad der Verdichtung während des Tablettierens kann als Verhältnis zwischen der relativen Tablettendichte und der relativen Stampfdichte des Materials ausgedrückt werden. Die Druckfestigkeit der entstehenden Tabletten kann mit dem Grad der Verdichtung in Verbindung gebracht werden. Ein hoher Grad der Verdichtung kann Ausgangsmaterialien mit niedriger Stampfdichte zugeordnet werden. Zunehmende spezifische Kompaktierkräfte beim Walzenkompaktieren haben höhere



Fließspannungen bei allen untersuchten Materialien zur Folge. Der teilweise Verlust der Kompaktibilität erhebt die Forderung nach niedriger Belastung beim Walzenkompaktieren. Ein Vergleich der Tabletteneigenschaften der verschiedenen Magnesiumcarbonate offenbart eine klare Tendenz zum Deckeln der Tabletten, die vom Typ des Magnesiumcarbonats abhängig ist sowie von der spezifischen Kompaktierkraft und dem Tablettierdruck.

Die Mikrohärtigkeit der Schülpen aus den untersuchten Magnesiumcarbonaten steigt mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft. Bei niedriger spezifischer Kompaktierkraft unterscheiden sich die Schülpen in ihrer Härte kaum, erst mit dem Anstieg der Kompaktierkraft treten Unterschiede zwischen den Materialien auf. Im Gegensatz dazu werden bei der Untersuchung der Tablettendruckfestigkeit die größten Unterschiede zwischen den Materialien bei niedrigen spezifischen Kompaktierkräften sichtbar.

Für die Experimente mit Bindemittelzusatz wird bei den Magnesiumcarbonaten eine Spaltweite von 1,5 mm und eine spezifische Kompaktierkraft von 3 kN/cm beim Walzenkompaktieren vorgeschlagen. Die höhere Spaltweite ergab Granulate, die Tabletten mit höherer Druckfestigkeit lieferten. Bei der spezifischen Kompaktierkraft von 3 kN/cm wurden Granulate erhalten, welche sowohl über ausreichendes Fließvermögen verfügten als auch zu Tabletten mit noch zufrieden stellender Druckfestigkeit verarbeitet werden konnten.

Walzenkompaktieren ist eine Möglichkeit, Granulateigenschaften wie Schütt- und Stampfdichte zu erhöhen sowie die Fließfähigkeit von CC zu verbessern. Die Vorbehandlung von CC durch Walzenkompaktieren resultiert jedoch in einem teilweisen Verlust der Kompaktibilität während des Tablettierprozesses. Es konnte – wie schon bei der Untersuchung der Magnesiumcarbonate – festgestellt werden, dass sich mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft und abnehmendem Spalt die relative Tablettendichte und die Fließspannung erhöht sowie die Druckfestigkeit der Tabletten vermindert. Der Grad der Verdichtung war bei diesem anorganischen Material viel geringer als bei den untersuchten Magnesiumcarbonaten. CC verfügt demnach, im Vergleich zu den anderen untersuchten Materialien, weder über ausreichende Kompaktibilität noch Kompressibilität.

## 2.2 Suche nach geeigneten Additiven

### 2.2.1 Strategien zur Optimierung von Granulat- und Tabletteneigenschaften

Bindemittel sollen die Qualität von Granulaten und Tabletten erhöhen, so dass die Druckfestigkeit ansteigt, der Abrieb vermindert und das Deckeln vermieden wird. Das Bindemittel sollte außerdem die Tablettenzerfallszeit nicht negativ beeinflussen. Bei der Suche nach geeigneten Additiven wird bei CCI außerdem untersucht, ob das ledigliche Untermischen oder das Kompaktieren des Bindemittels zusammen mit dem Ausgangsmaterial bessere Granulat- und Tabletteneigenschaften bewirkt.

Beim Deckeln von Tabletten lösen sich Teile des Kompaktats teilweise noch in der Matrize voneinander ab, wodurch der Tablettenabrieb negativ beeinflusst wird. Roberts und Rowe (1986) stellten Tabletten mit der Neigung zum Deckeln aus schwerem Magnesiumcarbonat, relative Tablettendichte von 0,6, mit einer Rundlauftablettiermaschine her.

Durch das Mitkompaktieren von Bindemitteln lassen sich Granulat- und Tabletteneigenschaften weiter optimieren, was in einigen Studien bereits herausgearbeitet wurde. Shlieout (2000) nutzte den instrumentierten Walzenkompaktor (3-W-Polygran, Gerteis, Jona, Schweiz) zur Herstellung von Granulaten sowohl aus reinem Calciumcarbonat als auch mit einem Bindemittelzusatz (5 und 10 %) von Copolyvidon. Das mitkompaktierte Bindemittel senkte den Feinanteil, verbesserte die Fließfähigkeit der Granulate und erhöhte die Tablettenhärte. Copovidon wurde von Kolter und Flick (2000) ebenfalls als Trockenbindemittel, jedoch für die Direkttablettierung, eingesetzt. Moroni (2001) stellt Plasdon S-630 Copovidon, entsprechend der Monographie Copolyvidon (Ph. Eur.), als Trockenbindemittel für Direkttablettieren und Walzenkompaktieren in verschiedenen Rezepturen vor. Weiterhin sind Povidone als Bindemittel Bestandteil von Ludipress®, einem auf Laktose basierenden, frei fließenden Granulat zur Direkttablettierung (Schmidt, Rubensdörfer, 1994; Goto et al., 1999).

Zum Walzenkompaktieren weiterer organischer Hilfsstoffe, wie z. B. Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und mikrokristalliner Cellulose, gibt es zahlreiche Studien. Hydroxypropylcellulose lässt sich als Bindemittel beim Walzenkompaktieren einsetzen, wie eine Studie von Skinner et al. (1999) zeigt. Mit steigender Bindemittelkonzentration sanken Deckelungsneigung und Abrieb der acetaminophenhaltigen Tabletten. Sheskey et al. (1994) untersuchten die Wirkungen verschiedener Parameter auf eine Rezeptur zur Herstellung einer Matrixtablette aus Methylcellulose bzw. Hydroxypropylmethylcellulose, Niacinamid und Magnesiumstearat hinsichtlich resultierender Granulat- und Tabletteneigenschaften. Das Walzenkompaktieren der Mischungen verbesserte deren Fließverhalten nachhaltig. Die Granulate, die mit der geringsten Kraft kompaktiert wurden, ergaben die härtesten Tabletten.

Weitere Studien (Sheskey, Hendren, 1999; Sheskey et al., 2000) belegen die Eignung des Walzenkompaktierens zur Herstellung von theophyllinhaltigen Trockengranulaten, mit Hydroxypropylmethylcellulose als Bindemittel, welche zu Matrixtabletten weiterverarbeitet wurden.

Trockengranulate lassen sich nicht nur zu Matrixtabletten weiterverarbeiten, sondern auch, mit entsprechendem Sprengmittelzusatz, zu schnell zerfallenden Tabletten, wie eine Studie von Sheskey und Dasbach (1995) zeigt. Hier wurden neun verschiedene Bindemittel, u. a. Hydroxypropylmethylcellulose, Povidon, vorverkleisterte Stärke und mikrokristalline Cellulose, je in drei Anteilen bei drei unterschiedlichen Kräften kompaktiert. Niedrige Kräfte ergaben härtere Tabletten. Hohe Bindemittelgehalte verbesserten die Tabletteneigenschaften. Reine mikrokristalline Cellulose wurde von Horisawa, Danjo und Sunada (2000) walzenkompaktiert und mit auf andere Arten hergestellten Granulaten aus mikrokristalliner Cellulose verglichen. Walzenkompaktieren und Extrudieren ergaben harte Tabletten, während Feuchtgranulierung weichere Tabletten lieferte.

Inghelbrecht und Remon (1998) kompaktierten verschiedene mikrokristalline Cellulosen, um deren Eignung als Bindemittel für ibuprofenhaltige Tabletten zu studieren. Der fragmentierende Arzneistoff veränderte die plastische Verformbarkeit der mikrokristallinen Cellulose nachhaltig.

Über die Verwendung von Pulvercellulose als Trockenbindemittel für anorganische Materialien beim Walzenkompaktieren waren keine Studien auffindbar. Jedoch hat die Pulvercellulose als Bindemittel bei der Direkttablettierung einige Vorteile aufzuweisen. Die Qualität von Tabletten aus Dicalciumphosphatdihydrat, Tolmetin und Pulvercellulose bzw. mikrokristalliner Cellulose konnte nach Pesonen et al. (1992) verbessert werden. Die Tabletten mit höherer Porosität, hergestellt mit Pulvercellulose, setzten den Arzneistoff bedeutend schneller frei.

Eine granuliert Pulvercellulose überzeugte in einer Studie von Bolhuis und Lerk (1973) zur Bewertung von Hilfsstoffen zur Direkttablettierung vor allem durch gute Fließfähigkeit und schnellen Zerfall der Tabletten. Ebenfalls zerfallsfördernd wirkte sich eine agglomerierte Pulvercellulose bei Pesonen et al. (1989) aus. Hier ergaben sich deutliche Vorteile gegenüber mikrokristalliner Cellulose, jedoch keine Überlegenheit gegenüber dem Sprengmittel Natriumcarboxymethylcellulose.

Wichtige Eigenschaften von Pulvercellulosen werden im Anhang, s. 4.4.2, vorgestellt.

Zusammenfassend zeigen die zitierten Literaturstellen, dass Walzenkompaktieren Vorteile hinsichtlich der Granulateigenschaften bringt. Schüttdichte und Partikelgrößen der Granulate erhöhen sich und verbessern so deren Fließeigenschaften. Eine zu starke Belastung des Materials resultiert jedoch in verminderter Kompaktibilität der Tabletten (Sheskey et al., 1994). Bindemittel können Granulat- und Tabletteneigenschaften zwar nachhaltig verbessern, jedoch lassen die zitierten Studien, bis auf Shlieout (2000), keine Ansatzpunkte erkennen, welche Art

und Menge von Bindemitteln für das Walzenkompaktieren anorganischer Materialien, wie Calcium- oder Magnesiumcarbonate, geeignet sind. Die Eignung von Pulvercellulose soll, aufgrund möglicher Vorteile gegenüber mikrokristalliner Cellulose, näher erforscht werden.

## 2.2.2 Herstellung von Granulaten und Tabletten aus CCI

### 2.2.2.1 Herstellung der Granulate

Die Forderung nach einer geringen Belastung für das zu kompaktierende Material, um einerseits ein gut fließendes Granulat und andererseits hohe Tablettendruckfestigkeiten zu erreichen, wurde schon bei der Untersuchung von z. B. MC3 erhoben. Die Analysen von Granulaten und Tabletten aus CC ergeben als Ansatzpunkt Parameter von 2,5 mm Spalt und

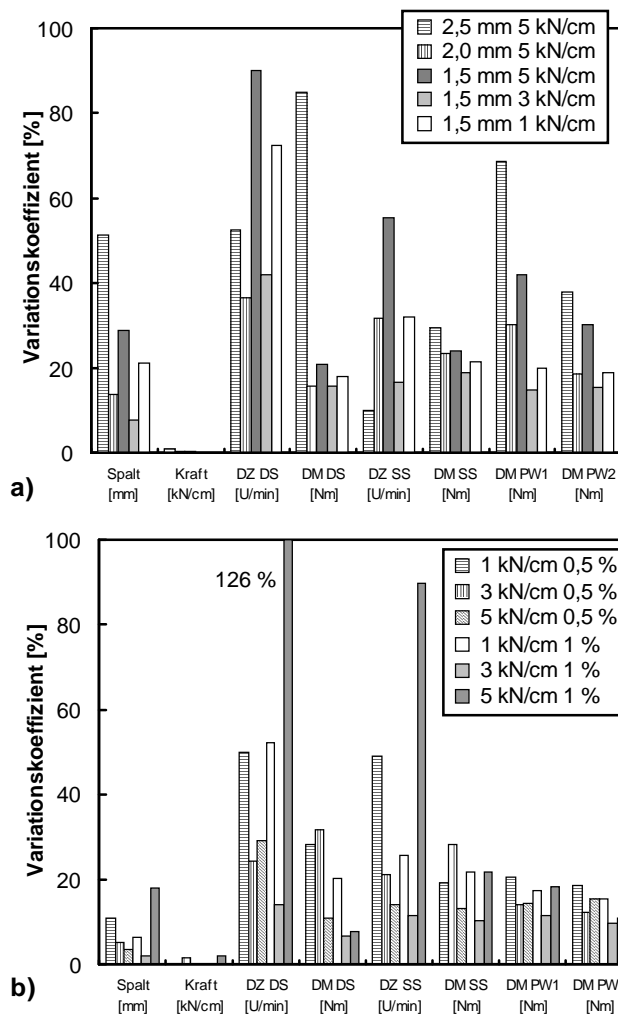


Abb. 2.2.2-1 Variationskoeffizienten verschiedener Einstellungen der Parameter spezifische Kompaktierkraft und Spaltweite von CCI: a) ohne und b) mit Zusatz von Aerosil beim Walzenkompaktieren; Drehzahlverhältnis zwischen Stopf- und Dosierschnecke von 130 %

wurde einerseits granuliert und dann mit 10 % des zu untersuchenden Bindemittels (Tab. 2.2.2-a, Abb. 2.2.2-2) gemischt und andererseits zusammen mit 10 % des zu untersu-

5 kN/cm spezifische Kompaktierkraft (s. 2.1.3.8). Es werden verschiedene Einstellungen getestet und hinsichtlich der Variationskoeffizienten wichtiger Parameter ausgewertet.

Im ersten Schritt werden Einstellungen für die spezifische Kompaktierkraft und die Spaltweite geprüft (Abb. 2.2.2-1a). Eine Spaltweite von 1,5 mm bei einer spezifischen Kompaktierkraft von 3 kN/cm weist im Vergleich zu den übrigen Einstellungen die niedrigsten Variationskoeffizienten auf. Im zweiten Schritt wird untersucht, ob der Zusatz von 0,5 bzw. 1 % hochdispersum Siliziumdioxid, Aerosil, die Fließfähigkeit von CCI verbessert und auf diesem Wege den Kompaktiervorgang gleichförmiger gestaltet (Abb. 2.2.2-1b). Weitere Daten werden im Anhang (s. 4.3.2.1, Abb. 4.3.2-2) vorgestellt. Die Mischung von 1 % Aerosil mit CCI, verarbeitet bei 1,5 mm Spalt und einer spezifischen Kompaktierkraft von 3 kN/cm, erwies sich als am günstigsten.

Diese Mischung, CCI mit 1 % Aerosil, wurde einerseits granuliert und dann mit 10 % des zu untersuchenden Bindemittels

chenden Bindemittels kompaktiert. Die getesteten Bindemittel sind von vielfältiger Struktur. So haben die Pulvercellulosen M80 (a) und P290 (b) eine faserige Struktur, während A300 (d) aus runden, viel größeren Partikeln besteht. Hinsichtlich der Partikelgröße verfügt M80 mit einem  $D_{50}$  von  $46\ \mu\text{m}$  über die kleineren Teilchen im Gegensatz zu P290 mit einem  $D_{50}$  von  $60\ \mu\text{m}$ . Die untersuchte mikrokristalline Cellulose (c), MCC101, besteht ebenfalls aus faserigen, mit einem  $D_{50}$  von  $66\ \mu\text{m}$  geringfügig größeren, Partikeln. K30 (e) und StL (f) sind durch kugelförmige Partikel gekennzeichnet, jedoch verfügt K30 über sehr glatte und an einigen Oberflächen leicht eingebuchtete Teilchen. Die Sprühtrocknung als Herstellungsmethode von StL (f) aus Laktose und Stärke ist an der unregelmäßigen Textur der Partikel zu erkennen.

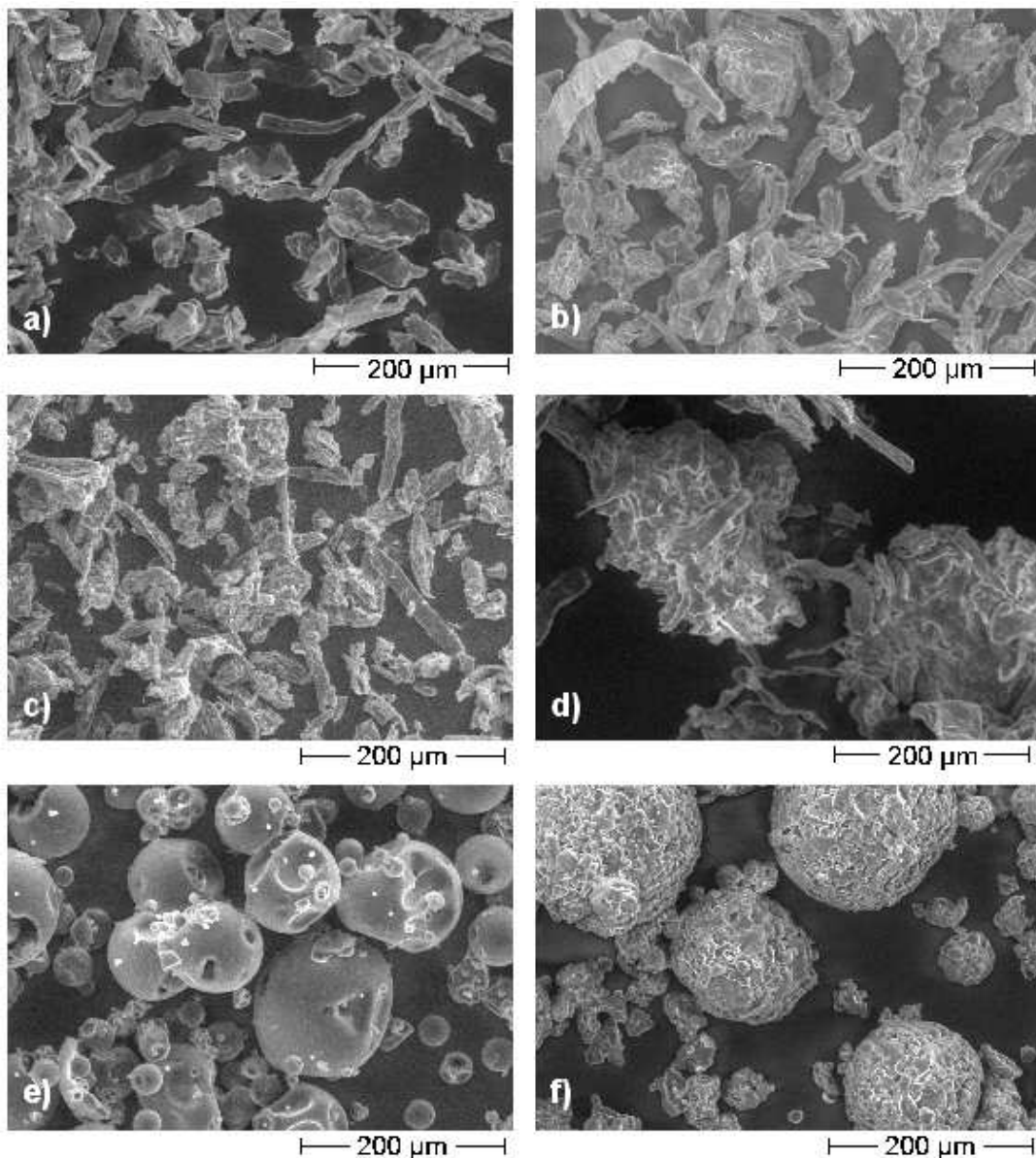


Abb. 2.2.2-2 Elektronenmikroskopische Bilder der untersuchten Bindemittel: a) M80, b) P290, c) MCC101, d) A300, e) K30 und f) StL

Tab. 2.2.2-a Walzenkompaktieren von CCl mit 1 % Aerosil: untersuchte Bindemittel im Anteil von jeweils 10 %, durchschnittliche Partikelgrößen ermittelt durch Laserdiffraktometrie bzw. Luftstrahlsiebung; MW  $\pm$  SD

	Material	Abkürzung	D <sub>50</sub> [ $\mu$ m]
a)	Pulvercellulose, Arbocel M80	M80	46,38 $\pm$ 1,95
b)	Pulvercellulose, Arbocel P290	P290	59,59 $\pm$ 0,30
c)	Avicel PH 101	MCC101	66,16 $\pm$ 0,66
d)	Pulvercellulose, Arbocel A300	A300*	275,26 $\pm$ 0,07
e)	Kollidon 30	K30	69,61 $\pm$ 0,97
f)	Starlac	StL	73,15 $\pm$ 2,40

\* Luftstrahlsiebung

Es ist aus der Literatur bekannt, dass organische Substanzen, wie z. B. Cellulosen, Feuchtigkeit aus der Luft aufnehmen und dadurch ein verändertes Deformationsverhalten zeigen können. Wenzel und Kala (1984) tablettierte bei verschiedenen relativen Luftfeuchten gelagerte mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101). Der Trocknungsverlust stieg bei relativen Luftfeuchten von 33 bis 84 % von 2,07 auf 9,05 % an. Mit steigender Feuchte wurde sowohl eine Abnahme der radialen Bruchfestigkeit als auch der Komprimatbildungsenergie, E<sub>2</sub>, beobachtet. Tabletten aus bei 43 % relativer Luftfeuchte gelagertem Material mit einem Trocknungsverlusts von 3,61 % verfügten im Vergleich zu den übrigen Lagerungsbedingungen über die zweithöchste Bruchfestigkeit sowie die zweithöchste Komprimatbildungsenergie. Khan et al. (1988) untersuchten ebenfalls die mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101) hinsichtlich ihrer Feuchte und den Eigenschaften der resultierenden Tabletten. Zwischen einer Materialfeuchte von etwa 2 und 4 % wurden die höchsten Tablettendruckfestigkeiten bestimmt. Für K30 wird eine Feuchtaufnahme von über 20 % bei einer Lagerung von sieben Tagen bei 50 % relativer Luftfeuchte beschrieben (Bühler, 2002).

Es konnte jedoch im Rahmen dieser Arbeit eine mögliche Abhängigkeit der Granulat- und Tabletteneigenschaften von der Luftfeuchte nicht näher untersucht werden. Daten zur Feuchtaufnahme der Materialien aus einer unveröffentlichten Diplomarbeit (Dölling, 2003) werden im Anhang (s. 4.3.1.3, Abb. 4.3.1-8) vorgestellt. Alle verwendeten Materialien wurden vor ihrer Verarbeitung dicht verschlossen gelagert. Die Granulatherstellung erfolgte jeweils bei relativen Luftfeuchten zwischen 40 und 50 %, die der Tabletten bei etwa 45 %. Ausgehend von den oben beschriebenen Studien, Wenzel und Kala (1984) sowie Khan et al. (1988), wird bei Herstellung von Granulaten und Tabletten von einem allenfalls geringen Einfluss von Luft- und Materialfeuchte auf die Eigenschaften der Tabletten ausgegangen.

Im Rahmen dieser Untersuchungen wird jeweils das Ausgangsmaterial (CCl mit 1 % Aerosil; CCl 1 %), das daraus hergestellte Granulat (CClgr) sowie Granulate mit untergemischtem und mitkompaktiertem Bindemittel, z. B. CClu\_P290 bzw. CClm\_P290, miteinander verglichen. Spalt und spezifische Kompaktierkraft konnten während des Kompaktierprozesses konstant gehalten werden (Abb. 2.2.2-3). Die übrigen Parameter zeigten Abweichungen voneinander,

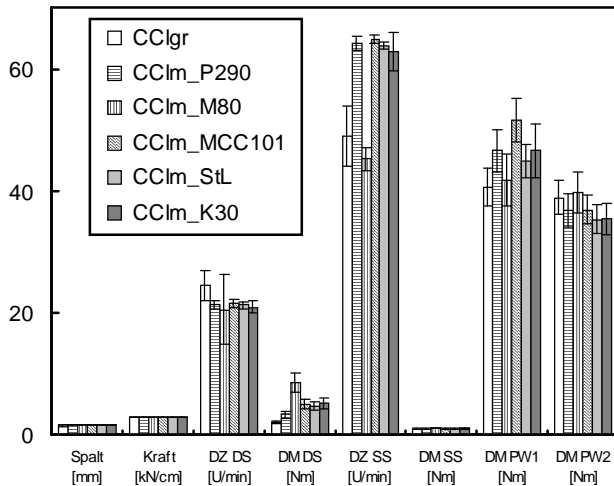


Abb. 2.2.2-3 Vergleich der Parameter (MW  $\pm$  SD) beim Walzenkompaktieren von CCl 1 % zu CClgr sowie mit verschiedenen Bindemitteln im Anteil von 10 %

welche mit dem unterschiedlichen Förderverhalten der Mischungen durch das Dosiersystem erklärt werden. Daher musste der Prozess, je nach Mischung, mit verschiedenen Drehzahlverhältnissen zwischen Stopf- und Dosierschnecke gefahren werden (M80: 200 %; P290, K30, MCC101: 300 %; StL: 350 %; A300: 400 %).

### 2.2.2.2 CCl mit Bindemittel – Granulateigenschaften

Das Walzenkompaktieren hat die relativen Schüttdichten aller Granulate im Vergleich zu CCl 1 % zumindest verdoppelt (Tab. 2.2.2-b), z. B. von CCl 1 % mit 0,086 auf 0,200 von CClm\_K30. Die relative Stampfdichte hat sich ebenfalls erhöht, z. B. von CCl 1 % mit 0,151 auf 0,278 von CClm\_K30. Schütt- und Stampfdichten der Granulate mit untergemischten Bindern sind etwas höher als bei mitkompaktierten Bindemitteln.

Die mittleren Partikeldurchmesser ( $D_{50}$ ) bei den untergemischten Bindemitteln liegen zwischen 584  $\mu\text{m}$  von CClu\_MCC101 und 685  $\mu\text{m}$  von CClu\_K30. Bei den mitkompaktierten Bindern wurden niedrigere Werte ermittelt, zwischen 365  $\mu\text{m}$  von CClm\_K30 und 490  $\mu\text{m}$  von CClm\_MCC101.

Der Feinanteil ist bei allen Granulaten sehr niedrig. Als höchster Wert wurde 3,6 % bei CClu\_MCC101 ermittelt. Unterschiede im Feinanteil zwischen dem Untermischen und Mitkompaktieren von Bindemitteln lassen sich anhand dieser Studie nicht fixieren. Dazu wären weitere Untersuchungen notwendig.

Walzenkompaktieren hat die spezifische Oberfläche von CCl 1 % mit 9,6 zu 10,4  $\text{m}^2/\text{g}$  bei CClgr geringfügig erhöht, was durch die Fragmentierung als Reaktion von anorganischen Substanzen wie CCl auf mechanische Belastung erklärt werden kann. Die spezifischen Oberflächen aller Granulate mit Bindemittel liegen im gleichen Bereich. Unterschiede zwischen Untermischen und Mitkompaktieren des Binders sind nicht auszumachen.

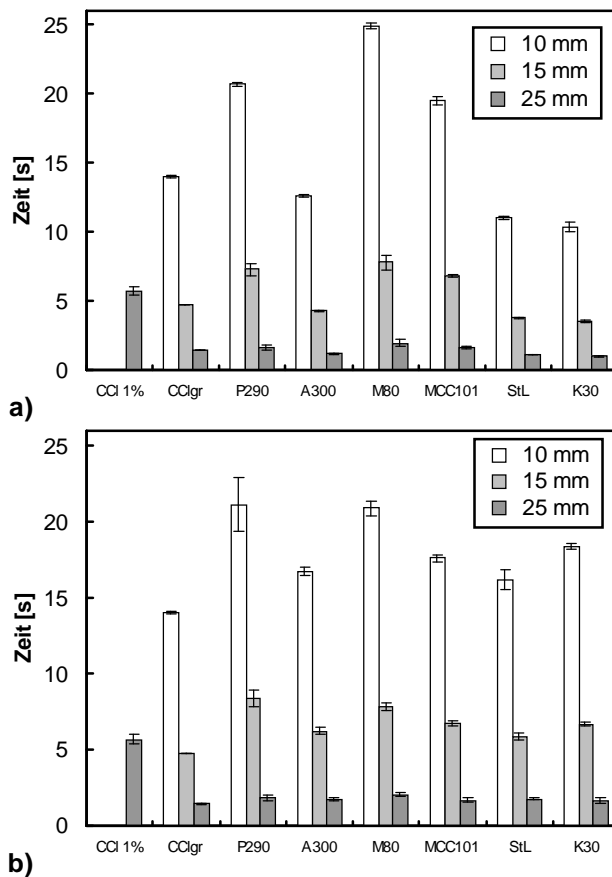
Tab. 2.2.2-b Eigenschaften von CCI 1 %, dem daraus hergestellten Granulat CClgr; Granulate aus CClgr mit untergemischtem und mitkompaktiertem Bindemittel; MW  $\pm$  SD

Material	FA [%]	D <sub>50</sub> [ $\mu$ m]	$\rho_{\text{schütt, rel.}}$	$\rho_{\text{stampf, rel.}}$	spez. OF [ $\text{m}^2/\text{g}$ ]
CCI 1 %	100,0 <sup>a, b</sup>	1,81 <sup>b</sup>	0,086 $\pm$ 0,001	0,151 $\pm$ 0,000	9,6 $\pm$ 0,2
CClgr	1,8	658,3	0,185 $\pm$ 0,001	0,255 $\pm$ 0,000	10,4 $\pm$ 0,2
CClu_P290	3,1	612,2	0,223 $\pm$ 0,001	0,288 $\pm$ 0,003	9,6 $\pm$ 0,2
CClu_A300	0,6	605,1	0,228 $\pm$ 0,002	0,275 $\pm$ 0,002	9,4 $\pm$ 0,0
CClu_M80	1,1	637,9	0,211 $\pm$ 0,001	0,286 $\pm$ 0,001	9,6 $\pm$ 0,0
CClu_MCC101	3,6	584,1	0,220 $\pm$ 0,000	0,289 $\pm$ 0,000	9,8 $\pm$ 0,1
CClu_StL	1,6	611,8	0,241 $\pm$ 0,001	0,285 $\pm$ 0,000	9,3 $\pm$ 0,2
CClu_K30	1,7	685,1	0,269 $\pm$ 0,003	0,309 $\pm$ 0,005	9,9 $\pm$ 0,1
CClm_P290	1,5	440,0	0,183 $\pm$ 0,002	0,273 $\pm$ 0,000	9,6 $\pm$ 0,0
CClm_A300	0,8	444,6	0,194 $\pm$ 0,000	0,273 $\pm$ 0,002*	9,7 $\pm$ 0,1
CClm_M80	2,2	464,0	0,185 $\pm$ 0,000	0,273 $\pm$ 0,001	9,8 $\pm$ 0,1
CClm_MCC101	2,3	489,7	0,195 $\pm$ 0,001	0,279 $\pm$ 0,000	9,7 $\pm$ 0,1
CClm_StL	2,5	553,4	0,198 $\pm$ 0,001	0,284 $\pm$ 0,000*	9,5 $\pm$ 0,1
CClm_K30	1,3	365,0	0,200 $\pm$ 0,000	0,278 $\pm$ 0,003*	9,9 $\pm$ 0,1

\* nach 2500 Stampfbewegungen

a bei 88,2  $\mu$ m

b Laserdiffraktometer

Abb. 2.2.2-4 Fließzeit von 100 g Material (MW  $\pm$  SD); Bindemittel gemischt mit a) CClgr und b) mitkompaktiert mit CClgr jeweils im Vergleich zum Ausgangsmaterial (CCI 1 %) und Granulat (CClgr)

Die Fließzeit (Abb. 2.2.2-4) von CCI 1 % konnte nur mit einem 25 mm-Trichter bestimmt werden. Bei allen hergestellten Granulaten wird das Fließverhalten im Vergleich zu CCI 1 % entscheidend verbessert. CClgr, wie auch alle anderen Granulate, konnte mit allen drei Trichtern charakterisiert werden. Bei den untergemischten Bindern (Abb. 2.2.2-4a) hat sich bei A300, StL und K30 im Vergleich zu CClgr die Fließzeit verkürzt, was vermutlich auf die kugelförmigen Partikel, die ein Fließen erleichtern, sowie größere Partikel (s. Tab. 2.2.2-a) zurückzuführen ist. Das Mitkompaktieren von Bindemitteln (Abb. 2.2.2-4b) liefert gut fließende Granulate, deren Fließeigenschaften gegenüber CClgr sich jedoch nicht verbessert haben.



Auch Szabó-Révész et al. (1992) führten u. a. pulvrheologische Untersuchungen an verschiedenen Pulvercellulosen durch. Es konnte gezeigt werden, dass durch Verhaken der langen Cellulosefäden untereinander ein nachteiliger Einfluss auf die Fließeigenschaften von Vitacel (Hersteller: Rettenmaier & Söhne) M80 und F120, nicht jedoch von A300 ausgeübt wird.

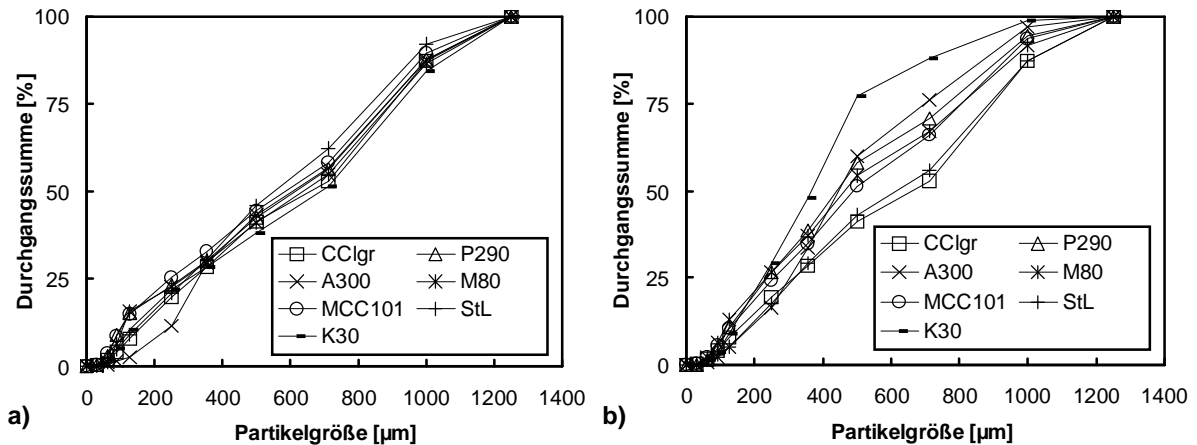


Abb. 2.2.2-5 Partikelgrößenverteilung der Granulate mit a) untergemischten Bindemitteln und b) mitkompaktierten Bindemitteln, jeweils im Vergleich zu CClgr

Die Partikelgrößenverteilung der untergemischten Bindemittel (Abb. 2.2.2-5a) zeigt einen ähnlichen Verlauf wie das Granulat CClgr. Lediglich A300 verfügt in den Fraktionen 125 und 250 µm über einen größeren Anteil, was sich durch die mittlere Partikelgröße des Ausgangsmaterials von 275 µm erklärt. Das Mitkompaktieren der Bindemittel (Abb. 2.2.2-5b) verschiebt die Verteilung zu kleineren Partikelgrößen, besonders in den Fraktionen von 355 bis 1000 µm.

### 2.2.2.3 CCl mit Bindemittel – Tabletteneigenschaften

Bei Tabletten aus CCl 1 % bewirkt zunehmender Tablettierdruck einen Anstieg der Druckfestigkeit, verbunden mit einer Erhöhung des Abriebs (Abb. 2.2.2-6a). Tabletten aus dem Granulat, CClgr, weisen gegenüber CCl 1 % mit zunehmendem Tablettierdruck niedrigere Druckfestigkeiten und höhere Werte für den Abrieb auf. Bei Granulaten, bestehend aus untergemischtem Binder und CClgr, sinkt mit zunehmender Druckfestigkeit auch der Abrieb. Von den getesteten Bindern verfügen die Pulvercellulosen M80, P290 sowie MCC101 über besonders gute bindende Eigenschaften. Das Mitkompaktieren der Bindemittel (Abb. 2.2.2-6b) hat die Tabletteneigenschaften weiter verbessert. StL und K30 weisen untergemischt bei 105 MPa noch Werte für den Abrieb von über 25 %, mitkompaktiert jedoch unter 10 % auf. Bei weiterer Differenzierung der mitkompaktierten Binder (Abb. 2.2.2-6c) wird deutlich, dass bei allen Tabletten, außer mit einem Anteil an StL bei 210 MPa, der Abrieb mit zunehmendem Tablettierdruck sinkt. Besonders sind wieder die Pulvercellulosen M80 und P290 in ihren bindenden Eigenschaften hervorzuheben.

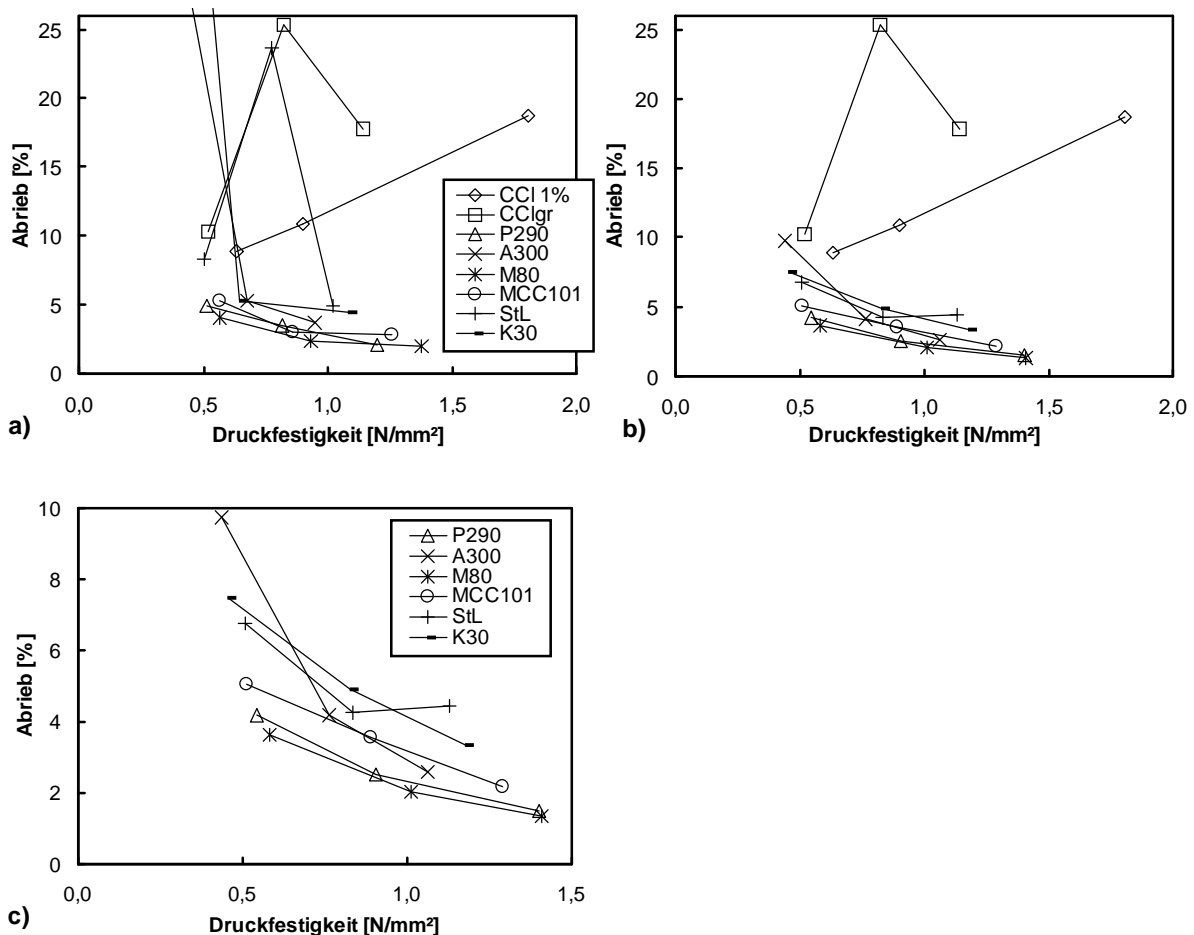


Abb. 2.2.2-6 Beziehung zwischen Abrieb und Druckfestigkeit von Tabletten: a) CCl 1 %, CClgr und Granulaten, hergestellt durch Mischen verschiedener Bindemittel mit CClgr, b) CCl 1 %, CClgr und Granulaten, hergestellt durch Walzenkompaktieren verschiedener Bindemittel mit CCl 1 % und c) aus Granulaten, hergestellt durch Walzenkompaktieren verschiedener Bindemittel mit CCl 1 %

Die Porengrößenverteilung von Tabletten, hergestellt aus CCl und M80, wurde mittels Quecksilberporosimetrie analysiert (Abb. 2.2.2-7). Alle Materialien weisen bei etwa  $0,02\ \mu\text{m}$  einen ca. 1 %igen, bei  $0,18\ \mu\text{m}$  den Hauptpeak, sowie zwischen  $0,2$  und  $1\ \mu\text{m}$  einen weiteren kleinen, wieder etwas über 1 % liegenden Peak auf. Der Hauptpeak ist in Abb. 2.2.2-7b vergrößert dargestellt. Tabletten aus CCl 1 % verfügen hier über das größte Porenvolumen dieses Durchmessers, gefolgt von CClgr und dem mitkompaktiertem M80. Das Untermischen von M80 unter CClgr bringt keine Vermehrung der Poren in diesem Bereich, ermöglicht aber eine zunehmende Verdichtung der Tablette.

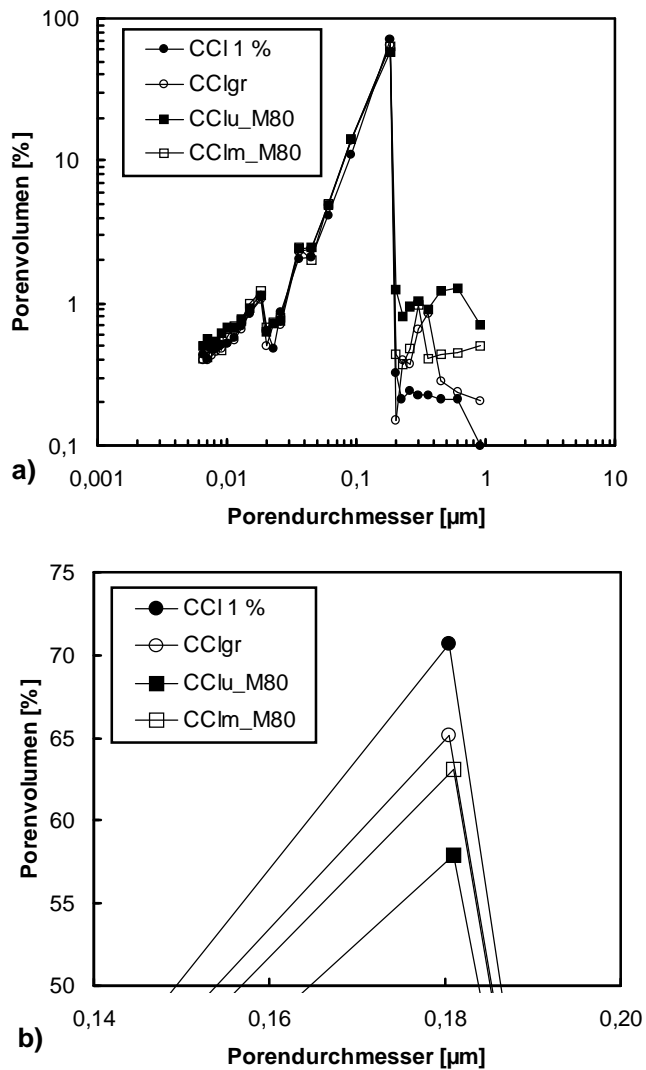


Abb. 2.2.2-7 Porenvolumen als prozentualer Anteil der Porenfraktionen, ermittelt durch Quecksilberporosimetrie von Tabletten, hergestellt aus CCl 1 % und CClgr mit 10 % M80 bei 105 MPa: a) Porendurchmesser in logarithmischer Einteilung und b) in linearer Einteilung des Ausschnittes  $0,14$  bis  $0,20\ \mu\text{m}$

### 2.2.3 Herstellung von Granulaten und Tabletten aus MC3

Bindemittel sollen die Tablettenqualität hinsichtlich einer ausreichenden Kompaktibilität des Materials verbessern. Tabletten, hergestellt aus MC3, zeigen eine verminderte Druckfestigkeit mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft. Granulate wurden bei einer spezifischen Kompaktierkraft von 3 kN/cm und einer Spaltweite von 1,5 mm hergestellt. Verschiedene Materialien (Tab. 2.2.3-a), bekannt aus der Literatur für ihre bindenden Eigenschaften, werden getestet und mit Tabletten aus dem Ausgangsmaterial und aus Granulaten mit und ohne Bindemittel verglichen.

Tab. 2.2.3-a Walzenkompaktieren von MC3, untersuchte Bindemittel im Anteil von jeweils 10 %, durchschnittliche Partikelgrößen (MW  $\pm$  SD) bestimmt durch Laserdiffraktometrie

Material	Abkürzung	D <sub>50</sub> [ $\mu$ m]
Kollidon 30	K30	69,61 $\pm$ 0,97
Kollidon VA 64	VA	71,68 $\pm$ 1,11
Mikrokristalline Cellulose, Avicel PH 102	MCC102	116,70 $\pm$ 0,86
Hydroxypropylmethylcellulose, Methocel E15 Premium LV EP	HPMC	86,13 $\pm$ 0,40
Pulvercellulose, Elcema F150	PC	64,76 $\pm$ 4,90

Durch Walzenkompaktieren von MC3 mit verschiedenen Bindemitteln verändern sich die Granulateigenschaften im Vergleich zu MC3gr nur geringfügig (Tab. 2.2.3-b).

Tab. 2.2.3-b Eigenschaften von MC3gr und Granulaten, hergestellt aus MC3 und verschiedenen Bindemitteln; MW  $\pm$  SD

Material	FA [%]	D <sub>50</sub> [ $\mu$ m]	$\rho_{\text{schütt. rel.}}$	$\rho_{\text{stampf. rel.}}$
MC3gr	8,2	672,7	0,215 $\pm$ 0,000	0,269 $\pm$ 0,008
MC3_K30	7,2	589,5	0,191 $\pm$ 0,001	0,257 $\pm$ 0,001
MC3_VA	7,7	616,6	0,200 $\pm$ 0,004	0,270 $\pm$ 0,004
MC3_MCC102	8,0	665,1	0,213 $\pm$ 0,003	0,267 $\pm$ 0,002
MC3_HPMC	9,5	606,0	0,208 $\pm$ 0,002	0,274 $\pm$ 0,001
MC3_PC	8,6	582,4	0,188 $\pm$ 0,002	0,250 $\pm$ 0,003

Die mittleren Partikelgrößen liegen zwischen 582  $\mu$ m (MC3\_PC) und 665  $\mu$ m (MC3\_MCC102), im Vergleich zu 673  $\mu$ m von MC3gr. Der Feinanteil liegt beim Mitkompaktieren von K30, VA, MCC102 geringfügig unter, bei HPMC und PC etwas über dem Wert von MC3gr mit 8,2 %. Die relativen Schüttdichten aller Granulate mit Bindemittel sind etwas niedriger als bei MC3gr, die relativen Stampfdichten der Granulate mit K30, MCC102 und PC sind etwas geringer, VA und HPMC weisen dagegen etwas höhere Werte auf.

Die Granulate wurden bei drei Tablettierdrücken verpresst. Die Druckfestigkeiten der Tabletten im Vergleich zum Abrieb (Abb. 2.2.3-1) weisen auf eine Sonderrolle der Pulvercellulose hin, wie auch schon bei CCI (s. 2.2.2.3) gezeigt.

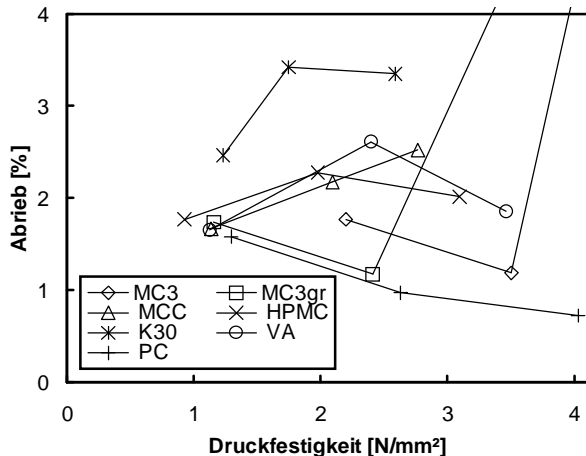


Abb. 2.2.3-1 Beziehung zwischen Abrieb und Druckfestigkeit von MC3 Tabletten aus dem Ausgangsmaterial, dessen Granulat sowie Granulaten, hergestellt mit verschiedenen Bindemitteln

Der Abrieb des Ausgangsmaterials sinkt vorerst mit zunehmendem Tablettierdruck, steigt aber aufgrund des Deckelns der Tabletten bei 210 MPa auf 10,2 % an. Tabletten, hergestellt aus dem Granulat, besitzen eine niedrigere Druckfestigkeit bei allen drei Tablettierdrücken, jedoch weisen sie bei 210 MPa nur einen Abrieb von 5,0 % auf. Die Tendenz zum Deckeln ist im Vergleich zum Ausgangsmaterial vermindert. Ziel des Screenings ist es, ein Bindemittel zu finden, das ausreichend feste Tabletten liefert, welche nicht bei höheren Tablettierdrücken deckeln. Ta-

bletten mit 10 % an MCC102, HPMC, K30 und VA genügen nicht diesen Anforderungen. Es wird jedoch festgestellt, dass Tabletten, hergestellt mit 10 % PC, sinkende Werte für den Abrieb, verbunden mit steigenden Druckfestigkeitswerten, bei zunehmendem Tablettierdruck aufweisen. Diese außerordentliche Eignung von Pulvercellulose als Trockenbindemittel für das Walzenkompaktieren soll im Folgenden weiter untersucht werden.

## 2.2.4 Zusammenfassung

In der Literatur wurden verschiedene Bindemittel für das Walzenkompaktieren und die Direkttablettierung vorgeschlagen. Auch Pulvercellulose als ein mögliches Additiv zur Verbesserung von Granulat- und Tabletteneigenschaften wurde näher untersucht und erwies sich sowohl bei CCl als auch bei MC3 als gut geeignet.

Die Granulatanalyse erbrachte bei CCl zwischen den untergemischten und den mitkompaktierten Additiven keine bewertbaren Unterschiede hinsichtlich Feinanteil und spezifischer Oberfläche. Während das Untermischen bessere Fließeigenschaften zur Folge hatte, bewirkte das Mitkompaktieren geringfügig höhere relative Schütt- und Stampfdichten. Bei Tabletten, hergestellt mit untergemischten und mitkompaktierten Bindemitteln, sank mit zunehmender Druckfestigkeit, im Gegensatz zu CClgr, der Abrieb. Besonders positiv wirkten sich Beimischungen aus M80, P290 und MCC101 aus. Es konnte gezeigt werden, dass Mitkompaktieren von Bindemitteln, im Gegensatz zum alleinigen Untermischen, Tabletten in höherer mechanischer Qualität ergibt.

## 2.3 Optimierung des Hilfsstoffanteils

### 2.3.1 Einführung

In diesem Kapitel werden die bindenden Eigenschaften verschiedener Pulvercellulosen näher untersucht. In Abschnitt 2.2.2 konnte die Pulvercellulose M80, im Gegensatz zu den anderen untersuchten Bindemitteln, besonders positiv die Eigenschaften von Tabletten aus leichtem Calciumcarbonat beeinflussen. Es wurde in einer weiteren Versuchsreihe CCl auch mit Anteilen von 5, 15, 20 und 25 % Pulvercellulose M80 verarbeitet. Nun soll herausgefunden werden, ob durch eine Steigerung oder Verminderung des Hilfsstoffanteils eine weitere Verbesserung erreicht werden kann.

Auch soll die Eignung der Pulvercellulosen M80, P290 und A300 als Hilfsstoff für das Walzenkompaktieren zusammen mit schwerem Magnesiumcarbonat MC1 näher untersucht werden. Granulate und Tabletten wurden mit den Cellulosen in Anteilen von 5 bis 25 % hergestellt. Außerdem wurden die unkompaktierten Mischungen von MC1 mit den Cellulosen charakterisiert und tablettiert, um den Effekt des Walzenkompaktierens zu studieren.

### 2.3.2 Herstellung von Granulaten und Tabletten aus CCl mit M80

#### 2.3.2.1 CCl mit Bindemittel M80 – Granulateigenschaften

Die Daten zum Walzenkompaktieren von CCl mit M80 in Anteilen von 5 bis 25 % werden im Anhang vorgestellt (s. 4.3.2.1, Abb. 4.3.2-3).

Das Mitkompaktieren von Pulvercellulose M80 hat im Vergleich zum Granulat ohne Binder, CClgr, weder ein Absenken des Feinanteils noch eine Erhöhung der mittleren Partikelgrößen bewirkt (Tab. 2.3.2-a). Der Feinanteil erreicht bei 10 %igem Bindemittelzusatz ein Minimum und steigt bis auf 13,6 % an. Die mittleren Partikeldurchmesser sind im Vergleich zu CClgr, mit 658  $\mu\text{m}$ , bei allgemein zunehmendem Binderzusatz, z. B. 196  $\mu\text{m}$  bei 25 %, gesunken. Die relativen Schütt- und Stampfdichten lassen sich durch Walzenkompaktieren im Vergleich zu CCl 1 % erhöhen, bei Zusatz von nur 5 % sogar über die Werte von CClgr. Die spezifische Oberfläche von CClgr hat sich im Gegensatz zu CCl 1 % erhöht, was seine Ursache in der fragmentierenden Bindungsausbildung des anorganischen Ausgangsmaterials hat. Ein Bindemittelzusatz lässt die spezifische Oberfläche der Granulate wieder sinken. Pulvercellulose M80 hat mit  $0,63 \pm 0,03 \text{ m}^2/\text{g}$  eine sehr geringe Oberfläche. Wird ein solches Material mit steigenden Anteilen in einer Mischung verarbeitet, sinken auch die spezifischen Oberflächen der resultierenden Granulate.

Tab. 2.3.2-a Eigenschaften von CCl 1 %, dem daraus hergestellten Granulat CClgr mit Anteilen von M80 von 5 bis 25 % (CCl\_5M80 bis CCl\_25M80); MW ± SD

Material	FA [%]	D <sub>50</sub> [µm]	ρ <sub>schütt, rel.</sub>	ρ <sub>stampf, rel.</sub>	spez. OF [m <sup>2</sup> /g]
CCl 1 %	100,0 <sup>a, b</sup>	1,81 <sup>b</sup>	0,086 ± 0,001	0,150 ± 0,000	9,6 ± 0,2
CClgr	1,8	658,3	0,185 ± 0,001	0,254 ± 0,000	10,4 ± 0,2
CCl_5M80	5,5	476,3	0,193 ± 0,000	0,263 ± 0,001	10,4 ± 0,2
CCl_10M80	2,2	464,0	0,185 ± 0,000	0,273 ± 0,001	9,8 ± 0,1
CCl_15M80	11,2	246,3	0,186 ± 0,004	0,265 ± 0,006	9,4 ± 0,1
CCl_20M80	12,7	255,9	0,187 ± 0,002	0,268 ± 0,001	9,1 ± 0,0
CCl_25M80	13,6	196,2	0,181 ± 0,001	0,266 ± 0,000	8,8 ± 0,0

a bei 88,2 µm      b Laserdiffraktometer

Durch Walzenkompaktieren kann das Fließverhalten von CClgr im Vergleich zu CCl 1 % entscheidend verbessert werden (Tab. 2.3.2-b). So fließt das Granulat mit einem M80-Gehalt bis zu 10 % sogar durch einen 15 mm-Trichter. Bei steigendem Zusatz von M80 verschlechtert sich das Fließverhalten der Granulate im Gegensatz zu CClgr.

Tab. 2.3.2-b Fließeigenschaften von CCl 1 %, dem daraus hergestellten Granulat CClgr mit Anteilen von M80 von 5 bis 25 % (CCl\_5M80 bis CCl\_25M80); MW ± SD

Material	Zeit für 100 g [s], 25 mm-Trichter	Zeit für 100 g [s], 15 mm-Trichter
CCl 1 %	5,66 ± 0,30	—
CClgr	1,41 ± 0,00	4,72 ± 0,02
CCl_5M80	2,62 ± 0,07	7,55 ± 0,24
CCl_10M80	2,04 ± 0,12	7,81 ± 0,24
CCl_15M80	4,22 ± 0,12	—
CCl_20M80	5,41 ± 0,27	—
CCl_25M80	7,52 ± 0,62	—

— Material fließt nicht

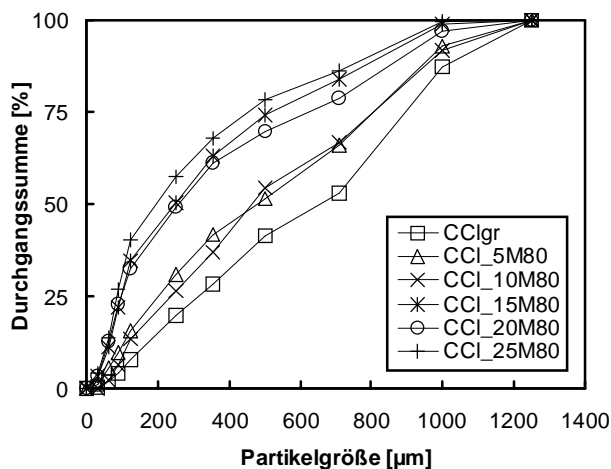


Abb. 2.3.2-1 Partikelgrößenverteilung von Granulaten mit verschiedenen Anteilen von M80, jeweils im Vergleich zu CClgr

Die Partikelgrößenverteilung der Granulate, dargestellt als Durchgangssummenkurve, (Abb. 2.3.2-1) zeigt, dass mit zunehmendem Bindemittelzusatz die Verteilung zu kleineren Partikelgrößen hin verschoben wird. Die beiden getesteten niedrigsten Bindemittelzusätze liegen deutlich näher an der Kurve von CClgr als die drei Granulate mit 15, 20 bzw. 25 % M80. Mit zunehmendem Gehalt an M80 verschlechtern sich die Granulateigenschaften, was an verringerten Partikelgrößen, zunehmendem

Feinanteil und längerer Trichterdurchflusszeit erkennbar ist. Es kann nicht mit Bestimmtheit ausgesagt werden, ob Granulate mit 5 oder aber 10 % M80 über die vorteilhaftesten Eigenschaften verfügen, weil die erhobenen Daten aus verschiedenen Versuchsreihen stammten.

### 2.3.2.2 CCl mit Bindemittel M80 – Tabletteneigenschaften

Durch Bindemittelzusatz können die Tabletteneigenschaften verbessert werden. Eine wichtige Voraussetzung dafür ist die gleichmäßige Einbindung des Additivs. Mit einem Elektronenrückstrahldetektor können chemische Elemente unter dem Elektronenmikroskop voneinander unterschieden werden. Deutlich sind die länglichen Cellulosefasern von M80 auf den Tablettenoberflächen zu erkennen (Abb. 2.3.2-2a).

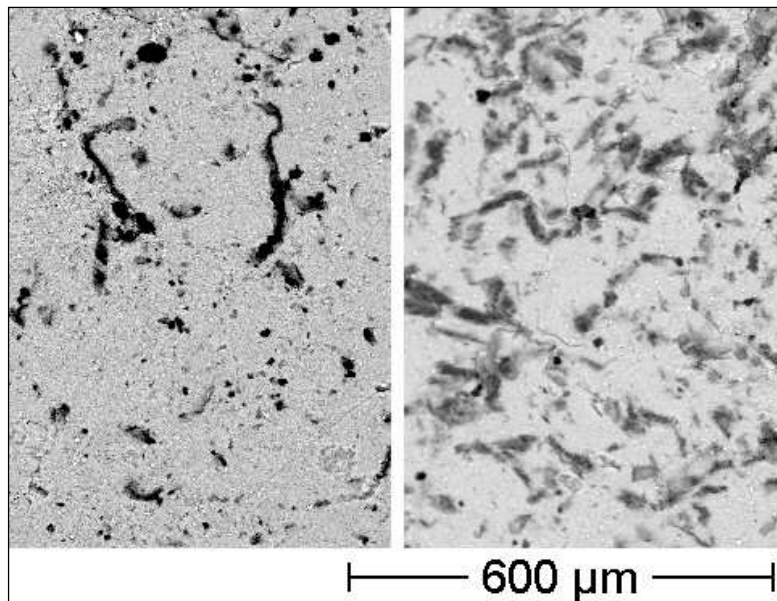


Abb. 2.3.2-2a Elektronenmikroskopische Bilder von Tablettenoberflächen aus CClgr mit M80-Zusatz (aufgenommen mit einem Elektronenrückstrahldetektor) mit 5 % (links) und 25 % M80 (rechts)

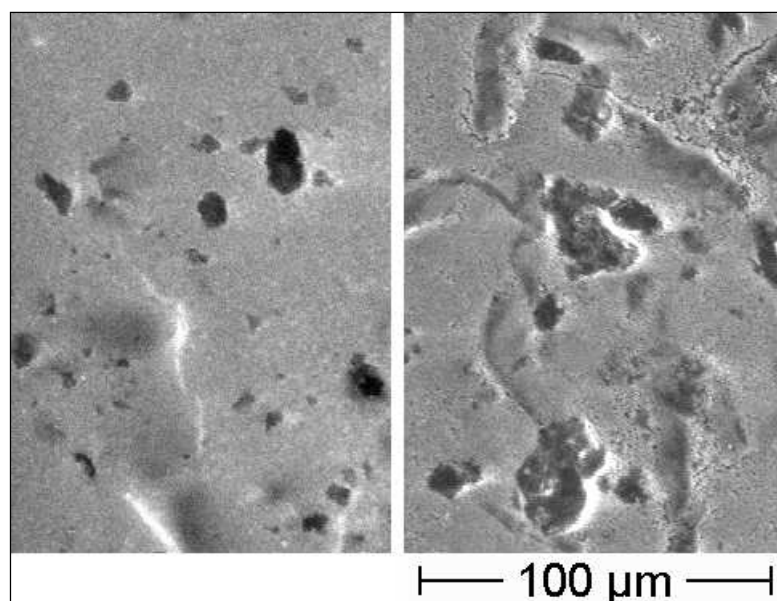


Abb. 2.3.2-2b Elektronenmikroskopische Bilder von Tablettenoberflächen aus CClgr mit M80-Zusatz (aufgenommen mit einem Gassekundärelektronendetektor) mit 5 % (links) und 25 % M80 (rechts)



Beide Bindemittelkonzentrationen sind ausgewogen über die beobachtete Fläche verteilt. Es lassen sich jedoch keine Abgrenzungen der Granulatpartikel wahrnehmen. Die Cellulosefasern scheinen vielmehr, wie bei den elektronenmikroskopischen Aufnahmen der Tablettenoberflächen mit dem Gassekundärelektronendetektor zu erkennen ist, unter einer dünnen Schicht des Calciumcarbonats zu liegen (Abb. 2.3.2-2b).

Die Granulatanalyse zeigt, bedingt durch Bindemittelzusatz, eine Erhöhung der relativen Stampfdichte (s. Tab. 2.3.2-a). Auch eine zunehmende Verdichtung durch die Tablettierung ist zu beobachten, worauf auch der mit steigendem Bindergehalt sich erhöhende Verdichtungsgrad hindeutet. Dieser wurde aus der relativen Tablettendichte und der relativen Stampfdichte berechnet (Tab. 2.3.2-c).

Tab. 2.3.2-c Verdichtungsgrad CCl 1 %, dem daraus hergestellten Granulat CClgr mit Anteilen von M80 von 5 bis 25 % (CCI\_5M80 bis CCI\_25M80) bei drei Tablettierdrücken

Material	105 MPa	158 MPa	210 MPa
CCI 1 %	3,21	3,40	3,57
CCIgr	1,93	2,03	2,12
CCI_5M80	1,94	2,04	2,11
CCI_10M80	1,94	2,04	2,12
CCI_15M80	2,07	2,18	2,26
CCI_20M80	2,11	2,23	2,31
CCI_25M80	2,19	2,30	2,39

Mit zunehmendem Bindemittelzusatz und Tablettierdruck steigt die Druckfestigkeit der Tabletten (Abb. 2.3.2-3a). Der Wert für das unkomprimierte CCl 1 % wird bei einem Tablettierdruck von 158 MPa bei Bindemittelzusätzen ab 10 % überschritten, bei 210 MPa und 105 MPa jedoch nicht. Schon ein 5 %iger Zusatz von M80 verbessert die Tabletteneigenschaften gegenüber CClgr ohne Bindemittel bei allen drei Tablettierdrücken. Mit steigender relativer Tablettendichte nimmt auch die Druckfestigkeit der Tabletten zu (Abb. 2.3.2-3b).

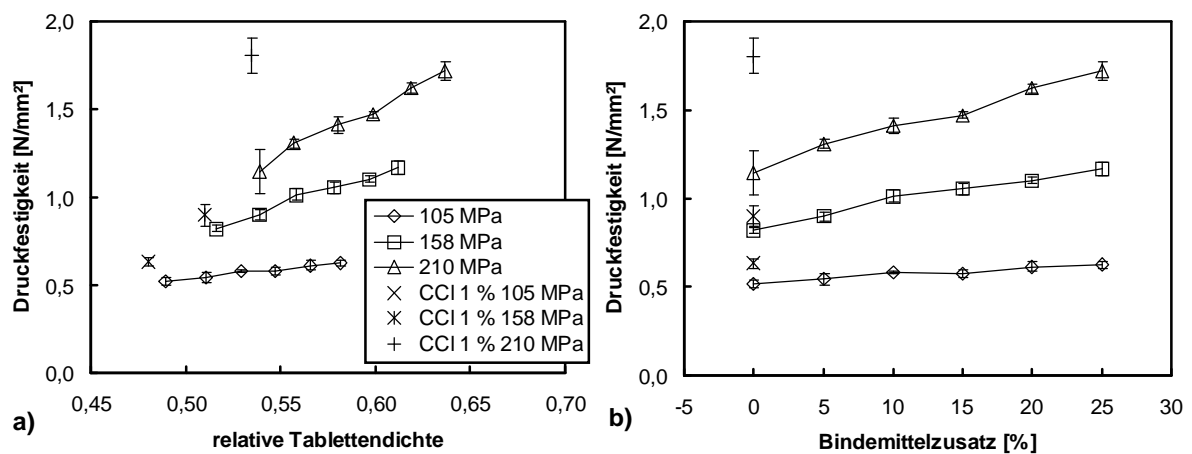


Abb. 2.3.2-3 Druckfestigkeit (MW  $\pm$  SD) von Tabletten, hergestellt aus CCl 1 % und CClgr mit dem Bindemittel M80 in Anteilen von 5 bis 25 %; 105, 158 und 210 MPa Tablettierdruck; dargestellt in Abhängigkeit von: a) Bindemittelzusatz und b) von der relativen Tablettendichte

Bei allen drei Tablettierdrücken bewirken steigende Bindemittelzusätze eine Erhöhung der relativen Tablettendichte. Tabletten aus dem unkompaktierten Ausgangsmaterial CCI 1 % verfügen, verbunden mit erhöhter Druckfestigkeit, über eine geringfügig niedrigere relative Tablettendichte als die Granulate.

Tabletten von entsprechender Härte müssen nicht zwangsläufig auch über einen niedrigen Abrieb verfügen. Tabletten aus CCI 1 % und CClgr weisen bei 105, 158 und 210 MPa sehr hohe Werte für den Abrieb auf: CCI 1 % 8,9; 10,9; 18,7 %; CClgr 10,3; 25,4; 17,8 %. Der Abrieb, kleiner 12 %, der Tabletten ist in Abb. 2.3.2-4 dargestellt. Mit zunehmendem Tablettierdruck sinkt der Abrieb bei Tabletten mit Bindemittelzusatz (Abb. 2.3.2-4a). Durch den Zusatz von M80 können die Werte auf unter 4 % reduziert werden. Bei 210 MPa Tablettierdruck und 15, 20 und 25 % M80 wird die Anforderung des Ph. Eur. von unter 1 % erreicht.

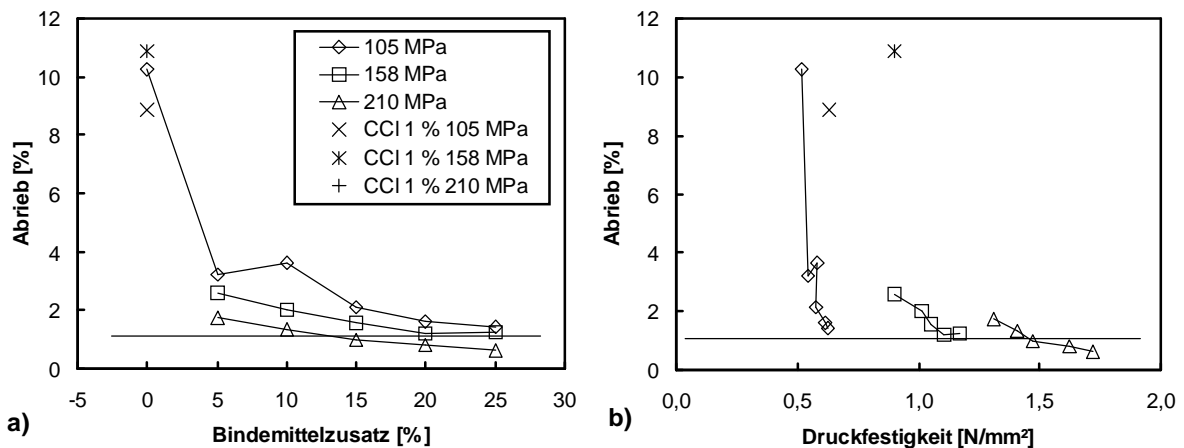


Abb. 2.3.2-4 Abrieb von Tabletten, hergestellt aus CCI 1 % und CClgr mit dem Bindemittel M80 in Anteilen von 5 bis 25 %; 105, 158 und 210 MPa Tablettierdruck; dargestellt in Abhängigkeit vom: a) Bindemittelzusatz und b) von der Druckfestigkeit der Tabletten

Diese Beimischung ermöglicht nicht nur die Herstellung ausreichend harter, sondern auch mechanisch belastbarer Tabletten. In Abbildung 2.3.2-4b ist der Zusammenhang zwischen Druckfestigkeit der Tabletten und ihrem Abrieb wiedergegeben. Nur bei entsprechendem Bindemittelzusatz lassen sich die mechanischen Tabletteneigenschaften bei ausreichendem Tablettierdruck verbessern. Die Erhöhung der relativen Dichte (Abb. 2.3.2-3) mit zunehmendem Bindemittelzusatz ist bei walzenkompaktiertem CCI verbunden mit einer Erhöhung der Druckfestigkeit und einer Verminderung des Abriebs. Es kann vermutet werden, dass die länglichen, faserförmigen Cellulosepartikel eine höhere Packungsdichte in den Granulaten und Tabletten bewirken.

Das Verformungsverhalten verschiedener mikrokristalliner Cellulosen und Pulvercellulosen wurde mit Hilfe des Heckel-Plots von Podczek (1993) analysiert. Als vorherrschendes Deformationsverhalten wurde für Pulvercellulose, nach York (1992), die Fragmentierung benannt, weil die vom Heckel-Plot abgeleiteten Fließspannungen über einem Wert von 80 MPa lagen. Podczek (1993) ermittelte Fließspannungswerte für Pulvercellulosen von etwa 90 bis 120 MPa, bestimmt bei einem Tablettierdruck von etwa 105 MPa. Auch CCI verhält sich nach

York (1992) fragmentierend (Abb. 2.3.2-5). Beide Materialien bewegen sich jedoch hinsichtlich ihrer Fließspannungswerte in weit voneinander entfernten Bereichen. Bei Tabletten aus

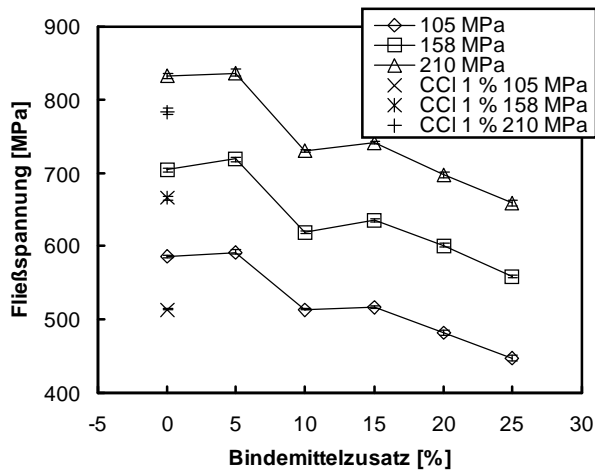


Abb. 2.3.2-5 Fließspannung (MW  $\pm$  SD) von Tabletten, hergestellt aus CCI 1 % und CCIgr mit dem Bindemittel M80 in Anteilen von 5 bis 25 %; 105, 158 und 210 MPa Tablettierdruck

Mischungen beider Substanzen kann bei steigenden Anteilen Pulvercellulose mit sinkenden Fließspannungswerten gerechnet werden. Tabletten aus CCIgr verfügen ohne Bindemittel über eine höhere Fließspannung als Tabletten aus dem Ausgangsmaterial. Diese Zunahme, bedingt durch Walzenkompaktieren, wurde bei allen Calcium- und Magnesiumcarbonaten ohne Bindemittelzusatz festgestellt. Mit zunehmendem Tablettierdruck, bedingt durch die höhere mechanische Belastung, steigt die Fließspannung. Der Zusatz von M80 senkt im Allgemeinen die Fließspannung der Tabletten. Die Ausnahme bildet 5 % im Vergleich zu CCIgr. Vom 10 zum 15 %igen Zusatz ist ein geringer Anstieg zu beobachten. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass die erhobenen Daten für Granulate und Tabletten mit 10 % M80 aus einer anderen Versuchsreihe stammen.

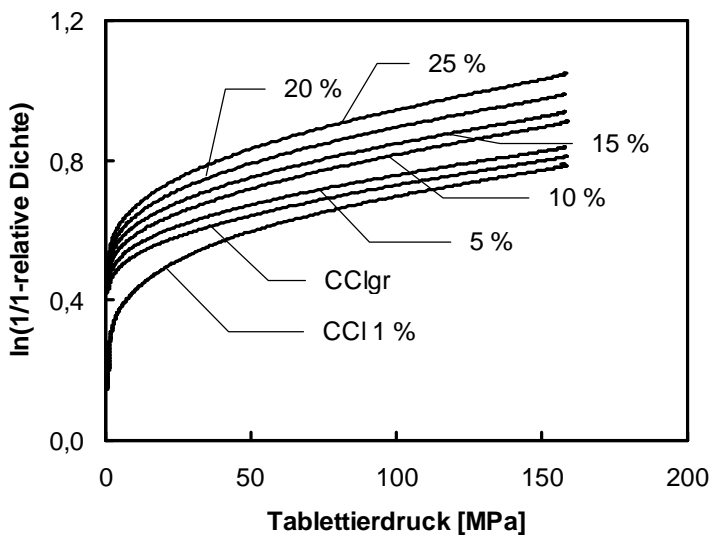


Abb. 2.3.2-6 Heckel-Plot (aufsteigender Ast) von Tabletten, hergestellt aus CCI 1 % und CCIgr mit dem Bindemittel M80 in Anteilen von 5 bis 25 %, tablettiert bei 158 MPa

ihrer Verteilung, während durch Berechnung der relativen Dichte aus scheinbarer Dichte und Partikeldichte jeder Tablette nur ein Zahlenwert zugeordnet werden kann.

Eine Betrachtung der Heckel-Plots verdeutlicht die zunehmende Verdichtung der Tabletten mit steigendem Bindemittelgehalt (Abb. 2.3.2-6). Den flachesten Verlauf weist die Kurve von Tabletten aus CCI 1 % auf, gefolgt von CCIgr. Mit zunehmendem Bindemittelgehalt verfügen die Kurven über einen stärkeren Anstieg, resultierend in abnehmenden Fließspannungswerten.

Die Quecksilberporosimetrie liefert Informationen über die Poren innerhalb von Tabletten in

Einen Überblick der Porengrößenverteilung von Tabletten aus CCl 1 % und CClgr mit und ohne Bindemittelzusatz des Porenvolumens als prozentualen Anteil der Porenfraktionen gibt Abb. 2.3.2-7a. Es wird deutlich, dass die Verteilungen der unterschiedlichen Materialien sehr eng beieinander zu finden sind und bei etwa 0,18  $\mu\text{m}$  alle über einen charakteristischen Peak verfügen. In Abb. 2.3.2-7b ist dieser Bereich vergrößert dargestellt. Jetzt ist die deutliche Abstufung der Datensätze untereinander im Porenvolumenbereich zwischen 55 und 70 % sichtbar.

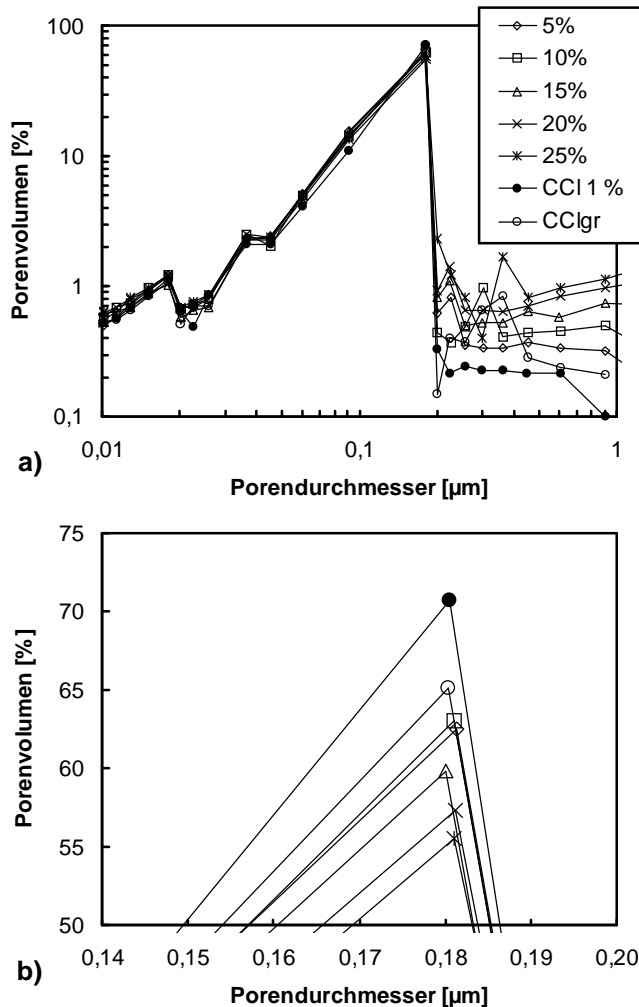


Abb. 2.3.2-7 Porenvolumen als prozentualer Anteil der Porenfraktionen, ermittelt durch Quecksilberporosimetrie von Tabletten, hergestellt aus CCl 1 % und CClgr mit dem Bindemittel M80 in Anteilen von 5 bis 25 % bei 105 MPa; Porendurchmesser: a) in logarithmischer Einteilung und b) in linearer Einteilung des Ausschnitts 0,14 bis 0,20  $\mu\text{m}$

Abbildung 2.3.2-7 zeigt die Porengrößenverteilung von Tabletten aus CCl 1 % und CClgr mit und ohne Bindemittelzusatz des Porenvolumens als prozentualen Anteil der Porenfraktionen. Es wird deutlich, dass die Verteilungen der unterschiedlichen Materialien sehr eng beieinander zu finden sind und bei etwa 0,18  $\mu\text{m}$  alle über einen charakteristischen Peak verfügen. In Abb. 2.3.2-7b ist dieser Bereich vergrößert dargestellt. Jetzt ist die deutliche Abstufung der Datensätze untereinander im Porenvolumenbereich zwischen 55 und 70 % sichtbar.

CCI 1 % mit dem höchsten Wert bei etwa 70 % verfügt über die meisten Poren dieses Bereichs. Durch Walzenkompaktieren wird das Porenvolumen bei CClgr verringert. Mit steigendem Bindemittelzusatz von M80 sinkt es weiter. Der Anstieg der relativen Tablettdichte hat hier seine Ursache.

Eine schmale Form der Porengrößenverteilung für Tabletten aus Calciumcarbonat wurde von Mattson und Nyström (2000) gefunden. Die hohe Porosität der Tabletten aus dem fragmentierenden Material, bedingt durch eine Vielzahl sehr kleiner Poren, ist in der großen Anzahl während der Verdichtung entstandenen Kontaktpunkten begründet. Die schmale Form der Porengrößenverteilungen von Tabletten aus CCl bestätigt somit den fragmentierenden Verformungsmechanismus beim Walzenkompaktieren und Tabletlieren.

Tabletten aus CCl 1 % und CClgr zerfallen innerhalb von weniger als 50 s (Abb. 2.3.2-8) bei allen drei Tablettdrücken. Durch Zusatz von Pulvercellulose M80 steigt die Zerfallszeit mit zunehmendem Tablettdruck an und erreicht Werte von etwa 150 s. Eine Ursache dafür könnte die zunehmende Verdichtung der Tabletten mit dem Bindemittel sein, erkennbar an höheren relativen Dichten. Es wird darauf hingewiesen, dass die erhobenen Daten für Tabletten mit 10 % M80 aus einer anderen Versuchsreihe stammen.

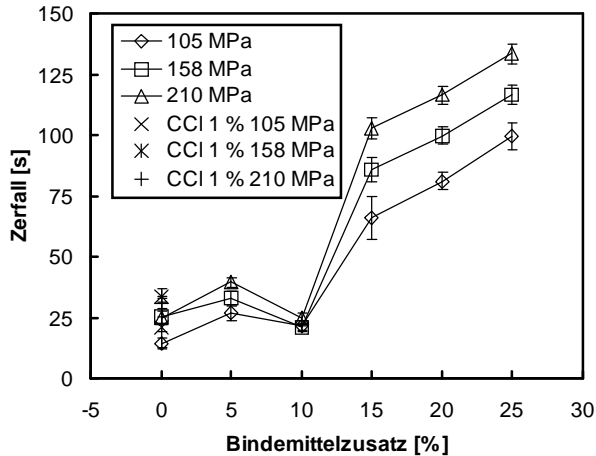


Abb. 2.3.2-8 Zerfall (MW  $\pm$  SD) von Tabletten, hergestellt aus CCI 1 % und CCIgr mit dem Bindemittel M80 in Anteilen von 5 bis 25 %, tablettiert bei 105, 158 und 210 MPa

### 2.3.2.3 Zusammenfassung

Der Zusatz von M80 bewirkt eine Erhöhung der relativen Dichte der Tabletten. Dieser Sachverhalt konnte anhand der Porengrößenverteilung, ermittelt durch Quecksilberporosimetrie, und des Heckel-Plots nachgewiesen werden. Ein Anstieg der Druckfestigkeit und eine Verminderung des Abriebs bei 15, 20 und 25 %igem Zusatz und 210 MPa Tablettierdruck auf unter 1 % verdeutlichen die positiven Eigenschaften des Bindemittels. Tabletten aus leichtem Calciumcarbonat und Pulvercellulose zerfallen innerhalb von bis zu 150 s.

Eine schematische Übersicht der Eigenschaften von Granulaten und Tabletten, hergestellt aus CCI mit Pulvercellulose M80, befindet sich im Anhang, s. 4.3.4, Tab. 4.3.4-b.

## 2.3.3 Herstellung von Granulaten und Tabletten aus MC1 mit M80, P290, A300

### 2.3.3.1 MC1 mit Bindemittel M80, P290, A300 – Granulateigenschaften

Die Daten zum Walzenkompaktieren von MC1 mit den Pulvercellulosen M80, P290 und A300, jeweils in Anteilen von 5 bis 25 %, bei 1,5 mm Spaltweite und 3 kN/cm spezifischer Kompaktierkraft werden im Anhang vorgestellt (s. 4.3.2.1, Abb. 4.3.2-4–6).

Die Analyse der Granulate offenbart die unterschiedlichen Eigenschaften der verarbeiteten Bindemittel. Die relative Schüttdichte (Abb. 2.3.3-1a) der Mischungen lässt sich mit steigendem Zusatz von A300 erhöhen, die P290-Zusätze zeigen keine Veränderungen, und bei Zugabe von M80 sinken die relativen Schüttdichten der Mischungen. MC1gr verfügt über die größte relative Schüttdichte. Bei Zugabe von 5 % A300 wird die niedrigste relative Schüttdichte aller Granulate erzielt, mit zunehmendem Gehalt an A300 steigt sie wie auch schon bei den Mischungen wieder an. Das Mitkompaktieren von P290 erzielt wie bei den Mischungen,

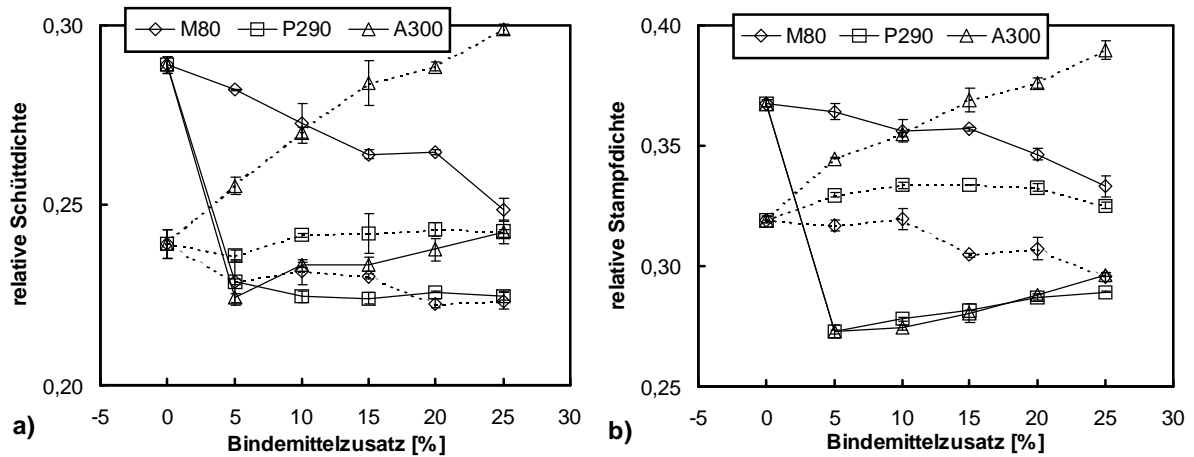
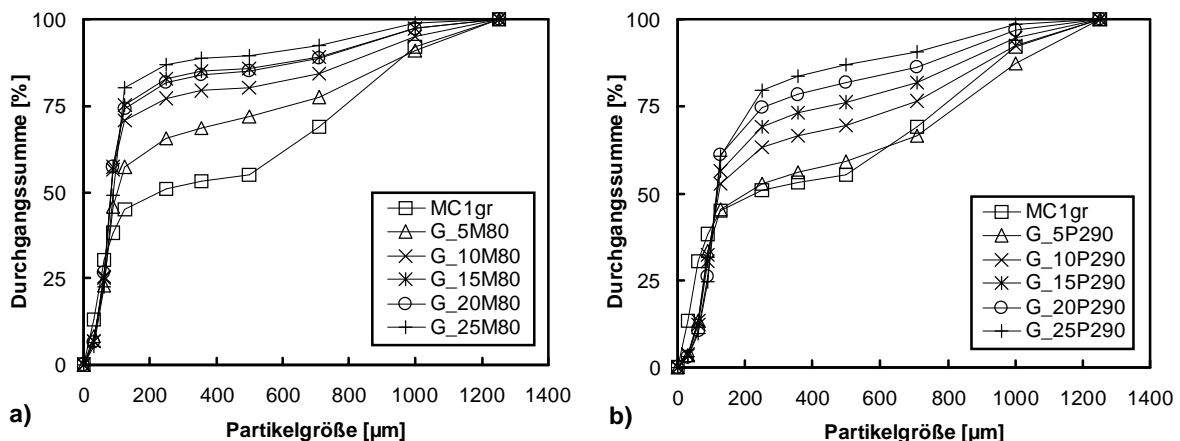


Abb. 2.3.3-1 a) Relative Schüttdichte und b) relative Stampfdichte der Granulate (durchgezogene Linien) und Mischungen (unterbrochene Linien) mit verschiedenen Anteilen von M80, P290 und A300; jeweils  $MW \pm SD$

unabhängig vom Gehalt an Pulvercellulose, fast gleichbleibende relative Dichten. Mitkompaktiertes M80 bewirkt mit steigendem Anteil eine Verminderung der relativen Schüttdichten. Diese Pulvercellulose ergibt Granulate mit den höchsten relativen Schüttdichten, gefolgt von A300 und P290. Die relative Stampfdichte der Mischungen (Abb. 2.3.3-1b) verhält sich vergleichbar wie die relative Schüttdichte dieser Materialien. Mit steigenden Zusätzen von A300 erfolgt eine Zunahme, während die Zugabe von P290 keinen Effekt zeigt und mit steigendem Gehalt an M80 die relative Stampfdichte sinkt. Während bei der relativen Schüttdichte der Granulate noch zwischen dem Verhalten von P290 und A300 differenziert werden konnte, ist dies bei der relativen Stampfdichte nicht mehr möglich. Bei einer Zugabe von 5 % fällt sie von 0,368 auf 0,273 und steigt dann mit zunehmendem Gehalt an Binder wieder an. Wie bei den relativen Schüttdichten hat auch das Mitkompaktieren von M80 die höchsten relativen Stampfdichten zur Folge, welche sich mit zunehmendem Bindergehalt vermindern.

Granulate mit verschiedenen Anteilen an Pulvercellulosen verfügen über niedrigere Feinanteile als MC1gr (Abb. 2.3.3-2) und bis auf wenige Ausnahmen auch über niedrigere mittlere Partikelgrößen (Tab. 2.3.3-a). Besonders ist an dieser Stelle auf A300 in Zusätzen von 5, 10 und 15 % (Abb. 2.3.3-1c) hinzuweisen. Die Cellulosen unterscheiden sich untereinander in



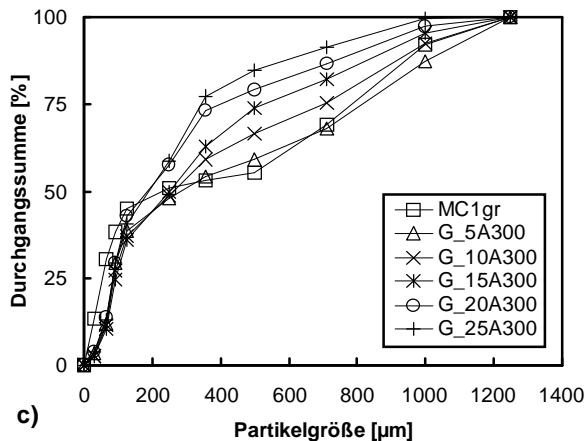


Abb. 2.3.3-2 Partikelgrößenverteilung von Granulaten mit verschiedenen Anteilen von a) M80, b) P290 und c) A300, jeweils im Vergleich zu MC1gr

erster Linie durch ihre Partikelgrößen und Partikelformen. M80 hat die kleinsten, P290 etwas größere faserförmige Partikel, während A300 aus großen runden Agglomeraten aufgebaut ist. Diese Reihung hinsichtlich der Partikelgrößen spiegeln auch die Siebanalysen der Granulate aus MC1 mit unterschiedlichen Anteilen der Cellulosen wider. Granulate mit Anteilen an M80 haben kleinere Partikel als Granulate mit Anteilen von P290 und A300. Die niedrigsten Bindemittelmengen von 5 % erzielen den größten Effekt auf die mittleren Partikelgrößen.

kelgrößen.

Die spezifischen Oberflächen der Granulate (Tab. 2.3.3-a) sinken bei allen drei zugesetzten Substanzen mit zunehmendem Binderanteil. A300 mit den größten Partikeln verfügt mit  $0,30 \pm 0,03 \text{ m}^2/\text{g}$  über die geringste spezifische Oberfläche. P290 und M80 mit vergleichsweise kleineren Partikeldurchmessern haben auch größere Oberflächen mit  $0,58 \pm 0,02$  bzw.  $0,63 \pm 0,03 \text{ m}^2/\text{g}$ . Durch Beimengung von Substanzen mit sehr niedrigen spezifischen Oberflächen sinkt mit deren steigendem Anteil auch die Gesamtoberfläche des Granulats. Auf die Bestimmung der spezifischen Oberfläche der Mischungen wurde verzichtet, weil nicht sichergestellt werden konnte, dass eine Stichprobe das untergemischte Bindemittel sowohl in ausreichender Menge als auch in gleichmäßiger Verteilung enthält. Die mittels Halogenwaage bestimmte Feuchte der Materialien ist sehr gering. Zwischen MC1 und MC1gr sowie den Mischungen und Granulaten gleichen Bindemittels ist fast kein Unterschied zu bemerken. Mit zunehmendem Cellulosegehalt wird von den Granulaten und Mischungen mehr Wasser abgegeben. Es kann ein Zusammenhang zwischen Partikelgröße und spezifischer Oberfläche der Cellulose und dem Masseverlust vermutet werden. Je kleiner die Partikel, je größer deren spezifische Oberfläche und je höher ist der Masseverlust.

Tab. 2.3.3-a Eigenschaften von MC1, dem daraus hergestellten Granulat MC1gr mit Anteilen von M80, P290 und A300 von 5 bis 25 % (z. B. G\_5M80) und deren unkompaktierten Mischungen (z. B. M\_5M80); MW  $\pm$  SD

Material	FA [%]	D <sub>50</sub> [ $\mu$ m]	spez. OF [m <sup>2</sup> /g]	Masseverlust [%] (Halogenwaage)
MC1	99,2 <sup>a, b</sup>	21,5 <sup>b</sup>	11,9 $\pm$ 0,2	1,18
M_5M80	44,8	66,1	—	1,82
M_10M80	40,7	68,2	—	2,22
M_15M80	37,1	69,7	—	2,35
M_20M80	32,5	71,6	—	2,54
M_25M80	30,3	72,7	—	2,81
M_5P290	48,4	64,1	—	1,36
M_10P290	33,0	72,1	—	1,61
M_15P290	31,4	72,7	—	1,70
M_20P290	30,8	73,3	—	1,85
M_25P290	31,3	73,7	—	2,05
M_5A300	43,8	67,8	—	1,25
M_10A300	40,7	70,2	—	1,39
M_15A300	39,7	71,8	—	1,75
M_20A300	36,5	75,3	—	1,88
M_25A300	33,7	78,7	—	2,12
MC1gr	30,4	227,3	12,8 $\pm$ 0,5	1,20
G_5M80	22,7	103,5	12,2 $\pm$ 0,0	1,80
G_10M80	25,6	84,3	11,5 $\pm$ 0,0	2,10
G_15M80	25,0	83,9	11,1 $\pm$ 0,1	2,33
G_20M80	26,8	83,6	10,7 $\pm$ 0,0	2,47
G_25M80	22,7	91,2	9,8 $\pm$ 0,0	2,77
G_5P290	13,5	202,4	15,2 $\pm$ 0,1	1,37
G_10P290	13,3	120,1	14,3 $\pm$ 0,1	1,50
G_15P290	12,4	116,1	13,9 $\pm$ 0,1	1,73
G_20P290	10,6	114,0	12,9 $\pm$ 0,1	1,87
G_25P290	9,8	114,6	12,4 $\pm$ 0,1	2,03
G_5A300	12,1	282,6	15,1 $\pm$ 0,1	1,23
G_10A300	11,6	263,9	14,6 $\pm$ 0,1	1,43
G_15A300	10,5	250,8	13,7 $\pm$ 0,1	1,73
G_20A300	13,7	186,1	13,0 $\pm$ 0,0	1,93
G_25A300	13,2	190,1	12,3 $\pm$ 0,0	2,10

a bei 89,83  $\mu$ m

b Laserdiffraktometer

— nicht ermittelt

Der mittlere Partikeldurchmesser der Granulate (Abb. 2.3.3-3) lässt sich nur durch Zugabe von A300 erhöhen. Das Mitkompaktieren von nur 5 % A300 erhöht den mittleren Partikeldurchmesser von MC1gr von 227  $\mu$ m auf 283  $\mu$ m. Bei weiterer Zugabe von A300 fallen die mittleren Partikeldurchmesser im Vergleich zu 5 % A300, liegen aber bei 10 und 15 % immer noch über dem Wert von MC1gr. Beim Mitkompaktieren von 5 % P290 vermindert er sich



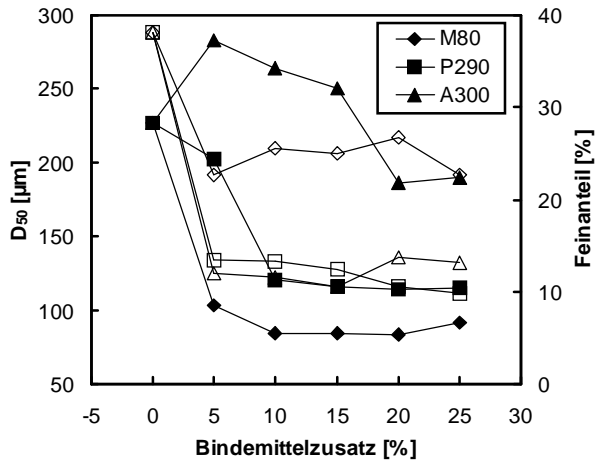


Abb. 2.3.3-3 Mittlerer Partikeldurchmesser  $D_{50}$  (linke Achse, geschlossene Symbole) und Feinanteil (rechte Achse, offene Symbole) der Granulate mit verschiedenen Anteilen von M80, P290 und A300

gegenüber dem Wert von MC1gr auf etwa 200 µm, fällt aber bei weiterer Erhöhung der Konzentration auf Werte von etwa 120 µm. M80 lässt bei 5 %igem Anteil den mittleren Partikeldurchmesser auf etwa 100 µm und darunter sinken.

Das Mitkompaktieren von Bindemitteln lässt den Feinanteil der Granulate im Vergleich zu MC1gr von 38 % auf Werte je nach Bindemittel zwischen 10 und 14 % bei P290 und A300 sinken. Durch Zusatz von M80 lassen sich Werte zwischen 23 und 27 % erzielen.

Die größte Wirkung hat das Mitkompaktieren eines Bindemittels an sich. Eine Konzentrationserhöhung zieht keine deutliche Verminderung des Feinanteils nach sich.

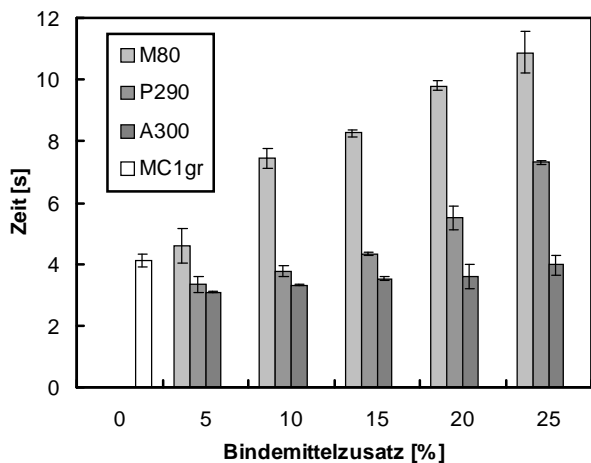


Abb. 2.3.3-4 Fließzeit für 100 g Granulat ( $MW \pm SD$ ) (25 mm-Trichter) von MC1gr und der Granulate mit verschiedenen Anteilen von M80, P290 und A300

Die höchsten Fließzeiten weisen die Granulate mit dem größten Feinanteil und dem geringsten mittleren Partikeldurchmesser, hergestellt durch Mitkompaktieren von M80, auf (25 mm-Trichter: Abb. 2.3.3-4, weitere Daten im Anhang s. 4.3.2.2). Je höher dessen Anteil, desto länger auch die Fließzeit, die bei allen Granulaten mit M80-Zusatz höher als bei MC1gr lag. Geringere Fließzeiten werden beim Mitkompaktieren von P290 erzielt. Mit zunehmendem Bindemittelanteil steigen, wie bei M80

und A300, auch bei P290 die Fließzeiten. Gegenüber von P290 bietet das Mitkompaktieren von A300 hinsichtlich der Fließzeit noch weitere Vorteile. Die Fließzeit der Granulate mit allen untersuchten Gehalten an A300 liegt unter der von MC1gr. Schon mit Zusatz von 5 % A300 lassen sich Granulate durch Walzenkompaktieren herstellen, die in Partikelgröße, Feinanteil und Fließverhalten die Vorgaben von MC1gr positiv übertreffen. Die Fließzeiten der Mischungen werden im Anhang (s. 4.3.2.2) vorgestellt.

### 2.3.3.2 MC1 mit Bindemittel M80, P290, A300 – Tabletteneigenschaften

Die Aufnahme elektronenmikroskopischer Bilder ist nach Duberg und Nyström (1982) eine wichtige Methode für das Verständnis des Feinaufbaus von Tabletten, obwohl sie nur eine qualitative Beschreibung erlaubt.

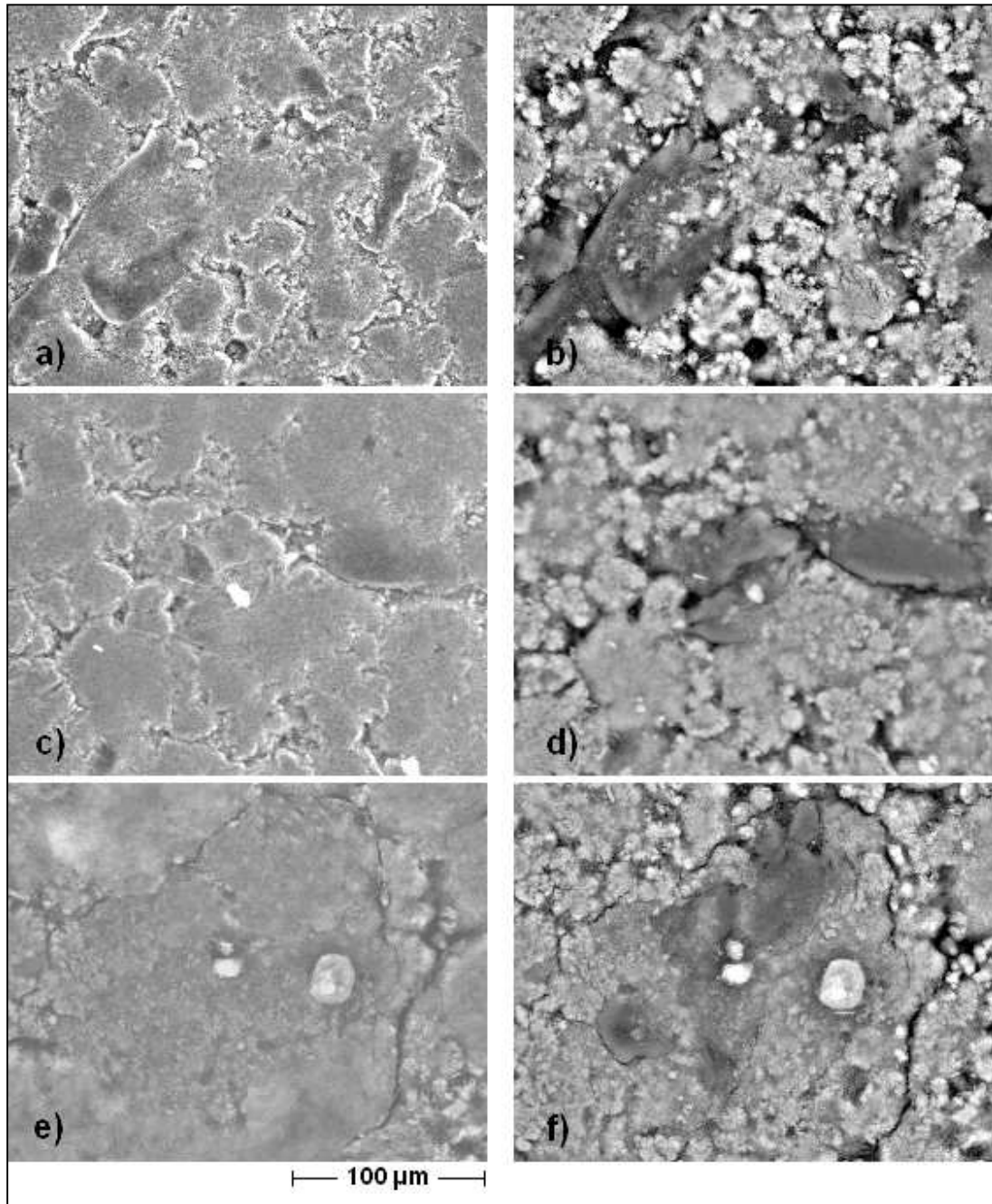


Abb. 2.3.3-5a Elektronenmikroskopische Bilder von Tablettenoberflächen aus MC1 mit 5 %igem Zusatz von: (a, b) M80, (c, d) P290, (e, f) A300; aufgenommen mit einem Gassekundärelektronendetektor (links) und einem Elektronenrückstrahldetektor (rechts)

Die Oberflächen von Tabletten, hergestellt bei einem Tablettierdruck von 105 MPa, aufgenommen mit einem Elektronenrückstrahldetektor, zeigen deutlich die in die Oberflächen eingebundenen Pulvercellulosen, sowohl bei Tabletten aus MC1 (Abb. 2.3.3-5a) als auch aus MC1gr (Abb. 2.3.3-5b).

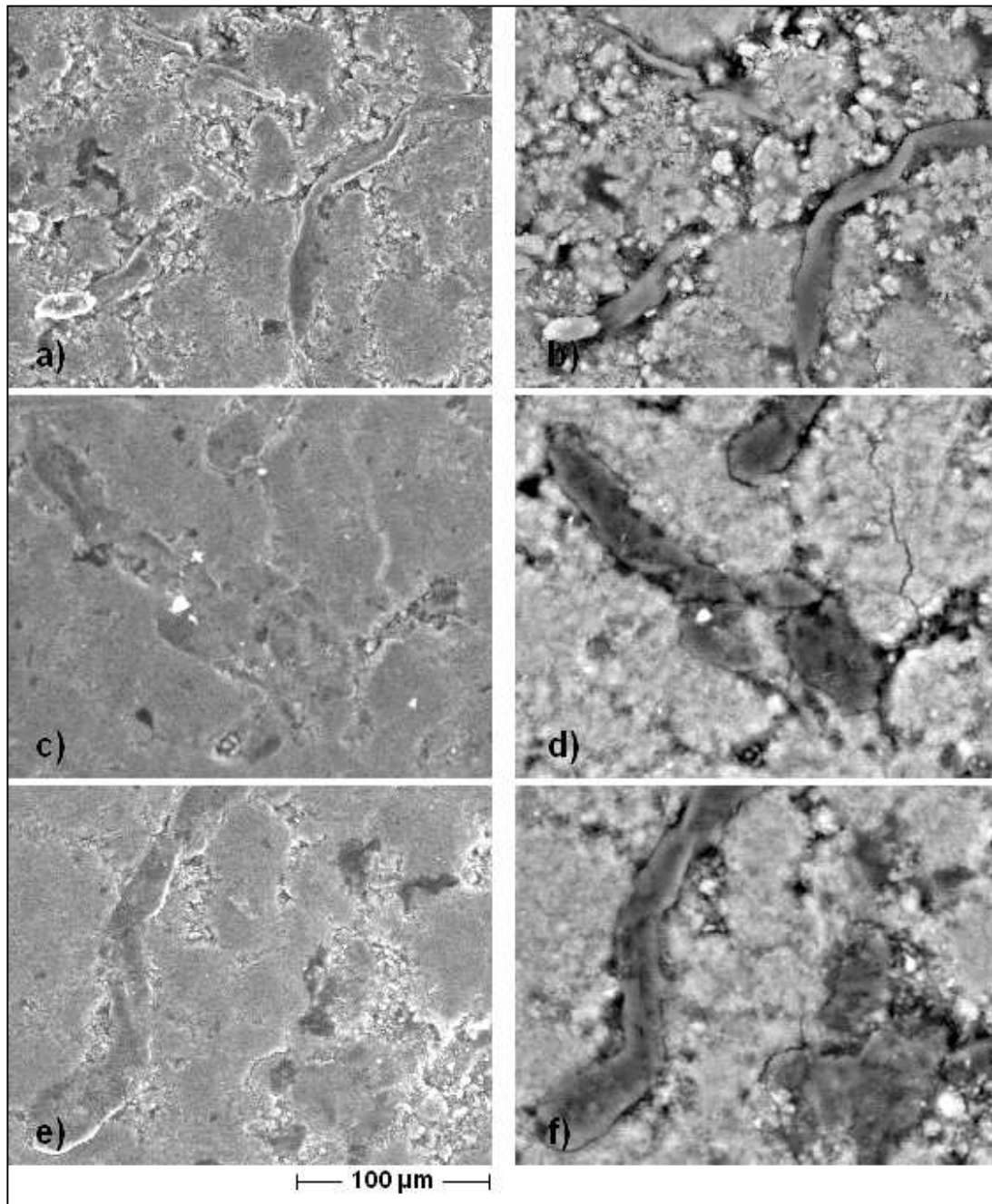


Abb. 2.3.3-5b Elektronenmikroskopische Bilder von Tablettenoberflächen aus MC1gr mit 5 %igem Zusatz von: (a, b) M80, (c, d) P290, (e, f) A300; aufgenommen mit einem Gassekundärelektronendetektor (links) und einem Elektronenrückstrahldetektor (rechts)

Es sind jeweils die Partikelformen der Pulvercellulosen, faserförmig bei M80 und P290 sowie Agglomerate bildend bei A300, zu erkennen. Die Tablettenoberflächen von MC1gr erscheinen im Gegensatz zu MC1 mit dem Gassekundärelektronendetektor kompakter und

ebenmäßiger. Die Aufnahmen mit dem Elektronenrückstrahldetektor zeigen die Tablettenoberfläche noch besser strukturiert. Bei dieser Aufnahmetechnik lassen sich bei MC1 mehr kleine Ausgangspartikel entdecken als auf den Oberflächen von MC1gr. Die lediglich untergemischten bzw. mitkompaktierten Pulvercellulosen sind jeweils gleichmäßig in den Tablettenoberflächen enthalten (Abb. 2.3.3-5c). Die Aufnahmen erlauben, auf eine unterschiedliche Porenstruktur zwischen Tabletten aus MC1 bzw. MC1gr mit verschiedenen Bindemitteln zu schließen. Es werden Unterschiede in Eigenschaften wie relative Tablettendichte, Fließspannung, Druckfestigkeit, Abrieb und Zerfall erwartet.

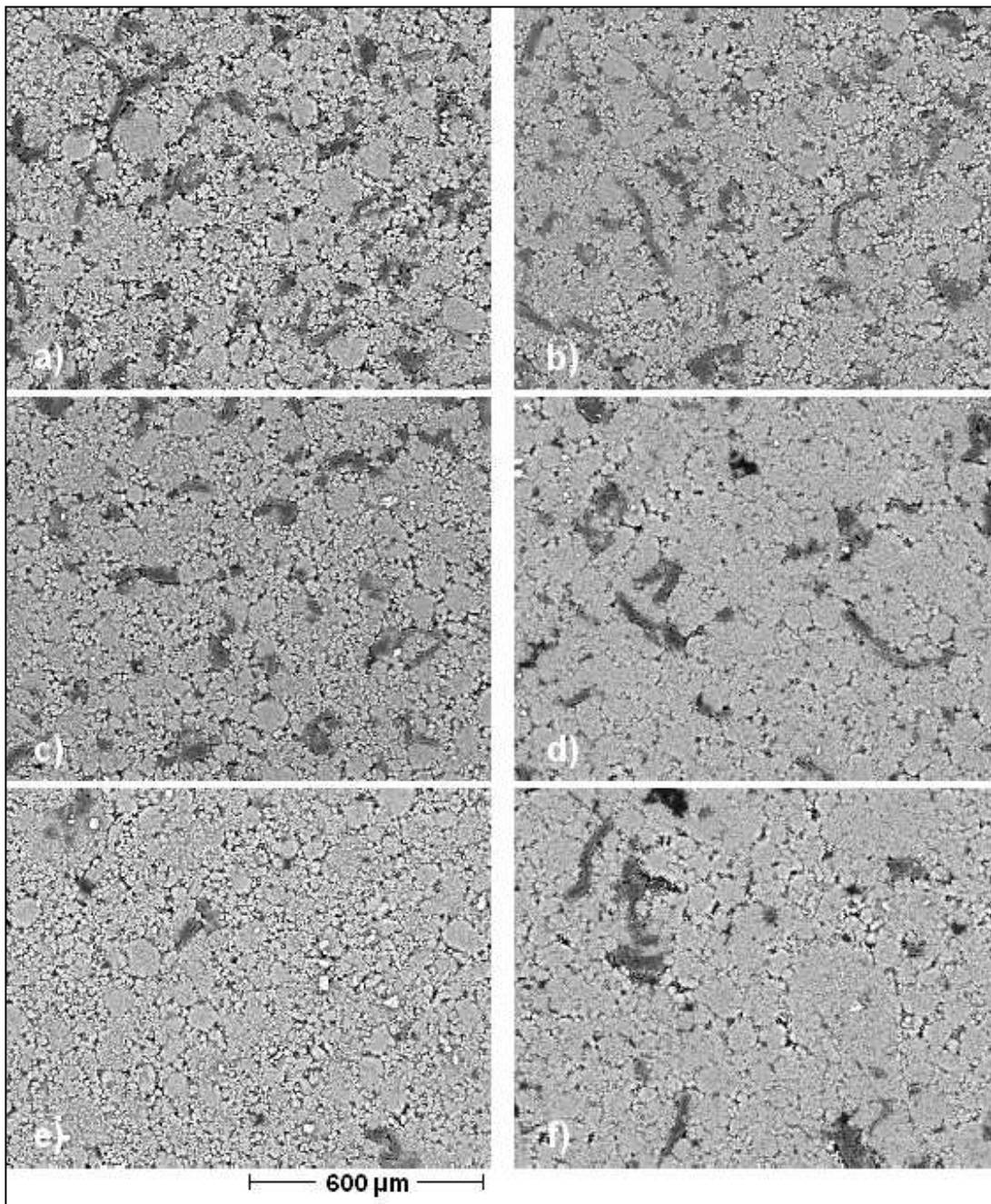


Abb. 2.3.3-5c Elektronenmikroskopische Bilder von Tablettenoberflächen, aufgenommen mit einem Elektronenrückstrahldetektor aus MC1 (links) und MC1gr (rechts) mit 5 %igem Zusatz von: (a, b) M80, (c, d) P290, (e, f) A300

Die Tabletten wurden bei Tablettierdrücken von 105, 158 und 210 MPa hergestellt. Zur besseren Übersicht werden die Daten des mittleren Pressdrucks von 158 MPa vorgestellt. Die

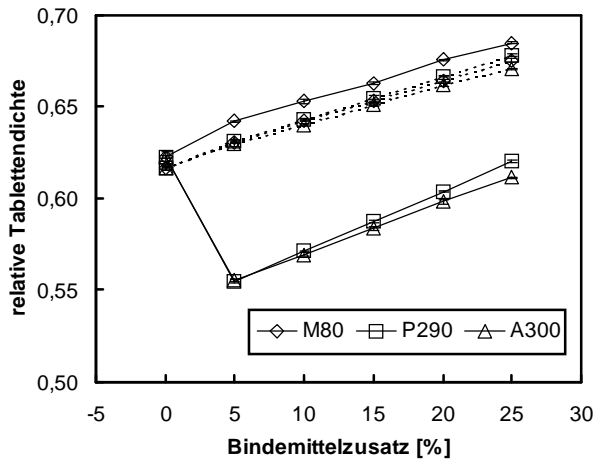


Abb. 2.3.3-6 Relative Dichte (MW  $\pm$  SD) von Tabletten, 158 MPa Tablettierdruck, aus MC1 (unterbrochene Linien) sowie MC1gr (durchgezogene Linien) mit jeweils verschiedenen Anteilen von M80, P290 und A300

relativen Tablettendichten werden in Abb. 2.3.3-6 wiedergegeben. Die relativen Dichten von MC1gr und MC1, tablettiert bei 158 MPa, unterscheiden sich nur geringfügig. Das Untermischen von Pulvercellulosen erhöht die relativen Tablettendichten mit zunehmendem Anteil. Das Mitkompaktieren von Pulvercellulose hat unterschiedliche Auswirkungen auf die relativen Tablettendichten. Mit steigendem Anteil an M80 nehmen die Dichten zu und liegen über den Werten der Tabletten der Mischungen. Das Mitkompaktieren von P290

und A300 dagegen lässt die relativen Tablettendichten bei 5 %igem Zusatz auf den niedrigsten Wert sinken, mit steigendem Binderanteil nehmen die relativen Dichten wiederum zu, bei P290 geringfügig mehr als bei A300.

Die Heckel-Plots verdeutlichen die unterschiedliche Wirkungsweise der Pulvercellulose bei der Tablettierung (Abb. 2.3.3-7-9). Die Graphen bei Zugabe von M80 (Abb. 2.3.3-7a, b) lie-

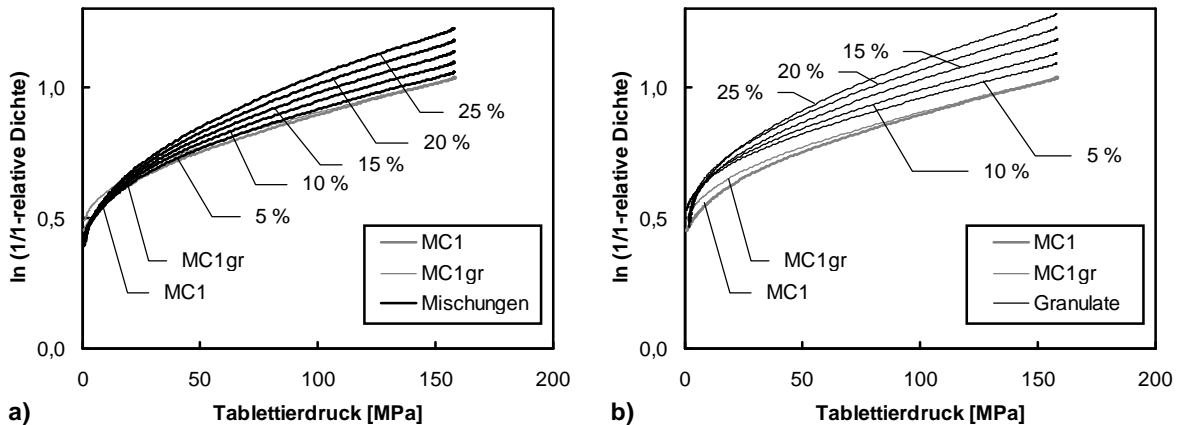


Abb. 2.3.3-7 Heckel-Plot (aufsteigender Ast) von Tabletten, hergestellt bei 158 MPa Tablettierdruck, aus MC1 und MC1gr mit jeweils verschiedenen Anteilen von M80: a) als Mischungen und b) als Granulate

gen mit zunehmendem Bindergehalt über denen von MC1 und MCgr. Dieses Verhalten zeigen beim Tablettieren sowohl Mischungen als auch Granulate. Der größere Anstieg der Granulate, im Vergleich zu den Mischungen, wird besonders bei den höheren Bindemittelzusätzen deutlich. Mit zunehmendem Bindergehalt findet mit dem M80-Zusatz beim Walzenkompaktieren eine zunehmende Verdichtung der Tabletten statt.

Einen anderen Verlauf zeigen die Graphen des Heckel-Plots bei Zusatz von P290 und A300 (Abb. 2.3.3-8, 9). Hier verhalten sich die Graphen der Mischungen des Bindemittels mit MC1

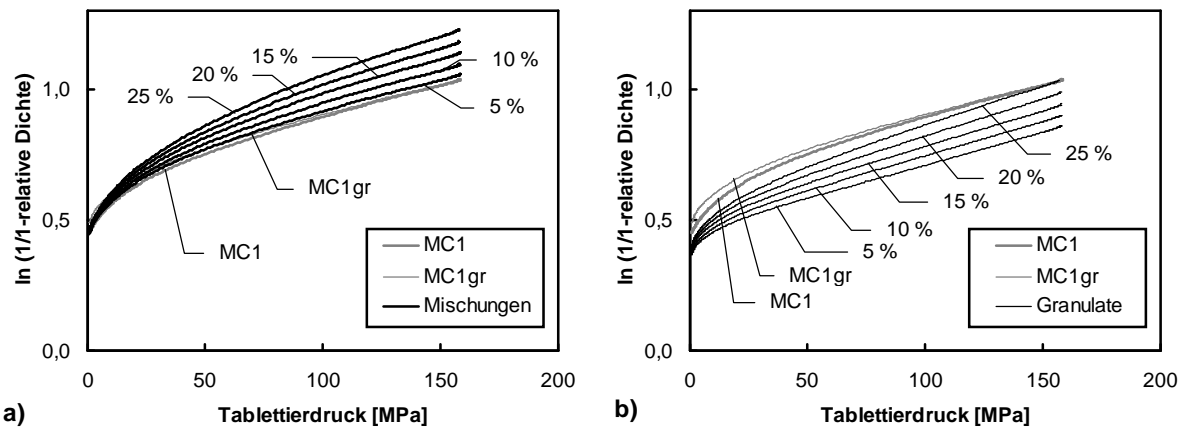


Abb. 2.3.3-8 Heckel-Plot (aufsteigender Ast) von Tabletten, hergestellt bei 158 MPa Tablettierdruck, aus MC1 und MC1gr mit jeweils verschiedenen Anteilen von P290: a) als Mischungen und b) als Granulate bei der Zugabe von M80 wie in Abb. 2.3.3-7 dargestellt. Sie liegen über den Graphen von MC1 und MC1gr. Das Mitkompaktieren der Pulvercellulosen ergibt eine geringere Verdichtung der Tabletten. Die Graphen befinden sich deutlich unter denen von MC1 und MC1gr. Über den niedrigsten Verlauf verfügt die 5 %-Kurve. Es ist mit zunehmendem Bindergehalt eine Annäherung an die Kurve von MC1 und MC1gr zu beobachten.

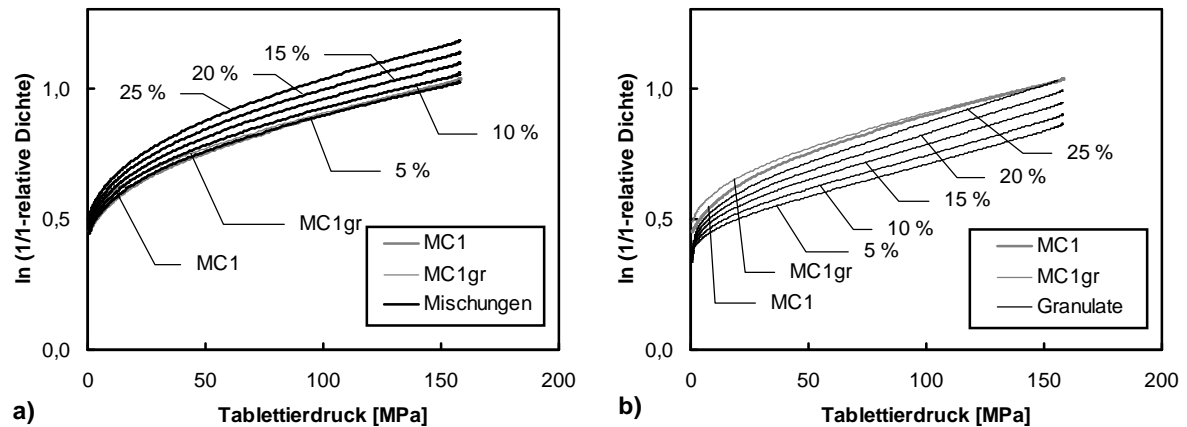


Abb. 2.3.3-9 Heckel-Plot (aufsteigender Ast) von Tabletten, hergestellt bei 158 MPa Tablettierdruck, aus MC1 und MC1gr mit jeweils verschiedenen Anteilen von A300: a) als Mischungen und b) als Granulate

Aus dem Heckel-Plot des Tablettiervorgangs wurde die Fließspannung berechnet. Die Fließspannung von MC1gr hat sich durch Walzenkompaktieren im Vergleich zu MC1 erhöht (Abb. 2.3.3-10).

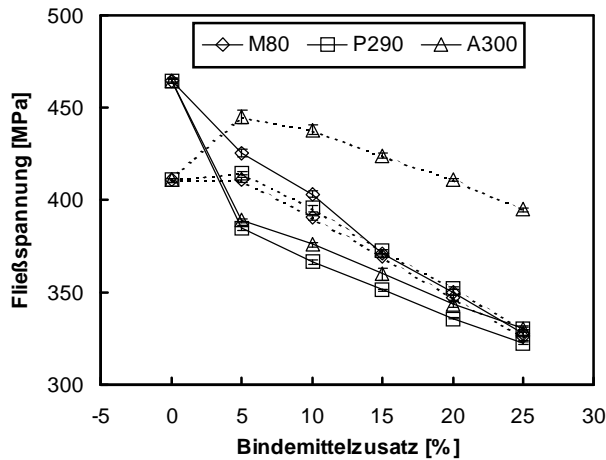


Abb. 2.3.3-10 Fließspannung (MW  $\pm$  SD) von Tabletten, hergestellt bei 158 MPa Tablettierdruck, aus MC1 (unterbrochene Linien) sowie MC1gr (durchgezogene Linien) mit jeweils verschiedenen Anteilen von M80, P290 und A300

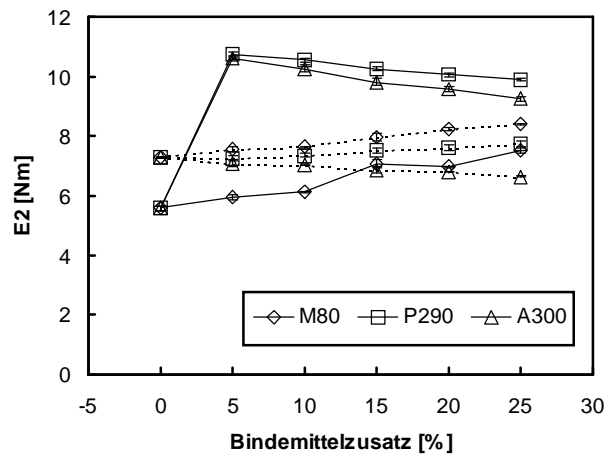


Abb. 2.3.3-11 E2-Werte (MW  $\pm$  SD) von Tabletten, hergestellt bei 158 MPa Tablettierdruck, aus MC1 (unterbrochene Linien) sowie MC1gr (durchgezogene Linien) mit jeweils verschiedenen Anteilen von M80, P290 und A300

zunehmenden Bindemittelanteil wieder ab, liegen aber noch über den Werten der Mischungen bzw. der Tabletten mit M80-Zusatz.

Die elastische Rückdehnung und die E3-Werte wurden für Tabletten aus Mischungen und Granulaten von MC1 mit M80, P290 und A300 ermittelt. Die Daten werden im Anhang vorgestellt (s. 4.3.3.6). Die Tabletten aus den Mischungen weisen niedrigere Werte als die aus Granulaten auf. Weiterhin nehmen mit steigendem Bindemittelgehalt, besonders bei den Granulaten, die Werte für die elastische Rückdehnung und E3 zu.

2.3.3-10). Das Untermischen der Bindemittel erhöht bei A300 die Fließspannung und lässt diese mit zunehmendem Anteil wieder absinken. Der Zusatz von P290 und M80 bewirkt bei 5 % kaum eine Veränderung im Vergleich zu MC1, dann aber mit zunehmendem Anteil, wie auch bei A300, eine Abnahme der Fließspannungswerte. Das Mitkompaktieren von Pulvercellulose lässt bei allen drei getesteten Materialien die Werte mit steigendem Anteil absinken.

Die auf das Tablettiergut übertragene Energie, E2, lässt sich nach Dürr et al. (1972) durch Auswertung von Kraft-Weg-Diagrammen berechnen. Mit zunehmendem E2-Werten wird vom Tablettiergut die zugeführte Energie vermehrt in irreversible Bindungen umgewandelt (Abb. 2.3.3-11). Die E2-Werte für M80 und die Mischungen von MC1 mit P290 und A300, steigen mit zunehmendem Bindergehalt. Das im Heckel-Plot aufgezeigte andere Verdichtungsverhalten der Granulate mit P290 und A300 findet auch hier seinen Niederschlag. Bei 5 % Bindergehalt wurden die höchsten E2-Werte gefunden. Sie nehmen mit zunehmenden Bindemittelanteil wieder ab, liegen aber noch über den Werten der Mischungen bzw. der Tabletten mit M80-Zusatz.

Die Tabletten mit der niedrigsten relativen Dichte und den höchsten E2-Werten, 5 % P290 bzw. A300 mitkompaktiert, weisen die höchsten Werte für die Druckfestigkeit auf (Abb. 2.3.3-12). Tabletten aus MC1 haben höhere Druckfestigkeiten als aus MC1gr. Das Mischen von MC1 mit M80 und P290 erhöht mit zunehmendem Anteil die Druckfestigkeit von Tabletten. Die Zugabe von A300 ergibt bei einem Anteil von 5 % leicht erhöhte, dann aber fallenden Druckfestigkeiten. Das Mitkompaktieren von Pulvercellulose M80 bewirkt lediglich bei einem Anteil von 25 % einen Anstieg der Druckfestigkeit über die von MC1gr. P290 und A300 liegen in ihren Druckfestigkeiten weit über denen von MC1 und MC1gr. Bei beiden Pulvercellulosen haben Zusätze von 5 % den größten Effekt, die Druckfestigkeiten sinken wieder mit zunehmendem Binde- mittelgehalt, bei A300 stärker als bei P290.

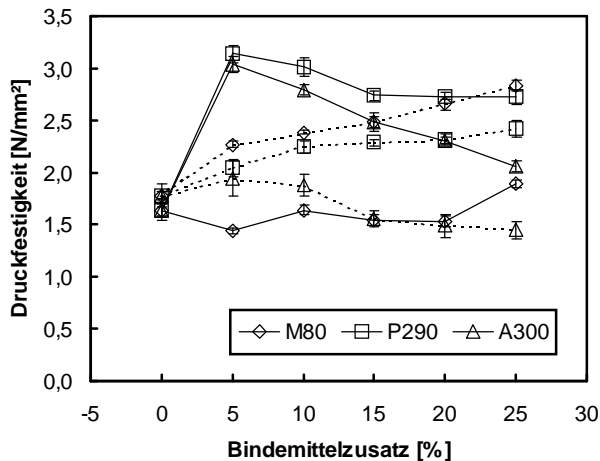


Abb. 2.3.3-12 Druckfestigkeit (MW ± SD) von Tabletten, hergestellt bei 158 MPa Tablettierdruck, aus MC1 (unterbrochene Linien) sowie MC1gr (durchgezogene Linien) mit jeweils verschiedenen Anteilen von M80, P290 und A300

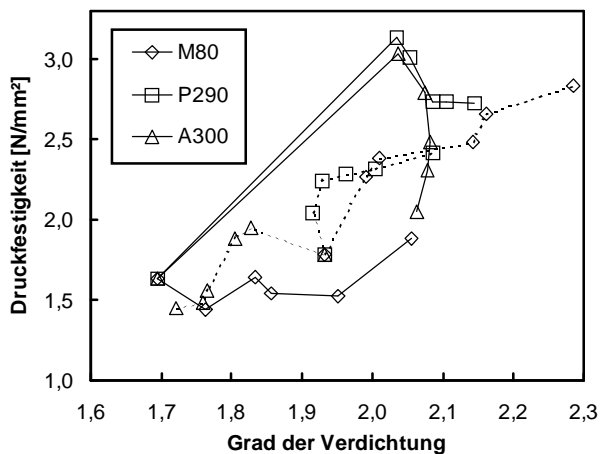


Abb. 2.3.3-13 Druckfestigkeit und Grad der Verdichtung von Tabletten, hergestellt bei 158 MPa Tablettierdruck, aus MC1 (unterbrochene Linien) sowie MC1gr (durchgezogene Linien) mit jeweils verschiedenen Anteilen von M80, P290 und A300

Bei der Betrachtung der Mischungen ist mit zunehmendem Verdichtungsgrad auch ein Anstieg der Druckfestigkeit zu erkennen. Der Grad der Verdichtung steigt bei Granulaten mit M80 mit zunehmendem Gehalt. Der Grad der Verdichtung bei den Granulaten aus P290 und A300 verhält sich verschieden zu den Mischungen und den Granulaten mit M80. Bei P290 und A300 ist zwischen MC1gr und 5 % Binder ein starker Anstieg des Grades der Verdichtung von etwa 1,7 bis auf über 2,0 zu beobachten. Mit steigendem Bindergehalt nimmt der Grad der Verdichtung bei P290 noch leicht zu, bei A300 fällt er nach ebenfalls geringer Zunahme wieder etwas ab. Bei höheren Graden der Verdichtung sind bei beiden Materialien keine höheren Druckfestigkeiten der Tabletten zu finden. Es wird vermutet, dass ein 5 %iger Anteil von P290 bzw. A300 ein



Optimum in der Tablettenqualität erzeugt, gekennzeichnet durch einen hohen Grad der Verdichtung, verbunden mit hoher Druckfestigkeit.

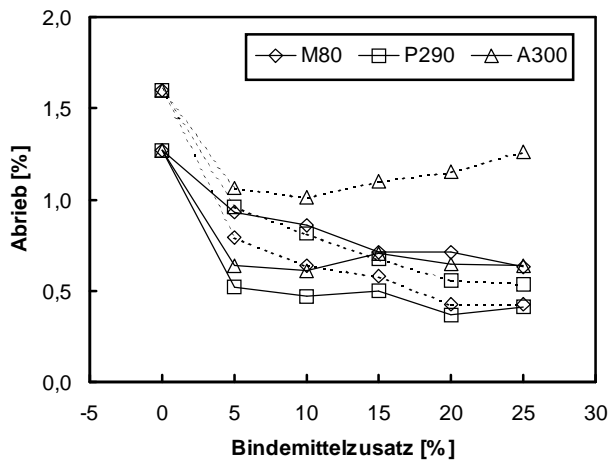
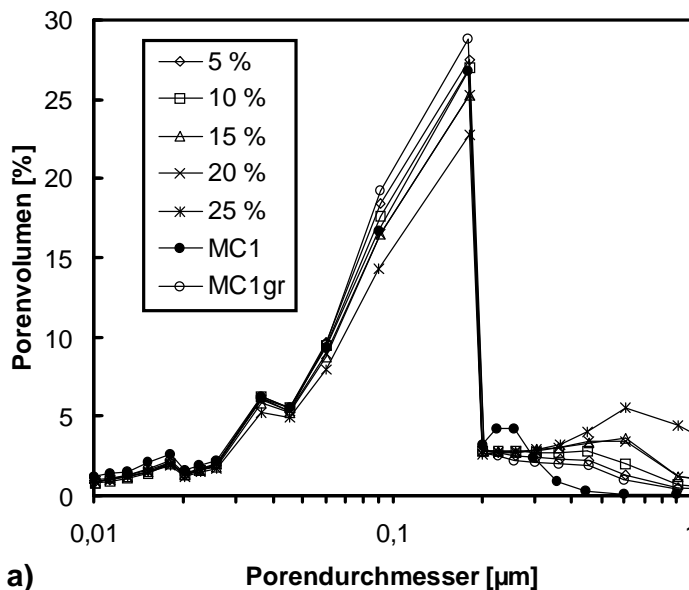


Abb. 2.3.3-14 Abrieb von Tabletten, hergestellt bei 158 MPa Tablettierdruck, aus MC1 (unterbrochene Linien) sowie MC1gr (durchgezogene Linien) mit jeweils verschiedenen Anteilen von M80, P290 und A300

Tabletten, hergestellt aus MC1 und MC1gr, entsprechen nicht den Anforderungen des Arzneibuches, ihre Werte für den Abrieb liegen über 1 % (Abb. 2.3.3-14). Durch Zusatz von Pulvercellulosen als Bindemittel lässt sich der Abrieb auf unter 1 % senken. Das Mischen von MC1 mit A300 verbessert den Abrieb der Tabletten nicht, während das Mitkompaktieren schon bei einem Anteil von 5 % Vorteile bringt. Mit Zusatz von P290 lässt sich durch Mischen mit MC1, in weitaus größerem Umfang aber durch Walzenkompaktieren, der Tablettenabrieb senken. Das Mitkompaktieren von M80 senkt den Abrieb weniger als das Mischen der Pulvercellulose mit MC1.

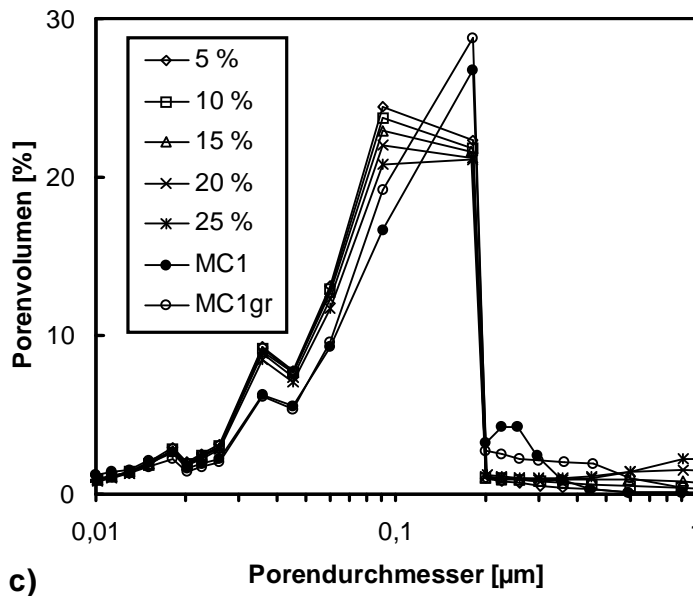
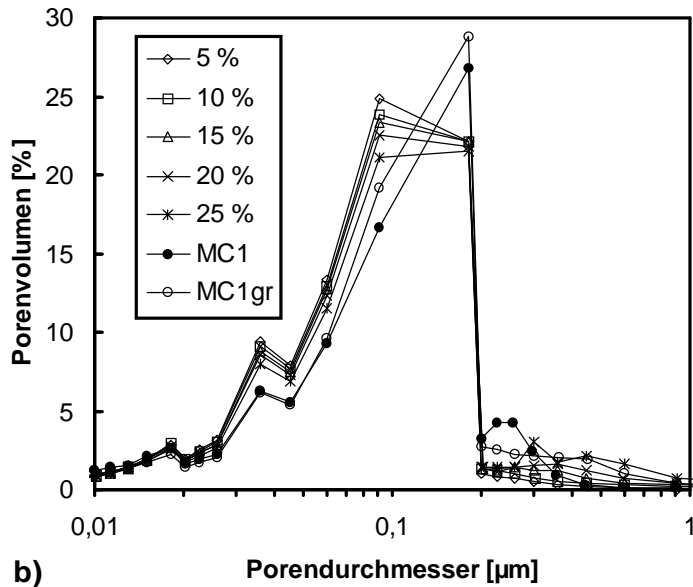
Das Mitkompaktieren von M80 senkt den Abrieb weniger als das Mischen der Pulvercellulose mit MC1.

Die Struktur der Tablettenporen wurde mit Hilfe der Quecksilberporosimetrie näher untersucht. Es werden die Daten für bei 105 MPa hergestellten Tabletten gezeigt, weil bei niedrigen Tablettierdrücken hergestellte Tabletten über größere Poren verfügen. Unterschiede zwischen den verschiedenen Bindemittelzusätzen können so besser analysiert werden. Mit zunehmendem Binderanteil wird der Hauptpeak der Porengrößenverteilung bei Granulaten mit M80-Zusatz (Abb. 2.3.3-15a) kleiner. In diesem Bereich sind demnach mit steigendem Binderanteil weniger Poren vorhanden.



a)

Bei P290 dagegen (Abb. 2.3.3-15b) verschiebt sich der Hauptpeak der Porengrößenverteilung nach links, hin zu kleineren Porenbereichen. Je geringer der Bindemittelzusatz, um so mehr Poren sind in diesem Größenbereich vorhanden. Der Zusatz von P290 hat die Porenstruktur in den Tabletten nachhaltig verfeinert. Je feinporiger eine Tablettenstruktur, um so mehr



potenzielle Bindungen können zwischen den Partikeln ausgebildet werden. Höhere E2-Werte (s. Abb. 2.3.3-11) und eine gesteigerte Druckfestigkeit (s. Abb. 2.3.3-12) resultieren aus einer derartig verbesserten Porenstruktur. Auch der Zusatz von 5 % A300 bewirkt eine derartige Änderung in der Porenstruktur, welche mit den für P290 gezeigten Daten vergleichbar ist. Die Porengrößenverteilungen von Tabletten aus den Mischungen sind mit denen aus M80-Granulaten vergleichbar und werden im Anhang vorgestellt (s. 4.3.3.3, Abb. 4.3.3-6).

Abb. 2.3.3-15 Porenvolumen als prozentualer Anteil der Porenfraktionen, ermittelt durch Quecksilberporosimetrie von Tabletten, hergestellt bei 105 MPa Tablettierdruck, aus MC1 sowie MC1gr mit verschiedenen Anteilen von: a) M80, b) P290 und c) A300

Der mittlere Porendurchmesser (4V/A) (Abb. 2.3.3-16) nimmt bei den Mischungen und den Granulaten mit dem Bindemittel M80 mit steigendem Binderanteil zu. Bei Granulaten mit

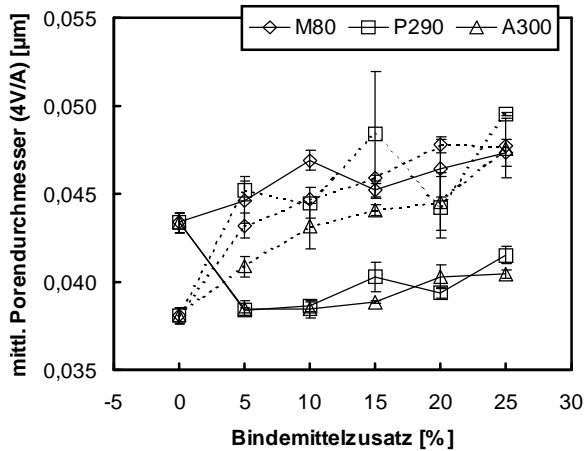


Abb. 2.3.3-16 Mittlerer Porendurchmesser (4V/A) (MW ± SD) von Tabletten, hergestellt bei 105 MPa Tablettierdruck, aus MC1 (unterbrochene Linien) sowie MC1gr (durchgezogene Linien) mit jeweils verschiedenen Anteilen von M80, P290 und A300

P290 und A300 sinkt er im Vergleich zu MC1gr ab und erreicht den niedrigsten Wert bei 5 %igem Binderzusatz. Mit steigendem Anteil der Cellulose steigt der mittlere Porendurchmesser wieder an. Seine Werte liegen jedoch unter denen der Mischungen und des Granulats von M80. Dieser mit Hilfe der Quecksilberporosimetrie ermittelte Parameter kann wie auch die über den Heckel-Plot bestimmte Fließspannung zur Ermittlung des optimalen Bindemittelanteils genutzt werden. Die Untersuchungen der Porenstruktur durch Quecksilberporosimetrie haben die besondere Eignung von P290

und A300 als Bindemittel für Granulate aus Magnesiumcarbonat in 5 %igem Anteil nachhaltig bestätigt.

Die untersuchten Pulvercellulosen unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich ihrer Partikelgrößen, sondern auch in Bezug auf ihre Schüttdichte. Die Schüttdichte der Materialien wurde ermittelt: M80 besitzt eine Schüttdichte von 0,24 g/cm<sup>3</sup>, P290 von 0,37 g/cm<sup>3</sup> und A300 von 0,33 g/cm<sup>3</sup>. Die Dosierung der Pulvercellulosen in den Mischungen bzw. bei der Granulatherstellung oder Tablettierung erfolgte in Bezug auf ihre Masse. Bei der Einwaage von z. B. 17,5 mg M80, entsprechend einem 5 %igem Anteil bei einer Tablettenmasse von 350 mg, nimmt diese Pulvercellulose ein Volumen von 71,6 mm<sup>3</sup> ein, P290 und A300 47,0 bzw. 53,8 mm<sup>3</sup> (Tab. 2.3.3-b).

Tab. 2.3.3-b Volumen von verschiedenen Anteilen von M80, P290 und A300 ein einer Tablette der Masse 350 mg

Anteil [%]	Anteil [mg]	Volumen M80 [mm <sup>3</sup> ]	Volumen P290 [mm <sup>3</sup> ]	Volumen A300 [mm <sup>3</sup> ]
5	17,5	71,6	47,0	53,8
10	35,0	143,1	93,9	107,7
15	52,5	214,7	140,9	161,5
20	70,0	286,2	187,8	215,4
25	87,5	357,8	234,8	269,2

Man kann annehmen, dass es einen Zusammenhang zwischen der Porenstruktur der Tabletten und dem Volumenanteil der Pulvercellulose darin gibt. Bei der Betrachtung der Heckel-Plots und, der durch Quecksilberporosimetrie erhaltenen, Porenstruktur zeigen die Mischungen von MC mit den Pulvercellulosen ein vergleichbares Bild. Die Vermutung liegt nahe, dass die

MC- und Cellulosepartikel aller drei Pulvercellulosen sehr dicht gepackt vorliegen und sich während des Tablettiervorgangs daher gut verdichten lassen. Heckel-Plots und Quecksilberporosimetrieuntersuchungen der Tabletten aus Granulaten ergaben ein differenziertes Bild zwischen den Pulvercellulosen. Die Granulate, hergestellt mit Zusatz von M80, verhalten sich beim Tablettiervorgang (Heckel-Plot) und in ihrer Porenstruktur (Quecksilberporosimetrie) wie die Mischungen. Tabletten aus Granulaten mit P290 bzw. A300 wurden weniger stark verdichtet und weisen eine verfeinerte Porenstruktur auf. Betrachtet man die Tabletten aus den Granulaten mit z. B. jeweils 5 %igem Binderanteil, dann fällt auf, dass P290 und A300 über weniger Volumenanteil verfügen, was bei gleichem Tablettierdruck seinen Niederschlag in der vorteilhaften Porenstruktur finden könnte.

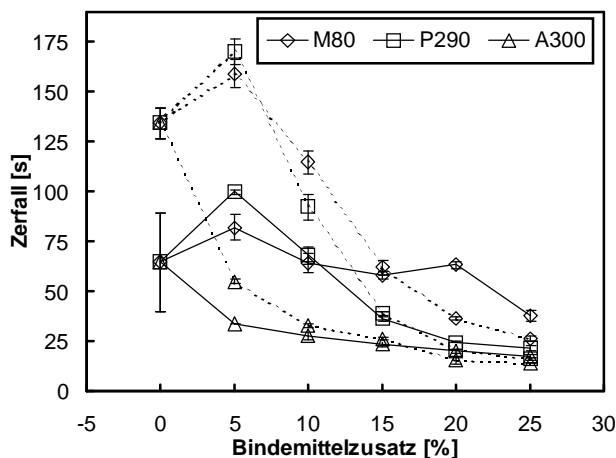


Abb. 2.3.3-17 Zerfall (MW  $\pm$  SD) von Tabletten, hergestellt bei 158 MPa Tablettierdruck, aus MC1 (unterbrochene Linien) sowie MC1gr (durchgezogene Linien) mit jeweils verschiedenen Anteilen von M80, P290 und A300

Alle Tabletten entsprechen den Arzneibuchanforderungen für schnell zerfallende Tabletten (Abb. 2.3.3-17) und zerfallen innerhalb von 900 s. Durch Zusatz von A300 lassen sich sinkende Zerfallszeiten erreichen. Auch Walzenkompaktieren bewirkt besonders bei niedrigen Bindemittelgehalten verminderte Zerfallszeiten.

### 2.3.4 Zusammenfassung

Das Mitkompaktieren von M80 bewirkte bei Granulaten aus CCl keine Verminderung des Feinanteils im Vergleich zu CClgr und auch keine Erhöhung der mittleren Partikelgrößen. Auch konnte das Fließverhalten nicht verbessert werden. Es wurde mit zunehmendem Celluloseanteil eine Erhöhung der relativen Stampfdichte registriert sowie ein Anstieg der relativen Tablettendichte, verbunden mit steigender Druckfestigkeit und abnehmender Fließspannung und Abrieb. Es konnte mit Hilfe der Quecksilberporosimetrie gezeigt werden, dass der Zusatz von M80 eine Verminderung der Poren im Vergleich zum Granulat bewirkt.

Beim Mitkompaktieren von niedrigen Zusätzen an A300 erhöhten sich die mittleren Partikelgrößen und es verminderte sich der Feinanteil der Granulate. Ein Absenken des Feinanteils bewirkten ebenfalls alle anderen Bindemittelzusätze. Das Fließverhalten konnte im Vergleich zu MC1gr durch niedrige Bindemittelzusätze von P290 und A300 verbessert werden. Das Untermischen der Bindemittel bewirkte bei M80 und P290 eine Erhöhung der Druckfestigkeit, bei A300 dagegen eine Abnahme. Durch Mitkompaktieren der Bindemittel A300 und

P290 wurden schon bei 5 %igem Zusatz die höchsten Druckfestigkeitswerte erreicht, bei M80 dagegen erst bei einem 25 %igem Zusatz. Das Mitkompaktieren bringt auch bei Betrachtung des Abriebs Vorteile, dieser entsprach schon bei niedrigen Zusätzen der Arzneibuchanforderung von unter 1 %. Die Quecksilberporosimetrie zeigte bei Tabletten aus Granulaten mit den Bindemitteln P290 und A300 eine verfeinerte Porenstruktur im Vergleich zu den Mischungen und den Granulaten mit M80. Die Besonderheit von mitkompaktiertem P290 und A300 im Anteil von 5 % im Vergleich zu mitkompaktiertem M80, den Mischungen aus MC1 mit M80, P290 und A300, MC1 und MC1gr konnte mit Hilfe des Heckel-Plots und den E2-Werten verdeutlicht werden.

Die Verbindung von außerordentlich niedrigen Trichterauslaufzeiten der Granulate mit hohen Tablettendruckfestigkeiten und niedrigen Werten für den Abrieb des walzenkompaktierten Magnesiumcarbonats MC1 mit 5 %igem Zusatz von Pulvercellulose A300 bietet gute Voraussetzungen für eine erfolgreiche Übertragung der Herstellung von Granulaten und Tabletten in einen größeren Maßstab.

Eine schematische Übersicht der Eigenschaften von Granulaten und Tabletten, hergestellt aus MC1 mit den verschiedenen Pulvercellulosen, befindet sich im Anhang, s. 4.3.4, Tab. 4.3.4-a.

## 2.4 Herstellung von Granulaten und Tabletten in einem größeren Maßstab

### 2.4.1 Einführung

Das Überführen eines Herstellungsprozesses in einen größeren Maßstab kann mit Problemen verbunden sein. Es gestaltet sich jedoch im Falle des Walzenkompaktierens einfach, weil oft von einem Hersteller, wie z. B. der Firma Gerteis, verschieden große Walzenkompaktoren marktüblich sind, welche über Walzen gleichen Durchmessers, aber unterschiedlicher Breite verfügen.

Busies (2001) führte im Rahmen seiner Diplomarbeit Versuche mit mehreren Walzenkompaktoren der Firma Gerteis durch. Er verarbeitete eine Mischung aus mikrokristalliner Cellulose (Avicel PH 101), Laktose, Tricalciumphosphat, quervernetztem Polyvinylpyrrolidon (Polyplasdon® XL-10) und Copovidon auf dem Micro-Pactor mit 10 mm Rollenbreite, dem Mini-Pactor mit 25 mm und dem Macro-Pactor mit 100 mm Rollenbreite. Es wurden bei unterschiedlichen Rollenbreiten und unterschiedlichen Herzstückabdichtungen, aus Keramik und Delrin, ähnliche Schülpenhärten produziert. Als Vergleich wurde die, von einem Tablettenbohrer aufgewendete Bohrkraft in der Schülpenmitte herangezogen. Die Schülpen, hergestellt mit dem Mini-Pactor (Delrin-Herzstück), wiesen eine Bohrkraft von etwa 0,45 N und von etwa 0,58 N (Keramik-Herzstück) auf. Beim Macro-Pactor, ebenfalls mit einem Keramik-Herzstück ausgerüstet, wurden Werte zwischen 0,38 und 0,48 N ermittelt.

Eine Studie von Sheskey et al. (2000) hat das Walzenkompaktieren/Trockengranulieren einer Tablettenrezeptur aus Theophyllin, Laktose, Hydroxypropylmethylcellulose und Magnesiumstearat vom kleinen Labormaßstab, über einen mittleren bis hin zum großen Maßstab zum Inhalt. Es wurde von nur geringen Unterschieden hinsichtlich der Stabilität und der mechanischen Eigenschaften der Tabletten berichtet.

In der Literatur wurde der Transfer in den Großmaßstab von Mischungen verschiedener Materialien hinlänglich beschrieben. Es wurden aber keine Hinweise auf das Verhalten von anorganischen Materialien, wie z. B. Magnesiumcarbonat bei der Verarbeitung in einem größeren Maßstab, gegeben. Bei der Überführung des Herstellungsprozesses von Granulaten und Tabletten aus Magnesiumcarbonat und Pulvercellulose vom Labormaßstab, mit Mini-Pactor und Exzentertablettiermaschine, zu einem größeren Maßstab steht daher die Frage nach der allgemeinen Realisierbarkeit im Vordergrund. Außerdem sollen mögliche kritische Parameter erkannt werden, welche die Eigenschaften von Granulaten und Tabletten negativ beeinflussen könnten.

## 2.4.2 Herstellung von Granulaten und Tabletten

Die Haupteinflussgrößen beim Walzenkompaktieren/Trockengranulieren sind nach Pörtner (1999) die spezifische Kompaktierkraft und der Granulierungsschritt. Die Spaltweite hat nach dieser Studie nur einen geringen und die Walzendrehzahl keinen Effekt auf die Porosität der Schülpfen, die Partikelgrößenverteilung der Granulate und die Tablettenhärte.

Es wurde angestrebt, alle Parameter, bis auf die Größe der Walzen des Kompaktors und die Verwendung einer Rundlaufablettiermaschine, möglichst ähnlich zu gestalten (Tab. 2.4.2-a). So wird in beiden Maßstäben zum Granulieren ein Taschenmuldenrotor mit einem 1,25 mm-Sieb verwendet.

Tab. 2.4.2-a Vergleich der Parameter beim Walzenkompaktieren/Trockengranulieren und Tablettieren, Änderungen zwischen den beiden Maßstäben fett gedruckt

Parameter	Kleiner Maßstab	Großer Maßstab
Mischen	<b>1700 g Mischung im Mischer (LM 20, Bohle)</b> 15 min bei 25 U/min	<b>2500 g Mischung im Kubusmischer (Bohle)</b> 15 min bei 25 U/min (Gesamtansatz 12,5 kg)
Walzenkompaktor	<b>Gerteis Mini-Pactor</b>	<b>Gerteis 3-W-Polygran</b>
Walzenabmessungen (Durchmesser; Breite)	25 cm; <b>2,5 cm</b>	25 cm; <b>10 cm</b>
Walzentextur	glatt	glatt
Walzendrehzahl	3 U/min	3 U/min
Abdichtung	<b>Herz</b>	<b>Kragen</b>
Spaltweite	<b>1,5 mm</b>	<b>2 mm</b>
spezifische Kompaktierkraft	3 kN/cm	3 kN/cm
Granuliereinheit	Taschenmuldenrotor 50 U/min 360°	Taschenmuldenrotor 50 U/min 360°
Siebgröße	1,25 mm	1,25 mm
Mischen mit 0,5 % (w/w) Magnesiumstearat	<b>100 g Granulat im Rhönradmischer (Erweka)</b> <b>10 min bei 28 U/min</b>	<b>1500 g Granulat im Kubusmischer (Bohle)</b> <b>15 min bei 25 U/min</b>
Tablettiermaschine	<b>Exzenter EKO, Korsch</b> 10 U/min, <b>1 Stempel (11 mm Durchmesser)</b>	<b>Rundläufer, P1, Fette</b> 10 U/min, <b>12 Stempel (12 mm Durchmesser)</b>
Tablettierdrücke	<b>105, 158, 210 MPa (10, 15, 20 kN)</b>	<b>87, 130, 174, 217 MPa (10, 15, 20, 25 kN)</b>
Tablettenmasse	<b>manuelle Einwaage: 350 mg</b>	<b>Füllschuh: siehe Tab. 2.4.2-b</b>

Es mussten jedoch aufgrund der vor Ort vorhandenen maschinellen Gegebenheiten Kompromisse eingegangen werden. So war im Großmaßstab als Abdichtungssystem nur eine Kragenabdichtung verfügbar. Nach Lammens (2002a) wird mit einem Kragen-System eine gleichmäßigere Dichteverteilung in den Schülpfen erreicht, was in Bezug auf den Feinanteil im Granulat vorteilhaft sein kann. Eine Spaltweite von 1,5 mm ließ sich nicht einstellen. Der Poly-

gran verfügt, im Gegensatz zum Mini-Pactor, über nur einen Motor für Auflockerer, Stopf- und Dosierschnecke. Eine separate Einstellung der Parameter war somit nicht möglich. Bei der Tablettenherstellung fanden jeweils biplane Stempel Anwendung. Es ergaben sich jedoch durch unterschiedliche Durchmesser der Tablettierwerkzeuge, 11 mm im kleinen und 12 mm im großen Maßstab, leicht veränderte Tablettierdrücke bei der Einstellung von gleichen Tablettierkräften. Eine volumetrische Befüllung der Matrizen der Rundlauftablettiermaschine ergab nur geringfügige Schwankungen hinsichtlich der Tablettenmassen (Tab. 2.4.2-b) von höchstens 1,7 %.

Tab. 2.4.2-b Massen von mit einer Rundlauftablettiermaschine hergestellten Tabletten, ermittelt bei verschiedenen Tablettierdrücken

Tablettierdruck [MPa]	Masse [mg] (MW ± SD, n = 20)	Variationskoeffizient [%]
87	551,74 ± 6,17	1,12
130	548,51 ± 9,15	1,67
174	550,98 ± 5,86	1,06
217	556,71 ± 5,13	0,92

Es ist aus der Literatur bekannt, dass die Mischzeit eines Materials mit Magnesiumstearat Einfluss auf die Eigenschaften der resultierenden Tabletten haben kann. Bei anorganischen Materialien, wie Dicalciumphosphatdihydrat, gezeigt von De Boer et al. (1978), ist dieser Einfluss aufgrund des fragmentierenden Bindungsmechanismus als gering einzu-

stufen. Die organische Komponente, Pulvercellulose, ist nur zu 5 % im Granulat enthalten. Sie liegt gebunden, durch mechanische Verhakungen und Deformation der Partikel während des Kompaktierprozesses, an die anorganische Komponente, Magnesiumcarbonat, vor. Es wird daher von einem, wenn überhaupt vorhandenen, dann nur geringen Einfluss der Mischzeit auf die Tabletteneigenschaften ausgegangen. Weitere Untersuchungen dieser möglichen Beeinträchtigung wurden nicht durchgeführt.

Die Instrumentierung der Walzenkompaktoren lieferte Informationen über den Herstellungsprozess. So wurden u. a. Spaltweite, spezifische Kompaktierkraft sowie Drehzahlen und Drehmomente von Stopf- und Dosierschnecke aufgezeichnet (Abb. 2.4.2-1). Es werden Daten, erhalten vom Mini-Pactor sowohl dem Gesamtprozess, unter der Einstellung von 2 mm Spaltweite bei 3 kN/cm spezifischer Kompaktierkraft, als auch dem Teilprozess daraus, der zur Gewinnung des Granulats für die Charakterisierung der Granulateigenschaften und der Tablettenherstellung dient, gegenübergestellt. Die Spaltweite war beim Mini-Pactor aus oben genannten Gründen auf 1,5 mm, beim Polygran auf 2 mm eingestellt. Die spezifische Kompaktierkraft betrug übereinstimmend 3 kN/cm. Die Materialzufuhr, bestehend aus Dosier- und Stopfschnecke, ist beim Polygran zum Durchsatz größerer Materialmengen ausgelegt. Die Drehzahl der Dosierschnecke beim Polygran ist etwas höher. Sie bewegt sich jedoch mit relativ gleicher Kraft, worauf das gemessene Drehmoment hindeutet. Die Stopfschnecke dagegen dreht sich beim Mini-Pactor ca. 3,5fach schneller mit nur einem Bruchteil an Energie. Der Polygran lieferte Drehmoment und Drehzahl von Presswalze 1, nicht jedoch von Presswal-



ze 2. Der Mini-Pactor zeichnete die Drehmomente beider Presswalzen auf, die Drehzahl der Presswalze 1 aber nicht. Die Presswalzen mussten beim Mini-Pactor um ein Vielfaches mehr Energie bei Kompaktieren aufbringen als beim Polygran, was seine Ursache in der Art der verwendeten Spaltabdichtung (Herz-System) und der Abstreifer haben könnte.

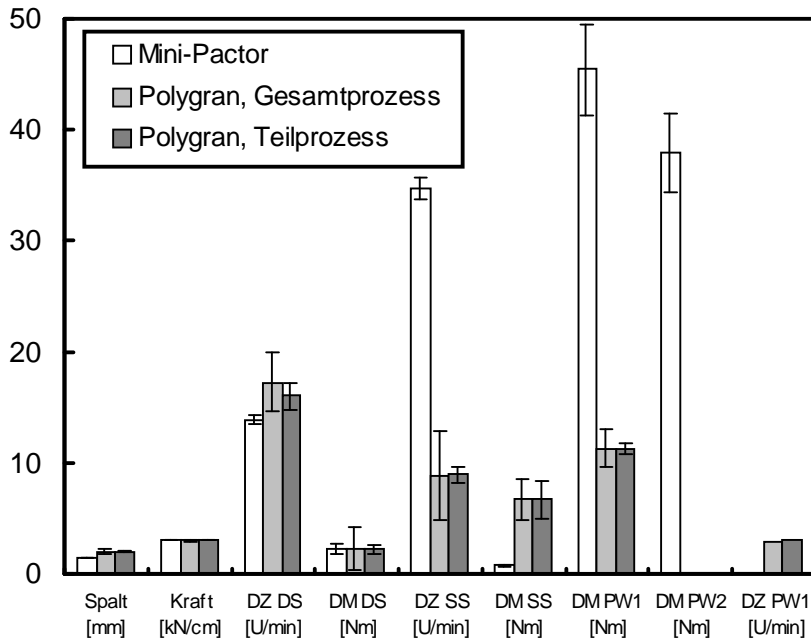


Abb. 2.4.2-1 Vergleich der Parameter beim Walzenkompaktieren (MW ± SD) einer Mischung von MC1 mit 5 % A300

Die höheren Standardabweichungen der Parameter des Gesamtprozesses zeigen, dass beim Polygran eine Anlaufphase notwendig ist, bis sich die Parameter eingestellt haben. Der Gesamtprozess weist im Vergleich zum Teilprozess bei allen Parametern größere Standardabweichungen auf. Das Halten von Spalt und spezifischer Kompaktierkraft wird von beiden Maschinen gut bewältigt.

Die Systeme der Materialzufuhr lassen sich, aufgrund ihrer unterschiedlichen Ausmaße schwieriger miteinander vergleichen. Die Variation in Drehmoment und Drehzahl der Presswalze 1 des Polygrans ist beim Teilprozess niedriger als beim Mini-Pactor, was auf eine nun optimierte Materialzufuhr hindeutet. Auffällig sind die hohen Werte für die Standardabweichung des Drehmoments der Stopfschnecke beim Polygran, worauf bei der Betrachtung des Teilprozesses (Abb. 2.4.2-2) näher eingegangen wird.

Die spezifische Kompaktierkraft (Abb. 2.4.2-2a) zeigt keine Abweichungen vom Sollwert, während das Drehmoment der Stopfschnecke in schneller Folge zwischen 5 und etwa 9 Nm pendelt. Die Spaltweite schwankt während der ersten 10 min geringfügig, stellt sich dann aber bei 2 mm ein. Das Drehmoment (Abb. 2.4.2-2a) und die Drehzahl der Dosierschnecke (Abb. 2.4.2-2b) vollführen im gleichen Zeitrahmen ebenfalls geringer werdende Ausschläge, welche sich aber, wie auch der Spalt, auf einen etwa gleichbleibenden Wert einpegeln. Das Drehmoment von Presswalze 1 (Abb. 2.4.2-2b) zeigt nur in der Anfangsphase geringe Schwankungen, die Drehzahl dagegen bleibt konstant. Die Stopfschneckendrehzahl sinkt mit zunehmender Prozesszeit, verbunden mit leichten Schwankungen, immer weiter von anfangs etwa 18 auf Werte von 15 U/min ab. Dieses lässt sich mit einer mittlerweile optimierten Ma-

terialzufuhr erklären. Für die Granulatanalyse hinsichtlich Schütt- und Stampfdichte sowie der Ermittlung der Partikelgrößenverteilung wurde Material (Start–Stop) aufgefangen.

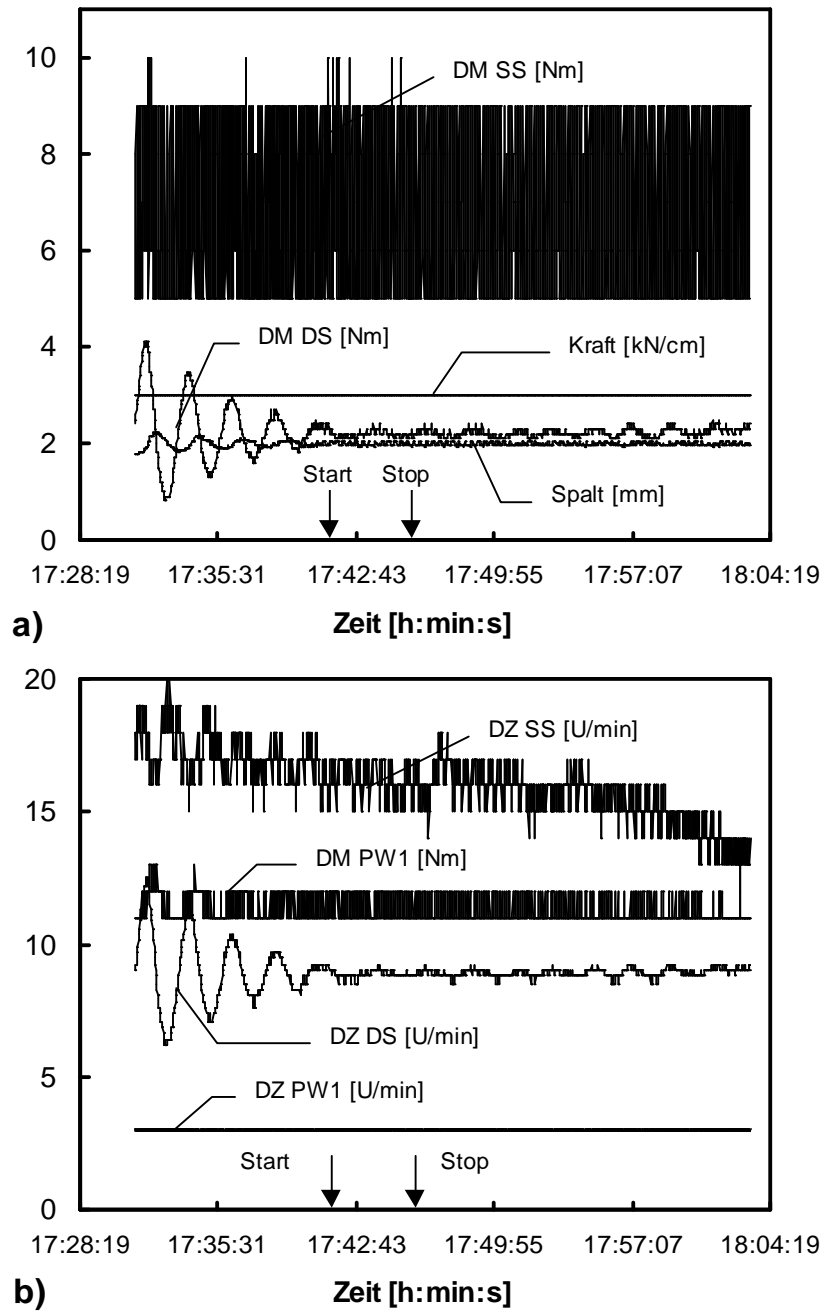


Abb. 2.4.2-2 Zeitlicher Verlauf der Prozessparameter (Polygran) beim Walzenkompaktieren einer Mischung von MC1 mit 5 % A300: a) Spalt, spezifische Kompaktierkraft, Drehmoment von Dosier- und Stopfschnecke, b) Drehzahl von Dosier- und Stopfschnecke sowie Presswalze 1 und deren Drehmoment

Eine weitere Charakterisierung der Schülpen durch Mikrohärtemessung konnte nicht erfolgen, da bei Verwendung des Kragensystems keine bezüglich Länge und Breite verwertbaren Schülpenproben (Abb. 2.4.2-3) gewonnen werden konnten. Die Schülpen brachen in der Walzenmitte auf und zerfielen in zahlreiche kleinere Segmente.

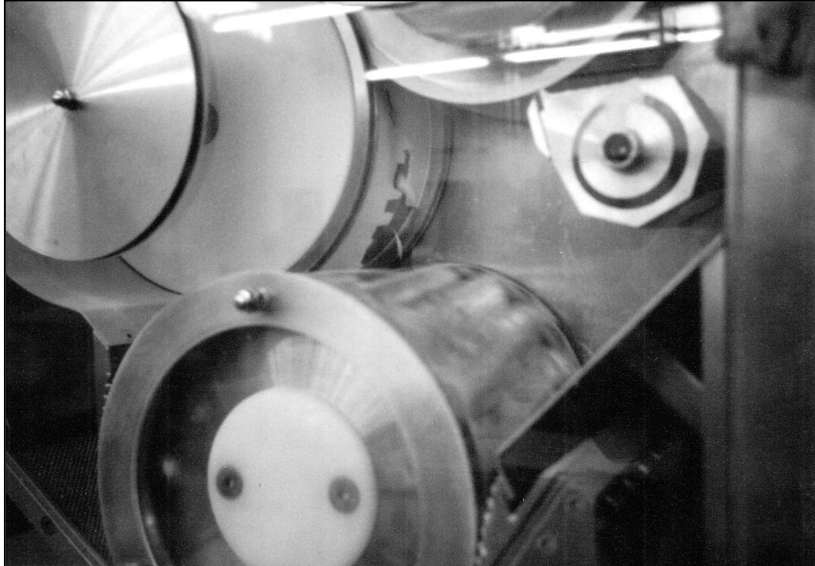


Abb. 2.4.2-3 Herstellung von Schülpen mit dem Polygran

### 2.4.3 MC1 mit 5 % A300 – Granulateigenschaften

Die Granulatanalyse erfolgte unter den gleichen Bedingungen wie im kleinen Maßstab. Die Partikelgrößenverteilung der Granulate im Vergleich zur unkomprimierten Mischung ist in Abb. 2.4.3-1 dargestellt. Deutlich ist der Effekt des Walzenkompaktierens, eine Verminderung des Feinanteils verbunden mit einer Partikelvergrößerung, ablesbar.

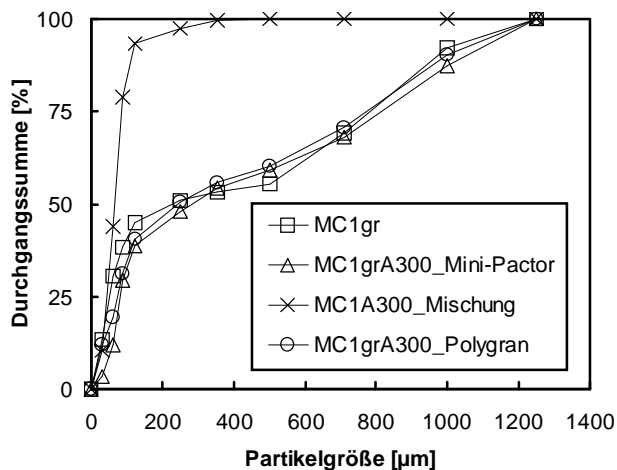


Abb. 2.4.3-1 Partikelgrößenverteilung von Granulaten aus dem Ausgangsmaterial (MC1gr), einem Zusatz von 5 % A300, walzenkompaktiert mit dem Mini-Pactor (MC1grA300\_Mini-Pactor) und dem Polygran (MC1grA300\_Polygran), sowie der unkomprimierten Mischung aus MC1 mit 5 % A300 (MC1A300\_Mischung)

Der Zusatz von nur 5 % A300 vermindert den Feinanteil im Vergleich zu MC1gr (s. Tab. 2.4.3-a) von 30,4 auf 12,1 % (Mini-Pactor) bzw. 19,3 % (Polygran). Wie auch schon in Abb. 2.4.3-1 dargestellt, steigen die mittleren Partikelgrößen an, MC1A300\_Mischung mit

in ihrer Form unterscheiden sich die Partikelgrößenverteilungen der Granulate untereinander nur marginal. Die Granulatherstellung im Großmaßstab hatte nur geringfügige Auswirkungen auf die Partikelgrößenverteilung des Granulats.

68 µm auf 283 µm (Mini-Factor) bzw. 245 µm (Polygran). Das im Großmaßstab produzierte Granulat verfügt über höhere relative Schütt- und Stampfdichten im Vergleich zum kleinen Maßstab.

Tab. 2.4.3-a Partikel- und Fließeigenschaften (MW ± SD) von MC1 im Vergleich zu MCgr, der walzenkompaktierten Produkte mit 5 % A300 (MC1grA300\_Mini-Factor und MC1grA300\_Polygran) sowie der unkompaktierten Mischung (MC1A300\_Mischung)

Material	FA [%]	D <sub>50</sub> [µm]	ρ <sub>schütt, rel.</sub>	ρ <sub>stampf, rel.</sub>	spez. OF [m <sup>2</sup> /g]
MC1	99,2 <sup>a, b</sup>	21,5 <sup>b</sup>	0,239 ± 0,004	0,319 ± 0,001	11,9 ± 0,2
MC1gr	30,4	227,3	0,289 ± 0,002	0,368 ± 0,001	12,8 ± 0,5
MC1grA300_Mini-Factor	12,1	282,6	0,224 ± 0,001	0,273 ± 0,003	15,1 ± 0,1
MC1A300_Mischung	43,8	67,8	0,255 ± 0,002	0,345 ± 0,000	—
MC1grA300_Polygran	19,3	244,5	0,252 ± 0,003	0,330 ± 0,002	17,3 ± 0,3

a bei 89,83 µm

b Laserdiffraktometer

— kein Wert ermittelt

Material	Zeit für 100 g [s] (25 mm-Trichter)	Zeit für 100 g [s] (15 mm-Trichter)	Zeit für 100 g [s] (10 mm-Trichter)
MC1	8,57 ± 0,45	—	—
MC1gr	4,10 ± 0,22	9,61 ± 3,31	—
MC1grA300_Mini-Factor	3,10 ± 0,04	12,16 ± 0,25	32,96 ± 0,54
MC1A300_Mischung	15,30 ± 0,23	—	—
MC1grA300_Polygran	5,67 ± 0,56	18,04 ± 1,19	—

— Material fließt nicht

Nach Lammens (2002a) findet im Kragen-System eine stärkere Verdichtung des Materials statt. Bei der Granulatherstellung mit dem Polygran ist der Feinanteil um etwa 7 % angestiegen, was auf verschiedene Ursachen zurückführbar wäre. Durch die stärkere Verdichtung im Kragen-System wäre ein gesteigerter Spröbruch der Schülpfen und des Granulats vorstellbar. Dieses wird durch den Erhalt von kleinen Schülpfenbruchstücken beim Polygran (s. Abb. 2.4.2-3), im Vergleich zu längeren, für Mikrohärtmessungen geeigneten Schülpfen mit dem Mini-Factor, untermauert. Beim Polygran ist die Granuliereinheit entsprechend eines größeren Materialdurchsatzes gestaltet. Bei der Anwesenheit von mehr Material wäre demnach sowohl mehr Reibungsfläche zwischen Granuliereinheit und Material sowie den Materialpartikeln untereinander vorstellbar. Eine mögliche Folge wäre – gerade bei zu Fragmentierung neigenden Materialien – ein erhöhter Feinanteil des Granulats.

Die relativen Schütt- und Stampfdichten der Granulate mit Bindemittel sind im Vergleich zur unkompaktierten Mischung und zum Granulat ohne Bindemittelzusatz geringer. Bedingt durch höhere Verdichtung und größeren Feinanteil, nehmen die im Großmaßstab hergestellten Granulate bei der Bestimmung von Schütt- und Stampfdichte ein kleineres Volumen ein. Im Vergleich zum Granulat verfügt die Mischung von MC1 mit 5 % A300 über einen bedeutend höheren Feinanteil. Auch hier ist eine höhere, Hohlräume vermeidende, Packungsdichte der Partikel vorstellbar.

Walzenkompaktieren erhöht die spezifische Oberfläche von MC1 mit 11,9 m<sup>2</sup>/g zu MC1gr auf 12,8 m<sup>2</sup>/g. Das Mitkompaktieren des Bindemittels bewirkt einen weiteren Anstieg der spezifischen Oberfläche auf 15,1 m<sup>2</sup>/g (Mini-Pactor) bzw. 17,3 m<sup>2</sup>/g (Polygran). Die Erhöhung der spezifischen Oberfläche im Großmaßstab kann ihre Ursache u. a. im höheren Feinanteil des Granulats und einer, durch die stärkere Verdichtung bedingten, Fragmentierung haben.

Der Zusatz von 5 % A300 verbessert die Fließeigenschaften der walzenkompaktierten Materialien, nicht jedoch die der Mischung. Das Fließverhalten von MC1grA300\_Mini-Pactor hat sich im Vergleich zu MC1gr geringfügig verbessert. So floss das Material noch durch den 10 mm-Trichter, während von MC1gr kein Wert ermittelt werden konnte. Das im Großmaßstab hergestellte Granulat bot, wegen des höheren Feinanteils, schlechtere Fließeigenschaften beim 25 und 15 mm-Trichter als MC1gr. Es verfügte aber über ausreichendes Fließvermögen, um auf einer Rundlaufablettiermaschine verpresst zu werden.

#### 2.4.4 MC1 mit 5 % A300 – Tabletteneigenschaften

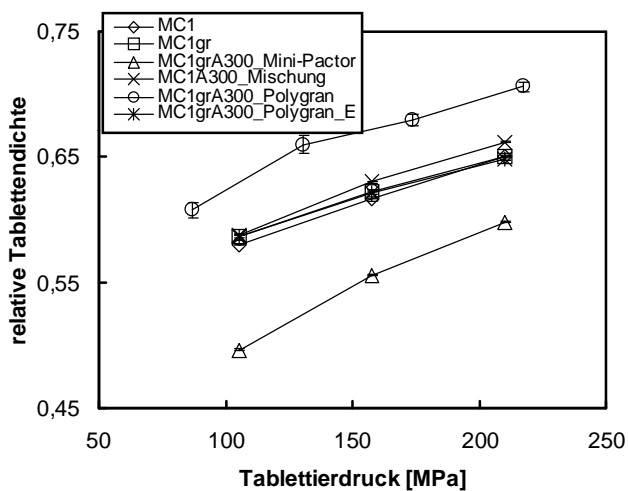


Abb. 2.4.4-1 Relative Dichte (MW ± SD) von Tabletten, hergestellt bei verschiedenen Tablettierdrücken aus Ausgangsmaterial MC1, Granulat MC1gr, einer Mischung aus MC1 und 5 % A300 (MC1A300\_Mischung) und Granulaten daraus, hergestellt mit dem Mini-Pactor (MC1grA300\_Mini-Pactor) und dem Polygran (MC1grA300\_Polygran), welche ebenfalls auf der Exzentertablettiermaschine verarbeitet wurden (MC1grA300\_Polygran\_E)

Zur Untersuchung der Auswirkungen der Art der Tablettenherstellung, Exzenter- bzw. Rundlaufablettiermaschine, wurde das mit dem Polygran hergestellte Granulat auf beiden Maschinen tablettiert. Die relative Tablettendichte nimmt mit steigendem Tablettierdruck zu (Abb. 2.4.4-1). Die mit Abstand niedrigsten relativen Dichten haben Tabletten der Granulate, welche aus MC1 mit 5 % A300 auf der Exzentertablettiermaschine hergestellt wurden (MC1grA300\_Mini-Pactor). Im mittleren Bereich der relativen Dichten befinden sich Tabletten aus dem Ausgangsmaterial (MC1), dem Granulat (MC1gr), der Mischung

(MC1A300\_Mischung) und aus dem im Rahmen des Großmaßstabs hergestellten Granulat, tablettiert auf der Exzentertablettiermaschine (MC1grA300\_Polygran\_E). Über die höchsten relativen Dichten verfügen Tabletten, welche aus MC1 mit 5 % A300 im Rahmen des Großmaßstabs auf der Rundlaufablettiermaschine hergestellt wurden (MC1grA300\_Polygran).

Es stellt sich die Frage, warum Tabletten der Chargen MC1grA300\_Mini-Pactor, MC1grA300\_Polygran und MC1grA300\_Polygran\_E sich in ihren relativen Tablettendichten so ausgeprägt voneinander unterscheiden, obwohl sie aus den gleichen Ausgangsstoffen hergestellt wurden. Die Granulatherstellung mit Herz- bzw. Kragensystem und die Art der Tablettierung scheint großen Einfluss zu haben. Mit dem Herz-System werden im Vergleich zum Kragen-System weichere Schülpen mit ungleichmäßiger Härteverteilung erzeugt (Lammens, 2002a). Es liegt nahe, dass Granulatpartikel aus Kragen-Schülpen härter als aus Herz-Schülpen sind. Das Granulat, hergestellt mit dem Polygran, verfügt schon über höhere relative Schütt- und Stampfdichte als das des Mini-Pactors. Bei der Rundlaufablettiermaschine wirkt von Ober- und Unterstempel ein Druck auf das zu verdichtende Gut, während bei der Exzentertablettiermaschine der Unterstempel feststeht und durch den Oberstempel verdichtet wird. Diese zusätzliche Verdichtung durch die Rundlaufablettiermaschine sowie die höhere Ausgangsdichte könnten die höheren relativen Tablettendichten im Rahmen des Großmaßstabs erklären. Die relativen Tablettendichten von mit der Exzentertablettiermaschine hergestellten Tabletten aus dem mit dem Polygran produzierten Granulat (MC1grA300\_Polygran\_E) liegen zwischen MC1grA300\_Mini-Pactor und MC1grA300\_Polygran. Die höheren relativen Granulatdichten im Vergleich MC1grA300\_Mini-Pactor sowie die geringere Verdichtung durch die Exzentertablettiermaschine im Vergleich zum MC1grA300\_Polygran können als Gründe angeführt werden. Auch die Druckfestigkeit steigt mit zunehmendem Tablettierdruck (Abb. 2.4.4-2). Die niedrigsten Druckfestigkeiten haben die Tabletten

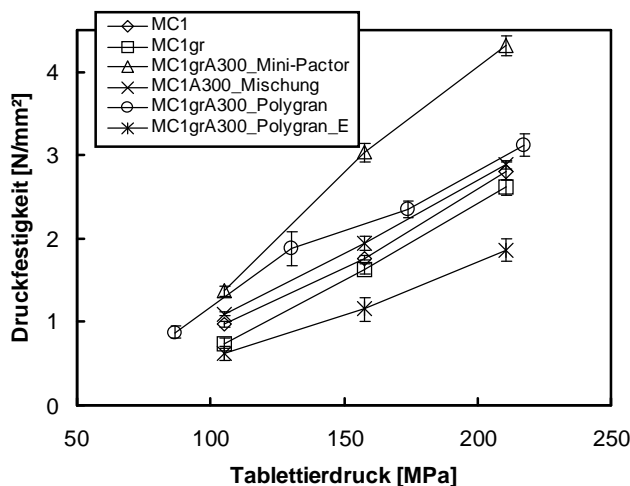


Abb. 2.4.4-2 Druckfestigkeit (MW  $\pm$  SD) von Tabletten, hergestellt bei mehreren Tablettierdrücken (Erläuterung der Legende s. Abb. 2.4.4-1)

(MC1grA300\_Polygran\_E), welche mittels Polygran und Exzentertablettiermaschine hergestellt wurden. Ebenfalls über niedrige Werte verfügen Tabletten, hergestellt aus dem Granulat ohne Bindemittel, gefolgt vom Ausgangsmaterial. Das Mittablettieren des Bindemittels erhöht die Druckfestigkeit vergleichsweise nur geringfügig (MC1A300\_Mischung). Die Granulatherstellung von MC1 zusammen mit 5 % A300 dagegen führt zu einer deutlichen Zunahme der Druckfestigkeit. Jedoch liegen die Werte der mit

dem Mini-Pactor und der Exzentertablettiermaschine hergestellten Tabletten über denen mit dem Polygran und der Rundlaufablettiermaschine hergestellten. Wie schon bei der Interpretation der Daten zur relativen Tablettendichte herausgestellt, wird die Art der Walzenabdichtung in Verbindung mit der Tablettiermethode als Ursache für die abweichenden Druckfestigkeiten angesehen. Aus dem Granulat mit der niedrigsten relativen Schütt- bzw. Stampfdichte

wurden die härtesten Tabletten erhalten (MC1grA300\_Polygran). Dieses wurde mit dem eher weiche Schülpen und Granulatpartikel erzeugenden Herz-System hergestellt. In der Kombination Kragen-System und Rundlaufablettiermaschine verfügen die Granulate über eine höhere relative Dichte, werden aber durch den Modus dieser Art der Tablettierung weiter verdichtet. Es resultieren Tabletten mit hoher Druckfestigkeit. Die Zusammenstellung Kragen-System und Exzentertablettiermaschine geht ebenfalls von Granulaten mit hoher relativer Dichte aus, jedoch kann bei der Tablettierung nicht genug verdichtet werden. Tabletten mit niedriger Druckfestigkeit sind die Folge.

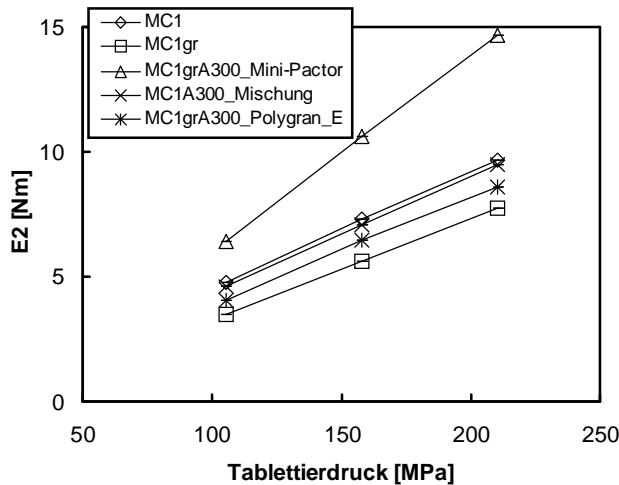


Abb. 2.4.4-3 E2 (MW ± SD) von Tabletten, hergestellt bei mehreren Tablettierdrücken (Erläuterung der Legende s. Abb. 2.4.4-1)

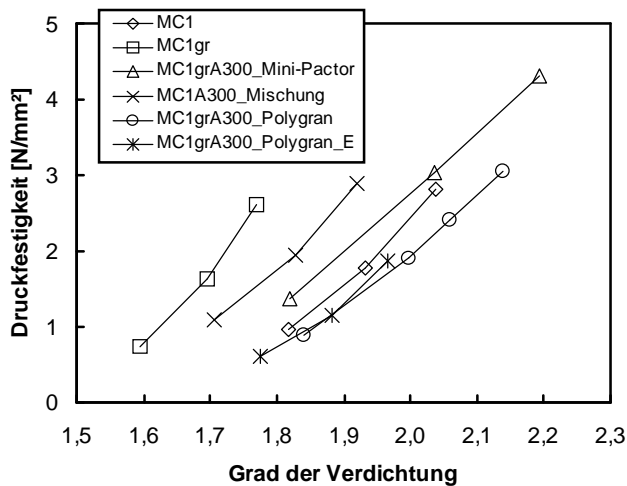


Abb. 2.4.4-4 Druckfestigkeit und Grad der Verdichtung von Tabletten, hergestellt bei mehreren Tablettierdrücken (Erläuterung der Legende s. Abb. 2.4.4-1)

Verdichtung, als Quotient von relativer Tablettendichte und relativer Stampfdichte des Materials, für Magnesiumcarbonate ohne Bindemittel hingewiesen (s. 2.1.3.5.2). Das Mitkompaktieren des Bindemittels A300 erhöht den Grad der Verdichtung (Abb. 2.4.4-4) im Vergleich zu MC1gr bei MC1grA300\_Mini-Pactor, MC1grA300\_Polygran und

Die auf das Tablettiergut übertragene Energie, E2, lässt sich nach Dürr et al. (1972) durch Auswertung von Kraft-Weg-Diagrammen berechnen. Es konnten mit der Rundlaufablettiermaschine keine Daten erhoben werden, da diese über keine Vorrichtung zur Erfassung des Weges verfügte. Mit steigendem Tablettierdruck nehmen die E2-Werte bei allen Materialien zu. Über die niedrigsten Werte verfügt MC1gr, gefolgt von MC1grA300\_Polygran\_E und MC1A300\_Mischung sowie MC1. Die mit Abstand größten Werte weist MC1grA300\_Mini-Pactor auf. Je höher die E2-Werte, um so mehr Energie wird beim Tablettieren zum Knüpfen von Bindungen in der Tablette genutzt. Die Kombination von Herz-System und Exzentertablettiermaschine ist der Kombination Kragen-System und Exzentertablettiermaschine sowohl hinsichtlich der Druckfestigkeit der Tabletten als auch der E2-Werte überlegen.

Es wurde schon auf den Zusammenhang zwischen Druckfestigkeit und Grad der

MC1grA300\_Polygran\_E. Bei gleicher Druckfestigkeit werden die Tabletten der Charge MC1grA300\_Mini-Pactor geringer verdichtet als Tabletten der Charge MC1grA300\_Polygran. Wie schon bei der Untersuchung der Ausgangsmaterialien erhebt sich die Forderung nach einem ausreichend hohen Grad der Verdichtung. Die Kombination von Herz-System, zur schonenden Granulatherstellung, mit einer Rundlaufablettiermaschine, für eine ausreichende Verdichtung bei der Tablettenherstellung, könnte für weitere Untersuchungen vorteilhaft sein.

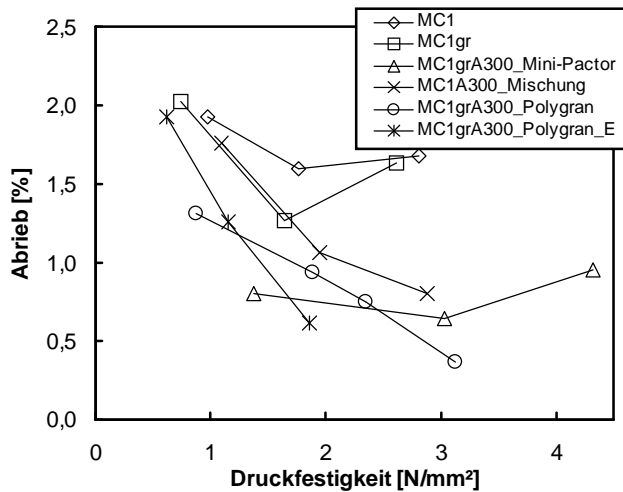


Abb. 2.4.4-5 Abrieb und Druckfestigkeit von Tabletten, hergestellt bei mehreren Tablettierdrücken (Erläuterung der Legende s. Abb. 2.4.4-1)

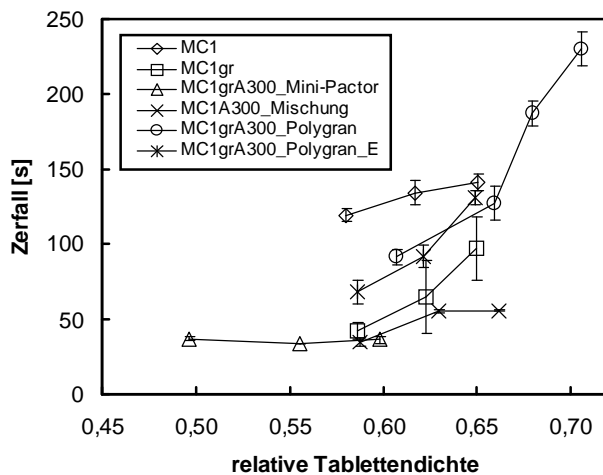


Abb. 2.4.4-6 Zerfall (MW  $\pm$  SD) von Tabletten verschiedener relativer Dichten, hergestellt bei mehreren Tablettierdrücken (Erläuterung der Legende s. Abb. 2.4.4-1)

Die mit Polygran und Rundlaufablettiermaschine hergestellten Tabletten entsprechen ab einem Tablettierdruck von 130 MPa den Anforderungen des Ph. Eur. hinsichtlich des Abriebs (Abb. 2.4.4-5). Mit zunehmender Druckfestigkeit steigt der Abrieb bei MC1grA300\_Mini-Pactor bei einem Tablettierdruck von 210 MPa wieder an, was bei MC1grA300\_Polygran nicht zu beobachten ist. Hier sinkt der Abrieb mit zunehmender Festigkeit nahezu linear. Schon der 5 %ige Zusatz von A300 (MC1A300\_Mischung) vermindert den Abrieb bei zunehmender Druckfestigkeit im Vergleich zum Ausgangsmaterial und zum Granulat. Jedoch erst der Prozess des Walzenkompaktierens, verbunden mit der Tablettierung auf der Rundlaufablettiermaschine, beseitigt sowohl die verminderte Wiederverpressbarkeit als auch das Deckeln bei höheren Tablettierdrücken im Vergleich zu den übrigen untersuchten Tabletten. Das Tablettieren von MC1grA300\_Polygran\_E auf der Exzentertablettiermaschine ergibt Tabletten mit hohen Werten für den Abrieb im Vergleich zum Tablettieren auf der Rundlaufablettiermaschine (MC1grA300\_Polygran). Alle untersuchten Tabletten entsprechen den Anforderungen für nichtüberzogene Tabletten des Ph. Eur., indem sie in weniger als 900 s zerfallen (Abb. 2.4.4-6). Hier sind relative Tablettendichten und Zerfallszeit der Tabletten gegenübergestellt. Im Vergleich zum Ausgangsmaterial MC1 hat sich bei MC1gr bei etwa gleicher rela-

ativen Dichten und Zerfallszeit der Tabletten gegenübergestellt. Im Vergleich zum Ausgangsmaterial MC1 hat sich bei MC1gr bei etwa gleicher rela-



tiver Tablettendichte die Zerfallszeit verringert. Der 5 %ige Zusatz von A300 bei MC1A300\_Mischung vermindert die Zerfallszeit weiter. Das Walzenkompaktieren bei MC1grA300\_Mini-Pactor ergibt weiter verringerte Zerfallszeiten, verbunden mit einer ebenfalls abnehmenden relativen Tablettendichte. Bei MC1grA300\_Polygran und MC1grA300\_Polygran\_E ist die relative Tablettendichte wie auch die Zerfallszeit im Vergleich zu MC1grA300\_Mini-Pactor erhöht, doch liegt diese immer noch weit unter 900 s, so dass von schnell zerfallenden Tabletten gesprochen werden kann.

Das Ph. Eur. stellt bei der Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse von nichtüberzogenen Tabletten die Forderung, dass von zwanzig zufällig als Stichproben entnommenen Tabletten die Durchschnittsmasse berechnet wird (s. Anhang 4.3.3.5, Tab. 4.3.3-c). Bei höchstens zwei der zwanzig Einheiten darf die Einzelmasse, bei einer Durchschnittsmasse von mehr als 250 mg, um mehr als 5 % von der Durchschnittsmasse und bei keiner Tablette um mehr als 10 % abweichen. Die größte Abweichung der Masse war bei einem Tablettierdruck von 130 MPa 2,61 % von der Durchschnittsmasse.

## **2.4.5 Zusammenfassung**

Bei der Herstellung von Granulaten sowohl im kleinen als auch im großen Maßstab konnten die wichtigen Parameter Spalt und spezifische Kompaktierkraft während des Produktionsprozesses konstant gehalten werden. Ein Vergleich der Granulateigenschaften ergab beim Polygran etwas höhere relative Schütt- und Stampfdichten, einen erhöhten Feinanteil, 19,3 % im Vergleich zu 12,1 %, verminderte mittlere Partikelgrößen, 244,5 zu 282,6  $\mu\text{m}$ , sowie eine etwas größere spezifische Oberfläche, 17,3 zu 15,1  $\text{m}^2/\text{g}$ . Diese Beobachtungen können durch eine höhere Verdichtung, bedingt durch das Kragen-System, erklärt werden.

Die Tabletten, hergestellt mit der Rundlaufablettiermaschine, verfügen über eine höhere relative Dichte und niedrigere Druckfestigkeit als die mit der Exzentertablettiermaschine produzierten Tabletten. Während der Abrieb sich mit zunehmender Druckfestigkeit im Großmaßstab nahezu linear verminderte, stieg er bei einem Tablettierdruck von 210 MPa beim kleinen Maßstab wieder an. Es konnte die Gleichförmigkeit der Masse der mit der Rundlaufablettiermaschine hergestellten Tabletten nachgewiesen werden, was ein Indiz für eine ausreichende Fließfähigkeit des Granulats ist.

Beim Überführen der Rezeptur von MC1 mit 5 % des Bindemittels A300 in einen größeren Maßstab, hinsichtlich Walzenkompaktieren und Tablettierung, konnte die Wahl der Abdichtung als wichtige Einflussgröße auf die Granulat- und Tabletteneigenschaften gekennzeichnet werden.

### **3 Zusammenfassung und Ausblick**

Im Rahmen des Projekts „Untersuchung der Eignung von Walzenkompaktierung und Trokengranulierung zur Verbesserung des Tablettierverhaltens von pharmazeutischen Stoffen“ wurden die Vor- und Nachteile dieses Granulierverfahrens für verschiedene anorganische Materialien erforscht.

In dieser Dissertation wurden verschiedene Calcium- und Magnesiumcarbonate als Modellsubstanzen für Problemhilfsstoffe hinsichtlich ihrer Kompaktierbarkeit und anschließenden Tablettierbarkeit ihrer Granulate untersucht. Ausgangsmaterialien, daraus hergestellte Tabletten, Schülpen und Granulate sowie aus denen gefertigte Tabletten wurden mittels verschiedener Analysemethoden charakterisiert.

Die Definition des Grades der Verdichtung, als Quotient zwischen relativer Tablettendichte und relativer Stampfdichte, ermöglichte eine materialübergreifende Betrachtung der Tabletteneigenschaften.

Die Einstellungen beim Walzenkompaktieren der verschiedenen Substanzen wurden mit dem Ziel der Verbesserung von Granulat- und Tabletteneigenschaften optimiert. Weiterhin wurde ein Screening nach Zusatzstoffen zur Verbesserung der Kompaktibilität und Kompressibilität von Granulaten und Tabletten mit der Absicht der Herstellung pharmazeutisch akzeptabler Tabletten aus anorganischen Hilfsstoffen durchgeführt. Der Zusatz von Pulvercellulose Arbocel P290 und A300 in niedrigen Konzentrationen verbesserte die Eigenschaften von Granulaten und Tabletten nachhaltig. Mit Hilfe der Quecksilberporosimetrie konnte eine verfeinerte Porenstruktur bei Tabletten aus Pulvercellulose Arbocel P290 und A300 und Magnesiumcarbonat (Schüttdichte etwa 500 g/l, Ph. Eur.) als Ursache für eine erhöhte Druckfestigkeit der Tabletten ausgemacht werden. Für ein Beispiel wurde der Herstellungsprozess in einen größeren Maßstab überführt. Die Art der Walzenabdichtung beim Kompaktierprozess konnte als wichtiger Parameter herausgestellt werden.

#### **Charakterisierung der Ausgangsstoffe**

Elektronenmikroskopische Aufnahmen zeigten alle vier untersuchten Magnesiumcarbonate (MC1, MC2, MC3 und MC4) und das leichte Calciumcarbonat (CC1) als gefälltes, das schwere Calciumcarbonat (CC) als gemahlene Material. Als alleinige Modifikationen konnten durch Röntgendiffraktometrie vom Magnesiumcarbonat das Hydromagnesit und vom Calciumcarbonat das Calcit ermittelt werden.

Die Ermittlung von Materialeigenschaften wie Partikelgröße, Partikeldichte, relative Schütt- und Stampfdichte und spezifische Oberfläche offenbarte die Unterschiede zwischen den Materialien, welche ihre Ursache in den verschiedenen Herstellungsbedingungen haben. Charakteristisch für alle untersuchten Ausgangsmaterialien war ein schlechtes Fließverhalten.

### **Charakterisierung von Schülpen, Granulaten und Tabletten (Magnesiumcarbonat)**

Mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft stieg die Mikrohärtigkeit der Schülpen. Große Unterschiede in den Mikrohärtigkeiten ergaben kleine Unterschiede in der Druckfestigkeit der resultierenden Tabletten.

Walzenkompaktieren erhöhte mit steigender spezifischer Kompaktierkraft die relativen Schütt- und Stampfdichten und verbesserte das Fließverhalten der Granulate im Vergleich zum Ausgangsmaterial. Die Spaltbreite hatte nur geringen Einfluss auf die Granulateigenschaften.

Beim Tablettieren der Granulate konnte die in der Literatur beschriebene verminderte Wiederverpressbarkeit bestätigt werden. Mit steigender spezifischer Kompaktierkraft erhöhten sich die relativen Tablettendichten, sanken die Druckfestigkeiten, stiegen die Fließspannungswerte und der Abrieb der Tabletten. Es wurde der Zusammenhang zwischen dem Quotienten von relativer Stampfdichte und relativer Tablettendichte, als Grad der Verdichtung bezeichnet, mit der Tablettendruckfestigkeit herausgestellt. Mit steigendem Grad der Verdichtung erhöhte sich die Tablettendruckfestigkeit.

Elektronenmikroskopische Aufnahmen der Tablettenoberflächen ließen auf Unterschiede in den Porengrößenverteilungen der Materialien schließen. Bei allen Magnesiumcarbonaten zeigte sich eine, bedingt durch den fragmentierenden Bindungsmechanismus der Materialien, enge Porengrößenverteilung.

### **Charakterisierung von Granulaten und Tabletten (schweres Calciumcarbonat)**

Die Granulate wiesen mit steigender spezifischer Kompaktierkraft sich erhöhende relative Schütt- und Stampfdichten auf. Es wurden bimodale Partikelgrößenverteilungen mit hohem Feinanteil ermittelt.

Die Tabletteneigenschaften zeigten Parallelen zu denen der Magnesiumcarbonate auf. Mit steigender spezifischer Kompaktierkraft wurde ein Anstieg der relativen Dichte und Fließspannung sowie das Sinken der Druckfestigkeit festgestellt. Der Grad der Verdichtung des Materials ergab bedeutend niedrigere Werte als bei den Magnesiumcarbonaten. Die Kompaktibilität und Kompressibilität dieses Materials kann als nicht ausreichend zur Herstellung pharmazeutisch akzeptabler Tabletten beschrieben werden.

### **Screening nach geeigneten Additiven**

Bei leichtem Calciumcarbonat konnten keine überzeugenden Unterschiede zwischen dem Untermischen in das Granulat und dem Mitkompaktieren der Binder bei den Granulateigenschaften gefunden werden. Allein das Fließverhalten der Granulate, hergestellt durch Untermischen des Bindemittels, verbesserte sich. Das Untermischen der Binder lieferte vorteilhaftere Druckfestigkeits- und verminderte Abriebwerte im Vergleich zur Abwesenheit eines Bindemittels. Das Mitkompaktieren verbesserte die Tablettendruckfestigkeit weiter und senkte

den Tablettenabrieb. Besonders positiv wurden die Pulvercellulosen Arbocel M80, P290 und die mikrokristalline Cellulose Avicel PH 101 bewertet.

Bei einem Magnesiumcarbonat bewirkte ebenfalls eine Pulvercellulose steigende Druckfestigkeit bei sinkendem Abrieb, weitere untersuchte Bindemittel wie Hydroxypropylmethylcellulose, mikrokristalline Cellulose, Copovidon und Povidon führten diesen Effekt nicht herbei.

#### **Optimierung des Bindemittelanteils von Pulvercellulose M80 (5–25 %) für leichtes Calciumcarbonat**

Mit steigendem Celluloseanteil erhöhten sich die relativen Tablettendichten und die Druckfestigkeiten. Der Abrieb verringerte sich. Bei Anteilen von 15, 20 und 25 % lag der Abrieb unter 1 %. Alle Tabletten zerfielen innerhalb von bis zu 150 s.

Die Analyse der Porenverteilung durch Quecksilberporosimetrie zeigte, dass die höheren gemessenen relativen Tablettendichten ihre Ursache in der Verringerung des Porenvolumens in Abhängigkeit vom Binderzusatz hatten.

#### **Optimierung des Bindemittelanteils von Pulvercellulose M80, P290 und A300 (5–25 %) für Magnesiumcarbonat**

Es wurden sowohl die Mischungen der Ausgangsstoffe als auch die daraus hergestellten Granulate untersucht. Der Partikeldurchmesser der Granulate erhöhte sich und der Feinanteil sank bei Cellulosezusatz in der Reihenfolge M80, P290, A300. Das Fließverhalten verbesserte sich in der gleichen Reihenfolge. Das Granulat mit 5 %igem Anteil von A300 verfügte über die besten Eigenschaften.

Die Tabletteneigenschaften verhielten sich vergleichbar bei den Mischungen der drei Cellulosen und den Granulaten mit M80 auf der einen und den Granulaten mit P290 und A300 auf der anderen Seite. Bei der ersten Gruppe wurde mit steigendem Binderanteil eine Erhöhung der relativen Tablettendichte und der Druckfestigkeit bei sinkendem Abrieb verzeichnet. Bei der zweiten Gruppe dagegen zeigten die Granulate mit nur 5 %igem Celluloseanteil die niedrigsten relativen Tablettendichten, verbunden mit den höchsten Druckfestigkeitswerten und niedrigen Werten für den Abrieb.

Die Betrachtung des Verdichtungsverhaltens durch den Heckel-Plot bestätigte diese Gruppeneinteilung. Der Kurvenverlauf der Granulate mit 5 % P290 bzw. A300 lag deutlich unter denen der anderen untersuchten Materialien, was auf eine geringere Verdichtung dieser Granulate beim Tablettiervorgang hindeutet. Die Analyse der Tabletten mit der Quecksilberporosimetrie zeigte anschaulich, dass sich im Vergleich zu den anderen Tabletten, z. B. bei M80-Zusatz, eine verfeinerte Porenstruktur, welche die verbesserte Druckfestigkeit erklärt, herausgebildet hat.

### **Überführung des Herstellungsprozesses in den Großmaßstab**

Es konnte die Art der Walzenabdichtung beim Walzenkompaktieren als Einflussfaktor auf die Tabletteneigenschaften herausgestellt werden.

Bei der Granulatherstellung wurden auch im Großmaßstab Spaltweite und spezifische Kompaktierkraft konstant gehalten. Die Granulatanalyse offenbarte nur geringe Unterschiede zum kleinen Maßstab.

Die Tablettierung auf einer Rundlaufablettiermaschine ergab höhere relative Tablettendichten und niedrigere Druckfestigkeiten im Vergleich zur Exzentertablettiermaschine. Die Tabletten entsprachen hinsichtlich der Gleichförmigkeit der Masse und des Abriebs ab einem Tablettierdruck von 130 MPa den Anforderungen des Arzneibuches.

## **Ausblick**

Die Herstellung von Granulaten durch Walzenkompaktieren anorganischer Materialien und deren Tablettierung bietet noch vielfältige weitere Möglichkeiten der Forschung.

Es wäre aufgrund der in der Arbeit gewonnenen Erkenntnisse insbesondere im Rahmen der Eignung von Pulvercellulose als Bindemittel für das Walzenkompaktieren anorganischer Materialien eine Erweiterung der Versuche im Großmaßstab wünschenswert. Es könnten u. a. auch Arzneistoffe und weitere Bindemittel, wie z. B. die Pulvercellulose P290, mit einbezogen werden. Auch wäre denkbar, die Verarbeitung eines Granulats von Magnesiumcarbonat und Pulvercellulose zu Tabletten mit anderen direktverpressbaren Materialien wie Ludipress® (93 %  $\alpha$ -Laktosemonohydrat, 3,5 % Polyvinylpyrrolidon, 3,5 % Crospovidon), Cellactose® (25 %  $\alpha$ -Laktosemonohydrat, 25 % Pulvercellulose) oder Microcellac® ( $\alpha$ -Laktosemonohydrat, mikrokristalline Cellulose) zu vergleichen. Es wäre weiterhin möglich, die Untersuchung auch auf den Einsatz von Pulvercellulosen als Bindemittel in geringeren Konzentrationen als 5 % auszudehnen.

Die Herstellung von Tabletten auf einer Rundlaufablettiermaschine mit der Erfassung des Weges könnte Werte für Fließspannungen, Heckel-Plot, elastische Rückdehnung und E3 liefern.

Die Porenstruktur der Tabletten wurde durch Quecksilberporosimetrie analysiert. Weitere Methoden, z. B. die Stickstoffadsorption, könnten die durchgeführten Untersuchungen ergänzen.

Die relative Luftfeuchte wurde während des Walzenkompaktierens im Allgemeinen konstant gehalten. Eine Untersuchung des Walzenkompaktierprozesses während verschiedener Feuchten wäre wünschenswert. Auch könnten durch entsprechende Sensoren die Temperaturen während des Kompaktierens und Granulierens erfasst werden, um weitere Erkenntnisse über den Kompaktierprozess zu gewinnen.

Neuere apparative Entwicklungen auf dem Gebiet der Analyse von Partikelgrößenverteilungen von Granulaten mittels Laserdiffraktometrie könnten zur Anwendung gebracht werden. Die Charakterisierung des Fließverhaltens der Ausgangsmaterialien, Mischungen und Granulate erfolgte im Rahmen dieser Arbeit nur durch die Ermittlung der Trichterdurchlaufzeit. Die Nutzung von Scherzellen könnte weitere Erkenntnisse über die Eigenschaften der Schüttgüter erbringen.

# 4 Anhang

## Gliederung

- 4.1 Materialien
- 4.2 Methoden
  - 4.2.1 Herstellung von Schülpen und Granulaten
  - 4.2.2 Charakterisierung von Ausgangsstoffen, Schülpen und Granulaten
  - 4.2.3 Herstellung und Charakterisierung von Tabletten
  - 4.2.4 Elektronenmikroskopische Aufnahmen
  - 4.2.5 Rasterkraftmikroskopie
- 4.3 Zusammenfassung von Messwerten
  - 4.3.1 Ausgangssubstanzen
    - 4.3.1.1 Laserdiffraktometrie
    - 4.3.1.2 Thermogravimetrie
    - 4.3.1.3 Sorptionsisothermen
  - 4.3.2 Granulate und Mischungen
    - 4.3.2.1 Herstellung von Granulaten
    - 4.3.2.2 Fließeigenschaften von Mischungen und Granulaten aus MC1 und Pulvercellulosen
    - 4.3.2.3 Partikelgrößenverteilung von CC-Granulaten (1,5 mm Spaltweite)
  - 4.3.3 Tabletten
    - 4.3.3.1 Heckel-Plots
    - 4.3.3.2 Eigenschaften von Tabletten aus CC
    - 4.3.3.3 Porengrößenverteilungen (Quecksilberporosimetrie)
    - 4.3.3.4 Zerfall von Tabletten aus MC1, MC2, MC3, MC4
    - 4.3.3.5 Gleichförmigkeit der Masse (Großmaßstab)
    - 4.3.3.6 Elastische Rückdehnung und E3 von Tabletten aus MC1 und Pulvercellulosen
  - 4.3.4 Eigenschaften von Granulaten und Tabletten aus MC1 und CCI mit Bindemitteln
  - 4.3.5 Rasterkraftmikroskopie
- 4.4 Sonstiges
  - 4.4.1 Darstellung von Calcium- und Magnesiumcarbonaten (Pattinson-Verfahren)
  - 4.4.2 Pulvercellulose

## 4.1 Materialien

Material	Abkürzung	Charge	Lieferant oder Hersteller
<b>Magnesiumcarbonate</b>			
Magnesiumcarbonat, schwer, Schüttdichte etwa 500 g/l, Ph. Eur.	MC1	113306	Dr. Paul Lohmann GmbH KG, Emmerthal
Magnesiumcarbonat, schwer, Schüttdichte etwa 400 g/l, Ph. Eur.	MC2	231592	Dr. Paul Lohmann GmbH KG, Emmerthal
Magnesiumcarbonat	MC3	01820199	Magnesia GmbH, Lüneburg
Magnesiumcarbonat, schwer, 182, Ph. Eur.	MC4	990701	Magnesia GmbH, Lüneburg
<b>Calciumcarbonate</b>			
Calciumcarbonat, schwer	CC	4600449	Magnesia GmbH, Lüneburg
Calciumcarbonat, leicht	CC1	621520 (2.2.2) 621549 (2.3.1)	Dr. Paul Lohmann GmbH KG, Emmerthal
<b>Bindemittelscreening (MC3)</b>			
Kollidon 30	K30	51-4960	BASF, Ludwigshafen
Kollidon VA 64	VA	07-4919	BASF, Ludwigshafen
Mikrokristalline Cellulose, Avicel PH 102	MCC102	7750 C	FMC, USA
Hydroxypropylmethylcellulose, Methocel E15 Premium LV EP	HPMC	OJ 10012N21	Colorcon, Deutschland
Pulvercellulose, Elcema F150	PC	0781200820	J. Rettenmaier & Söhne GmbH + Co. KG, Rosenberg
<b>Bindemittelscreening (CCI)</b>			
Pulvercellulose, Arbocel P290	P290	0781710509	J. Rettenmaier & Söhne GmbH + Co. KG, Rosenberg
Pulvercellulose, Arbocel A300	A300	0708020327	J. Rettenmaier & Söhne GmbH + Co. KG, Rosenberg
Pulvercellulose, Arbocel M80	M80	0781320125	J. Rettenmaier & Söhne GmbH + Co. KG, Rosenberg
Avicel PH 101	MCC101	6038c	FMC, USA
Starlac	StL	9165	Meggle, Wasserburg
Kollidon 30	K30	51-4960	BASF, Ludwigshafen
<b>Bindemitteloptimierung (CCI, MC1)</b>			
Pulvercellulose, Arbocel M80	M80	0781320125	J. Rettenmaier & Söhne GmbH + Co. KG, Rosenberg
Pulvercellulose, Arbocel P290	P290	0781710509	J. Rettenmaier & Söhne GmbH + Co. KG, Rosenberg
Pulvercellulose, Arbocel A300	A300	0708020327	J. Rettenmaier & Söhne GmbH + Co. KG, Rosenberg

Material	Abkürzung	Lieferant oder Hersteller
Magnesiumstearat	93810410	Caesar & Loretz GmbH, Hilden und Bonn
Magnesiumstearat	35799028G5	Vaseline-Fabrik E. Wasserfuhr GmbH, Bonn
Aerosil 200	307030	Degussa AG, Düsseldorf



## 4.2 Methoden

### 4.2.1 Herstellung von Schülpfen und Granulaten

Schülpfen und Granulate wurden mit einem instrumentierten Walzenkompaktor (Mini-Pactor, M1090, 1999, Gerteis Maschinen- und Processengineering, Jona, Schweiz) (Abb. 4.2.1-1) mit glatten Walzen von 25 cm Durchmesser und 2,5 cm Breite hergestellt. Es wurde die Herz-Abdichtung genutzt. Die Drehzahl der Walzen betrug 3 U/min. Die entstehenden Schülpfen wurden mit einer Granuliereinheit (Taschenmuldenrotor) mittels eines 1,25 mm-Siebes bei 50 U/min und einer oszillierenden Rotation von 360° zu Granulaten zerkleinert. Die Einstellungen von Spaltweite und spezifischer Kompaktierkraft wurden entsprechend verschiedener Versuchspläne variiert.

Für die Herstellung im Großmaßstab wurde ein instrumentierter Walzenkompaktor (3-W-Polygran, M1101, 2001, Gerteis Maschinen- und Processengineering, Jona, Schweiz) mit glatten Walzen von 25 cm Durchmesser und 10 cm Breite genutzt. Es wurde die Kragen-Abdichtung verwendet. Die Drehzahl der Walzen betrug 3 U/min. Die entstehenden Schülpfen wurden mit einer Granuliereinheit (Taschenmuldenrotor) mittels eines 1,25 mm-Siebes bei 50 U/min und einer oszillierenden Rotation von 360° zu Granulaten zerkleinert.

Die Daten zum Kompaktierprozess wurden aufgezeichnet und ausgewertet. Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationskoeffizienten der Parameter wurden berechnet.

Mischungen bei den Experimenten zur Eignung von Bindemitteln wurden bei 25 U/min für

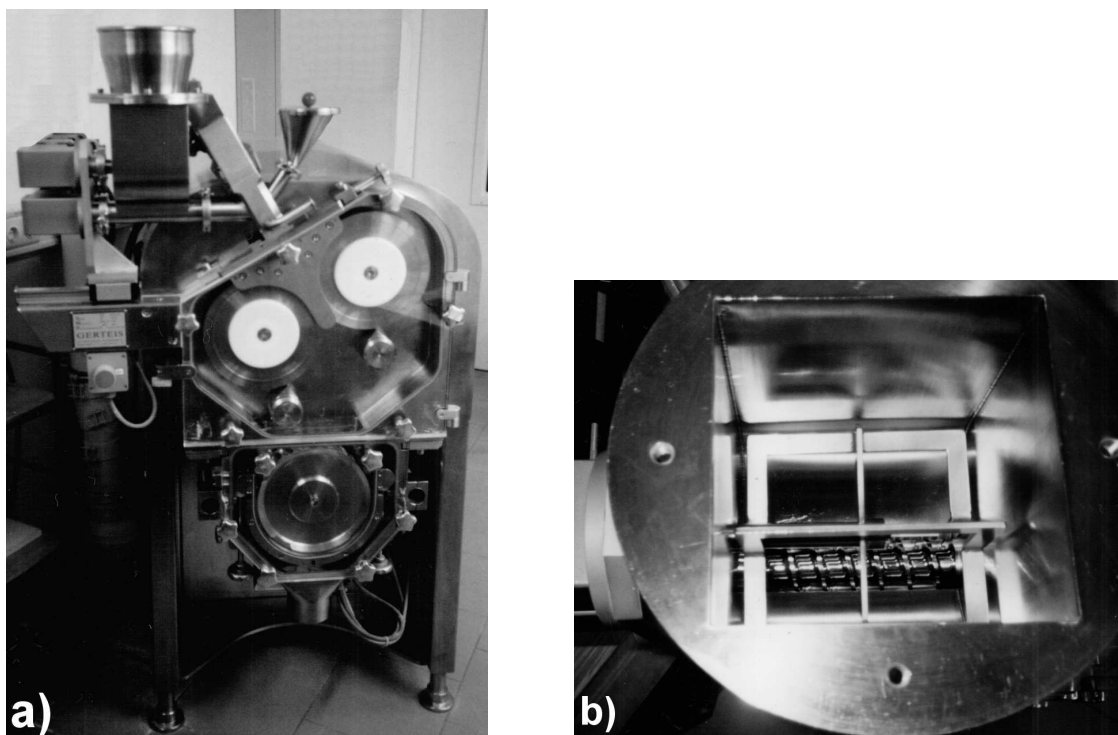


Abb. 4.2.1-1 Walzenkompaktor Mini-Pactor: a) Gesamtansicht und b) Dosierrichter mit Auflockerer

15 min in einem Mischer (LM 20, Bohle, Ennigerloh) hergestellt. Im Großmaßstab wurde zum Mischen bei 25 U/min für 15 min ein Mischer (Kubusmischer, Bohle, Ennigerloh) verwendet.

## 4.2.2 Charakterisierung von Ausgangsstoffen, Schülpfen und Granulaten

### 4.2.2.1 Mikrohärtete der Schülpfen

Die Bestimmung der Mikrohärtete von Schülpfen wurde mit Hilfe des computergesteuerten Messsystems Fischerscope H100c (Helmut Fischer, Sindelfingen) durchgeführt. Als Eindringkörper wurde eine Kugelspitze mit einem Radius ( $r$ ) von 0,5 mm gewählt. In 20 s wurde kontinuierlich die Eindringkraft von 0,4 mN ( $F_{\min}$ ) bis 1000 mN ( $F_{\max}$ ) erhöht und nach Erreichen des Kraftmaximums wieder in 20 s auf den Ausgangswert zurückgeführt. Eindringtiefe und -kraft wurden kontinuierlich während des gesamten Messzyklus (schematisch, Abb. 4.2.2-1) aufgezeichnet. Es wurde die gesamte Eindringtiefe ( $h_t$ ), welche aus einem plastischen ( $h_{pl}$ ) und elastischen Teil ( $h_{el}$ ) zusammengesetzt ist, erfasst. Die Bestimmung der Mikrohärtete unter Prüfkraft erfolgte durch Messung der Eindringtiefe des Indenters ( $h_t$ ) bei der Maximalkraft ( $F_{\max}$ ) und dem Radius ( $r$ ) der Kugelspitze des Indenters nach der Gleichung:

$$\text{Mikrohärtete [N/mm}^2\text{]} = \frac{F_{\max}}{2\pi r h_t}$$

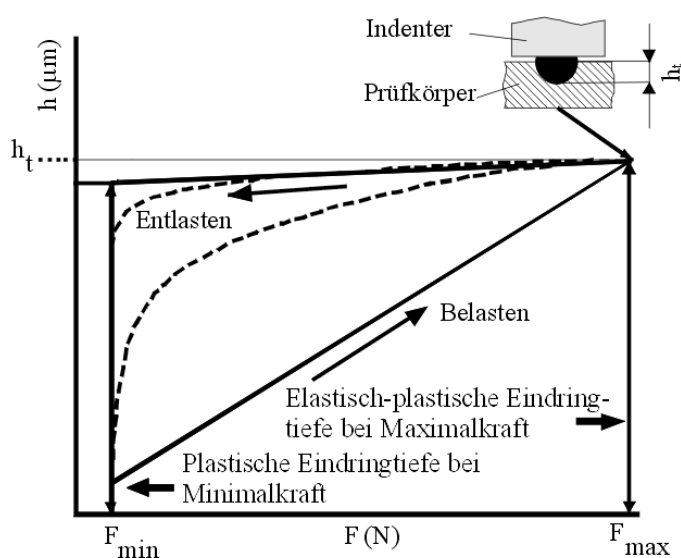


Abb. 4.2.2-1 Schematische Darstellung des Messzyklus einer Mikrohärtete; nach Bierögel et al. (2001)

### 4.2.2.2 Probeneteilung bei Granulaten

Alle Granulate wurden vor einer weiteren Charakterisierung in acht Portionen probegeteilt (PT, Retsch, Haan).

### 4.2.2.3 Bestimmung der Dichten

#### 4.2.2.3.1 Schütt- und Stampfdichte

In Anlehnung an die im Ph. Eur. beschriebenen Methoden wurden bei den Ausgangsstoffen 100 g und bei den Granulaten ein Glasinhalt des Probenteilers locker in einen 250 ml-Messzylinder (Erweka, Heusenstamm) geschüttet und das Volumen auf 2 ml genau abgelesen. Aus dem Schüttvolumen wurde die Schüttdichte,  $\rho_{\text{schütt}}$ , berechnet.

Zur anschließenden Bestimmung der Stampfdichte,  $\rho_{\text{stampf}}$ , wurde der 250 ml-Messzylinder mit Hilfe eines Stampfvolumeters (Engelmann, Ludwigshafen) 1250-mal bzw. 2500-mal gestampft. Das Stampfvolumen konnte nun auf 2 ml genau abgelesen und zur Berechnung der Stampfdichte genutzt werden.

Mittelwert und Standardabweichung der Schütt- bzw. Stampfdichte wurden bei den Ausgangsstoffen aus drei und bei den Granulaten aus zwei Versuchen ermittelt.

#### 4.2.2.3.2 Partikeldichte

Die Partikeldichte berücksichtigt nach dem Ph. Eur. sowohl die Kristalldichte als auch die Porosität innerhalb der Teilchen. Somit hängt die Partikeldichte vom Wert des ermittelten Volumens ab. Zur Bestimmung der Partikeldichte,  $\rho_p$ , wurde das Helium-Gaspyknometer AccuPyc 1330 (Micromeritics, Norcross, USA) verwendet. Es arbeitet nach dem Prinzip des Druckausgleichs. Zwei Kammern werden hinsichtlich ihres Drucks abgeglichen, und über das von der Probe verdrängte Volumen in der einen Kammer kann das Volumen der Probe bestimmt werden. Die Partikeldichte ist der Quotient aus eingewogener Masse und verdrängtem Volumen. Zur Messung wurde die Probenkammer austariert und zu 2/3 mit der Probe gefüllt. Die Masse der Probe wurde mit Hilfe einer Analysenwaage Basic BA 210 S (Sartorius, Göttingen, Präzision 0,0001 g) ermittelt. Die Kammer wurde in das Pyknometer eingebracht und nach Eingabe der Probenmasse der Messvorgang gestartet. Jede Messung wurde dreifach ausgeführt. Mittelwert und Standardabweichung wurden berechnet.

Die Berechnung der Partikeldichte von Materialmischungen,  $\rho_m$ , erfolgte aus den Partikeldichten,  $\rho_1$  und  $\rho_2$ , und den Masseanteilen,  $m_1$  und  $m_2$ , der einzelnen Bestandteile nach dem harmonischen Mittel (Kleinebudde, 1997):

$$\rho_m = \frac{m_1 + m_2}{\frac{m_1}{\rho_1} + \frac{m_2}{\rho_2}}$$

Die Partikeldichten wurden zur Berechnung relativer Dichten nach Kuentz und Leuenberger (1999), von Ausgangsmaterialien, Granulaten (relative Schütt- und Stampfdichte,  $\rho_{\text{schütt, rel.}}$  und  $\rho_{\text{stampf, rel.}}$ ) und Tabletten (relative Tablettendichte s. 5.2.3.3.1) genutzt. Die relative Dichte ist der Quotient aus scheinbarer Dichte und Partikeldichte. Scheinbare Dichten wurden durch Division der Masse durch das scheinbare Volumen erhalten.

#### 4.2.2.4 Fließverhalten von Ausgangsstoffen und Granulaten

Es wurde in Anlehnung an die Ph. Eur. die Zeit mit einer Stoppuhr (C 510H, Huger Electronics, Villingen) gemessen, die 100 g des Ausgangsmaterials bzw. die eine Portion aus dem Probenteiler benötigt, um durch genormte Trichter (10, 15, 25 mm Durchmesser, nach Ph. Eur., Werkstatt Fachbereich Pharmazie, Halle) zu fließen. Bei den Granulaten erfolgte anschließend eine Berechnung der Zeit für 100 g. Ein 50 Hz-Rüttler (MLW Labortechnik, Ilmenau, Stufe 7), verbunden mit dem Trichter, egalisierte den Pulverfluss. Jede Messung wurde mindestens dreifach ausgeführt. Mittelwert und Standardabweichung wurden berechnet.

#### 4.2.2.5 Partikelgrößenverteilung

##### 4.2.2.5.1 Partikelgrößenverteilung der Ausgangsstoffe: Laserdiffraktometrie

Für alle Ausgangsstoffe wurde eine Partikelgrößenanalyse mittels Laserdiffraktometrie durchgeführt (Series 2600c, Malvern Instruments, Worchester, Großbritannien). Die Auswahl der Linse erfolgte je nach Material (63 mm-Linse: MC3, CC und CC1; 100 mm-Linse: MC1, MC2, MC4, P290, M80; 300 mm-Linse: alle übrigen Bindemittel außer A300, hier Luftstrahlsiebung). Als Laserstrahlexpander diente jeweils die 10 mm-Vorrichtung. Das Pulver wurde trocken dispergiert (Dry Powder Feeder PS 64 Malvern Instruments, Worchester, Großbritannien). Die volumenbezogene Partikelgrößenverteilung wurde mit einer zum Gerät gehörigen Software berechnet und aus der Summenverteilung der Durchmesser in  $\mu\text{m}$  bei 50 %,  $D_{50}$ , und der Feinanteil, FA, als Anteil in % von Partikeln kleiner 90  $\mu\text{m}$ , bestimmt. Jeder Versuch wurde viermal wiederholt. Mittelwert und Standardabweichung wurden berechnet.

##### 4.2.2.5.2 Partikelgrößenverteilung der Granulate: Rüttel- und Luftstrahlsiebung

Die Partikelgrößenverteilung (nach DIN 66 165, Deutsches Institut für Normung, 1987) der Granulate wurde mit Hilfe einer Siebrüttelmaschine (Vibrio, Retsch, Haan) bestimmt. Jeweils ein Glasinhalt des Probenteilers wurde eingewogen und 10 min bei Vibrationsstufe 50 gesiebt. Die Siebe wurden vor und nach der Siebanalyse ausgewogen (PJ Precisa junior 500C, PAG Oerlikon AG, Oerlikon, Schweiz, Präzision 0,01 g). Verwendung fanden Analysensiebe der nominalen Maschenweiten 500, 710 und 1000  $\mu\text{m}$  (Retsch, Haan). Die Partikel kleiner 500  $\mu\text{m}$  wurden weiterhin einer Luftstrahlsiebung (Alpine 200 LS-N, Hosokawa Alpine AG, Augsburg) unterzogen. Die Siebe von 32, 63, 90, 125, 250 und 355  $\mu\text{m}$  (Hosokawa Alpine AG, Augsburg) wurden vor und nach der Siebung ausgewogen (PJ Precisa junior 500C, PAG Oerlikon AG, Oerlikon, Schweiz, Präzision 0,01 g). Die Masse jeder Fraktion wurde berechnet und daraus die Summenverteilung erstellt. Die Teilchengrößenbestimmung mit Hilfe der Siebanalyse erfolgte für alle Granulate je zweimal. Mittelwert und Standardabweichung wurden berechnet. Aus den Mittelwerten der massebezogenen Summenverteilung wurden der Feinanteil, FA, als Anteil in % von Partikeln kleiner 90  $\mu\text{m}$ , und der Durchmesser bei 50 %,  $D_{50}$ , ermittelt.

#### 4.2.2.6 Spezifische Oberfläche

Die spezifische Oberfläche, spez. OF, der anorganischen Ausgangsstoffe, Pulvercellulosen und Granulate wurde mit einem Areameter (Ströhlein Instruments; Vertrieb über Juwe GmbH, Viersen) nach DIN 66 132 (Deutsches Institut für Normung, 1975) bestimmt. Jeder Versuch wurde zweimal wiederholt und daraus Mittelwert und Standardabweichung berechnet.

#### 4.2.2.7 Röntgendiffraktometrie

Röntgendiffraktogramme wurden mit einem Röntgendiffraktometer (Universal-Röntgendiffraktometer URD 63, Freiburger Präzisionsmechanik, Freiberg) mit  $\text{CuK}\alpha$ -Strahlung aufgenommen. Für Magnesiumcarbonate erfolgte die Bestimmung bei Beugungswinkeln zwischen  $5\text{--}50\ 2\Theta$ , für Calciumcarbonate zwischen  $5\text{--}35\ 2\Theta$ , die Schrittweite betrug  $0,1\ 2\Theta$ . Zum Vergleich wurden Spektren der Datenbank PC PDFWIN 130 (JCPDS-ICDD, August 1997) herangezogen.

#### 4.2.2.8 Feuchte

##### 4.2.2.8.1 Thermogravimetrie

Die Charakterisierung aller Ausgangsstoffe erfolgte mittels thermogravimetrischer Analyse (TGA 209, Netzsch Gerätebau Selb). Es wurde von allen Calcium- und Magnesiumcarbonaten eine Messung über einen Temperaturgradienten mit zehn Kelvin je Minute Aufheizgeschwindigkeit und mindestens einer quantitativen Bestimmung isotherm bei einer Temperatur von 100 bzw. 150 °C durchgeführt.

##### 4.2.2.8.2 Sorptions- und Desorptionsisothermen

Die Wasseraufnahme und -abgabe der Substanzen bei verschiedenen relativen Feuchten (Tab. 4.2.2-a) wurde mit Hilfe von Sorptions- und Desorptionsisothermen, nach Picker (2002), bestimmt. Dazu wurde etwa 1 g Substanz in dicht verschlossenen Glaskammern (250 mm hoch, 250 mm breit, 120 mm tief), in denen sich spezielle Horden (Werkstatt Fachbereich Pharmazie, Halle) aus Plexiglas mit je drei luftdurchlässigen Böden befanden, in kleinen Petrischalen (Durchmesser 4 cm) für sieben Tage equilibriert und dann für sieben Tage über der nächsthöheren Feuchte gelagert. Die Proben wurden bei 0 % relativer Feuchte bis zur Massekonstanz getrocknet. Die Bestimmung erfolgte durch Wägung (Analysenwaage Basic BA 210 S (Sartorius, Göttingen, Präzision 0,0001 g). Der Wassergehalt bei den verschiedenen relativen Feuchten wird in % (m/m), bezogen auf die Trockenmasse, angegeben. Alle Bestimmungen wurden dreifach durchgeführt.

Tab. 4.2.2-a Verwendete Salzlösungen zur Erzeugung konstanter relativer Feuchte (Greenspan, 1977; Picker, 2002)

Substanz	relative Feuchte [%], MW $\pm$ SD (Greenspan, 1977)	relative Feuchte [%]
Phosphorpentoxid (Trocknungsmittel)	0	0
Kaliumcarbonat	43,16 $\pm$ 0,39	43
Magnesiumnitrat	52,89 $\pm$ 0,22	53
Natriumbromid	57,57 $\pm$ 0,40	57
Kaliumiodid	68,86 $\pm$ 0,24	69
Natriumchlorid	75,29 $\pm$ 0,12	75
Kaliumbromid	80,70 $\pm$ 0,50	80
Bariumchlorid	90,20 $\pm$ 0,41	90

#### 4.2.2.8.3 Halogen-Waage

Bei diesem Verfahren wurde von Ausgangsstoffen und Granulaten die Feuchte, ausgedrückt als Masseverlust in % in Bezug auf die Ausgangsmasse von 3 g (Präzision 0,001 g), bestimmt. Zum Einsatz kam eine Halogen-Waage (Halogen-Moisture-Analyzer, HR73, Mettler-Toledo, Gießen). Die Temperatur wurde, bei einer Analysendauer von 8 min, isotherm auf 105 °C festgelegt.

### 4.2.3 Herstellung und Charakterisierung von Tabletten

#### 4.2.3.1 Vorbereitung der Tablettierung

Alle zu tablettierenden Materialien wurden mit 0,5 % (m/m) Magnesiumstearat in einem Rhönradmischer (Erweka, Heusenstamm) 10 min bei 28 U/min gemischt.

Im Großmaßstab wurde zum Mischen bei 25 U/min für 15 min ein Mischer (Kubusmischer, Bohle, Ennigerloh) verwendet.

#### 4.2.3.2 Tablettierung

Die instrumentierte Exzentertablettiermaschine (EKO, Korsch, Berlin) befindet sich in einem Klimaraum mit Schleuse (Temperatur- und Feuchte-Kombiregler TC 552-FCV 102, Wirth mit Entfeuchter 38 VAN DC/TC Carrier und Dampfluftbefeuchter S RC/DC 3000, Nordmann Klimatechnik, Dornach, Schweiz). Das Klima wird mit einem Haarhygrometer (00.02520.110900, Lambrecht, Göttingen) überwacht. In diesem Raum erfolgte die Tablettenherstellung bei etwa 45 % relativer Feuchte.

Die Kraftmessung an der Exzentertablettiermaschine erfolgte mittels Dehnungsmessstreifen (Hottinger Baldwin Messtechnik, Darmstadt). Es wurde eine statische Kalibrierung an drei aufeinander folgenden Tagen durchgeführt, jeweils mit einer großen (0–30 kN) und einer kleinen (0–10 kN) Kraftmessdose (Hottinger Baldwin Messtechnik, Darmstadt). Die Kraftmessdose wird an den Oberstempelhalter über eine Vorrichtung (Werkstatt Fachbereich Pharmazie, Halle) montiert und auf den Unterstempel gefahren. Die Kraft am Ober- und Un-

terstempel wird als Spannung erfasst. Die Daten der Kraftmessdose werden in kN aufgezeichnet. Aus allen Datensätzen wird eine Kalibriergerade erstellt und so den mV/V Spannungsanzeigen die entsprechenden Werte in kN zugeordnet.

Zur Ermittlung des Weges während der Messung diente ein induktiver Weggeber, welcher am Oberstempel-Kolben angebracht ist (W2TK, Hottinger Baldwin Messtechnik, Darmstadt).

Zur Tablettierung wurden biplane Stempel mit einem Durchmesser von 11 mm (Ritter Pharmatechnik, Hamburg) verwendet. Die Geschwindigkeit der Maschine betrug 10 U/min, die Fülltiefe 12 mm. Das Tablettiergut wurde jeweils einzeln mittels der Analysenwaage Basic BA 210 S (Sartorius, Göttingen, Präzision 0,0001 g) eingewogen. Die Einwaage betrug bei allen Tabletten aus Magnesiumcarbonaten 350 mg ( $\pm 0,5$  mg), bei allen Tabletten aus leichtem Calciumcarbonat 400 mg ( $\pm 0,5$  mg), aus schwerem Calciumcarbonat 600 mg ( $\pm 0,5$  mg). Vorversuche ergaben, trotz Magnesiumstearatzugabe, ein Kleben der Materialien an Stempeln und Matrize. Durch zusätzliche externe Schmierung der Stempelflächen mit Magnesiumstearat konnte eine Haftung des Tablettierguts an den Stempeln minimiert werden. Die Tabletten wurden, je nach Material, bei Oberstempelpresskräften im Bereich von 5 bis 25 kN, was Pressdrücken von 53 bis 263 MPa entspricht, hergestellt.

Mindestens fünf Messzyklen wurden von einer Tablettiereinstellung mit Hilfe des DMC-plus-Systems (D183 462, Hottinger Baldwin Messtechnik, Darmstadt), eines Apple-Computers (M1350, Apple, USA) und des Aufnahmeprogramms BEAM (Gesellschaft für Angewandte Mess- und Systemtechnik mbH, Flöha) aufgenommen. Aus Oberstempelweg und Oberstempeldruck wurden Heckel-Plots (Heckel, 1961a, b) berechnet. Die Ermittlung der Heckelsteigung erfolgte von fünf Datensätzen, jeweils bestehend aus 780 Datenpunkten, mit der Software MS Excel (Microsoft, USA). Hierzu wurde mittels linearer Regression der Anstieg des Abschnitts der Kompressionsphase, wo der Korrelationskoeffizient 0,999 betrug, bestimmt.

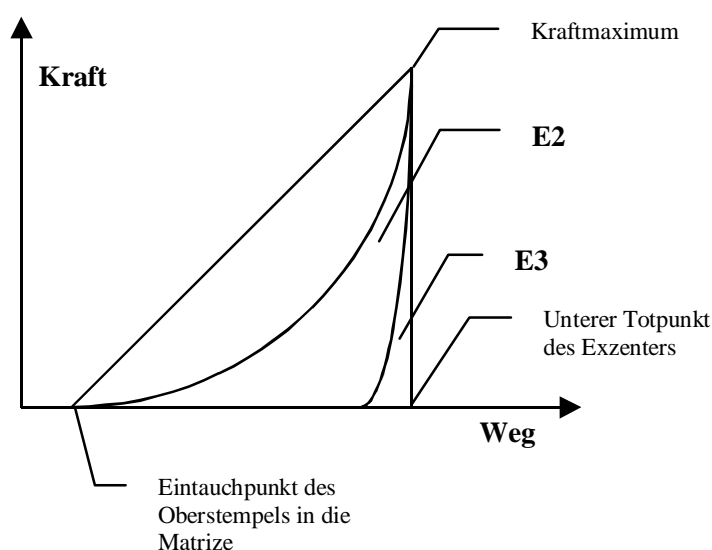


Abb. 4.2.3-1 Kraft-Weg-Diagramm; nach Dürr et al. (1972)

Die Fließspannung (engl. „apparent mean yield pressure“) wurde nach Hersey und Rees (1971) berechnet. Mittelwert und Standardabweichung wurden ermittelt.

Für die Ermittlung von E2 und E3 wurden die Flächen unter der Kraft-Weg-Kurve (Abb. 4.2.3-1) nach Dürr et al. (1972) aus fünf Datensätzen bestimmt.

Aus der Tablettensteghöhe nach dem Tablettiervorgang ( $H_m$ ), gemessen mit einer Mikrometer-

schraube (s. 5.2.3.3.1) und der minimalen Tablettensteghöhe ( $H_i$ ) beim Tablettiervorgang, bestimmt mit einem induktiven Wegaufnehmer (s. o.), wurde die elastische Rückdehnung nach Armstrong und Haines-Nutt (1972) ermittelt.

$$\text{elastische Rückdehnung [\%]} = \frac{H_m - H_i}{H_i} \cdot 100$$

Die Tablettenherstellung im Großmaßstab erfolgte mit einem Rundläufer von 12 biplanen Stempelpaaren mit einem Durchmesser von 12 mm (P1 Nr. 261, Fette, Schwarzenbek) bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 10 U/min. Die Oberstempelkraft konnte mit Hilfe eines Oszilloskops (HM 205-3, Hameg, Frankfurt am Main) abgelesen werden.

### 4.2.3.3 Charakterisierung der Tabletten

#### 4.2.3.3.1 Relative Tablettendichten

Von allen hergestellten Tabletten je Einstellung wurden die Höhe und der Durchmesser mit einer Mikrometerschraube bestimmt (Digimatic Messschraube, Mitotuyo, Tokio, Japan). Desweiteren wurde jede Tablette nach dem Tablettiervorgang gewogen (Analysenwaage Basic BA 210 S Sartorius, Göttingen, Präzision 0,0001 g). Aus dem berechneten Volumen und der Tablettenmasse wurden scheinbare Dichten berechnet und daraus dann mittels der Partikeldichten (s. o.) relative Dichten. Mittelwert und Standardabweichung der relativen Tablettendichte der fünf, dem Heckel-Plot zugeführten, Datensätze wurden ermittelt. Im Rahmen des Großmaßstabs wurden Mittelwert und Standardabweichung von zwanzig Tabletten bestimmt.

#### 4.2.3.3.2 Druckfestigkeit der Tabletten

Die Bestimmung der Bruchfestigkeit (BF) erfolgte mit Hilfe des Bruchfestigkeitstesters (TBH-30, Erweka, Heusenstamm). Jeweils fünf Tabletten wurden untersucht. Aus der Bruchfestigkeit (BF) sowie der Höhe ( $h$ ) und dem Durchmesser ( $d$ ) der Tabletten, beide bestimmt mit der Mikrometerschraube (s. o.), konnte die Druckfestigkeit nach Fell und Newton (1970) berechnet werden. Mittelwert und Standardabweichung wurden ermittelt.

$$DF [\text{N/mm}^2] = \frac{2 \cdot BF}{h \cdot d \cdot \pi}$$

Im Rahmen des Großmaßstabs wurden Mittelwert und Standardabweichung von zehn Tabletten bestimmt.

#### 4.2.3.3.3 Friabilität der Tabletten

In Anlehnung an das Ph. Eur. wurden fünf Tabletten vor und nach einer Belastung von 100 Umdrehungen in einer Friabilitäts-Apparatur (Abriebtester, Arzneimittelwerk Dresden, Dresden) mit einer Analysenwaage gewogen (Basic BA 210 S, Sartorius, Göttingen, Präzision 0,0001 g). Der Masseverlust der Tabletten wurde in Prozent in Bezug auf die Ausgangsmasse



angegeben. Im Rahmen des Großmaßstabs wurden Mittelwert und Standardabweichung von zwanzig Tabletten bestimmt.

#### 4.2.3.3.4 Zerfall der Tabletten

In Anlehnung an das Ph. Eur. wurden drei Tabletten jeder zu prüfenden Charge in eine Apparatur zur Bestimmung der Zerfallszeit (ZT 3, Erweka, Heusenstamm) gegeben. Als Medium diente 36–38 °C warmes, demineralisiertes Wasser. Die Zerfallszeit wurde mit einer Stoppuhr (C 510H, Huger Electronics, Villingen) bestimmt. Mittelwert und Standardabweichung wurden ermittelt. Im Rahmen des Großmaßstabs wurden Mittelwert und Standardabweichung von sechs Tabletten bestimmt.

#### 4.2.3.3.5 Quecksilberporosimetrie

Quecksilberporosimetriemessungen von Tabletten erfolgten mit dem Porosimeter Poresizer 9320 (Micromeritics, Norcross, USA). Die Beziehung zwischen dem eingedrungenen Volumen an Quecksilber und dem dazu notwendigen Druck wurden mit der Software V2.09 (Micromeritics, Norcross, USA) analysiert.

Vor Messbeginn wurde das Penetrometer auf einen Druck von 0,0667 kPa evakuiert und anschließend mit Quecksilber im Druckbereich von 3,45 bis 13,8 kPa befüllt. Die Niederdruckphase erstreckte sich bis 69 kPa. Im Anschluss daran wurde das Penetrometer über Atmosphärendruck in den Hochdruckbereich des Gerätes überführt. Die Hochdruckphase fand im Druckbereich von 0,069 bis 206 MPa in 37 Schritten (Tab 4.2.3-a) statt. Während der Hochdruckphase werden Porendurchmesser von etwa 18 bis 0,006 µm erfasst.

Tab. 4.2.3-a Angewendete Drücke in der Hochdruckphase bei Quecksilberporosimetriebestimmungen von Tabletten

Schritt	Druck [MPa]	Schritt	Druck [MPa]	Schritt	Druck [MPa]
1	0,069	14	3,447	27	68,948
2	0,138	15	4,137	28	82,737
3	0,207	16	4,826	29	96,527
4	0,276	17	5,516	30	110,316
5	0,345	18	6,205	31	124,106
6	0,414	19	6,895	32	137,895
7	0,482	20	13,790	33	151,685
8	0,552	21	20,684	34	165,474
9	0,621	22	27,579	35	179,264
10	0,689	23	34,474	36	193,053
11	1,379	24	48,263	37	206,843
12	2,068	25	55,158		
13	2,758	26	62,053		

10 s Equilibrationszeit wurden vor jedem Druckanstiegsschritt eingehalten. Die Porengrößen wurden von der Software unter Annahme zylindrischer Poren und einer Oberflächenspannung für Quecksilber von 485 mN/m berechnet. Aus dem kumulativen Porenvolumen wurde die

Porengrößenverteilung als Summenverteilung bzw. Anteil der Porenfraktionen in Prozent errechnet. Der durchschnittliche Porendurchmesser ( $4V/A$ ) wurde nach Webb und Orr (1997) aus dem gesamten spezifischen Quecksilberintrusionsvolumen ( $V_{\text{ges, int}}$ ) und der gesamten Porenfläche ( $A_{\text{ges, por}}$ ) ermittelt:

$$4V/A = \frac{4 \cdot V_{\text{ges, int}} \left[ \frac{\text{ml}}{\text{g}} \right]}{A_{\text{ges, por}} \left[ \frac{\text{m}^2}{\text{g}} \right]}$$

Die Messungen wurden zwei- bis dreifach pro Charge durchgeführt. Die relativen Tablettdichten wurden aus dem mittels Quecksilberporosimetrie erhaltenen Porositätswert berechnet.

#### **4.2.4 Elektronenmikroskopische Aufnahmen**

Von Ausgangsmaterialien, Granulaten und Tabletten, verpresst bei 105 MPa Tablettierdruck, wurden Aufnahmen mit einem Elektronenmikroskop vom Typ ESEM XL 30 FEG (Philips Electron Optics, Eindhoven, Niederlande) erstellt. Es wurden entsprechend ein Gassekundärelektronendetektor sowie ein Rückstrahlelektronendetektor verwendet.

#### **4.2.5 Rasterkraftmikroskopie**

Aufnahmen wurden von Tabletten aus MC1, MC2, MC3 und MC4, verpresst bei einem Tablettierdruck von 210 MPa, mit dem Bioscope IV (Veeco Instruments, Santa Barbara, USA) erstellt.

## 4.3 Zusammenfassung von Messwerten

### 4.3.1 Ausgangssubstanzen

#### 4.3.1.1 Laserdiffraktometrie

Die Partikelgrößenverteilungen der anorganischen Ausgangsmaterialien wurden mit dem Laserdiffraktometer ermittelt (Abb. 4.3.1-1). Die beiden untersuchten Calciumcarbonate verfügen über die kleinsten Partikel. MC3 und MC4 weisen eine ähnliche Partikelgrößenverteilung auf. MC1 verfügt über eine breitere Partikelgrößenverteilung. MC2 ist im Vergleich zu den anderen untersuchten Materialien aus den größten Partikeln aufgebaut.

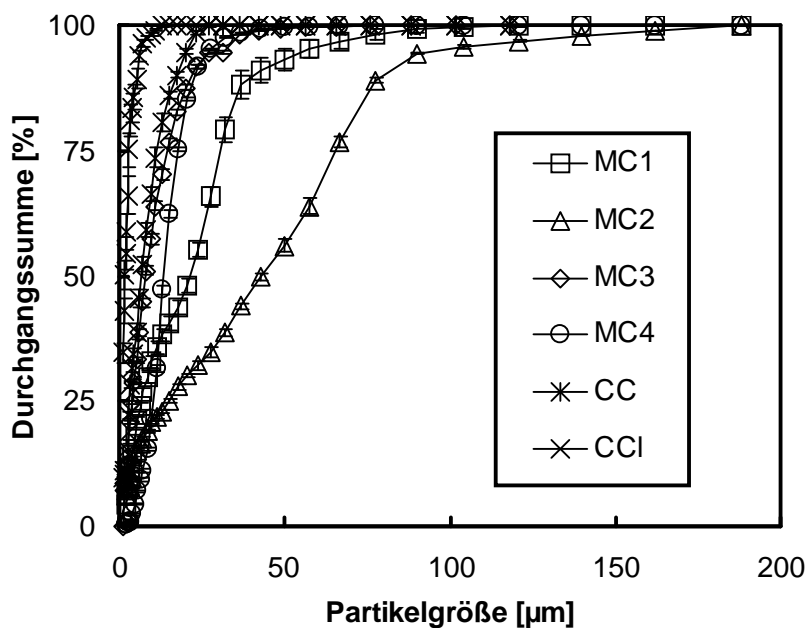


Abb. 4.3.1-1 Partikelgrößenverteilungen der Ausgangsmaterialien (MW  $\pm$  SD)

### 4.3.1.2 Thermogravimetrie

Die thermogravimetrischen Analysen von MC1, MC2, MC3 und MC4 (Abb. 4.3.1-2–5) zeigen einen ähnlichen Verlauf und offenbaren mit zunehmender Temperatur einen Masseverlust, welcher anfangs durch Abgabe von Wasser und, bei etwa 300 und 560 °C, von Kohlendioxid, gekennzeichnet ist (Gmelins Handbuch der Anorganischen Chemie, 1939).

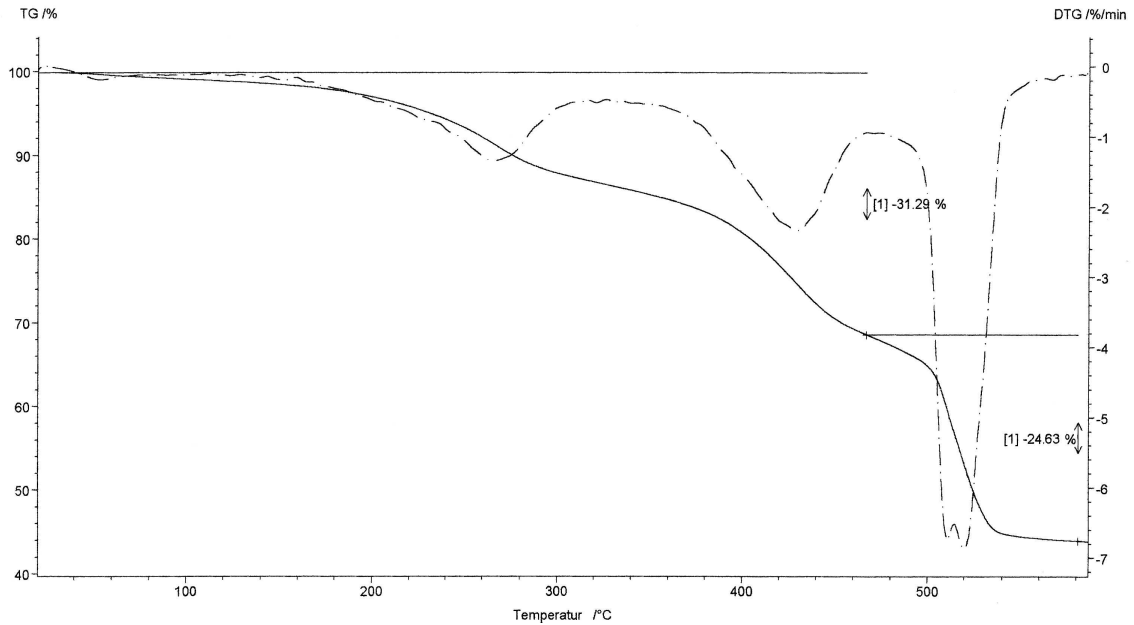


Abb. 4.3.1-2 Thermogravimetrie-Temperaturgradient: MC1

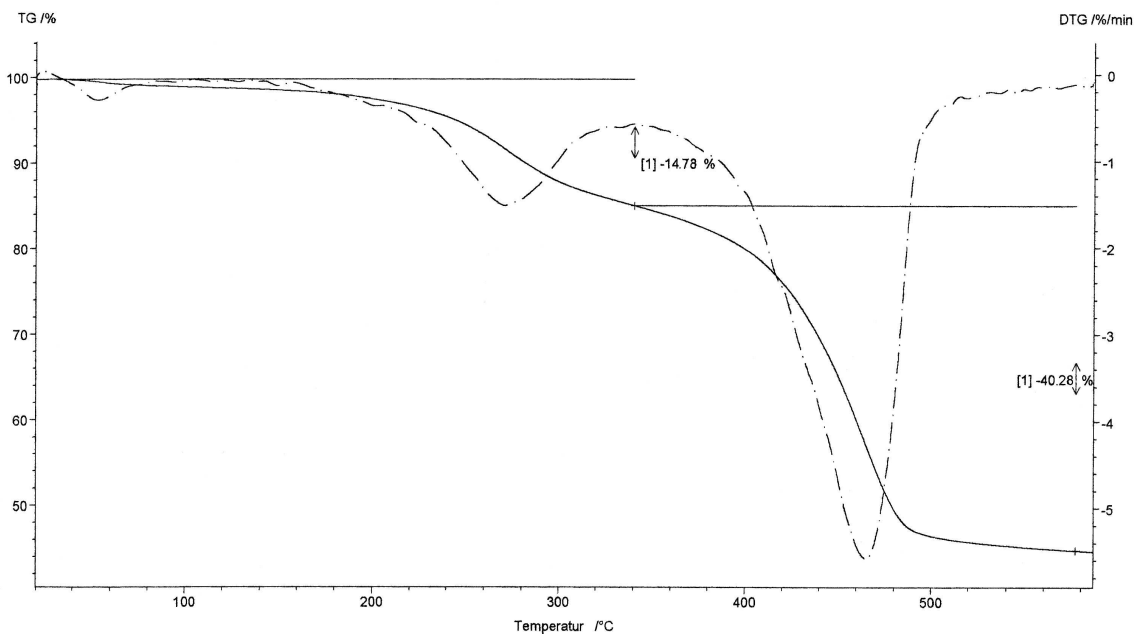


Abb. 4.3.1-3 Thermogravimetrie-Temperaturgradient: MC2

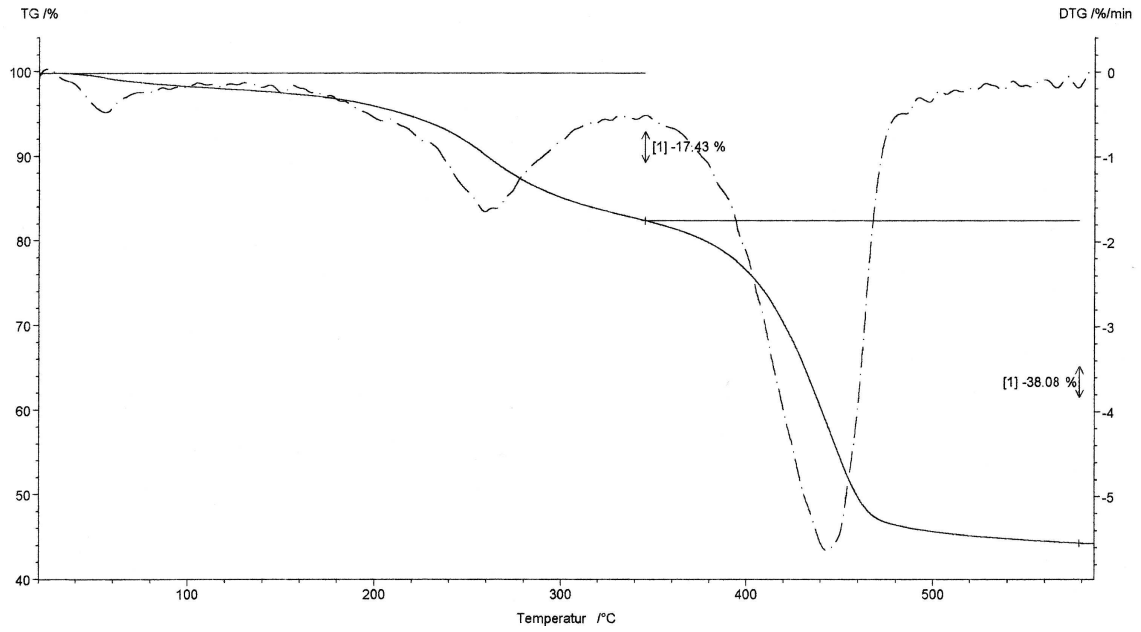


Abb. 4.3.1-4 Thermogravimetrie-Temperaturgradient: MC3

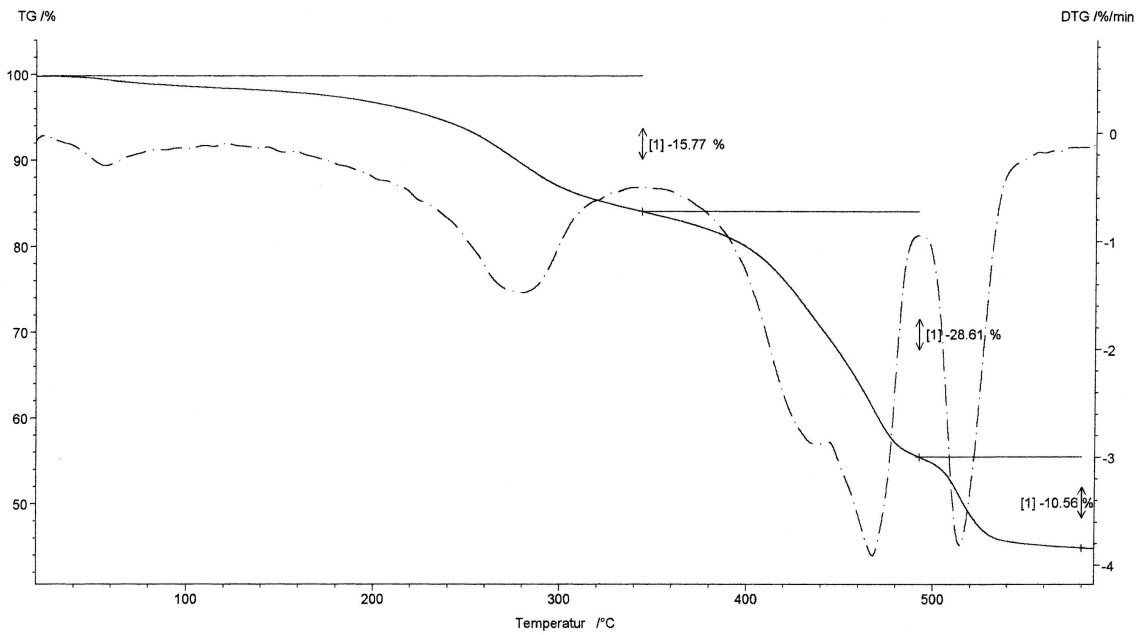


Abb. 4.3.1-5 Thermogravimetrie-Temperaturgradient: MC4

Die thermogravimetrische Analyse von CCl (Abb. 4.3.1-6) lässt einen etwa 3 %igen Masseverlust bei 600 °C erkennen. Bei CC (Abb. 4.3.1-7) beträgt dieser nur etwa 0,3 %.

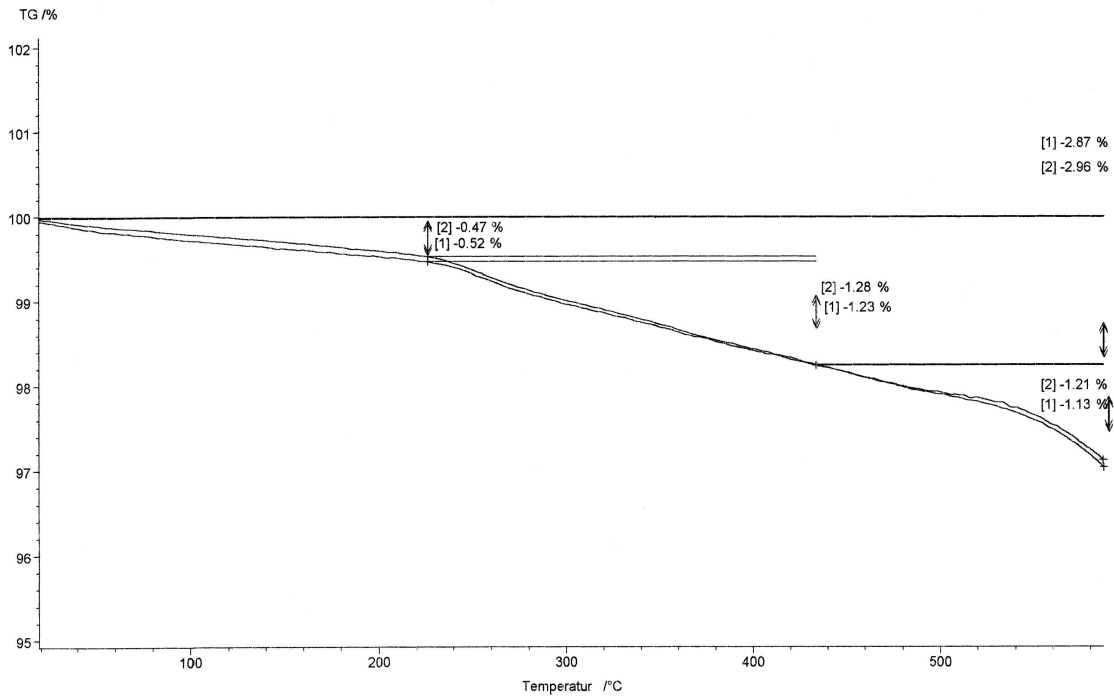


Abb. 4.3.1-6 Thermogravimetrie-Temperaturgradient: CCl

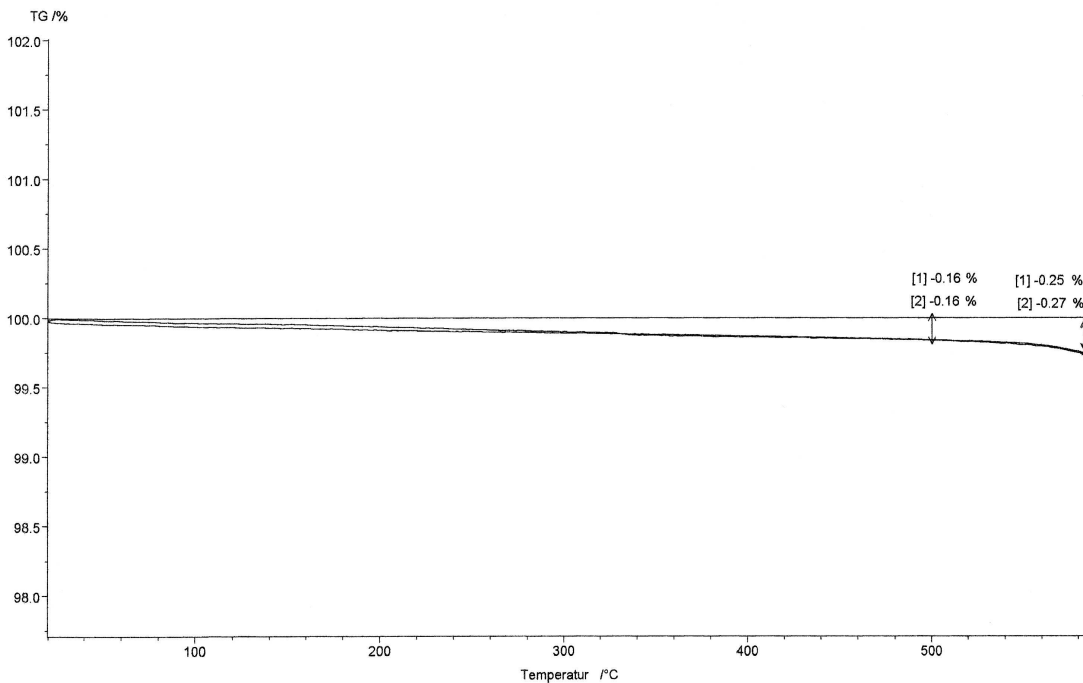
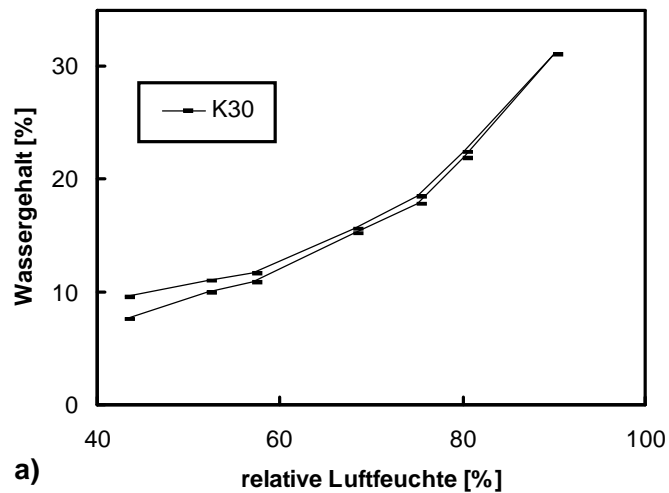
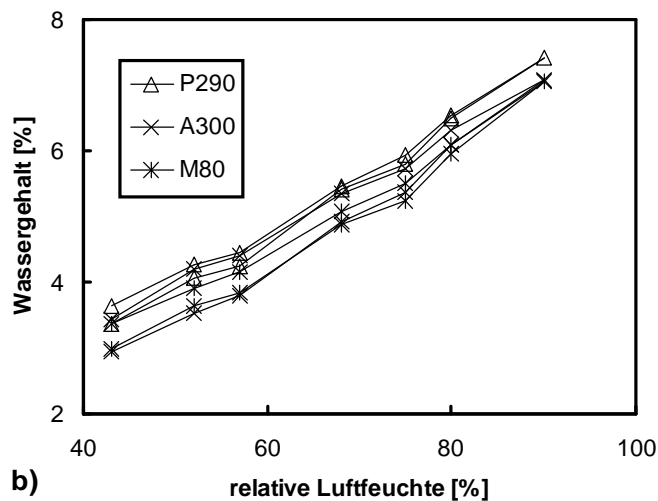


Abb. 4.3.1-7 Thermogravimetrie-Temperaturgradient: CC

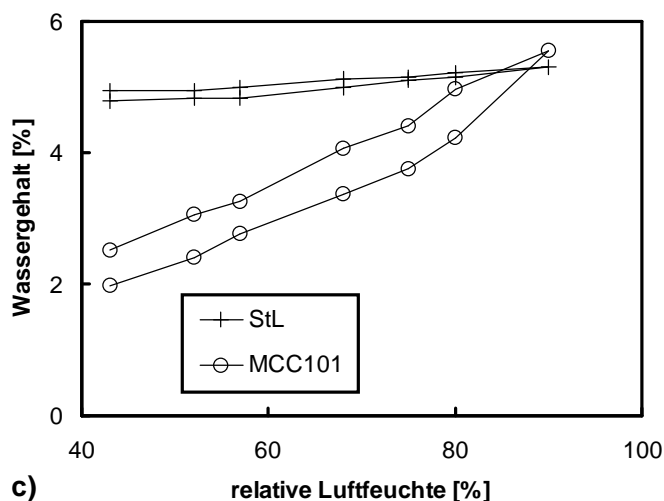
### 4.3.1.3 Sorptionsisothermen



a)



b)



c)

Die Aufnahme von Feuchte durch die Bindemittel gestaltet sich in unterschiedlicher Art und Weise (Abb. 4.3.1-8). K30 verfügt über das größte Wasseraufnahmevermögen (7a) der untersuchten Bindemittel. Die ermittelten Daten liegen aber noch unter denen aus der Literatur (Bühler, 2002). Die drei untersuchten Pulvercellulosen zeigen ein sich ähnelndes Verhalten (7b). P290 liegt geringfügig über A300 und M80 hinsichtlich des Wassergehalts bei verschiedenen relativen Luftfeuchten. MCC101 zeigt ein zu den Pulvercellulosen vergleichbares Verhalten (7c). StL weist bei relativen Luftfeuchten von 43 bis 90 % einen annähernd gleichbleibenden Wassergehalt von etwa 5 % auf.

Die Herstellung der Granulate aus den Bindemitteln und CCI erfolgte bei relativen Luftfeuchten von etwa 50 %. Die Tablettierung wurde bei etwa 45 % durchgeführt.

Bei diesen relativen Luftfeuchten ist nur ein geringer Anstieg des Wassergehalts der Bindemittel zu verzeichnen. Das Verhalten der Bindemittel beim Walzenkompaktieren bzw. Tablettieren bei weiteren relativen Luftfeuchten wurde nicht untersucht.

Abb. 4.3.1-8 Sorptionsisothermen einiger Bindemittel:  
a) K30, b) M80, P290, A300, c) StL, MCC101; nach Dölling, (2003)

## 4.3.2 Granulate und Mischungen

### 4.3.2.1 Herstellung von Granulaten

Die Herstellung von Granulaten aus MC1 (Abb. 4.3.2-1) erfolgte bei einem Drehzahlverhältnis zwischen Stopf- und Dosierschnecke von 200 %. Die Spaltweite von 1,5 mm und die spezifische Kompaktierkraft von 1, 3, 5 bzw. 7 kN/cm wird bei allen Einstellungen konstant gehalten. Die Drehzahlen und Drehmomente von Dosier- und Stopfschnecke und die Drehmomente der Presswalzen nehmen, bedingt durch eine erhöhte Materialzufuhr, mit steigender spezifischer Kompaktierkraft zu.

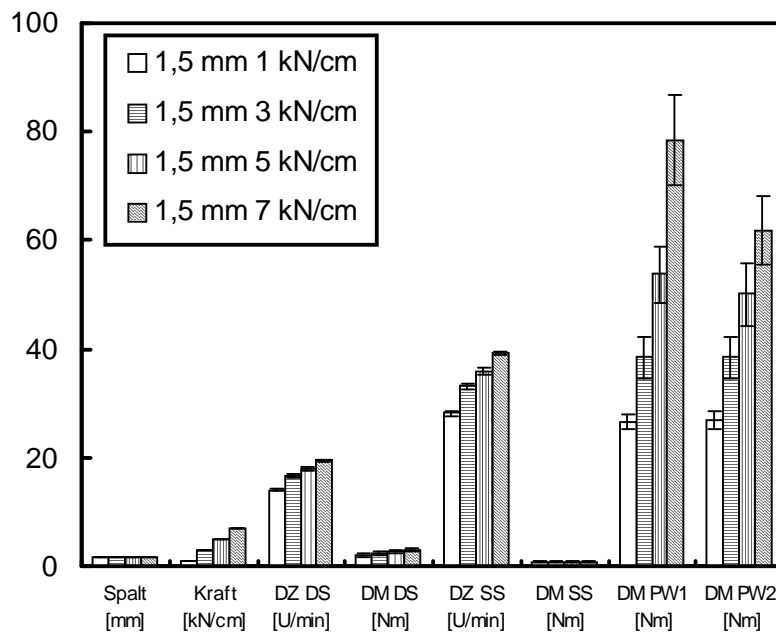


Abb. 4.3.2-1 Prozessparameter (MW  $\pm$  SD) bei der Herstellung von Granulaten aus MC1 bei verschiedenen spezifischen Kompaktierkräften und einer Spaltweite von 1,5 mm

Bei der Ermittlung der günstigsten Einstellungen für die Parameter Spaltweite, spezifische Kompaktierkraft und Aerosilgehalt für die Granulatherstellung aus CCl wurden verschiedene Einstellungen getestet (Abb. 4.3.2-2a, b). Ausgehend von 2,5 mm und 5 kN/cm, den Einstellungen mit den günstigsten Tabletteneigenschaften für CC, wurde zuerst bei 5 kN/cm die Spaltweite variiert (2a). Bei 1,5 mm wird der Spalt am besten gehalten. Im Anschluss daran wurde die spezifische Kompaktierkraft variiert. 3 kN/cm ermöglicht die Granulatherstellung mit den geringsten Schwankungen der Spaltweite. Auch sinken die Standardabweichungen der Drehzahlen von Stopf- und Dosierschnecke und des Drehmoments der beiden Presswalzen bei der Einstellung 1,5 mm und 3 kN/cm.



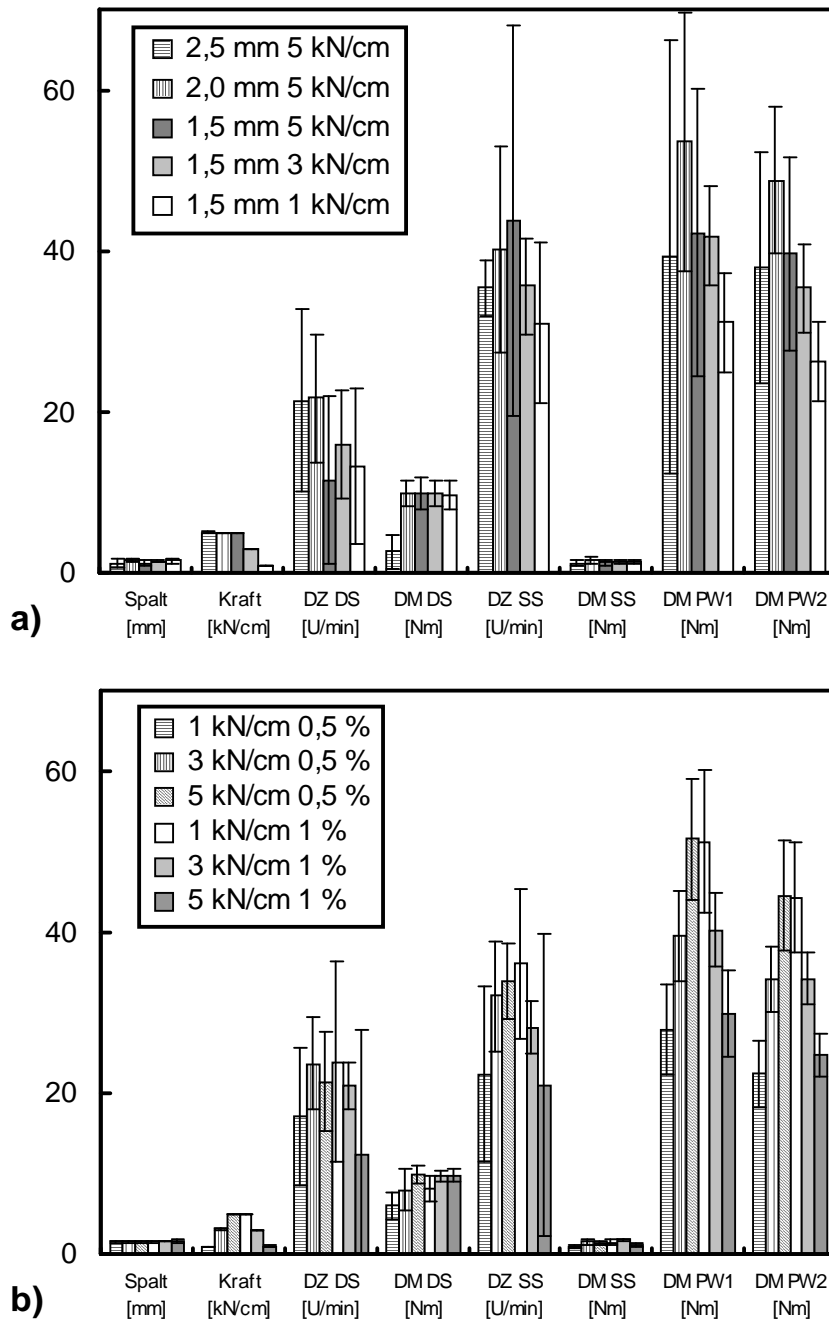


Abb. 4.3.2-2 Vergleich der Parameter (MW  $\pm$  SD) beim Walzenkompaktieren von: a) CCI bei verschiedenen spezifischen Kompaktierkräften und Spaltweiten und b) CCI bei verschiedenen spezifischen Kompaktierkräften, einer Spaltweite von 1,5 mm und unterschiedlichen Anteilen von Aerosil

Die Spaltweite von 1,5 mm wurde als Ausgangspunkt für die Variation des Aerosilgehalts (2b) von 0,5 und 1 % angesehen. Der Aerosilzusatz soll das Förderverhalten der Mischung im Dosiersystem verbessern. Bei der Kombination von 3 kN/cm und 1 % Aerosil werden spezifische Kompaktierkraft und Spaltweite konstant gehalten. Die übrigen Parameter weisen im Vergleich zu den weiteren Mischungen die niedrigsten Mittelwerte, verbunden mit den geringsten Standardabweichungen, auf.

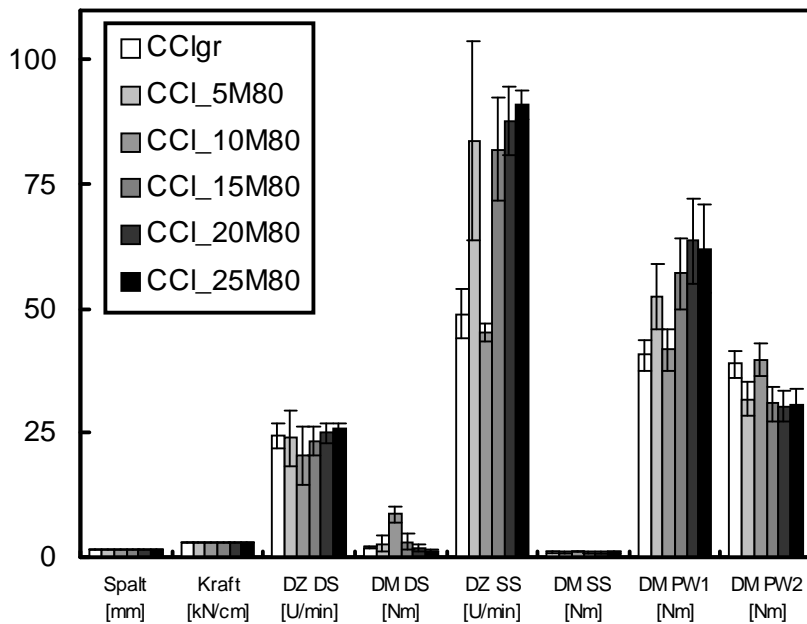


Abb. 4.3.2-3 Vergleich der Parameter (MW  $\pm$  SD) beim Walzenkompaktieren von Mischungen von CCI 1 % mit Anteilen von 0 bis 25 % M80

Die Herstellung von Granulaten aus CCI 1 % (Abb. 4.3.2-3) erfolgte bei einem Drehzahlverhältnis zwischen Stopf- und Dosierschnecke von 350 %. Beim M80-Anteil von 10 % wurde mit einem Drehzahlverhältnis von 200 % gearbeitet, das die niedrige Stopfschneckendrehzahl erklärt. Die Spaltweite 1,5 mm und die spezifische Kompaktierkraft von 3 kN/cm werden bei allen Einstellungen konstant gehalten. Es wird vermutet, dass sich mit steigendem Cellulosegehalt die Fördereigenschaften der Mischung verschlechtern. Mehr Energie ist notwendig, um die Mischung von der Stopfschnecke zum Spalt zu transportieren und diesen zugleich konstant zu halten. Ein Anstieg der Stopfschneckendrehzahlen und die Zunahme des Drehmoments von Presswalze 1 wäre die Folge.

Die Herstellung von Granulaten aus MC1 mit Anteilen von 5 bis 25 % der Pulvercellulosen M80, P290 und A300 erfolgte bei verschiedenen Drehzahlverhältnissen (Tab. 4.3.2-a). Mit steigendem Cellulosegehalt wurde bei allen drei Cellulosen das Drehzahlverhältnis erhöht, um eine gleichmäßige Materialzufuhr zu gewährleisten und so die Spaltweite beim Kompaktierprozess konstant zu halten.

Tab. 4.3.2-a Drehzahlverhältnisse zwischen Stopf- und Dosierschnecke [%] beim Walzenkompaktieren von MC1 mit den Pulvercellulosen (M80, P290 und A300) in Anteilen zwischen 5 und 25 %

Bindemittel	0 %	5 %	10 %	15 %	20 %	25 %
M80	200	250	250	250	250	350
P290	200	300	300	300	300	300
A300	200	250	250	300	300	300

Spaltweite und spezifische Kompaktierkraft wurden bei allen Einstellungen konstant gehalten (Abb. 4.3.2-4–6). Ein Vergleich zwischen den Pulvercellulosen gestaltet sich schwierig, weil mit verschiedenen Drehzahlverhältnissen gearbeitet wurde.

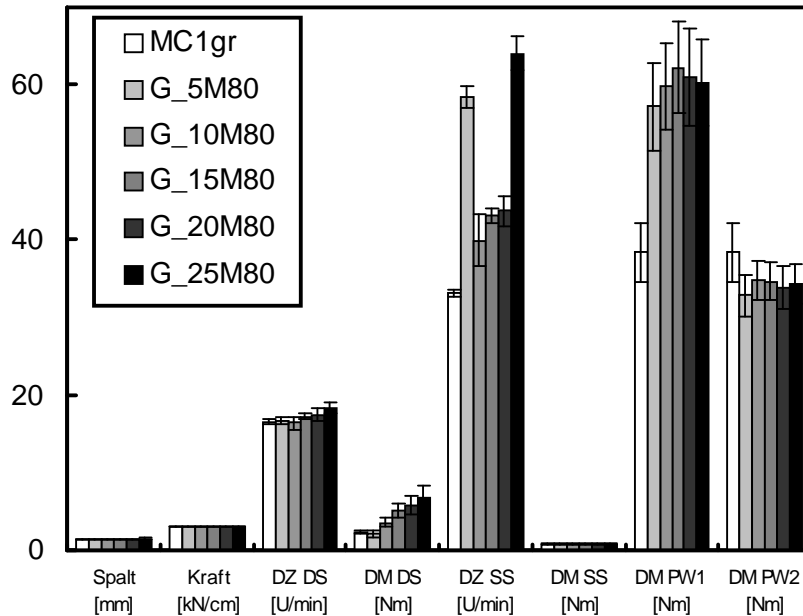


Abb. 4.3.2-4 Prozessparameter (MW  $\pm$  SD) bei der Herstellung von Granulaten aus MC1 und M80 in verschiedenen Anteilen bei einer spezifischen Kompaktierkraft von 3 kN/cm und einer Spaltweite von 1,5 mm

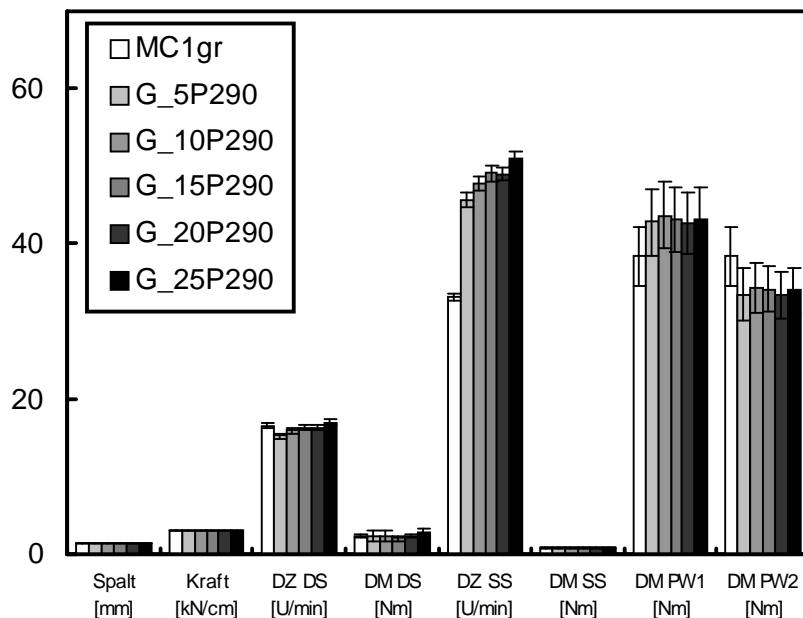


Abb. 4.3.2-5 Prozessparameter (MW  $\pm$  SD) bei der Herstellung von Granulaten aus MC1 und P290 in verschiedenen Anteilen bei einer spezifischen Kompaktierkraft von 3 kN/cm und einer Spaltweite von 1,5 mm

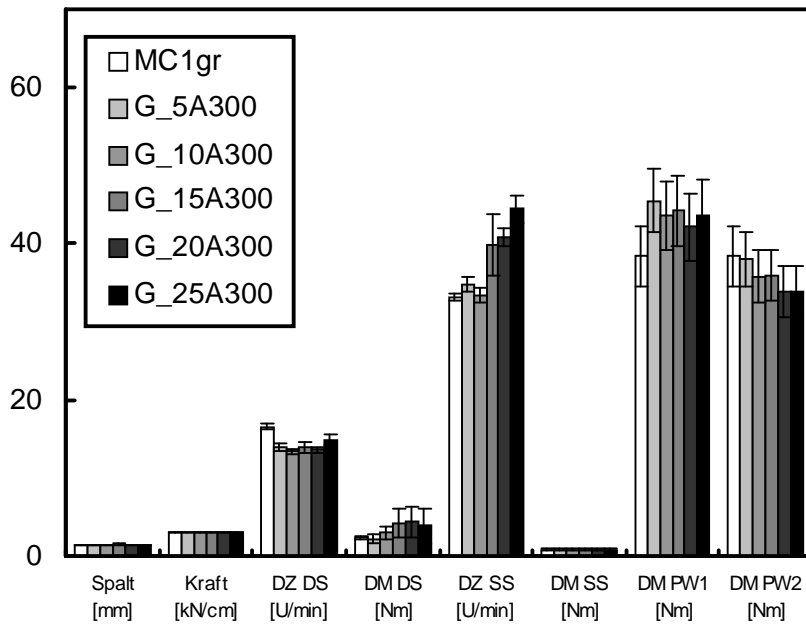


Abb. 4.3.2-6 Prozessparameter (MW  $\pm$  SD) bei der Herstellung von Granulaten aus MC1 und A300 in verschiedenen Anteilen bei einer spezifischen Kompaktierkraft von 3 kN/cm und einer Spaltweite von 1,5 mm

### 4.3.2.2 Fließeigenschaften von Mischungen und Granulaten aus MC1 und Pulvercellulosen

Im Vergleich zu den Granulaten zeigen die Mischungen nur unzulängliche Fließeigenschaften (Tab. 4.3.2-b), welche durch Walzenkompaktieren nachhaltig verbessert werden konnten.

Tab. 4.3.2-b Fließeigenschaften von MC1, dem daraus hergestellten Granulat MC1gr mit Anteilen von M80, P290, A300 von 5 bis 25 % (z. B. G\_5M80) und deren unkompaktierten Mischungen (z. B. M\_5M80); MW  $\pm$  SD

Material	Zeit für 100 g [s] 25 mm-Trichter	Zeit für 100 g [s] 15 mm-Trichter	Zeit für 100 g [s] 10 mm-Trichter	Material	Zeit für 100 g [s] 25 mm-Trichter	Zeit für 100 g [s] 15 mm-Trichter	Zeit für 100 g [s] 10 mm-Trichter
MC1	8,57 $\pm$ 0,45	—	—	MC1	8,57 $\pm$ 0,45	—	—
MC1gr	4,10 $\pm$ 0,22	9,61 $\pm$ 3,31	—	MC1gr	4,10 $\pm$ 0,22	9,61 $\pm$ 3,31	—
M_5M80	12,88 $\pm$ 0,51	—	—	G_5M80	4,57 $\pm$ 0,56	10,72 $\pm$ 1,04	—
M_10M80	13,75 $\pm$ 0,83	—	—	G_10M80	7,44 $\pm$ 0,32	—	—
M_15M80	13,68 $\pm$ 0,92	—	—	G_15M80	8,26 $\pm$ 0,11	—	—
M_20M80	14,86 $\pm$ 0,85	—	—	G_20M80	9,81 $\pm$ 0,15	—	—
M_25M80	14,64 $\pm$ 1,40	—	—	G_25M80	10,89 $\pm$ 0,68	—	—
M_5P290	12,68 $\pm$ 1,78	—	—	G_5P290	3,33 $\pm$ 0,25	11,55 $\pm$ 0,67	35,18 $\pm$ 0,91
M_10P290	12,20 $\pm$ 0,67	—	—	G_10P290	3,76 $\pm$ 0,16	11,38 $\pm$ 0,11	39,86 $\pm$ 0,75
M_15P290	10,85 $\pm$ 0,47	—	—	G_15P290	4,34 $\pm$ 0,05	11,05 $\pm$ 0,28	43,12 $\pm$ 1,55
M_20P290	12,17 $\pm$ 0,46	—	—	G_20P290	5,50 $\pm$ 0,38	11,43 $\pm$ 0,13	41,52 $\pm$ 0,39
M_25P290	13,18 $\pm$ 0,23	—	—	G_25P290	7,31 $\pm$ 0,06	13,45 $\pm$ 0,48	41,99 $\pm$ 0,55
M_5A300	15,30 $\pm$ 0,23	—	—	G_5A300	3,10 $\pm$ 0,04	12,16 $\pm$ 0,25	32,96 $\pm$ 0,54
M_10A300	13,59 $\pm$ 0,59	—	—	G_10A300	3,31 $\pm$ 0,04	12,86 $\pm$ 0,45	36,64 $\pm$ 0,44
M_15A300	12,89 $\pm$ 0,68	—	—	G_15A300	3,53 $\pm$ 0,08	13,35 $\pm$ 0,18	38,15 $\pm$ 0,83
M_20A300	13,20 $\pm$ 0,57	—	—	G_20A300	3,61 $\pm$ 0,38	13,46 $\pm$ 0,46	38,73 $\pm$ 0,71
M_25A300	9,93 $\pm$ 1,05	—	—	G_25A300	3,97 $\pm$ 0,34	13,63 $\pm$ 0,38	39,51 $\pm$ 0,39

— Material fließt nicht

### 4.3.2.3 Partikelgrößenverteilung von CC-Granulaten (1,5 mm Spaltweite)

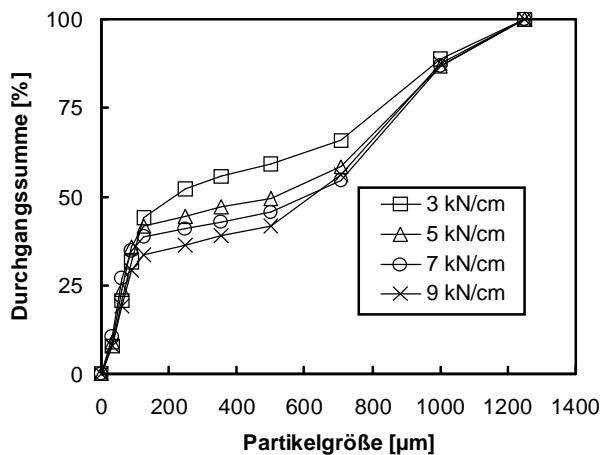


Abb. 4.3.2-7 Partikelgrößenverteilung der CC-Granulate, hergestellt bei verschiedenen spezifischen Kompaktierkräften und einer Spaltweite von 1,5 mm

Die Partikelgrößenverteilung der Granulate aus CC, hergestellt bei einer Spaltweite von 1,5 mm und verschiedenen spezifischen Kompaktierkräften, ist bimodal (Abb. 4.3.2-7). Ein hoher Feinanteil von 32 bis 90 μm und ein ausgeprägter Grobkornbereich bei etwa 1000 μm kennzeichnen die Granulate. Im Allgemeinen sinkt mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft der Feinanteil und steigt der Anteil großer Partikel bei den Granulaten aus CC.

## 4.3.3 Tabletten

### 4.3.3.1 Heckel-Plots

Die Heckel-Plots der untersuchten Magnesiumcarbonate und daraus hergestellten Granulate zeigen einen ähnlich flachen Verlauf (Abb. 4.3.3-1). Mit steigender spezifischer Kompaktierkraft belegen die Heckel-Plots mit höheren Kurvenverläufen die stärkere Verdichtung der Materialien durch das Walzenkompaktieren. Bei Betrachtung der Schnittpunkte der Heckel-Plots mit der y-Achse ist ein Zusammenhang mit der relativen Stampfdichte der Ausgangsmaterialien bzw. dem Verdichtungsgrad zu erkennen. MC3 (1c), das Magnesiumcarbonat mit dem höchsten Verdichtungsgrad, verfügt über die niedrigsten Schnittpunkte, gefolgt von MC2 (1b), MC1 (1a) und MC4 (1d). Der geradere Kurvenverlauf von MC2 (1b), welcher auf ein geringfügig anderes Verdichtungsverhalten hindeutet, ist im Vergleich zu den anderen Magnesiumcarbonaten gut zu erkennen.

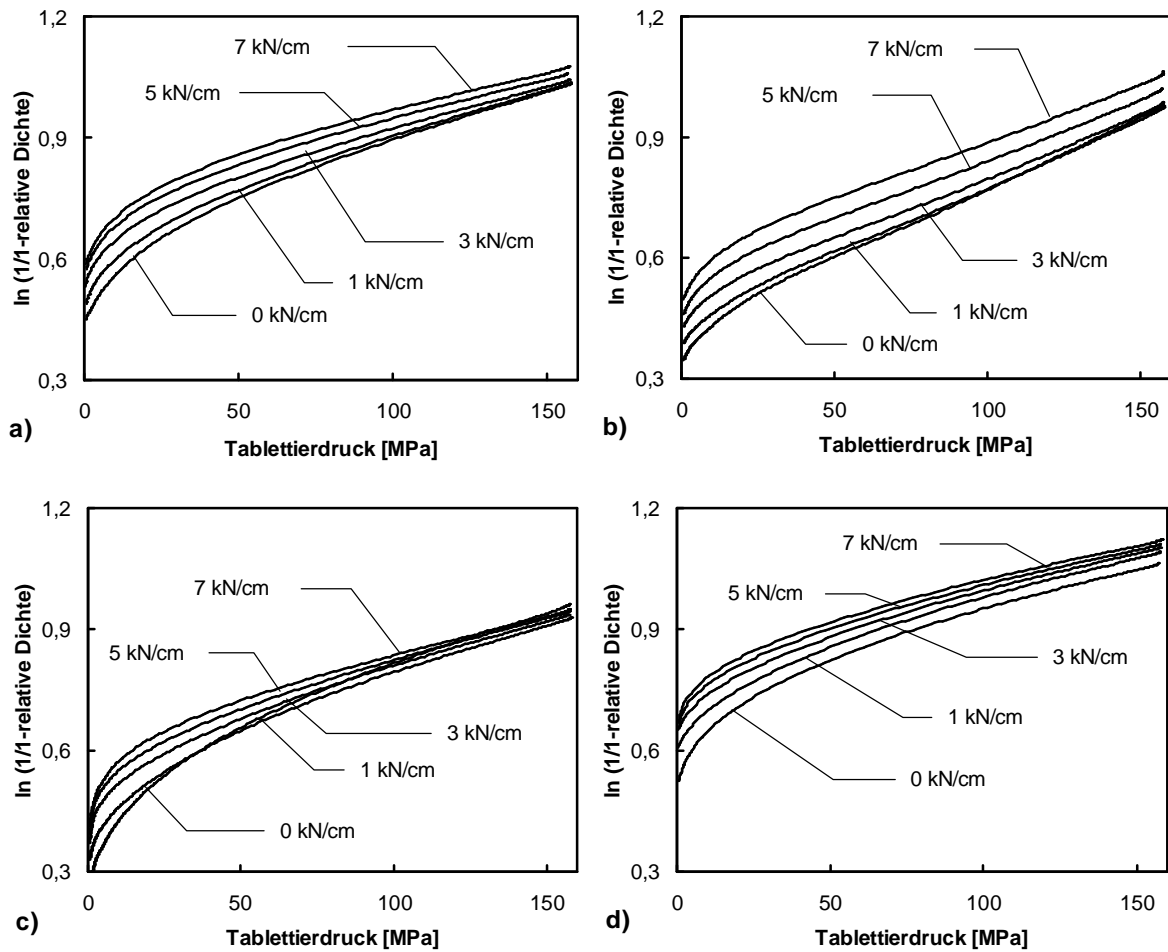


Abb. 4.3.3-1 Heckel-Plots (aufsteigender Ast) bei einem Tablettierdruck von 158 MPa aus a) MC1, b) MC2, c) MC3, d) MC4

Bei MC3 wurde der Einfluss der Spaltweite beim Walzenkompaktieren auf die Tabletteneigenschaften näher untersucht. Die Heckel-Plots der Tabletten (Abb. 4.3.3-2) aus MC3 zeigen einen gleichartigen Verlauf. Erst die Bestimmung der Fließspannung offenbart die geringfügigen

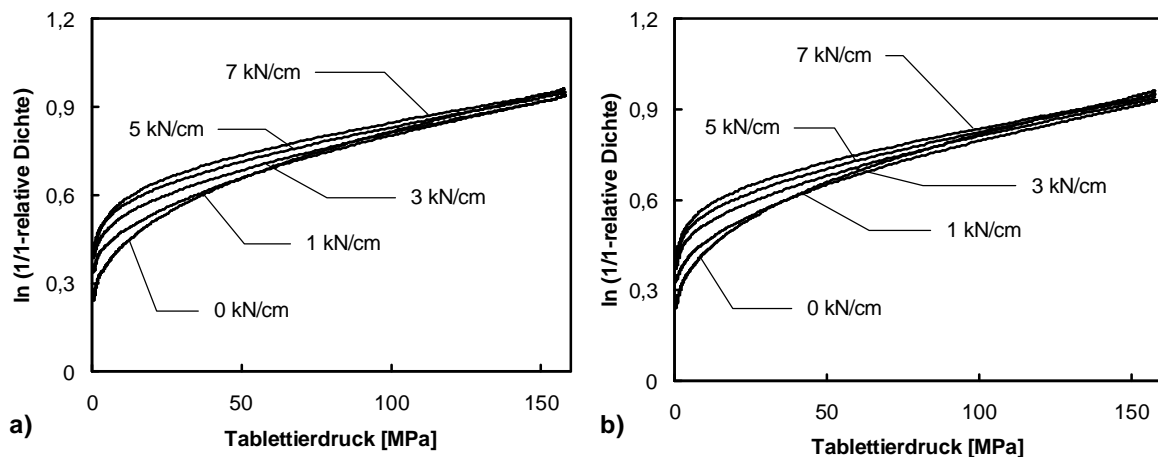


Abb. 4.3.3-2 Heckel-Plots (aufsteigender Ast) bei einem Tablettierdruck von 158 MPa von MC3; Granulate, hergestellt bei verschiedenen spezifischen Kompaktierkräften und einer Spaltweite von a) 1 mm, b) 1,5 mm

gigen Unterschiede im Tablettierverhalten der, bei 1 und 1,5 mm Spaltweite hergestellten Granulate.

Auch bei CC wurde der Einfluss der Spaltweite auf die Eigenschaften der Tabletten untersucht. Die Heckel-Plots (Abb. 4.3.3-3) der Tabletten, hergestellt aus Granulaten verschiedener Spaltweiten, unterscheiden sich nur geringfügig. Mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft zeigen die Plots bei beiden Spaltweiten einen höheren Kurvenverlauf. Unterschiede zwi-

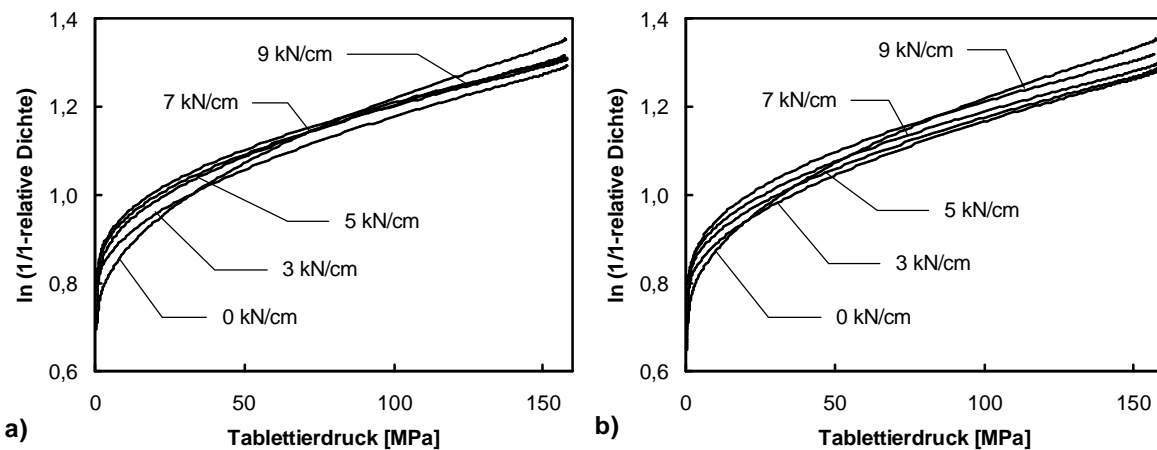


Abb. 4.3.3-3 Heckel-Plots (aufsteigender Ast) bei einem Tablettierdruck von 158 MPa von CC; Granulate, hergestellt bei verschiedenen spezifischen Kompaktierkräften und einer Spaltweite von a) 1,5 mm, b) 2,5 mm

schen beiden Spaltweiten offenbaren erst die aus dem Heckel-Plot berechneten Fließspannungen (Tab. 4.3.3-a). Im Allgemeinen liefern Tabletten der geringeren Spaltweite die höheren Fließspannungen. Die Fließspannungen steigen weiterhin mit zunehmendem Tablettierdruck und spezifischer Kompaktierkraft.

Tab. 4.3.3-a Fließspannungen von CC und daraus bei verschiedenen spezifischen Kompaktierkräften und Spaltweiten bei vier Tablettierdrücken hergestellten Tabletten; MW ± SD

Spez. KK [kN/cm]	105 MPa	158 MPa	210 MPa	263 MPa
0	330,7 ± 4,6	429,5 ± 8,8	509,9 ± 3,1	408,3 ± 17,3
3 1,5 mm Spalt	405,1 ± 1,4	507,2 ± 2,1	592,2 ± 1,3	658,3 ± 2,5
5 1,5 mm Spalt	418,1 ± 2,8	509,9 ± 1,9	596,6 ± 3,2	672,3 ± 5,6
7 1,5 mm Spalt	445,8 ± 3,8	544,9 ± 3,0	627,9 ± 2,5	694,9 ± 4,7
9 1,5 mm Spalt	457,8 ± 2,9	562,3 ± 1,2	646,0 ± 2,9	713,8 ± 5,3
3 2,5 mm Spalt	403,9 ± 2,3	508,0 ± 3,0	598,5 ± 3,0	666,8 ± 3,0
5 2,5 mm Spalt	420,3 ± 1,9	523,2 ± 2,1	607,4 ± 1,7	669,3 ± 2,9
7 2,5 mm Spalt	428,4 ± 2,6	533,3 ± 3,1	617,8 ± 3,2	676,1 ± 2,9
9 2,5 mm Spalt	428,1 ± 2,5	531,5 ± 4,7	612,9 ± 3,3	692,6 ± 3,8



### 4.3.3.2 Eigenschaften von Tabletten aus CC

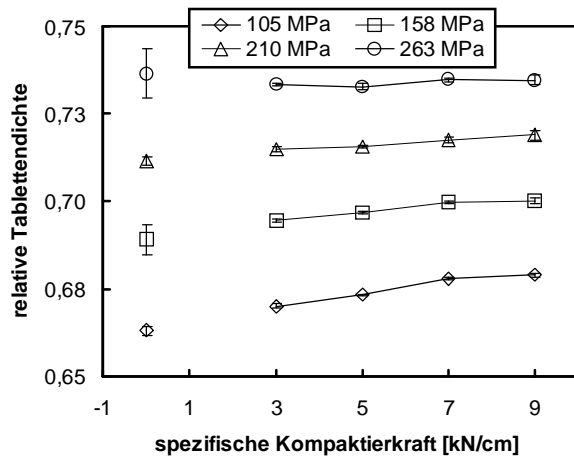


Abb. 4.3.3-4 Relative Tablettendichte (MW  $\pm$  SD) bei vier Tablettierdrücken von CC und CC-Granulaten (verbundene Symbole) in Abhängigkeit von der spezifischen Kompaktierkraft; Spaltweite 1,5 mm

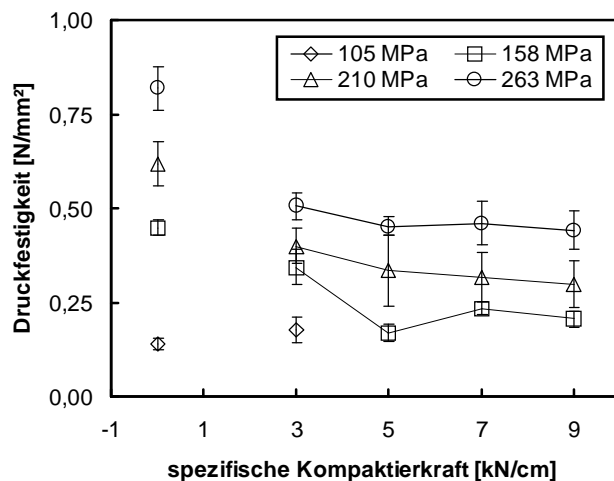


Abb. 4.3.3-5 Druckfestigkeit (MW  $\pm$  SD) bei vier Tablettierdrücken von CC und CC-Granulaten (verbundene Symbole) in Abhängigkeit von der spezifischen Kompaktierkraft; Spaltweite 1,5 mm

Granulate aus CC wurden auch bei der Spaltweite von 1,5 mm hergestellt. Die Messwerte zeigen wie auch bei den Untersuchungen mit MC3 (s. 2.1.3.4.3), dass mit abnehmenden Spalt die relativen Tablettendichten geringfügig ansteigen und die Tablettendruckfestigkeiten tendenziell abnehmen.

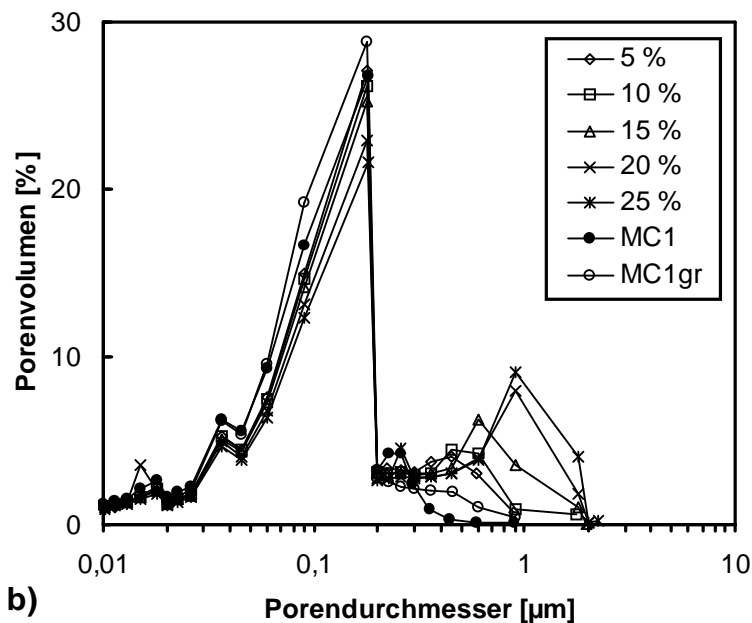
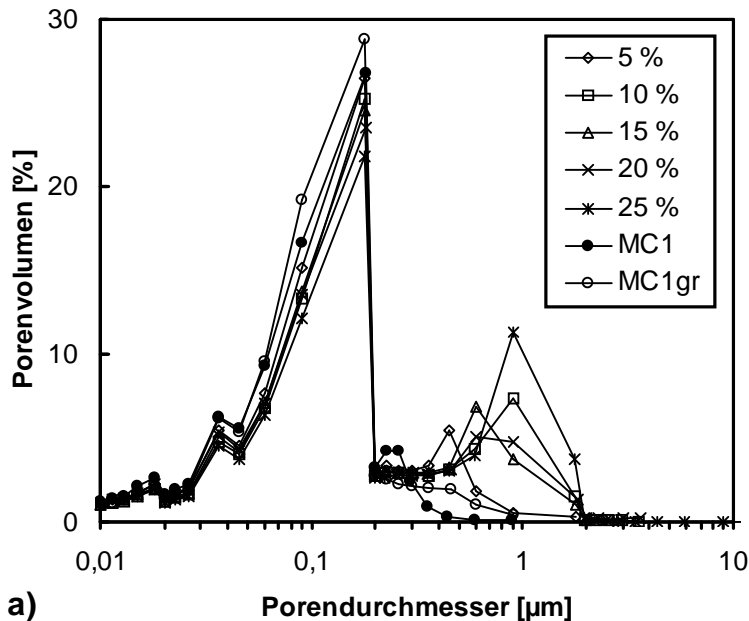
Die relativen Tablettendichten steigt mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft und steigendem Tablettierdruck an (Abb. 4.3.3-4).

Die Druckfestigkeit der Tabletten aus Granulaten, hergestellt bei einer Spaltweite von 1,5 mm, sinkt im Allgemeinen mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft (Abb. 4.3.3-5).

Bei Tabletten, hergestellt aus Granulaten (5, 7 und 9 kN/cm) bei 105 MPa, lagen die Bruchfestigkeiten unter der Erfassungsgrenze des Bruchfestigkeitstesters.

### 4.3.3.3 Porengrößenverteilungen (Quecksilberporosimetrie)

Die Porengrößenverteilung von Tabletten, hergestellt aus Mischungen von MC1 und verschiedenen Pulvercellulosen, wurde durch Quecksilberporosimetrie bestimmt (Abb. 4.3.3-6). Es sind die Daten von Tabletten des Ausgangsmaterials MC1, dem daraus hergestellten Granulat, MC1gr, und den Mischungen mit den Pulvercellulosen dargestellt. MC1gr verfügt im Bereich von 0,1 bis 0,2  $\mu\text{m}$  über die kleinsten Poren, gefolgt von MC1. Mit zunehmendem



Bindemittelgehalt sinkt der Porenanteil der Mischungen, unabhängig von der Art der Cellulose, in diesem Bereich. Im Porenbereich von etwa 0,5 bis 2  $\mu\text{m}$  ist im Vergleich zu MC1 und MC1gr mit steigendem Cellulosezusatz eine Erhöhung des Porenvolumens zu beobachten. M80 (6a) verfügt über den größten Anstieg bei 25 %igem Zusatz, gefolgt von P290 (6b) und A300 (6c). Es wird ein Zusammenhang mit der Partikelgröße und -form der Cellulosen vermutet. Zwischen die größeren und runderen A300-Partikel können sich die kleinen MC1-Partikel besser beim Tablettiervorgang einlagern, es resultiert eine dichtere Packung als bei den kleineren, eher faserförmigen P290- und M80-Partikeln.

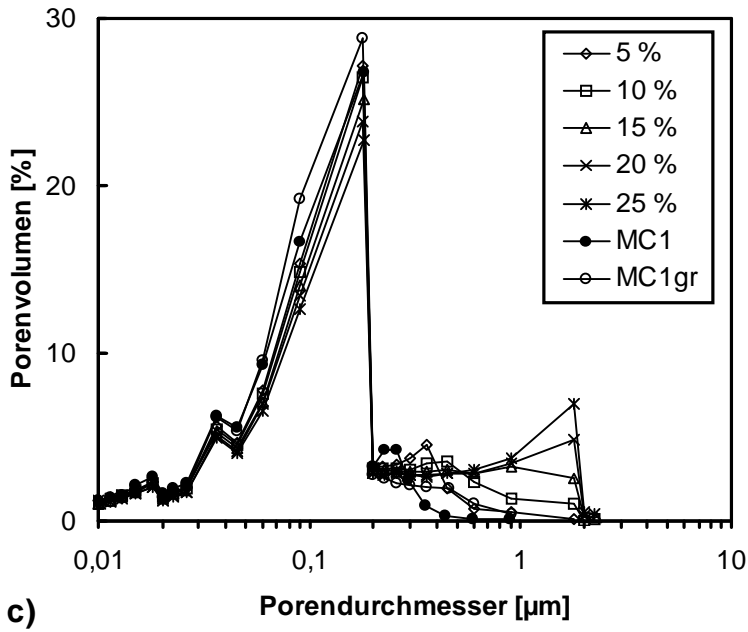


Abb. 4.3.3-6 Porenvolumen als prozentualer Anteil der Porenfraktionen von Tabletten, hergestellt bei 105 MPa Tablettierdruck, aus MC1 und MCgr mit verschiedenen Anteilen von a) M80, b) P290 und c) A300

#### 4.3.3.4 Zerfall von Tabletten aus MC1, MC2, MC3, MC4

Die Zerfallszeit der Tabletten aus den vier untersuchten Magnesiumcarbonaten lag im Allgemeinen innerhalb der Anforderung der Ph. Eur. für schnell zerfallende Tabletten von 900 s (Tab. 4.3.3-b). Lediglich bei Tabletten, hergestellt aus MC4 bei 158 und 210 MPa aus Granulaten, kompaktiert bei 5 und 7 kN/cm, wurde eine höhere Zerfallszeit ermittelt bzw. es trat, begründet in der starken Verdichtung des Materials, kein Zerfall der Tabletten auf.

Tab. 4.3.3-b Zerfallszeit (MW  $\pm$  SD) von Tabletten aus MC1, MC2, MC3 und MC4; hergestellt bei verschiedenen Tablettierdrücken

spez. KK [kN/cm]	Zerfall [s] (53 MPa)	Zerfall [s] (105 MPa)	Zerfall [s] (158 MPa)	Zerfall [s] (210 MPa)
0 (MC1)	128 $\pm$ 4	119 $\pm$ 4	134 $\pm$ 8	141 $\pm$ 6
1	61 $\pm$ 34	55 $\pm$ 5	88 $\pm$ 7	181 $\pm$ 47
3	31 $\pm$ 2	42 $\pm$ 6	65 $\pm$ 25	97 $\pm$ 21
5	42 $\pm$ 1	54 $\pm$ 7	69 $\pm$ 5	120 $\pm$ 38
7	100 $\pm$ 15	128 $\pm$ 15	225 $\pm$ 28	260 $\pm$ 61
0 (MC2)	124 $\pm$ 3	97 $\pm$ 7	42 $\pm$ 1	48 $\pm$ 3
1	62 $\pm$ 6	70 $\pm$ 3	54 $\pm$ 1	60 $\pm$ 3
3	67 $\pm$ 7	81 $\pm$ 7	84 $\pm$ 6	73 $\pm$ 8
5	80 $\pm$ 17	86 $\pm$ 22	94 $\pm$ 20	60 $\pm$ 0
7	79 $\pm$ 16	103 $\pm$ 0	80 $\pm$ 20	61 $\pm$ 0
0 (MC3)	35 $\pm$ 0	90 $\pm$ 0	120 $\pm$ 0	39 $\pm$ 5
1	15 $\pm$ 0	45 $\pm$ 0	115 $\pm$ 0	59 $\pm$ 1
3	45 $\pm$ 0	85 $\pm$ 0	145 $\pm$ 0	60 $\pm$ 5
5	80 $\pm$ 0	100 $\pm$ 0	160 $\pm$ 0	89 $\pm$ 6
7	125 $\pm$ 0	215 $\pm$ 0	315 $\pm$ 0	100 $\pm$ 3
0 (MC4)	38 $\pm$ 4	114 $\pm$ 7	185 $\pm$ 9	321 $\pm$ 29
1	30 $\pm$ 2	58 $\pm$ 3	126 $\pm$ 9	260 $\pm$ 64
3	160 $\pm$ 8	436 $\pm$ 46	909 $\pm$ 259	—
5	188 $\pm$ 12	439 $\pm$ 46	—	—
7	180 $\pm$ 5	547 $\pm$ 16	—	—

— Tabletten zerfielen nicht innerhalb 900 s

#### 4.3.3.5 Gleichförmigkeit der Masse (Großmaßstab)

Bei jedem angewendeten Tablettierdruck wurden im Nachhinein Tabletten als Stichproben genommen und gewogen. Die Ph. Eur. stellt in der Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen für nichtüberzogene Tabletten von einer Durchschnittsmasse von mehr als 250 mg folgende Anforderungen: Bei höchstens 2 der 20 Tabletten darf die Einzelmasse um einen höheren Prozentsatz als 5 % von der Durchschnittsmasse abweichen. Jedoch darf bei keiner Tablette die Masse um mehr als das Doppelte dieses Prozentsatzes abweichen. Die Abweichungen von der Durchschnittsmasse der Tabletten wurden berechnet (Tab. 4.3.3-c). Den Anforderungen des Ph. Eur. hinsichtlich der Gleichförmigkeit der Masse konnte bei der Herstellung von Tabletten im Rahmen des Großmaßstabs entsprochen werden.

Tab. 4.3.3-c Abweichungen (Abw.) von der Durchschnittsmasse von mit einer Rundlauf-tablettiermaschine hergestellten Tabletten bei verschiedenen Tablettierdrücken, größte Abweichung jedes Tablettierdrucks: fett gedruckt

	Tablettierdruck 87 MPa		Tablettierdruck 130 MPa		Tablettierdruck 174 MPa		Tablettierdruck 217 MPa	
	Masse [mg]	Abw. [%]	Masse [mg]	Abw. [%]	Masse [mg]	Abw. [%]	Masse [mg]	Abw. [%]
1	559,8	1,46	535,2	2,43	544,7	1,14	555,1	0,29
2	564,4	<b>2,30</b>	543,3	0,95	555,3	0,78	563,1	1,15
3	548,1	0,66	562,5	2,55	550,7	0,05	559,7	0,54
4	556,8	0,92	547,0	0,28	558,3	1,33	552,1	0,83
5	546,7	0,91	542,0	1,19	548,2	0,50	550,2	1,17
6	549,1	0,48	556,8	1,51	550,3	0,12	550,6	1,10
7	556,6	0,88	545,2	0,60	554,9	0,71	561,3	0,82
8	543,8	1,44	546,0	0,46	550,1	0,16	560,8	0,73
9	541,3	1,89	540,4	1,48	541,8	1,67	548,3	1,51
10	556,9	0,94	543,9	0,84	554,2	0,58	546,4	<b>1,85</b>
11	556,4	0,85	557,9	1,71	559,5	1,55	557,6	0,16
12	553,4	0,30	560,0	2,09	558,6	1,38	563,0	1,13
13	552,9	0,21	539,0	1,73	548,0	0,54	554,0	0,49
14	556,2	0,81	537,3	2,04	546,7	0,78	558,5	0,32
15	546,5	0,95	561,8	2,42	550,0	0,18	562,2	0,99
16	542,4	1,69	537,2	2,06	547,0	0,72	563,1	1,15
17	553,9	0,39	562,8	<b>2,61</b>	537,1	<b>2,52</b>	557,6	0,16
18	551,7	0,01	553,6	0,93	556,0	0,91	554,5	0,40
19	552,4	0,12	549,3	0,14	556,3	0,97	558,1	0,25
20	545,4	1,15	549,0	0,09	551,9	0,17	558,0	0,23

#### 4.3.3.6 Elastische Rückdehnung und E3 von Tabletten aus MC1 und Pulvercellulosen

Die elastische Rückdehnung und die Werte für E3 wurden sowohl für Tabletten aus Granulaten als auch aus Mischungen von MC1 und den Pulvercellulosen M80, P290 und A300 bei drei Tablettierdrücken ermittelt (Tab. 4.3.3-d). Bei der Bestimmung dieser Größen wurden bei einigen Chargen, besonders bei E3, hohe Standardabweichungen festgestellt. Bereits bei der Diskussion der E3-Werte für MC1, MC2, MC3 und MC4 wurde auf dieses Problem hingewiesen. Schon geringe systematische Fehler haben nach Steffens (1985) und Ragnarson (1996) einen großen Einfluss.

Für den Tablettierdruck von 158 MPa werden die Daten der elastischen Rückdehnung und von E3 in Abb. 4.3.3-7 dargestellt. Für beide Größen zeigen die Mischungen niedrigere Werte als die Granulate. Weiterhin nehmen im Allgemeinen mit steigendem Bindemittelgehalt, besonders bei den Granulaten, auch die Werte für elastische Rückdehnung und E3 zu.

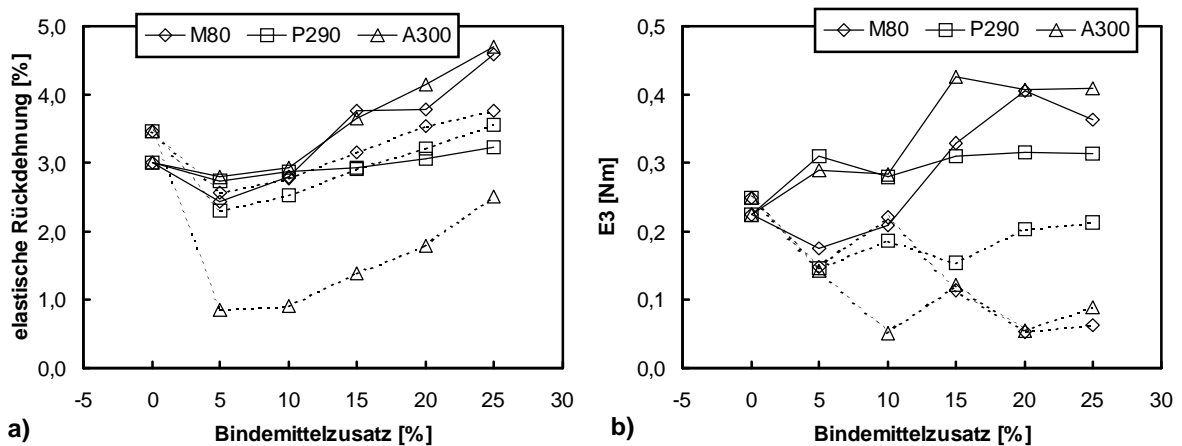


Abb. 4.3.3-7 a) Elastische Rückdehnung und b) E3 von Tabletten, hergestellt bei 158 MPa, aus Granulaten von MC1 mit verschiedenen Anteilen an M80, P290 und A300 (durchgezogene Linien) und Mischungen (unterbrochene Linien)

Tab. 4.3.3-d Elastische Rückdehnung und E3 von Tabletten aus Mischungen und Granulaten aus MC1 und Pulvercellulosen in verschiedenen Anteilen; MW  $\pm$  SD

Anteil [%]	Elastische Rückdehnung [%]			E3 [Nm]		
	105 MPa	158 MPa	210 MPa	105 MPa	158 MPa	210 MPa
MC1	2,986 $\pm$ 0,210	3,463 $\pm$ 0,262	3,066 $\pm$ 0,127	0,163 $\pm$ 0,003	0,249 $\pm$ 0,003	0,294 $\pm$ 0,012
MC1gr	2,946 $\pm$ 0,166	3,000 $\pm$ 0,196	3,028 $\pm$ 0,068	0,146 $\pm$ 0,014	0,225 $\pm$ 0,022	0,272 $\pm$ 0,023
M_5M80	2,951 $\pm$ 0,129	2,565 $\pm$ 0,051	2,602 $\pm$ 0,073	0,126 $\pm$ 0,041	0,148 $\pm$ 0,092	0,243 $\pm$ 0,004
M_10M80	3,268 $\pm$ 0,016	2,772 $\pm$ 0,080	2,847 $\pm$ 0,075	0,150 $\pm$ 0,034	0,220 $\pm$ 0,003	0,252 $\pm$ 0,007
M_15M80	3,779 $\pm$ 0,093	3,159 $\pm$ 0,098	3,183 $\pm$ 0,127	0,124 $\pm$ 0,044	0,115 $\pm$ 0,106	0,216 $\pm$ 0,107
M_20M80	4,179 $\pm$ 0,169	3,541 $\pm$ 0,027	3,485 $\pm$ 0,100	0,164 $\pm$ 0,038	0,054 $\pm$ 0,030	0,280 $\pm$ 0,007
M_25M80	4,676 $\pm$ 0,063	3,760 $\pm$ 0,068	3,807 $\pm$ 0,061	0,150 $\pm$ 0,057	0,063 $\pm$ 0,023	0,184 $\pm$ 0,150
M_5P290	2,019 $\pm$ 0,119	2,301 $\pm$ 0,061	2,283 $\pm$ 0,023	0,134 $\pm$ 0,050	0,146 $\pm$ 0,085	0,216 $\pm$ 0,009
M_10P290	2,351 $\pm$ 0,036	2,522 $\pm$ 0,058	2,500 $\pm$ 0,076	0,185 $\pm$ 0,050	0,187 $\pm$ 0,070	0,232 $\pm$ 0,005
M_15P290	2,669 $\pm$ 0,086	2,914 $\pm$ 0,033	2,874 $\pm$ 0,034	0,096 $\pm$ 0,032	0,153 $\pm$ 0,097	0,246 $\pm$ 0,007
M_20P290	2,788 $\pm$ 0,070	3,216 $\pm$ 0,081	3,272 $\pm$ 0,081	0,186 $\pm$ 0,017	0,204 $\pm$ 0,066	0,263 $\pm$ 0,002
M_25P290	3,017 $\pm$ 0,048	3,562 $\pm$ 0,021	3,402 $\pm$ 0,053	0,273 $\pm$ 0,019	0,213 $\pm$ 0,068	0,226 $\pm$ 0,117
M_5A300	2,597 $\pm$ 0,054	0,859 $\pm$ 0,150	2,497 $\pm$ 0,027	0,290 $\pm$ 0,003	0,142 $\pm$ 0,096	0,258 $\pm$ 0,034
M_10A300	3,050 $\pm$ 0,050	0,916 $\pm$ 0,145	2,916 $\pm$ 0,102	0,263 $\pm$ 0,044	0,051 $\pm$ 0,017	0,239 $\pm$ 0,004
M_15A300	3,611 $\pm$ 0,040	1,391 $\pm$ 0,090	3,307 $\pm$ 0,072	0,230 $\pm$ 0,042	0,121 $\pm$ 0,099	0,253 $\pm$ 0,002
M_20A300	4,169 $\pm$ 0,091	1,792 $\pm$ 0,100	3,822 $\pm$ 0,095	0,279 $\pm$ 0,045	0,055 $\pm$ 0,004	0,184 $\pm$ 0,108
M_25A300	4,872 $\pm$ 0,089	2,511 $\pm$ 0,122	4,384 $\pm$ 0,029	0,257 $\pm$ 0,040	0,089 $\pm$ 0,018	0,274 $\pm$ 0,005
G_5M80	3,023 $\pm$ 0,084	2,431 $\pm$ 0,105	2,471 $\pm$ 0,094	0,198 $\pm$ 0,021	0,175 $\pm$ 0,080	0,249 $\pm$ 0,003
G_10M80	3,290 $\pm$ 0,084	2,791 $\pm$ 0,059	2,809 $\pm$ 0,117	0,168 $\pm$ 0,051	0,209 $\pm$ 0,003	0,233 $\pm$ 0,013
G_15M80	3,619 $\pm$ 0,110	3,755 $\pm$ 0,070	3,103 $\pm$ 0,081	0,216 $\pm$ 0,053	0,329 $\pm$ 0,087	0,257 $\pm$ 0,007
G_20M80	3,387 $\pm$ 0,069	3,790 $\pm$ 0,066	3,336 $\pm$ 0,270	0,169 $\pm$ 0,002	0,406 $\pm$ 0,008	0,246 $\pm$ 0,011
G_25M80	4,181 $\pm$ 0,073	4,577 $\pm$ 0,111	3,546 $\pm$ 0,089	0,181 $\pm$ 0,007	0,363 $\pm$ 0,099	0,265 $\pm$ 0,006
G_5P290	3,470 $\pm$ 0,047	2,741 $\pm$ 0,098	2,616 $\pm$ 0,072	0,195 $\pm$ 0,035	0,311 $\pm$ 0,003	0,252 $\pm$ 0,152
G_10P290	3,575 $\pm$ 0,124	2,864 $\pm$ 0,096	2,680 $\pm$ 0,056	0,149 $\pm$ 0,036	0,280 $\pm$ 0,065	0,269 $\pm$ 0,133
G_15P290	3,748 $\pm$ 0,089	2,922 $\pm$ 0,082	2,781 $\pm$ 0,100	0,170 $\pm$ 0,040	0,309 $\pm$ 0,005	0,361 $\pm$ 0,009
G_20P290	4,099 $\pm$ 0,061	3,068 $\pm$ 0,082	2,959 $\pm$ 0,042	0,162 $\pm$ 0,046	0,315 $\pm$ 0,002	0,311 $\pm$ 0,121
G_25P290	3,950 $\pm$ 0,050	3,229 $\pm$ 0,061	2,979 $\pm$ 0,137	0,352 $\pm$ 0,051	0,313 $\pm$ 0,170	0,003 $\pm$ 0,108
G_5A300	3,130 $\pm$ 0,061	2,803 $\pm$ 0,058	2,881 $\pm$ 0,147	0,304 $\pm$ 0,010	0,289 $\pm$ 0,069	0,222 $\pm$ 0,124
G_10A300	3,233 $\pm$ 0,116	2,924 $\pm$ 0,083	3,111 $\pm$ 0,062	0,338 $\pm$ 0,037	0,283 $\pm$ 0,077	0,362 $\pm$ 0,003
G_15A300	3,663 $\pm$ 0,104	3,643 $\pm$ 0,067	4,379 $\pm$ 0,064	0,309 $\pm$ 0,043	0,427 $\pm$ 0,020	0,405 $\pm$ 0,111
G_20A300	4,086 $\pm$ 0,071	4,139 $\pm$ 0,148	4,590 $\pm$ 0,049	0,315 $\pm$ 0,040	0,406 $\pm$ 0,012	0,377 $\pm$ 0,138
G_25A300	4,422 $\pm$ 0,055	4,690 $\pm$ 0,072	4,762 $\pm$ 0,092	0,339 $\pm$ 0,045	0,410 $\pm$ 0,015	0,425 $\pm$ 0,113

### 4.3.4 Eigenschaften von Granulaten und Tabletten aus MC1 und CCl mit Bindemitteln

Es wurden drei charakteristische Granulat- und sieben wichtige Tabletteneigenschaften ausgewählt. M80 verfügt sowohl bei 5 als auch 25 %igem Anteil im Vergleich zu P290 und A300 über die geringste Eignung als Bindemittel. Bei 5 % Bindergehalt erreicht A300 bei sieben der zehn Kriterien die besten Eigenschaften, P290 bei drei. Bei 25 %igem Gehalt verfügt A300 bei drei Kriterien, P290 dagegen bei sieben über die besten Eigenschaften. (Tab. 4.3.4-a)

Tab. 4.3.4-a Übersicht einiger Eigenschaften von MC1; mit Bindemittelzusatz von 5 % und 25 %; (◀) Reihung: klein nach groß; (▶) Reihung: groß nach klein; (≈) Reihung: etwa gleich groß

Granulate (5 %)				
Relative Stampfdichte	▶	M80	▶	P290 ≈ A300
Feinanteil	▶	M80	▶	P290 ▶ A300
Fließverhalten (Trichterdurchlaufzeit)	▶	M80	▶	P290 ▶ A300
Tabletten (5 %)				
Relative Tablettendichte	▶	M80	▶	P290 ≈ A300
Druckfestigkeit	◀	M80	◀	A300 ◀ P290
Fließspannung	▶	M80	▶	A300 ▶ P290
Grad der Verdichtung	◀	M80	◀	P290 ≈ A300
Abrieb	▶	M80	▶	A300 ▶ P290
E2	◀	M80	◀	P290 ≈ A300
Porendurchmesser (4V/A)	▶	M80	▶	P290 ≈ A300
Granulate (25 %)				
Relative Stampfdichte	▶	M80	▶	A300 ▶ P290
Feinanteil	▶	M80	▶	A300 ▶ P290
Fließverhalten (Trichterdurchlaufzeit)	▶	M80	▶	P290 ▶ A300
Tabletten (25 %)				
Relative Tablettendichte	▶	M80	▶	P290 ▶ A300
Druckfestigkeit	◀	M80	◀	A300 ◀ P290
Fließspannung	▶	M80	≈	A300 ≈ P290
Grad der Verdichtung	◀	M80	◀	A300 ◀ P290
Abrieb	▶	M80	≈	A300 ▶ P290
E2	◀	M80	◀	A300 ◀ P290
Porendurchmesser (4V/A)	▶	M80	▶	P290 ▶ A300



Drei charakteristische Granulat- und fünf wichtige Tabletteneigenschaften von CCl mit steigendem Bindemittelgehalt an M80 werden vorgestellt (Tab. 4.3.4-b). Granulate mit niedrigem M80-Anteil weisen durch den niedrigen Feinanteil das beste Fließverhalten auf. Dagegen verfügen die Tabletten mit steigendem M80-Gehalt über zunehmende Druckfestigkeiten und sinkenden Abrieb.

Tab. 4.3.4-b Übersicht einiger Eigenschaften von CCl; mit Bindemittelzusatz von 5 % bis 25 % M80; (◀) Reihung: klein nach groß; (▶) Reihung: groß nach klein; (≈) Reihung: etwa gleich groß

	5 %	10 %*	15 %	20 %	25 %
Granulate					
Relative Stampfdichte	≈	≈*	≈	≈	≈
Feinanteil ▶	◀	▶*	◀	◀	◀
Fließverhalten (Trichterdurchlaufzeit) ▶	◀	▶*	◀	◀	◀
Tabletten (5 %)					
Relative Tablettendichte ▶	◀	◀*	◀	◀	◀
Druckfestigkeit ▶	◀	◀*	◀	◀	◀
Fließspannung ▶	▶	▶*	▶	▶	▶
Grad der Verdichtung ▶	◀	◀*	◀	◀	◀
Abrieb ▶	▶	▶*	▶	▶	▶

\* andere Versuchsreihe

### 4.3.5 Rasterkraftmikroskopie

Die Rasterkraftmikroskopie (englisch: „atomic force microscopy“) ermöglicht die Visualisierung von Oberflächenstrukturen vom Nano- bis Mikrometerbereich. Mahlin et al. (2002) führten Rasterkraftmikroskopieuntersuchungen zur Erfassung der Kristallisation von amorphen Laktose-Partikeln durch. Mit Hilfe dieser Technik lassen sich auch Oberflächenstrukturen z. B. von kationischen Siliziumnanospheren (Lehr et al., 2002), von einer Laktose-Arzneistoffmischung zur Inhalation (Bérard et al., 2002) oder auch von Kalium- und Natriumchloridtabletten (Seitavuopio et al., 2003) sichtbar machen.

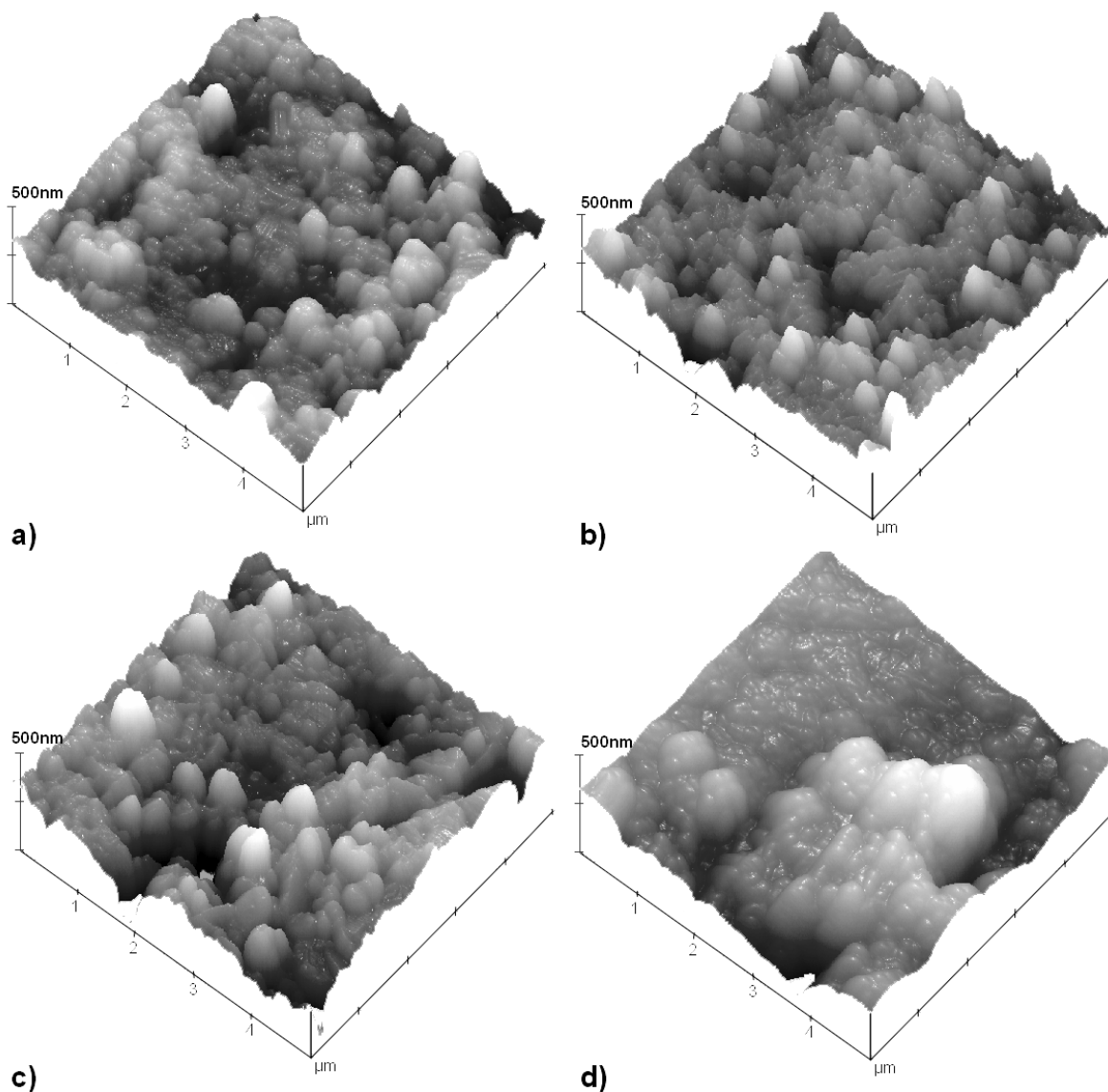


Abb. 4.3.5-1 Aufnahmen von Tablettenoberflächen (Rasterkraftmikroskopie), Tablettierdruck 210 MPa: a) MC1, b) MC2, c) MC3 und d) MC4.

Die Charakterisierung von Tablettenoberflächen durch Rasterkraftmikroskopie soll Unterschiede zwischen MC1, MC2, MC3 und MC4 aufdecken und das durch die elektronenmikroskopischen Aufnahmen gewonnene Bild der Materialien ergänzen.

Durch diese mikroskopische Technik lassen sich, im Vergleich zu den elektronenmikroskopischen Aufnahmen (Abb. 2.1.3-23) viel feinere Strukturen auf den Tablettenoberflächen (Abb. 4.3.5-1) erfassen. Die meisten feinen Erhebungen weisen die Tablettenoberflächen von MC2 (b) und MC3 (c) auf, diese Ausgangsmaterialien verfügen auch über die größten spezifischen Oberflächen. Die Tablettenoberflächen von MC1 (a) und besonders von MC4 (d) besitzen schon weniger Erhebungen bzw. nur eine Erhebung im unteren Bildbereich. Diese Ausgangsmaterialien verfügen auch über die niedrigsten spezifischen Oberflächen.

## 4.4 Sonstiges

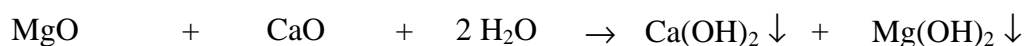
### 4.4.1 Darstellung von Calcium- und Magnesiumcarbonaten (Pattinson-Verfahren)

Firmeninformation aus dem Internet: Lehmann und Voss, Mai 2002, [www.lehvoss.de](http://www.lehvoss.de)

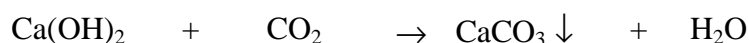
Ausgehend von Dolomit oder Magnesia-Kalkstein, wird zunächst durch Brennen ( $> 1000\text{ °C}$ ) ein Gemisch von Magnesiumoxid und Calciumoxid erzeugt:



Diese leichtgebrannten Oxide werden hydratisiert und dabei in Hydroxide umgewandelt:



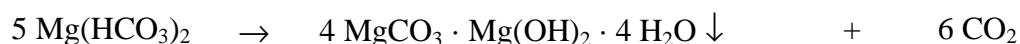
Das entstandene Kohlendioxid wird zur Carbonatisierung der Hydroxidmischung verwendet. Durch geeignete Reaktionsbedingungen gelingt in der ersten Stufe die Bildung von unlöslichem Calciumcarbonat:



In der zweiten Stufe wird durch Erhöhung des Kohlendioxiddrucks wasserlösliches Magnesiumhydrogencarbonat gebildet:



Nach Abtrennung des Calciumcarbonats wird aus der Magnesiumhydrogencarbonatlösung durch Erhitzen Kohlendioxid so selektiv ausgetrieben, dass basisches Magnesiumcarbonat ausgefällt und abgetrennt werden kann:



Die angegebene Formel für das Magnesiumhydroxidcarbonat stellt nur eine von verschiedenen Zusammensetzungsmöglichkeiten dar. Welches basische Magnesiumcarbonat entsteht, hängt von der Prozessführung ab.

## 4.4.2 Pulvercellulose

Der Kommentar der Ph. Eur. beschreibt Cellulose als ein  $\beta$ -1,4-Polyacetal der Cellubiose ( $\beta$ -D-1,4-Glucopyranosylglucopyranose), das aus zwei Molekülen Glucose besteht. Die Glycopyranose-Ringe liegen in der Sesselform vor. Benachbarte Ringe sind jeweils um  $180^\circ$  gegeneinander gedreht. (Kommentar zur Ph. Eur. Nachtrag, C29, 1997 und C31, 1998)

Pulvercellulose besteht nach Baehr und Führer (1989) aus Mikrofibrillen, welche durchschnittlich sechs bis zehn hintereinander liegende Kristallite enthalten. Die Kristallite sind im Gegensatz zur mikrokristallinen Cellulose noch durch amorphe Bereiche verbunden. Es wurde auch der Einfluss von Mahloperationen auf die Länge der Kristallite untersucht, wobei festgestellt wurde, dass sich die Kristallitlänge der Pulvercellulosen durch Mahloperationen verringert. Die Art des Ausgangsmaterials sowie die Bedingungen von Zellstoffaufschluss und Bleiche haben nach Baehr et al. (1991) einen Einfluss auf die Produkteigenschaften.

Cellulose verfügt nach Blaschek (1990) über kein definiertes Molekulargewicht. Sie ist aus Glucanketten mit variierender Kettenlänge zusammengesetzt. Deren Molekülgröße wird üblicherweise als Durchschnittspolymerisationsgrad angegeben. Der Durchschnittspolymerisationsgrad von Cellulosepulver liegt nach Ph. Eur. (Kommentar zur Ph. Eur. Nachtrag, C31, 1998) zwischen 1034 und 1241 gegenüber 220 bis 300 bei mikrokristalliner Cellulose.

Eine Auswahl von Literatur über Eigenschaften von Pulvercellulosen zeigt Tabelle 4.2.2-a.

Tab. 4.2.2-a Literatur über Pulvercellulosen, eine Auswahl

	Titel
Baehr, Führer (1989)	Untersuchungen zur kolloid-kristallographischen Struktur von Pulvercellulosen.
Baehr et al. (1991)	Molecular weight distribution, hemicellulose content and batch conformity of pharmaceutical cellulose powders.
Blaschek (1990)	Cellulose, ein interessanter Grundstoff für die pharmazeutische Nutzung.
Nürnberg, Gerst (1979)	Zur Kennzeichnung von Celluloseprodukten.
Podczek, Révész (1993)	Evaluation of the properties of microcrystalline and microfine cellulose powders.
Szabó-Révész et al. (1992)	Tablettierung mit Zellulose-Produkten. Zur Kenntnis von neuerer pulverisierter Zellulose als Hilfsstoff in der Direktkompression.
Vromans et al. (1988)	Magnesium stearate susceptibility of directly compressible materials as an indication of fragmentation properties.

Abb. 4.2.2-1 zeigt die untersuchten Pulvercellulosen in Übersicht und Detail. Über die Art der Herstellung aus nativer Cellulose wurden vom Hersteller keine weiteren Angaben gemacht.

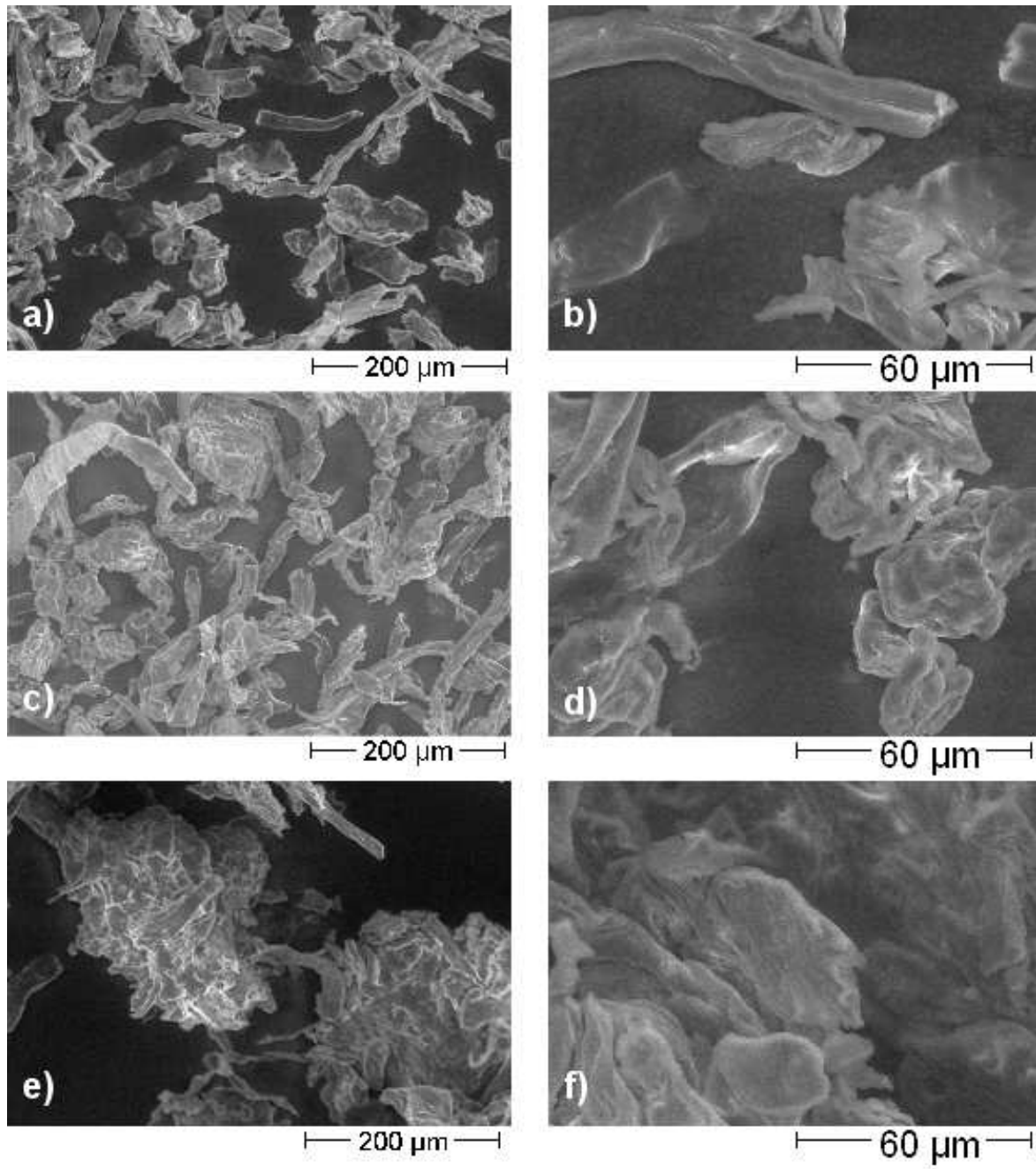


Abb. 4.4.2-1 Elektronenmikroskopische Bilder der untersuchten Pulvercellulosen; Überblick und Detail:  
 (a, b) M80, (c, d) P290 und (e, f) A300

## 5 Literaturverzeichnis

- Ahlneck, C., Alderborn, G., 1989. Moisture adsorption and tableting: I. Effect on volume reduction properties and tablet strength for some crystalline materials. *Int. J. Pharm.* 54, 131–141.
- Alderborn, G., Nyström, C., 1982. Studies on direct compression of tablets: IV. The effect of particle size on the mechanical strength of tablets. *Acta Pharm. Suec.* 19, 381–390.
- Alderborn, G., Nyström, C., 1996. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. Marcel Dekker, New York.
- Alderborn, G., Wikberg, M., 1996. Granule Properties. In: Alderborn, G., Nyström, C., 1996. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. Marcel Dekker, New York, 77–97.
- Armstrong, N. A., Haines-Nutt, R. F., 1970. The compaction of magnesium carbonate. *J. Pharm. Pharmacol., Suppl.* 22, 8S–10S.
- Armstrong, N. A., Haines-Nutt, R. F., 1972. Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems. *J. Pharm. Pharmacol., Suppl.* 24, 135P–136P.
- Armstrong, N. A., Abourida, N. M. A. H., Krijgsman, L., 1982. Multiple compression of powders in a tablet press. *J. Pharm. Pharmacol.* 34, 9–13.
- Armstrong, N. A., Cham, T., 1986. Changes in the particle size and size distribution during compaction of two pharmaceutical powders with dissimilar consolidation mechanisms. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 12(11–13), 2043–2059.
- Augsten, C., 2003. Walzenkompaktieren und Trockengranulieren von drei verschiedenen Magnesiumcarbonaten – Charakterisierung von Ausgangsstoffen und der daraus hergestellten Granulate und Tabletten. Diplomarbeit am Fachbereich Pharmazie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.
- Aulton, M. E., 1981. Indentation hardness profiles across the faces of some compressed tablets. *Pharm. Acta Helv.* 56, 4-5, 133–136.
- Baehr, M., Führer, C., 1989. Untersuchungen zur kolloid-kristallographischen Struktur von Pulvercellulosen. *Pharmazie* 44(7), 473–476.
- Baehr, M., Führer, C., Puls, J., 1991. Molecular weight distribution, hemicellulose content and batch conformity of pharmaceutical cellulose powders. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 37(3), 136–141.
- Beten, D. B., Yüksel, N., Baykara, T., 1994. The changes in the mechanic properties of a direct tableting agent microcrystalline cellulose by precompression. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 20(14), 2323–2331.
- Bérard, V., Lesniewska, E., Andres, C., Laroche, C., Pourcelot, Y., 2002. Preformulation: Investigation of interparticulate interaction in dry powder inhaler by atomic force microscopy. *Proc. 4<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology Florence* 8.–11. April 2002, 1029–1030.
- Bierögel, C., Bethge, I., Grellmann W., Haberland, E.-J., 2001. Deformation Behaviour of Voice Prostheses – Sensitivity of Mechanical Test Methods. In: Grellmann, W. und Seidler, S. (Eds.), *Deformation and Fracture Behaviour of Polymers*. Springer, Berlin Heidelberg, 471–476.
- Blaschek, W., 1990. Cellulose, ein interessanter Grundstoff für die pharmazeutische Nutzung. *Pharmazie in unserer Zeit* 19(2), 73–81.
- Bolhuis, G. K., Lerk, C.F., 1973. Comparative evaluation of excipients for direct compression, I. *Pharm. Weekblad* 108(22), 469–481.
- Bolhuis, G. K., Lerk, C. F., Zijlstra, H. T., De Boer, A. H., 1975. Film formation by magnesium stearate during mixing and its effect on tableting. *Pharm. Weekblad* 110(16), 317–325.
- Brockhaus, F. A., 1882. Brockhaus' Conversations-Lexikon. Dreizehnte vollständig umgearbeitete Auflage in sechzehn Bänden, F.A. Brockhaus Leipzig, Band 1, 819.
- Brockhaus, F. A., 1883. Brockhaus' Conversations-Lexikon. Dreizehnte vollständig umgearbeitete Auflage in sechzehn Bänden, F.A. Brockhaus Leipzig, Band 5, 444.
- Bühler, V., 2002. Kollidon® Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry. 6<sup>th</sup> corrected edition, BASF AG, Pharma Ingredients, Ludwigshafen, 32–33.
- Bultmann, J. M., 2001. Roller Compaction: Effect of sieve size and rotor-sieve distance on granule properties. *Arch. Pharm.* 334, Suppl. 2 (1-92), 22.

- Bultmann, J. M., 2002. Multiple compaction of microcrystalline cellulose in a roller compactor. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 54, 59–64.
- Bultmann, J. M., 2003. Role of the tamping auger in roll compaction., Jahrestagung Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft Würzburg 8.–11. Oktober 2003, Vortrag, 54.
- Busies, H., 2001. Trockengranulation mit Hilfe der Walzenkompaktierung. Diplomarbeit an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.
- Carstensen, J. T., Hou, X.-P., 1985. The Athy-Heckel equation applied to granular agglomerates of basic tricalcium phosphate  $[3\text{Ca}_3\text{PO}_4)_2\text{-Ca}(\text{OH})_2]$ . *Powder Technol.* 42, 153–157.
- Celik, M., 1992. Overview of compaction data analysis techniques. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18(6, 7), 767–810.
- Cham, T. M., 1987. The effect of the specific surface area of heavy magnesium carbonate on its tableting properties. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 13(9-11), 1989–2015.
- Classen, H., Bubeck, J., 2002. Synergismus von Calcium und Magnesium. *Deutsche Apotheker Zeitung* 142(49), 119–122.
- Cohn, R., Heilig, H., Delorimier, A., 1966. Critical evaluation of the compactor. *J. Pharm. Sci.* 55(3), 328–331.
- De Boer, A. H., Bolhuis, G. K., Lerk, C. F., 1978. Bonding characteristics by scanning electron microscopy of powders mixed with magnesium stearate. *Powder Technol.* 20, 75–82.
- Deutsches Institut für Normung, 1975. DIN 66 132: Bestimmung der spezifischen Oberfläche von Feststoffen durch Stickstoffadsorption (Einpunkt-Differenzverfahren nach Haul und Dümbgen), Beuth Verlag GmbH.
- Deutsches Institut für Normung, 1987. DIN 66 165 Teil 1 und 2: Partikelgrößenanalyse – Siebanalyse – Grundlagen und Partikelgrößenanalyse – Siebanalyse – Durchführung, Beuth Verlag GmbH.
- Deutsches Institut für Normung, 2003. DIN EN ISO 14577-1: Metallische Werkstoffe – Instrumentierte Eindringprüfung zur Bestimmung der Härte und anderer Werkstoffparameter, Teil 1: Prüfverfahren, Beuth Verlag GmbH.
- Dölling, J., 2003. Unveröffentlichte Diplomarbeit am Fachbereich Pharmazie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.
- Duberg, M., Nyström, C., 1982. Studies on direct compression of tablets VI. Evaluation of methods for the estimation of particle fragmentation during compaction. *Acta Pharm. Suec.* 19, 421–436.
- Duberg, M., Nyström, C., 1986. Studies on direct compression of tablets XVII. Porosity-pressure curves for the characterisation of volume reduction mechanisms in powder compression. *Powder Technol.* 46, 67–75.
- Duncan-Hewitt, W. C., 1993. Uniaxial compaction modelled using the properties of single crystals. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 19(17-18), 2197–2240.
- Dürr, M., Hanssen, D., Harwalik, H., 1972. Kennzahlen zur Beurteilung der Verpreßbarkeit von Pulvern und Granulaten. *Pharm. Ind.* 34(11a), 905–911.
- Eggelkraut-Gottanka, S. G. von, Abu Abed, S., Müller, W., Schmidt, P. C., 2002. Roller compaction and tableting of St. John' s wort plant dry extract using a gap width and force controlled roller compactor. I. Granulation and tableting of eight different extract batches. *Pharm. Dev. Technol.* 7(4), 433–445.
- Falzone, A. M., Peck, G. E., McCabe, G. P., 1992. Effects of changes in roller compactor parameters on granulation produced by compaction. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18(4), 469–489.
- Fausett, H., Gayser, C., Dash, A. K., 2000. Evaluation of quick disintegrating calcium carbonate tablets. *Pharm. Sci. Tech.* 1(3), [www.pharmscitech.com](http://www.pharmscitech.com).
- Fell, J. T., Newton, J. M., 1970. Determination of tablet strength by the diametral-compression test. *J. Pharm. Sci.* 59, 688–691.
- Firmeninformation aus dem Internet: Lehmann und Voss, Mai 2002, [www.lehvoss.de](http://www.lehvoss.de).
- Fraser, D. R., Ganderton, D., 1971. The effect of starch type, concentration and distribution on the penetration and disruption of tablets by water. *Pharm. Pharmacol., Suppl.* 23, 18S–24S.
- Fraser, D. R., 1972. An investigation of some of the factors influencing tablet strength. *J. Pharm. Pharmacol., Suppl.* 24, 136P.



- Freitag, F., Kleinebudde, P., 2002. Effect of dry granulation on the tableting behaviour of inorganic materials: magnesium carbonate. Proc. 4<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology Florence 8.–11. April 2002, 235–236.
- G**anderton, D., Fraser, D. R., 1970. Some observations of the penetration and disruption of tablets by water. *J. Pharm. Pharmacol.* 22, Suppl., 95S–103S.
- Gmelins Handbuch der Anorganischen Chemie, 1939. 8. Auflage. Magnesium Teil B, 27, hrsg. von der Deutschen Chemischen Gesellschaft, Verlag Chemie GmbH, Berlin, 321–329.
- Gmelins Handbuch der Anorganischen Chemie, 1961. 8. Auflage. Calcium Teil B, Lieferung 3, 28, hrsg. vom Gmelin-Institut für Anorganische Chemie und Grenzgebiete in der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße, 861–922.
- Goto, K., Sunada, H., Danjo, K., Yonezawa, Y., 1999. Pharmaceutical evaluation of multipurpose excipients for direct compressed tablet manufacture: Comparison of the capabilities of multipurpose excipients with those in general use. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 25(8), 869–878.
- Greenspan, L., 1977. Humidity fixed points of binary saturated aqueous solutions. *J. Res. Nat. Bur. Stand.* 81A(1), 89–96.
- H**aines-Nutt, R. F., 1976. The compression properties of magnesium and calcium carbonates. *J. Pharm. Pharmacol.* 28, 468–470.
- Heckel, R. W., 1961a. Density-pressure relationships in powder compaction. *Trans. Metal. Soc. AIME.* 221, 671–675.
- Heckel, R. W., 1961b. An analysis of powder compaction phenomena. *Trans. Metal. Soc. AIME.* 221, 1001–1008.
- Herrmann, W., Rieger, R., 1977. Auslegung von Walzenpressen. *Aufbereitungs-Technik* 18(12), 648–655.
- Hervieu, P., Dehont, F., 1994. Granulation of pharmaceutical powders by compaction – an experimental study. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 20(1), 65–74.
- Hersey, J. A., Rees, J. E., 1971. Deformation of particles during briquetting. *Nature Phys. Sci.* 230(12), 96.
- Hiestand, E. N., Wells, J. E., Peot, C. B., Ochs, J. F., 1977. Physical process of tableting. *J. Pharm. Sci.* 66(4), 510–519.
- Horisawa, E., Danjo, K., Sunada, H., 2000. Influence of granulating method on physical and mechanical properties, compression behavior, and compactibility of lactose and microcrystalline cellulose granules. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 26(6), 583–593.
- Hüttenrauch, R., 1978. Molekulargalenik als Grundlage moderner Arzneimittelforschung. *Acta Pharm. Technol., Suppl.* 6, 55–127.
- I**nghelbrecht, S., Remon, J. P., 1998. Roller compaction and tableting of microcrystalline cellulose/drug mixtures. *Int. J. Pharm.* 161, 215–224.
- J**erome, E., Delacourte, A., Leterme, P., Guyot, J. C., 1991. The measurement of resulting forces on a roller compactor. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 17(12), 1571–1591.
- Juppo, A. M., 1996. Relationship between breaking force and pore structure of lactose, glucose and mannitol tablets. *Int. J. Pharm.* 127, 95–102.
- K**alantzis, G., Cature, E., Prinderre, P., Joachim, G., Joachim, J., 1997. Relationship between formulation, compression strength and antacid activity: Application to magnesium carbonate-aluminium hydroxide tablets. *Pharmazie* 52(3), 228–231.
- Khan, F., Pilpel, N., Ingham, S., 1988. The effect of moisture on the density, compaction and tensile strength of microcrystalline cellulose. *Powder Technol.* 54, 161–164.
- Khan, K. A., Musikabhumma, P., 1981. Effect of slugging pressure on the properties of granules and tablets prepared from potassium phenethicillin. *J. Pharm. Pharmacol.* 33, 627–631.
- Kleinebudde, P., 1997. Pharmazeutische Pellets durch Extrudieren/Sphäronisieren, Herstellung – Eigenschaften – Modifizierung, Habilitationsschrift, Christian-Albrechts-Universität, Kiel.
- Kleinebudde, P., 2001. Verbesserung von Tablettiereigenschaften durch Trockengranulierung? *APV-news* 3, 15.
- Kochhar, S. K., Rubinstein, M. H., Barnes, D., 1995. The effects of slugging and recompression on pharmaceutical excipients. *Int. J. Pharm.* 115, 35–43.

- Kolter, K., Flick, D. 2000. Structure and dry binding activity of different polymers, including Kollidon VA 64. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 26(11), 1159–1165.
- Kommentar zum DAB 10, 1993. 2. Lieferung, Calciumcarbonat (C3). In: Kommentar zum Europäischen Arzneibuch, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Govi-Verlag – Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn.
- Kommentar zum DAB 10, 1994. 4. Lieferung, Leichtes basisches Magnesiumcarbonat (M6). In: Kommentar zum Europäischen Arzneibuch, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Govi-Verlag – Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn.
- Kommentar zur Ph. Eur. Nachtrag, 1997. 9. Lieferung, Mikrokristalline Cellulose C29. In: Kommentar zum Europäischen Arzneibuch, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Govi-Verlag – Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn.
- Kommentar zur Ph. Eur. Nachtrag, 1998. 9. Lieferung, Cellulosepulver C31. In: Kommentar zum Europäischen Arzneibuch, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Govi-Verlag – Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn.
- Kuentz, M., Leuenberger, H., 1999. Pressure susceptibility of polymer tablets as a critical property: A modified heckel equation. *J. Pharm. Sci.* 88(2), 174–179.
- L**ammens, R. F., 1996. Trockenkompaktierung. Kurs 231 „Granulierung: Eintopfverfahren und andere aktuelle Trends“ der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V. vom 17.–18. Juni in Darmstadt.
- Lammens, R. F., 2002a. Walzenkompaktierung: produktivitätsrelevante Prozessparameter. Interne Arbeitssitzung der GVC-Fachausschüsse „Agglomerations- und Schüttguttechnik“ und „Trocknungstechnik“ Stade, 11.–13. März, 1.13.
- Lammens, R. F., 2002b. Roll compactor instrumentation: key to rationalistic development, reproducible manufacturing, adequate trouble shooting. *Proc. 4<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology Florence* 8.–11. April 2002, 29–30.
- Lehr, C.-M., Kneuer, C., Lamprecht, A., Neumann, D., Sameti, M., Bakowsky, U., Schäfer, U., 2002. Surface modification of nanoparticulate carriers for targeted drug and gene delivery to epithelial cells. *Proc. 4<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology Florence* 8.–11. April 2002, 979–980.
- Leuenberger, H., Rohera, B. D., 1986. Fundamentals of powder compression. I. The compactibility and compressibility of pharmaceutical powders. *Pharm. Res.* 3(1), 12–22.
- M**ahlin, D., Berggren, J., Alderborn, G., Engström, S., 2002. Studies of crystallisation of amorphous lactose particles using atomic force microscopy. *Proc. 4<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology Florence* 8.–11. April 2002, 241–242.
- Malkowska, S., Khan, K. A., 1983. Effect of re-compression on the properties of tablets prepared by dry granulation. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 9(3), 331–347.
- Mattson, S., Nyström, C., 2000. Evaluation of strength-enhancing factors of a ductile binder in direct compression of sodium bicarbonate and calcium carbonate powders. *Eur. J. Pharm. Sci.* 10, 53–66.
- Moroni, A., 2001. A novel copovidone binder for dry granulation and direct-compression tableting. *Pharm. Technol., Suppl. Drug Delivery*, 8–12.
- Murakami, H., Yoneyama, T., Nakajima, K., Kobayashi, M., 2001. Correlation between loose density and compactibility of granules prepared by various granulation methods. *Int. J. Pharm.* 216, 159–164.
- N**ürnberg, E., Gerst, F., 1979. Zur Kennzeichnung von Celluloseprodukten. *Deutsche Apotheker Zeitung* 119(7), 237–241.
- P**arrott, E. L., 1981. Densification of powders by concavo-convex roller compactor. *J. Pharm. Sci.* 70(3), 288–291.
- Pesonen, T., Paronen, P., Ketolainen, J., 1989. Disintegrant properties of an agglomerated cellulose powder. *Int. J. Pharm.* 57, 139–147.
- Pesonen, T., Paronen, P., Ilkka, J., 1992. Dissolution properties of direct compression tablets containing an agglomerated cellulose powder. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18(2), 159–173.
- Ph. Eur. (Pharmacopeia Europaea), Europäisches Arzneibuch, 2002, 4. Ausgabe, Grundwerk 2002, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, Govi-Verlag – Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn.

- Picker, K. M., 2001. Time dependence of elastic recovery for characterization of tableting materials. *Pharm. Dev. Technol.* 6(1), 61–70.
- Picker, K. M., 2002. Neue Einblicke in den Prozeß der Tablettenbildung: Wege zur Erforschung der schonenden Tablettierung. Habilitationsschrift, Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg.
- Pietsch, W., 1976. Kornvergrößerung mit Walzenpressen. *Aufbereitungs-Technik* 17(3), 120–127.
- Podczeck, F., Révész, P., 1993. Evaluation of the properties of microcrystalline and microfine cellulose powders. *Int. J. Pharm.* 91, 183–193.
- Pörtner, C., 1999. Essential process parameters in roller compacting with practical examples. Kurs 364 „New technologies for manufacturing solid dosage forms“ der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V. vom 16.–17. März in Darmstadt.
- R**agnarsson, G., 1996. Force-displacement and network measurements. In: Alderborn, G., Nyström, C., 1996. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. Marcel Dekker, New York, 77–97.
- Riepma, K. A., Vromans, H., Zuurmann, K., Lerk, C. F., 1993. The effect of dry granulation on the consolidation and compaction of crystalline lactose. *Int. J. Pharm.* 97, 29–38.
- Roberts, R. J., Rowe, R. C., 1985. The effect of punch velocity on the compaction variety of materials. *J. Pharm. Pharmacol.* 37, 377–384.
- Roberts, R. J., Rowe, R. C., 1986. Brittle fracture propensity measurements on ‘tablet-sized’ cylindrical compacts. *J. Pharm. Pharmacol.* 38, 526–528.
- Roberts, R. J., Rowe, R. C., 1987. The compaction of pharmaceutical and other model materials – a pragmatic approach. *Chem. Eng. Sci.*, 42(4), 903–911.
- Ruegger, C., Celik, M., 2000. The influence of varying precompaction and main compaction profile parameters on the mechanical strength of compacts. *Pharm. Dev. Technol.* 5, 495–505.
- S**chierstedt, D., Müller, F., 1982. Rückdehnung und Relaxation während der Tablettierung mit Exzentermaschinen. *Pharm. Ind.* 44(9), 932–937.
- Schmidt, P. C., Rubensdörfer, C. J. W., 1994. Evaluation of ludipress as a multipurpose excipient for direct compression Part I: Powder characteristics and tableting properties. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 20(18), 2899–2925.
- Schubert, H., Heidenreich, E., Liepe, F., Neeße, T., 1990. *Mechanische Verfahrenstechnik. 3., erweiterte und durchgesehene Auflage*. Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig.
- Seitavuopio, P., Rantanen, J., Yliruusi, J., 2003. Tablet surface characterisation by various imaging techniques. *Int. J. Pharm.* 254, 281–286.
- Selkirk, A. B., Ganderton, D., 1970a. The influence of wet and dry granulation methods on the pore structure of lactose tablets. *J. Pharm. Pharmacol. Suppl.* 22, 86S–94S.
- Selkirk, A. B., Ganderton, D., 1970b. An investigation of the pore structure of tablets of sucrose and lactose by mercury porosimetry. *J. Pharm. Pharmacol. Suppl.* 22, 79S–85S.
- Sheskey, P. J., Cabelka, T. D., Robb, R. T., Boyce, B. M., 1994. Use of roller compaction in the preparation of controlled-release hydrophylic matrix tablets containing methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose polymers. *Pharm. Technol.* 8(9), 132–150.
- Sheskey, P.J., Dasbach, T.P., 1995. Evaluation of various polymers as dry binders in the preparation of an immediate-release tablet formulation by roller compaction. *Pharm. Technol.* 9(10), 98–112.
- Sheskey, P. J., Hendren, J., 1999. The effects of roll compaction equipment variables, granulation technique, and HPMC polymer level on a controlled-release matrix model drug formulation. *Pharm. Technol.* 13(3), 90–106.
- Sheskey, P. J., Pacholke, K., Sackett, G., Maher, L., Polli, J., 2000. Roll compaction granulation of a controlled-release matrix tablet formulation containing hpmc, Effect of process scale-up on robustness of tablets, tablet stability, and predicted in vivo performance. *Pharm. Technol.* 14(11), 30–52.
- Shlieout, G., 2000. Dry granulation of calcium carbonate with 3-W-Polygran roller compactor; Influence of different modes of operation and the addition of copolyvidone. *Proc. 3<sup>th</sup> world meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology Berlin 3.–6. April 2000*, 67–68.
- Shlieout, G., Lammens, R. F., Kleinebudde, P., 2000. Dry Granulation with a roller compactor. Part I: The functional units and operation modes. *Pharm. Technol. Eur.* 12(11), 24–35.

- Shlieout, G., Lammens, R. F., Kleinebudde, P., Bultmann, M., 2002. Dry Granulation with a roller compactor. Part II: Evaluating the operation modes. *Pharm. Technol. Eur.* 14(9), 32–39.
- Skinner, G. W., Harcum, W. W., Barnum, P. E., Guo, J., 1999. The evaluation of fine-particle hydroxypropylcellulose as a roller compaction binder in pharmaceutical applications. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 25(10), 1121–1128.
- Sonnergaard, J. M., 1999. A critical evaluation of the heckel equation. *Int. J. Pharm.* 193, 63–71.
- Sonnergaard, J. M., 2000. Impact of particle density and initial volume on mathematical compression models. *Eur. J. Pharm. Sci.* 11, 307–315.
- Steffens, K. J., 1985. Auswertung der Meßergebnisse – Teil 1: Unterstempelkräfte, Matrizenwandkräfte, Kraft-Weg-Diagramme, Kurs 345 „Praktische Arbeiten mit instrumentierten Tablettenpressen“ der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V. vom 18.–20. März in Marburg, *Pharmazeutische Zeitung* 130(29), 1843–1844.
- Szabó-Révész, P., Pintye-Hódi, K., Miseta, M., Selmeczi, B., 1992. Tablettierung mit Zellulose-Produkten. Zur Kenntnis von neuerer pulverisierter Zellulose als Hilfsstoff in der Direktkompression. *Pharm. Ind.* 54(1), 79–81.
- T**ousey, M. D., 2002. The granulation process 101, Basic technologies for tablet making. *Pharm. Technol., Suppl. Tableting and Granulation*, 9–13.
- U**nited States Pharmacopeia, 2003. 26. Ausgabe, United States Pharmacopeial Convention, Rockville.
- V**oort Maarschalk, K. van der, Bolhuis, G.K., 1999. Improving properties of materials for direct compaction. *Pharm. Technol.* 23(5), 34–46, 96.
- Vezi, W. R., Pang, H. M., Khan, K. A., Malkowska, S., 1983. The effect of precompression in a rotary machine on tablet strength. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 9(8), 1465–1474.
- Vromans, H., De Boer, A. H., Bolhuis, G. K., Lerk, C. F., Kussendrager, K. D., Bosch, H., 1985. Studies on tableting properties of lactose Part 2. Consolidation and compaction of different types of crystalline lactose. *Pharm. Weekblad, Sci.* 7, 186–193.
- Vromans, H., Bolhuis, G. K., Lerk, C. F., 1988. Magnesium stearate susceptibility of directly compressible materials as an indication of fragmentation properties. *Powder Technol.* 54, 39–44.
- W**ade, A., Weller, P.J., 1994. Handbook of pharmaceutical excipients. 2. Ausgabe, American Pharmaceutical Association and The Pharmaceutical Press, Washington und London, 52–55.
- Webb, P. A., Orr, C., 1997. Pore structure by mercury intrusion porosimetry. In: Analytical methods in fine particle technology. Micromeritics Instrument Corporation, Norcross, USA, 155–191.
- Weller, M. T., 1996. Anorganische Materialien. In: Davies, S. G., Compton, R. G., Evans, J. (Eds.), *Basistexte Chemie. VCH. Weinheim*, 11–14.
- Wenzel, U., Kala, H., 1984. Untersuchungen zum Einfluß des Trocknungsverlustes von Tablettierhilfsstoffen auf Kraft-Weg-Diagramme und Eigenschaften von Tabletten. *Pharmazie* 39(12), 819–821.
- Westermarck, S., Juppo, A. M., Kervinen, L., Yliruusi, J., 1998. Pore structure and surface area of mannitol powder, granules and tablets determined with mercury porosimetry and nitrogen adsorption. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 46, 61–68.
- Wikberg, M., Alderborn, G., 1992. Compression characteristics of granulated materials: VI. Pore size distributions, assessed by mercury penetration, of compacts of two lactose granulations with different fragmentation propensities. *Int. J. Pharm.* 84, 191–195.
- Wöll, F., Shlieout, G., Kleinebudde, P., 2000. Influence of Production Mode and Compaction Force of Roller Compactor on the Properties of Ribbons and Tablets. *Proc. 3<sup>th</sup> world meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology Berlin* 3.–6. April 2000, 81–82.
- Wöll, F., Kramer, P., Kleinebudde, P., 2001. Influence of equipment and process variables during dry granulation on the granulation rate and the properties of granules. *Arch. Pharm.* 334, Suppl. 2(1-92), 70.
- Y**ork, P., 1992. Crystal engineering and particle design for the powder compaction process. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18(6, 7), 677–721.
- Z**immer, J., Schmidt, P. C., Sommer, K., 1996. Untersuchungen zum Einfluß der Preß- und Lageratmosphäre auf die Festigkeit von Tabletten. *Chem.-Ing.-Techn.* 68(1-2), 116–119.

- Zimmer, J., Schmidt, P. C., Sommer, K., 1998. Untersuchungen zum Einfluß der Preß- und Lageratmosphäre auf physikalische Eigenschaften von Tabletten. *Chem.-Ing.-Techn.* 70(8), 1004–1006.
- Zuurmann, K., Riepma, K. A., Bolhuis, G. K., Vromans, H., Lerk, C. F., 1994. The relationship between bulk density and compactibility of lactose granulations. *Int. J. Pharm.* 102, 1–9.
- van der Zwan, J., Siskens, C. A. M., 1982. The compaction and mechanical properties of agglomerated materials. *Powder Technol.* 33, 43–54.



## **Ich danke ...**

... den geistigen Vätern des Projekts „Untersuchung der Eignung von Walzenkompaktierung und Trockengranulierung zur Verbesserung des Tablettierverhaltens von pharmazeutischen Stoffen“; Prof. Dr. P. Kleinebudde, Prof. Dr. W. Grellmann und Dr. G. Shlieout für die Schaffung wichtiger Voraussetzungen zur Entstehung dieser Dissertation.

... Herrn Prof. Dr. P. Kleinebudde für seine Betreuung und sein stetiges Interesse am Thema in hilfreichen und anregenden Diskussionen sowie für das Vertrauen in meine Fähigkeiten.

... Herrn Prof. Dr. W. Grellmann und Frau Dipl.-Ing. K. Reincke vom Fachbereich Ingenieurwissenschaften für die freundliche Hilfestellung im Rahmen des Landesprojekts, insbesondere für die Ermöglichung von Messungen zur Schülpencharakterisierung und Diskussion der Messergebnisse sowie die Betrachtung des pharmazeutischen Themas aus der Blickrichtung von Ingenieuren.

... Herrn Prof. Dr. P. C. Schmidt für die Anregung, eine Pulvercellulose auf ihre Eignung als Bindemittel für anorganische Substanzen zu prüfen, und die hilfreichen Diskussionen auf Konferenzen.

... Herrn Dr. J. Runge vom Fachbereich Ingenieurwissenschaften für die Durchführung der Quecksilberporosimetriemessungen und die Hilfe bei der Auswertung und Diskussion der Ergebnisse.

... Herrn Prof. Dr. K.-J. Steffens, Frau Dipl.-Pharm. S. Korittky und Herrn Dipl.-Pharm. H. Busies für die Nutzung des Kompaktors und der Rundlauftablettiermaschine und für die tatkräftige Unterstützung bei der Überführung der Herstellung von Granulaten und Tabletten in den Großmaßstab.

... den Firmen Magnesia GmbH, J. Rettenmaier & Söhne GmbH + Co. KG und vor allem der Dr. Paul Lohmann GmbH KG, besonders Herrn P. Fischer und Herrn Dipl. Chem. Ing. S. Merkel, für die großzügigen Materialspenden.

... den Firmen Helmut Fischer GmbH, Gerteis Maschinen- und Processengineering AG und Herrn Dr. R. Lammens für die freundliche Unterstützung.

... meinen Diplomanden Herrn Dipl.-Pharm. C. Augsten, Frau J. Dölling, Herrn J. Bergmann für die engagierte und sorgfältige Mitarbeit am Landesprojekt.

... Herrn F. Syrowatka für die elektronenmikroskopischen Aufnahmen, Herrn Prof. Dr. U. Bakowsky für die Aufnahmen der Rasterkraftmikroskopie, Frau K. Schwarz für die Messungen zur spezifischen Oberfläche und Thermogravimetrie, Herrn Dr. P. Pollandt für die Ermittlung und Diskussion der röntgendiffraktometrischen Spektren, Frau M. Sachse für die sorgfältige Durchführung der Mikrohärtmessungen, Herr M. Benesch und Frau U. Füssel für die gewissenhafte Ausführung der Quecksilberporosimetriemessungen.

... Frau PD Dr. K. M. Picker-Freyer, Frau M. Schmidt, Herrn D. Reese und der Werkstatt sowie den technischen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Fachbereichs Pharmazie und natürlich meinen Kolleginnen und Kollegen für die Hilfe bei den kleinen und größeren Problemen des universitären Alltags und das kameradschaftliche Miteinander.

... dem Kultusministerium des Landes Sachsen-Anhalt (FKZ: 3081A/0029B) für die Bereitstellung der finanziellen Mittel für das Projekt.

... Frau U. Urner, Frau R. Löffler, Herrn Dr. J. Runge und Herrn G. Feger M.A. für das sorgfältige und kritische Korrekturlesen der Arbeit.

... sowie meinen Eltern und dem Studentenclub Weinbergclub e.V. für die unermüdliche Unterstützung.

E. G. K. L.





## **Verzeichnis von Publikationen, Vorträgen und Posterpräsentationen**

Freitag, F., Kleinebudde, P. „How do roll compaction/dry granulation affect the tableting behaviour of inorganic materials? Comparison of four magnesium carbonates“ Eur. J. Pharm. Sci. 19, 281–289, 2003.

Freitag, F., Kleinebudde, P. „Walzenkompaktieren und Trockengranulieren pharmazeutischer Hilfsstoffe am Beispiel von Magnesiumcarbonat“ in Chemie- und Ingenieurtechnik, 75(11), 1760–1763, 2003.

Freitag, F., Grellmann, W., Reincke, K., Runge, J., Kleinebudde, P. „How do roll compaction/dry granulation affect the tableting behaviour of inorganic materials? Microhardness of ribbons and mercury porosimetry measurements of tablets“ in Eur. J. Pharm. Sci., eingereicht.

Freitag, F., Runge, J., Kleinebudde, P. „Co-processing of powdered cellulose and magnesium carbonate: Direct tableting vs. tableting after roll compaction/ dry granulation“, in Vorbereitung.

---

Freitag, F., Kleinebudde, P. „Walzenkompaktieren und Trockengranulieren pharmazeutischer Hilfsstoffe am Beispiel von Magnesiumcarbonat“, Tagung der Forschungs-Gesellschaft Verfahrenstechnik e.V., Tagung der GVC-Fachausschüsse Agglomerations- und Schüttguttechnik und Mehrphasenströmungen, März 2003, Baden-Baden, Vortrag.

Freitag, F. „Walzenkompaktieren und Trockengranulieren von Magnesiumcarbonat – Einsatz von Pulvercellulosen als Bindemittel in Granulaten und Tabletten“, Dr. Paul Lohmann GmbH KG, Juli 2003, Emmerthal, Vortrag.

---

Freitag, F., Kleinebudde, P. „Analysis of aqueous pastes from celluloses with a penetration test“, Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Oktober 2001, Halle, Posterpräsentation.

Freitag, F., Kleinebudde, P. „Effect of dry granulation on the tableting behaviour of inorganic materials: magnesium carbonate“, 4th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, April 2002, Florenz, Posterpräsentation.

Freitag, F., Kleinebudde, P. „Effect of dry granulation on the tableting behaviour of inorganic materials: Calcium carbonate (heavy)“, American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting and Exposition, November 2002, Toronto, Posterpräsentation.

Freitag, F., Reincke, K., Grellmann, W., Kleinebudde, P. „Einfluss von Walzenkompaktierung und Trockengranulierung auf die mechanischen Eigenschaften von anorganischen Tablettierhilfsstoffen“, 9. Tagung des Fachbereichs Ingenieurwissenschaften, Institut für Polymerwerkstoffe e.V., Juni 2003, Merseburg, Posterpräsentation.

Freitag, F., Kleinebudde, P. „Walzenkompaktieren/Trockengranulieren von Magnesiumcarbonat – Einfluss zweier Bindemittel“, Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Oktober 2003, Würzburg, Posterpräsentation.

Augsten, C., Freitag, F., Kleinebudde, P. „Tablettierung von verschiedenen trockengranulierten Magnesiumcarbonaten“, Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Oktober 2003, Würzburg, Posterpräsentation.



## **Lebenslauf**

### **Dipl.-Pharm. Franziska Freitag**

21.12.1975 geboren in Berlin;  
Eltern: Dipl.-Ing. für Schiffsführung Dietrich Freitag und  
Dipl.-Designerin Helga Freitag, geb. Zuleger

### **Schulbildung**

09/1982–07/1990 15. Polytechnische Oberschule, Berlin-Marzahn  
09/1990–06/1995 Heinrich-Schliemann-Schule (Gymnasium), Berlin-Prenzlauer Berg,  
Abitur

### **Beruflicher Werdegang**

10/1995–09/1999 Studium der Pharmazie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (1997: erster Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung, 1999: zweiter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung)  
10/1999–03/2000 Diplomarbeit an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
17.07.2000 Verteidigung der Diplomarbeit  
05/2000–10/2000 Praktikum in der Alt Marzahner Apotheke, Berlin  
11/1999 dritter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung und Approbation  
seit 11/1999 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg; Beginn der Dissertation „Walzenkompaktieren und Trokengranulieren zur Verbesserung des Tablettierverhaltens anorganischer Hilfsstoffe am Beispiel von Magnesiumcarbonat und Calciumcarbonat“ unter der Leitung von Prof. Dr. P. Kleinebudde

Halle, den



## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Halle, den

Franziska Freitag