



# Untersuchung des Tablettierverhaltens von Trockengranulaten verschiedener Hilfsstoffe

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Johanna Greta Mosig  
aus Moers

Düsseldorf, August 2014

aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Kleinebudde

Korreferent: Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz

Tag der mündlichen Prüfung 26.09.2014

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
Abkürzungsverzeichnis .....	IV
Publikationen.....	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Granulierung.....	1
1.1.1 Allgemeines .....	1
1.1.2 Trockengranulierung .....	3
1.2 Tabletten .....	9
1.2.1 Allgemeines .....	9
1.2.2 Tablettierung .....	9
1.2.3 Schmierung.....	10
1.2.4 Charakterisierung des Tablettierverhaltens .....	13
1.3 Untersuchte Materialien .....	15
2 Ziele der Arbeit .....	19
3 Ergebnisse und Diskussion .....	20
3.1 Vergleich von Schmiermethoden .....	20
3.1.1 Einleitung.....	20
3.1.2 Äußere spezifische Oberfläche.....	20
3.1.3 Tablettierung mit externer und interner Schmierung.....	26
3.1.3.1 Oberflächenbezogene Schmierung.....	26
3.1.3.2 Vergleich zwischen interner und externer Schmierung.....	32
3.1.4 Zusammenfassung .....	38
3.2 Untersuchung der reduzierten Wiederverpressbarkeit von Trockengranulaten.....	40
3.2.1 Einleitung.....	40
3.2.2 Einfluss der Schmierung: interne vs. externe Schmierung .....	40
3.2.3 Einfluss der Partikelgröße .....	45
3.2.4 Untersuchung der Granulatverfestigung .....	53
3.2.5 Statistische Auswertung der Flächenverhältnisse .....	61
3.2.6 Zusammenfassung .....	64
3.3 Untersuchung der Anwendbarkeit des <i>Unified Compaction Curve</i> Modells .....	66
3.3.1 Einleitung.....	66
3.3.2 Modellerstellung .....	67

3.3.2.1	Modellkonstanten $\sigma_{\max}$ und $b$ .....	67
3.3.2.2	Walzenkompaktierdruck $P_{\text{WK}}$ .....	69
3.3.3	Vergleich zwischen den experimentellen und modellierten Kompaktibilitätskurven.....	74
3.3.4	<i>Unified Compaction Curve</i> .....	79
3.3.5	Zusammenfassung.....	86
3.4	Anwendung der Ryshkewitch-Duckworth Gleichung.....	88
3.4.1	Einleitung.....	88
3.4.2	Anwendung auf das Tablettierverhalten von Trockengranulaten und den Ausgangsmaterialien.....	88
3.4.3	Modellparameter.....	95
3.4.4	Korrelation zwischen der Bindungskapazität $k$ und der spezifischen Kompaktierkraft.....	100
3.4.5	Anwendung auf die Herstellung von Schülpen.....	105
3.4.6	Zusammenfassung.....	107
3.5	Anwendung künstlicher neuronaler Netze.....	109
3.5.1	Einleitung.....	109
3.5.2	Modellerstellung.....	109
3.5.3	Modelltestung.....	112
3.5.4	Modellüberprüfung/-anwendung.....	113
3.5.5	Zusammenfassung.....	117
4	Abschlussdiskussion und Ausblick.....	118
5	Zusammenfassung.....	121
6	Summary.....	124
7	Experimenteller Teil.....	127
7.1	Materialien.....	127
7.2	Methoden.....	128
7.2.1	Herstellung.....	128
7.2.1.1	Walzenkompaktierung und Trockengranulation.....	128
7.2.1.2	Fraktionierung.....	128
7.2.1.3	Schmierung.....	129
7.2.1.4	Tablettierung.....	129
7.2.2	Analytik.....	130
7.2.2.1	Probenteilung.....	130
7.2.2.2	Partikelgrößenverteilung der Ausgangsmaterialien.....	131
7.2.2.3	Partikelgrößenverteilung der Granulate.....	131
7.2.2.4	Heliumdichte.....	131
7.2.2.5	BET Oberfläche.....	132

---

7.2.2.6	Äußere Oberfläche .....	132
7.2.2.7	Schülpenfestigkeit .....	135
7.2.2.8	Schülpenporosität .....	135
7.2.2.9	Rasterelektronenmikroskopie .....	136
7.2.2.10	Tablettenporosität .....	136
7.2.2.11	Tablettendruckfestigkeit .....	136
7.2.2.12	Verhältnis AUC/AUC <sub>DT</sub> .....	137
7.2.2.13	Zerfall.....	137
7.2.2.14	Mikroröntgentomographie .....	137
7.2.2.15	<i>Unified Compaction Curve</i> Modell .....	138
7.2.2.16	Ryshkewitch-Duckworth Gleichung.....	140
7.2.2.17	Künstliche neuronale Netze .....	140
7.2.2.18	Statistische Analyse.....	141
8	Anhang.....	143
9	Literatur.....	156
	Danksagung .....	170

## Abkürzungsverzeichnis

AUC	Fläche unter der Kurve, <i>area under the curve</i>
AUC <sub>DT</sub>	Fläche unter der Kompaktibilitätskurve der Direkttablettierung
b	Konstante in der <i>UCC</i> Modellgleichung, beinhaltet die Druckempfindlichkeit des Materials und die relative Tablettendichte
BET	Brunauer, Emmet, Teller
$\varepsilon$	Porosität
FDA	behördliche Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde der Vereinigten Staaten, <i>United States Food and Drug Administration</i>
FEM	Finite-Elemente-Methode
in	interne Schmierung
k	Steigung der linearen Auftragung des natürlichen Logarithmus der Druckfestigkeit gegenüber der Porosität
KNN	künstliche neuronale Netze
(m/m)	Massenanteil
$\mu$ -CT	Mikroröntgencomputertomographie
MCC	mikrokristalline Cellulose
MgSt	Magnesiumstearat
MLP	mehrlagiges Perzeptron, <i>multi layer perceptron</i>
MW	Mittelwert
n	Stichprobenumfang
p	Wahrscheinlichkeitswert
P <sub>GT</sub>	Pressdruck der Granulattablettierung

---

$P_{WK}$	Walzenkompaktierdruck
$R^2$	Bestimmtheitsmaß
REM	Rasterelektronenmikroskop
rF	relative Feuchte
RMSE	mittlerer quadratischer Gesamtfehler, <i>root mean square error</i>
s	Standardabweichung
$\sigma_0$	Tablettenfestigkeit bei einer Porosität von null, Ryshkewitch-Duckworth Gleichung
$\sigma_{GT}$	Festigkeit der Granulatablette
$\sigma_{max}$	Tablettenfestigkeit bei einer Porosität von null, <i>UCC</i> -Modell
$\sigma_{Sch\ddot{u}lpe}$	Schülpenfestigkeit
SPS	Speicher-programmierbare-Steuerung
UCC	<i>Unified Compaction Curve</i>
$x_{e\ min}$	kleinster Durchmesser aller maximalen Partikelsehnen
$x_{10}$	10 % Quantil der Partikelgrößenverteilung
$x_{50}$	50 % Quantil der Partikelgrößenverteilung, Median
$x_{90}$	90 % Quantil der Partikelgrößenverteilung

## Publikationen

### Artikel

J. Mosig, P. Kleinebudde. *Critical assessment of the unified compaction curve model.* (in Vorbereitung)

J. Mosig, P. Kleinebudde, 2015. *Critical evaluation of root causes of the reduced compactibility after roll compaction/dry granulation.* Journal of Pharmaceutical Sciences, 104 (3), 1108-1118.

J. Mosig, P. Kleinebudde, 2014. *Evaluation of lubrication methods: How to generate a comparable lubrication for dry granules and powder material for tableting processes.* Powder Technology, 266, 156-166.

J. Quodbach, J. Mosig, P. Kleinebudde, 2012. *Compaction behavior of isomalt after roll compaction.* Pharmaceutics, 4, 494-500.

### Vorträge

J. Mosig, P. Kleinebudde, 2014. *Critical evaluation of root causes of the reduced compactibility after roll compaction/dry granulation.* 9<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Lissabon

J. Mosig, P. Kleinebudde, 2014. *Anwendbarkeit des Unified Compaction Curve Modells,* Jahrestreffen des Fachausschusses Agglomerations- und Schüttguttechnik, Magdeburg

J. Mosig, J.A. Zeitler, P. Kleinebudde, 2012. *X-ray microtomography of tablets – Analysis of microstructure after direct compression and dry granulation/compression.* 6<sup>th</sup> Annual PSSRC Symposium, Lissabon

**Poster**

J. Mosig, J. Djuriš, S. Ibrić, P. Kleinebudde, 2014. *Prediction of dry granule tablets characteristics by the usage of artificial neuronal networks*. 9<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Lissabon

J. Mosig, P. Kleinebudde, 2013. *Applicability of the Ryshkewitch-Duckworth equation on dry granule compression*. AAPS Annual Meeting and Exhibition, San Antonio

J. Mosig, P. Kleinebudde, 2013. *Critical assessment of the unified compaction curve model*. 6<sup>th</sup> International Granulation Workshop, Sheffield

J. Mosig, P. Kleinebudde, 2013. *Is surface area a useful tool to determine quantity of lubricant for tableting?* 7<sup>th</sup> Polish-German Symposium on Pharmaceutical Sciences, Danzig

B. Hoffmann, J. Mosig, P. Kleinebudde, 2012. *Systematic studies of process parameters for wet granulation in a high-shear mixer*. DPhG Jahrestagung, Greifswald

J. Mosig, P. Kleinebudde, 2012. *Influence of the specific compaction force on porosity of roll compacted ribbons*. 8<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Istanbul

A. Rami, P. Scholz, J. Mosig, J. Quodbach, P. Kleinebudde, 2011. *Influence of roller compaction on tableting behaviour of Isomalt*. 6<sup>th</sup> Polish-German Symposium on Pharmaceutical Sciences, Düsseldorf



# 1 Einleitung

## 1.1 Granulierung

### 1.1.1 Allgemeines

Bei der Granulierung werden aus feinem Pulver gröbere Agglomerate erzeugt. Es handelt sich somit um einen Prozess der Korngrößenvergrößerung, wobei die Partikel durch physikalische Kräfte untereinander oder durch Bindemittelbrücken zusammengehalten werden. Granulate können bereits die eigentliche Darreichungsform darstellen, in der Regel dienen sie aber als Zwischenprodukte bei der Herstellung anderer Darreichungsformen, wie Tabletten und Kapseln. Weisen die Pulver nicht die für eine Weiterverarbeitung nötigen Eigenschaften auf, so können diese durch die Granulierung verändert werden.

Ein wichtiger Aspekt ist die Verbesserung der Fließfähigkeit (von Eggelkraut-Gottanka et al., 2002). Durch die höhere Masse der Partikel erhöht sich die Gewichtskraft und fließbehindernde Haftkräfte können überwunden werden. Des Weiteren wird durch die Überführung des feinen Ausgangsmaterials in größere Partikel die Staubneigung des Materials verringert und so, in Abhängigkeit vom verwendeten Granulierverfahren, staubfreies bzw. staubarmes Granulat hergestellt (Rumpf, 1958). Im pharmazeutischen Bereich ist dies bei Verwendung hochaktiver Arzneistoffe ein wichtiger Punkt, da das toxikologische Gefahrenpotential bei der Handhabung dieser Materialien verringert wird. Gegenüber den Ausgangsmaterialien weisen Granulate eine höhere Schüttdichte auf (Rumpf, 1958), was das Lagervolumen verringert und durch geringere Luft einschlüsse den Tablettierprozess erleichtern kann (Serno et al., 2007). Durch die Erzeugung permanenter Agglomerate aus Arznei- und Hilfsstoffen wird zudem die Segregationstendenz reduziert (Kristensen und Schaefer, 1987), so dass sich die Verteilung der Bestandteile während Lagerung, Transport und Weiterverarbeitung nicht verändert und für weitere Prozessschritte idealerweise homogene Mischungen vorliegen. Dadurch kann auch für niedrig dosierte Arzneistoffe eine akzeptable Gleichförmigkeit des Gehaltes erhalten werden (Hausman, 2004).

Insgesamt wird so durch Granulierung die Handhabung von Schüttgütern verbessert. Darüber hinaus wird in Abhängigkeit vom Granulierverfahren die Verpressbarkeit der Materialien erhöht, was die Weiterverarbeitung in Tabletten ermöglicht und vereinfacht (Juppo et al., 1995).

Bei der Herstellung von Granulaten können drei wesentliche Methoden unterschieden werden: Feucht-, Schmelz- und Trockengranulierung. Je nach verwendetem Verfahren

unterscheiden sich die Haftmechanismen der Agglomeration und die Eigenschaften der Granulate. Die Feuchtgranulierung stellt dabei die am häufigsten verwendete Methode dar (Augsburger und Vuppala, 1997). Hierbei werden entweder Lösungsmittel oder Bindemittellösungen als Granulierflüssigkeit verwendet, die die Agglomeration bewirken. Die Befeuchtung der Granulate kann in verschiedenen Geräten erfolgen, wobei häufig Schnellmischer oder Wirbelschichtgeräte verwendet werden (Faure et al., 2001). Bei der Verwendung von Schnellmischem erfolgt die Befeuchtung des Materials und anschließende Trocknung der Granulate in unterschiedlichen Geräten. Im Schnellmischer kommt es durch rotierende Mischwerkzeuge zu einer permanenten Bewegung des Materials, auf welches die Granulierflüssigkeit aufgesprüht wird. Durch die Rotation verdichten sich die bereits agglomerierten, feuchten Partikel. Hierbei kann Flüssigkeit austreten und eine weitere Agglomeration, auch ohne erneute Flüssigkeitszugabe, bewirken. Im Anschluss an die Granulierung erfolgt vor der Trocknung häufig noch eine Feuchtsiebung, um Granulate gewünschter Partikelgröße zu erhalten. Im Anschluss daran wird die Flüssigkeit weitgehend entfernt, wobei die Trocknung häufig in Wirbelschichtgeräten erfolgt. Neben der Trocknung von feuchten Granulaten können Wirbelschichtgeräte auch allein zur Herstellung von Granulaten verwendet werden. Dabei wird die Granulierflüssigkeit in das fluidisierte Pulverbett eingesprüht und ein Teil der Trocknung findet simultan während der Granulierung statt. Die Haupttrocknung erfolgt nach dem Sprühstopp direkt im Anschluss im Gerät. Durch die Verwendung von Flüssigkeiten für die Agglomeration von Partikeln kann es allerdings zu Arzneistoffzersetzungen, zum Beispiel durch Hydrolyse, kommen (Jørgensen et al., 2002; Gift et al., 2009).

Bei der Schmelzgranulierung dienen solche Materialien als Binder, die bei relativ geringen Temperaturen schmelzen oder erweichen und sich bei Abkühlung auf Raumtemperatur verfestigen. Polyethylenglykole, Wachse oder Stearinsäure werden hierfür häufig als Binder eingesetzt (Schaefer et al., 1990). Ebenso wie bei der Feuchtgranulierung werden hier Schnellmischer verwendet, wobei die Binder entweder in geschmolzener Form aufgesprüht werden oder direkt im Prozess, durch Reibungs- oder extern zugeführte Wärme, schmelzen bzw. erweichen und zur Agglomeration der Partikel führen. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur und der Verfestigung der Binder entstehen feste Granulate.

Im Gegensatz zu den beiden anderen Verfahren wird bei der Trockengranulierung ohne flüssige bzw. erweichte Bestandteile gearbeitet und die Haftkräfte durch auf das Material angewendeten Druck erzeugt. Im folgenden Abschnitt wird näher auf diesen Prozess eingegangen.

### 1.1.2 Trockengranulierung

Trockengranulierung wird in der Lebensmittel-, Chemie-, Agrar- und Stahlindustrie angewendet. Auch in der Pharmaindustrie wird die Trockengranulierung seit den späten 40er Jahren des letzten Jahrhunderts verwendet, wobei das Interesse an diesem Agglomerationsprozess in den letzten Jahren deutlich gewachsen ist (Miller, 2005). Der Anstieg der Entwicklung von Arzneistoffen, die chemische Instabilitäten zeigen, führt dazu, dass Feuchtgranulierung häufig nicht problemlos durchführbar ist. Durch die Abwesenheit von Wasser und Lösungsmitteln und das Entfallen von Trocknungsschritten ermöglicht die Trockengranulierung die Agglomeration von feuchtigkeitsempfindlichen und thermolabilen Stoffen (Kleinebudde, 2004). Der entfallende Trocknungsschritt bedingt, dass das Verfahren zeit-, energie- und damit auch kostensparend ist.

Die Herstellung von Trockengranulaten kann auf zwei unterschiedlichen Wegen erfolgen: *slugging* oder Walzenkompaktierung. Beim sogenannten *slugging* werden aus dem pulverförmigen Material durch Verpressen große Tablettenrohlinge, sogenannte *slugs*, produziert, welche in einem weiteren Schritt zu Granulaten gewünschter Partikelgröße vermahlen werden. Im deutschsprachigen Raum wird dieser Prozess häufig auch als Brikettierung bezeichnet und die Tablettenrohlinge entsprechend als Briketts benannt. Der Prozess beinhaltet jedoch zahlreiche Nachteile. Die Herstellung erfolgt chargenweise, der Durchsatz pro Stunde ist gering, die Prozesskontrolle ist schwierig und für die Herstellung und Lagerung wird viel Fläche benötigt (Miller, 2005). Dies führte dazu, dass nach den 1970er Jahren diese Herstellung von Trockengranulaten an Bedeutung verloren hat und die Walzenkompaktierung heute das am häufigsten verwendete Verfahren für die Trockengranulierung ist und für die Neuentwicklung von Formulierungen verwendet wird.

Bei der Walzenkompaktierung handelt es sich um einen kontinuierlichen Prozess. Durch kontinuierliche Granulierung können Produktionskosten gesenkt und die Prozesseffektivität erhöht sowie die Flexibilität der Produktionskapazitäten verbessert werden, so dass das Interesse für derartige Prozesse in der Pharmaindustrie ansteigt (Vervaet und Remon, 2005). Während der Walzenkompaktierung wird das Material, entweder durch Schwerkraft oder mit Hilfe von Schnecken, in einen zwischen zwei gegenläufig rotierenden Walzen befindlichen Spalt transportiert. In diesem kommt es durch die von den Walzen übertragene Kraft zur Verdichtung des Materials und das pulverförmige Ausgangsmaterial wird zu einem Presskörper kompaktiert. In Abhängigkeit von der Walzenoberfläche können unterschiedliche Komprimata erzeugt werden. Profilwalzen führen zu Briketts, während grandierte oder glatte Walzen ein bandförmiges Komprimat, die sogenannte Schülpe, erzeugen. Diese Komprimata werden anschließend in einem weiteren Schritt durch ein Sieb trockengranuliert. Die Übersetzung von *slugs* mit dem deutschen Wort Briketts ist

im Fall der Trockengranulierung unglücklich gewählt, da auch, wie oben beschrieben, durch Walzenkompaktierung Briketts erzeugt werden können.

Der Prozess der Walzenkompaktierung lässt sich in drei Bereiche unterteilen: Materialförderung, Kompaktierung und Granulierung (Shlieout et al., 2000). Diese drei Schritte sind prinzipiell bei allen Walzenkompaktoren vorzufinden, jedoch unterscheidet sich die Anordnung der Bauteile bei den verschiedenen Herstellern. Zum Beispiel kann die Granulierung auch separat, in einer nicht direkt im Kompaktor integrierten Granuliereinheit, erfolgen. Abbildung 1.1 zeigt den schematischen Aufbau des innerhalb dieser Arbeit verwendeten Walzenkompaktors, an dessen Beispiel der Prozess näher erläutert wird.

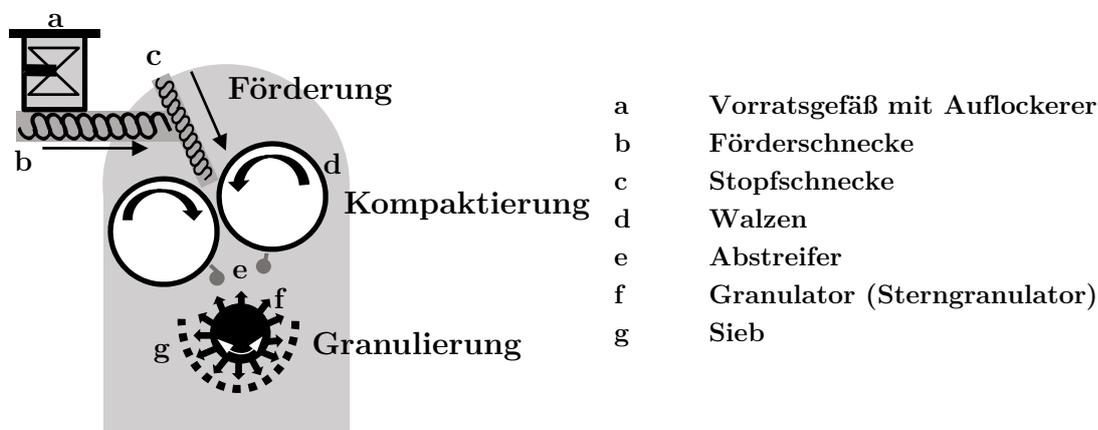


Abbildung 1.1: Aufbau des verwendeten Walzenkompaktors (Mini-Pactor 250/50, Firma Gerteis).

Das Pulver wird aus dem Vorratsgefäß mittels einer Förderschnecke Richtung Spalt transportiert. Im Vorratsgefäß befindet sich ein Auflockerer, welcher die Ausbildung von Pulverbrücken verhindert und so eine konstante Materialzufuhr ermöglicht. Der Transport durch Schnecken ermöglicht auch bei schlechtfließenden Materialien eine gleichmäßige Förderung. Eine schräg ausgerichtete Schnecke, die Stopfschnecke, befördert das Material anschließend in den Spalt zwischen den gegenläufigen Kompaktierwalzen. Dabei wird das Pulver vorverdichtet und entlüftet (Hervieu et al., 1994), wobei für eine bessere Entfernung der Luft zusätzlich noch ein Vakuum angelegt werden kann (Shlieout et al., 2000).

Reibungskräfte zwischen dem Material und der Oberfläche der Walzen sind für den Transport in den Walzenspalt verantwortlich. Mittels hydraulischer Maschinenbauteile kann die Kompaktierkraft, mit der das Material verdichtet wird, variiert werden. Diese wird meist als spezifische Kompaktierkraft pro Walzenbreite angegeben. Johanson (Johanson, 1965) entwickelte ein Modell, um das Einzugsverhalten des Materials in den Spalt und den dort auf das Material übertragenen Druck in Abhängigkeit von den Fließeigenschaften des Materials, Walzengröße, Walzenoberfläche, Spaltbreite und Förderdruck zu berechnen. Seitdem

wird das Verdichtungsverhalten des Materials im Spalt zwischen den Walzen untersucht und versucht das von Johanson aufgestellte Modell zu verbessern, um Aussagen über die auf das Material übertragenen Drücke zu treffen (Bindhumadhavan et al., 2005; Bi et al., 2014). Dabei wurden mittels instrumentierter Walzen Kompaktierdrücke bestimmt und mit denen, die durch das Modell berechnet wurden, verglichen. Dies zeigte, dass das Modell zu zu hohen Drücken führte und Korrekturen im Modell nötig sind (Bi et al., 2014). Neben dem Modell von Johanson gibt es solche, die auf der Finiten-Elemente-Methode (FEM) oder der Plattenmethode beruhen. Eine Übersicht dazu ist bei Dec et al. zu finden (Dec et al., 2003). Darüber hinaus wird auch durch Experimente an Tablettenpressen versucht Vorhersagen über die Vorgänge bei der Walzenkompaktierung und den übertragenen Druck zu treffen (Zinchuk et al., 2004; Patel et al., 2010; Peter et al., 2010).

Generell kann der Raum zwischen den Walzen in drei Zonen eingeteilt werden. In der Gleitzzone ist der auf das Material übertragene Druck gering (weniger als 0,1 MPa) und die Partikel ordnen sich um, wodurch sich das Material gering verdichtet. Nach Überschreiten des Einzugswinkels  $\alpha$  wird das Material in der Verdichtungszone durch die von den Walzen übertragenen Kräfte verdichtet. Dadurch kommt es zu einem plastischen Verformen der Partikel bzw. zum Bruch. Innerhalb der Verdichtungszone nimmt die übertragene Kraft zu, bis sie am Neutralwinkel ihr Maximum erreicht. In der dritten Zone, der Extrusionszone, wird das Komprimat aus dem Spalt ausgetragen (Guigon und Simon, 2003). Dabei kann es zu einer elastischen Rückdehnung kommen, wodurch die Dicke der Schülpfen zunimmt.

Die Anordnung der Walzen im Kompaktor kann sich unterscheiden. Einige Maschinen weisen eine horizontale Anordnung auf, andere eine vertikale. Bei den Walzenkompaktoren der Firma Gerteis befinden sich die Walzen in einer 30° Position, so dass sowohl der Fluss von unkompaktiertem Material durch den Spalt reduziert ist als auch die Verweilzeiten des Materials im Spalt gleichmäßig verteilt sind (Shlieout et al., 2000). Das Durchrieseln von unkompaktiertem Material kann darüber hinaus durch die Verwendung von Abdichtungsvorrichtungen verringert werden. Eine Vielzahl der heutzutage verwendeten Walzenkompaktoren weisen eine bewegliche und eine feste Walze auf. Dadurch kommt es auch bei Schwankungen in der Materialzufuhr zu einer konstanten Kompaktierkraft. Allerdings kann auch die Änderung der Spaltbreite zu Veränderung der Schülpeneigenschaften, insbesondere der Porosität, führen. Um neben der Kompaktierkraft auch einen konstanten Spalt zu erhalten, muss das Material gleichmäßig in den Spalt befördert werden. Dafür können automatische Regelmechanismen, Spaltregler, verwendet werden (Shlieout et al., 2002). Hierbei wird die Spaltbreite gemessen und mit dem hinterlegten Sollwert abgeglichen. In Abhängigkeit vom Ergebnis wird die Umdrehungsgeschwindigkeit der Förderschnecke angepasst, so dass deren Geschwindigkeit bei zu großem Spalt reduziert, bei zu kleinem Spalt erhöht wird.

Durch die Verwendung von Abstreifern können die Schülpen, falls dies nicht spontan geschieht, von den Walzen gelöst und im Anschluss mit Hilfe eines Granulators zum Trockengranulat zerkleinert werden.

Unterschiedliche Prozesseinstellungen können die Walzenkompaktierung beeinflussen. Inghelbrecht et al. (Inghelbrecht et al., 1997) untersuchten den Einfluss der Walzenumdrehungsgeschwindigkeit, der Kompaktierkraft sowie der Umdrehungsgeschwindigkeiten der Förder- und Stopfschnecke auf die Friabilität und Partikelgrößenverteilung der Granulate. Dabei beeinflussten die Geschwindigkeit der Förderschnecke sowie die Kompaktierkraft die Granulateigenschaften am stärksten. In einer weiteren Studie fanden sie heraus, dass die Kompaktierkraft den größten Einfluss ausübt (Inghelbrecht und Remon, 1998a). Diese Beobachtung wurde von Wagner et al. (Wagner et al., 2013) bestätigt. Die Fließeigenschaften von Trockengranulaten aus Mannitol wurden am stärksten durch die spezifische Kompaktierkraft verändert, wobei auch ein geringer Einfluss der Spaltbreite gefunden wurde. Sheskey und Hendren fanden heraus, dass bei geringen Umdrehungsgeschwindigkeiten der Förderschnecke die Kompaktierkraft die Granulatausbeute signifikant beeinflusste (Sheskey und Hendren, 1999). Da verschiedene Umdrehungsgeschwindigkeiten der Schnecken und der Walzen zu unterschiedlichen Spaltbreiten führen, folgerten Shlieout et al., dass der Einfluss dieser Faktoren auf die Granulateigenschaften auf der Veränderung der Spaltbreite und damit der Schülpenporosität beruht (Shlieout et al., 2002). Bei konstantem Spalt wird daher die spezifische Kompaktierkraft die Eigenschaften der Trockengranulate am stärksten beeinflussen. Durch Unterschiede im Aufbau der Kompaktoren können aber die Einflüsse von z.B. Umdrehungsgeschwindigkeiten der Schnecken und Walzen, der Kompaktierkraft oder der Spaltbreite variieren.

Einige Vorteile der Trockengranulierung, insbesondere der Walzenkompaktierung, wurden bereits im Laufe dieses Kapitels erläutert. Die Walzenkompaktierung ermöglicht darüber hinaus noch eine einfache Maßstabsvergrößerung (*scale-up*). Durch längere Laufzeiten können entsprechend anderer kontinuierlicher Granulierverfahren die Produktionsmengen gesteigert werden. Darüber hinaus können die Walzenbreiten variiert werden, so dass bei gleichbleibendem Walzendurchmesser mit geringen Problemen beim *scale-up* zu rechnen ist.

Neben diesen zahlreichen Vorteilen weist die Trockengranulierung allerdings auch einige Nachteile auf. Der Prozess führt, je nach Prozesseinstellungen, zu einem hohen Feinanteil, der häufig als Partikel  $< 100 \mu\text{m}$  definiert ist. Funakoshi et al. beschrieben, dass auch Feinanteile von bis zu 30 % erhalten werden (Funakoshi et al., 1977). Der Feinanteil führt dann wiederum zu einer unerwünschten Verschlechterung der Fließeigenschaften (Gamble et al., 2010). Für den Feinanteil kann zum einen das Durchrieseln von unkompaktiertem Material verantwortlich sein, zum anderen aber auch der Mahlvorgang der Schülpen und hierbei auftretende Brüche. Mögliche

Lösungsoptionen stellen das Absieben der feinen Partikel oder die Rückführung dieser zum Kompaktierprozess dar. Bei beiden Möglichkeiten müssen aber Schwierigkeiten bedacht werden. Die Zusammensetzung des Feianteils kann sich von der des Restmaterials unterscheiden, so dass sich der Wirkstoffgehalt verändern kann (Sheskey et al., 1994). Die Rückführung und erneute Kompaktierung verringert zwar den Feianteil und verbessert damit die Fließeigenschaften des Granulatmaterials, allerdings vermindert sich mit ansteigender Anzahl an Kompaktierschritten die Druckfestigkeit der aus den Granulaten hergestellten Tabletten (Bultmann, 2002).

Die reduzierte Kompaktibilität bei der Wiederverpressung der Granulate ist der wohl bedeutendste Nachteil der Trockengranulierung. Malkowska und Khan zeigten erstmals im pharmazeutischen Bereich, dass Tabletten aus Trockengranulaten eine geringere Festigkeit aufweisen als solche, die aus dem Ausgangsmaterial hergestellt wurden (Malkowska und Khan, 1983). Dieses Phänomen wurde durch eine Druckverfestigung des Materials erklärt und als *work-hardening* bezeichnet. Es ist definiert als der Widerstand gegenüber permanenter Deformation, welcher mit zunehmender Verformung ansteigt. Erklärt werden kann dies durch die ansteigende Schwierigkeit weitere Dislokationen in der Kristallstruktur zu erzeugen. Malkowska und Khan beobachteten dieses Phänomen sowohl für die plastisch verformbare mikrokristalline Cellulose (MCC) und Stärke, als auch für das sprödebrüchige Dicalciumphosphat. Die reduzierte Kompaktibilität von Trockengranulaten wird seitdem in der Literatur häufig auf das *work-hardening* des Materials bezogen. In der Literatur wird es dabei besonders für plastisch verformbare Materialien beschrieben, wobei es auch für sprödebrüchige Materialien zu finden ist (Kleinebudde, 2004). Ein direkter Nachweis der Druckverfestigung des Materials ist allerdings schwierig, so dass häufig die Fließspannung (*mean yield pressure*), berechnet mit Hilfe der Heckel-Gleichung (vgl. 1.2.4), als Surrogatparameter für das *work-hardening* verwendet wird (Kochhar et al., 1994, 1995; He et al., 2007; Herting und Kleinebudde, 2008). Ein Anstieg der Fließspannung wird dabei mit der Druckverfestigung des Materials in Verbindung gebracht.

Im Gegensatz dazu führten Sun und Himmelpach die reduzierte Kompaktibilität von Trockengranulaten primär auf die Partikelgrößenvergrößerung durch den Granulierschritt zurück (Sun und Himmelpach, 2006). In der Literatur wurde der Zusammenhang zwischen der Partikelgröße und der Tablettenfestigkeit bereits unabhängig von der Trockengranulierung beschrieben (McKenna und McCafferty, 1982; Khan und Pilpel, 1986; Vromans et al., 1987b). Die Verwendung kleinerer Partikelgrößen bei der Direkttablettierung korreliert mit höheren Druckfestigkeiten der Tabletten. Nyström et al. erklärten dies über die größere spezifische Oberfläche, welche in Zusammenhang mit der Bindungsoberfläche steht (Nyström et al., 1993). Das Ausmaß der Bindungsfläche und die Bindungsstärke sind für die erhaltenen Festigkeiten bei Komprimaten verantwortlich. Auch Busignies et al. bringen die Zunahme von intrapartikulären Bindungen, und damit die Festigkeit des

Komprimats, mit der Oberfläche in Verbindung (Busignies et al., 2011). In der Studie von Sun und Himmelpach wurden zwei verschiedene Siebfraktionen verschiedener MCC Typen tablettiert, wobei gleiche Magnesiumstearatmengen für das pulverförmige Ausgangsmaterial und die Granulate verwendet wurden. Sie postulierten, dass die Abnahme der Tablettenfestigkeit lediglich durch die Zunahme der Granulatgröße zustande kommt und unabhängig von der Anzahl der Kompaktierschritte ist, wie es zuvor von Bultmann beschrieben wurde (Bultmann, 2002). Auch Dumarey et al. folgerten aus Versuchen mit verschiedenen MCC Typen, dass die Partikelgrößenvergrößerung maßgeblich für die Abnahme der Tablettenfestigkeit nach Trockengranulierung verantwortlich ist (Dumarey et al., 2011). Auch hier wurden, wie bei Sun und Himmelpach, pauschale Mengen an Schmiermittel zugesetzt.

Herting und Kleinebudde konstatierten, dass eine Kombination aus der Druckverfestigung und Partikelgrößenvergrößerung für die Abnahme der Kompaktibilität verantwortlich ist. Sie verwendeten ebenfalls verschiedene MCC Typen, im Gegensatz zu Sun und Himmelpach wurde aber nicht das Granulat, sondern das Tablettierwerkzeug geschmiert. Der Einfluss der Partikelgröße von Trockengranulaten sprödebrüchiger Materialien wurde von Wu und Sun näher untersucht (Wu und Sun, 2007). Dabei stellten sie eine Unabhängigkeit der Kompaktibilität von der Granulatgröße fest und erklärten dies durch die ausgeprägte Fragmentierung der Materialien während der Kompression. Dadurch werden initiale Unterschiede in der Granulatgröße minimiert. In der Studie wurden nur geringe Kompaktierkräfte bei der Herstellung der Trockengranulate verwendet und kein Vergleich zur Direkttablettierung durchgeführt. Dadurch konnten keine Untersuchungen zur reduzierten Kompaktibilität vorgenommen werden. Von anderen Autoren wurde allerdings, wie bereits erwähnt, auch für sprödebrüchige Materialien eine Abnahme der Tablettenfestigkeit nach Trockengranulierung beobachtet (Malkowska und Khan, 1983; Kochhar et al., 1994, 1995), so dass die von Sun und Himmelpach aufgestellte Hypothese der Partikelgrößenvergrößerung als primäre Ursache fraglich ist.

Eine von He et al. durchgeführte Studie legt nahe, dass auch Schmiermitteleffekte zu dem Verlust der Kompaktibilität nach Trockengranulierung führen können (He et al., 2007). Sie beobachteten einen mäßigen Anstieg der dynamischen Härte und der Fließspannung von ungeschmierter MCC nach Trockengranulierung, was mit der Druckverfestigung des Materials in Verbindung gebracht wurde. Bei der Schmierung des Materials vor der Walzenkompaktierung wurde die Druckverfestigung durch eine Überschmierung überlagert. Auf die Schmierung während des Tablettierprozesses wird in Abschnitt 1.2.3 näher eingegangen.

Insgesamt ist das Phänomen der reduzierten Kompaktibilität von Trockengranulaten im Vergleich zum Ausgangsmaterial in der Literatur häufig beschrieben, bisher wird

es allerdings meist auf ein *work-hardening* zurückgeführt und nicht im Detail untersucht. Die oben aufgeführte Literatur deutet allerdings darauf hin, dass mehrere Effekte für das Phänomen verantwortlich sein können und auch Schmiermitteleffekte dabei eine Rolle spielen können.

## 1.2 Tabletten

### 1.2.1 Allgemeines

Tabletten sind feste Arzneizubereitungen, die meist durch Verpressen eines konstanten Volumens von Teilchen hergestellt werden, und sind die am häufigsten verwendete Arzneiform. Nach Schätzungen der Arbeitsgemeinschaft für pharmazeutische Verfahrenstechnik sind derzeit 80 % der produzierten Arzneimittel der Stückzahl nach feste Darreichungsformen wie Tabletten und Kapseln (Bauer-Brandl und Ritschel, 2012). Im Gegensatz zu anderen Arzneiformen können Tabletten in großen Stückzahlen schnell und kostengünstig hergestellt werden und weisen eine hohe Akzeptanz bei Patienten auf. 1843 wurde von Brockedon die erste manuelle Tablettenpresse entwickelt (Brockedon, 1843) und am Ende des 19. Jahrhunderts begann die Tablettenproduktion im industriellen Maßstab (Bauer-Brandl und Ritschel, 2012). Durch die industrielle Weiterentwicklung ist es heute möglich eine Ausstoßzahl von knapp zwei Millionen Tabletten pro Stunde zu erreichen. Die Verwendung von unterschiedlichen Hilfsstoffen ermöglicht eine Verarbeitung der Mehrheit von Arzneistoffen zu Tabletten und bietet die Möglichkeit Tabletten mit vielfältigen Einsatzgebieten herzustellen. Dadurch ist das Interesse an der Entwicklung von Tabletten nach wie vor hoch. In den Jahren 1999 bis 2006 wurden von der FDA (United States Food and Drug Administration) insgesamt über 10.000 Tablettenpräparate zugelassen, wodurch die Zulassung von Tabletten die Kapselzulassung im gleichen Zeitraum über das dreieinhalbfache übersteigt (Bauer-Brandl und Ritschel, 2012).

### 1.2.2 Tablettierung

Während der Tablettierung kommt es durch Anwendung maschinellen Druckes auf ein Haufwerk zur Entstehung fester Komprimat. Tabletten können einerseits direkt aus Mischungen von Arzneistoffen mit geeigneten Hilfsstoffen hergestellt werden, andererseits aus Granulaten, die aus den Arzneistoffen allein oder aus Arznei- und Hilfsstoffen bestehen. Ersteres wird als Direkttablettierung bezeichnet und stellt den Produktionsprozess mit dem geringsten Arbeitsaufwand dar. Es werden weniger Maschinen benötigt, die Laborkosten sowie der Energieaufwand sind geringer, und die Produktionszeiten kürzer (Bolhuis und Chowhan, 1996). Durch das Fehlen von Befeuchtungs- und Trocknungsprozessen bei Zwischenschritten ist sie besonders für

die Anwendung bei feuchtigkeitsempfindlichen und thermolabilen Stoffen geeignet (Jivraj et al., 2000). Allerdings ist die Direkttablettierung häufig mit Schwierigkeiten verbunden. Viele Ausgangsstoffe weisen ungenügende Fließeigenschaften auf, so dass eine gleichmäßige Füllung der Matrizen nicht gewährleistet ist und es zu Dosierungenauigkeiten kommen kann. Darüber hinaus kann es durch unterschiedliche Partikelgrößenverteilungen zwischen den verwendeten Hilfs- und Arzneistoffen zu Entmischungserscheinungen kommen, welche zu Problemen in der Gleichförmigkeit des Gehaltes führen (Bolhuis und Chowhan, 1996). Bei der Direkttablettierung müssen daher häufig teure, direkttablettierbare Hilfs- und Wirkstoffe verwendet werden (Bauer-Brandl und Ritschel, 2012) und der Arzneistoffanteil ist zumeist auf 30 % begrenzt (Jivraj et al., 2000).

Die aufgeführten Probleme der Direkttablettierung können durch das Verpressen von Granulaten umgangen werden. Die größeren Agglomerate weisen bessere Fließeigenschaften auf und führen zu einer einheitlicheren Dosierung (vgl. 1.1.1). Insbesondere für hochpotente Arzneistoffe stellt der durch die Agglomeratbildung reduzierte Staubanteil einen weiteren Vorteil dar.

### 1.2.3 Schmierung

Die Tablettierung von Stoffen ist in der Regel ohne einen Zusatz von geringen Mengen an Schmiermittel nicht durchführbar. Dieses reduziert die Wandreibung während des Verpressens und des Ausstoßes der Tablette aus der Matrize und unterbindet das Kleben von Material am Tablettierwerkzeug. Die Schmierung kann dabei auf unterschiedliche Weise erfolgen. Vielfach wird das Schmiermittel in festgesetzten Anteilen vor der Tablettierung dem zu verpressenden Material untergemischt. Diese Vorgehensweise wird als interne Schmierung bezeichnet. Des Weiteren kann das Schmiermittel auch nur an den Stellen verwendet werden, an denen es für die Tablettierung vonnöten ist (Gruber et al., 1991). Dafür können die Presskammern mit dem Schmiermittel beschichtet werden (Jahn und Steffens, 2005). Dies kann über Schmiermittellösungen aus schnellverdampfenden Lösungsmitteln oder durch Pulverbestäubung geschehen, oder auch durch das Verpressen des reinen Schmiermittels vor der eigentlichen Tablettierung. Alle diese Verfahren führen dazu, dass kein Schmiermittel innerhalb der Tablette vorhanden ist. Daher werden sie als externe Schmierung bezeichnet.

Darüber hinaus kann bei der Tablettierung von Agglomeraten noch unterschieden werden, ob das Schmiermittel bereits mit granuliert wurde und damit innerhalb der Granulatpartikel vorhanden ist, oder nachträglich vor der Tablettierung untergemischt wurde. Ersteres wird als intragranuläre Schmierung bezeichnet, der zweite Fall als extragranulärer Schmiermittelzusatz.

Auf dem Markt befinden sich verschiedene Schmiermittel wie Fettalkohole, Fettsäuren, Metallseifen, sowie Mono-, Di- und Triglyceride. Magnesiumstearat ist das am häufigsten verwendete Schmiermittel, da es im Vergleich zu anderen Schmiermitteln effektiver ist und bereits in geringen Mengen den Reibungskoeffizienten reduziert (Lindberg, 1972; Hölzer und Sjögren, 1981). Strickland et al. (Strickland et al., 1956) zeigten, dass Magnesiumstearat an der Oberfläche der zu schmierenden Partikel anhaftet und während des Mischvorganges einen Schmiermittelfilm um diese ausbildet. Dies führt zu einer zu der beabsichtigten Abnahme der Reibung während des Tablettierprozesses, zum anderen aber auch zu Interferenzen in der Partikelbindung und einer Zunahme des hydrophoben Charakters. Die Beeinträchtigung der Ausbildung von Partikelbindungen führt zu geringeren Druckfestigkeiten (Strickland et al., 1956; Shotton und Lewis, 1964). Das Überziehen der Partikel mit Magnesiumstearat erhöht den wasserabweisenden Charakter der Tablette, wodurch die Zerfallszeit erhöht (Strickland et al., 1956; Bolhuis et al., 1981) und die Freisetzung verlangsamt wird (Lindberg, 1972; Iranloye und Parrott, 1978; Johansson und Nicklasson, 1986). Mit ansteigenden Mengen an Schmiermittel oder längeren Mischzeiten (Bolhuis et al., 1975; Lerk und Bolhuis, 1977; Lerk et al., 1977; Shah und Mlodozieniec, 1977; Bossert und Stains, 1980) verstärken sich diese negativen Effekte, da die Filmbildung weiter voranschreitet. Während des Mischens kommt es zu einer Delaminierung der Magnesiumstearatpartikel, so dass die Oberflächenbedeckung erhöht wird (Shah und Mlodozieniec, 1977). Darüber hinaus begünstigen hohe Umdrehungsgeschwindigkeiten diesen Prozess bei gleicher Gesamtzahl an Umdrehungen (Bossert und Stains, 1980). Lerk et al. (Lerk et al., 1977) beobachteten, dass hochdisperses Siliciumdioxid, durch die Entfernung des bereits ausgebildeten Magnesiumstearatfilms von der Oberfläche der Partikel, den negativen Einfluss von Magnesiumstearat auf die Festigkeit verringern kann. Dessen ungeachtet konnten Ragnarsson et al. (Ragnarsson et al., 1979) zeigen, dass die negativen Effekte auf die Festigkeit und den Zerfall von Tabletten bei gleichbleibender Schmiermitteleffektivität durch kurze Mischzeiten verringert werden können.

Materialien unterscheiden sich in ihrer Anfälligkeit für diese negativen Effekte, insbesondere für die Sensitivität in Bezug auf die Reduzierung der Festigkeit. De Boer et al. (de Boer et al., 1978) beobachteten eine Abhängigkeit zwischen dem Kompressionsverhalten der Materialien und dem Effekt von Magnesiumstearat auf deren Tablettenfestigkeit. Für primär plastisch verformbare Materialien war der Einfluss auf die Festigkeit am stärksten ausgeprägt, da keine Fragmentierung auftritt. Sprödebrüchige Materialien sind weniger anfällig gegenüber dem Zusatz von Magnesiumstearat und die Tablettenfestigkeit nimmt mit ansteigender Menge nicht signifikant ab (Jarosz und Parrott, 1984). Durch die auftretende Fragmentierung werden schmiermittelfreie Oberflächen geschaffen, welche ungehindert für die Ausbildung von Partikelbindungen zur Verfügung stehen.

Neben dem Verformungsverhalten während des Verpressens beeinflussen auch andere Materialeigenschaften die Schmiermittelempfindlichkeit. Vromans et al. (Vromans et al., 1988) fanden heraus, dass bei Materialien mit einer stark irregulären Oberfläche eine geringere Anfälligkeit gegenüber den negativen Auswirkungen von Magnesiumstearat vorliegt. Durch die strukturierte Oberfläche ist die Ausbildung eines geschlossenen Schmiermittelfilmes unwahrscheinlich, da ein höherer Anteil der Oberfläche nicht mit Magnesiumstearat besetzt ist. Almaya und Aburub (Almaya und Aburub, 2008) konnten die Schmiermittelempfindlichkeit und die Partikelgröße der zu schmierenden Materialien zueinander in Beziehung bringen. Hiernach werden kleinere Partikel, welche eine größere spezifische Oberfläche aufweisen, weniger durch Magnesiumstearat beeinflusst, wenn die gleiche Menge an Schmiermittel verwendet wird.

Darüber hinaus wurde in der Literatur wiederholt gezeigt, dass sowohl die Effektivität des Schmiermittels als auch das Ausmaß der negativen Effekte maßgeblich von der verwendeten Magnesiumstearatqualität abhängt. Johansson (Johansson, 1984, 1987) untersuchte den Einfluss von granulärem Magnesiumstearat auf die Tablettierung. Im Vergleich zum pulverförmigen Material wurde für die Unterbindung von Materialanhaftungen am Tablettierwerkzeug eine größere Menge Schmiermittel benötigt, wohingegen sich gleichzeitig ein geringerer nachteiliger Effekt auf die Tabletteneigenschaften beobachten ließ. Diese Beobachtungen können durch die Ausbildung eines Magnesiumstearatfilms um die Partikel erklärt werden. Der granuläre Typ wird durch die größere Partikelgröße weniger effektiv in der Oberflächenbedeckung sein als das feine Pulvermaterial. Diese Annahme wurde von Frattini und Simioni (Frattini und Simioni, 1984) bestätigt. In dieser Studie wurde die verwendete Schmiermittelmenge mit der spezifischen Oberfläche der verschiedenen Magnesiumstearattypen korreliert. Die Verwendung gleicher Mengen Magnesiumstearat verschiedener Typen führte zu unterschiedlichen Tabletteneigenschaften. Bei der Verwendung von Mengen, die zu gleichen Schmiermittelflächen führten, waren hingegen die Tabletteneigenschaften weitestgehend identisch.

Durch weitere Studien (Rao et al., 2005; Patel et al., 2007) konnte der Ansatz einer Schmierabhängigkeit von der spezifischen Oberfläche des Magnesiumstearats bestätigt werden. Rao et al. (Rao et al., 2005) zeigten, dass Partikeleigenschaften, wie die Größe und spezifische Oberfläche, den größten Einfluss auf die Schmiermitteleffektivität ausüben. Daraus ergibt sich, dass Magnesiumstearattypen mit kleinerer Partikelgröße und größerer spezifischer Oberfläche effektiver in ihren Schmierungseigenschaften sind (Patel et al., 2007), da die Verteilung auf der Oberfläche der zu schmierenden Partikel größer ist. Da der Zusatz von Magnesiumstearat ein wesentlicher Aspekt für die Tabletteneigenschaften ist, sollte er gründlich bedacht sein. Die Oberflächenbelegung wird sich sowohl in Abhängigkeit vom verwendeten Magnesiumstearattyp als auch des zu schmierendem Material

unterscheiden, da die spezifischen Oberflächen von Magnesiumstearat und den zu tablettierenden Materialien variieren. Duberg und Nyström berechneten daher den Zusatz an Magnesiumstearat individuell aus den spezifischen Oberflächen des Schmiermittels und der Hilfsstoffe (Duberg und Nyström, 1982). Dabei wurde jeweils eine solche Menge an Magnesiumstearat zugesetzt, dass sich ein festes Verhältnis zwischen der Oberfläche von Magnesiumstearat und dem Material ergab.

Der Einfluss der Schmierung auf den Walzenkompaktierprozess und die Tablettierung der Granulate wurde ebenfalls in der Literatur untersucht. Wie bereits unter 1.1.2 aufgeführt, kann die Wahl der Schmiermethode auch das Tablettierverhalten von Trockengranulaten beeinflussen. He et al. konnten die Abnahme der Kompaktibilität nach Trockengranulierung von ungeschmierter MCC auf die Druckverfestigung des Materials zurückführen (He et al., 2007). Bei der Schmierung des Materials vor der Walzenkompaktierung, also die Verwendung von intragranulärem Schmiermittel, reduzierte sich die Tablettenfestigkeit in einem solchen Ausmaß, dass dies nicht mit dem Anstieg der dynamischen Härte und der Fließspannung begründet werden konnte. Vielmehr wurde es durch eine Übersmierung des Materials, die durch längere Verweilzeiten im Granulator erhöht wird, erklärt. Yu et al. fanden heraus, dass durch die Verwendung von intragranulärem Schmiermittel bei MCC Trockengranulaten die Tablettenfestigkeit im Gegensatz zu Dicalciumphosphat stark beeinflusst wird (Yu et al., 2013). Bei Schmierung der Walzen war die Abnahme der Festigkeit für beide Materialien deutlich schwächer ausgeprägt. Durch den Auflockerer im Vorratsgefäß kann beim Zusatz von Magnesiumstearat vor dem Kompaktierschritt eine unkontrollierte Schmierung des Materials auftreten (Dawes et al., 2012). Durch die weitere Vermischung kommt es in Abhängigkeit von der Verweilzeit im Vorratsbehälter zu einer Übersmierung. Darüber hinaus kann die Schmierung des Materials oder der Walzen auch den Einzugswinkel in den Spalt, die Druckübertragung und den Durchsatz bei der Walzenkompaktierung verändern (Miguélez-Morán et al., 2008; Dawes et al., 2012).

#### 1.2.4 Charakterisierung des Tablettierverhaltens

Obwohl Tabletten bereits seit langem eingesetzt werden, handelt es sich hierbei um Systeme, die noch nicht vollständig verstanden sind. Die Kompressibilität, Kompaktibilität und Tablettierbarkeit werden vielfach zum Beschreiben des Tablettierprozesses verwendet. Dabei ist allerdings zu beachten, dass in der Literatur die Nomenklatur dieser Begriffe nicht einheitlich ist. Unter der Kompressibilität versteht man im Allgemeinen den Zusammenhang zwischen dem angewendeten Pressdruck und der Porosität der Tablette bzw. der relativen Dichte (1-Porosität). Für den Zusammenhang zwischen dem verwendeten Pressdruck und der entstandenen Druckfestigkeit gibt es in der Literatur widersprüchliche Bezeichnungen. Manche Autoren bezeichnen diesen Zusammenhang als Tablettierbarkeit (Joiris et al., 1998;

Sun und Grant, 2001; Tye et al., 2005; Pitt et al., 2013) und verstehen unter der Kompaktibilität den Zusammenhang zwischen relativer Dichte und der Druckfestigkeit. Weiter verbreitet ist es allerdings, die erzeugte Druckfestigkeit in Bezug auf den angewendeten Pressdruck als Kompaktibilität zu bezeichnen (Leuenberger, 1982; Alderborn und Nyström, 1996; Bauer-Brandl und Ritschel, 2012). Innerhalb dieser Arbeit wird der zuletzt genannten Nomenklatur gefolgt und die Fähigkeit eines Pulverbettes, bei Anwendung eines bestimmten Pressdruckes ein Komprimat bestimmter Festigkeit zu erzeugen, als Kompaktibilität bezeichnet.

In der Literatur sind zahlreiche Modelle vorhanden, um die Kompressibilität, Kompaktibilität und Tablettierbarkeit zu beschreiben und vorherzusagen. Dennoch wurde bisher keine allgemeingültige Gleichung aufgestellt und in unterschiedlichen Bereichen finden verschiedene Gleichungen Anwendung.

Für die Beschreibung der Kompressibilität wird meist der Heckel-Plot verwendet (Heckel, 1961a, b). Hierbei wird der negative natürliche Logarithmus der Porosität gegenüber dem Tablettierdruck aufgetragen und der Kehrwert der Steigung als Fließspannung (*mean yield pressure*) bezeichnet. Eine geringe Fließspannung wird dabei mit einem plastischen Verformungsverhalten assoziiert, eine hohe mit sprödebrüchigem Verhalten. Allerdings ist in der Literatur beschrieben, dass der Heckel-Plot und die daraus abgeleiteten Parameter sensitiv gegenüber Änderungen der experimentellen Bedingungen sind (Sonnergaard, 1999). Auch Kawakita und Walker stellten für die Charakterisierung der Kompressibilität Beziehungen zwischen der Volumenänderung und dem Pressdruck auf (Walker, 1923; Kawakita und Lüdde, 1971). Sonnergaard entwickelte ein neues, nichtlineares Modell, das im Gegensatz zu der Gleichung von Kawakita einen breiteren Bereich an Daten von Materialien mit unterschiedlichen Tablettierverhalten, spröde und plastisch, beschreibt (Sonnergaard, 2001). Für alle diese Untersuchungen werden allerdings viele Daten zur Volumenänderung während der Kompression benötigt. Um aussagekräftige Datensätze zu erhalten, sind daher Messungen der Volumenänderung simultan mit dem Pressvorgang sinnvoll. Andernfalls kann es möglicherweise zu Abweichungen kommen.

Leuenberger entwickelte verschiedene Modelle und Gleichungen, welche die Festigkeitsausbildung (Druckfestigkeit und Härte) auf Grundlage der Perkolationsstheorie beschreiben (Leuenberger und Leu, 1992; Leu und Leuenberger, 1993; Kuentz und Leuenberger, 2000). Nach Erreichen einer kritischen relativen Tablettendichte werden, bei weiterer Druckerhöhung und damit Verdichtung, Bindungen ausgebildet.

Tye et al. fanden eine Beziehung zwischen der Festigkeit von Tabletten und ihrer relativen Dichte (Tye et al., 2005), entsprechend der von Ryshkewitch und Duckworth aufgestellten Gleichung (Duckworth, 1953; Ryshkewitch, 1953) und schlugen diese Beziehung als Hilfsmittel für den *scale-up* von Tablettierprozessen vor (vgl. Kapitel

3.4). Nordström und Alderborn bringen die Festigkeitsausbildung mit dem sogenannten Verdichtungsgrad in Verbindung (Nordström und Alderborn, 2011). Dieser beschreibt die Änderung der Füllhöhe in der Matrize bei einem bestimmten Tablettierdruck ( $h_0 - h_p$ ) im Verhältnis zur initialen Füllhöhe ( $h_0$ ) (Gleichung 1.1).

$$C_p = \frac{h_0 - h_p}{h_0} \quad 1.1$$

Häufig finden derartige Tablettiermodelle allerdings Anwendung auf die Direkttablettierung und nicht die Tablettierung von Agglomeraten. Insbesondere für die Beschreibung des Tablettierverhaltens von Trockengranulaten sind in der Literatur kaum Modelle vorhanden. Lediglich Farber et al. führten 2008 ein Modell ein, um den Zusammenhang zwischen den Eigenschaften von Granulatabletten und den Bedingungen der Walzenkompaktierung zu beschreiben (Farber et al., 2008). Allerdings wurde das Modell ausschließlich auf Mischungen aus MCC und Laktose angewendet und nur für wenige Versuchsbedingungen untersucht.

## 1.3 Untersuchte Materialien

Die Konsolidierung von Partikeln unter Kompression kann durch verschiedene Mechanismen erfolgen. Die Partikel können sich vorwiegend plastisch oder elastisch verformen oder fragmentieren, oder es kann eine Kombination der drei Verformungsmechanismen erfolgen. Bei der elastischen Verformung handelt es sich um eine temporäre Verformung der Partikel, welche nach Entfernung des Druckes reversibel ist. Im Gegensatz dazu wird bei der plastischen Verformung die Partikelform irreversibel verändert. Bei der Fragmentierung brechen die Ausgangspartikel und es entstehen kleinere Bruchstücke. Hilfs- und Arzneistoffe unterscheiden sich in ihrem Kompressionsverhalten und daher auch im Tablettierverhalten. Plastisch verformbare Materialien weisen so zum Beispiel eine Abhängigkeit der Deformation von der Zeit auf, wohingegen fragmentierende Materialien nur relativ geringe Zeitabhängigkeiten aufzeigen (David und Augsburg, 1977; Rees und Rue, 1978; Roberts und Rowe, 1985; Armstrong und Palfrey, 1989). Das Verformungsverhalten der Materialien kann sich mit der verwendeten Qualität und Partikelgröße ändern, was insbesondere bei sprödebrüchigen Materialien zu beobachten ist (Roberts und Rowe, 1986, 1987). Kleine Partikel fragmentieren nicht mehr, sondern verformen sich, durch das Fehlen von Fissuren, plastisch.

Innerhalb der Arbeit wurden Materialien mit unterschiedlichen Verformungsverhalten untersucht. Bei Laktose handelt es sich um einen häufig verwendeten Füllstoff für die Herstellung von Tabletten und Kapseln, aber auch von Pulverinhalatoren (Rowe et al., 2009). Dabei gibt es viele verschiedene Qualitäten. Diese unterscheiden sich in ihrer Hydratform (Mono-, Anhydrat), Kristallinität und Modifikation ( $\alpha$ -,  $\beta$ -

Modifikation). Stabile Formen sind  $\alpha$ -Laktosemonohydrat, sowie  $\alpha$ - und  $\beta$ -Laktoseanhydrat (Rowe et al., 2009). In Abhängigkeit von der Herstellung können sich die Partikelgröße, Form und Zusammensetzung aus den verschiedenen Typen unterscheiden, wodurch sowohl die Fließeigenschaften als auch das Konsolidierungsverhalten variieren. Pharmazeutisch wird häufig  $\alpha$ -Laktosemonohydrat verwendet, wobei bei der Direkttablettierung vorzugsweise sprühgetrocknete oder agglomerierte Laktose Anwendung findet. Die sprühgetrocknete Laktose enthält dabei neben  $\alpha$ -Laktosemonohydrat auch amorphe Laktose (Lerk, 1993). Die kristallinen Laktosequalitäten konsolidieren primär durch Fragmentierung, wohingegen amorphe Laktose ein plastisches Verformungsverhalten zeigt (Vromans et al., 1985; Lerk, 1993). Amorphe Laktose führt zu höheren Festigkeiten (Vromans et al., 1987b; Lerk, 1993), allerdings wird der Zerfall durch sie negativ beeinflusst (Vromans et al., 1987a). Ilić et al. konnten zeigen, dass auch die Modifikation die Festigkeit von Tabletten beeinflusst (Ilić et al., 2009). Tabletten aus  $\beta$ -Laktose zeigten dabei eine höhere Festigkeit als die aus  $\alpha$ -Laktose. Innerhalb dieser Arbeit wurde gemahlenes  $\alpha$ -Laktosemonohydrat verwendet, welches, wie oben beschrieben, vornehmlich durch Fragmentierung konsolidiert. Im Rahmen der Diskussion wird lediglich von Laktose gesprochen. Durch das unterschiedliche Verhalten der verschiedenen Qualitäten sind die erhaltenen Ergebnisse nicht zwangsläufig auf andere Laktosequalitäten übertragbar. Die Verwendung des Begriffes Laktose dient der einfacheren Bezeichnung und nicht als Verallgemeinerung der Ergebnisse auf andere Qualitäten.

Magnesiumcarbonat wird als pharmazeutischer Hilfsstoff vor allem für die Direkttablettierung in Konzentrationen bis zu 45 % verwendet (Rowe et al., 2009). Nach Arzneibuch wird dabei zwischen leichtem und schwerem Magnesiumcarbonat unterschieden (Pharmacopoea Europaea 8.2, 2014). Schweres Magnesiumcarbonat kann durch Präzipitation oder Sprühtrocknung hergestellt werden, wobei bei ersterem ein agglomeriertes Material erhalten wird (Rowe et al., 2009). In Abhängigkeit von der Temperatur können die spezifischen Oberflächen der Materialien variieren. Geringere Reaktionstemperaturen führen zu höheren spezifischen Oberflächen, was das Tablettierverhalten beeinflussen kann (Cham, 1987). Freitag und Kleinebudde untersuchten Trockengranulate verschiedener schwerer Magnesiumcarbonatqualitäten (Freitag und Kleinebudde, 2003b). Dabei fanden sie sowohl eine verringerte Kompaktibilität nach Trockengranulierung als auch einen Zusammenhang zwischen der spezifischen Oberfläche der verwendeten Qualität und der Stampf- und Schüttdichte des Granulats. Für höhere spezifische Oberflächen wurden kleinere Schütt- und Stampfdichten erhalten. In einer weiteren Studie wurde ein Zusammenhang zwischen der spezifischen Oberfläche des Magnesiumcarbonats und der Porenstruktur der Trockengranulattabletten gefunden (Freitag et al., 2004). Eine große Oberfläche führte zu kleineren Poren innerhalb der Tabletten, welche wiederum eine höhere Festigkeit aufwies. Untersuchungen verschiedener Magnesiumcarbonat-

typen als Arzneistoffträger zeigten ebenfalls Unterschiede in der Eignung dieser in Abhängigkeit vom verwendeten Typ (Ognibene et al., 2014). Magnesiumcarbonat weist ein sprödebrüchiges Verhalten auf und unter Kompression kommt es zur Fragmentierung der Partikel (Armstrong und Haines-Nutt, 1970; Roberts und Rowe, 1985). Entsprechend zu Laktose wird im Verlauf der Arbeit nur von Magnesiumcarbonat gesprochen, ohne dieses weiter zu deklarieren. Dabei wurde schweres Magnesiumcarbonat verwendet. Für andere Qualitäten können eventuell andere Ergebnisse erhalten werden.

Neben diesen beiden sprödebrüchigen Materialien wurden innerhalb der Arbeit auch plastisch, elastisch verformbare Stoffe untersucht.

Pulvercellulose findet als Füllstoff für Tabletten und Kapseln, Adsorbens und auch als Zerfallhilfsmittel Einsatz. Dabei sind Typen mit unterschiedlichen Partikelgrößen vorhanden, vom freifließenden, feinen oder granulatartigen Pulver bis hin zu flockigem, schlecht fließendem Material (Rowe et al., 2009). Für Pulvercellulose wurde durch die plastische Deformation ein zeitabhängiges Verformungsverhalten gefunden (Rees und Rue, 1978). Trotz der schlechten Fließeigenschaften der meisten Qualitäten besitzt Pulvercellulose für die Herstellung von Tabletten ausreichende Kompressionseigenschaften, allerdings ist die Kompaktibilität geringer als die von MCC (Kothari et al., 2002). Freitag und Kleinebudde konnten zeigen, dass es sich als Bindemittel für die Trockengranulierung von Magnesiumcarbonat eignet (Freitag und Kleinebudde, 2003a). Der intragranuläre Zusatz führte zu Tabletten mit höherer Festigkeit und geringerer Friabilität im Gegensatz zu solchen, bei denen der Zusatz extragranulär erfolgte (Freitag et al., 2005).

MCC zeigt ein plastisches Verformungsverhalten (David und Augsburg, 1977) und ist aufgrund ihrer herausragenden Kompaktibilität das am häufigsten verwendete Trockenbindemittel. Die Verwendung bei der Feuchtgranulierung kann allerdings die Kompaktibilität verringern (Westermarck et al., 1999). Neben der führenden Position als Bindemittel bei der Direkttablettierung (Bolhuis und Chowhan, 1996) findet MCC daher vornehmlich bei der Trockengranulierung Verwendung (Inghelbrecht und Remon, 1998b; Sun und Himmelpach, 2006; Herting und Kleinebudde, 2008). Kommerziell sind eine Vielzahl von MCC Typen vorhanden, die sich in Partikelgröße, Wassergehalt, aber auch im Herstellungsprozess unterscheiden (Rowe et al., 2009). Solche mit größerer Partikelgröße weisen eine bessere Fließfähigkeit auf, wobei Typen mit geringerem Wassergehalt vor allem für feuchtigkeitsempfindliche Stoffe eingesetzt werden. Doelker et al. verglichen verschiedene MCC Typen hinsichtlich ihrer Kompaktibilität und Kompressibilität und fanden deutliche Unterschiede zwischen MCC Typen unterschiedlicher Partikelgrößen und unterschiedlicher Hersteller (Doelker et al., 1987). In einer weiteren Studie konnten sie zeigen, dass auch dann große Unterschiede zu finden sind, wenn die Materialien denselben Spezifikationen entsprechen (Doelker, 1993). Darüber hinaus zeigten sie, dass alle untersuchten MCC

Qualitäten schlechte Fließeigenschaften aufwiesen. In neuerer Zeit wurden daher MCC Typen mit höherer Bulkdichte entwickelt, die bei gleicher Partikelgröße bessere Fließeigenschaften als solche normaler Dichte aufweisen. In der Literatur konnte allerdings gezeigt werden, dass diese Qualitäten eine geringere Kompaktibilität aufweisen (Kothari et al., 2002; Fraser Steele et al., 2004). Für den Einsatz als Bindemittel während der Trockengranulierung konnte eine vorteilhaftere Eignung für kleinere Partikelgrößen gezeigt werden. Herting und Kleinebudde verwendeten für die Herstellung von Trockengranulaten und die anschließende Tablettierung MCC Typen verschiedener Partikelgröße und konnten zeigen, dass durch kleinere Ausgangspartikel der Verlust der Kompaktibilität nach Trockengranulierung kompensiert werden kann (Herting und Kleinebudde, 2007). Obae et al. postulierten, dass die Morphologie der MCC Partikel entscheidend für die Festigkeitsausbildung ist und die Kompaktibilität mit einem ansteigendem Verhältnis von Länge zu Breite der Partikel zunimmt (Obae et al., 1999). In dieser Arbeit wurden zwei unterschiedliche MCC Qualitäten verwendet. Beide Typen weisen dieselbe Partikelgröße auf, wobei sich die Bulkdichte unterscheidet. Im Folgenden wird die Qualität mit höherer Bulkdichte als MCC hoher Dichte bezeichnet und die Qualität normaler Dichte als MCC.

## 2 Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, das Tablettierverhalten von Trockengranulaten aus Materialien mit unterschiedlichen Kompressionsverhalten in Relation zu der Direkttablettierung näher zu untersuchen.

Bei Granulaten handelt es sich um agglomerierte Partikel, so dass deutliche Unterschiede in der Partikelgröße zwischen dem Ausgangsmaterial und Granulaten vorzufinden sind. In der Literatur ist bereits eine Abhängigkeit zwischen Schmiermitteleffekten und der Partikelgröße von Materialien beschrieben. Zunächst sollen daher verschiedene Schmiermethoden auf ihre Eignung für die Erzeugung vergleichbarer Schmierbedingungen zwischen den Granulaten und den Ausgangsmaterialien verglichen werden (Kapitel 3.1).

Mit den gewonnenen Erkenntnissen wird das Phänomen der reduzierten Kompaktibilität von Trockengranulaten kritisch untersucht und der Einfluss verschiedener postulierter Ursachen, unabhängig von Schmiermitteleffekten, analysiert (Kapitel 3.2).

In der Literatur sind zahlreiche Modelle vorhanden, um das Tablettierverhalten zu beschreiben oder sogar vorherzusagen. Im Weiteren sollen daher bereits vorhandene Modelle auf ihre Anwendbarkeit überprüft und neue Modelle aufgestellt werden.

Farber et al. stellten 2008 das Modell der *Unified Compaction Curve* auf, mit der das Tablettierverhalten von Trockengranulaten beschrieben und vorhergesagt werden soll. Eine umfangreiche Untersuchung der Eignung dieses Modells steht bisher noch aus und erfolgt innerhalb dieser Arbeit für ein breites Spektrum von Trockengranulaten (Kapitel 3.3).

Neben dem *UCC*-Modell gilt es die Eignung der Ryshkewitch-Duckworth Gleichung, welche ursprünglich für das Verdichtungsverhalten von Keramikpartikeln aufgestellt wurde, für Trockengranulate zu überprüfen (Kapitel 3.4).

Um auch Vorhersagen für das Tablettierverhalten bisher nicht tablettierter Trockengranulate treffen zu können, werden künstliche neuronale Netze mit experimentell erhobenen Daten trainiert und ihre Eignung als Werkzeug für die Formulierungsentwicklung untersucht (Kapitel 3.5).

## 3 Ergebnisse und Diskussion

### 3.1 Vergleich von Schmiermethoden

#### 3.1.1 Einleitung

Das Tablettierverhalten von Trockengranulaten verschiedener Hilfsstoffe sollte im Vergleich zu den jeweiligen Ausgangsmaterialien untersucht werden. Für genaue Untersuchungen ist es dabei wichtig, vergleichbare Tablettierbedingungen zwischen den verschiedenen Materialien zu gewährleisten. Insbesondere der Zusatz von Schmiermitteln wirkt sich verstärkt auf die Tabletteneigenschaften aus (Strickland et al., 1956; Shotton und Lewis, 1964; Iranloye und Parrott, 1978; Bolhuis et al., 1981) und daher sollte sowohl eine vergleichbare Schmierung zwischen den unterschiedlichen Granulaten, als auch zwischen den Granulaten und dem pulverförmigen Ausgangsmaterial vorliegen. Um hierfür eine geeignete Methode zu finden, wurden Versuche mit verschiedenen Schmiermethoden für die Trockengranulate und die Ausgangsmaterialien durchgeführt. In der Literatur ist beschrieben, dass sich Magnesiumstearat an die Oberfläche der Partikel anlagert (Strickland et al., 1956) und ein Zusammenhang zwischen der Schmiermitteleffektivität und der spezifischen Oberfläche von Magnesiumstearat besteht (Rao et al., 2005). Daher wurde die äußere spezifische Oberfläche der Granulate und Pulver bestimmt und getestet, ob diese als allgemeingültiges Hilfsmittel für die Erzeugung einer vergleichbaren Schmierung fungieren kann. Magnesiumstearat wurde dabei in Mengen, die auf die jeweilige äußere spezifische Oberfläche bezogen waren, intern zugesetzt. Neben dieser oberflächenbezogenen, internen Schmierung wurde auch die Anwendung einer konventionellen, internen Schmierung mit dem pauschalen massenprozentualen Zusatz von Magnesiumstearat sowie die Verwendung einer externen Schmierung während des Tablettiervorganges untersucht. Die Untersuchungen der oberflächenbezogenen Schmierung erfolgten dabei für Granulate der Fraktion 315 bis 630  $\mu\text{m}$  und die Ausgangsmaterialien. Darüber hinaus wurden für die Tablettierung der Ausgangsmaterialien auch die konventionelle interne Schmierung und die externe Schmierung verwendet.

#### 3.1.2 Äußere spezifische Oberfläche

Durch die Trockengranulierung wird die spezifische externe Oberfläche (vgl. 7.2.2.6) deutlich verringert. Die spezifische Oberfläche der fünf Ausgangsmaterialien liegt zwischen 3000 und 8400  $\text{cm}^2/\text{g}$ , wohingegen die Trockengranulate nur eine spezifische Oberfläche zwischen 400 und 1000  $\text{cm}^2/\text{g}$  aufweisen (Tabelle 3.1). Die

Ausgangsmaterialien sind dabei mit 0 kN/cm bezeichnet, da vor der Tablettierung keine Walzenkompaktierung durchgeführt wurde. Die gemessenen spezifischen Oberflächen sind kleiner als die in der Literatur beschriebene Werte, was darauf beruht, dass hier überwiegend Daten für die BET Oberfläche zu finden sind. BET Messungen der Granulate (Fraktion 315-630  $\mu\text{m}$ ) der spezifische Kompaktierkraft von 12 kN/cm von Magnesiumcarbonat und MCC zeigten, dass die mittels Gasadsorption bestimmten Oberflächen um das 20- bis 200fache höher liegen (Magnesiumcarbonat: 12  $\text{m}^2/\text{g}$ ; MCC: 1  $\text{m}^2/\text{g}$ ) als solche der Permeationsmessung (Tabelle 3.1). Die Bestimmung der Oberfläche mittels Gasadsorption erfasst sowohl die interne als auch die externe Oberfläche, wodurch die gesamte Oberfläche des Materials bestimmt wird. Werden weder Poren noch Oberflächenrauigkeiten berücksichtigt, erhält man die äußere Oberfläche. Bei ihr handelt es sich um die kleinste erfassbare Oberfläche; sie kann aus der Partikelgrößenverteilung berechnet werden (Koglin et al., 1974). Permeationsmessungen erfassen primär die äußere Oberfläche, wobei Oberflächenstrukturen (z.B. Poren, Unregelmäßigkeiten) bis zu einem gewissen Grad noch miterfasst werden.

Tabelle 3.1: Äußere spezifische Oberfläche [ $\text{cm}^2/\text{g}$ ] der Ausgangsmaterialien und der Granulate (315-630  $\mu\text{m}$ ) (MW $\pm$ s; n=3).

spezifische Kompaktier- kraft [kN/cm]	MCC	MCC (hohe Dichte)	Magnesium- carbonat	Pulver- cellulose	Laktose
0	4174 $\pm$ 91	3489 $\pm$ 259	8320 $\pm$ 407	3715 $\pm$ 233	3022 $\pm$ 346
2	991 $\pm$ 11	838 $\pm$ 12	883 $\pm$ 52	972 $\pm$ 8	578 $\pm$ 37
4	776 $\pm$ 13	674 $\pm$ 19	796 $\pm$ 14	896 $\pm$ 13	507 $\pm$ 25
8	917 $\pm$ 7	529 $\pm$ 6	675 $\pm$ 15	758 $\pm$ 3	479 $\pm$ 15
10	566 $\pm$ 4	469 $\pm$ 11	---	763 $\pm$ 44	415 $\pm$ 1
12	526 $\pm$ 3	436 $\pm$ 11	620 $\pm$ 14	752 $\pm$ 33	398 $\pm$ 43

Tabelle 3.2: 10 %, 50 % und 90 % Quantil [ $\mu\text{m}$ ] der Partikelgrößenverteilung (MW $\pm$ s; n=3).

	MCC	MCC (hohe Dichte)	Magnesium- carbonat	Pulver- cellulose	Laktose
$x_{10}$	29,36 $\pm$ 0,18	24,67 $\pm$ 0,32	5,76 $\pm$ 0,25	26,55 $\pm$ 0,08	3,77 $\pm$ 0,03
$x_{50}$	103,37 $\pm$ 0,27	102,37 $\pm$ 0,98	31,18 $\pm$ 0,36	66,59 $\pm$ 0,54	26,93 $\pm$ 0,15
$x_{90}$	219,57 $\pm$ 0,06	207,95 $\pm$ 0,58	69,83 $\pm$ 0,30	134,53 $\pm$ 2,56	91,82 $\pm$ 0,28

Der Vergleich der fünf Materialien zeigt, dass Magnesiumcarbonat die höchste spezifische Oberfläche aufweist. Für die anderen vier Materialien werden vergleichbare

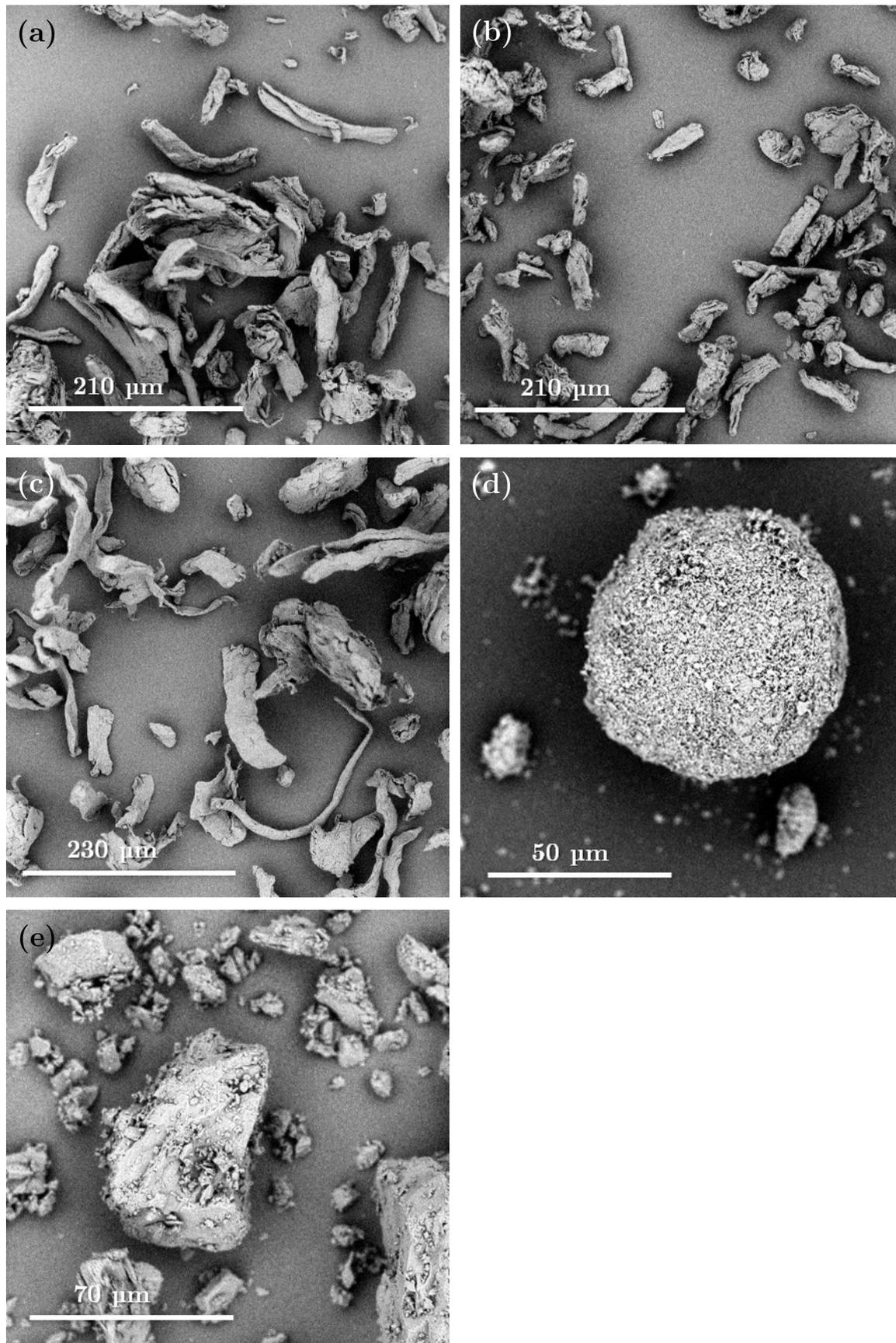


Abbildung 3.1: REM Aufnahmen der Ausgangsmaterialien, (a) MCC, (b) MCC hoher Dichte, (c) Pulvercellulose, (d) Magnesiumcarbonat, (e) Laktose.

spezifische Oberflächen gefunden, die maximal halb so groß wie die von Magnesiumcarbonat sind. Diese deutlichen Unterschiede können nicht vollständig durch die Partikelgröße der Pulver erklärt werden. Wie in Tabelle 3.2 zu sehen ist, weist Magnesiumcarbonat zwar einen deutlich kleineren  $x_{50}$  als MCC und Pulvercellulose auf, jedoch zeigt Laktose eine vergleichbar kleine mediane Partikelgröße. Die Interquantibreite ( $x_{10}$  bis  $x_{90}$ ) für Magnesiumcarbonat ist zwar geringer als die von Laktose (64,07 zu 88,05  $\mu\text{m}$ ), dennoch lässt sich dadurch nicht der Unterschied von 5000  $\text{cm}^2/\text{g}$  bei der Bestimmung der spezifischen Oberfläche erklären.

Die unterschiedliche Partikelstruktur der Materialien könnte zu den beobachteten Unterschieden in der spezifischen äußeren Oberfläche geführt haben. REM Aufnahmen zeigen, dass es sich, im Gegensatz zu den anderen Materialien, bei den Magnesiumcarbonatpartikeln um Agglomerate sehr feiner Primärpartikel handelt (Abbildung 3.1). Diese entstehen, da bei der Herstellung aus Lösungen ausgefällt wird. In welchem Maße noch Feinheiten der Poren und der Rauigkeiten bei der Bestimmung der Oberfläche miterfasst werden, hängt vom angewendeten Verfahren ab. Geht man davon aus, dass grobe Oberflächenstrukturen durch Permeationsmessungen mit detektiert werden, so lassen sich die hier gefundenen Unterschiede zwischen den Materialien erklären. Berücksichtigt man dahingehend die Agglomeratstruktur von Magnesiumcarbonat, so kann die hier bestimmte relativ große spezifische Oberfläche durch den Zusammenschluss aus deutlich kleineren Partikeln erklärt werden, die in der Partikelgrößenbestimmung nicht repräsentativ erfasst werden.

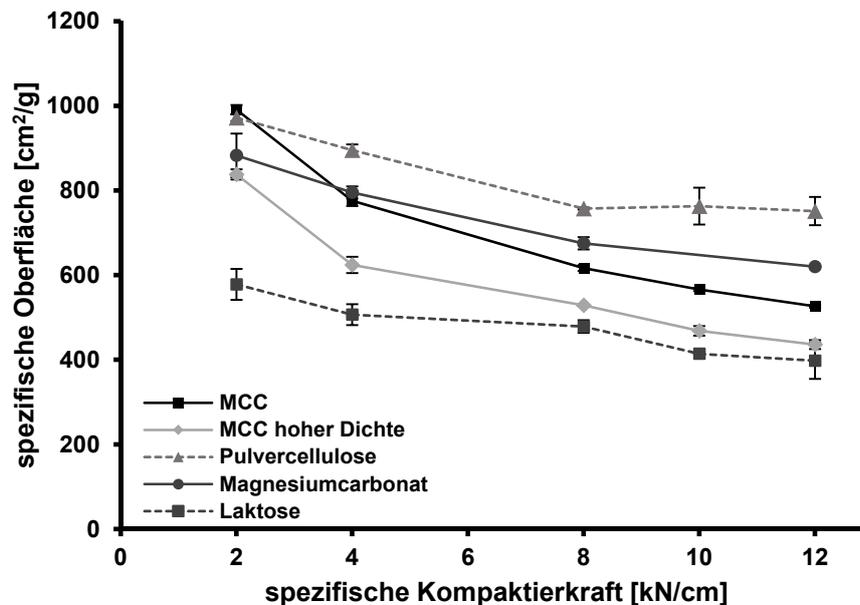


Abbildung 3.2: Spezifische Oberfläche [ $\text{cm}^2/\text{g}$ ] der Granulate (315-630 $\mu\text{m}$ ) verschiedener Kompaktierkräfte (MW $\pm$ s; n=3).

Bei der Betrachtung der spezifischen äußeren Oberfläche der Granulate zeigt sich, dass eine Erhöhung der spezifischen Kompaktierkraft zu einer Abnahme der gemessenen Oberfläche führt (Tabelle 3.1). Auch Abbildung 3.2 veranschaulicht dies noch einmal deutlich. Bei allen fünf Materialien weisen Granulate, die mit 2 kN/cm hergestellt wurden, die größte spezifische Oberfläche auf, wohingegen die Verwendung von 12 kN/cm während der Walzenkompaktierung zu Granulaten mit der kleinsten spezifischen Oberfläche führt. Jaminet und Hess (Jaminet und Hess, 1966) zeigten, dass die Verwendung höherer Kompaktierkräfte zu festeren Schülpfen führt und dadurch gröbere Granulate nach dem Trockengranulieren entstehen. Die Partikelgrößenverteilungen der verschiedenen Granulate bestätigen diese Beobachtung. Tabelle 3.3 zeigt die mediane Partikelgröße der Granulate innerhalb der Fraktion. Für beide MCC Typen, Magnesiumcarbonat und Pulvercellulose steigt der  $x_{50}$  Wert mit zunehmender Kompaktierkraft an. Dadurch lässt sich die Abnahme der spezifischen Oberfläche durch einen Anstieg in der Partikelgröße mit ansteigender Kompaktierkraft erklären.

Tabelle 3.3:  $x_{50}$  [ $\mu\text{m}$ ] der Partikelgrößenverteilung der Granulatfraktion 315-630  $\mu\text{m}$  (MW $\pm$ s; n=3).

spezifische Kompaktier- kraft [kN/cm]	MCC	MCC (hohe Dichte)	Magnesium- carbonat	Pulver- cellulose	Laktose
2	453,4 $\pm$ 0,8	463,3 $\pm$ 0,7	478,8 $\pm$ 1,7	486,0 $\pm$ 4,0	488,2 $\pm$ 4,0
4	470,9 $\pm$ 1,1	472,7 $\pm$ 1,0	490,1 $\pm$ 1,3	488,6 $\pm$ 1,1	483,4 $\pm$ 2,0
8	478,4 $\pm$ 2,3	477,0 $\pm$ 1,0	493,1 $\pm$ 1,5	490,7 $\pm$ 0,3	484,9 $\pm$ 1,7
10	479,2 $\pm$ 1,2	479,0 $\pm$ 0,9	490,1 $\pm$ 0,9	490,9 $\pm$ 1,1	485,0 $\pm$ 0,5
12	481,1 $\pm$ 0,6	481,0 $\pm$ 1,2	493,7 $\pm$ 1,3	493,7 $\pm$ 0,5	485,4 $\pm$ 0,5

Die beiden MCC Typen zeigen die stärkste Reduktion der äußeren spezifischen Oberfläche, was durch das plastische Verhalten erklärt werden kann. Beim Vergleich der beiden Typen zeigt sich, dass MCC sowohl einen stärkeren Abfall der spezifischen Oberfläche aufweist als auch insgesamt eine größere Oberfläche besitzt. Der prägnantere Abfall lässt sich durch einen größeren Anstieg in der Partikelgröße erklären (Tabelle 3.3). Für MCC lässt sich ein Anstieg der medianen Teilchengröße von 6 % finden, wohingegen er für MCC hoher Dichte nur bei 3 % liegt. Die insgesamt größere spezifische Oberfläche für MCC kann durch Unterschiede in der Granulatstruktur erklärt werden. REM Aufnahmen (Abbildung 3.3 a, b) zeigen, dass für Granulate aus MCC die Faserstruktur der Primärpartikel stärker erhalten bleibt als für die MCC hoher Dichte. Wie zuvor beschrieben, werden bei der Bestimmung der äußeren Oberfläche mit der Durchströmmethode Oberflächenstrukturen bis zu

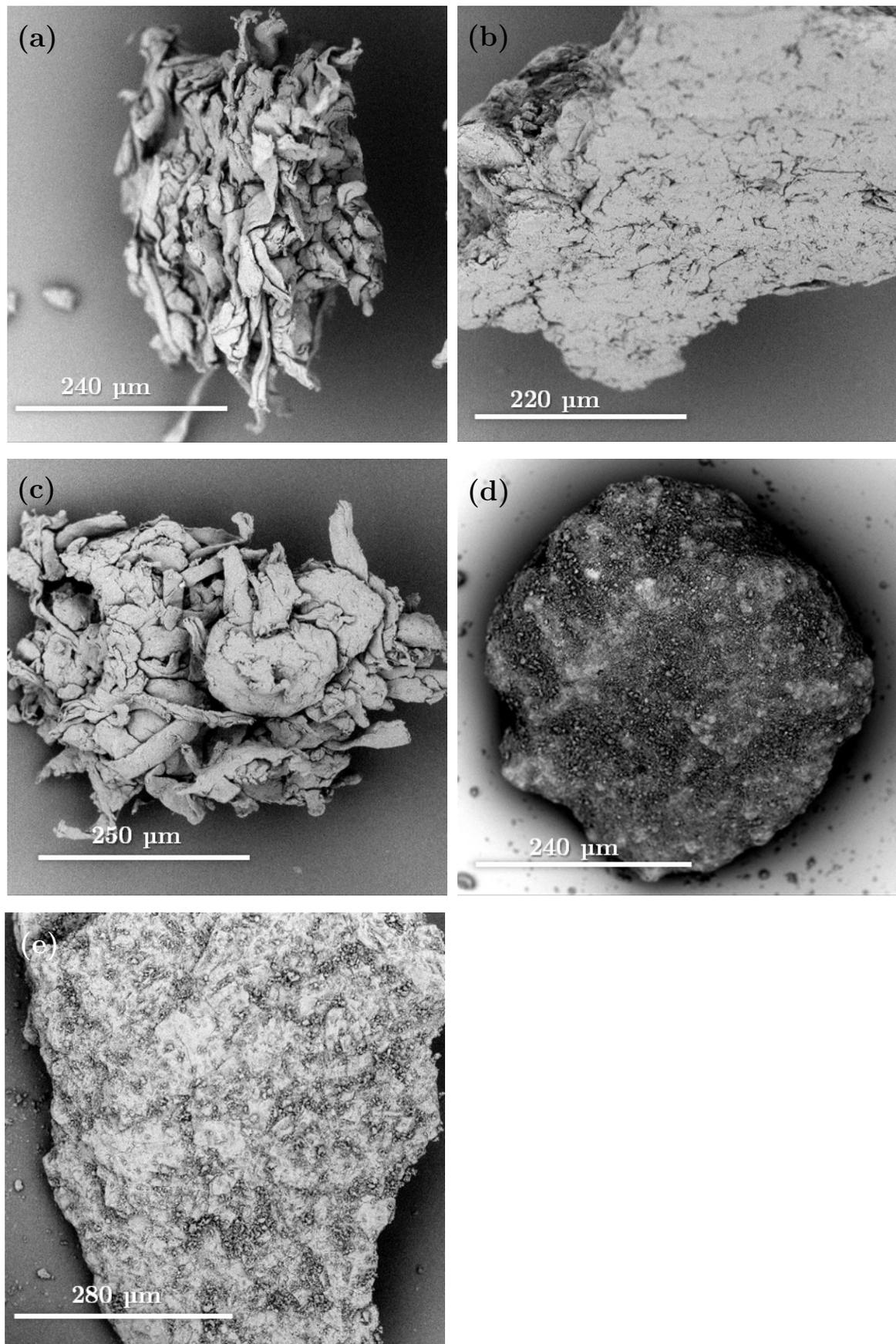


Abbildung 3.3: REM Aufnahmen von Granulaten (315-630  $\mu\text{m}$ ) der spezifischen Kompaktierkraft 12 kN/cm, (a) MCC, (b) MCC hoher Dichte, (c) Pulvercellulose, (d) Magnesiumcarbonat, (e) Laktose.

einem gewissen Ausmaß miterfasst, so dass die unregelmäßige Faserstruktur der Granulate zu den erhaltenen Unterschieden in den Oberflächen führen kann.

Pulvercellulose und Magnesiumcarbonat weisen von allen fünf Materialien die größten spezifischen Oberflächen für die Granulate auf, was sich nicht durch die Partikelgröße begründen lässt (vgl. Tabelle 3.3). Vergleichbar zu MCC deuten die REM Aufnahmen darauf hin (Abbildung 3.3 c, d), dass die Granulatstruktur dafür verantwortlich ist. Für Pulvercellulose bleibt die Faserstruktur noch deutlich stärker in den Granulaten erhalten als für MCC, so dass die heraustretenden Primärpartikel zu der hohen spezifischen Oberfläche führen können (Abbildung 3.3 c). REM Aufnahmen von Granulaten von Magnesiumcarbonat (Abbildung 3.3 d) zeigen auch hier den Aufbau der Granulate aus Agglomeraten, wie es für das Pulver beobachtet wurde. Dies trägt womöglich zu der größeren spezifischen Oberfläche bei.

Die Granulate von Laktose weisen die kleinste spezifische Oberfläche und auch die geringste Abnahme dieser mit ansteigender Kompaktierkraft auf. Im Vergleich zu den anderen untersuchten Materialien lässt sich für Laktose kein Anstieg in der medianen Teilchengröße finden (Tabelle 3.3), so dass die geringen Änderungen der spezifischen Oberfläche darüber zu erklären sind. Die Ergebnisse von Parrott (Parrott, 1981) bestätigen das geringe Wachstum in der Partikelgröße nach der Walzenkompaktierung. Laktose zeigte hier die kleinste mediane Partikelgröße im Vergleich zu Acetaminophen, Aminobenzoesäure, Calciumcarbonat, Dicalciumphosphat, Magnesiumcarbonat, Sulfadiazin und Sulfisoxazol bei gleichen Granulierbedingungen. Dies wurde auf Brüche im oszillierenden Granulator zurückgeführt, die durch die spröden Eigenschaften des Materials auftreten. Die insgesamt kleinere spezifische Oberfläche im Vergleich zu den anderen untersuchten Materialien bei vergleichbarer medianer Partikelgröße ist auf die gleichmäßige Granulatstruktur (Abbildung 3.3 e) zurückzuführen.

### 3.1.3 Tablettierung mit externer und interner Schmierung

#### 3.1.3.1 Oberflächenbezogene Schmierung

Für die oberflächenbezogene Schmierung wurden den Materialien vor der Tablettierung Magnesiumstearat in Mengen proportional zu der zuvor bestimmten äußeren spezifischen Oberfläche untergemischt. Vorversuche haben gezeigt, dass Tablettierungen mit einem geringen Zusatz an Magnesiumstearat bei pulverförmiger Laktose problematisch sind. In diesem Fall klebten die Tabletten am Tablettierwerkzeug und die Herstellung intakter Tabletten war nicht möglich. Um eine ausreichende Schmierung für alle Ausgangsmaterialien, auch Laktose, und Granulate zu erhalten, wurden  $2,5 \mu\text{g}$  Magnesiumstearat pro  $\text{cm}^2$  Oberfläche zugesetzt (vgl. 7.2.1.3). Dies führte für die Ausgangsmaterialien zu einem Zusatz von Magnesiumstearatmengen von 0,8 bis 2 % (m/m) (Tabelle 3.4), so dass auch die

Tablettierung von Laktose durchführbar war. Für die Granulate ergaben sich Magnesiumstearatzusätze zwischen 0,1 und 0,25 % (m/m) (Tabelle 3.4). Insgesamt sind die Unterschiede in den untergemischten Schmiermittelmengen für die verschiedenen Trockengranulate klein, da die Variation des Magnesiumstearatzusatzes innerhalb eines Materials zwischen 0,12 und 0,003 % beträgt.

Tabelle 3.4: Verwendete Magnesiumstearatmengen in % (m/m) für die oberflächenbezogene Schmierung der Ausgangsmaterialien und der Trockengranulate unterschiedlicher spezifischer Kompaktierkräfte.

spezifische Kompaktierkraft [kN/cm]	MCC	MCC (hohe Dichte)	Magnesium- carbonat	Pulver- cellulose	Laktose
0	1,04	0,87	2,08	0,93	0,76
2	0,25	0,21	0,20	0,24	0,15
4	0,19	0,16	0,20	0,22	0,13
8	0,16	0,13	0,17	0,19	0,12
10	0,14	0,12	-	0,20	0,10
12	0,13	0,11	0,16	0,19	0,10

Mit der Verwendung der oberflächenbezogenen Schmierung war es möglich den Tablettierprozess für alle Materialien ohne Kleben der Materialien an Stempeln und Matrizenwand durchzuführen. In den Abbildungen 3.4 bis 3.7 sind die Kompaktibilitätskurven der Verpressungen mit oberflächenbezogener Schmierung gezeigt. Für die Granulatabletten zeigt sich dabei eine Abnahme der Druckfestigkeit mit ansteigender Kompaktierkraft entsprechend dem von Malkowska und Khan beobachteten „*work-hardening*“ Phänomen (Malkowska und Khan, 1983). In Übereinstimmung mit den Beobachtungen einer reduzierten Wiederverpressbarkeit nach der Trockengranulierung sollten die Tabletten der Direkttablettierung die höchsten Druckfestigkeiten aufweisen. Die hier durchgeführten Direkttablettierungen widersprechen diesen Ergebnissen.

Pulvercellulose und beide MCC Typen zeigen ein ähnliches Verhalten bei dem Vergleich zwischen Granulat- und Direkttablettierung. Im Gegensatz zu den Erwartungen führt die Verpressung der Ausgangsmaterialien hier nicht zu den höchsten Tablettenfestigkeiten (Abbildung 3.4 und 3.5). Die Kompaktibilität der Ausgangsmaterialien ist deutlich geringer als die der Granulate, insbesondere derer, die mit einer geringeren spezifischen Kompaktierkraft hergestellt wurden. Am deutlichsten ausgeprägt ist dieses Verhalten für Pulvercellulose (Abbildung 3.4). Die Verwendung einer etwa vierfach höheren Magnesiumstearatmenge bei der Verpressung des Pulvers führt zu Tablettenfestigkeiten von maximal 1 MPa, wohingegen bei der Granulatverpressung ca. 7 MPa erreicht werden. Selbst Tabletten

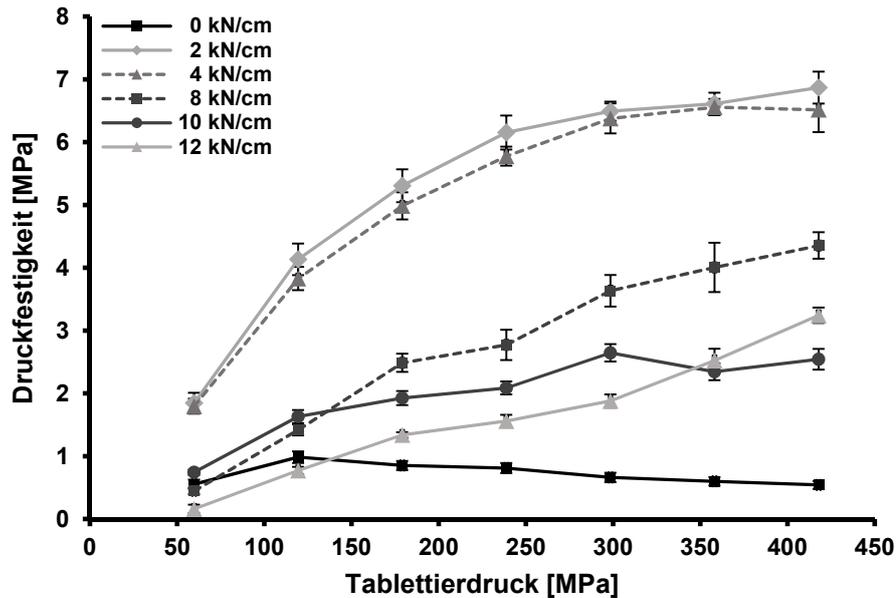


Abbildung 3.4: Kompaktibilitätskurven unterschiedlicher Trockengranulate und der Direkttablettierung von Pulvercellulose bei Verwendung der oberflächenbezogenen Schmierung ( $MW \pm s$ ;  $n = 10$ ).

aus Granulaten, die mit einer spezifischen Kompaktierkraft von 12 kN/cm hergestellt wurden, weisen eine höhere Festigkeit auf als die Tabletten des Ausgangsmaterials.

Die Direkttablettierung von MCC führt im Vergleich zu Pulvercellulose zu höheren Tablettenfestigkeiten (normale Dichte: 4 MPa; hohe Dichte: 3 MPa) und nicht alle Granulatverpressungen führen im Vergleich zu der Direkttablettierung zu höheren Festigkeiten. Für MCC hoher Dichte resultiert die Direkttablettierung in Festigkeiten, die geringer sind als die aller Granulattabletten, die mit Drücken über 240 MPa verpresst wurden. Bei MCC führt die Direkttablettierung zwar zu Festigkeiten, die geringer sind als die von Granulattabletten der spezifischen Kompaktierkraft von 2 kN/cm, allerdings werden noch ähnliche Festigkeiten wie bei der Tablettierung der Granulate von 10 und 12 kN/cm erreicht. Da bei der Direkttablettierung von Pulvercellulose und MCC hoher Dichte kleinere Mengen Magnesiumstearat verwendet wurden als für MCC, lassen sich die beobachteten Unterschiede nicht über die Schmiermittelmenge erklären. Vermutlich werden unterschiedliche Schmiermittelempfindlichkeiten neben der gesamten reduzierten Festigkeit der Tabletten nach der Direkttablettierung auch zu den unterschiedlich stark ausgeprägten Reduzierungen zwischen den drei Materialien beitragen (vgl. 3.1.3.2).

Magnesiumcarbonat zeigt als einziges Material ein Tablettierverhalten, wie es nach der Literatur zu erwarten ist. Die Kompaktibilitätskurven zeigen, dass die Tablettenfestigkeit mit ansteigender Kompaktierkraft abnimmt und die Direkttablettierung zu den höchsten Festigkeiten führt (Abbildung 3.6). Selbst die Verwendung einer zehnfach höheren Schmiermittelmenge bei der Tablettierung des

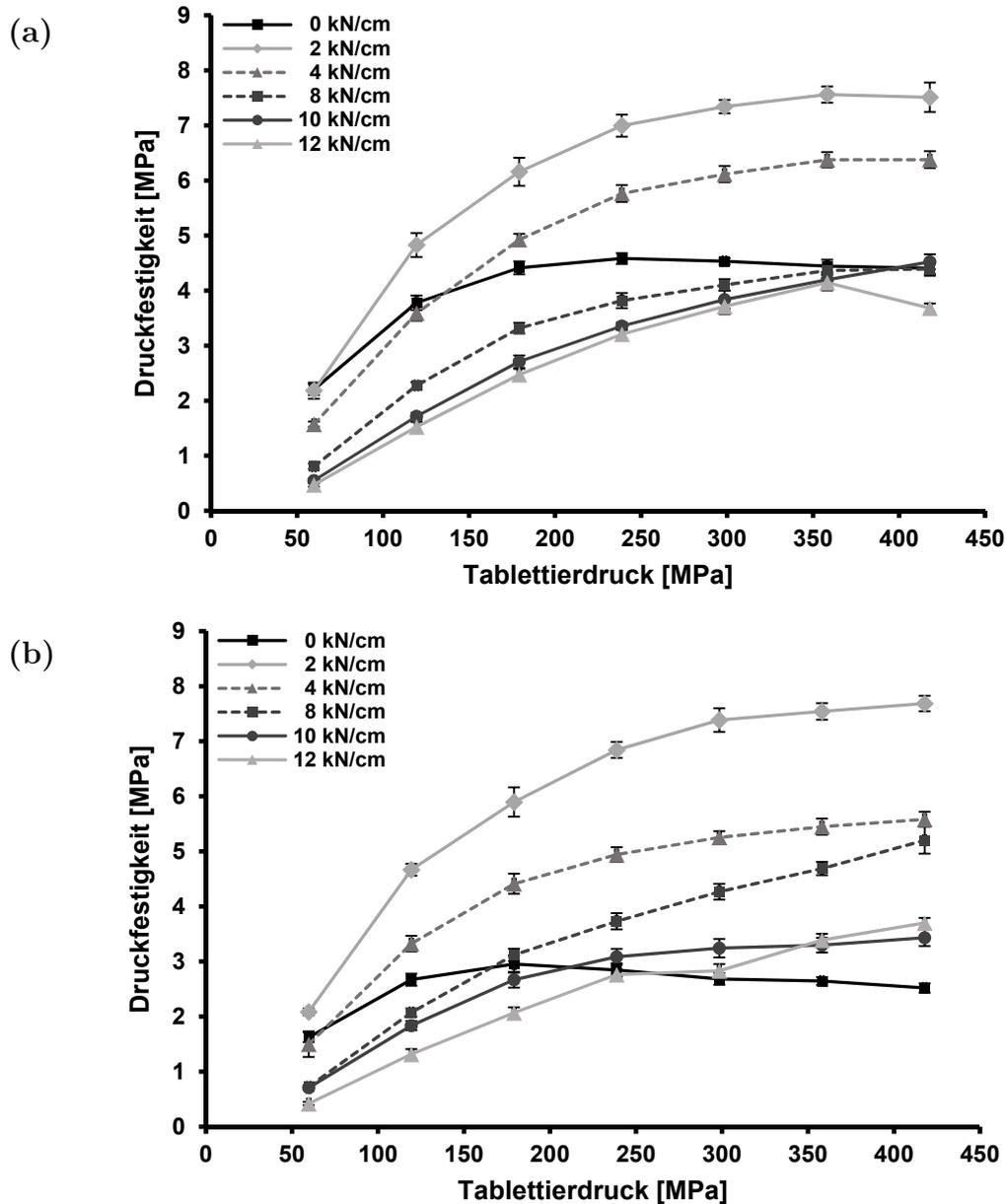


Abbildung 3.5: Kompaktibilitätskurven unterschiedlicher Trockengranulate und der Direkttablettierung von (a) MCC, (b) MCC hoher Dichte bei Verwendung der oberflächenbezogenen Schmierung ( $MW \pm s$ ;  $n=10$ ).

Ausgangsmaterials im Vergleich zu den Granulaten mindert die Festigkeit der Tabletten nicht in dem Ausmaß, dass Festigkeiten unterhalb derer der Granulatabletten erreicht werden.

Im Vergleich zu den anderen vier Materialien lässt sich für Laktose keine Abnahme der Tablettenfestigkeit mit ansteigender Kompaktierkraft finden. Die Kompaktibilitätskurven liegen eng beieinander und kreuzen sich, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Tablettenfestigkeit nicht durch die Walzenkompaktierung beeinflusst wird (Abbildung 3.7). Riepma et al. (Riepma et al., 1993) beobachteten für  $\alpha$ -Laktosemonohydrat und für walzengetrocknete  $\beta$ -Laktose,

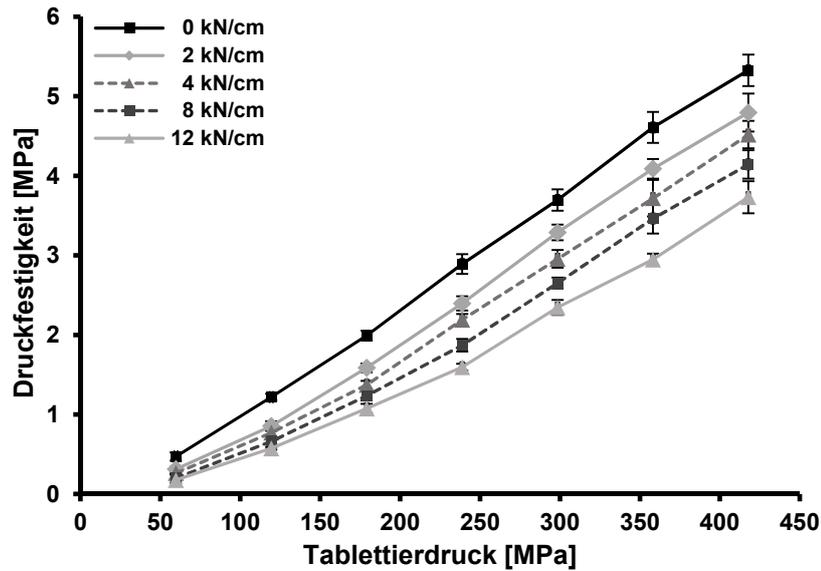


Abbildung 3.6: Kompaktibilitätskurven unterschiedlicher Trockengranulate und der Direkttablettierung von Magnesiumcarbonat bei Verwendung der oberflächenbezogenen Schmierung ( $MW \pm s$ ;  $n=10$ ).

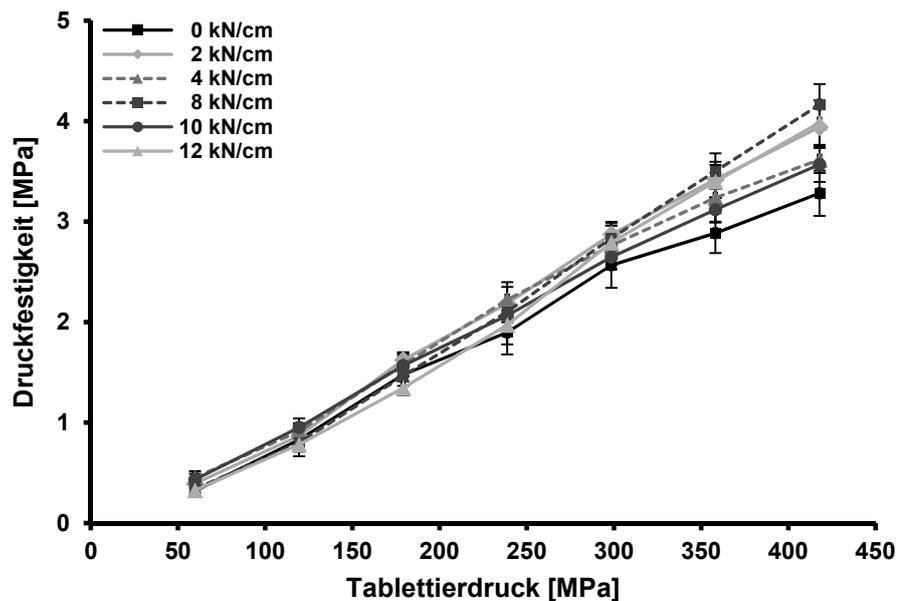


Abbildung 3.7: Kompaktibilitätskurven unterschiedlicher Trockengranulate und der Direkttablettierung von Laktose bei Verwendung der oberflächenbezogenen Schmierung ( $MW \pm s$ ;  $n=10$ ).

dass sowohl die Festigkeit als auch die Porosität der Granulattabletten vergleichbar mit denen der Rohlingtabletten (*slugs*) vor der Trockengranulierung waren. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Arbeit fanden Riepma et al. keinen Einfluss der Tablettierkraft bei der Herstellung der Rohlinge auf die endgültigen Tabletten und damit auch keine reduzierte Wiederverpressbarkeit nach Trockengranulierung für die untersuchten Laktosequalitäten. Hein et al. untersuchten ebenfalls den Einfluss der Walzenkompaktierung auf das Tablettierverhalten verschiedener Laktosequalitäten (Hein et al., 2008). Dabei bestimmten sie nach der

Tablettierung der Trockengranulate einen Rekompaktibilitätsindex. Für kristallines  $\alpha$ -Laktosemonohydrat lag dieser nahe eins und somit wurde entsprechend der hier gezeigten Ergebnisse nur ein vernachlässigbarer Einfluss der Walzenkompaktierung auf die Tablettenfestigkeit gefunden. Die innerhalb dieser Arbeit gefundene etwas geringere Festigkeit der Tabletten der Direkttablettierung im Vergleich zu denen der Granulatabletten (Abbildung 3.7) kann durch die schlechten Fließeigenschaften des Materials verursacht worden sein. Dadurch war die Matrizenfüllung problematisch, was zu den Abweichungen beigetragen haben kann.

Bei dem Vergleich der fünf Materialien zeigt sich, dass die oberflächenbezogene Schmierung zu unterschiedlichen Ergebnissen für elastisch, plastisch verformbare und spröde Materialien führt. Durch ihr plastisches Verhalten sind MCC und Pulvercellulose empfindlich für den Zusatz von Schmiermittel. Nach de Boer et al. (de Boer et al., 1978) werden bei diesen Materialien während der Tablettierung keine neuen Oberflächen erzeugt, wodurch die zuvor gebildeten Schmiermittelfilme an der Partikeloberfläche Bindungen zwischen den Partikeln behindern. Durch die Verwendung von Magnesiumstearatmengen, die auf die vorhandene Oberfläche der Partikel (Granulate und Pulver) bezogen sind, sollte die Filmbildung und damit die Möglichkeit für den Schluss von Bindungen zwischen den pulverförmigen Ausgangsmaterialien und den Granulaten vergleichbar sein. Obwohl bei den Granulaten aus MCC und Pulvercellulose die Fragmentierungstendenz wie oben erläutert gering ist, können möglicherweise Deformationen der Granulate unter dem Pressdruck zu einer Änderung der Oberfläche der Granulate führen. Johansson und Alderborn (Johansson et al., 1995; Johansson und Alderborn, 1996, 2001) konnten für MCC Pellets und Granulate zeigen, dass sich die Agglomerate während der Tablettierung, in Abhängigkeit von der intragranulären Porosität, deformieren. Überträgt man diese Beobachtung auf Trockengranulate, so kann sich die Oberflächenbelegung der Granulate mit Magnesiumstearat während des Verpressens durch Partikeldeformation verändern und damit die Wechselwirkung in der Bindungsbildung bei der Tablettierung verringern. Im Gegensatz dazu wird die Deformation der Primärpartikel bei der Direkttablettierung, aufgrund der fehlenden Agglomeratstruktur und der damit nicht vorhandenen intragranulären Porosität, gering sein und der erzeugte Magnesiumstearatfilm nicht beeinflusst werden. Diese Unterschiede im Kompressionsverhalten von Agglomeraten und Primärpartikeln sind möglicherweise für die hier gefundene geringere Druckfestigkeit der Direkttablettierung im Vergleich zur Granulatablettierung, bei Verwendung der oberflächenbezogenen Schmierung, verantwortlich.

Für die spröden Materialien Laktose und Magnesiumcarbonat führt die oberflächenbezogene Schmierung zu keinen Problemen. Jarosz und Parrott (Jarosz und Parrott, 1984) konnten für das spröde Dicalciumphosphat zeigen, dass die Tablettenfestigkeit bis zu Zusätzen von 2 % Magnesiumstearat nicht beeinflusst wurde. Durch das spröde Verhalten werden während der Tablettierung neue,

schmiermittelfreie Flächen erzeugt, so dass selbst hohe Zusätze von Magnesiumstearat zu keinen Problemen führen.

Duberg und Nyström (Duberg und Nyström, 1982) benutzten einen ähnlichen Ansatz, um eine vergleichbare Schmierung zwischen unterschiedlichen Materialien zu erhalten. Sie verwendeten jeweils eine Menge an Magnesiumstearat, die zu einem konstanten Verhältnis zwischen der Oberfläche des Schmiermittels und des zu schmierenden Materials führte. Da für alle innerhalb der hier vorliegenden Arbeit durchgeführten Versuche jeweils das gleiche Magnesiumstearat verwendet wurde (Parateck LUB, vgl. Tabelle 7.2), ergibt sich durch die Verwendung von jeweils 2,5 µg Magnesiumstearat pro cm<sup>2</sup> ebenfalls, entsprechend der von Duberg und Nyström durchgeführten Versuche, ein konstantes Verhältnis zwischen den beiden Oberflächen. Duberg und Nyström tablettierte ebenfalls Partikel unterschiedlicher Siebfractionen, wobei die Unterschiede deutlich kleiner waren als innerhalb der hier vorliegenden Arbeit zwischen der verwendeten Granulatfraktion (315-630 µm) und dem Ausgangsmaterial. Für fünf Materialien wurden von Duberg und Nyström Fraktionen zwischen 90-250 µm und 355-500 µm verpresst, wohingegen für die schmiermittelempfindliche Stärke nur die kleinere Partikelfraktion verwendet wurde. Durch die geringeren Unterschiede in der Partikelgröße variierten die verwendeten Magnesiumstearatmengen bei Duberg und Nyström lediglich zwischen 0,05 und 0,27 % und es traten für die meisten Materialien keine Probleme auf. Die Tablettierung von Stärke mit 0,23 % Magnesiumstearat war allerdings problematisch und es konnten keine kohärenten Komprimata erzeugt werden. Dies deutet darauf hin, dass vergleichbar mit den durchgeführten Direkttablettierungen in dieser Arbeit, auch bei Duberg und Nyström eine Übersmierung des Materials vorgelegen hat. Somit stehen die aktuellen Ergebnisse auch nicht in Widerspruch zu den von Duberg und Nyström gefundenen Ergebnissen. Durch die Untersuchung der oberflächenbezogenen Schmierung in einem ausgeweiteten Rahmen werden vielmehr die Defizite dieser Methode verdeutlicht, die sich bereits bei Duberg und Nyström andeuteten. Die Verwendung der äußeren spezifischen Oberfläche ist damit nicht als generelle Methode für die Erzeugung einer vergleichbaren Schmierung geeignet. Auch wenn grundsätzlich davon ausgegangen werden kann, dass für feinere Materialien wie Pulver für eine ausreichende Schmierung eine größere Oberfläche durch das Schmiermittel belegt werden muss, funktioniert die Korrelation mit der äußeren spezifischen Oberfläche nicht für alle Materialien. Insbesondere bei schmiermittelempfindlichen Materialien ist mit Problemen zu rechnen.

### 3.1.3.2 Vergleich zwischen interner und externer Schmierung

Eine externe Schmierung (vgl. 7.2.1.3) und anschließende Tablettierung war für alle fünf untersuchten Materialien möglich. Es kam zu keinen Anklebungen an der Matrize und den Stempeln, was einen Prozess ohne Reinigungsunterbrechungen ermöglichte.

Bei der internen Schmierung mit pauschalen Zusätzen an Magnesiumstearat können die Materialien, wie zuvor gezeigt (vgl. 3.1.3.1), in zwei Gruppen eingeteilt werden.

Für die sprödebrüchigen Materialien Magnesiumcarbonat und Laktose treten während der Tablettierung mit kleineren Mengen Magnesiumstearat Probleme auf. Für Laktose ist eine Tablettierung mit 0,1 und 0,2 % Magnesiumstearat nicht möglich, da die Tabletten sowohl an der Matrizenwand als auch an den Stempeln kleben. Für Magnesiumcarbonat ist eine Tablettierung des pulverförmigen Materials bei Verwendung von 0,2 % Magnesiumstearat durchführbar, bei Erniedrigung auf 0,1 % treten aber auch hier Probleme auf. Wie in Abbildung 3.8 zu sehen ist, weisen die Tabletten durch das Kleben an der Matrizenwand und den Stempelflächen keine glatten Oberflächen auf und der Tablettierprozess musste zwischendurch unterbrochen werden, um die Pressflächen der Stempel und die Matrize zu reinigen.



Abbildung 3.8: Magnesiumcarbonattabletten, die mit 0,1 % Magnesiumstearatzusatz tablettiert wurden.

Durch die Probleme bei der internen Schmierung dient bei Laktose nur die oberflächenbezogene Schmierung (0,76 % Magnesiumstearat) als Vergleich zur externen Schmierung. Die externe Schmierung führt dabei zu einem geringen Anstieg der Tablettenfestigkeiten verglichen mit der oberflächenbezogenen Schmierung (Abbildung 3.9 a). Aufgrund des sprödebrüchigen Verhaltens von Laktose wird dafür nicht die Verhinderung der Bindungsausbildung durch das Schmiermittel bei Verwendung der internen Schmierung verantwortlich sein. Unter 3.1.3.1 wurde bereits erläutert, dass die ungranulierte Laktose schlechte Fließeigenschaften aufwies und die Matrizenfüllung problematisch war. Wie in 7.2.1.4 beschrieben, erfolgte die Matrizenfüllung während der externen Schmierung nur semiautomatisch, so dass hierin ein Grund für die erhöhten Festigkeiten liegen könnte. Darüber hinaus flacht die Kurve der internen Schmierung bei höheren Tablettierdrücken stärker ab, wohingegen bei Verwendung der externen Schmierung ein gleichmäßiger Anstieg der Druckfestigkeiten über die verwendeten Tablettierdrücke erhalten wird. Dadurch unterscheidet sich die Druckfestigkeit beider Schmiermethoden bei höheren Tablettierdrücken stärker als bei geringeren und verstärkt die Unterschiede.

Für Magnesiumcarbonat fallen die Unterschiede der Tablettenfestigkeiten zwischen den unterschiedlichen Schmiermethoden und Schmiermittelmengen noch geringer aus, auch wenn bei der internen Schmierung die Magnesiumstearatmengen um das zehnfache variierten (Abbildung 3.9 b). Die Entstehung schmiermittelfreier Oberflächen durch Fragmentierung führt nach de Boer et al. (de Boer et al., 1978) zu

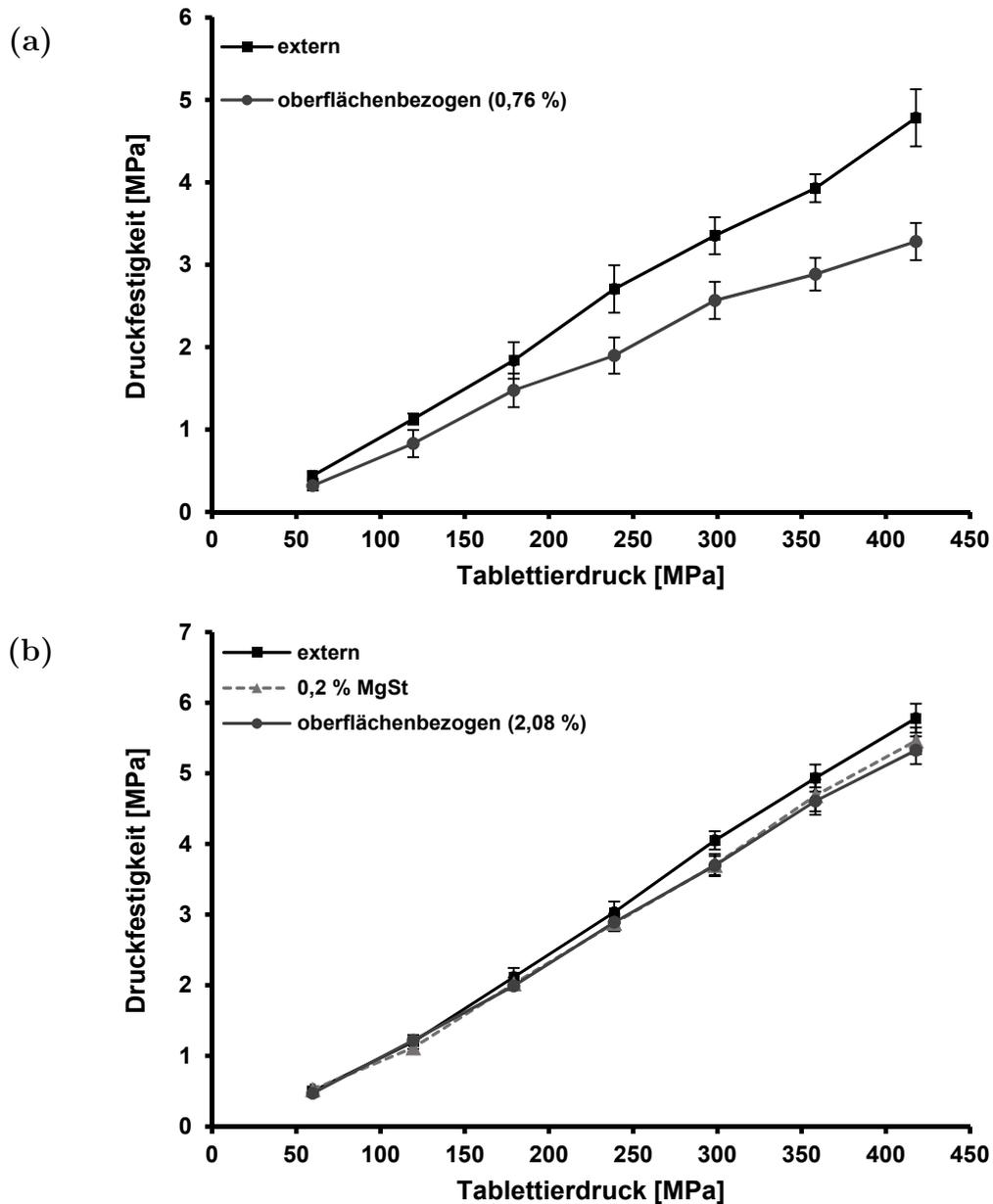


Abbildung 3.9: Kompaktibilitätskurven der Direkttablettierungen mit unterschiedlichen Mengen an MgSt für (a) Laktose und (b) Magnesiumcarbonat (MW $\pm$ s, n=10).

einer geringen Schmiermittelempfindlichkeit. Insbesondere für Magnesiumcarbonat resultiert somit die Erhöhung der Schmiermittelmenge in annähernd unveränderten Tablettenfestigkeiten. Bei Verwendung der internen Schmierung mit 0,2 % Magnesiumstearat anstatt der externen Schmierung sinkt die Tablettenfestigkeit hier lediglich um 5 % (Abbildung 3.11).

Für die sprödebrüchigen Materialien ergeben sich somit vor allem dann Probleme, wenn zu geringe Schmiermittelmengen zugesetzt werden, wohingegen größere Magnesiumstearatmengen die Tablettenfestigkeit nur geringfügig beeinflussen.

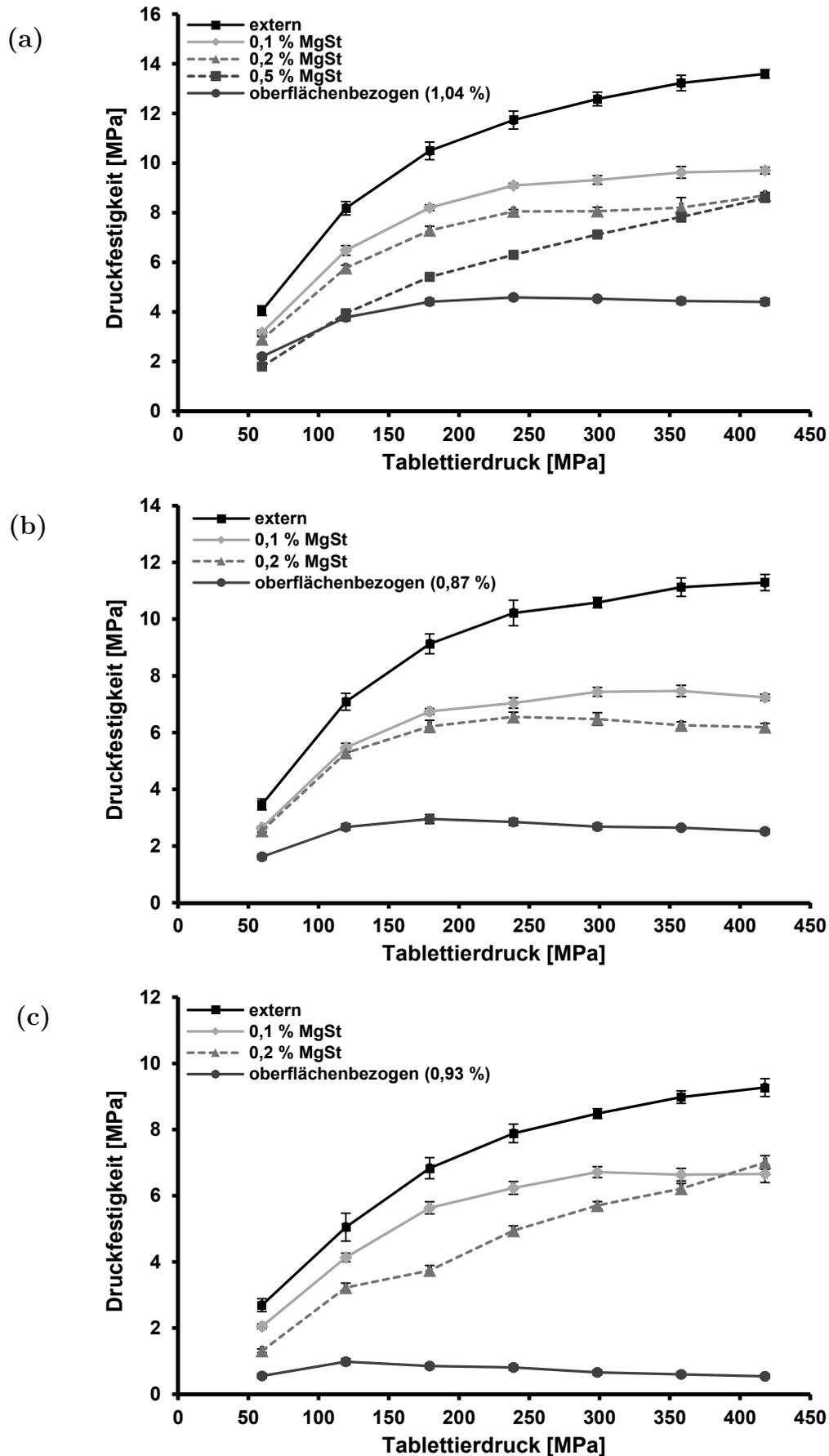


Abbildung 3.10: Kompaktibilitätskurven der Direkttablettierungen mit unterschiedlichen Mengen an MgSt für (a) MCC, (b) MCC hoher Dichte und (c) Pulvercellulose (MW±s, n=10).

Die plastisch verformbaren Materialien MCC und Pulvercellulose bilden, wie im vorherigen Abschnitt gezeigt (vgl. 3.1.3.1), die zweite Gruppe. Eine Tablettierung mit Magnesiumstearatmengen bis zu 0,1 % ist hier ohne Probleme möglich.

Die Kompaktibilitätskurven der drei Materialien zeigen ähnliche Verläufe (Abbildung 3.10). Mit ansteigenden Mengen an Magnesiumstearat nimmt die Tablettenfestigkeit ab. Die Tablettierung unter Verwendung der externen Schmierung führt zu den höchsten Tablettenfestigkeiten, wohingegen bei Verwendung der oberflächenbezogenen Schmierung jeweils die geringsten Festigkeiten erzeugt werden. Bei dem Vergleich zwischen der internen Schmierung mit der höchsten Magnesiumstearatmenge (oberflächenbezogene Schmierung) und der externen Schmierung zeigt Pulvercellulose den größten Anstieg in der Tablettenfestigkeit. Für die Verwendung der oberflächenbezogenen Schmierung werden mit Werten unter 1 MPa unzureichende Tablettenfestigkeiten generiert (McCormick, 2005; Pitt und Heasley, 2013; Pitt et al., 2013), wobei bei Schmierung der Matrize und der Stempeloberfläche bis zu 9 MPa erhalten werden.

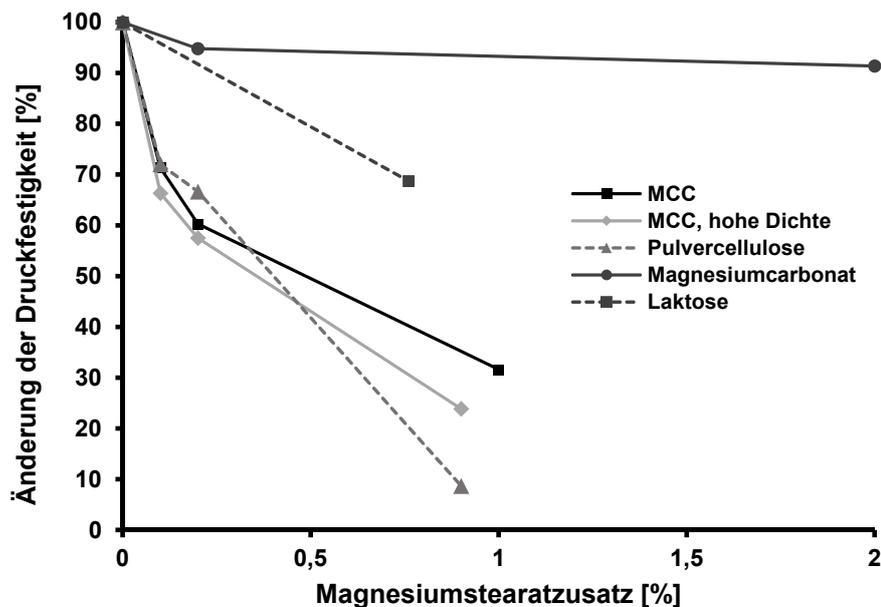


Abbildung 3.11: Prozentuale Abnahme der maximalen Druckfestigkeit bei Verwendung unterschiedlicher Mengen an MgSt bei der Direkttablettierung. 100 % entsprechen der Druckfestigkeit bei Verwendung der externen Schmierung.

Abbildung 3.11 zeigt die Abnahme der Tablettenfestigkeit für die fünf Materialien in Abhängigkeit von der verwendeten Schmiermittelmenge. Dabei ist jeweils der prozentuale Verlust der Festigkeit gegenüber der Verwendung der externen Schmierung aufgetragen, da in diesem Fall kein Schmiermittel innerhalb der Tablette vorhanden ist. Die bereits zuvor getroffene Beobachtung, dass sich die Materialien aufgrund ihres Verformungsverhaltens unter Druck in zwei Gruppen einteilen lassen, wird hier noch einmal deutlich. Wie bereits erläutert fällt die Reduktion der Tablettenfestigkeit bei den sprödebrüchigen Materialien deutlich geringer aus und die

vergleichsweise starke Abnahme bei Laktose ist durch Tablettierungsprobleme bedingt. Vergleicht man die Festigkeiten zwischen der Tablettierung mit externer Schmierung und interner Schmierung mit 0,1 und 0,2 % Magnesiumstearat, so zeigen Pulvercellulose und beide MCC Typen ähnliche Abnahmen in den Tablettenfestigkeiten (etwa 30 bzw. 40 %). MCC hoher Dichte zeigt dabei einen etwas höheren Abfall im Vergleich zu Pulvercellulose und MCC. Die unter 3.1.3.1 beobachteten Unterschiede zwischen den beiden MCC Typen beim Vergleich der Granulat- und Direkttablettierung lassen sich somit durch die höhere Schmiermittelempfindlichkeit von MCC hoher Dichte erklären. Für plastisch verformbare Materialien führen zu hohe Mengen an Schmiermittel, wie hier deutlich zu erkennen ist, zu Problemen.

Neben den Auswirkungen auf die Festigkeit beeinflusst der Zusatz von Schmiermittel auch den Zerfall von Tabletten (Strickland et al., 1956; Bolhuis et al., 1975). Wie in Abbildung 3.12 zu sehen ist, führt vor allem die Verwendung der externen Schmierung zu langen Zerfallszeiten, die bei MCC oberhalb der Arzneibuchanforderungen von 15 Minuten für nicht überzogene Tabletten liegen (Pharmacopoea Europaea 8.2, 2014).

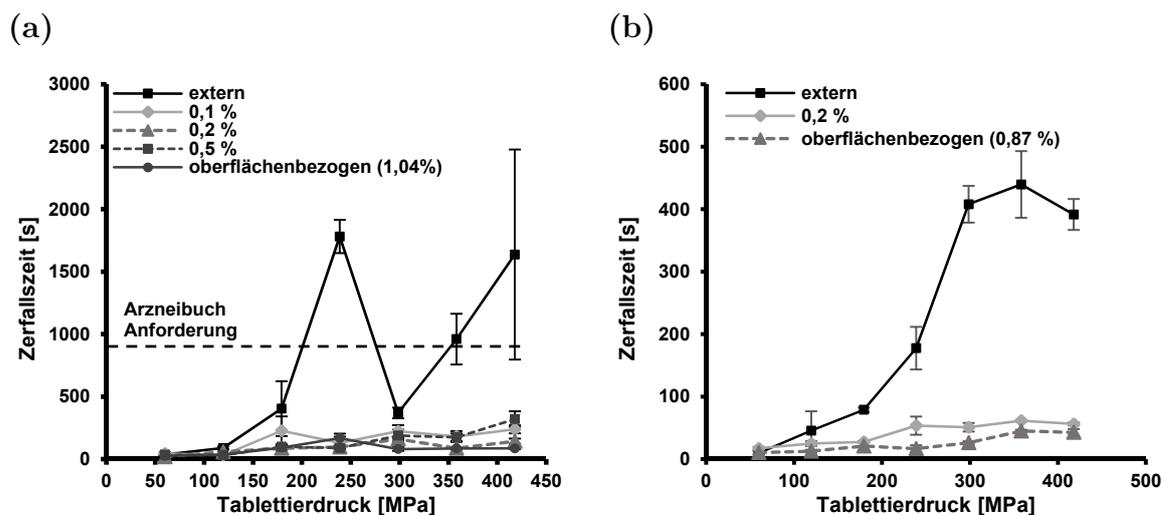


Abbildung 3.12: Zerfall von direkttablettierte Tabletten unter Verwendung unterschiedlicher MgSt Mengen, (a) MCC (b) MCC hohe Dichte (MW $\pm$ s; n=3).

Durch die manuelle Schmierung der Stempel und der Matrize wird ein einheitlicherer Film von Magnesiumstearat an der Tablettenoberfläche gebildet und diese hydrophober. Dadurch ist das Eindringen von Wasser erschwert und die Zerfallszeit erhöht sich. Bei der Verwendung der internen Schmierung muss das Schmiermittel zunächst während des Pressvorganges an die Tablettenoberfläche treten, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Oberfläche der Tabletten nur teilweise und zu einem deutlich geringeren Anteil mit Magnesiumstearat überzogen ist. Dadurch ist der Eintritt von Wasser zwar erschwert, aber durch die lückenhafte hydrophobe Barriere kann dieser noch im dem Maße erfolgen, dass ein Zerfall unter 15 Minuten

erreicht wird. Neben der deutlich längeren Zerfallszeit weisen die Tabletten der externen Schmierung auch eine größere Streuung auf. Da die manuelle Schmierung der Stempeloberflächen und der Matrizen nicht vor jeder Umdrehung der Maschine ausgeführt wurde (vgl. 7.2.1.3), wird die Dicke des hydrophoben Magnesiumstearatfilms variieren. Tabletten der ersten Umdrehung nach Schmierung werden einen dickeren und lückenloseren Schmiermittelfilm aufweisen als solche der letzten Umdrehung vor erneuter Schmierung. Das Wasser muss daher vor dem Eindringen in das Tabletteninnere jeweils eine unterschiedlich stark ausgeprägte hydrophobe Barriere überwinden, was sich in Streuungen bei den Zerfallszeiten äußert. Im Gegensatz dazu lässt sich für die Verwendung unterschiedlicher Konzentrationen an Schmiermittel bei interner Schmierung kein Anstieg der Zerfallszeit mit steigender Magnesiumstearatmenge beobachten. Strickland et al. (Strickland et al., 1956) zeigten, dass sich die Zerfallszeit von Tabletten mit zunehmender Menge an Schmiermittel verlängerte, wobei für die hier erhobenen Daten beider MCC Typen keine klare Tendenz erkennbar ist.

### 3.1.4 Zusammenfassung

Die oberflächenbezogene Schmierung führt für plastisch verformbare Materialien zu Problemen bei der Direkttablettierung. Durch den Zusatz von deutlich höheren Mengen an Magnesiumstearat im Vergleich zu den Granulaten kommt es zu einer Übersmierung des pulverförmigen Materials. Dadurch ergeben sich bei der Direkttablettierung geringere Tablettenfestigkeiten als bei Tablettierung der Granulate. Im Vergleich dazu ist die Direkttablettierung für diese Materialien auch mit geringen Mengen Schmiermittel, vergleichbar zu der Granulattablettierung, möglich und es werden vergleichbare oder größere Tablettenfestigkeiten als bei der Granulattablettierung erzeugt. Bei sprödebrüchigen Materialien ist die oberflächenbezogene Schmierung unproblematisch, auch bei Verwendung von einer zehnfach höheren Menge an Magnesiumstearat für die Tablettierung des Ausgangsmaterials im Vergleich zu den Granulaten bei Magnesiumcarbonat. Im Gegensatz dazu sind geringere Schmiermittelmengen, vergleichbar zu der Granulattablettierung, unzureichend und eine Tablettierung ist nicht durchführbar. Damit ist die universelle Verwendung der äußeren spezifischen Oberfläche für die Gewährleistung einer vergleichbaren Schmierung zwischen unterschiedlichen Materialien nicht möglich. Die Ergebnisse bei Verwendung gleicher Mengen Magnesiumstearat für Granulate und Pulver deuten darauf hin, dass die Schmierungsbedingungen nicht vergleichbar sind. Selbst wenn die Tablettierung der Ausgangsmaterialien und der Granulate mit gleichen Mengen an Magnesiumstearat möglich ist, sollten die Ergebnisse kritisch betrachtet werden. Andernfalls wird der Einfluss des Schmiermittels auf die Tabletteneigenschaften unterschätzt oder ganz unterschlagen.

Für die Generierung einer vergleichbaren Schmierung bietet die externe Schmierung einen vielversprechenden Ansatz. Hierbei kommt es weder zu einer zu geringen Schmierung der sprödebrüchigen Materialien, noch werden schmiermittelempfindliche Materialien überschmiert. Dadurch wird insbesondere eine Untersuchung von Tablettenfestigkeiten, unabhängig von Schmiermitteleffekten, möglich.

Die Ergebnisse der Zerfallsuntersuchungen zeigen allerdings, dass bei der Verwendung der externen Schmierung der Zerfall durch die Erzeugung eines hydrophoben Films auf der Tablettenoberfläche entscheidend beeinflusst wird. Die Verwendung der internen Schmierung, selbst bei großen Mengen an Magnesiumstearat, beeinträchtigt den Zerfall der Tabletten in einem geringeren Ausmaß.

Die Auswahl der am besten geeigneten Schmiermethode sollte damit hinsichtlich der Intention der Untersuchung und der gewünschten Ergebnisse erfolgen.

## 3.2 Untersuchung der reduzierten Wiederverpressbarkeit von Trockengranulaten

### 3.2.1 Einleitung

Wie in den vorherigen Untersuchungen gezeigt wurde, hat die Schmierung einen starken Einfluss auf die Tabletteneigenschaften. Für die elastisch, plastisch verformbare MCC und Pulvercellulose nimmt die Tablettenfestigkeit mit ansteigender Menge an Magnesiumstearat ab. Werden Materialien mit unterschiedlicher Beschaffenheit, z.B. unterschiedlicher Partikelgröße, mit gleichen Mengen an Schmiermittel geschmiert, so müssen die Ergebnisse der Untersuchungen kritisch im Hinblick auf Schmiereffekte betrachtet werden. Dies gilt insbesondere für Untersuchungen der reduzierten Wiederverpressbarkeit von Trockengranulaten. Durch die unterschiedlichen Partikelgrößen des Ausgangsmaterials und der Granulate können neben den in der Literatur diskutierten Ursachen wie *work-hardening* (Malkowska und Khan, 1983) und Partikelgrößenvergrößerung (Sun und Himmelspach, 2006) auch Schmiermitteleffekte, bei der Verwendung von pauschalen Magnesiumstearatmengen, zu der Abnahme der Kompaktibilität der Granulate im Vergleich zu den Ausgangsmaterialien beitragen. Daher wurden die in der Literatur postulierten Ursachen für die Abnahme der Tablettenfestigkeit nach Trockengranulierung hinsichtlich der verwendeten Schmierung kritisch untersucht. Die Tablettierungen wurden mit interner und externer Schmierung durchgeführt, um den Einfluss der Schmierung auf die Abnahme der Kompaktibilität der Trockengranulate festzustellen. Für die Untersuchung des Einflusses der Partikelgröße wurden Granulatfraktionen unterschiedlicher Größe verpresst und die entstandenen Tabletten charakterisiert.

### 3.2.2 Einfluss der Schmierung: interne vs. externe Schmierung

Bei der Untersuchung des Einflusses der Schmierung wurden für die interne Schmierung die Tablettierungsdaten der Fraktion 315-630  $\mu\text{m}$  verwendet. Die Fraktion 315-630  $\mu\text{m}$  wurde mit einer auf die Oberfläche bezogenen Menge an Magnesiumstearat tablettiert (vgl. 3.1). Dabei wurden für die Granulate der unterschiedlichen Kompaktierkräfte ca. 0,2 % Magnesiumstearat verwendet (vgl. Tabelle 3.4). Da die Direkttablettierung mit der oberflächenbezogenen Schmierung zu keinen auswertbaren Ergebnissen für die Beurteilung der reduzierten Kompaktibilität nach Trockengranulierung führt (vgl. 3.1), wurden für die interne Schmierung Direkttablettierungen mit 0,2 % Magnesiumstearat als Vergleich für die Granulattablettierungen verwendet. Lediglich für Laktose, bei der eine Direkttablettierung mit diesem vergleichsweise geringen Anteil nicht durchführbar

war, dient die oberflächenbezogene Schmierung mit dem Zusatz von 0,76 % Magnesiumstearat als Vergleich.

Für Trockengranulate der Fraktion 315-630  $\mu\text{m}$  von MCC kann ein direkter Vergleich zwischen interner und externer Schmierung durchgeführt werden. Entsprechend der von Malkowska und Khan beobachteten Abnahme der Festigkeit nach Trockengranulierung (Malkowska und Khan, 1983) zeigen Granulattabletten, sowohl bei Verwendung der internen als auch externen Schmierung, eine geringere Festigkeit als solche der Direkttablettierung (Abbildung 3.13 c, d). Die Festigkeit der Granulattabletten nimmt mit ansteigender Kompaktierkraft während der Walzenkompaktierung ab, so dass Tabletten aus Granulaten, die mit 2 kN/cm hergestellt wurden, eine höhere Festigkeit zeigen, als solche aus Granulaten, die mit 12 kN/cm kompaktiert wurden. Bei interner Schmierung werden allerdings insgesamt deutlich geringere Tablettenfestigkeiten erreicht als bei externer Schmierung. Wie bereits in Kapitel 3.1 gezeigt wurde, verringert der Zusatz von 0,2 % Magnesiumstearat die Festigkeit der direkttablettierten Tabletten um mehr als ein Drittel. Durch die Verwendung der externen Schmierung werden für Granulate maximale Tablettenfestigkeiten zwischen 11,3 und 9 MPa erreicht, wohingegen die interne Schmierung nur zu Festigkeiten zwischen 7,5 und 4,4 MPa führt.

Neben den Maximalfestigkeiten unterscheiden sich auch die Differenzen zwischen den Festigkeiten der Tabletten der unterschiedlichen Granulate bei der Verwendung beider Schmiermethoden. Für die externe Schmierung weisen die Granulattabletten der verschiedenen Kompaktierkräfte kleinere Unterschiede auf als für die interne Schmierung. Bei der internen Schmierung zeigen Tabletten aus Granulaten der spezifischen Kompaktierkraft von 2 kN/cm noch Festigkeiten, die nur etwas geringer als die der direkttablettierten Tabletten sind. Für Granulattabletten von 10 und 12 kN/cm fällt die Tablettenfestigkeit allerdings stark ab. Um die Abnahme der Tablettenfestigkeit mit ansteigender Kompaktierkraft detaillierter zu untersuchen, wurden die Verhältnisse zwischen der AUC der Granulattablettierung und der AUC der Direkttablettierung berechnet (vgl. 7.2.2.12). Durch die Abnahme der Festigkeiten der Granulattabletten mit ansteigender Kompaktierkraft fallen die AUC Verhältnisse über die Kompaktierkraft ab. Wie in Abbildung 3.14 zu sehen ist, nimmt das Verhältnis der Flächen stärker ab, wenn bei der Tablettierung intern geschmiert wurde. Die stärkere Abnahme der Kompaktibilität bei der Verwendung der internen Schmierung kann durch die Schmiermittelempfindlichkeit der MCC begründet werden. In Kapitel 3.1 wurde gezeigt, dass für plastisch verformbare Materialien die Tablettenfestigkeit mit ansteigendem Magnesiumstearatzusatz stark abnimmt, da es durch den Schmiermittelfilm zu Interferenzen in der Partikelbindung kommt (Strickland et al., 1956; Shotton und Lewis, 1964). Bei Verwendung von ähnlichen Magnesiumstearatmengen bei der internen Schmierung des pulverförmigen Ausgangsmaterials und der größeren Granulartypen ist davon auszugehen, dass die

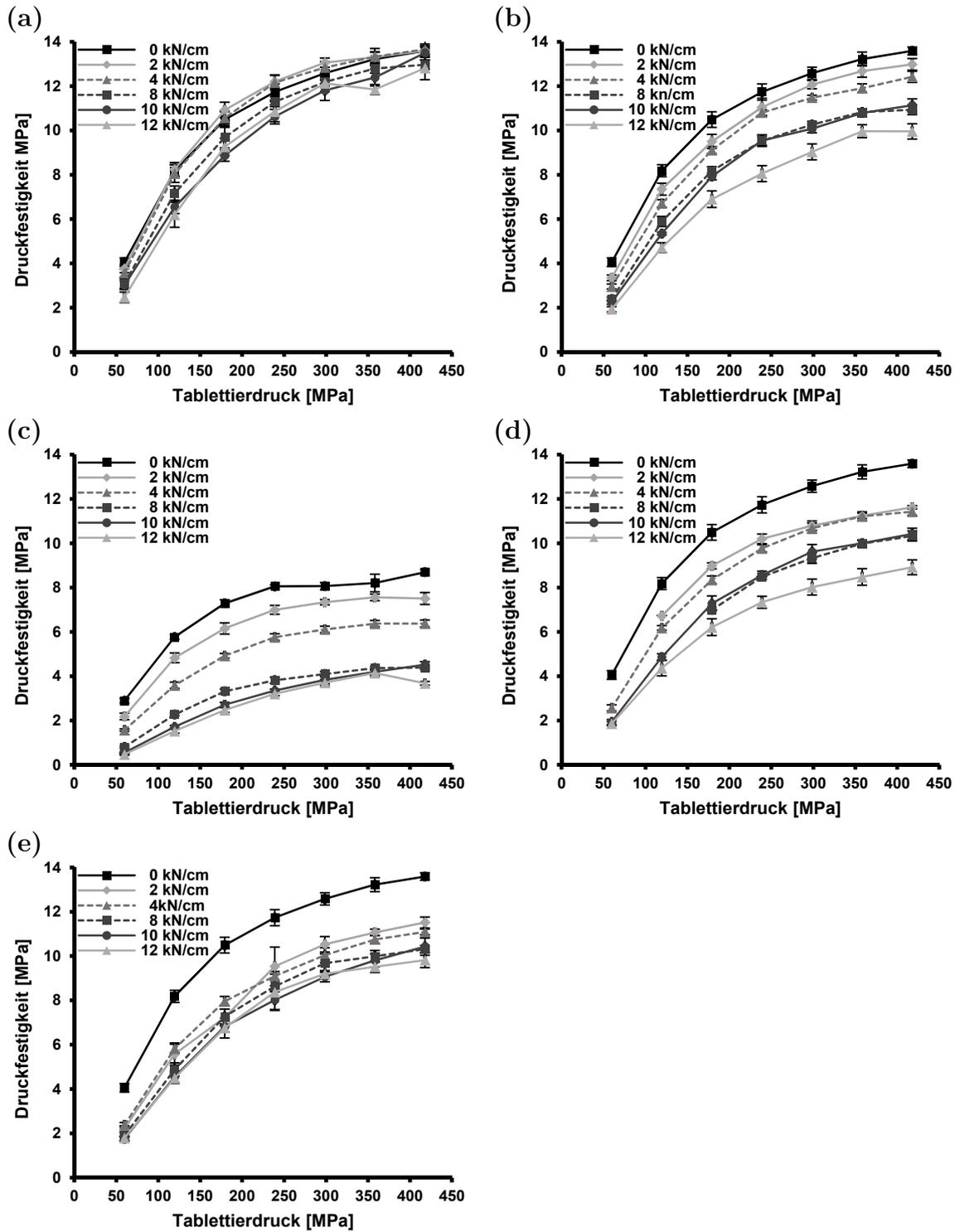


Abbildung 3.13: Kompaktibilitätskurven der Tablettierungen unterschiedlicher Granulatfraktionen von MCC, (a)  $< 125 \mu\text{m}</math>, (b)  $125-315 \mu\text{m}</math>, (c)  $315-630 \mu\text{m}</math> (intern geschmiert), (d)  $315-630 \mu\text{m}</math>, (e)  $630-800 \mu\text{m}</math> (MW $\pm$ s, n=10).$$$$$

Filmbildung und somit die Störung der Ausbildung von Bindungen unter den Partikeln bei den Granulaten stärker ausgeprägt ist. Dadurch werden bei der derartig durchgeführten Schmierung die groben Granulatpartikel im Vergleich zu dem feinen Ausgangsmaterial überschmiert sein.

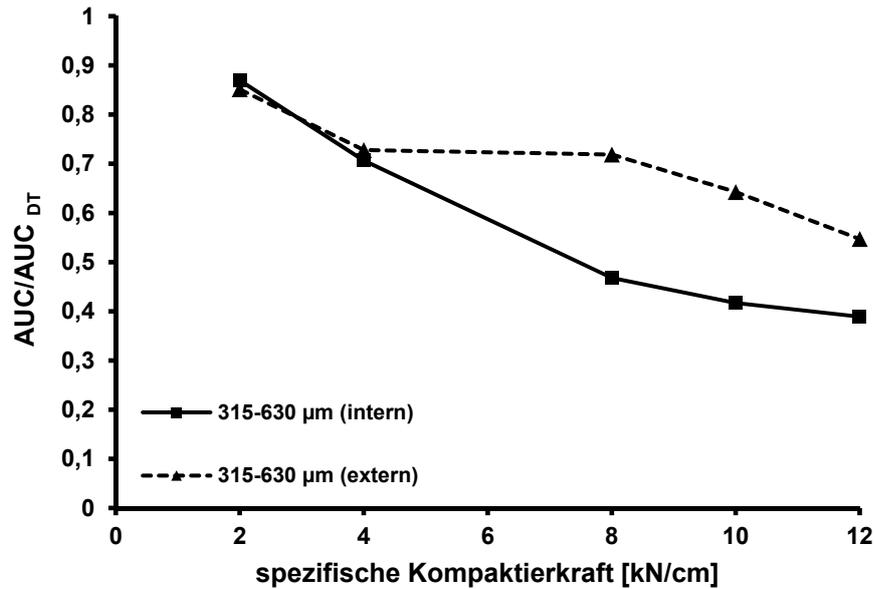


Abbildung 3.14: AUC Verhältnisse zwischen Granulatablettierung und Direkttablettierung mit interner und externer Schmierung.

Für die Granulate wurden zwar oberflächenbezogene Magnesiumstearatmengen verwendet, so dass Granulaten höherer Kompaktierkräfte etwas geringere Schmiermittelmengen untergemischt wurden (Tabelle 3.4), allerdings zeigen die Ergebnisse aus Kapitel 3.1.3.1, dass es auch bei Verwendung einer oberflächenbezogenen Schmierung zu einer Übersmierung kommen kann. Für die Direkttablettierung war dabei bereits eine Übersmierung deutlich erkennbar.

Bei Verwendung der internen Schmierung tragen zwei Effekte zu der Abnahme der Tablettenfestigkeit mit zunehmender Kompaktierkraft bei. Auf der einen Seite führt die Übersmierung der Granulatpartikel zu einer Abnahme der Tablettenfestigkeit, auf der anderen Seite kommt es durch die Trockengranulierung zu einem Verlust in der Festigkeit. Die beobachtete Abnahme der Kompaktibilität bei interner Schmierung stellt somit die Summe beider Effekte dar und fällt damit auch in einem höheren Maß aus, als sie sich für die externe Schmierung beobachten lässt. Bei der externen Schmierung entfällt die Schmiermittelempfindlichkeit des Materials, da kein Magnesiumstearat innerhalb der Tablette vorhanden ist und mit der Bindungsbildung interferiert. Daher wird lediglich der Verlust der Festigkeit aufgrund der Walzenkompaktierung erfasst und die Kompaktibilität nimmt in einem geringeren Maße als bei der internen Schmierung ab.

He et al. (He et al., 2007) untersuchten den Einfluss der Schmierung von MCC während des Walzenkompaktierprozesses. Dabei stellten sie einen Einfluss von Magnesiumstearat auf die Granulatabletten fest, wenn es vor der Walzenkompaktierung zugegeben wurde und somit intragranulär enthalten war. Im Gegensatz zu ungeschmiertem Material konnte die Abnahme der Tablettenfestigkeit im Falle des intragranulär enthaltenen Schmiermittels nicht vollständig durch

Verfestigungseffekte durch die Trockengranulierung erklärt werden und wurde auf die Überschmierung des Materials zurückgeführt.

Für die anderen Materialien ist ein direkter Vergleich zwischen interner und externer Schmierung nicht möglich, da die beiden Methoden jeweils für unterschiedliche Granulatfraktionen angewendet wurden (vgl. 7.2.1.3). Der Vergleich zwischen den Fraktionen 125-315  $\mu\text{m}$  und 630-800  $\mu\text{m}$ , die mit externer Schmierung tablettiert wurden, und der Fraktion 315-630  $\mu\text{m}$ , welche mit interner Schmierung verpresst wurde, zeigt für die beiden anderen schmiermittelempfindlichen Materialien MCC hoher Dichte und Pulvercellulose ebenfalls einen Einfluss der verwendeten Schmiermethode auf die Abnahme der Tablettenfestigkeit nach Trockengranulierung. Für beide Stoffe nehmen die Verhältnisse der AUCs deutlich stärker über die ansteigende Kompaktierkraft ab, wenn bei der Tablettierung intern geschmiert wurde (vgl. 3.2.3, Abbildung 3.17 b, c). Für die beiden mit externer Schmierung tablettierten Granulatfraktionen zeigt sich sowohl für Pulvercellulose als auch für MCC hoher Dichte ein geringerer Abfall in der Kompaktibilität. Die Verwendung der internen Schmierung führt bei MCC hoher Dichte zu einer Abnahme des AUC Verhältnisses von 0,65, wohingegen unter Verwendung der externen Schmierung das Verhältnis nur um 0,15 abnimmt. Für Pulvercellulose ist dieser Effekt sogar noch stärker ausgeprägt. Mit interner Schmierung wird das AUC Verhältnis um 0,85 reduziert, die externe Schmierung resultiert jedoch nur in einer Abnahme von 0,1.

Im Gegensatz dazu können für Magnesiumcarbonat und Laktose bei der Verwendung interner und externer Schmierung vergleichbare Tablettenfestigkeiten erzeugt werden. Für Magnesiumcarbonat zeigt sich ein vergleichbarer Verlust der Tablettenfestigkeit für beide Schmiermethoden und das AUC Verhältnis nimmt um 0,2 ab (Abbildung 3.19 a). In Kapitel 3.1 wurde die Unempfindlichkeit von Magnesiumcarbonat und Laktose gegenüber Magnesiumstearat bereits diskutiert. Durch die auftretenden Brüche während der Tablettierung werden nach de Boer et al. (de Boer et al., 1978) neue Bindungspositionen erzeugt, die frei von Schmiermittel sind, und die Tablettenfestigkeit wird durch die Wahl der Schmiermethode nicht beeinflusst. Neben der Schmiermethode scheint auch die Walzenkompaktierung keinen Einfluss auf die Tablettenfestigkeit von Laktose zu zeigen. Auch bei der Verwendung der externen Schmierung kreuzen sich die Kompaktibilitätskurven der verschiedenen Trockengranulate und der Direkttablettierung (Abbildung 3.18) und die AUC Verhältnisse der verschiedenen Kompaktierkräfte sind vergleichbar (Abbildung 3.19 b). Dadurch ergeben sich für beide Schmiermethoden annähernd Geraden, die parallel zur Abszisse verlaufen. Insgesamt zeigt sich damit, dass sich für Laktose keine Abhängigkeit der Tablettenfestigkeit vom Walzenkompaktierschritt finden lässt, wie es Riepma et al. (Riepma et al., 1993) bereits für Trockengranulate, die durch *slugging* hergestellt wurden, zeigen konnten. Auch Hein et al. fanden für kristallines  $\alpha$ -Laktosemonohydrat einen hohen Rekompaktibilitätsindex, was die

Unempfindlichkeit des Materials gegenüber der Abnahme der Festigkeit nach Walzenkompaktierung bestätigt (Hein et al., 2008).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass die Schmierung einen starken Einfluss auf die Tablettierungsergebnisse von Trockengranulaten plastisch verformbarer Materialien ausübt. Nicht nur der intragranuläre Einsatz von Schmiermittel beeinflusst maßgeblich die Abnahme der Festigkeit von Trockengranulattabletten (He et al., 2007), sondern auch die Verwendung von extragranulärem Magnesiumstearat führt zu einer Überschätzung der reduzierten Wiederverpressbarkeit nach Trockengranulierung, da die Schmiermittelempfindlichkeit der Materialien miterfasst wird.

### **3.2.3 Einfluss der Partikelgröße**

Die Ergebnisse des vorherigen Abschnittes zeigen deutlich, dass die Schmierung das Ausmaß der Abnahme der Tablettenfestigkeit nach Trockengranulierung maßgeblich beeinflussen kann. Die Verwendung der internen Schmierung verstärkt für plastisch verformbare Materialien dieses Phänomen. Um den Einfluss der Partikelgröße unabhängig von Schmiermitteleffekten zu untersuchen, wurde für die Tablettierung der Granulatfraktionen 125-315  $\mu\text{m}$  und 630-800  $\mu\text{m}$  die externe Schmierung verwendet (vgl. 7.2.1.3). Für MCC kann für die Untersuchung des Einflusses der Partikelgröße auf die reduzierte Wiederverpressbarkeit auf zwei weitere Fraktionen (315-630  $\mu\text{m}$ ; < 125  $\mu\text{m}$ ) zurückgegriffen werden. Da die Ergebnisse der vorherigen Untersuchungen zeigen, dass sprödebrüchige Materialien nicht durch die Schmierung beeinflusst werden, können für Magnesiumcarbonat und Laktose ebenfalls die mit interner Schmierung erhobenen Daten der Fraktion 315-630  $\mu\text{m}$  für die Untersuchung von Effekten der Partikelgröße verwendet werden.

Die Tablettenfestigkeit nimmt mit ansteigender Kompaktierkraft für Granulate der unterschiedlichen Fraktionen für beide MCC Typen, Pulvercellulose und Magnesiumcarbonat ab (Abbildungen 3.13, 3.15, 3.16, 3.18). Auch für die kleinste Fraktion mit Partikeln zwischen 125 und 315  $\mu\text{m}$  und auch für den Feinanteil (< 125  $\mu\text{m}$ ) von MCC verringert sich die Festigkeit der Granulattabletten über einen Anstieg in der spezifischen Kompaktierkraft. Lediglich für Laktose kann kein Einfluss der spezifischen Kompaktierkraft auf die Tablettenfestigkeit festgestellt werden (vgl. 3.1; 3.2.2.).

Entsprechend Kapitel 3.1 können die Materialien aufgrund ihres Verhaltens in zwei verschiedene Gruppen unterteilt werden. Für beide MCC Typen und Pulvercellulose lässt sich ein Effekt der verwendeten Partikelgröße auf die Tablettenfestigkeit feststellen, wohingegen für Magnesiumcarbonat und Laktose die Festigkeit der Tabletten unabhängig von der verpressten Granulatfraktion ist.

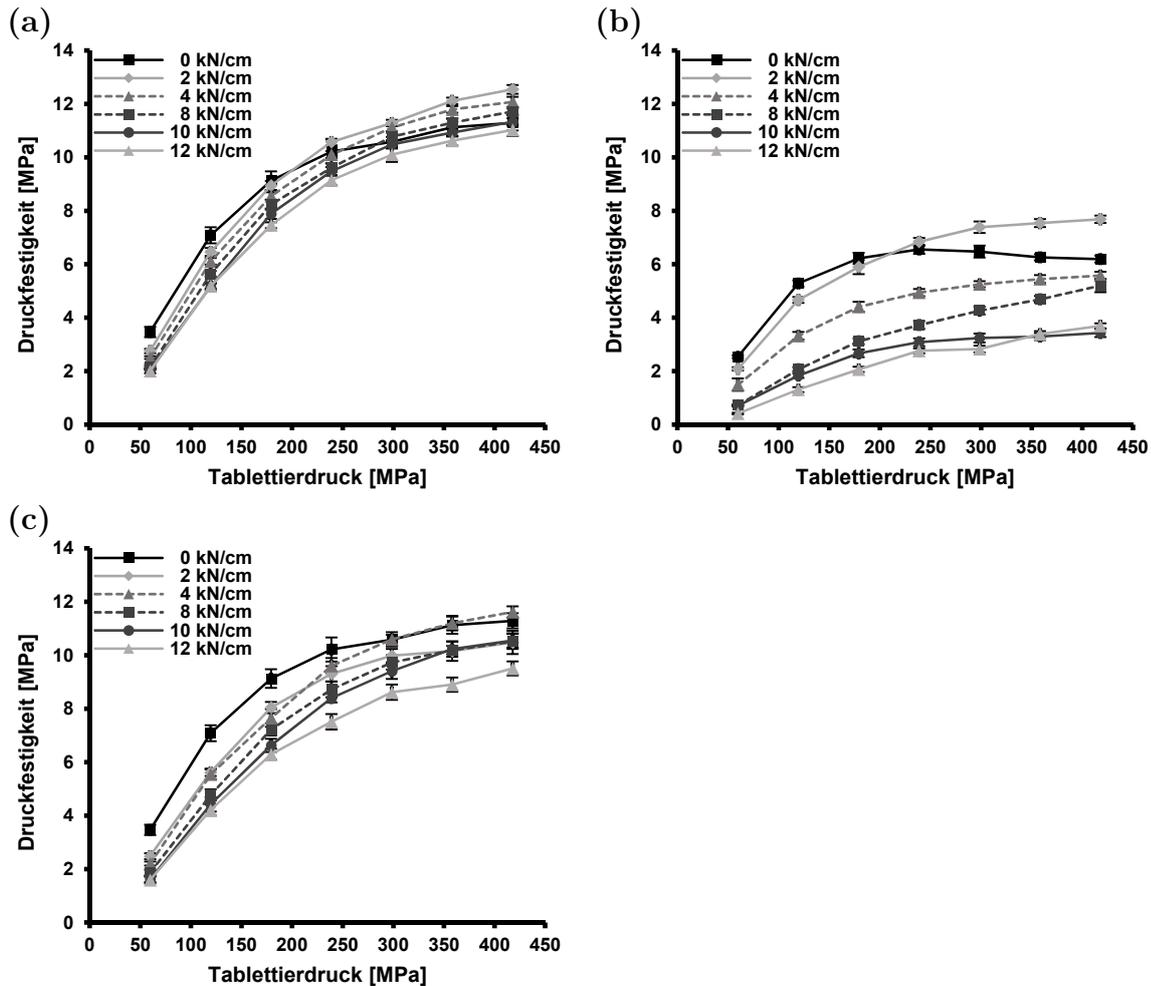


Abbildung 3.15: Kompaktibilitätskurven der Tablettierungen unterschiedlicher Granulatfraktionen von MCC hoher Dichte, (a) 125-315  $\mu\text{m}$ , (b) 315-630  $\mu\text{m}$  (intern geschmiert), (c) 630-800  $\mu\text{m}$  (MW $\pm$ s, n=10).

Die Abbildungen 3.13, 3.15 und 3.16 zeigen, dass die Verwendung kleinerer Granulate zu höheren Tablettenfestigkeiten führt. Die Tablettierung der Granulatfraktion 630-800  $\mu\text{m}$  ergibt so für diese drei Materialien bei Verwendung der externen Schmierung die geringsten Tablettenfestigkeiten. Bei Pulvercellulose und MCC hoher Dichte werden für Granulate der Fraktion 125-315  $\mu\text{m}$  die höchsten Tablettenfestigkeiten erreicht, bei MCC für die Partikel  $< 125 \mu\text{m}$ . Die Verwendung noch kleinerer Partikel als denen, die in der kleinsten Fraktion (125-315  $\mu\text{m}$ ) vorhanden sind, führt zu Tablettenfestigkeiten im Bereich der des Ausgangsmaterials. In der Literatur wurde zuvor bereits beobachtet, dass sich, auch unabhängig von der Trockengranulierung, durch das Verpressen kleinerer Partikel höhere Tablettenfestigkeiten erreichen lassen. McKenna und McCafferty (McKenna und McCafferty, 1982) stellten fest, dass für sprühgetrocknete Laktose und Stärke kleinere Partikel zu festeren Presskörpern führten, wohingegen die Druckfestigkeit von MCC Tabletten durch die Partikelgröße nicht beeinflusst wurde.

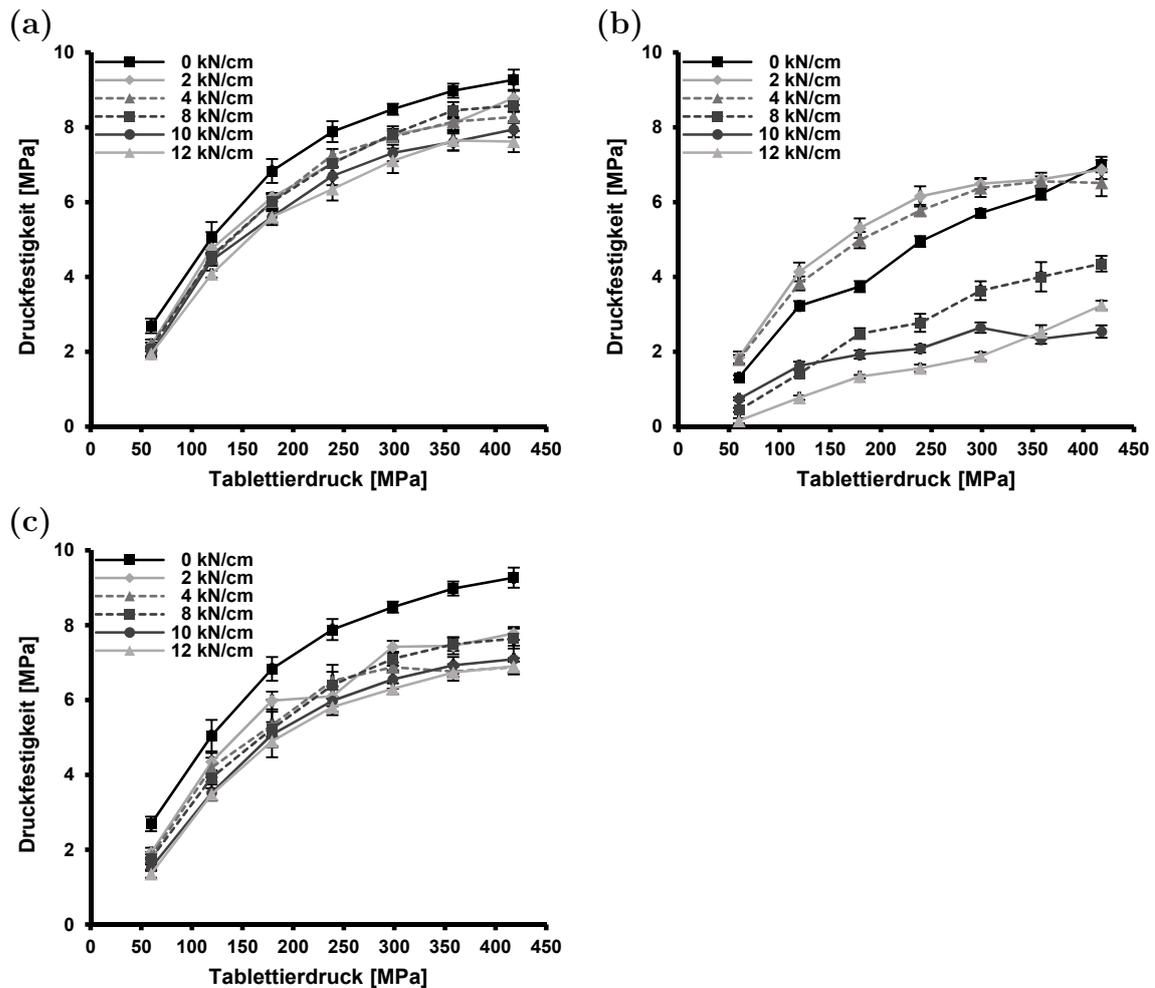


Abbildung 3.16: Kompaktibilitätskurven der Tablettierungen unterschiedlicher Granulatfraktionen von Pulvercellulose, (a) 125-315  $\mu\text{m}$ , (b) 315-630  $\mu\text{m}$  (intern geschmiert), (c) 630-800  $\mu\text{m}$  ( $\text{MW} \pm \text{s}$ ,  $n=10$ ).

Khan und Pilpel verwendeten für die Untersuchung der Partikelgröße denselben MCC Typ (Avicel PH 101) und beobachteten im Gegensatz zu McKenna und McCafferty eine Abnahme der Druckfestigkeit mit ansteigender Partikelgröße (Khan und Pilpel, 1986). Dabei war die Auswirkung bei Änderung des effektiven Partikeldurchmessers, welcher nicht genauer definiert ist, von 9 zu 23  $\mu\text{m}$  ausgeprägter als von 23 zu 33  $\mu\text{m}$ .

Bemerkenswert ist, dass für MCC hohe Dichte bei Tablettierung der kleinsten Granulatfraktion (125-315  $\mu\text{m}$ ) Festigkeiten erreicht werden, welche die der direkttablettierten Tabletten übersteigen (Abbildung 3.15 a). Für die spezifischen Kompaktierkräfte von 2, 4 und 8 kN/cm ist die maximal generierte Festigkeit der Granulattabletten höher als die für Tabletten des pulverförmigen Ausgangsmaterials. Für Tablettierdrücke  $\leq 179$  MPa werden durch die Direkttablettierung allerdings höhere Festigkeiten als für die Tablettierung der Granulate erreicht. Dieses Phänomen zeigt sich auch bei der Tablettierung der Granulate der nächstgrößeren Fraktion zwischen 315 und 630  $\mu\text{m}$  (Abbildung 3.15 b). Hier werden durch die Tablettierung der Granulate der Kompaktierkraft von 2 kN/cm auch höhere Tablettenfestigkeiten als bei der entsprechenden Direkttablettierung erreicht. Die Tatsache, dass hier nur

für die 2 kN/cm Granulate höhere Tablettenfestigkeiten im Vergleich zu den Direkttablettierten gefunden werden, kann durch zwei Effekte erklärt werden. Zum einen führt die Verwendung der oberflächenbezogenen, internen Schmierung zu einer Überschmierung der größeren Granulate (vgl. Kapitel 3.1), so dass in diesem Fall die Festigkeit von Granulatabletten höherer Kompaktierkräfte verringert ist. Zum anderen werden, wie die Ergebnisse zeigen, für größere Granulate insgesamt kleinere Festigkeiten erreicht und die Differenz zwischen den Festigkeiten der Tabletten des Ausgangsmaterials und denen aus Granulaten vergrößert sich. Dadurch werden nur bei solchen Granulatabletten, die zu vergleichsweise hohen Tablettenfestigkeiten führen, die Festigkeiten der Direkttablettierung übertroffen. Durch die größere Partikelgröße lassen sich für die Fraktion 630 bis 800  $\mu\text{m}$  die zu erwartenden Ergebnisse finden. Hier führt die Tablettierung des Ausgangsmaterials zu den höchsten Festigkeiten und mit ansteigender Kompaktierkraft nimmt die Tablettenfestigkeit ab (Abbildung 3.15 c). Für Tablettierdrücke  $\geq 300$  MPa zeigen Tabletten der 4 kN/cm Granulate der Fraktion 315-630  $\mu\text{m}$  allerdings eine geringfügig größere Festigkeit im Vergleich zu Tabletten der Direkttablettierung. Dies ist durch die unterschiedlichen Kurvenverläufe begründet. Die Kompaktibilitätskurven zeigen in der Regel einen exponentiellen Verlauf und erreichen bei höheren Tablettierdrücken ein Plateau. Für die Verpressung der 4 kN/cm Granulate steigt die Tablettenfestigkeit allerdings auch noch bei hohen Tablettierdrücken weiter an.

Inghelbrecht und Remon (Inghelbrecht und Remon, 1998b) untersuchten ebenfalls das Tablettierverhalten von MCC hoher Dichte. Dabei fanden sie, entsprechend den Ergebnissen dieser Studie, eine abnehmende Tablettenfestigkeit mit ansteigender Kompaktierkraft während der Walzenkompaktierung. Allerdings wurde hier keine Direkttablettierung durchgeführt, so dass nicht untersucht werden kann, ob dort auch, in Übereinstimmung mit den hier dargestellten Ergebnissen, geringere spezifische Kompaktierkräfte zu einer erhöhten Kompaktibilität im Vergleich zum Ausgangsmaterial führen. Betrachtet man nicht nur die erreichten Maximalfestigkeiten der Tabletten, sondern den gesamten Verlauf der Druckfestigkeit der Tabletten über die angewendeten Drücke, so ist die Zunahme der Kompaktibilität nicht übermäßig ausgeprägt. Der Verlauf der Flächenverhältnisse zeigt (Abbildung 3.17 b), dass die Zunahme der Kompaktibilität insgesamt maximal 2 bzw. 5 % beträgt.

Die Flächenverhältnisse der verschiedenen Granulatfraktionen in Abbildung 3.17 verdeutlichen die Ergebnisse der Partikelgrößenvergrößerung. Für beide MCC Typen und Pulvercellulose zeigen die verschiedenen Partikelgrößenfraktionen Unterschiede in den Flächenverhältnissen. Die Fraktionen der kleinsten Partikelgrößen führen über den gesamten Bereich der verwendeten Kompaktierkräfte zu größeren Verhältnissen zwischen der AUC der Granulatverpressung und der AUC der Direkttablettierung.

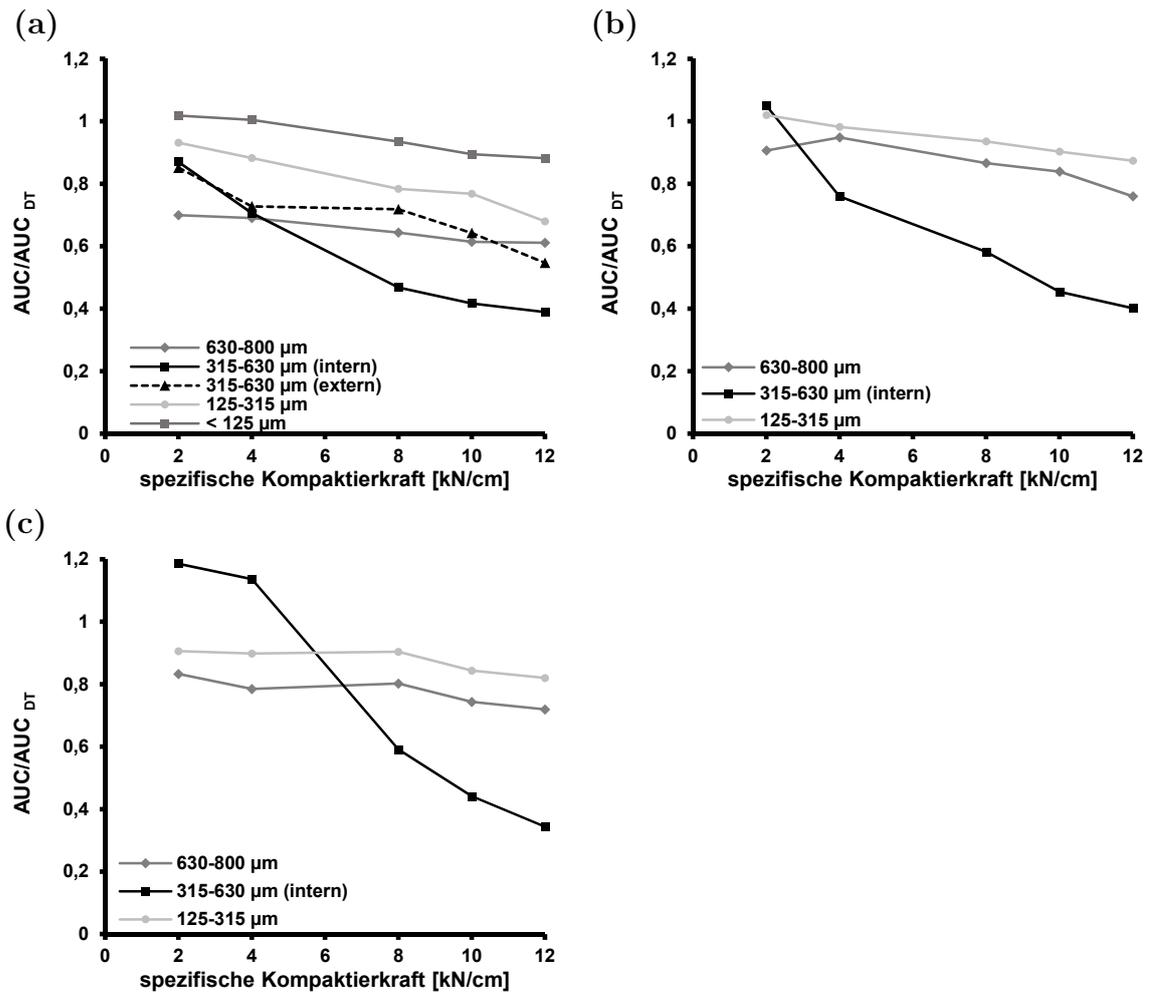


Abbildung 3.17: Verhältnisse der Flächen unter den Kompaktibilitätskurven, (a) MCC, (b) MCC hoher Dichte, (c) Pulvercellulose.

Die Tablettierung der Granulate zwischen 125 und 315  $\mu\text{m}$  führt zu Verhältnissen zwischen 0,93 und 0,68 für MCC und für die Partikel < 125  $\mu\text{m}$  ergeben sich sogar Verhältnisse zwischen 1,02 und 0,88. Bei Zunahme der Partikelgröße nehmen die AUC Verhältnisse der mittleren Granulatfraktion bis auf Werte zwischen 0,85 und 0,55 und der größten Granulate sogar auf Werte zwischen 0,7 und 0,61 ab. Bei der höchsten verwendeten Kompaktierkraft von 12 kN/cm zeigen die groben Granulate allerdings eine höhere Kompaktibilität als die der mittleren Partikelfraktion (0,55 zu 0,61).

Bei MCC hoher Dichte werden für die Granulate der Fraktion 125 bis 315  $\mu\text{m}$  AUC Verhältnisse zwischen 1,02 und 0,87 erreicht, wohingegen für Granulate zwischen 630 und 800  $\mu\text{m}$  nur Flächenverhältnisse von 0,91 und 0,76 erhalten werden (Abbildung 3.17 b). Pulvercellulose zeigt ein ähnliches Verhalten und so liegen die Verhältnisse für die kleinste Granulatfraktion zwischen 0,91 und 0,82, wohingegen für die groben Granulate die Kompaktibilität abnimmt und nur AUC Verhältnisse zwischen 0,83 und 0,72 erreicht werden (Abbildung 3.17 c).

Vergleicht man die drei Materialien untereinander, so zeigt sich, dass die Unterschiede in der Kompaktibilität zwischen den verschiedenen großen Granulaten unterschiedlich

stark ausgeprägt sind. Die Differenz zwischen den AUC Verhältnissen der Granulate 125-315  $\mu\text{m}$  und denen der größten Fraktion (630-800  $\mu\text{m}$ ) sind für MCC deutlich stärker ausgeprägt als für MCC hoher Dichte und Pulvercellulose. Bei MCC lässt sich zwischen der größten und kleinsten Granulatfraktion eine Differenz von ungefähr 0,2 finden, wohingegen der Unterschied zwischen den AUC Verhältnissen für MCC hoher Dichte und für Pulvercellulose nur halb so groß ist.

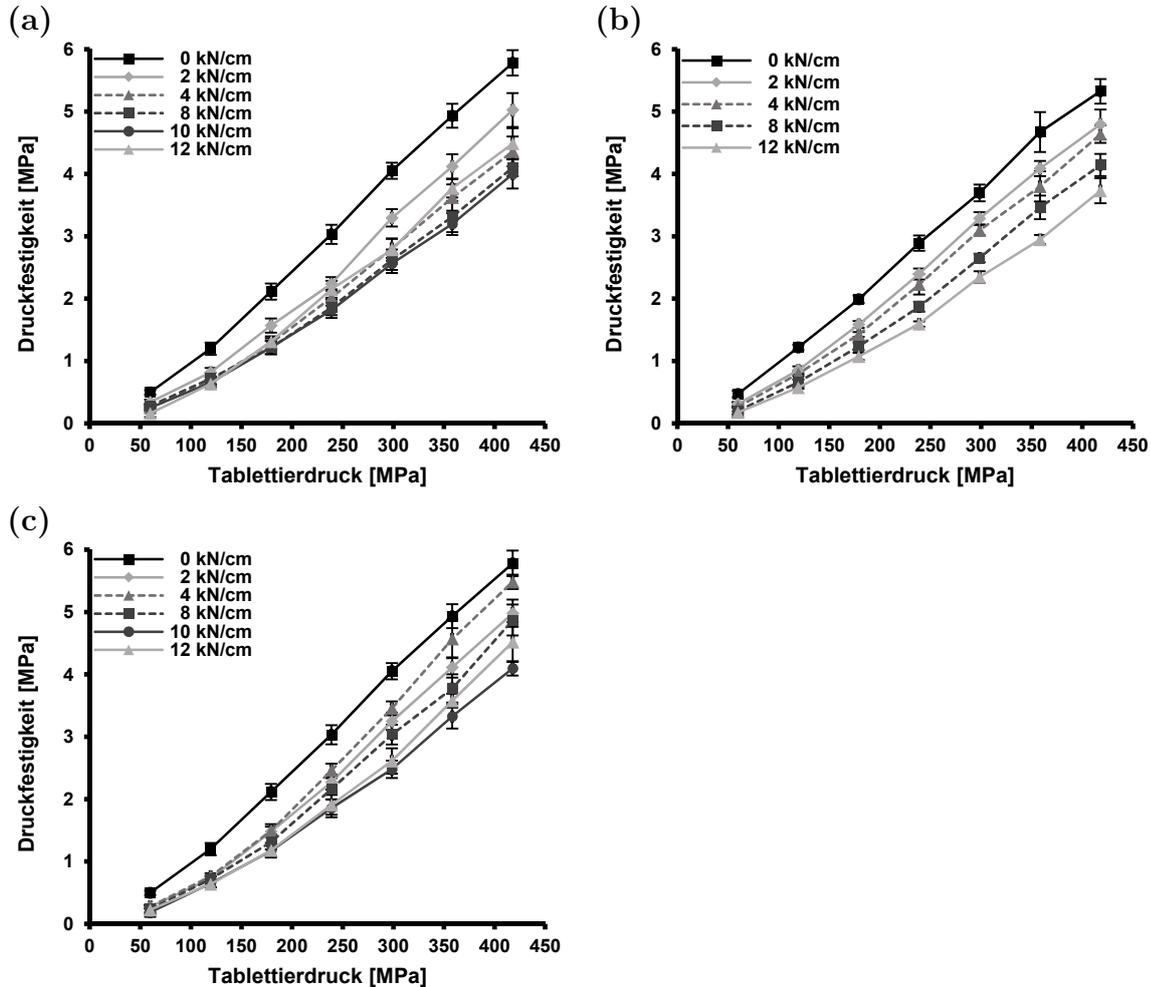


Abbildung 3.18: Kompaktibilitätskurven der Tablettierungen unterschiedlicher Granulatfraktionen von Magnesiumcarbonat, (a) 125-315  $\mu\text{m}$ , (b) 315-630  $\mu\text{m}$  (intern geschmied), (c) 630-800  $\mu\text{m}$  (MW $\pm$ s, n=10).

Für Magnesiumcarbonat resultiert die Verwendung verschieden großer Granulate nicht in unterschiedlichen Tablettenfestigkeiten. Die Abbildung 3.18 zeigt, dass alle drei Fraktionen ähnliche Tablettenfestigkeiten generieren. Deutlich wird dies auch bei Betrachtung der AUC Verhältnisse, da sich hier die Kurven der unterschiedlichen Fraktionen kreuzen (Abbildung 3.19 a). Dies entspricht den Ergebnissen von Wu und Sun (Wu und Sun, 2007), die den Einfluss der Partikelgröße auf das Tablettierverhalten sprödebrüchiger Materialien untersuchten. Dabei fanden sie heraus, dass die Kompaktibilität von Laktose, Dicalciumphosphat und Mannitol kaum von der Größe der Trockengranulate beeinflusst wurde. Diese Beobachtung

wurde durch die ausgeprägte Fragmentierungstendenz der sprödebrüchigen Partikel erklärt, wodurch es zum Bruch der größeren Partikel bei der Tablettierung kommt und die Ausgangspartikelgröße vernachlässigbar ist. Insgesamt wurde hier allerdings nur ein geringer Kompaktierdruck (3,9 MPa) bei Herstellung der Schülpen verwendet.

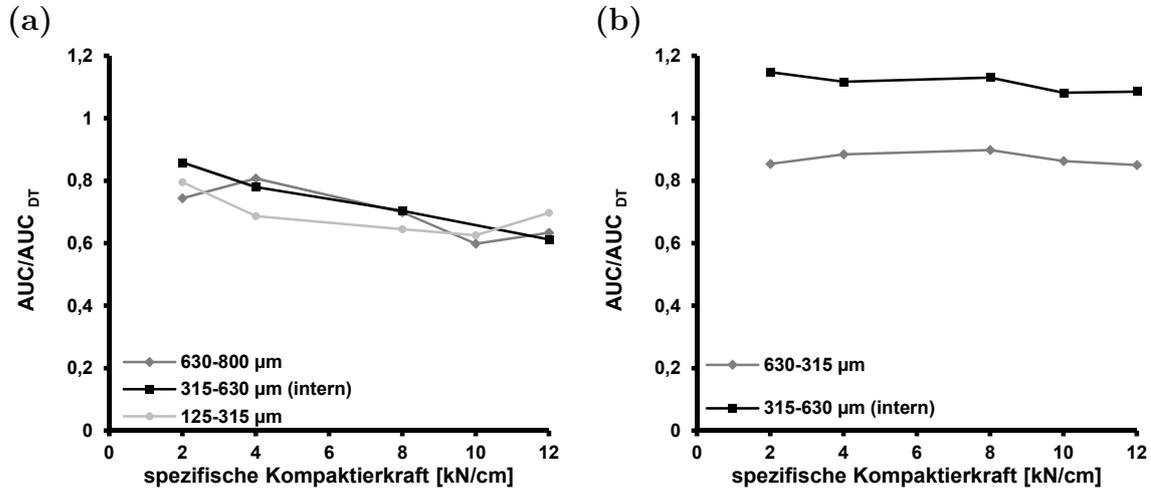


Abbildung 3.19: Verhältnisse der Flächen unter den Kompaktibilitätskurven, (a) Magnesiumcarbonat, (b) Laktose.

Wie bereits in Kapitel 3.1 und im Abschnitt 3.2.2 diskutiert wurde, zeigt Laktose bei beiden Granulatgrößen keine Auswirkungen der angewendeten Kompaktierkraft auf die Tablettenfestigkeit (Abbildung 3.20). Daher wurden, im Gegensatz zu den anderen vier untersuchten Materialien, die Granulate der Fraktion 125-315  $\mu m$  nicht tablettiert.

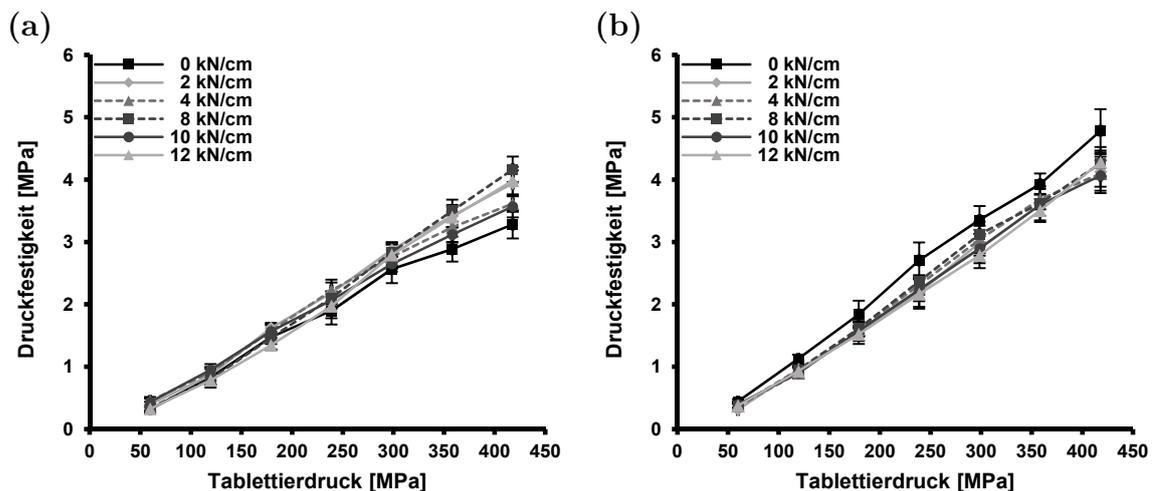


Abbildung 3.20: Kompaktibilitätskurven der Tablettierungen der unterschiedlichen Granulatfraktionen von Laktose, (a) 315-630  $\mu m$  (intern geschmiert), (b) 630-800  $\mu m$ , (MW $\pm$ s, n=10).

Abbildung 3.19 b zeigt, dass sich für beide Granulatgrößen für die AUC Verhältnisse annähernd Parallelen zur x-Achse ergeben. Allerdings weisen beide Verläufe keinen y-Achsenabschnitt von eins auf. Bei der Tablettierung mit interner Schmierung führt die Direkttablettierung im Vergleich zu der Tablettierung der Granulate zu einer

kleineren Fläche unter der Kompaktibilitätskurve, so dass sich für die Granulate zwischen 315 und 630  $\mu\text{m}$  AUC Verhältnisse von ungefähr 1,1 ergeben. Bei der größeren Granulatfraktion wurde mit externer Schmierung gearbeitet, so dass für die Berechnung der AUC Verhältnisse andere Direkttablettierungsdaten verwendet wurden. Bei Verwendung der externen Schmierung zeigt die Direkttablettierung eine etwas höhere Kompaktibilität als die Granulatablettierung, so dass sich AUC Verhältnisse von ca. 0,8 ergeben. Die Unterschiede zwischen den beiden Granulatfraktionen sind daher eine Folge der Differenzen der als Vergleich dienenden Direkttablettierungen und damit nicht durch die unterschiedlichen Partikelgrößen begründet. Die Unterschiede zwischen den Direkttablettierungen lassen sich vermutlich auf Tablettierungsprobleme zurückführen (vgl. 3.1), die durch die schlechten Fließeigenschaften des Materials bedingt sind. Durch das Fragmentierungsverhalten von Laktose sind hier ähnlich kleine Partikelgrößeneffekte wie für Magnesiumcarbonat zu erwarten. Wu und Sun konnten dies bereits für Trockengranulate aus Laktose beobachten (Wu und Sun, 2007). Auch für ungranulierte Laktose konnte der geringe Effekt der Partikelgröße auf die Tablettenfestigkeit bereits durch Alpar et al. (Alpar et al., 1970) gezeigt werden.

Sun und Himmelpach (Sun und Himmelpach, 2006) postulierten, dass die Zunahme der Partikelgrößen die primäre Ursache für die reduzierte Kompaktibilität von Trockengranulaten ist und die wiederholte Kompaktierung des Materials keinen Einfluss auf die Tablettenfestigkeit zeigt, wenn gleiche Partikelgrößen verpresst werden. Bei den Untersuchungen wurde allerdings intern, mit gleichen Mengen an Magnesiumstearat für das MCC Pulver und die unterschiedlich großen Granulate, geschmiert. Auf Grundlage der Ergebnisse aus dem vorherigen Kapitel kann davon ausgegangen werden, dass bei dieser Vorgehensweise die verglichenen Materialien unterschiedlich stark durch Magnesiumstearat in der Ausbildung von Partikelbindungen behindert werden. Die größeren Granulate der schmiermittlempfindlichen MCC werden so deutlich stärker durch Magnesiumstearat behindert als das feine Ausgangsmaterial. In Abschnitt 3.2.2 wurde gezeigt, dass die Verwendung interner Schmierung die Abnahme der Tablettenfestigkeit nach der Trockengranulierung maßgeblich verstärkt. Dadurch äußert sich die, durch den pauschalen Zusatz von Magnesiumstearat erzeugte, unterschiedliche Schmierung alleine schon in einer Abnahme der Festigkeit von Tabletten größerer Ausgangspartikel, unabhängig von anderen Effekten. In den Untersuchungen von Sun und Himmelpach wurden daher die Auswirkungen der Partikelgrößenvergrößerung überschätzt, da der Einfluss des Schmiermittels nicht beachtet wurde. Die in der Studie beobachteten großen Unterschiede in den Festigkeiten der Tabletten ( $> 60\%$ ) lassen sich entsprechend der Ergebnisse des Abschnittes 3.2.2 auf die ungleiche Schmierung und die Partikelgrößenvergrößerung an sich zurückführen. Da bei den hier durchgeführten Untersuchungen, durch die Verwendung einer externen Schmierung, Schmierungeffekte ausgeschlossen wurden,

wirkt sich die Partikelgrößenvergrößerung deutlich schwächer auf die Tablettenfestigkeit aus. Beide Typen der MCC und Pulvercellulose zeigen zwar einen Effekt der Partikelgröße, dieser ist im Vergleich zu Sun und Himmelspach jedoch deutlich geringer ausgeprägt. Da für Magnesiumcarbonat kein Effekt der Partikelgröße feststellbar ist, hier aber auch eine Abnahme der Tablettenfestigkeit mit ansteigender Kompaktierkraft auftritt, zeigen die Ergebnisse in Übereinstimmung mit Herting und Kleinebudde (Herting und Kleinebudde, 2008), dass die verringerte Kompaktibilität von Trockengranulaten nicht alleine durch die Zunahme der Partikelgröße zu erklären ist. Herting und Kleinebudde verwendeten ebenfalls eine externe Schmierung und zeigten, dass eine Kombination aus der Partikelgrößenzunahme und dem *work-hardening* für die Abnahme der Festigkeit von Granulatabletten aus MCC verantwortlich war. Der Einfluss beider Faktoren auf die Kompaktibilität von MCC Trockengranulaten wurde auch von Patel et al. (Patel et al., 2011) untersucht. Diese arbeiteten ebenfalls mit ungeschmiertem Material und vergleichbar zu den Ergebnissen dieser Studie wurde nur ein geringer Einfluss der Partikelgröße gefunden.

### **3.2.4 Untersuchung der Granulatverfestigung**

Neben der Partikelgröße wird in der Literatur vor allem das *work-hardening* des Materials bei der Trockengranulierung als Ursache für die Abnahme der Kompaktibilität diskutiert (Malkowska und Khan, 1983; Kochhar et al., 1994, 1995; He et al., 2007; Herting und Kleinebudde, 2008; Patel et al., 2011). In 3.2.3 wurde der Einfluss der Partikelgrößenvergrößerung untersucht und neben den unterschiedlichen Tablettenfestigkeiten für Granulate verschiedener Größe findet sich auch eine Abnahme der Tablettenfestigkeit mit ansteigender Kompaktierkraft. Für die Tablettierung wurden Siebfraktionen der Granulate verwendet, so dass die Unterschiede in den Partikelgrößen der Fraktionen zwischen den verwendeten Kompaktierkräften klein sein sollten und sich damit die Abnahme der Tablettenfestigkeit nicht allein über eine Zunahme der Granulatgröße erklären lässt. In Tabelle 3.5 sind die medianen Partikelgrößen der Fraktionen 125-315  $\mu\text{m}$  und 630-800  $\mu\text{m}$  sowie für Partikel  $< 125 \mu\text{m}$  der MCC dargestellt. Die medianen Partikelgrößen der Fraktion 315-630  $\mu\text{m}$  wurden bereits in Tabelle 3.3 in Kapitel 3.1 gezeigt. Die Granulate der Fraktion 125-315  $\mu\text{m}$  zeigen einen Anstieg der medianen Partikelgröße für alle Materialien (12 - 24 %). Magnesiumcarbonat, beide MCC Typen und Pulvercellulose zeigen außerdem einen geringen Anstieg der Partikelgröße für die Fraktion 315-630  $\mu\text{m}$  (vgl. 3.1, Tabelle 3.3), wohingegen für Laktose sowie für die Fraktion 630-800  $\mu\text{m}$  kein Anstieg der medianen Partikelgröße mit ansteigender Kompaktierkraft auftritt.

Tabelle 3.5:  $x_{50}$  [ $\mu\text{m}$ ] der Partikelgrößenverteilung der Granulatfraktionen (MW $\pm$ s; n=3).

Material	spezifische Kompaktierkraft			
	[kN/cm]	< 125 $\mu\text{m}$	125-315 $\mu\text{m}$	630-800 $\mu\text{m}$
MCC	2	66,2 $\pm$ 0,3	187,7 $\pm$ 0,1	715,2 $\pm$ 1,9
	4	64,7 $\pm$ 1,2	194,6 $\pm$ 0,7	718,3 $\pm$ 0,1
	8	63,7 $\pm$ 0,9	204,7 $\pm$ 0,5	717,1 $\pm$ 0,5
	10	64,5 $\pm$ 0,3	206,7 $\pm$ 0,8	716,4 $\pm$ 0,2
	12	63,5 $\pm$ 0,4	210,4 $\pm$ 0,4	716,9 $\pm$ 0,8
MCC (hohe Dichte)	2		189,9 $\pm$ 0,2	720,9 $\pm$ 1,5
	4		197,9 $\pm$ 0,1	720,8 $\pm$ 1,1
	8		207,0 $\pm$ 0,4	719,3 $\pm$ 0,3
	10		209,3 $\pm$ 0,3	719,8 $\pm$ 0,2
	12		211,7 $\pm$ 0,4	719,4 $\pm$ 0,2
Pulvercellulose	2		161,1 $\pm$ 1,6	711,9 $\pm$ 1,2
	4		170,9 $\pm$ 0,6	713,3 $\pm$ 0,3
	8		182,8 $\pm$ 0,2	713,4 $\pm$ 1,2
	10		186,4 $\pm$ 0,3	714,4 $\pm$ 1,0
	12		190,0 $\pm$ 1,2	715,0 $\pm$ 1,2
Magnesiumcarbonat	2		193,3 $\pm$ 2,3	710,8 $\pm$ 5,5
	4		206,8 $\pm$ 0,9	717,8 $\pm$ 2,8
	8		217,6 $\pm$ 0,3	719,0 $\pm$ 1,1
	10		219,6 $\pm$ 0,8	720,2 $\pm$ 1,8
	12		221,3 $\pm$ 0,5	719,4 $\pm$ 0,6
Laktose	2		174,4 $\pm$ 1,6	717,6 $\pm$ 5,7
	4		197,3 $\pm$ 0,8	717,6 $\pm$ 0,9
	8		210,6 $\pm$ 0,2	719,1 $\pm$ 1,5
	10		214,5 $\pm$ 0,8	717,8 $\pm$ 1,9
	12		216,2 $\pm$ 1,4	717,4 $\pm$ 2,8

Die Partikelgrößen der Siebfraktionen verdeutlichen, dass die Abnahme der Tablettenfestigkeit mit ansteigender Kompaktierkraft nicht vollständig durch die Partikelgrößenvergrößerung zu erklären ist. Insbesondere die Abnahme der Festigkeit über einen Anstieg in der spezifischen Kompaktierkraft von Tabletten aus Granulaten

der Größe 630-800  $\mu\text{m}$  kann nicht mit Änderungen der Partikelgröße in Verbindung gebracht werden. Darüber hinaus weist auch Magnesiumcarbonat eine abnehmende Kompaktibilität mit ansteigender Kompaktierkraft auf, obwohl die Ergebnisse aus 3.2.3 zeigen, dass die Tablettenfestigkeit nicht durch die Granulatgröße beeinflusst wird. Daraus lässt sich folgern, dass neben dem Anstieg der Partikelgröße auch andere Ursachen für die reduzierte Kompaktibilität verantwortlich sind. Malkowska und Kahn erklärten dieses Phänomen mit einer Druckverfestigung des Materials (*work-hardening*) während des ersten Kompaktierschrittes, wodurch bei einem weiteren Kompaktierschritt der Widerstand gegen Deformation erhöht ist. Da ein direkter Nachweis dieser Druckverfestigung nur schwer möglich ist, wird in der Literatur häufig die Fließspannung (*mean yield pressure*), berechnet aus dem Heckel-Plot, als Surrogatparameter verwendet (He et al., 2007; Herting und Kleinebudde, 2008). Für die hier durchgeführten Versuche konnte die Fließspannung nicht für die Untersuchung des *work-hardening*s herangezogen werden, da die Instrumentierung der Tablettenpresse nicht die Berechnung nach der *in-die* Methode ermöglichte und für die *ejected-tablet* Methode zu wenige Daten im Bereich der Porositätsänderungen vorhanden waren. Aufgrund des problematischen Nachweises des *work-hardening*s empfahlen Patel et al. (Patel et al., 2011) dieses Phänomen als eine Granulatverfestigung zu beschreiben. Härtere Granulate weisen eine höhere Fließgrenze auf. Dadurch findet keine umfangreiche Fragmentierung der Granulate statt und sie werden während des Verpressens weniger dicht gepackt.

$\mu$ -CT Aufnahmen von Tabletten aus MCC Trockengranulaten zeigen, dass die Integrität der Granulate nach dem Tablettieren erhalten bleibt, wenn für die Trockengranulierung höhere Kompaktierkräfte verwendet werden (Abbildung 3.21). Für Granulate, die mit 2 kN/cm hergestellt wurden, wird die Granulatstruktur teilweise während der Tablettierung zerstört und die intragranuläre Porosität ist im Vergleich zu Granulaten, die mit 8 kN/cm hergestellt wurden, erhöht. Durch die Verwendung einer geringeren spezifischen Kompaktierkraft weisen die Granulate eine zu geringe Festigkeit auf und verformen sich unter dem Tablettierdruck. Bei Erhöhung der spezifischen Kompaktierkraft wird die Festigkeit der Granulatpartikel gesteigert und die Granulatstruktur bleibt auch nach der Tablettierung bestehen.

Durch die Erhaltung der Granulatintegrität kann auch deutlich zwischen inter- und intrapartikulärer Porosität unterschieden werden. Zwischen den einzelnen Granulatpartikeln lassen sich große Poren feststellen, wohingegen die intragranulären Poren deutlich kleiner sind.

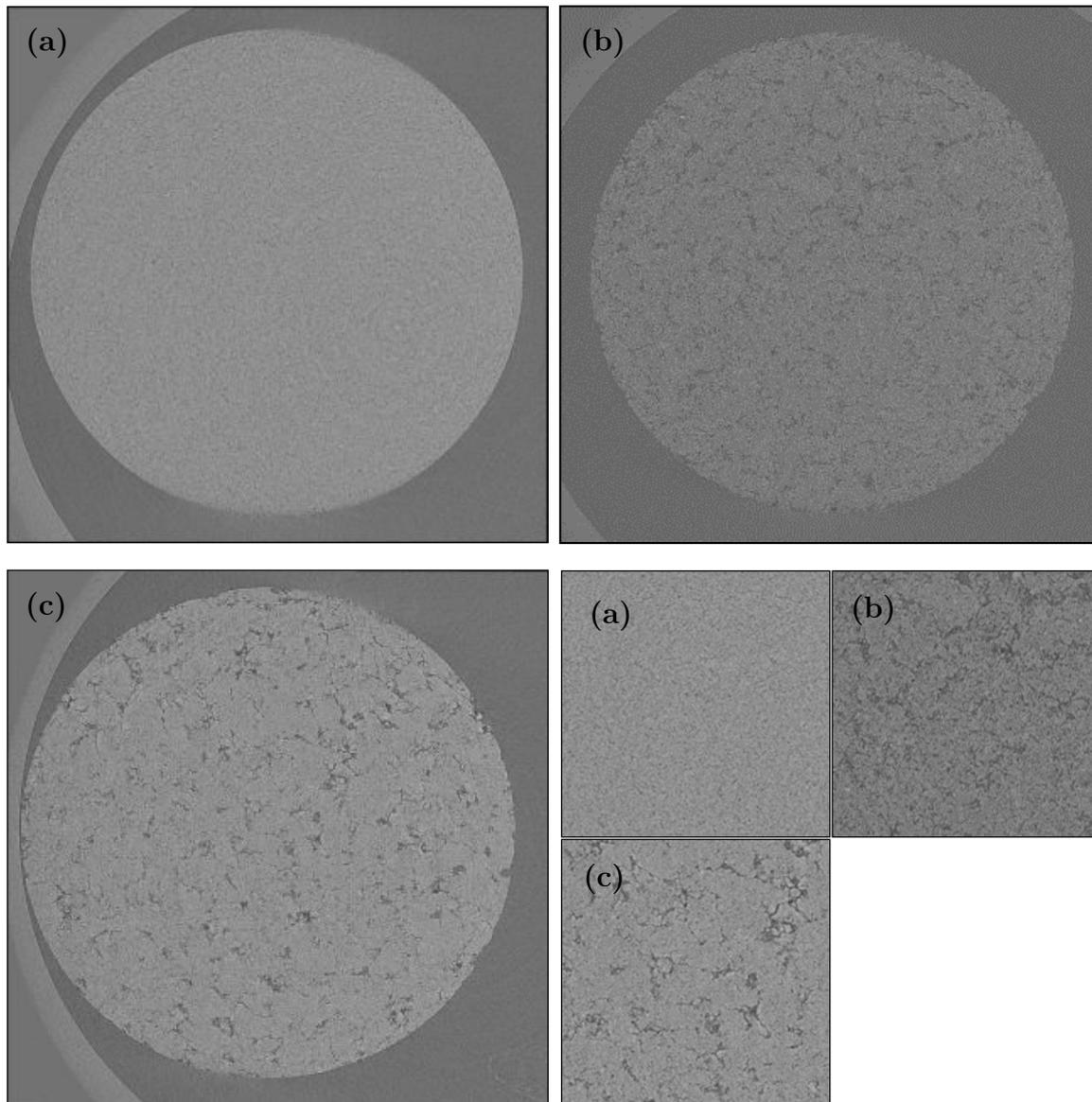


Abbildung 3.21:  $\mu$ -CT Aufnahmen von Tabletten aus MCC (76 MPa), (a) Direkttablettierung, (b) 2 kN/cm Granulate, (c) 8 kN/cm Granulate.

Auch  $\mu$ -CT Aufnahmen von Magnesiumcarbonat-tabletten zeigen, dass für eine Kompaktierkraft von 8 kN/cm die Granulatstruktur nach der Tablettierung noch vorhanden ist (Abbildung 3.22). Diese Aufnahmen wurden mit einem anderen Gerät durchgeführt, da die Auflösung der ersten Messungen nicht ausreichte, um die Granulatstruktur aufzuzeigen (vgl. 7.2.2.14). Darüber hinaus wurde auch ein geringerer Tablettierdruck für die Probenherstellung verwendet (60 zu 76 MPa). Im Gegensatz zu MCC sind die intergranulären Poren hier kleiner, allerdings sind in der Vergrößerung deutlich die Umrisse der einzelnen Granulate zu erkennen.

Die Aufnahmen der inneren Tablettenstruktur zeigen, dass die Verwendung höherer Kompaktierkräfte die Widerstandsfähigkeit der Granulate gegenüber der Deformation unter Kompression erhöht.

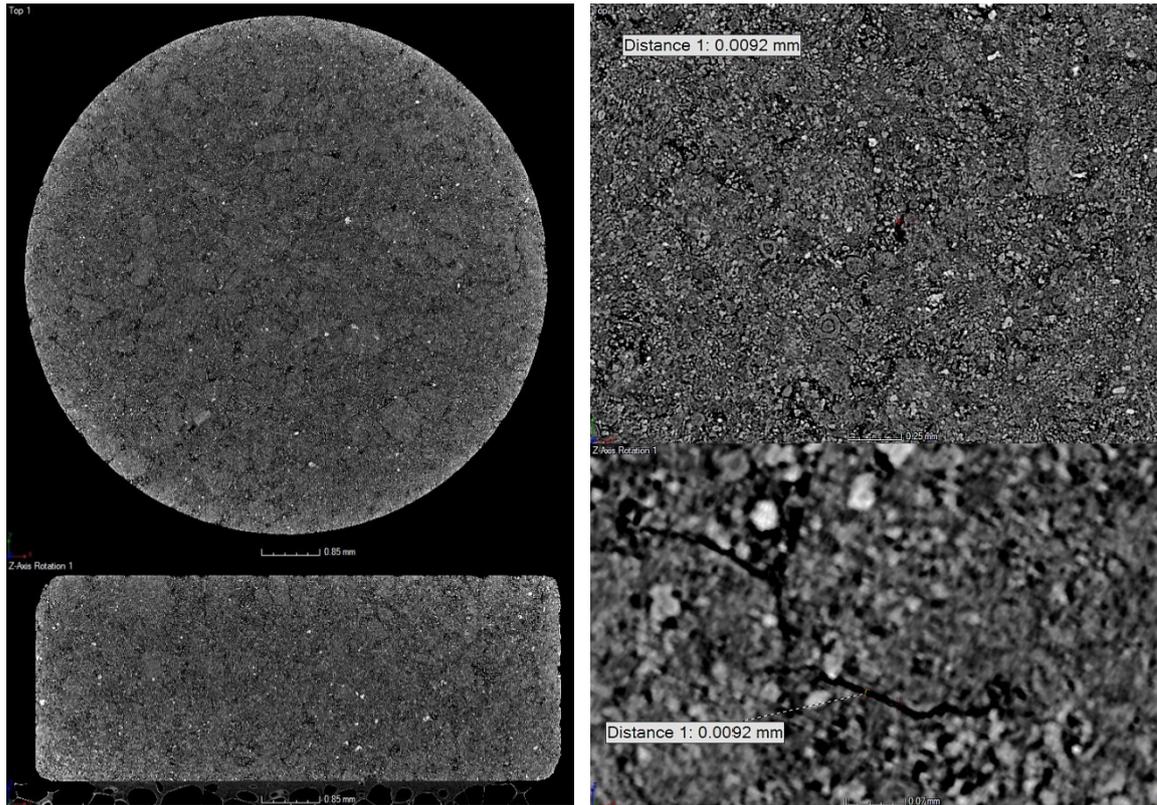


Abbildung 3.22:  $\mu$ -CT Aufnahmen von einer Tablette aus Magnesiumcarbonat (60 MPa), 8 kN/cm Granulate.

Darüber hinaus lässt sich bei MCC erkennen, dass die Poren bei der Tablettierung von Granulaten, die mit 2 kN/cm hergestellt wurden, einheitlicher verteilt sind. Bei der Verwendung des gleichen Tablettierdruckes zeigen die Aufnahmen, dass die 2 kN/cm Granulate dichter gepackt sind als die 8 kN/cm, wobei die Packungsdichte innerhalb der Granulate bei 8 kN/cm aber höher ist und damit die Vermutung von Patel et al. bestätigen. Die Direkttablettierung (Abbildung 3.21 a) führt zu der geringsten Porosität. Damit werden die ansteigenden Widerstandsfähigkeiten der Granulate gegenüber Druck und die daraus folgende verringerte Packungsdichte innerhalb der Tablette (höhere intergranuläre Porosität, vgl. 3.4.4) zur Abnahme der Tablettenfestigkeit mit ansteigender Kompaktierkraft beitragen.

Einen weiteren Anhaltspunkt für die Granulatverfestigung mit ansteigender Kompaktierkraft geben die Kompaktibilitätskurven von Magnesiumcarbonat. Für Magnesiumcarbonat zeigen die Kompaktibilitätskurven der tablettierten Granulate grundsätzlich einen linearen Anstieg (Abbildung 3.18). Allerdings lassen sich bei der Tablettierung der Trockengranulate im Gegensatz zu der Direkttablettierung vielmehr zwei getrennte lineare Bereiche anstelle eines einheitlichen linearen Verlaufes über den gesamten Bereich der verwendeten Pressdrücke erkennen. Die Steigungsänderung des linearen Verlaufes der Kompaktibilitätskurven der Trockengranulate tritt für die Granulatverpressungen unterschiedlicher Partikelgrößen sowie Kompaktierkräfte bei unterschiedlichen Tablettierdrücken auf.

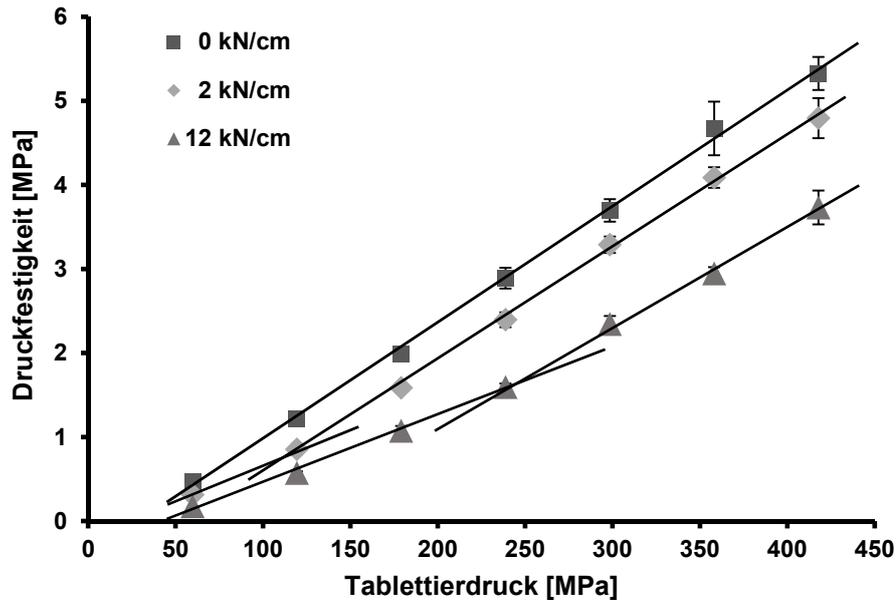


Abbildung 3.23: Kompaktibilitätskurven der Direkttablettierung und der Granulattablettierung der geringsten und höchsten Kompaktierkraft der Fraktion 315-630  $\mu\text{m}$  ( $MW \pm s$ ,  $n=10$ ). Eingezeichnet sind jeweils die linearen Bereiche.

In Abbildung 3.23 sind exemplarisch für die Tablettierung der Granulate der Fraktion 315-630  $\mu\text{m}$  der spezifischen Kompaktierkräfte 2 und 12 kN/cm, die beiden linearen Bereiche im Vergleich zu der Direkttablettierung, mit einem einheitlichen linearen Verlauf gezeigt. Auch Wu und Sun (Wu und Sun, 2007) beobachteten für Trockengranulate sprühgetrockneter Laktose, Mannitol und Dicalciumphosphat derartige Kurvenverläufe und erklärten diese durch Änderungen im Deformations- bzw. Bindungsmechanismus bei der Verwendung höherer Tablettierdrücke.

Der Punkt der Steigungsänderung findet sich insbesondere für Granulate der Partikelgröße zwischen 315 und 630  $\mu\text{m}$  mit ansteigender verwendeter Kompaktierkraft bei höheren Tablettierdrücken (Abbildung 3.18 b, Abbildung 3.23). Abbildung 3.23 zeigt, dass sich für Granulate von 2 kN/cm die Steigung bei einem Tablettierdruck von 119 MPa ändert, wohingegen für 12 kN/cm der Punkt bei 239 MPa liegt. Erklärt werden kann dieses durch das Bruchverhalten der Granulate. Mit dem Auftreten von Granulatbrüchen ändert sich das Deformationsverhalten des Materials. Je nachdem, ob die Granulate unter dem angewendeten Druck erhalten bleiben oder zerstört werden, wird sich die Festigkeit der Tabletten in unterschiedlichen Maßen entwickeln. Dadurch lässt sich auch der Verlauf der Kompaktibilitätskurve der Direkttablettierung erklären. Da kein Granulatbruch auftritt, ändert sich das Deformationsverhalten während der Tablettierung nicht und es ergibt sich eine einheitliche Steigung von Beginn an. Die zweite Steigung in den Kompaktibilitätskurven der Granulate ähnelt der der Direkttablettierung, was die Hypothese des Granulatbruchs unterstützt. Tabelle 3.6 zeigt die Steigung der Kompaktibilitätskurve der Direkttablettierung, sowie die der Granulattablettierung

vor und nach der Steigungsänderung. Aufgeführt sind auch die p-Werte des statistischen Vergleichs (vgl. 7.2.2.18) zwischen den finalen Steigungen der Granulattablettierungen und der Steigung der Direkttablettierung. Für die geringeren Kompaktierkräfte zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Steigungen. Mit ansteigender spezifischer Kompaktierkraft nimmt der Unterschied zwischen der Steigung der Granulat- und Direkttablettierung zu. Dies resultiert möglicher Weise daraus, dass die Regressionen unterschiedlich viele Datenpunkte enthalten. Mit ansteigender Kompaktierkraft liegt der Punkt der Steigungsänderung bei höheren Tablettierdrücken, so dass die Regression über einen geringeren Druckbereich erfolgte.

Tabelle 3.6: Steigung der Kompaktibilitätskurven, bei der Direkttablettierung über den gesamten Tablettierdruckbereich, für die Granulate vor und nach Steigungsänderung. Zusätzlich ist der p-Wert der statistischen Analyse der finalen Steigungen der Kompaktibilitätskurven der Granulate im Vergleich zu der Steigung der Direkttablettierung aufgeführt.

spezifische Kompaktierkraft [kN/cm]	y-Achsenabschnitt [MPa]		Steigung [MPa/ MPa]		p-Wert
0	-0,4051		0,0138		-
2	-0,2273	-0,7773	0,0091	0,0135	0,2558
4	-0,3051	-0,9568	0,0093	0,0131	0,0383
8	-0,3346	-1,0281	0,0087	0,0124	0,0036
12	-0,3336	-1,2014	0,0080	0,0118	0,0026

Die Lage des Steigungsänderungspunktes bei unterschiedlichen Tablettierdrücken ist durch die zunehmende Granulatverfestigung mit ansteigender Kompaktierkraft zu erklären. Dadurch nimmt der Widerstand gegen den Granulatbruch zu, so dass für Granulate der geringsten Kompaktierkraft von 2 kN/cm die Steigungsänderung bereits bei 119 MPa liegt, für 12 kN/cm sich die Steigung allerdings erst bei einem Pressdruck von 239 MPa ändert. Durch Aufnahmen der Tablettenoberflächen bei verschiedenen Tablettierdrücken kann die Hypothese des Granulatbruchs untermauert werden. Die REM Aufnahmen zeigen, dass sich die Oberflächenstruktur der Tabletten mit ansteigendem Tablettierdruck ändert. In Abbildung 3.24 sind exemplarisch REM Aufnahmen von Tabletten aus Granulaten der Kompaktierkraft 2 kN/cm dargestellt. Für Tabletten aus Granulaten der anderen Kompaktierkräfte sind entsprechende REM Aufnahmen im Anhang zu finden (Abbildung 8.2, 8.3, 8.4). Für einen Pressdruck von 60 MPa, und damit unterhalb dessen, bei dem sich die Steigungsänderung beobachten lässt, ist die Oberfläche noch ungleichmäßig und zwischen den einzelnen Granulaten ist noch eine deutliche Lücke erkennbar.

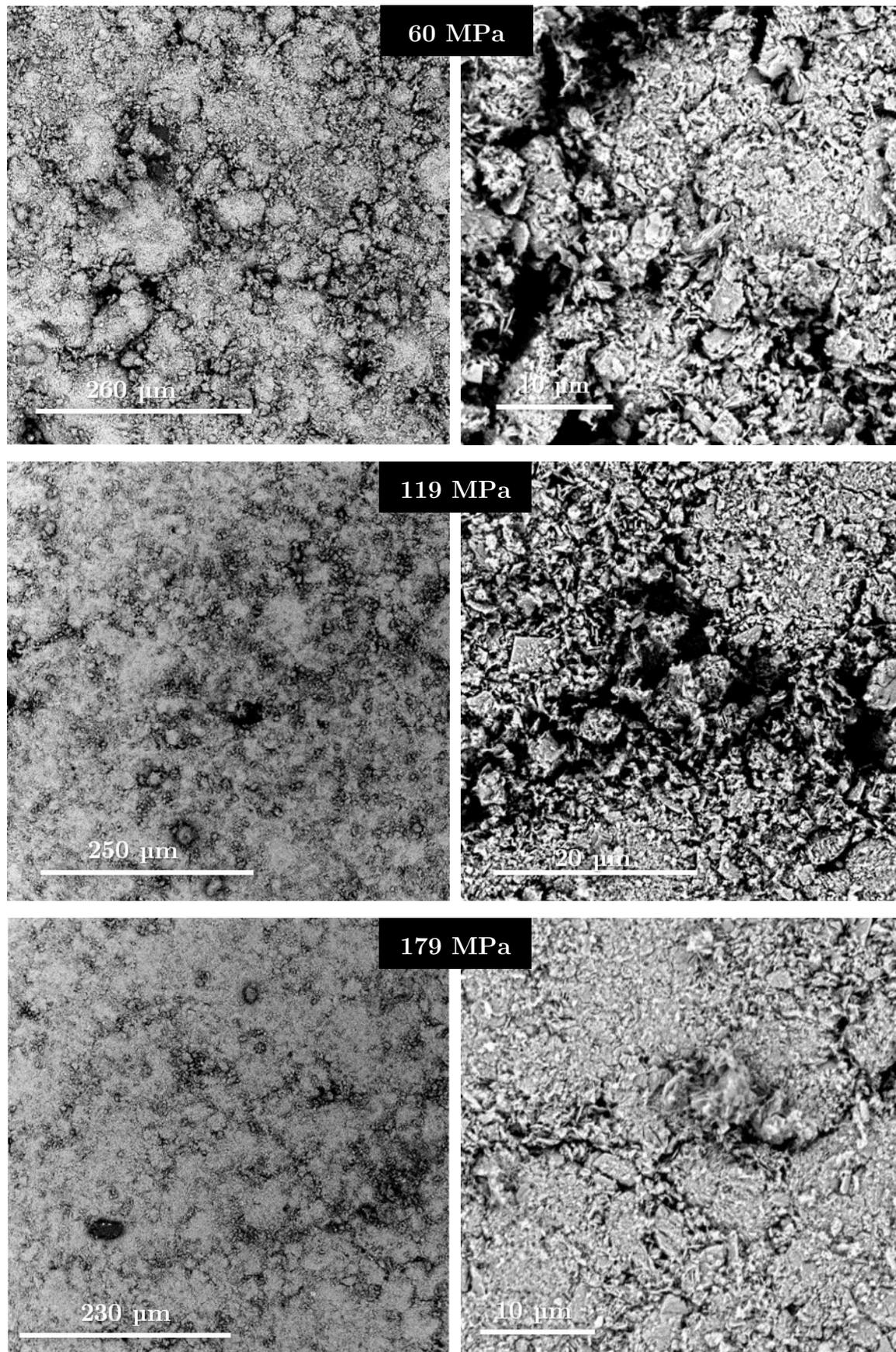


Abbildung 3.24: REM Aufnahmen der Oberfläche von Granulatabletten (315-630 μm) aus Magnesiumcarbonat der spezifischen Kompaktierkraft 2 kN/cm bei verschiedenen Tablettierdrücken.

Bei der beobachteten Steigungsänderung der Kompaktibilitätskurven bei 119 MPa ist der Abbruch von Material an den Granulatanten zu erkennen. Für einen Pressdruck von 179 MPa ergeben sich keine Zwischenräume und eine Unterscheidung in unterschiedliche Granulate ist nicht mehr möglich, was für das Auftreten eines Granulatbruchs zwischen 119 und 179 MPa spricht.

Für die Trockengranulate der Fraktion 125-315 µm und 630-800 µm kann, in Bezug auf den Punkt der Steigungsänderung, zwischen den Granulaten der verschiedenen Kompaktierkräfte nicht unterschieden werden. Allerdings liegt für die größeren Granulate der Punkt der Steigungsänderung mit 119 MPa bei einem geringeren Druck (Abbildung 3.18 c) als für die kleinsten Granulate, da die großen Granulate bereits unter kleinerem Druck brechen. Für die Granulate der Fraktion 125-315 µm lässt sich der Bruchpunkt bei 239 MPa finden (Abbildung 3.18 a).

### **3.2.5 Statistische Auswertung der Flächenverhältnisse**

Die Abnahme der AUC Verhältnisse und damit der Kompaktibilität über einen Anstieg in der Walzenkompaktierkraft ist vergleichbar für die unterschiedlichen tablettierte Granulatfraktionen eines Materials. In Tabelle 3.7 sind die p-Werte der statistischen Analyse der Regressionskoeffizienten des Abfalls der Flächenverhältnisse über einen Anstieg in der spezifischen Kompaktierkraft aufgelistet (vgl. 7.2.2.18). Bei Ausschluss von Schmierungeffekten durch die Verwendung der externen Schmierung unterscheiden sich die Steigungen der linearen Regression der verschiedenen Granulatgrößen eines Materials nicht signifikant ( $p > 0,01$ ).

Dadurch wird die im Abschnitt 3.2.4 getroffene Annahme unterstützt, dass ein Mechanismus, wie die Granulatverfestigung, unabhängig von der verwendeten Partikelgröße zu der reduzierten Tablettenfestigkeit nach der Trockengranulierung führt.

Für die schmiermittelempfindlichen Materialien MCC und Pulvercellulose unterscheidet sich der Abfall der AUC Verhältnisse signifikant, wenn die Fraktionen, die mittels externer Schmierung tablettierte wurden, mit der intern geschmierten Fraktion (315-630 µm) verglichen werden. Diese signifikanten Unterschiede bestätigen die Beobachtungen, dass bei der Verwendung von intern zugesetztem Magnesiumstearat Schmiermittel- und Verfestigungseffekte des Materials summiert werden (vgl. 3.2.2).

Für das sprödebrüchige Magnesiumcarbonat und Laktose unterscheiden sich die Steigungen der AUC Verhältnisse nicht signifikant, auch wenn eine interne Schmierung verwendet wurde. Die beobachtete Abnahme der Tablettenfestigkeit wird daher nicht durch die Schmierung beeinflusst.

Tabelle 3.7: p-Werte der statistischen Analyse der Regressionskoeffizienten der linearen Regression des Abfalls der AUC Verhältnisse.

	MCC	MCC (hohe Dichte)	Pulver- cellulose	Magnesium- carbonat	Laktose
<b>630-800/315-630 (in) <math>\mu\text{m}</math></b>	0,0013	0,0039	0,002	0,4177	0,2061
<b>630-800/315-630 <math>\mu\text{m}</math></b>	0,0277	-	-	-	-
<b>630-800/125-315 <math>\mu\text{m}</math></b>	0,0011	0,7997	0,7352	0,3921	-
<b>630-800/&lt; 125 <math>\mu\text{m}</math></b>	0,0185	-	-	-	-
<b>315-630 (in)/125-315 <math>\mu\text{m}</math></b>	0,0120	0,0021	0,0002	0,1675	-
<b>315-630/125-315 <math>\mu\text{m}</math></b>	0,7574	-	-	-	-
<b>315-630 (in)/&lt; 125 <math>\mu\text{m}</math></b>	0,0026	-	-	-	-
<b>315-630/&lt; 125 <math>\mu\text{m}</math></b>	0,0984	-	-	-	-
<b>125-315/&lt; 125 <math>\mu\text{m}</math></b>	0,0108	-	-	-	-

Die statistische Analyse zeigt damit, dass die abfallende Steigung des Flächenverhältnisses nicht von Partikelgrößeneffekten beeinflusst wird und nur bei Änderungen der Schmierbedingungen in Abhängigkeit vom verwendeten Material variiert. Daher kann sie als ein Maß für die Anfälligkeit eines Materials für Verfestigungseffekte der Granulate durch die Walzenkompaktierung gesehen werden, die die Tablettenfestigkeit beeinflussen.

In den Fällen, in denen keine signifikanten Unterschiede in den Steigungen gefunden wurden, wurden zusätzlich die y-Achsenabschnitte der Regressionen statistisch untersucht (vgl. 7.2.2.18). Die statistische Analyse bestätigt die in Abschnitt 3.2.2 gefundenen Ergebnisse für den Einfluss der Partikelgröße auf die Abnahme der Festigkeit von Trockengranulatabletten. Tabelle 3.8 zeigt die p-Werte für die untersuchten Fraktionen. Für Magnesiumcarbonat ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Achsenabschnitten der Regressionen, so dass sich statistisch keine Auswirkungen der eingesetzten Granulatgröße auf die Tablettenfestigkeit zeigen lassen.

Die beiden y-Achsenabschnitte der Tablettierungen mit externer Schmierung für Pulvercellulose und MCC hoher Dichte weisen ebenso wie die extern geschmierten MCC Fraktionen signifikante Unterschiede auf, wodurch sich der Einfluss der Partikelgröße auf das Tablettierverhalten und damit die reduzierte Kompaktibilität von Trockengranulaten plastisch verformbarer Materialien bestätigen lässt. Für MCC zeigt sich lediglich zwischen der Granulatfraktion mit den größten Partikeln und der mit mittlerer Partikelgröße kein signifikanter Unterschied.

Der y-Achsenabschnitt bzw. seine Änderung spiegelt somit den Einfluss von Veränderungen der Partikelgröße auf die Kompaktibilität eines Materials wieder.

Tabelle 3.8: p-Werte der statistischen Analyse der y-Achsenabschnitte für die linearen Regressionen der AUC Verhältnisse, welche keine signifikanten Unterschiede in den Steigungen zeigen.

	MCC	MCC (hohe Dichte)	Pulver- cellulose	Magnesium- carbonat
<b>630-800/315-630 (in) <math>\mu\text{m}</math></b>	-	-	-	0,1825
<b>630-800/315-630 <math>\mu\text{m}</math></b>	0,1630	-	-	-
<b>630-800/125-315 <math>\mu\text{m}</math></b>	-	0,0022	0,0005	0,8358
<b>630-800/&lt;125<math>\mu\text{m}</math></b>	$4 \cdot 10^{-8}$	-	-	-
<b>315-630 (in)/125-315<math>\mu\text{m}</math></b>	0,0015	-	-	0,2188
<b>315-630/125-315<math>\mu\text{m}</math></b>	0,0014	-	-	-
<b>315-630 (in)/&lt;125<math>\mu\text{m}</math></b>	-	-	-	-
<b>315-630/&lt;125<math>\mu\text{m}</math></b>	$4 \cdot 10^{-5}$	-	-	-
<b>125-315/&lt;125 <math>\mu\text{m}</math></b>	$9 \cdot 10^{-5}$	-	-	-

Herting und Kleinebudde (Herting und Kleinebudde, 2008) konstatierten, dass eine Kombination aus der erhöhten Fließspannung und der Partikelgrößenvergrößerung zu der verminderten Druckfestigkeit nach Trockengranulierung von MCC Typen unterschiedlicher Partikelgröße führt. Die hier erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass sich diese Hypothese für weitere Hilfsstoffe bestätigen lässt. Allerdings zeigen beide Faktoren materialabhängig einen unterschiedlich starken Einfluss auf die Abnahme der Tablettenfestigkeit. Für das untersuchte sprödebrüchige Magnesiumcarbonat lässt sich lediglich eine Verfestigung der Granulate beobachten, wohingegen für plastisch verformbare Stoffe beide Effekte zur reduzierten Kompaktibilität beitragen. Neben dem generellen Einfluss der beiden Effekte variiert auch das Ausmaß ihres Einflusses für die verschiedenen Materialien. Magnesiumcarbonat zeigt einen mit MCC vergleichbaren Abfall der Festigkeit mit ansteigender Kompaktierkraft, wohingegen die Abnahme der Kompaktibilität für Pulvercellulose und MCC hoher Dichte geringer ist. Die Ergebnisse der Direkttablettierungen zeigen, dass bei der Verwendung von MCC höhere Druckfestigkeiten im Vergleich zu MCC hoher Dichte (13,6 zu 11,3 MPa) erzeugt werden können (Abbildung 3.14, 3.15). Auch Fraser Steele et al. (Fraser Steele et al., 2004) beobachteten für MCC derselben Partikelgröße, dass für diejenige mit höherer Bulkdichte, aufgrund geringerer Bindungseigenschaften, geringere Tablettenfestigkeiten im Vergleich zu der mit normaler Dichte erzeugt werden. Allerdings bedingt der geringere Einfluss von Partikelgrößeneffekten und der Verfestigung des Materials auf die Tablettenfestigkeit nach Walzenkompaktierung, dass diese MCC Qualität nach der Trockengranulierung zu vergleichbaren

Tablettenfestigkeiten führt und damit insgesamt eine bessere Eignung für die Trockengranulierung aufweist.

### 3.2.6 Zusammenfassung

Die Ergebnisse zeigen, dass die verwendete Schmierung das Ausmaß der reduzierten Kompaktibilität nach Trockengranulierung entscheidend beeinflusst. Bei der Verwendung einer internen Schmierung wird die Abnahme der Festigkeit aufgrund des Granulierschrittes für plastisch verformbare Materialien überschätzt, da zusätzlich die Schmiermittelempfindlichkeit des Materials miterfasst wird. Sprödebrüchige Materialien werden durch die Schmierung nicht beeinflusst, so dass die Tablettenfestigkeit bei der internen Schmierung im selben Maße wie bei Verwendung von externer Schmierung abnimmt. Daraus ergibt sich, dass die gängige Verwendung der internen Schmierung kritisch betrachtet werden muss, um die Ergebnisse der reduzierten Kompaktibilität nicht zu verzerren.

Bei Ausschluss von Schmiermitteleffekten zeigt sich, dass der Einfluss der Partikelgrößenvergrößerung in deutlich geringeren Maßen, als in der Literatur beschrieben, auftritt. Bei plastisch verformbaren Materialien resultiert die Zunahme der Partikelgröße in abnehmenden Tablettenfestigkeiten. Für Pulvercellulose und die MCC hoher Dichte ist dieser Effekt allerdings geringer ausgeprägt als für konventionelle MCC. Die Tablettenfestigkeit sprödebrüchiger Materialien wird durch Änderungen in der Partikelgröße nicht beeinflusst.

Die abnehmende Tablettenfestigkeit mit ansteigender Kompaktierkraft kann durch Verfestigungen der Granulatpartikel erklärt werden.  $\mu$ -CT Aufnahmen zeigen, dass der Widerstand gegen Deformation mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft ansteigt. Die auftretenden Materialverfestigungen sind vergleichbar für Granulate unterschiedlicher Größe eines Materials, variieren aber zwischen den unterschiedlichen Materialien. Im Gegensatz zu den anderen untersuchten Materialien wird das Tablettierverhalten von Laktose nicht durch die Trockengranulierung beeinflusst. Magnesiumcarbonat hingegen weist trotz seiner Fragmentierungstendenz eine Abnahme der Festigkeit in vergleichbarem Ausmaß zu MCC auf. Eine mögliche Erklärung für das unterschiedliche Verhalten zwischen Laktose und Magnesiumcarbonat könnte die poröse Agglomeratstruktur von Magnesiumcarbonat sein. Es ist davon auszugehen, dass sich die porösen Partikel während des Kompaktierens verdichten und dadurch ihre Eigenschaften in einem gewissen Ausmaß ändern werden. Bei der verwendeten Laktosequalität handelt es sich um gemahlene Kristalle von  $\alpha$ -Laktosemonohydrat, die kein Verdichtungspotential wie Magnesiumcarbonat bieten. Bemerkenswert ist die geringere Anfälligkeit für Reduktionen in der Festigkeit für MCC hoher Dichte im Vergleich zu der normaler Dichte.

Insgesamt tragen sowohl Verfestigungseffekte als auch die Zunahme der Partikelgröße zu der Abnahme der Tablettenfestigkeit nach Trockengranulierung bei. Der Einfluss beider Faktoren ist materialabhängig, so dass sich für die verschiedenen Materialien unterschiedliche Kompaktibilitätsabnahmen ergeben.

### 3.3 Untersuchung der Anwendbarkeit des *Unified Compaction Curve* Modells

#### 3.3.1 Einleitung

Im vorhergehenden Kapitel konnten Ursachen und Ausmaß der reduzierten Kompaktibilität nach Trockengranulierung für verschiedene Materialien gezeigt werden. Allerdings ist es aus den Daten nicht möglich die quantitative Abnahme der Kompaktibilität für andere Materialien oder andere Versuchsbedingungen vorherzusagen. Farber et al. (Farber et al., 2008) entwickelten das Modell der *Unified Compaction Curve (UCC)*, um den Zusammenhang zwischen der Walzenkompaktierung und dem Tablettierverhalten der Granulate zu beschreiben und dadurch auch quantitative Aussagen über die Kompaktibilität und deren Abnahme nach Trockengranulierung zu treffen.

Das *UCC* Modell geht davon aus, dass die Festigkeit von Tabletten von der kumulativen Kompaktierung der Primärpartikel während der Walzenkompaktierung und Tablettierung abhängt und der Prozess der Festigkeitsausbildung irreversibel ist. Bei der Kompaktierung deformieren sich die Primärpartikel, wodurch die Festigkeit des Komprimats (Schülpe oder Tablette) erzeugt wird. Bei Mahlung der Schülpe wird der Deformationszustand der Primärpartikel nicht verändert, allerdings die durch die Walzenkompaktierung erzeugte Festigkeit zerstört. Während der Tablettierung der Granulate wird die Deformation der Primärpartikel fortgeführt, wodurch die Granulattabletten im Vergleich zu den direkt hergestellten Tabletten, bei der die komplette Deformation der Primärpartikel zur Festigkeitsausbildung der Tabletten beiträgt, eine geringere Festigkeit aufweisen. Dadurch ergeben sich unterschiedliche Kompaktibilitätskurven, die bei Berücksichtigung der Vorbehandlung der Granulate in eine gemeinsame Kompaktibilitätskurve überführt werden können (Abbildung 3.25). Bei Verschiebung des Ursprungs der Kompaktibilitätskurve der Granulattablettierung um die erzeugte Schülpenfestigkeit ( $\sigma_{\text{Schülpe}}$ ) und dem während der Walzenkompaktierung verwendeten Druck ( $P_{\text{WK}}$ ) ergeben die Direkttablettierung und die Granulattablettierung eine gemeinsame „Masterkurve“, die *Unified Compaction Curve*.

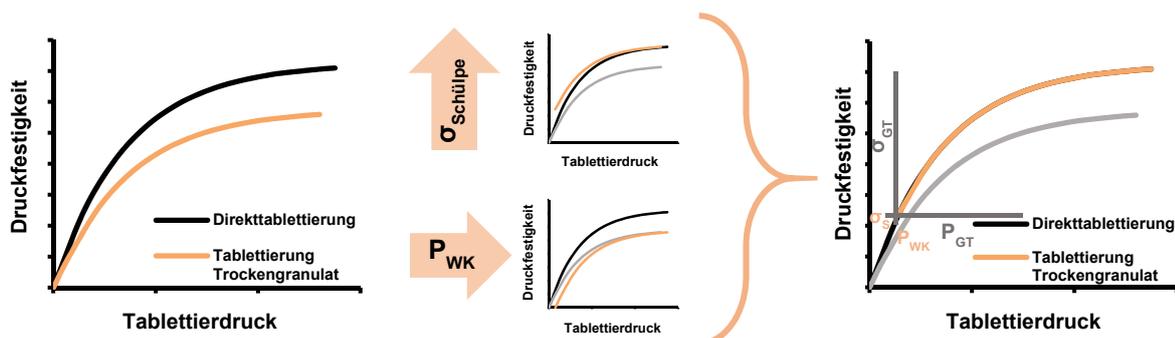


Abbildung 3.25: Theorie des *Unified Compaction Curve* Modells.

In diesem Kapitel soll die Anwendbarkeit des *UCC* Modells auf das Tablettierverhalten von Trockengranulaten aus MCC, Pulvercellulose, Magnesiumcarbonat und Laktose untersucht werden. In Kapitel 3.1 und 3.2 wurde der deutliche Einfluss der Schmierung gezeigt, so dass die Untersuchungen insbesondere unter Berücksichtigung von Schmiermitteleffekten erfolgten.

### 3.3.2 Modellerstellung

#### 3.3.2.1 Modellkonstanten $\sigma_{\max}$ und $b$

Die Bestimmung der Modellkonstanten erfolgte, wie unter 7.2.2.15 beschrieben, durch Anpassung der experimentellen Daten der Direkttablettierungen an die modifizierte Leuenberger Gleichung (Gleichung 7.7, (Leuenberger, 1982)).  $\sigma_{\max}$  gibt die maximale Festigkeit bei einer relativen Dichte von eins wieder, bei  $b$  handelt es sich um eine Materialkonstante, welche die Druckempfindlichkeit beinhaltet.

Für Magnesiumcarbonat und Laktose ist eine Bestimmung der Modellkonstanten  $\sigma_{\max}$  und  $b$  nicht möglich. Wie die in Kapitel 3.1 und 3.2 aufgeführten Kompaktibilitätskurven zeigen (Abbildungen 3.6, 3.7, 3.18, 3.20), weisen beide Materialien einen linearen Anstieg der Druckfestigkeit mit zunehmendem Tablettierdruck auf. Dadurch ist eine Anpassung an die exponentielle Modellgleichung (Gleichung 7.7) nicht möglich, wodurch die Modellkonstanten nicht bestimmt werden können. Auch Farber et al. beobachteten, dass sich eine Mischung aus drei Teilen Laktose und einem Teil MCC nicht mit der Modellgleichung beschreiben ließ und propagierten dahingehend eine Beschränkung der Anwendbarkeit des *UCC* Modells auf Systeme, die einen signifikanten Anteil an plastisch verformbaren Materialien aufweisen. Wie in den beiden vorherigen Kapiteln gezeigt werden konnte, ist für Magnesiumcarbonat trotz dieses linearen Verlaufes der Kompaktibilitätskurven eine Abnahme der Kompaktibilität nach Trockengranulierung zu beobachten. Daraus lässt sich bereits folgern, dass das *UCC* Modell nicht zur vollständigen Beschreibung der Beziehung zwischen den Bedingungen der Walzenkompaktierung und der Tablettenfestigkeit ausreicht.

Durch den exponentiellen Anstieg der Druckfestigkeit der Tabletten aus MCC und Pulvercellulose mit dem Tablettierdruck (vgl. Kapitel 3.1, 3.2) ist für diese Materialien eine Anpassung an die modifizierte Leuenberger Gleichung (Gleichung 7.7) und damit eine Bestimmung der Modellkonstanten möglich. Abbildung 3.26 zeigt den Vergleich zwischen den experimentell bestimmten und den anhand von Gleichung 7.7 angepassten Kompaktibilitätskurven. Die experimentellen Daten lassen sich gut durch die Modellgleichung beschreiben. In Tabelle 3.9 sind die mittleren quadratischen Gesamtfehler der Anpassung aufgeführt.

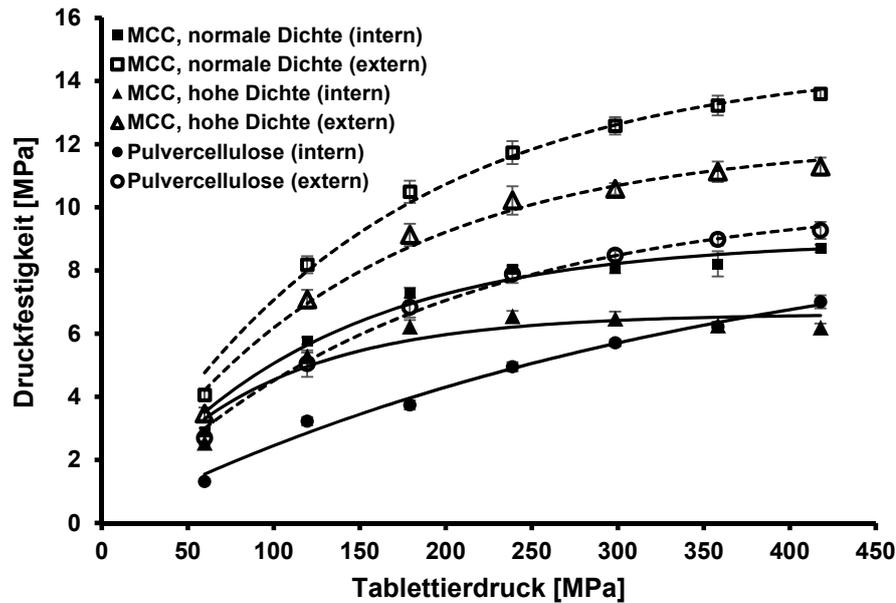


Abbildung 3.26: Vergleich zwischen den experimentellen Daten (Punkte) und der Anpassung nach Gleichung 7.7 (Linien) unterschiedlicher Direkttablettierungen.

Die Fehler für die Fittings aller Direkttablettierungen sind mit Werten zwischen 0,16 und 0,42 gering, allerdings zeigt sich für die Verwendung der internen Schmierung die Tendenz zu größeren Fehlern.

Tabelle 3.9: Durch Anpassung der experimentell erhobenen Daten an Gleichung 7.7 bestimmte Modellkonstanten  $\sigma_{\max}$  und  $b$  und die mittlere quadratische Gesamtabweichung der Anpassung.

Material	Schmierung	$\sigma_{\max}$ [MPa]	$b$ [MPa <sup>-1</sup> ]	RMSE
MCC	intern	8,96	0,00831	0,32
	extern	14,67	0,00658	0,31
MCC, hohe Dichte	intern	6,63	0,01155	0,42
	extern	12,11	0,00716	0,35
Pulvercellulose	intern	10,01	0,00281	0,20
	extern	10,33	0,00575	0,16

Bei Verwendung der internen Schmierung ergeben sich geringere Werte für die maximale Festigkeit ( $\sigma_{\max}$ ) für alle drei Materialien. Dies ist durch die Wechselwirkung des Schmiermittels mit der Partikelbindung (Strickland et al., 1956; Shotton und Lewis, 1964) und die dadurch hervorgerufene Abnahme der Tablettenfestigkeit, wie in Kapitel 3.1 diskutiert, zu erklären. Pulvercellulose weist dabei die kleinste Differenz zwischen den  $\sigma_{\max}$  Werten der verschiedenen Schmiermethoden auf (0,32 MPa), wohingegen die Unterschiede für die beiden MCC Typen vergleichbar sind (5,71 bzw. 5,48 MPa). Für Pulvercellulose konnte, wie für MCC, eine hohe Schmiermittelempfindlichkeit gezeigt werden (vgl. Kapitel 3.1), so dass die hier

annähernd gleichen Konstanten für die Maximalfestigkeit nicht durch eine Unempfindlichkeit gegenüber Magnesiumstearat erklärt werden können. Die Betrachtung der Kurvenverläufe in Abbildung 3.26 für die beiden Direkttablettierungen von Pulvercellulose zeigt, dass bei Verwendung der internen Schmierung die Kompaktibilitätskurve bei höheren Pressdrücken steiler als bei Verwendung der externen Schmierung ansteigt. Für beide Tablettierungen, mit interner und externer Schmierung, wird für Pulvercellulose bei dem höchsten angewendeten Druck von 417,8 MPa noch kein Plateau in der Druckfestigkeit erreicht, so dass der Wert für  $\sigma_{\max}$  in beiden Fällen deutlich über den experimentell erhobenen Druckfestigkeiten liegt. Auch wenn die experimentell erhaltenen Tablettenfestigkeiten deutlich differieren, wird durch den höheren finalen Anstieg der Kompaktibilitätskurve bei interner Schmierung eine annähernd so hohe Druckfestigkeit bei einer Porosität von null wie bei der Verwendung der externen Schmierung erhalten. Für eine genauere Bestimmung der Modellkonstante hätten weitere Versuche bei höheren Tablettierdrücken durchgeführt werden müssen, um bei beiden Schmiermethoden den Plateaubereich der Kompaktibilitätskurve zu erreichen.

Für MCC werden die höchsten Werte für  $\sigma_{\max}$  erhalten, was in der höheren erzielten Druckfestigkeit für die Tabletten (vgl. Kapitel 3.2) begründet liegt. Der höhere Wert für Pulvercellulose bei interner Schmierung lässt sich, wie zuvor erläutert, durch den Kurvenverlauf, bei dem kein Plateau erreicht wird, und nicht durch eine höhere Kompaktibilität des Materials erklären.

Für die Modellkonstante  $b$ , welche die in der Leuenberger Gleichung (Leuenberger, 1982) verwendete Tablettenporosität und Druckempfindlichkeit des Materials beinhaltet, werden ebenfalls, wie für  $\sigma_{\max}$  bei Verwendung unterschiedlicher Schmiermethoden, unterschiedliche Werte erhalten. Für beide MCC Typen ergeben sich geringere Werte bei Verwendung der externen Schmierung, wohingegen für Pulvercellulose bei Verwendung der internen Schmierung ein höherer Wert für  $b$  erhalten wird.

### 3.3.2.2 Walzenkompaktierdruck $P_{\text{WK}}$

Durch die nicht vorhandene Instrumentierung der Walzen des verwendeten Kompaktors wurde der während der Kompaktierung auf das Material übertragene Druck, entsprechend Farber et al. (Farber et al., 2008), durch Anpassung der experimentell erhobenen Kompaktibilitätsdaten der Granulate an die Modellgleichung 7.12 bestimmt (vgl. 7.2.2.15).

In Abbildung 3.27 sind die bestimmten Kompaktierdrücke für MCC in Bezug auf die angewendete spezifische Kompaktierkraft für die Tablettierungen der verschiedenen Granulate dargestellt. Dabei zeigt sich, dass sich für die verschiedenen Granulatablettierungen deutlich unterschiedlich berechnete Drücke je nach verwendeter Granulatgröße und Schmiermethode ergeben, obwohl die bei der Kom-

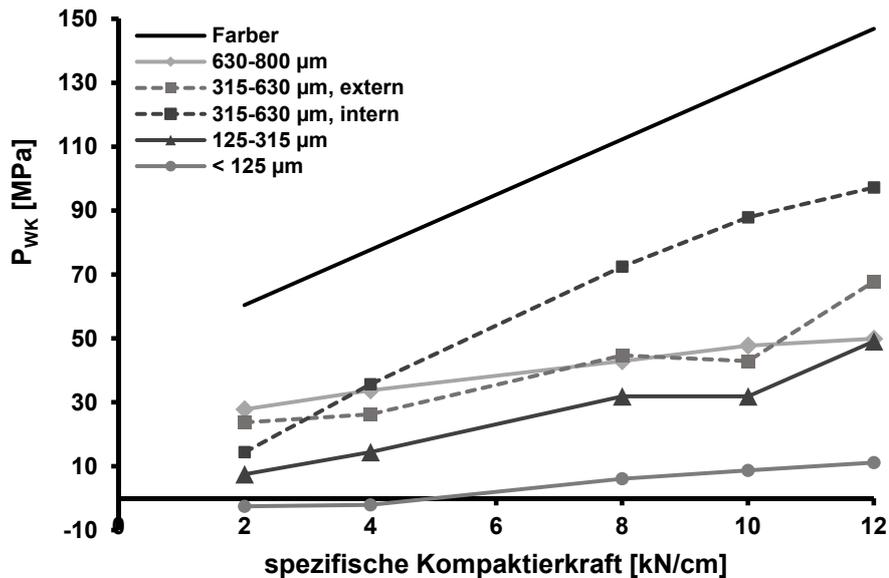


Abbildung 3.27: Durch Anpassung an Gleichung 7.12 bestimmte Kompaktierdrücke ( $P_{WK}$ ) für die verwendeten spezifischen Kompaktierkräfte für MCC. Aufgetragen ist  $P_{WK}$  jeweils für die Tablettierungen der verschiedenen Granulatfraktionen und Schmiermethoden sowie nach der von Farber et al. postulierten linearen Beziehung.

paktierung tatsächlich angewendete Kraft nicht variiert. Auffällig ist, dass sich für die interne Schmierung (Granulate 315-630  $\mu\text{m}$ ) deutlich höhere Drücke für die verwendeten spezifischen Kompaktierkräfte ergeben als für die externe Schmierung.

Der direkte Vergleich für die Granulatfraktion 315 bis 630  $\mu\text{m}$  zeigt, dass der Druckerhöhung mit zunehmender Kompaktierkraft steiler verläuft, wenn intern geschmiert wurde.  $P_{WK}$  wird nach der Modellgleichung in Abhängigkeit von der Tablettenfestigkeit, dem Tablettierdruck und den aus den Direkttablettierungen berechneten Modellkonstanten  $\sigma_{max}$  und  $b$  bestimmt. Da für die verschiedenen Tablettierungen jeweils die gleichen Tablettierdrücke verwendet wurden, werden die unterschiedlichen Kompaktierdrücke durch Variationen in den Tablettenfestigkeiten und den Modellkonstanten hervorgerufen. Wie in Kapitel 3.2 diskutiert, nimmt die Tablettenfestigkeit mit ansteigender Kompaktierkraft für MCC bei interner Schmierung wesentlich stärker ab als unter Verwendung der externen Schmierung. Dies führt bei der Bestimmung des Kompaktierdruckes aus den experimentellen Daten zu höheren Werten für  $P_{WK}$ . Im vorherigen Kapitel konnte ebenfalls dargelegt werden, dass sich bei der Tablettierung kleinerer Granulartypen höhere Tablettenfestigkeiten ergeben. Entsprechend der internen Schmierung führt dies dazu, dass sich für größere Granulate ebenfalls höhere Kompaktierdrücke für die benutzten spezifischen Kompaktierkräfte ergeben. Bei Verwendung der externen Schmierung werden für die Partikel < 125  $\mu\text{m}$  jeweils die kleinsten Drücke und für die Granulate zwischen 630 und 800  $\mu\text{m}$  die höchsten berechnet. Lediglich bei einer spezifischen Kompaktierkraft von 12 kN/cm wird durch die Anpassung an die Modellgleichung für die Granulate 315-630  $\mu\text{m}$  ein höherer Druck erhalten.

Zusätzlich zu den hier bestimmten Walzenkompaktierdrücken sind in der Abbildung 3.27 die Drücke aufgezeichnet, die nach der von Farber et al. aufgestellten Beziehung zwischen  $P_{WK}$  und spezifischer Kompaktierkraft berechnet werden. Der Vergleich zeigt, dass sich nach Farber et al. die höchsten Kompaktierdrücke ergeben, die noch über den Werten derer liegen, die für die hier durchgeführte interne Schmierung erhalten werden. Der Anstieg über die spezifische Kompaktierkraft ist allerdings mit dem der hier durchgeführten internen Schmierung vergleichbar. Farber et al. arbeiteten ebenfalls mit interner Schmierung und untersuchten Mischungen aus MCC und Laktose. Der vergleichsweise hohe Druckanstieg über die Kompaktierkraft lässt sich entsprechend der hier erhaltenen Ergebnisse auf die Schmiermittelempfindlichkeit des Materials zurückführen. Der MCC Anteil in den untersuchten Mischungen war mit 3:1 und 1:1 relativ hoch, so dass die Tablettenfestigkeit, neben dem Kompaktierschritt an sich, auch durch den Zusatz von Magnesiumstearat beeinträchtigt wird. Durch die verstärkte Abnahme der Tablettenfestigkeit bei internem Zusatz von Magnesiumstearat (vgl. Kapitel 3.2.2) führt die Anpassung an die *UCC* Gleichung zu dem steileren Druckverlauf über die spezifische Kompaktierkraft und zu den höheren berechneten Kompaktierdrücken. Die Drücke nach Farber et al. liegen im Mittel um etwa 44 MPa höher als die der hier durchgeführten internen Schmierung, was auf dem höheren verwendeten Magnesiumstearatzusatz beruhen könnte. Farber et al. arbeiteten bereits bei der Walzenkompaktierung mit 0,5 % Schmiermittel, weitere 0,5 % wurden vor der Tablettierung extragranulär zugesetzt. Dadurch ergibt sich zwischen den von Farber et al. und den hier durchgeführten Versuchen eine Differenz von 0,8 % hinsichtlich des Magnesiumstearatzusatzes, die neben Unterschieden in den Versuchsbedingungen (Material, Kompaktor, Kompaktierkraft) mit zu den Unterschieden in den modellierten Drücken beigetragen haben kann.

Auch für MCC hoher Dichte und für Pulvercellulose ergibt sich ein deutlich steilerer Anstieg des modellierten Walzenkompaktierdruckes über eine Zunahme der spezifischen Kompaktierkraft, wenn mit interner anstatt externer Schmierung gearbeitet wurde (Abbildung 3.28). Da die beiden Schmiermethoden auf verschiedene Granulatgrößen angewendet wurden, ist ein direkter Vergleich wie bei MCC nicht möglich. Allerdings ist auch für die verschiedenen Partikelgrößen der Unterschied erkennbar, da für die intern geschmierte Fraktion der Partikel 315-630  $\mu\text{m}$  deutlich höhere Kompaktierdrücke berechnet werden. In Übereinstimmung mit MCC können die höheren modellierten Drücke der internen Schmierung durch die Schmiermittelempfindlichkeit der Materialien erklärt werden. Durch diese kommt es zu einer starken Abnahme der Tablettenfestigkeit (vgl. Kapitel 3.1.3 und 3.2.2), so dass durch die Anpassung an die Modellgleichung hohe Kompaktierdrücke bestimmt werden. Aus den Tablettierungsdaten der verschiedenen Granulatgrößen ergeben sich, wie zuvor für MCC gezeigt, jeweils höhere Drücke für die größeren Granulate, was auf der partikelgrößenabhängigen Festigkeitsausbildung beruht (vgl. Kapitel 3.2.3).

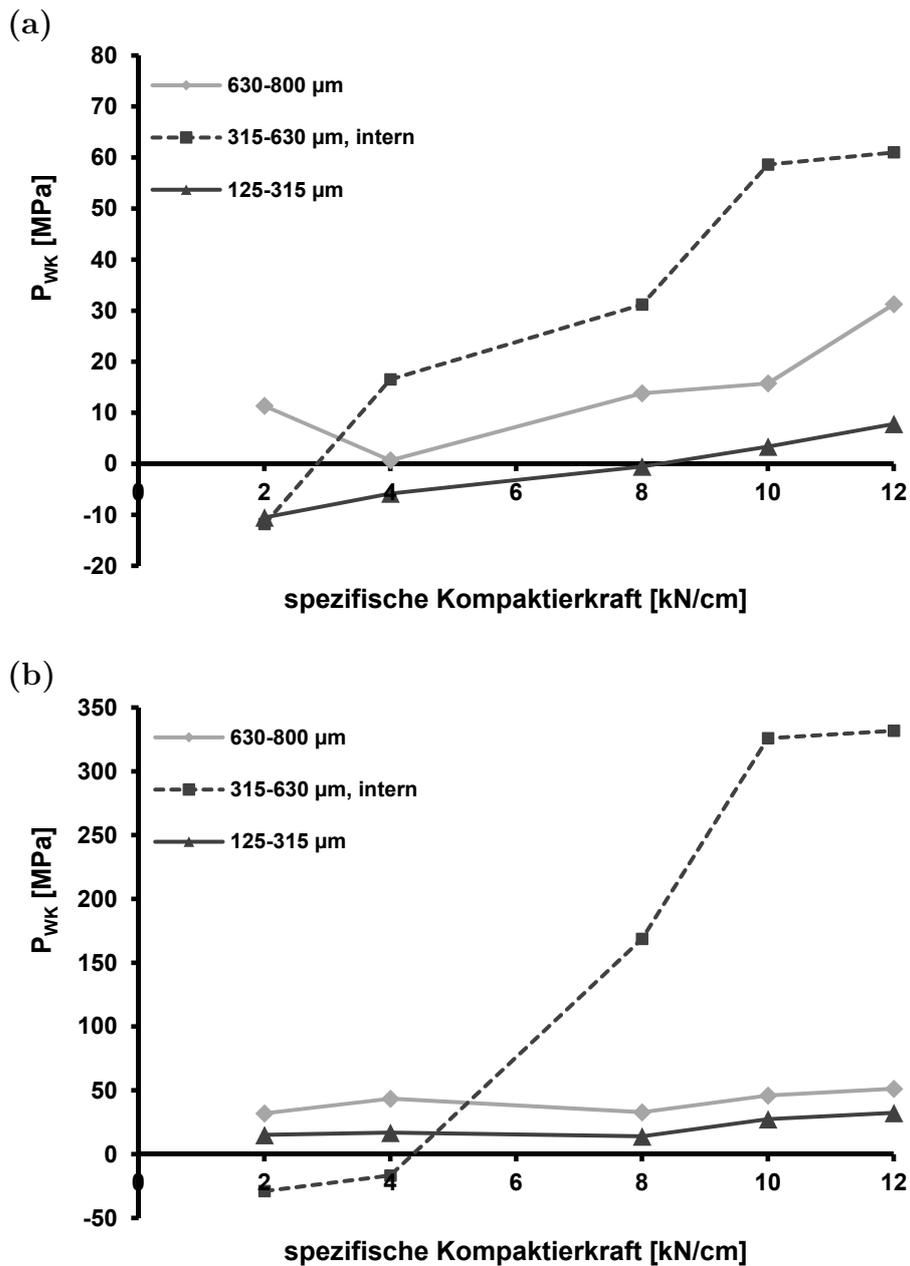


Abbildung 3.28: Durch Anpassung an Gleichung 7.12 bestimmte Kompaktierdrücke ( $P_{WK}$ ) für die verwendeten spezifischen Kompaktierkräfte. Aufgetragen ist jeweils  $P_{WK}$  für die Tablettierung der verschiedenen Granulatfraktionen, (a) MCC hoher Dichte, (b) Pulvercellulose.

Hervorzuheben sind die sich ergebenden negativen Werte für  $P_{WK}$  für Pulvercellulose und MCC hoher Dichte. Für die Tablettierung von Granulaten geringer spezifischer Kompaktierkräfte ergeben sich teilweise höhere Tablettenfestigkeiten als bei der Direkttablettierung (Abbildung 3.15, 3.16 b). Nach der Modellgleichung 7.12 ist dies nur möglich, wenn die Granulate vor der Tablettierung einem geringeren Druck ausgesetzt waren als das Material der Direkttablettierung. Da bei der Direkttablettierung keine Kompaktierung vor der Tablettierung erfolgt und daher kein Druck auf das Material ausgeübt wird, führt die Zurückrechnung mit der Gleichung 7.12 zu negativen Werten für  $P_{WK}$ . Für Pulvercellulose ist dieses Phänomen

nur bei Verwendung der internen Schmierung zu beobachten. Hier führt die Verpressung von Granulaten der spezifischen Kompaktierkräfte 2 und 4 kN/cm zu höheren Tablettenfestigkeiten als die Tablettierung des Ausgangsmaterials (vgl. Abbildung 3.16 b). Bei der Tablettierung von MCC hoher Dichte werden negative Drücke für die interne Schmierung der 2 kN/cm Granulate erhalten, wie auch für die externe Schmierung der Granulate zwischen 125 und 315  $\mu\text{m}$  bei Verwendung von spezifischen Kompaktierkräften  $\leq 8$  kN/cm. Unter 3.2.3 wurde diese Beobachtung bereits erläutert. Insbesondere für 8 kN/cm lässt sich dieses Ereignis durch den unterschiedlichen Verlauf der Kompaktibilitätskurven (Abbildung 3.15) erklären.

Vergleicht man die aus den experimentellen Daten berechneten Drücke mit solchen, die durch instrumentierte Walzen bestimmt wurden, ergeben sich deutliche Unterschiede. Simon und Guigon (Simon und Guigon, 2003) ermittelten den Druck mittels in Walzen eingebauten Piezokristallen für die Kompaktierung von Laktose, Natriumchlorid und Aluminiumoxid. Dabei ergaben sich sowohl sinusartige Verläufe des Maximaldruckes über die Zeit als auch deutliche Unterschiede zwischen den Materialien. Für die Untersuchungen wurde ein hydraulischer Druck von 80 bar bei einer Walzenbreite von 5 cm verwendet. Je nach Material wurden Maximaldrücke von 120 bis 190 MPa gemessen. Der Vergleich mit den hier bestimmten und den sich nach Farber et al. ergebenden Drücken zeigt, dass die Zurückberechnung aus den Tablettierungsdaten überwiegend zu geringeren Drücken führt und nur für hohe spezifische Kompaktierkräfte bei MCC und der internen Schmierung von Pulvercellulose Kompaktierdrücke über 100 MPa erhalten werden. Da sich nach Simon und Guigon ein sinusartiger Verlauf für den Kompaktierdruck beobachten lässt, werden periodisch auch Maximaldrücke von nur 0 bis 70 MPa erfasst. Bei den errechneten Drücken ( $P_{\text{WK}}$ ) wird es sich eher um mittlere übertragene Drücke handeln, die geringer sind als die maximal erfassbaren Drücke und oberhalb der minimalen Drücke liegen, welche experimentell mit Piezokristallen erfasst werden.

Farber et al. postulierten, dass es sich bei  $P_{\text{WK}}$  um einen physikalischen Prozessparameter handelt, welcher unabhängig von der Formulierung ist. Bei ihren Untersuchungen fanden sie eine lineare Beziehung zwischen dem berechneten Druck und der angewendeten spezifischen Kompaktierkraft für beide untersuchten Formulierungen, was die Unabhängigkeit von der Formulierung bestätigen sollte. Allerdings wurden für die Annahme dieser linearen Beziehung nur drei Datenpunkte verwendet: eine spezifische Kompaktierkraft für eine 1:1 Formulierung aus MCC und Laktose und zwei spezifische Kompaktierkräfte für eine 3:1 Mischung. Die Ergebnisse der hier durchgeführten Untersuchungen weisen zwar immer noch eine annähernd lineare Beziehung zwischen dem berechneten Walzenkompaktierdruck  $P_{\text{WK}}$  und der verwendeten spezifischen Kompaktierkraft auf, allerdings zeigt die Untersuchung verschiedener Materialien deutlich, dass es sich nicht um einen materialunabhängigen Parameter handelt. Der Zusatz von Magnesiumstearat, Änderungen der Partikelgröße und des Materials führen zu völlig anderen Ergebnissen. Dies entspricht den

Beobachtungen von Simon und Guigon (Simon und Guigon, 2003), die durch instrumentierte Walzen ebenfalls unterschiedliche Drücke für verschiedene Materialien ermittelten. Dadurch ist die Annahme, dass es sich bei  $P_{WK}$  um den übertragenen Stress der Kompaktierung und damit um einen realen physikalischen Parameter handelt, fraglich. Eine von Farber vorgeschlagene Kalibrierung des Kompaktierdruckes in Bezug auf die spezifische Kompaktierkraft über zwei Kompaktierexperimente ist daher nicht durchführbar.

### 3.3.3 Vergleich zwischen den experimentellen und modellierten Kompaktibilitätskurven

Durch die Bestimmung der jeweiligen Modellkonstanten und Werte für  $P_{WK}$  ist es möglich, die Kompaktibilitätskurven für die Direkttablettierung und die Granulatablettierungen nach Gleichung 7.12 (vgl. 7.2.2.15) zu modellieren.

Abbildung 3.29 zeigt die Ergebnisse für MCC. Die experimentell erhobenen Daten sind dabei als Datenpunkte dargestellt und die mittels der Gleichung modellierten als durchgezogene Kurven derselben Farbe. Die Tablettierungen und die daraus resultierenden unterschiedlichen Kompaktibilitätskurven sowohl für die Verwendung der verschiedenen Schmierungsmethoden als auch der unterschiedlichen Granulatfraktionen lassen sich durch die Modellgleichung insgesamt gut beschreiben. Größere Abweichungen sind dabei für Tablettierdrücke  $\leq 240$  MPa zu finden, was durch die Lage außerhalb des Gültigkeitsbereichs des Modells erklärt werden kann. Farber et al. vereinfachten die von Leuenberger aufgestellte Gleichung (Leuenberger, 1982) um die relative Dichte der Tabletten. Dadurch besitzt das Modell lediglich im Bereich konstanter Tablettenporosität Gültigkeit. Für Tablettierdrücke  $< 240$  MPa sind die Tablettenporositäten noch nicht konstant (vgl. Kapitel 3.4, Abbildung 8.5), so dass die in dem Modell durchgeführte Vereinfachung der Leuenberger Gleichung ungültig ist. Im Geltungsbereich des Modells, also für Pressdrücke, die zu konstanten relativen Tablettendichten führen, kommt es lediglich für einzelne Chargen zu Abweichungen. Die Abweichungen bei Tablettierung der 10 und 12 kN/cm Granulate der Fraktion 315 bis 630  $\mu\text{m}$  mit interner Schmierung kommen durch die unregelmäßigen Verläufe der Kompaktibilitätskurven zu Stande. Für 10 kN/cm lässt sich experimentell kein Plateau in der Druckfestigkeit bei zunehmendem Tablettierdruck bestimmen, wie es sich nach der exponentiellen Modellgleichung ergeben würde. Bei den Granulaten, die mit 12 kN/cm hergestellt wurden, zeigen Tabletten sogar einen Abfall der Druckfestigkeit bei dem höchsten verwendeten Tablettierdruck.

Auch bei der Fraktion 630-800  $\mu\text{m}$  kommt es für Granulate der spezifischen Kompaktierkraft von 10 kN/cm zu Abweichungen zwischen den experimentellen und modellierten Daten bei Tablettierdrücken  $\geq 240$  MPa. Ähnlich der experimentellen

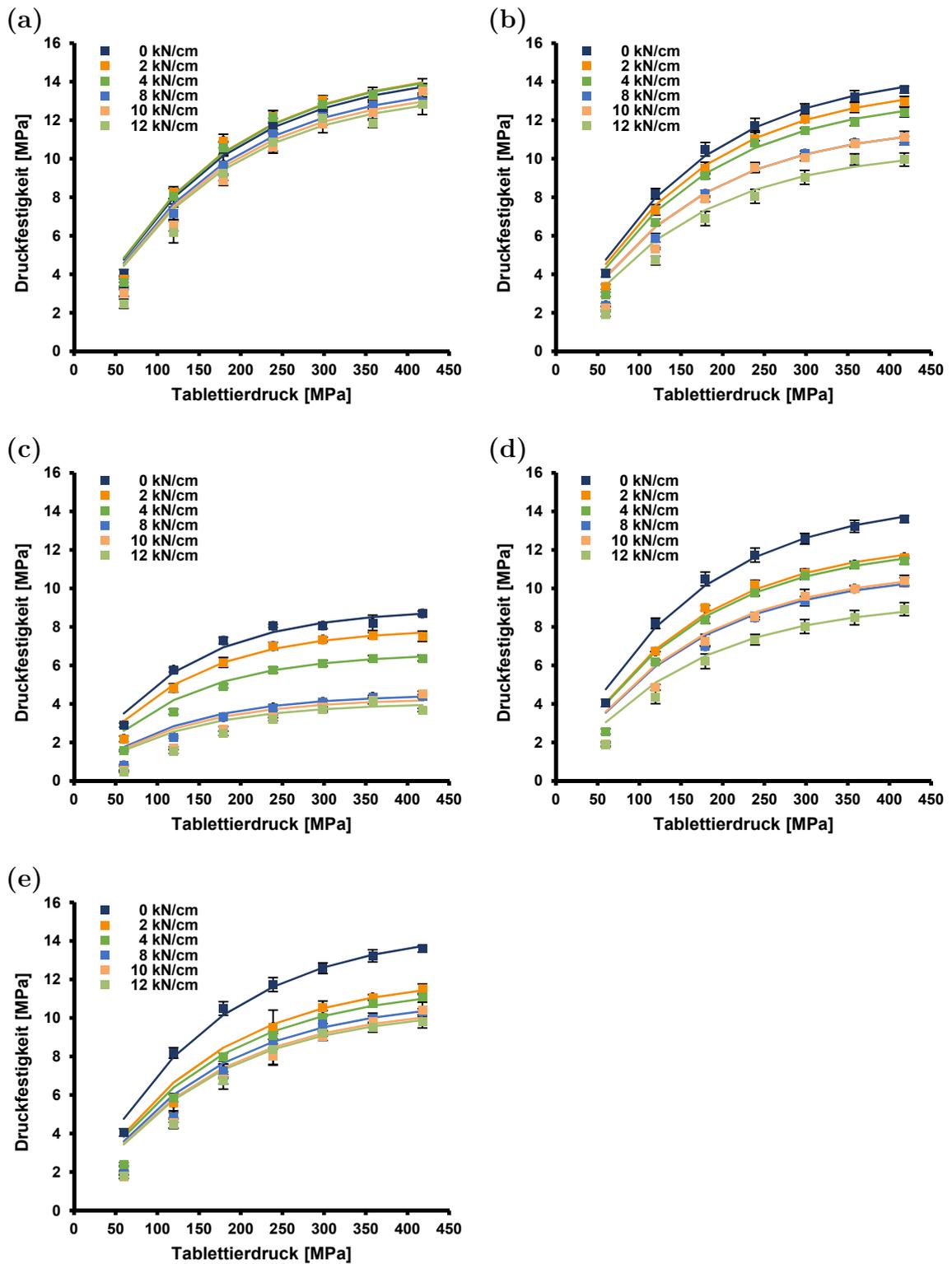


Abbildung 3.29: Vergleich zwischen den experimentell (Datenpunkte,  $MW \pm s$ ,  $n=10$ ) ermittelten Kompaktibilitätskurven und den durch das *UCC* Modell erstellten (Linien) von MCC. Fraktion (a)  $< 125 \mu\text{m}$ , (b)  $125\text{--}315 \mu\text{m}$ , (c)  $315\text{--}630 \mu\text{m}$  (intern geschmiert), (d)  $315\text{--}630 \mu\text{m}$ , (e)  $630\text{--}800 \mu\text{m}$ .

Daten der Fraktion  $315\text{--}630 \mu\text{m}$  weisen die experimentellen Daten der Druckfestigkeit dieser Fraktion kein Plateau auf und die Druckfestigkeit der Tabletten steigt auch bei hohen Pressdrücken weiter an. Dadurch wird nach dem Modell für  $300 \text{ MPa}$  eine

zu hohe Festigkeit vorhersagt und für 358 und 418 MPa ergeben sich experimentell höhere Tablettenfestigkeiten im Vergleich zu den modellierten Festigkeiten.

Bei der Modellierung der Kompaktibilitätskurven für Partikel  $< 125 \mu\text{m}$  kommt es durch die schwankenden Verläufe der experimentellen Daten zu Divergenzen.

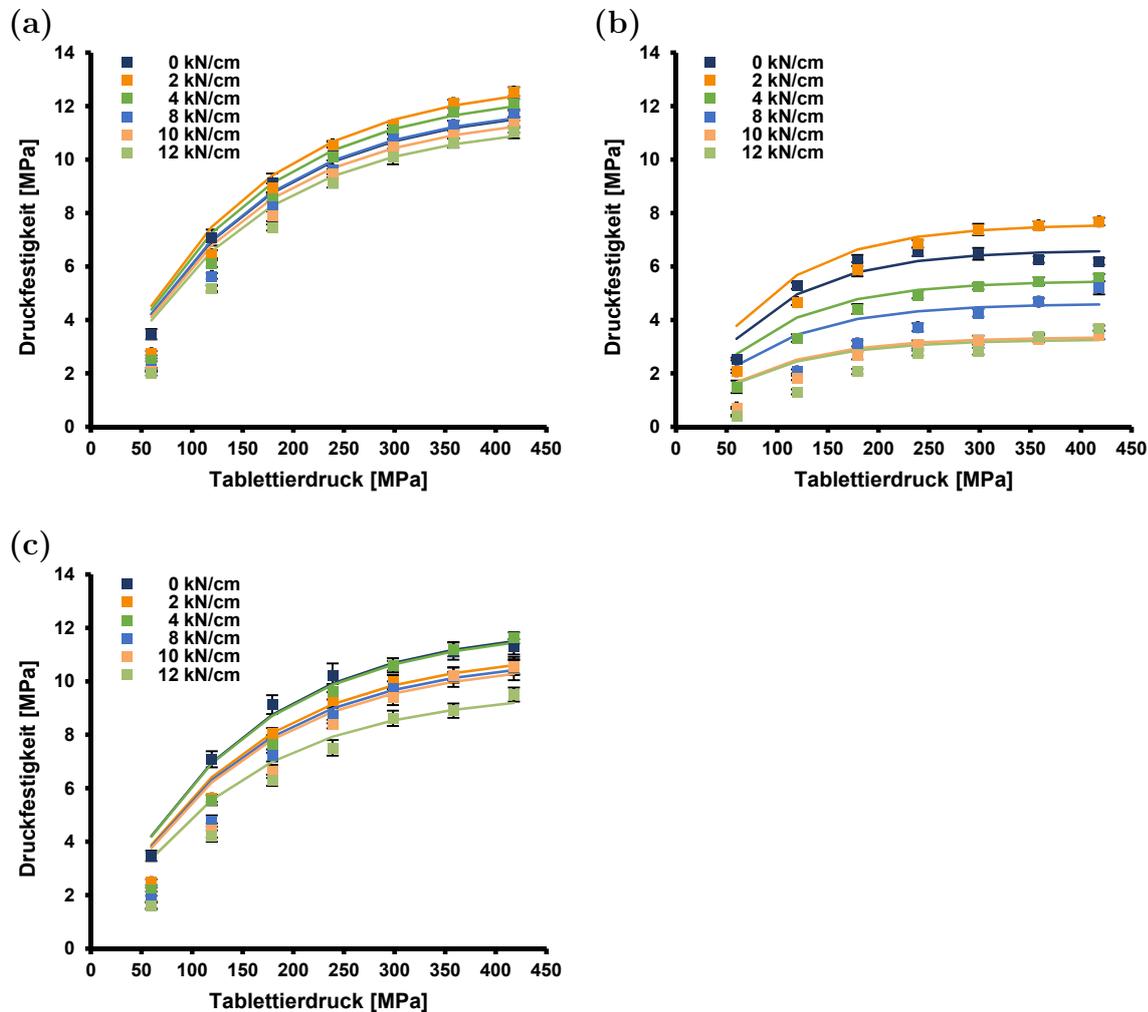


Abbildung 3.30: Vergleich zwischen den experimentell ermittelten (Datenpunkte,  $MW \pm s$ ,  $n=10$ ) Kompaktibilitätskurven und den durch das *UCC* Modell erstellten (Linien) von MCC hoher Dichte. Fraktion (a) 125-315  $\mu\text{m}$ , (b) 315-630  $\mu\text{m}$  (intern geschmiert), (c) 630-800  $\mu\text{m}$ .

Entsprechend MCC lassen sich auch die experimentell bestimmten Druckfestigkeiten der Tabletten aus MCC hoher Dichte und Pulvercellulose weitestgehend für Pressdrücke  $\geq 240 \text{ MPa}$  durch die Modellgleichung 7.12 vorhersagen. Allerdings ergeben sich zwischen den modellierten und experimentellen Kompaktibilitätskurven insgesamt stärkere Abweichungen als für MCC. Abbildung 3.30 zeigt die Ergebnisse für MCC hoher Dichte. Insgesamt scheint erst für Drücke  $> 240 \text{ MPa}$  die Vorhersage mit der Gleichung zu guten Ergebnissen zu führen, da bei einem Pressdruck von 240 MPa bei keiner der drei Granulatfraktionen die experimentell bestimmten Druckfestigkeiten mit den modellierten Werten übereinstimmen. Die Tablettenporositäten zeigen aber (vgl. Anhang, Abbildung 8.6), dass auch bei MCC

hoher Dichte mit 240 MPa konstante Tablettendichten erreicht werden, so dass die Modellgleichung grundsätzlich gültig und damit anwendbar sein sollte.

Vergleichbar zu MCC werden auch hier für einzelne Granulatablettierungen (315-630  $\mu\text{m}$ : 12 kN/cm, 630-800  $\mu\text{m}$ : 10 kN/cm), durch einen steileren Anstieg der Druckfestigkeiten bei zunehmendem Tablettierdruck, Abweichungen von den modellierten Druckfestigkeiten erhalten. Auffällig ist, dass sich auch Tablettierungen, die zu höheren Druckfestigkeiten als die Direkttablettierung führen, gut durch die Modellgleichung beschreiben lassen. Nach Farber et al. ist dieses Phänomen nicht möglich, da durch die Walzenkompaktierung bereits irreversibel Festigkeit erzeugt wird, die bei der Tablettierung nicht mehr zur Verfügung steht. In der Modellgleichung wird dies durch Subtraktion der theoretischen Schülpenfestigkeit von der Tablettenfestigkeit berücksichtigt. Theoretisch kann daher nach dem *UCC* Modell die Granulatablettierung zu keinen höheren Festigkeiten als die Direkttablettierung führen, da durch die Walzenkompaktierung bereits eine Kraft auf das Material ausgeübt wurde und damit bereits eine gewisse Festigkeit generiert worden ist. Dass die modellierten Daten dennoch zu guten Übereinstimmungen führen, ist durch die Verwendung des aus den experimentellen Daten berechneten Walzenkompaktierdruckes (vgl. 3.3.2.2) zu erklären. Dieser wurde mittels der Modellgleichung aus den experimentellen Daten bestimmt, wodurch sich negative Werte ergeben, die realistisch unmöglich sind, folglich aber zu einer Beschreibung der experimentellen Kompaktibilitätskurve führen. Die von Farber et al. postulierte physikalische Bedeutung von  $P_{\text{WK}}$  wird dadurch nichtig, da eine negative Druckübertragung auf das Material physikalisch nicht möglich ist.

Bei Pulvercellulose kommt es besonders für die Fraktion 315 bis 630  $\mu\text{m}$ , für die nur Daten mit internem Magnesiumstearatzusatz vorliegen, zu deutlichen Differenzen zwischen den modellierten und experimentellen Daten. Abbildung 3.31 b zeigt, dass sich die Kompaktibilität nicht durch die Gleichung modellieren lässt. Lediglich für Granulate der spezifischen Kompaktierkraft von 8 kN/cm liegen die experimentell bestimmten Druckfestigkeiten bei dem jeweiligen Pressdruck auf der modellierten Kompaktibilitätskurve. Die Direkttablettierung mit interner Schmierung zeigt im Vergleich zur externen Schmierung und denen von MCC kein Plateau, so dass die Berechnung der Modellkonstanten  $\sigma_{\text{max}}$  und  $b$  aus den experimentellen Daten zu einem großen Wert für die maximale Festigkeit und einem vergleichbar kleinen Wert für die Druckempfindlichkeit führt (vgl. 3.3.2.1). Da für die Modellierung der Kompaktibilitätskurven der Trockengranulate diese Modellkonstanten verwendet werden, kommt es für Tablettierungen, die ein Plateau für die Druckfestigkeit erreichen, zu starken Abweichungen. Die Modellgleichung sagt daher, durch die Verwendung der Modellkonstanten, für große Pressdrücke einen weiteren Anstieg in der Druckfestigkeit vorher, der sich experimentell nur für die 8 kN/cm Charge zeigt. Für beide MCC Qualitäten wurden ähnliche Beobachtungen zuvor bereits erläutert. Hierbei kam es allerdings zu Abweichungen zwischen den modellierten und

experimentellen Daten wenn anstatt des sich nach der Modellgleichung und den Modellkonstanten ergebenden Plateaus noch ein Anstieg der Druckfestigkeit bestimmt wurde.

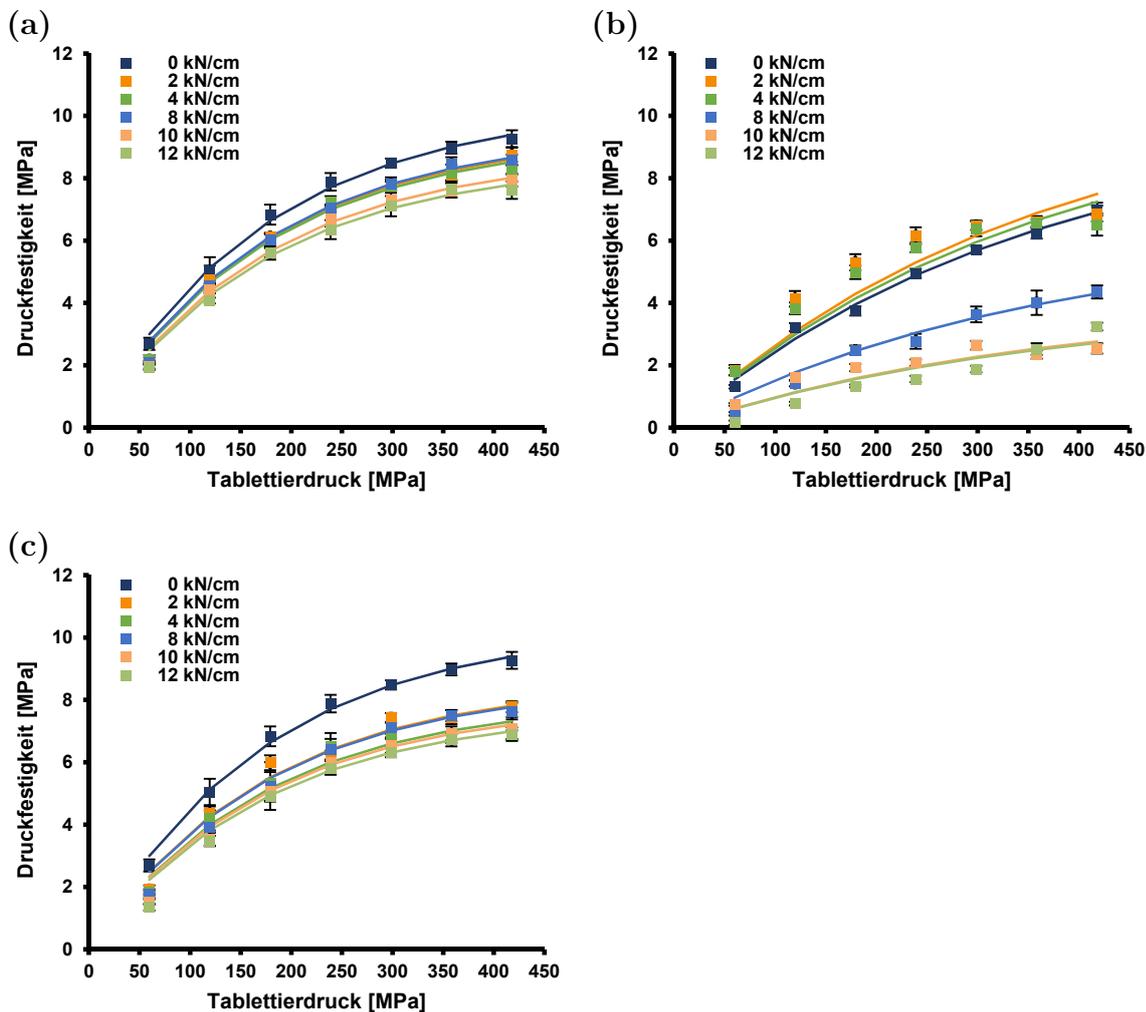


Abbildung 3.31: Vergleich zwischen den experimentell ermittelten (Datenpunkte,  $MW \pm s$ ,  $n=10$ ) Kompaktibilitätskurven von Pulvercellulose und den durch das *UCC* Modell erstellten (Linien). Fraktion (a) 125-315  $\mu\text{m}$ , (b) 315-630  $\mu\text{m}$  (intern geschmiert) (c) 630-800  $\mu\text{m}$ .

Insgesamt führt die Modellierung der Kompaktibilitätskurven nach dem *UCC* Modell für die drei Materialien zu guten Übereinstimmungen mit den experimentell bestimmten Daten. Obwohl die Verwendung der internen und externen Schmierung deutlich unterschiedliche Druckfestigkeiten ergibt und auch die Tablettierung der unterschiedlichen Granulatfraktionen in Differenzen der Tablettenfestigkeiten resultiert (vgl. Kapitel 3.2), ist prinzipiell eine Vorhersage der Tablettenfestigkeiten mit der Modellgleichung möglich. Für die Modellierung werden neben dem Tablettierdruck ausschließlich Daten verwendet, die durch Anpassung der experimentellen Daten an die Modellgleichungen berechnet werden. Insbesondere die Errechnung des Walzenkompaktierdruckes  $P_{WK}$  aus den zu modellierenden Daten führt dazu, dass die modellierten Daten zu den experimentellen Daten passen. Wie

unter 3.3.2.2 gezeigt, ergeben sich jeweils deutlich unterschiedliche Drücke. Bei Verwendung der internen Schmierung werden hohe Werte für  $P_{WK}$  bestimmt, um in der Modellgleichung die deutlich stärkere Abnahme der Kompaktibilität nach Walzenkompaktierung im Vergleich zur externen Schmierung auszugleichen. Eine Beschreibung neuer Datensätze und damit eine Vorhersage über das Ausmaß der reduzierten Wiederverpressbarkeit nach der Trockengranulierung ist damit nicht möglich. Die Ergebnisse deuten an, dass eine Instrumentierung der Walzen, und damit direkte Erfassung des Kompaktierdruckes, eine Modellierung der Druckfestigkeit von Trockengranulatabletten über das *UCC* Modell ebenfalls nicht ermöglicht.

### 3.3.4 *Unified Compaction Curve*

Wie in Abbildung 3.24 dargestellt, können die Kompaktibilitätskurven der Granulatabletten durch Verschiebung des Ursprunges um den angewendeten Kompaktierdruck  $P_{WK}$  und die experimentell bestimmte Schülpenfestigkeit in eine vereinigte Kompaktibilitätskurve, die *Unified Compaction Curve*, mit der Kompaktibilitätskurve der Direkttablettierung überführt werden.

In Abbildung 3.32 sind die experimentell bestimmten Schülpenfestigkeiten für beide MCC Typen und Pulvercellulose dargestellt (vgl. 7.2.2.7). Für alle drei Materialien steigt mit ansteigender Kompaktierkraft die Festigkeit an, wobei bei den drei Materialien unterschiedliche Schülpenfestigkeiten generiert werden. Entsprechend den Ergebnissen der Tablettenfestigkeiten führt MCC zu den höchsten Schülpenfestigkeiten und Schülpen aus Pulvercellulose weisen die geringste Festigkeit auf.

Farber et al. erhielten für die untersuchten Mischungen aus MCC und Laktose Schülpenfestigkeiten in vergleichbarem Ausmaß zu den hier bestimmten Festigkeiten. Für eine 3:1 Mischung aus MCC und Laktose lag die Festigkeit bei 2,2 und 2,8 MPa für spezifische Kompaktierkräfte von 3,7 und 7,4 kN/cm. Auch Iyer et al. (Iyer et al., 2014) bestimmten mittels Drei-Punkt-Biegetest die Festigkeiten von Schülpen aus Avicel DG (koprozessierte MCC mit Dicalciumphosphat), Laktose und einer 1:1 Mischung der beiden Materialien. Während der Kompaktierung wurden dabei spezifische Kompaktierkräfte von 5 und 10 kN/cm angewendet. Für die Untersuchungen wurden zum einen glatte und zum anderen grandierte Walzen verwendet. Bei der höheren spezifischen Kompaktierkraft kam es unter Verwendung der glatten Walzen zu einer Spaltung der Schülpen aus koprozessierter MCC und eine Bestimmung der Schülpenfestigkeit war in diesem Fall nicht möglich. Für eine spezifische Kompaktierkraft von 5 kN/cm und die anderen Materialien ergaben sich allerdings nur kleine Unterschiede zwischen den Schülpen der unterschiedlichen Walzentypen, so dass die Festigkeit der 10 kN/cm grandierten Schülpe mit der der glatten Schülpe vergleichbar sein sollte.

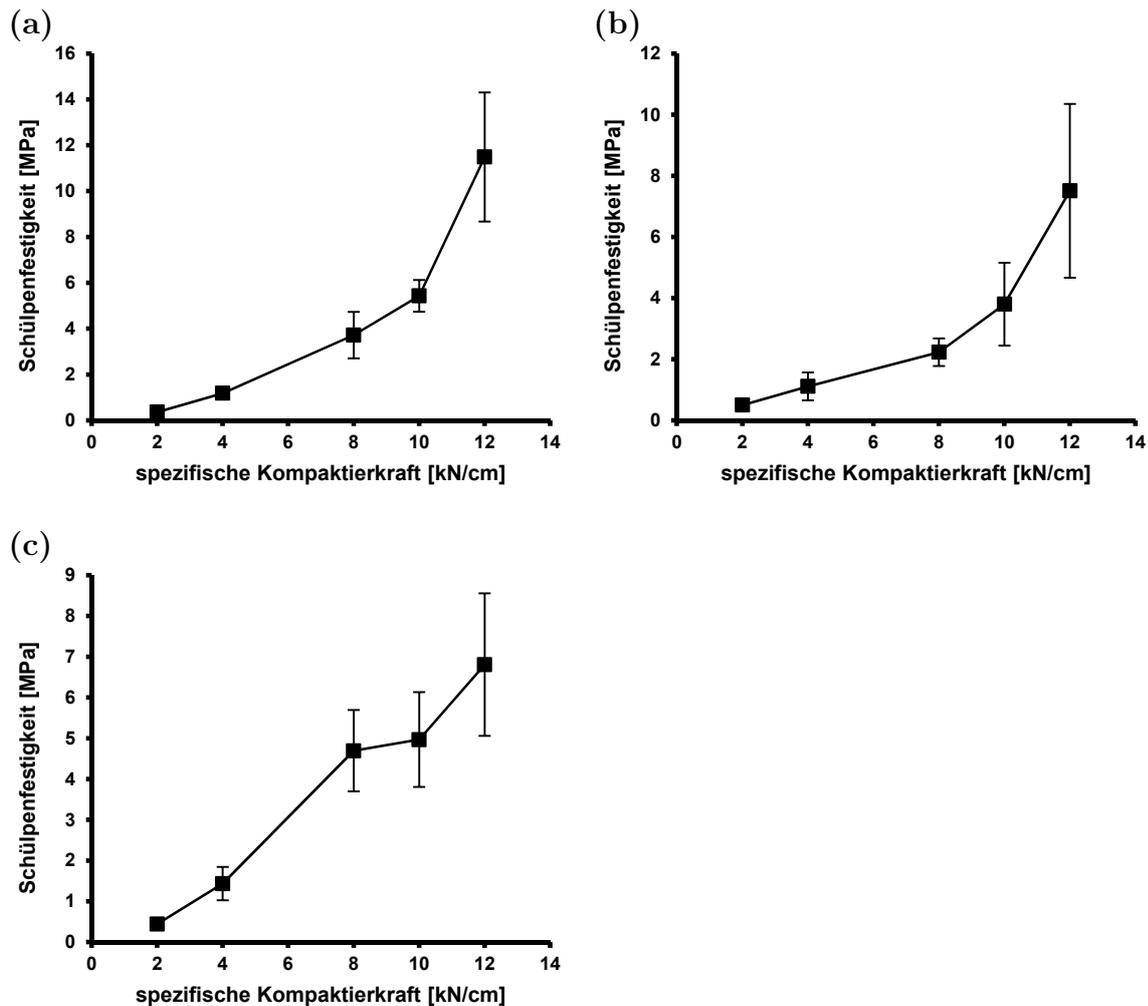


Abbildung 3.32: Schülpenfestigkeiten in Bezug auf die bei der Herstellung verwendeten spezifischen Kompaktierkräfte von (a) MCC, (b) MCC hoher Dichte, (c) Pulvercellulose ( $MW \pm s$ ;  $n=3$ ).

Die für 5 kN/cm bestimmte Festigkeit von etwa 2,5 MPa liegt zwischen den hier ermittelten Ergebnissen von 4 und 8 kN/cm für MCC. Für die 10 kN/cm Schülpen bestimmten Iyer et al. eine Festigkeit von 5 MPa, was wiederum vergleichbar mit der hier erhaltenen Festigkeit der Schülpe der MCC ist (5,4 MPa).

Insgesamt streuen die Ergebnisse der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Messungen stark, so dass sich Variationskoeffizienten von 8 bis 40 % Prozent ergeben. Allerdings weisen auch die in der Literatur von Iyer et al. aufgeführten Messungen Schwankungen bis 33 % auf. Bei Farber et al. wurden ebenfalls jeweils drei Messungen durchgeführt, aber außer dem Mittel der Schülpenfestigkeiten keinerlei Streuungen mit angegeben, so dass ein Vergleich der Messschwankungen mit den hier erhaltenen Daten nicht möglich ist.

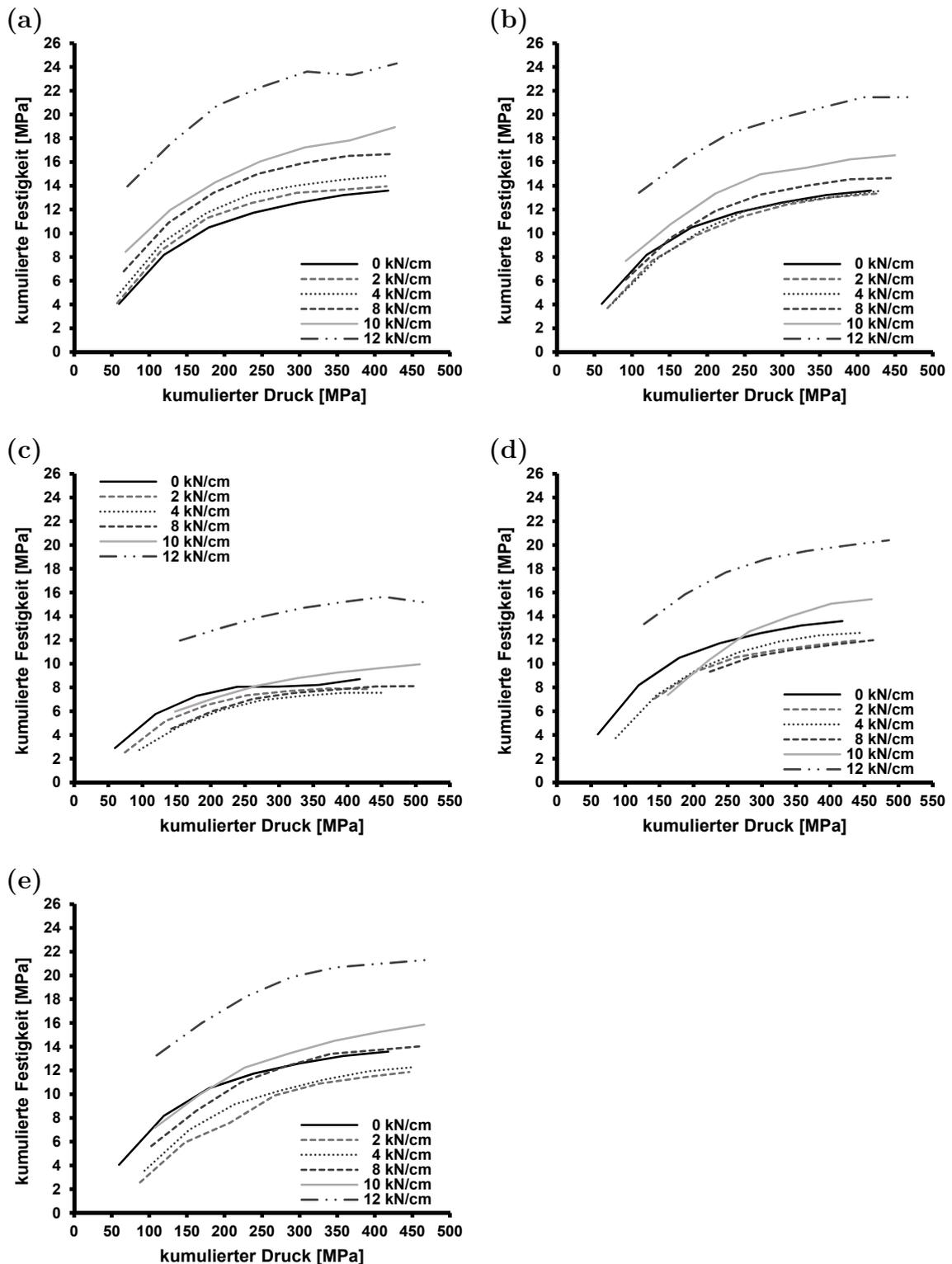


Abbildung 3.33: Vereinigte Kompaktibilitätskurven für MCC, (a)  $< 125 \mu\text{m}$ , (b)  $125\text{-}315 \mu\text{m}$ , (c)  $315\text{-}630 \mu\text{m}$  (intern geschmiert), (d)  $315\text{-}630 \mu\text{m}$ , (e)  $630\text{-}800 \mu\text{m}$ .

Im Gegensatz zu der Berechnung der Kompaktibilitätskurven nach der *UCC* Modellgleichung treten bei der Erstellung der gemeinsamen Kompaktibilitätskurven Probleme auf. Die Abbildungen 3.33 bis 3.35 zeigen die erhaltenen Kompaktibilitätskurven bei Verschiebung des Ursprungs um die ermittelten Werte

von  $P_{WK}$  und  $\sigma_{Sch\ddot{u}lpe}$  für die verschiedenen Granulatfraktionen und Schmiermethoden für beide MCC Qualitäten und Pulvercellulose.

Bei MCC treten Probleme bei der Erzeugung einer einheitlichen Kompaktibilitätskurve für Granulate unterschiedlicher Kompaktierkräfte auf, insbesondere in den Fällen, bei denen mit externer Schmierung gearbeitet wurde. Für die Granulate 315 bis 630  $\mu\text{m}$  bei Verwendung der internen Schmierung (Abbildung 3.33 c) ergibt sich eine relativ einheitliche Kurvenschar, bei der man für spezifische Kompaktierkräfte von 2 bis 10  $\text{kN/cm}$  von einer vereinigten Kompaktibilitätskurve mit der Direkttablettierung sprechen könnte. Von dieser „vereinigten“ Kompaktibilitätskurve weicht die Kurve für die höchste Kompaktierkraft von 12  $\text{kN/cm}$  ab. Farber et al. stellten die *UCC* nur für Kompaktierkräfte bis 7,4  $\text{kN/cm}$  auf, so dass vermutlich die Anwendung unter den gegebenen Umständen mit interner Schmierung bereits auch auf geringere Kompaktierkräfte begrenzt ist. Durch die große experimentell bestimmte Schülpenfestigkeit befindet sich die verschobene Kompaktibilitätskurve für 12  $\text{kN/cm}$  bei deutlich höheren Festigkeiten als die restlichen Kurven. Für 10  $\text{kN/cm}$  liegt die Kurve bereits auch schon leicht über den anderen Kurven, die Abweichung ist hier jedoch nicht so stark ausgeprägt wie für 12  $\text{kN/cm}$ , da die Schülpenfestigkeit (Abbildung 3.32) noch deutlich geringer ist (5,4 zu 11,5  $\text{MPa}$ ) als für 12  $\text{kN/cm}$ . Die Schülpenfestigkeit ist somit bei 10  $\text{kN/cm}$  nur geringfügig höher als die Abnahme der Tablettenfestigkeit im Vergleich zu der Direkttablettierung. Für 12  $\text{kN/cm}$  ergeben die Messungen der Schülpenfestigkeit im Mittel einen Wert von 11,5  $\text{MPa}$ , wobei die Einzelwerte zwischen 9 und 14  $\text{MPa}$  liegen. Wäre die ursprüngliche Kompaktibilitätskurve nur um die geringste gemessene Festigkeit verschoben worden, so würde die Kurve weiterhin bei deutlich höheren Druckfestigkeiten als die restlichen Kurven liegen. Selbst bei interner Schmierung ergibt sich zwischen den Tabletten des Ausgangsmaterials und den Granulattabletten von 12  $\text{kN/cm}$  nur eine Differenz in den Festigkeiten von ca. 5  $\text{MPa}$ , so dass die Addition von  $\sigma_{Sch\ddot{u}lpe}$  auch in diesem Fall zu deutlich höheren Tablettenfestigkeiten im Vergleich zu den anderen Granulattablettierungen führt.

Die Verschiebung um den angewendeten Kompaktierdruck  $P_{WK}$  führt zu Divergenzen der Kurven in geringeren Druckbereichen. Die starke Abnahme der Tablettenfestigkeit mit zunehmender Kompaktierkraft bedingt, dass sich bei der Berechnung von  $P_{WK}$  aus der Modellgleichung hohe Drücke ergeben. Dadurch sind die Kompaktibilitätskurven in x-Richtung zu hohen Werten verschoben und liegen folglich in der initialen Phase der Kurven nicht übereinander. Selbst bei interner Schmierung führt die Verschiebung um  $P_{WK}$  somit nicht, wie beabsichtigt und für die Verschiebung um  $\sigma_{Sch\ddot{u}lpe}$  für geringere Kompaktierkräfte zu beobachten, zu einer Vereinigung der Kompaktibilitätskurven.

Bei externer Schmierung dieser Partikelfraktion (315-630  $\mu\text{m}$ ) weichen die verschobenen Kompaktibilitätskurven für 10 und 12 kN/cm noch deutlicher als bei der internen Schmierung von einer gemeinsamen Kompaktibilitätskurve ab (Abbildung 3.33 d). Durch die Schmierung des Tablettierwerkzeuges im Gegensatz zum Material sind die Differenzen in den Festigkeiten zwischen den Tabletten der unterschiedlichen Kompaktierkräfte deutlich kleiner (vgl. Kapitel 3.2.2), da der Schmiermitteleffekt in der Festigkeitsreduktion nicht enthalten ist. Dadurch sind die generierten Schülpenfestigkeiten größer als die Differenzen in den Tablettenfestigkeiten und es ist nicht möglich die Kurven zu einer gemeinsamen „Masterkurve“ zu verschieben. Ähnliche Beobachtungen lassen sich auch für die Granulate der anderen Fraktionen machen, welche ebenfalls mit externer Schmierung tablettiert wurden. Für die Granulate zwischen 125 und 315  $\mu\text{m}$  ergibt sich für die spezifischen Kompaktierkräfte 2 und 4 kN/cm eine annähernd vereinigte Kompaktibilitätskurve mit der Direkttablettierung, wobei bereits für 8 kN/cm die Kurve bei höheren Druckfestigkeiten liegt. Bei der Fraktion 630-800  $\mu\text{m}$  und Partikeln  $< 125 \mu\text{m}$  lässt sich keine vereinigte Kompaktibilitätskurve mehr identifizieren, von der einzelne Kurven abweichen. Nach der Verschiebung des Ursprunges unterscheiden sich weiterhin alle Kompaktibilitätskurven. Durch die ansteigende Schülpenfestigkeit mit zunehmender Kompaktierkraft (Abbildung 3.32 a) reihen sich die Kurven von 2 kN/cm bis 12 kN/cm zu höheren Druckfestigkeiten auf. Die Kompaktibilitätskurve der Direkttablettierung liegt dabei für die unterschiedlichen Granulatgrößen teilweise bei einer geringeren Druckfestigkeit im Vergleich zu den verschobenen Kompaktibilitätskurven (Partikel  $< 125 \mu\text{m}$ ) oder mitten zwischen den Kurven.

Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass sich die reduzierten Tablettenfestigkeiten von MCC und die ansteigenden Schülpenfestigkeiten bei Verwendung der externen Schmierung nicht ausgleichen. Farber et al. (Farber et al., 2008) arbeiteten mit interner Schmierung, wobei bereits 0,5 % Magnesiumstearat für die Walzenkompaktierung verwendet und anschließend weitere 0,5 % extragranulär für die Tablettierung zugesetzt wurden. Damit ist die Schmierung zwischen Schülpen und Granulaten nicht vergleichbar. Bei schmiermittelempfindlichen Materialien führt dies zu einer unterschiedlichen Ausbildung von Festigkeiten innerhalb der Komprimat, da das Ausmaß der Wechselwirkungen mit Magnesiumstearat unterschiedlich stark ist. Wie auch an den Ergebnissen dieser Arbeit zu sehen ist, gleichen sich bei ungleichen Schmierverhältnissen zwischen Tablette und Schülpe, wie sie bei der internen Schmierung gegeben sind, die Festigkeiten weitestgehend aus. Dadurch lassen sich die Kompaktibilitätskurven in eine vereinigte Kurve überführen, allerdings auch nur in den Fällen, in denen geringere Kompaktierkräfte verwendet wurden. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die physikalische Annahme des kumulativen Verhaltens der Festigkeiten der verschiedenen Kompaktierschritte nicht zutrifft. Die von Farber et al. gefundenen Übereinstimmungen beruhen vielmehr auf Schmiermitteleffekten, die in glücklicher Konstellation (geringer

Magnesiumstearatzusatz in den Schülpen, hoher in den Tabletten) zu einer vereinigten Kompaktibilitätskurve (*UCC*) führen.

Die für MCC getroffenen Beobachtungen lassen sich auch auf die beiden anderen Materialien übertragen. Für MCC hoher Dichte ergibt sich bei Verwendung von intern zur Tablettierung zugesetztem Magnesiumstearat (Abbildung 3.34 b) ein ähnliches Bild wie für MCC. Die Kurve für 12 kN/cm liegt wiederum durch die hohe Festigkeit der Schülpe deutlich oberhalb der restlichen Kurven, auch wenn für diese MCC die Schülpenfestigkeit bei Verwendung einer spezifischen Kompaktierkraft von 12 kN/cm mit 7,5 MPa geringer ist als für MCC (11,5 MPa). Im Gegensatz zu MCC liegt hier auch die Kurve für 2 kN/cm oberhalb der anderen Kurven. Die Tablettierung der Granulate der Kompaktierkraft 2 kN/cm führte zu höheren Festigkeiten als die Direkttablettierung, so dass die Addition der Schülpenfestigkeit, auch wenn sie mit 0,5 MPa noch gering ist, einen Verlauf bei höheren Tablettenfestigkeiten bedingt.

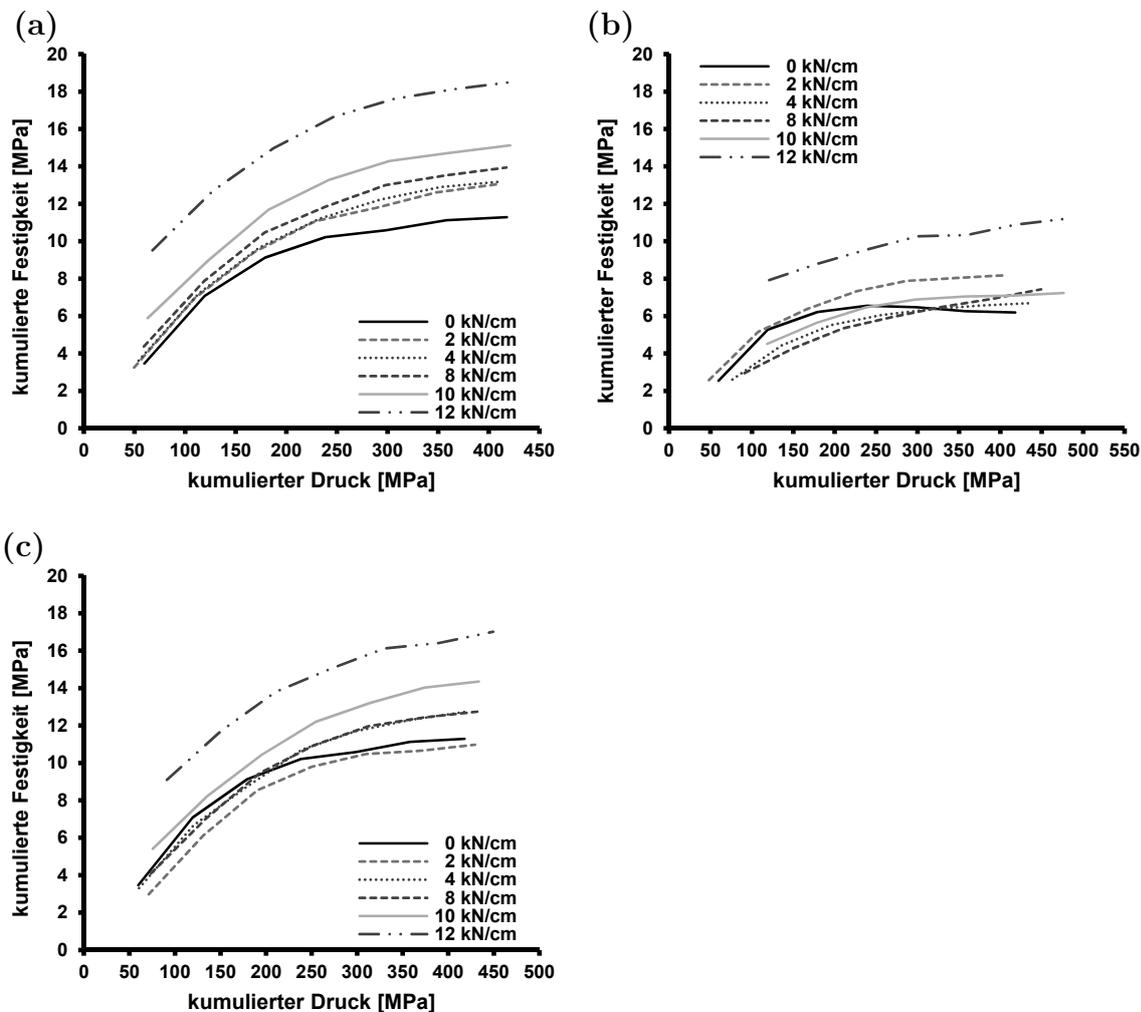


Abbildung 3.34: Vereinte Kompaktibilitätskurven für MCC hoher Dichte, (a) 125-315 µm, (b) 315-630 µm (intern geschmiert), (c) 630-800 µm.

Entsprechend der intern geschmierten Fraktion 315-630  $\mu\text{m}$  von MCC ist auch hier die Verschiebung um  $P_{\text{WK}}$  nicht eindeutig begründbar. Die hohen errechneten Werte führen auch hier eher zu einer Divergenz der Kurven anstatt zu der beabsichtigten Konvergenz. Für die Granulatfraktionen 125-315 und 630-800  $\mu\text{m}$ , die mit externer Schmierung tablettiert wurden, ergeben sich nach Verschiebung des Ursprunges wieder Kurven, die, aufsteigend von 2 nach 12  $\text{kN/cm}$ , bei höheren Druckfestigkeiten liegen. Wie bereits oben erläutert, lässt sich dies auf den deutlich höheren Anstieg der Schülpenfestigkeit (Abbildung 3.32 b) mit zunehmender Kompaktierkraft im Vergleich zu der geringeren Abnahme der Festigkeit von Tabletten (vgl. Abbildung 3.17 b) aus den entsprechenden Granulaten zurückführen. Die externe Schmierung führt zu einer geringeren Abnahme der Festigkeit, da keine Interferenzen in der Bindungsausbildung mit Magnesiumstearat auftreten. Die generierten Schülpenfestigkeiten sind daher höher als die Reduktion der Kompaktibilität.

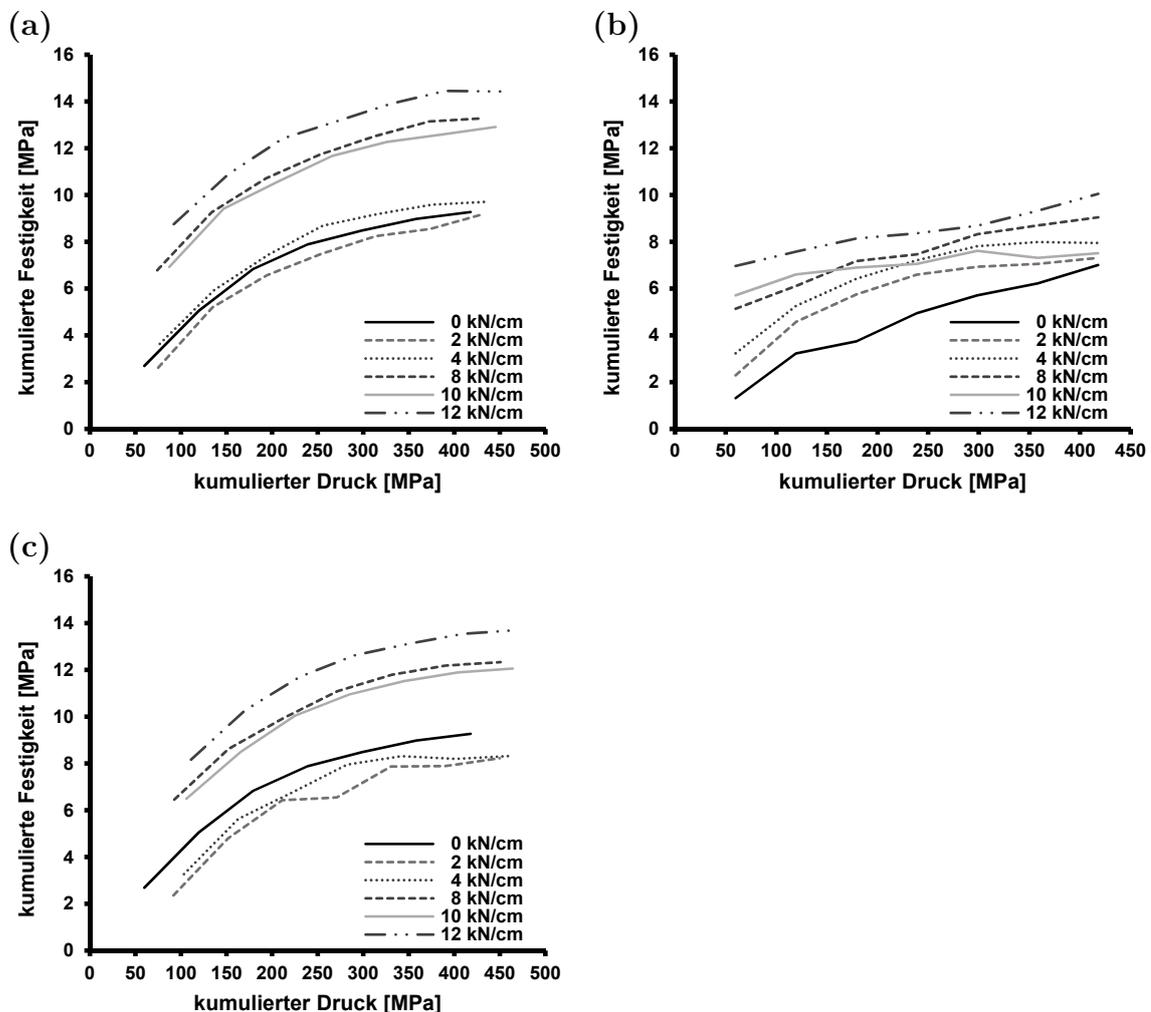


Abbildung 3.35: vereinigte Kompaktibilitätskurven für Pulvercellulose, (a) 125-315  $\mu\text{m}$ , (b) 315-630  $\mu\text{m}$  (intern geschmiert), (c) 630-800  $\mu\text{m}$ .

Bei Pulvercellulose lässt sich auch bei Verwendung der internen Schmierung keine vereinigte Kompaktibilitätskurve finden, von der dann eventuell einzelne Kurven

abweichen. Wie Abbildung 3.35 zeigt, streuen die Kurven für die Granulate der Fraktion 315-630  $\mu\text{m}$  und es findet sich keine *UCC*. In den vorherigen Abschnitten wurden bereits die Schwierigkeiten der Anpassung der Kompaktibilitätskurven von Pulvercellulose an die Modellgleichungen erörtert. Durch den uneinheitlichen Verlauf der Kompaktibilitätskurven ist es nicht möglich eine annähernd einheitliche gemeinsame Kurve durch die Ursprungsverschiebung zu erzeugen. Für die Fraktionen 125-315 und 630-800  $\mu\text{m}$  werden, wie für beide MCC Typen, mit ansteigender Kompaktierkraft während der Walzenkompaktierung aufsteigende Kurven erhalten. Im Unterschied zu diesen gruppieren sich die Kurven bei Pulvercellulose. Eine Gruppe wird aus der Direkttablettierung und den Granulatabletten aus 2 und 4 kN/cm gebildet, die andere aus den Tablettierungen der Granulate von 8, 10 und 12 kN/cm. Erklärt werden kann dies über die in Abbildung 3.32 c gezeigten Festigkeiten der Schülpen aus Pulvercellulose. Für 8 und 10 kN/cm werden mit 4,2 und 5 MPa nur geringfügig unterschiedliche Festigkeiten bestimmt, so dass dadurch die geringe Differenz zwischen den Festigkeiten der entsprechenden Granulate ausgeglichen wird. Für 12 kN/cm ist die Schülpenfestigkeit wiederum erhöht, so dass die Kurve bei etwas höheren Druckfestigkeiten als die der anderen beiden spezifischen Kompaktierkräfte liegt. Auch für 2 und 4 kN/cm können die Unterschiede der Tablettenfestigkeiten untereinander, aber auch zu der Direkttablettierung, weitestgehend durch die Addition der Schülpenfestigkeiten ausgeglichen werden. Allerdings macht die Aufteilung in zwei Untergruppen deutlich, dass auch bei Pulvercellulose die erzeugte Schülpenfestigkeit deutlich höher ist als die Abnahme der Druckfestigkeit der Tabletten bei ansteigender Kompaktierkraft.

### 3.3.5 Zusammenfassung

Die systematische Untersuchung der Anwendbarkeit des von Farber et al. 2008 eingeführten Modells der *Unified Compaction Curve* in einem umfangreicheren Rahmen zeigt deutliche Mängel in der Modelltheorie und dessen Anwendbarkeit.

Durch die Autoren wurde die Anwendbarkeit des Modells bereits auf plastisch verformbare Materialien und Mischungen mit einem ausreichend hohen Anteil dieser beschränkt. Dadurch lässt sich das Tablettierverhalten von Trockengranulaten sprödebrüchiger Materialien nicht mit dem Modell beschreiben, obwohl für Magnesiumcarbonat eine reduzierte Kompaktibilität nach Walzenkompaktierung zu finden ist. Darüber hinaus zeigen die hier aufgeführten Daten, dass eine Anwendung auf neue Datensätze nicht möglich ist. Eine Kalibrierung des Walzenkompaktierdruckes über Tablettierungsdaten bei fehlender Instrumentierung der Walzen ist nicht durchführbar, da sich keine einheitlichen Beziehungen finden lassen.  $P_{\text{WK}}$  muss daher individuell aus den experimentellen Daten heraus bestimmt werden.

Die Kompaktibilitätskurven der verschiedenen Granulate lassen sich durch die Modellgleichung zwar modellieren, was allerdings auf der Verwendung eines individuell aus den zu modellierenden Daten neu berechneten Walzenkompaktierdruckes  $P_{WK}$  beruht. Dadurch ergeben sich teilweise physikalisch unmögliche Werte (negative Drücke) für  $P_{WK}$  und die postulierte physikalische Bedeutung dieses Modellparameters ist fraglich.

Grundlage des Modells ist die Additivität der Drücke bei der Verdichtung des Materials und der dabei erzeugten Festigkeiten. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass bei einer vergleichbaren Schmierung während der beiden Kompaktierschritte (Walzenkompaktierung und Tablettierung) die Abnahme der Druckfestigkeit der Tabletten nach der Walzenkompaktierung deutlich geringer ist, als die hierbei erzeugte Schülpenfestigkeit. Bei Verwendung der internen Schmierung, und damit höherer Magnesiumstearatmengen während der Tablettierung im Vergleich zur Kompaktierung, nimmt die Tablettenfestigkeit stärker ab und die Festigkeiten können, zumindest für geringere Kompaktierkräfte, kumuliert werden, um eine vereinigte Kompaktibilitätskurve zu erhalten. Allerdings führt die Addition von Tablettierdruck und dem individuell bestimmten Walzenkompaktierdruck eher zu einem Auseinanderdriften der Kurven als zu der erwarteten Vereinigung. Für gleiche Schmierverhältnisse können keine vereinigten Kompaktibilitätskurven generiert werden.

Die Ergebnisse für die Verwendung unterschiedlicher Materialien und Schmiermethoden zeigen, dass durch die Zurückberechnung aus den experimentell erhobenen Daten die Kompaktibilitätsdaten durch die Modellgleichungen beschrieben werden können, allerdings keine Übertragbarkeit auf zuvor nicht eingeschlossene Daten vorliegt. Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass es auf Grundlage des Modells nicht möglich ist Vorhersagen über die Festigkeit von Trockengranulattabletten zu treffen und das Modell, wie von Farber et al. vorgeschlagen, als Werkzeug für die pharmazeutische Entwicklung zu nutzen.

## 3.4 Anwendung der Ryshkewitch-Duckworth Gleichung

### 3.4.1 Einleitung

Im vorherigen Kapitel konnte gezeigt werden, dass das *UCC* Modell nicht in der Lage ist das Tablettierverhalten von Trockengranulaten sinnvoll zu beschreiben. Daher sollten andere Modelle auf ihre Eignung für die Beschreibung des Kompressionsverhaltens von Trockengranulaten untersucht werden. Ryshkewitch und Duckworth fanden 1953 heraus, dass eine lineare Beziehung zwischen der Porosität und dem Logarithmus der Festigkeit von Körpern aus Keramikpartikeln existiert (Duckworth, 1953; Ryshkewitch, 1953). Die von ihnen aufgestellte Gleichung findet seitdem nicht nur im Bereich der Keramik Anwendung, sondern wird auch in der Pharmazie verwendet, um das Tablettierverhalten verschiedener Materialien zu beschreiben und zu modellieren (Steendam und Lerk, 1998; Zuurman et al., 1999; Wu et al., 2005; Wu et al., 2006; Iyer et al., 2014). In diesem Kapitel soll die Anwendbarkeit der Ryshkewitch-Duckworth Gleichung auf das Tablettierverhalten von Trockengranulaten von den beiden in der Arbeit verwendeten MCC Typen, Pulvercellulose, Magnesiumcarbonat und Laktose untersucht werden.

### 3.4.2 Anwendung auf das Tablettierverhalten von Trockengranulaten und den Ausgangsmaterialien

Die Auftragung des natürlichen Logarithmus der Druckfestigkeit der Tabletten und ihrer Porosität (vgl. 7.2.2.16) zeigt sowohl für die Direkttablettierungen der fünf Materialien als auch für die Tablettierungen der aus ihnen hergestellten Trockengranulate eine annähernd lineare Beziehung entsprechend der Ryshkewitch-Duckworth Gleichung (Abbildungen 3.36 bis 3.40). Die Bestimmtheitsmaße sind in den Tabellen 3.10 bis 3.14 aufgeführt und liegen, bis auf einzelne Ausnahmen, bei Werten größer 0,98. Die Tabellen enthalten dabei auch die Daten der linearen Regression für die Direkttablettierungen mit unterschiedlichen Magnesiumstearatmengen (vgl. Kapitel 3.1.3.2), wohingegen in den Abbildungen 3.36 bis 3.40 jeweils nur die Direkttablettierungen mit einer zu der Tablettierung der Trockengranulate vergleichbaren Schmierung (Verwendung von 0,2 % MgSt) dargestellt sind.

Für MCC zeigen sich für Porositäten kleiner 10 % bei der Tablettierung der Granulate 315-630  $\mu\text{m}$  mit interner Schmierung Abweichungen von einem linearen Verlauf zwischen Porosität und der Druckfestigkeit (Abbildung 3.36 c). Ähnliches lässt sich auch für die Verwendung der internen Schmierung (Partikel 315-630  $\mu\text{m}$ ) bei MCC hoher Dichte und bei Pulvercellulose beobachten (Abbildung 3.37 b, 3.38 b).

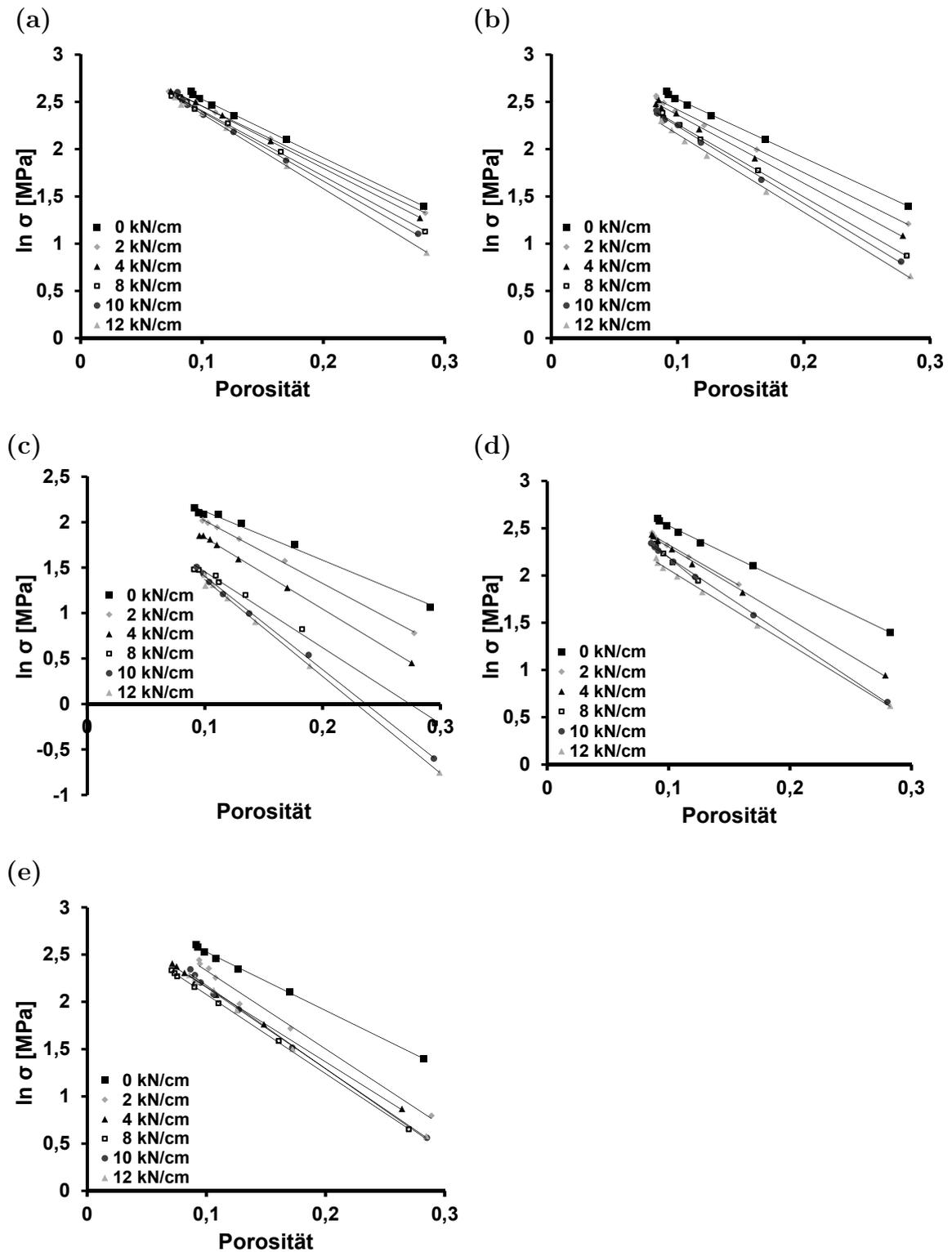


Abbildung 3.36: Beziehung zwischen dem natürlichen Logarithmus der Druckfestigkeit und der Porosität der Tabletten aus MCC von Trockengranulaten und der Direkttablettierung, (a)  $< 125 \mu\text{m}$ , (b)  $125\text{-}315 \mu\text{m}$ , (c)  $315\text{-}630 \mu\text{m}$  (intern geschmiert), (d)  $315\text{-}630 \mu\text{m}$ , (e)  $630\text{-}800 \mu\text{m}$  (MW,  $n=10$ ).

Bei einer geringen Tablettenporosität nehmen die Festigkeiten nicht mehr linear mit der Porosität zu. Die Festigkeit steigt hierbei weiter an, obwohl kaum Veränderungen in der Porosität zu beobachten sind.

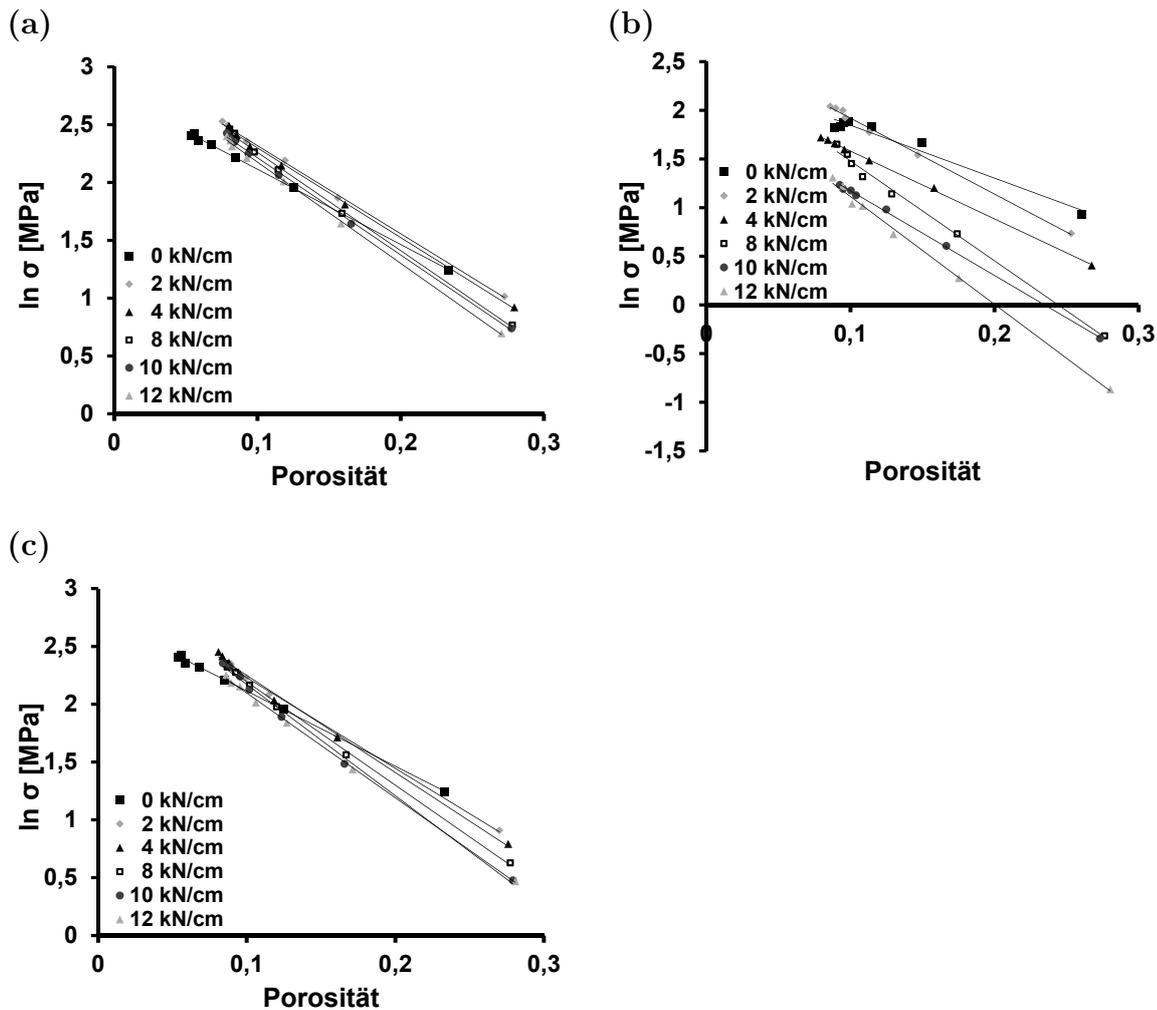


Abbildung 3.37: Beziehung zwischen dem natürlichen Logarithmus der Druckfestigkeit und der Porosität der Tabletten aus MCC hoher Dichte von Trockengranulaten und der Direkttablettierung, (a) 125-315  $\mu\text{m}$ , (b) 315-630  $\mu\text{m}$  (intern geschmiert), (c) 630-800  $\mu\text{m}$  (MW,  $n=10$ ).

Im Gegensatz dazu stellten Nordström et al. (Nordström et al., 2008) fest, dass die Tablettenfestigkeit bei der Auftragung des Logarithmus der Festigkeit gegenüber der Porosität von Granulattabletten ab einer Porosität von 10 % konstant bleibt, sich die Porosität allerdings weiter verringert, was auf das Erreichen der maximal erzeugbaren Festigkeiten zurückgeführt wurde.

Die Direkttablettierungen mit intern zugesetztem Schmiermittel führen insgesamt zu stärkeren Abweichungen im linearen Zusammenhang nach Ryshkewitch und Duckworth für beide MCC Qualitäten und für Pulvercellulose (Tabelle 3.10, 3.11, 3.12). Für diese drei Materialien nimmt die Schmierung somit Einfluss auf die Güte der Beschreibung des Tablettierverhaltens durch die von Ryshkewitch und Duckworth aufgestellte Gleichung. Die Bestimmtheitsmaße der Direkttablettierungen mit interner Schmierung weichen stärker von eins ab als bei externer Schmierung. Mit abnehmender Menge an Magnesiumstearat in der Tablette erhöhen sich die Bestimmtheitsmaße der Regression und erreichen ein Maximum, wenn kein

Magnesiumstearat untergemischt wird. Für MCC steigt das Bestimmtheitsmaß so von 0,9522 auf 0,9987 bei Reduktion der Magnesiumstearatmenge von 1 auf 0 % an (Tabelle 3.10). Bei MCC hoher Dichte ist die Erhöhung der Bestimmtheitsmaße stärker ausgeprägt (0,8111 auf 0,999) (Tabelle 3.11). Für Pulvercellulose lässt sich mit einem Bestimmtheitsmaß von 0,0428 bei Verwendung von 0,9 % Magnesiumstearat von keiner Korrelation zwischen der Porosität und dem Logarithmus der Druckfestigkeit sprechen, wobei bei externer Schmierung ein linearer Zusammenhang entsprechend der übrigen Ergebnisse beobachtbar ist ( $R^2 = 0,9956$ ) (Tabelle 3.12).

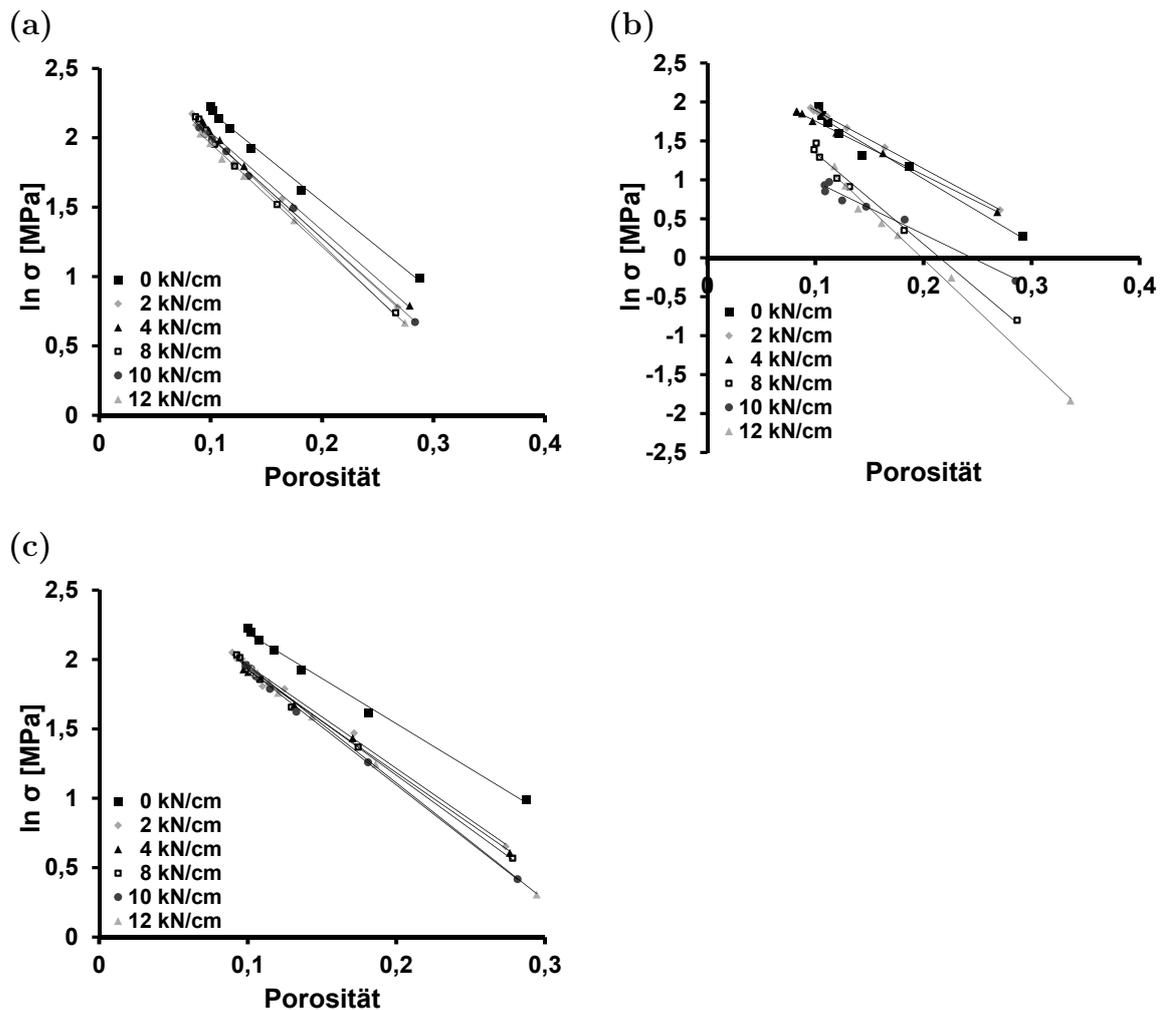


Abbildung 3.38: Beziehung zwischen dem natürlichen Logarithmus der Druckfestigkeit und der Porosität der Tabletten aus Pulvercellulose von Trockengranulaten und der Direkttablettierung, (a) 125-315  $\mu\text{m}$ , (b) 315-630  $\mu\text{m}$  (intern geschmiert), (c) 630-800  $\mu\text{m}$  (MW,  $n=10$ ).

Im Gegensatz zu MCC und Pulvercellulose lässt sich bei Magnesiumcarbonat kein Einfluss der Magnesiumstearatkonzentration auf die Linearität der Beziehung zwischen dem Logarithmus der Druckfestigkeit und der Porosität beobachten. Zwar variiert das Bestimmtheitsmaß der linearen Regression auch hier, allerdings lässt sich keine Tendenz in Zusammenhang mit der verwendeten Schmiermittelmenge

beobachten und es ergeben sich für alle Tablettierungen Bestimmtheitsmaße größer 0,98 (Tabelle 3.13). Bei Laktose liegt aufgrund der benötigten relativ hohen Schmiermittelzusätze (vgl. Kapitel 3.1.3.2) nur ein Wert für die interne Schmierung vor, so dass die Erhöhung des Bestimmtheitsmaßes nicht sicher auf die Änderung der Schmiermethode zurückgeführt werden kann. Vielmehr lässt sich hier, wie bei Magnesiumcarbonat, durch das spröde Verhalten eine Unabhängigkeit der Korrelation von der zugesetzten Magnesiumstearatmenge erwarten.

Die Abweichungen von einem linearen Zusammenhang zwischen der Porosität und der Druckfestigkeit für plastisch verformbare Materialien bei dem Zusatz größerer Schmiermittelmengen können durch Interferenzen in der Bindungsbildung zwischen den Partikeln erklärt werden (Strickland et al., 1956; Shotton und Lewis, 1964) (vgl. Kapitel 3.1). Da die Bindung zwischen Magnesiumstearat und den Materialien im Gegensatz zu den Bindungen der Materialpartikel untereinander gering ist (Bolhuis und Hölzer, 1996), ist die Festigkeit der Tabletten reduziert. Diese Wechselwirkungen sind umso stärker, je mehr Magnesiumstearat verwendet wurde. Die abnehmende Korrelation zwischen Porosität und Druckfestigkeit bei ansteigendem Schmiermittelanteil für plastisch verformbare Materialien lässt sich daher durch die gestörte Ausbildung von Festigkeitsbrücken unter den Partikeln erklären. So wird die Packungsdichte des Materials mit zunehmendem Druck erhöht, allerdings sind die Bindungen dann bei gleicher Porosität schwächer. Für spröde Materialien ist die Interferenz, durch die während der Fragmentierung entstehenden schmiermittelfreien Oberflächen, geringer (de Boer et al., 1978) und die Festigkeitsausbildung lässt sich unabhängig von der verwendeten Magnesiumstearatmenge gut mit der Porosität korrelieren.

Für Magnesiumcarbonat kommt es bei einer Porosität größer 45 % zu Abweichungen vom linearen Verlauf. Bei einer hohen Porosität werden insgesamt geringere Festigkeiten erhalten, als sie sich bei einem durchgehend linearen Verlauf ergeben würden (Abbildung 3.39). Auch Tye et al. (Tye et al., 2005) fanden in diesem Porositätsbereich Abweichungen von der Ryshkewitch-Duckworth Gleichung, maßen dem aber keine praktische Bedeutung zu, da pharmazeutische Tabletten selten eine derartig hohe Porosität aufweisen (Hancock et al., 2003). Auch Ryshkewitch selber beobachtete bei gesintertem Aluminiumoxid für eine Porosität größer 40 % Abweichungen vom linearen Verlauf zwischen der Porosität und dem Logarithmus der Druckfestigkeit. Eine mögliche Erklärung könnte die andersartige Bindungsbildung in den Bereichen geringerer relativer Tablettendichte sein. Entsprechend der Perkolationstheorie von Holman und Leuenberger werden Festigkeiten erst nach Überschreiten der Perkolationsschwelle ausgebildet (Holman und Leuenberger, 1988). Ab der Perkolationsschwelle sind unter den Partikeln Verbindungen in dem Maße vorhanden, dass ein kontinuierliches Netzwerk an Bindungen innerhalb der Tablette vorliegt und somit ein Komprimat erzeugt wird. Nach Leuenberger und Leu (Leuenberger und Leu, 1992; Leu und Leuenberger, 1993)

lassen sich zwei Perkolationschwel­len bei der Verdichtung von Pulvern beobachten. Für die Ausbildung loser Komprimats wird die Schwelle der Punktperkolation überschritten, für dichte Komprimats die Schwelle für die sogenannte Kantenperkolation. Nach Stauffer (Stauffer und Aharony, 1992) werden bei der Punktperkolation Gitterpunkte besetzt, wohingegen bei vollständiger Belegung dieser, Bindungen zwischen den besetzten Punkten/Seiten ausgebildet werden (Kantenperkolation). Es ist davon auszugehen, dass die Festigkeitsausbildung zwischen den beiden Perkolationschwel­len anders verläuft als oberhalb der Schwelle für die Kantenperkolation. Bewegt man sich in dem Bereich zwischen den beiden Schwel­len, werden kleine Änderungen in der Porosität vermutlich einen großen Einfluss auf die Festigkeit des Komprimats haben, wobei nach der initialen Bindungsausbildung, also dem Überschreiten der Kantenperkolation, die Bindungsverstärkung einem einheitlichen Verlauf folgt. Dadurch würde sich für eine hohe Tablettenporosität eine stärkere Abhängigkeit zwischen der Festigkeit und der Porosität ergeben und der Verlauf wäre daher steiler.

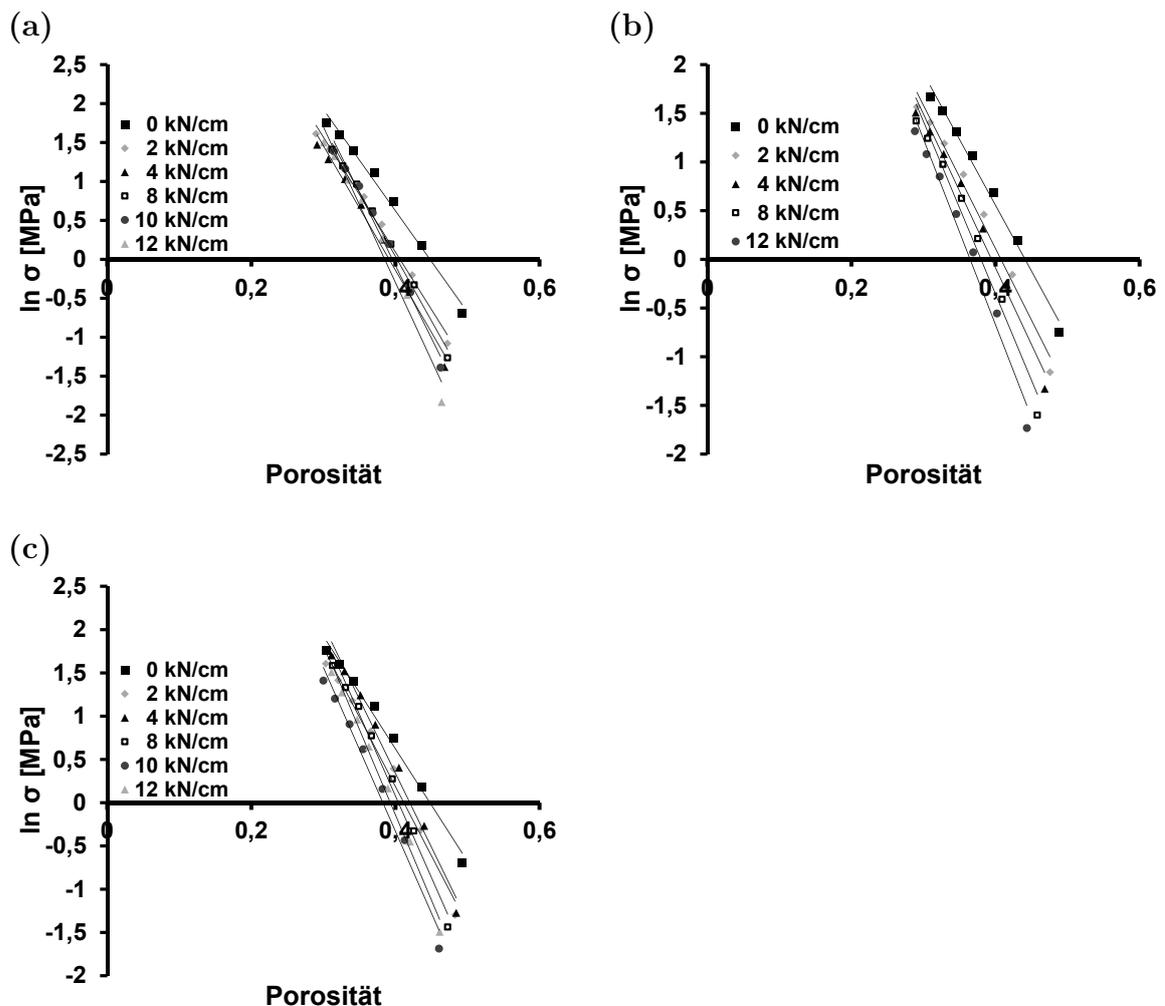


Abbildung 3.39: Beziehung zwischen dem natürlichen Logarithmus der Druckfestigkeit und der Porosität der Tabletten aus Magnesiumcarbonat von Trockengranulaten und der Direkttablettierung, (a) 125-315  $\mu\text{m}$ , (b) 315-630  $\mu\text{m}$  (intern geschmiert), (c) 630-800  $\mu\text{m}$  (MW, n=10).

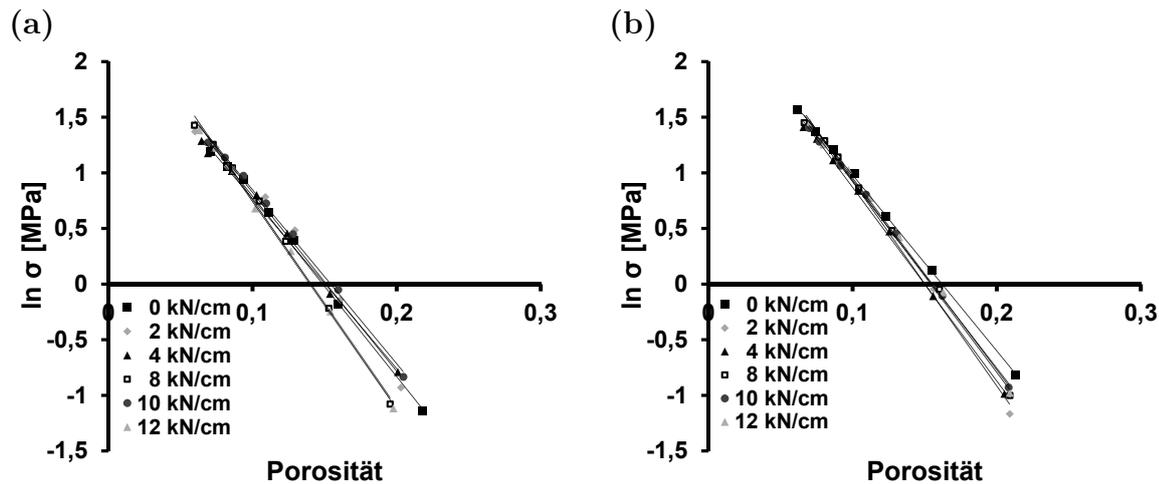


Abbildung 3.40: Beziehung zwischen dem natürlichen Logarithmus der Druckfestigkeit und der Porosität der Tabletten aus Laktose von Trockengranulaten und der Direkttablettierung, (a) 315-630  $\mu\text{m}$  (intern geschmiert), (b) 630-800  $\mu\text{m}$  (MW,  $n=10$ ).

In diesem Fall würden, entsprechend den hier getroffenen Beobachtungen, die Druckfestigkeiten der Tabletten unterhalb derer liegen, die sich nach dem beobachteten linearen Verlauf für eine geringere Porosität nach Ryshkewitch ergeben.

Anhand der Abbildungen 3.36 bis 3.40 wird deutlich, dass sich, je nach verwendeter Kompaktierkraft, für Granulate derselben Siebfraktion unterschiedliche lineare Verläufe zwischen der Tablettenfestigkeit und der Porosität für MCC, Pulvercellulose und Magnesiumcarbonat ergeben. Tye et al. (Tye et al., 2005) fanden heraus, dass bei Verwendung unterschiedlicher Druckhaltezeiten während der Tablettierung zwar in Abhängigkeit vom Material insgesamt variierende Tablettenfestigkeiten erhalten werden, bei der Korrelation mit der Porosität allerdings alle Datenpunkte auf einer gemeinsamen Gerade liegen. Daraus folgerten sie, dass die Beziehung zwischen der Druckfestigkeit und der relativen Dichte genutzt werden kann, um die Festigkeit von Tabletten während der Formulierungsentwicklung und dem *scale-up* vorherzusagen. Die hier erhaltenen Ergebnisse legen allerdings nahe, dass die Erzeugung der Tablettenfestigkeit nicht ausschließlich von der relativen Dichte abhängt und dadurch Tabletten aus Trockengranulaten bei gleicher Porosität unterschiedliche Festigkeiten aufweisen. Bei gleicher Porosität werden, wie hier gezeigt, mit ansteigender Kompaktierkraft abnehmende Tablettenfestigkeiten erhalten. Iyer et al. (Iyer et al., 2014) wandten die Ryshkewitch-Duckworth Gleichung ebenfalls auf die Tablettierung von Trockengranulaten an. In dieser Studie wurden koprozessiertes Material aus MCC und Dicalciumphosphat (Avicel DG) und Laktose sowie eine Mischung aus den beiden Materialien bei zwei verschiedenen Kompaktierkräften trockengranuliert und anschließend tablettiert. Auch hier ergaben sich für 5 und 10 kN/cm lineare Verläufe zwischen dem Logarithmus der Druckfestigkeit und der Porosität für die Trockengranulate. Sofern aufgeführt, lassen sich unterschiedliche Steigungen für die Trockengranulate der zwei Kompaktierkräfte eines Materials beobachten. Nordström

und Alderborn (Nordström und Alderborn, 2011; Nordström et al., 2013) fanden im Gegensatz zu Tye et al. heraus, dass für Tabletten aus unterschiedlichen Agglomeraten bei gleicher relativer Dichte ein weiter Bereich an Druckfestigkeiten resultiert. Erklärt wurde dies durch mögliche Unterschiede in der inter- und intragranulären Porosität. Die Beobachtung, dass sich für Trockengranulate verschiedener Kompaktierkräfte unterschiedliche Beziehungen zwischen der Porosität und der Druckfestigkeit von Tabletten ergeben, wird in Abschnitt 3.4.4 dieses Kapitels ausführlich diskutiert.

### 3.4.3 Modellparameter

In der Ryshkewitch-Duckworth Gleichung wird der Zusammenhang zwischen der Porosität und der Druckfestigkeit in Abhängigkeit von  $\sigma_0$ , der Festigkeit bei null Porosität und der Konstanten  $k$  beschrieben. Bei  $k$  handelt es sich bei der linearen Auftragung entsprechend Gleichung 7.15 um die Steigung, wohingegen  $\sigma_0$  der entlogarithmierte y-Achsenabschnitt ist. Ryshkewitch und Duckworth definierten die Bedeutung von  $k$  nicht genauer, wohingegen in jüngerer Literatur dieser Konstanten die Bedeutung des Bindungsmaßes zugesprochen wird. Da sich bei größeren Werten für  $k$  die Tablettenfestigkeit stark mit der Tablettenporosität ändert, deklarierten van der Voort Maarschalk et al. (van der Voort Maarschalk et al., 1996)  $k$  als die Bindungskapazität. Seitdem wenden zahlreiche Autoren diese Nomenklatur an und assoziieren große Werte für  $k$  mit einer festeren Bindung der Partikel (van der Voort Maarschalk et al., 1997; Steendam und Lerk, 1998; Zuurman et al., 1999; Wu et al., 2005; Wu et al., 2006; Michrafy et al., 2007).

In den Tabellen 3.10 bis 3.14 sind die Werte der linearen Regression zwischen dem Logarithmus der Tablettenfestigkeit und der Porosität aufgeführt. Der Vergleich mit den in der Literatur vorhandenen Werten für  $k$  und  $\sigma_0$  zeigt gute Übereinstimmungen mit den Ergebnissen der hier durchgeführten Untersuchungen, wobei dabei ausschließlich ein Vergleich für die Direkttablettierungen möglich ist. Das Tablettierverhalten von MCC wurde bereits in zahlreichen Studien mit Hilfe der Ryshkewitch-Duckworth Gleichung untersucht. Für MCC stimmen die hier gefundenen Werte mit 23,3 MPa für  $\sigma_0$  und 6,2 für  $k$  gut mit denen von Michrafy et al. (Michrafy et al., 2007) veröffentlichten Daten für Vivapur 102 (21,1 MPa und 5,95) überein. Kuentz et al. (Kuentz et al., 1999) verwendeten ebenfalls MCC derselben Partikelgröße (Avicel 102), allerdings von einem anderen Hersteller, und auch hier befinden sich die Werte für die Parameter der Gleichung in einer ähnlichen Größenordnung (22,7 MPa und 6,8). In der Literatur sind ebenfalls Daten für Laktose zu finden (Wu et al., 2006), wobei für  $k$  mit 15,8 und 14,8 gute Übereinstimmungen erhalten werden. Für  $\sigma_0$  liegt der Literaturwert mit 2,8 MPa allerdings deutlich unter dem hier erhaltenen Wert von 12,92 MPa, was sich nicht direkt erklären lässt. Für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Versuche liegen bereits die experimentell

erhobenen Werte für die Druckfestigkeit höher als die der Extrapolation zu einer Porosität von null bei Wu et al. In der Studie von Iyer et al. (Iyer et al., 2014) wurde die Ryshkewitch-Duckworth Gleichung auf Trockengranulate von Laktose angewendet. Für eine Kompaktierkraft von 5 kN/cm ergibt sich dort mit 20 MPa für  $\sigma_0$  ein deutlich höherer Wert im Vergleich zu Wu et al., welcher aber in einer vergleichbaren Größenordnung mit den hier gefundenen Ergebnissen liegt. Die Abweichung zu einem noch größeren Wert, als er hier bestimmt wurde, kann möglicherweise durch die Verwendung unterschiedlicher Laktosequalitäten erklärt werden.

Tabelle 3.10: Parameter der linearen Regression entsprechend der Ryshkewitch-Duckworth Gleichung für Tablettierungen von MCC.

	spezifische Kompaktierkraft [kN/cm]	k	$\ln \sigma_0$ [MPa]	$\sigma_0$ [MPa]	$R^2$
1,0 % MgSt	0	3,91	1,97	7,14	0,9529
0,5 % MgSt	0	7,25	2,78	16,17	0,9818
0,2 % MgSt	0	5,36	2,65	14,20	0,9912
0,1 % MgSt	0	5,58	2,87	17,69	0,9948
0 % MgSt	0	6,20	3,15	23,28	0,9987
630-800 $\mu\text{m}$	2	8,29	3,16	23,54	0,9889
	4	7,92	2,95	19,07	0,9988
	8	8,37	2,91	18,43	0,9997
	10	8,81	3,05	21,21	0,9974
	12	8,62	3,02	20,43	0,9989
315-630 $\mu\text{m}$ , intern geschmiert	2	6,88	2,70	14,91	0,9992
	4	7,85	2,65	13,66	0,9995
	8	8,35	2,29	9,87	0,9954
	10	10,26	2,43	11,35	0,9984
	12	10,65	2,43	11,39	0,9981
315-630 $\mu\text{m}$	2	7,41	3,07	21,46	0,9939
	4	7,68	3,07	21,57	0,9986
	8	10,66	3,26	26,06	0,9897
	10	8,56	3,05	21,08	0,9991
	12	7,94	2,86	17,39	0,9985
125-315 $\mu\text{m}$	2	6,66	3,08	21,81	0,998
	4	7,23	3,08	21,85	0,9975
	8	7,68	3,03	20,69	0,999
	10	8,17	3,06	21,32	0,9986
	12	8,30	2,99	19,98	0,9958
< 125 $\mu\text{m}$	2	6,14	3,07	21,56	0,9996
	4	6,56	3,11	22,44	0,9997
	8	6,92	3,10	22,17	0,999
	10	7,33	3,13	22,85	0,9969
	12	7,91	3,16	23,68	0,999

Tabelle 3.11: Parameter der linearen Regression entsprechend der Ryshkewitch-Duckworth Gleichung für die Tablettierungen MCC hoher Dichte.

	spezifische Kompaktierkraft [kN/cm]	k	$\ln \sigma_0$ [MPa]	$\sigma_0$ [MPa]	R <sup>2</sup>
0,9 % MgSt	0	3,08	1,27	3,56	0,8111
0,2 % MgSt	0	5,44	2,39	10,92	0,9663
0,1 % MgSt	0	5,94	2,61	13,58	0,9874
0 % MgSt	0	6,72	2,98	19,71	0,999
630-800 $\mu\text{m}$	2	7,84	3,01	20,34	0,9982
	4	8,40	3,01	21,95	0,9962
	8	8,94	3,09	21,94	0,9982
	10	9,63	3,13	22,98	0,996
	12	9,06	3,00	20,12	0,9991
315-630 $\mu\text{m}$ , intern geschmiert	2	7,81	2,70	14,88	0,9963
	4	6,97	2,28	9,76	0,9993
	8	10,26	2,51	12,24	0,9943
	10	8,70	2,04	7,70	0,9991
	12	10,97	2,22	9,17	0,9953
125-315 $\mu\text{m}$	2	7,61	3,08	21,76	0,9985
	4	7,75	3,07	21,60	0,9983
	8	8,59	3,11	22,41	0,998
	10	8,40	3,05	21,20	0,9988
	12	8,75	3,05	21,11	0,9984

Tabelle 3.12: Parameter der linearen Regression entsprechend der Ryshkewitch-Duckworth Gleichung für die Tablettierungen von Pulvercellulose.

	spezifische Kompaktierkraft [kN/cm]	k	$\ln \sigma_0$ [MPa]	$\sigma_0$ [MPa]	R <sup>2</sup>
0,9 % MgSt	0	0,91	-0,17	0,84	0,0428
0,2 % MgSt	0	8,28	2,67	14,40	0,973
0,1 % MgSt	0	6,58	2,61	13,59	0,9953
0 % MgSt	0	6,51	2,84	17,11	0,9956
630-800 $\mu\text{m}$	2	7,42	2,70	14,87	0,9942
	4	7,41	2,67	14,38	0,9983
	8	7,78	2,72	15,21	0,9964
	10	8,35	2,76	15,88	0,9987
	12	8,44	2,80	16,40	0,9995
315-630 $\mu\text{m}$ , intern geschmiert	2	7,38	2,56	12,96	0,9997
	4	6,86	2,38	10,81	0,9991
	8	11,58	2,40	11,05	0,9911
	10	6,68	1,59	4,89	0,981
	12	13,01	2,48	11,94	0,0024
125-315 $\mu\text{m}$	2	7,34	2,74	15,52	0,9952
	4	7,06	2,74	15,53	0,9984
	8	7,73	2,77	16,00	0,9882
	10	7,22	2,72	15,25	0,9984
	12	7,44	2,70	14,92	0,9981

Tabelle 3.13: Parameter der linearen Regression entsprechend der Ryshkewitch-Duckworth Gleichung für die Tablettierungen von Magnesiumcarbonat.

	spezifische Kompaktierkraft [kN/cm]	k	$\ln \sigma_0$ [MPa]	$\sigma_0$ [MPa]	$R^2$
2,0 % MgSt	0	13,01	5,51	248,1	0,9897
0,2 % MgSt	0	13,55	6,05	422,4	0,9977
0 % MgSt	0	12,99	5,82	336,5	0,9888
630-800 $\mu\text{m}$	2	15,61	6,47	645,7	0,9697
	4	17,10	7,18	1314	0,9863
	8	18,85	7,61	2026	0,9894
	10	18,92	7,24	1387	0,9821
	12	20,26	7,92	2741	0,9919
315-600 $\mu\text{m}$ , intern geschmiert	2	14,70	5,99	398,7	0,9858
	4	15,79	6,27	526,7	0,9847
	8	17,77	6,73	835,8	0,9804
	12	19,06	6,95	1044	0,9797
125-315 $\mu\text{m}$	2	14,75	5,99	400,7	0,9929
	4	15,96	6,24	513,2	0,9876
	8	16,53	6,65	771,3	0,9939
	10	18,69	7,39	1627	0,9875
	12	19,95	7,68	2163	0,9773

Tabelle 3.14: Parameter der linearen Regression entsprechend der Ryshkewitch-Duckworth Gleichung für die Tablettierungen von Laktose.

	spezifische Kompaktierkraft [kN/cm]	k	$\ln \sigma_0$ [MPa]	$\sigma_0$ [MPa]	$R^2$
0,8 % MgSt	0	16,22	2,41	11,14	0,9969
0 % MgSt	0	15,80	2,56	12,92	0,9994
630-800 $\mu\text{m}$	2	18,39	2,76	14,95	0,9932
	4	17,39	2,61	13,57	0,9985
	8	17,30	2,67	14,37	0,9974
	10	16,77	2,60	13,41	0,9986
	12	17,24	2,68	14,54	0,9976
315-630 $\mu\text{m}$ , intern geschmiert	2	16,07	2,43	11,35	0,9881
	4	15,27	2,30	9,92	0,9954
	8	18,65	2,62	13,78	0,9959
	10	15,63	2,41	11,13	0,9971
	12	18,65	2,61	13,53	0,9979

Der Vergleich zwischen den verwendeten Materialien zeigt, dass sich für Magnesiumcarbonat und Laktose deutlich höhere Werte für die Bindungskapazität im Vergleich zu MCC und Pulvercellulose ergeben. Die Bindungskapazitäten erreichen Werte bis 20, wohingegen für die anderen drei Materialien Werte um 10 erreicht werden. Insgesamt werden zwar geringere Druckfestigkeiten für die Tabletten erhalten, jedoch bewirken kleinere Änderungen in der Porosität für diese Materialien einen steileren Anstieg in der Druckfestigkeit. Auch Tye et al. und Wu et al. (Tye et al., 2005; Wu et al., 2006) machten diese Beobachtungen für den Vergleich von MCC

und Laktose. Für die sprödebrüchigen Materialien wird so durch kleine Änderungen in der Porosität eine stärkere Änderung der Druckfestigkeit erreicht.

Bei der Betrachtung der erhaltenen Werte für  $\sigma_0$  für die Tablettierungen der unterschiedlichen Trockengranulate zeigt sich, dass sich für eine Porosität von null nicht immer Werte ergeben, die sich durch tatsächlich bestimmte Druckfestigkeiten nachvollziehen lassen. Für Magnesiumcarbonat ergeben sich für  $\sigma_0$  unrealistische Druckfestigkeiten von bis zu 2000 MPa (Tabelle 3.13). Die Porosität der Tabletten ist bei einem Tablettierdruck von 417 MPa mit ca. 30 % noch sehr hoch, so dass die Daten im Vergleich zu den anderen Materialien, die für den höchsten Pressdruck eine Porosität von um die 10 % aufweisen, bei einer höheren Tablettenporosität erhoben worden sind. Die Extrapolation zu einer Porosität von null verläuft bei Magnesiumcarbonat so über einen viel weiteren Porositätsbereich und führt zu derartig hohen Werten für  $\sigma_0$ .

Wie in den vorherigen Kapiteln gezeigt wurde, nimmt die Festigkeit von Trockengranulattabletten mit ansteigender spezifischer Kompaktierkraft während der Walzenkompaktierung ab. In den Abbildungen 3.36 bis 3.40 ist zu sehen, dass mit ansteigender Kompaktierkraft abnehmende Druckfestigkeiten bei gleicher Porosität erhalten werden. Daraus lässt sich folgern, dass auch die Festigkeit von unporösen Tabletten nicht gleich ist und mit ansteigender Kompaktierkraft abnehmen sollte. Der Vergleich der verschiedenen Kompaktierkräfte zeigt allerdings, dass die durch die Regression erhaltenen Werte für  $\sigma_0$  schwanken. Tendenziell werden zwar für 12 kN/cm kleinere Werte für  $\sigma_0$  erhalten, allerdings ergibt sich kein stetiger Abfall von  $\sigma_0$  mit ansteigender Kompaktierkraft, wie es nach den Ergebnissen der Druckfestigkeit zu erwarten ist. Für Partikel  $< 125 \mu\text{m}$  von MCC werden für die höchste Kompaktierkraft auch die höchste Druckfestigkeit für Tabletten ohne Poren bestimmt, obwohl die Ergebnisse aus Kapitel 3.2.3 zeigen, dass selbst bei den sehr kleinen Partikeln eine Abnahme der Tablettenfestigkeit mit ansteigender Kompaktierkraft zu finden ist (vgl. Kapitel 3.2.3).

Für die Direkttablettierung mit unterschiedlichen Schmiermittelmengen findet sich ein Zusammenhang zwischen den erhaltenen Werte für  $\sigma_0$  und den beobachteten Unterschieden in der experimentell bestimmten Tablettendruckfestigkeit. Entsprechend der Beobachtung aus Kapitel 3.1.3.2, dass die Verwendung größerer Schmiermittelmengen geringere Tablettenfestigkeiten bedingt, werden für die schmiermittelempfindlichen Materialien MCC und Pulvercellulose mit abnehmendem Anteil an Magnesiumstearat höhere Werte für  $\sigma_0$  erhalten. Die oberflächenbezogene Schmierung führt so jeweils zu den kleinsten Werten für  $\sigma_0$  und die externe Schmierung zu den größten. Bei MCC weichen die Daten für die Verwendung von 0,5 % Magnesiumstearat von dieser Beobachtung ab. In diesem Fall wird für  $\sigma_0$  ein höherer Wert als für die Verwendung von 0,2 % Magnesiumstearat erhalten. Wie unter 3.4.2 beschrieben, kommt es bei kleiner Tablettenporosität zu Abweichungen

von der linearen Beziehung nach Ryshkewitch und Duckworth. Bei Verwendung von 0,5 % Magnesiumstearat steigt hier, im Gegensatz zu den anderen Direkttablettierungen, die Druckfestigkeit weiter an, obwohl sich die Porosität nur geringfügig verringert. Die Regression erfolgte über den gesamten Porositätsbereich, so dass der finale Anstieg der Druckfestigkeit für den Zusatz von 0,5 % Schmiermittel den y-Achsenabschnitt zu einem höheren Wert verschiebt. Da für die Bestimmung von  $\sigma_0$  der Achsenabschnittswert noch entlogarithmiert werden muss, führen bereits kleine Veränderungen zu großen Änderungen von  $\sigma_0$  und bedingen damit den vergleichsweise hohen Wert für die Festigkeit unporöser Tabletten bei Verwendung von 0,5 % Magnesiumstearat.

Iyer et al. (Iyer et al., 2014) bezeichneten  $\sigma_0$  als intrinsische Festigkeit. Die Ergebnisse für die unterschiedlichen Tablettierungen, insbesondere die von Magnesiumcarbonat und der Trockengranulate verschiedener Kompaktierkräfte, zeigen, dass die Deklaration als intrinsische Festigkeit fraglich ist und die physikalische Bedeutung für die Tablettierung nicht eindeutig zu erklären ist.

#### 3.4.4 Korrelation zwischen der Bindungskapazität $k$ und der spezifischen Kompaktierkraft

Um den Zusammenhang zwischen der Bindungskapazität  $k$ , der Steigung der linearen Auftragung der Ryshkewitch-Duckworth Gleichung, und den Granulierbedingungen genauer zu untersuchen, ist in Abbildung 3.41  $k$  in Abhängigkeit von der für die Walzenkompaktierung verwendeten spezifischen Kompaktierkraft aufgetragen. Dabei wird deutlich, dass  $k$  mit ansteigender Kompaktierkraft für beide MCC Typen, Pulvercellulose und Magnesiumcarbonat zunimmt. Für Laktose lässt sich kein Trend beobachten und  $k$  variiert um einen Wert von 17. Die Ergebnisse von Iyer et al. (Iyer et al., 2014) stimmen mit dieser Beobachtung überein. Der Vergleich zwischen den Ergebnissen der dort verwendeten spezifischen Kompaktierkräfte von 5 und 10 kN/cm zeigt, dass die Gerade der Auftragung nach Ryshkewitch und Duckworth für Avicel DG und eine 1:1 Mischung mit Laktose steiler verläuft, wenn 10 kN/cm während der Kompaktierung verwendet wurden. Für Laktose sind nur Daten der geringeren spezifischen Kompaktierkraft angegeben. Dadurch ist ein Vergleich mit den in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnissen nicht möglich und die getroffene Beobachtung, dass sich die Steigung  $k$  bei Verwendung unterschiedlicher Kompaktierkräfte nicht verändert, kann nicht durch Ergebnisse der von Iyer et al. durchgeführten Studie bestätigt werden.

Folgt man der häufig verwendeten Nomenklatur, dass es sich bei  $k$  um die Bindungskapazität handelt, so würden diese Beobachtungen nahe legen, dass bei der Verwendung größerer Kompaktierkräfte die Möglichkeit zur Bindungsbildung während der Tablettierung zunimmt. Im Gegensatz dazu korrelieren aber hohe Werte

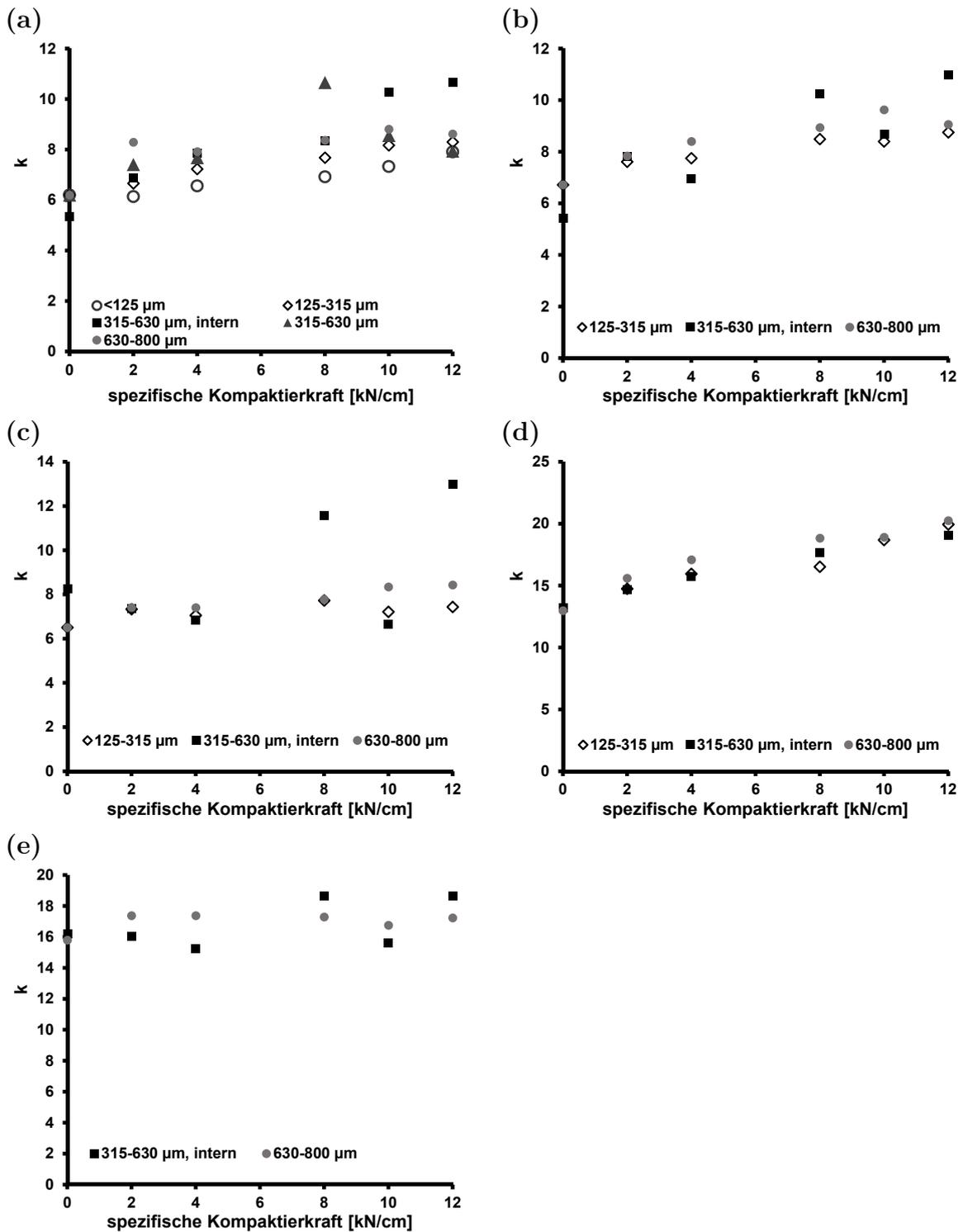


Abbildung 3.41: Steigung  $k$  der Ryshkewitch-Duckworth Gleichung in Abhängigkeit von der verwendeten spezifischen Kompaktierkraft (a) MCC, (b) MCC hoher Dichte, (c) Pulvercellulose, (d) Magnesiumcarbonat, (e) Laktose.

von  $k$ , die bei ansteigenden Kompaktierkräften erhalten werden, mit kleineren Tablettenfestigkeiten (vgl. Kapitel 3.2). Dadurch ist die Bezeichnung als Bindungskapazität im Fall von Trockengranulaten nicht sinnvoll.

Die Porosität einer Granulatablette setzt sich aus dem Luftvolumen, das innerhalb der Granulartikel vorhanden ist, und demjenigen, das sich zwischen den einzelnen Partikeln befindet, zusammen. Die Porenstruktur von Tabletten, die aus Agglomeraten hergestellt wurden, kann daher in intragranuläre und intergranuläre Poren unterteilt werden (Ganderton, 1969; Selkirk und Ganderton, 1970b, a). Die intergranuläre Porosität wird dabei durch den Tablettierprozess und die dort verwendeten Drücke beeinflusst, wohingegen die intragranuläre Porosität vornehmlich von der Granuliermethode und den dabei verwendeten Bedingungen abhängt. Bei der Bestimmung der Tablettenporosität über die Abmessungen und Masse der jeweiligen Tablette (vgl. 7.2.2.10) wird die Summe aus der intra- und der intergranulären Porosität erfasst. Dadurch ist es möglich, dass trotz gleicher relativer Dichte Unterschiede in der Porenstruktur der Tablette vorhanden sind. Nordström und Alderborn (Nordström und Alderborn, 2011; Nordström et al., 2013) fanden heraus, dass sich bei der Tablettierung unterschiedlicher Agglomerate für gleiche Tablettenporositäten deutlich unterschiedliche Druckfestigkeiten ergeben und führten dies auf Unterschiede in der inter- und intragranulären Porosität bei gleicher Gesamtporosität zurück. Im Gegensatz dazu ergab sich in den durchgeführten Untersuchungen ein Zusammenhang zwischen dem Grad der Verdichtung (vgl. 1.2.4, Gleichung 1.1) und der Druckfestigkeit. Daraus wurde geschlossen, dass der Grad der Verdichtung den Trennungsabstand kontrolliert und damit auch die Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung von Bindungen zwischen den Pellets.

Selkirk und Ganderton zeigten, dass bei Verwendung hoher Kräfte während der Herstellung der Tablettenrohlinge (*slugs*) die intragranuläre Porosität klein ist (Selkirk und Ganderton, 1970a). In Übereinstimmung mit Beobachtungen aus der Literatur (Lim et al., 2011) zeigen die hier durchgeführten Porositätsuntersuchungen der Schülpen verschiedener Kompaktierkräfte, dass die Porosität mit ansteigender Kompaktierkraft abnimmt (vgl. Abschnitt 3.4.5) und kleinere Poren innerhalb der Schülpe vorhanden sind (vgl. Anhang, Abbildung 8.10). Durch die Abnahme der Schülpenporosität verringert sich auch die Porosität der durch Mahlung der Schülpen hergestellten Granulate und die intragranuläre Porosität nimmt mit ansteigender Kompaktierkraft ab. Bei gleicher relativer Dichte der Tabletten unterscheidet sich die intergranuläre Porosität von Tabletten, die aus Granulaten mit unterschiedlicher intragranulärer Porosität hergestellt wurden (Zuurman et al., 1994). Ist die intragranuläre Porosität gering, wird eine vergleichbare Tablettenporosität bestimmt, auch wenn die Poren zwischen den Granulaten noch deutlich größer sind.

Durch die Verwendung höherer Kompaktierkräfte werden festere Granulate produziert (vgl. Kapitel 3.2), die, wie zuvor diskutiert, eine geringere Porosität aufweisen. Die in Kapitel 3.2 gezeigten  $\mu$ -CT Aufnahmen (Abbildung 3.21) zeigen, dass sich die Porenstruktur von Tabletten aus Granulaten unterschiedlicher Kompaktierkräfte unterscheidet, wobei die Gesamtporosität vergleichbar ist (vgl. Anhang, Abbildung 8.5). Bei Verwendung von 2 kN/cm ist die intergranuläre

Porosität deutlich geringer als für 8 kN/cm, wobei sich die intragranuläre Porosität andersherum verhält.

Johansson und Alderborn (Johansson und Alderborn, 1996) untersuchten die Änderungen der intragranulären Porosität unterschiedlicher Pellets aus MCC nach der Tablettierung. Dabei fanden sie heraus, dass sich für Pellets geringer Porosität die intragranuläre Porosität nach der Verpressung, im Gegensatz zu Pellets hoher Porosität, nicht veränderte. Es ist daher davon auszugehen, dass sich die intragranuläre Porosität der Trockengranulate während des Tablettiervorganges, in Abhängigkeit von der während der Herstellung verwendeten Kompaktierkraft, in unterschiedlichem Ausmaß verändert. Für Trockengranulate hoher spezifischer Kompaktierkräfte wird sie während des Tablettiervorganges nicht wesentlich beeinflusst werden und nahezu konstant bleiben. Daraus lässt sich folgern, dass in diesem Fall die Abnahme der Tablettenporosität vornehmlich durch die Verringerung der intergranulären Porosität zu Stande kommt. Diese trägt wiederum maßgeblich zur Ausbildung der Tablettenfestigkeit bei (Wikberg und Alderborn, 1991; Johansson et al., 1995). Durch die Verringerung des enthaltenen Luftvolumens sind die Partikel dichter gepackt und damit werden vermehrt interpartikuläre Bindungen ausgebildet, welche die Festigkeit des Komprimats bedingen.

Die zunehmende Steigung der Auftragung nach Ryshkewitch-Duckworth mit ansteigender Kompaktierkraft ist so auf einen unterschiedlich starken Einfluss von intra- und intergranulären Porositätsänderungen auf die Veränderung der Gesamtporosität während des Tablettiervorganges zurückzuführen. Für Granulate geringerer Kompaktierkräfte ändern sich mit ansteigendem Pressdruck beide Porositäten. Dadurch führt nur ein gewisser Anteil der Porositätsabnahme zu einem Anstieg der Druckfestigkeit und die Abhängigkeit der Festigkeitsausbildung von der Porositätsänderung ist insgesamt geringer, was zu kleineren Steigungen führt. Für Granulate hoher Kompaktierkräfte bedingen vornehmlich Änderungen der intergranulären Porosität Veränderungen der Tablettenporosität, so dass die Abhängigkeit zwischen Porosität und Druckfestigkeit höher ist und größere Steigungen für die lineare Beziehung beobachtet werden.

Für Magnesiumcarbonat lässt sich für alle drei Granulatfraktionen eine annähernd lineare Beziehung zwischen  $k$  und der spezifischen Kompaktierkraft beobachten. Die Bestimmtheitsmaße liegen dabei zwischen 0,93 und 0,98 (Tabelle 3.15). Für die anderen Materialien ist diese lineare Korrelation nicht eindeutig für alle Fraktionen gegeben. In Tabelle 3.15 sind die Parameter der linearen Regression für die verschiedenen Materialien und Siebfraktionen aufgelistet. Neben Magnesiumcarbonat lässt sich auch bei MCC eine lineare Beziehung zwischen der Steigung  $k$  und der spezifischen Kompaktierkraft für die Partikel  $< 125$ ,  $125-315$  und  $315-630$   $\mu\text{m}$  beobachten. Die schlechte Korrelation für die Fraktion  $315-630$   $\mu\text{m}$  bei Verwendung der externen Schmierung resultiert aus unvollständigen Datensätzen. Für die

spezifischen Kompaktierkräfte 2 und 8 kN/cm wurden die Tabletten nur bei höheren Tablettierdrücken ( $\geq 119,4$  MPa bzw.  $\geq 179,1$  MPa, vgl. 7.2.1.4) hergestellt, so dass für große Tablettenporositäten keine Daten vorhanden waren und die Korrelation zwischen der Porosität und dem Logarithmus der Druckfestigkeit somit über einen engeren Porositätsbereich verläuft. Auch bei MCC hoher Dichte lässt sich für die Partikel zwischen 125 und 315  $\mu\text{m}$ , ebenso wie bei Pulvercellulosegranulaten zwischen 630 und 800  $\mu\text{m}$ , eine annähernd lineare Korrelation zwischen der Steigung  $k$  und der verwendeten spezifischen Kompaktierkraft finden.

Tabelle 3.15: Parameter der linearen Regression zwischen der Steigung  $k$  und der spezifischen Kompaktierkraft

Material	Fraktion [ $\mu\text{m}$ ]	Steigung	Ordinatenabschnitt	$R^2$
MCC	< 125	0,141	6,00	0,9336
	125-315	0,175	6,34	0,9758
	315-630, intern	0,413	5,75	0,9461
	315-630	0,188	6,95	0,3563
	630-800	0,156	7,10	0,6076
MCC, hohe Dichte	125-315	0,150	7,05	0,9013
	315-630, intern	0,387	6,04	0,7867
	630-800	0,199	7,24	0,8253
Pulvercellulose	125-315	0,058	6,87	0,4344
	315-630, intern	0,313	7,09	0,3056
	630-800	0,143	6,79	0,904
Magnesiumcarbonat	125-315	0,488	13,34	0,9491
	315-630, intern	0,437	13,61	0,9817
	630-800	0,428	14,06	0,9226
Laktose	315-630, intern	0,175	15,70	0,3001
	630-800	0,053	16,66	0,1644

Für die Verwendung der internen Schmierung werden tendenziell für MCC und Pulvercellulose höhere Werte für  $k$  bestimmt, wobei für Magnesiumcarbonat und Laktose keine größeren Werte für  $k$  erhalten werden, wenn intern Magnesiumstearat zugesetzt wurde. Diese Aufteilung in zwei Gruppen entspricht den Beobachtungen aus Kapitel 3.1 und lässt sich auf die unterschiedliche Sensitivität gegenüber dem Zusatz von Schmiermitteln zurückführen. Wie in Abschnitt 3.4.2 diskutiert, kommt es bei MCC und Pulvercellulose zu Interferenzen in der Bindungsausbildung und die Abhängigkeit zwischen der Porosität und der Druckfestigkeit ändert sich.

Die dargelegten Ergebnisse zeigen, dass bei Trockengranulaten  $k$  anstatt einer Bindungskapazität die Unempfindlichkeit gegenüber Änderungen der intragranulären Porosität widerspiegelt. In Verbindung mit den Ergebnissen aus Kapitel 3.2 gibt  $k$  so einen Hinweis auf die Verfestigungseffekte der Granulate mit ansteigender Kompaktierkraft. Für Laktose lässt sich keine Änderung von  $k$  mit ansteigender Kompaktierkraft und auch keine Veränderung der Kompaktibilität beobachten. Im Gegensatz dazu findet sich für die anderen Materialien ein Anstieg von  $k$  bei zunehmender Kompaktierkraft ebenso wie eine Abnahme der Kompaktibilität, die unabhängig von Vergrößerungseffekten der Partikel ist und auf die Verfestigung der Granulate zurückgeführt wurde (vgl. Kapitel 3.2.4). Patel et al. vermuteten, dass die Verfestigung der Granulate mit Änderungen in der Packungsdichte der Tabletten einhergeht und diese zu der reduzierten Kompaktibilität der Trockengranulate beiträgt (Patel et al., 2011). Die Änderung von  $k$  mit ansteigender Kompaktierkraft bestätigt diese Vermutung.

### 3.4.5 Anwendung auf die Herstellung von Schülpen

Neben den Tabletten wurden auch die Schülpen auf die Anwendbarkeit der Ryshkewitch-Duckworth Gleichung überprüft. Entsprechend der Tablettierung mit ansteigendem Pressdruck nimmt die Porosität der Schülpen mit ansteigender Kompaktierkraft ab, was bereits von Lim et al. für MCC gezeigt werden konnte (Lim et al., 2011). Für die Untersuchungen wurde die Schülpenporosität und Festigkeit von Magnesiumcarbonat und MCC Schülpen bestimmt und in halblogarithmischer Darstellung gegeneinander aufgetragen. Um einen Vergleich mit der Direkttablettierung durchzuführen, sind ebenfalls die Daten der Direkttablettierung mit aufgeführt. Da die Walzenkompaktierung ohne Verwendung von Magnesiumstearat erfolgte, sind in Abbildung 3.42 die für die Schülpen erhaltenen Daten im Vergleich zu den Daten der Direkttablettierung mit externer Schmierung dargestellt.

Obwohl sich für den Vergleich zwischen Direkttablettierungen und Granulattablettierungen unterschiedliche Verläufe ergaben, lag dennoch die Vermutung nahe, dass sich für Schülpen und Direkttablettierung unter gleichen Schmierbedingungen gleiche Verläufe ergeben. Bei beiden Prozessen wird dasselbe unbehandelte Material verdichtet, wobei sich der Verdichtungsprozess (Tablettierung vs. Walzenkompaktierung) unterscheidet. Wie bereits erläutert, beobachteten Tye et al. (Tye et al., 2005), dass die Daten von Tablettierungen mit verschiedenen Druckhaltezeiten eine gemeinsame Gerade in der Ryshkewitch Auftragung bilden, so dass auch bei Verwendung unterschiedlicher Verdichtungsmethoden, aber gleicher Substanzen, ein gemeinsamer Verlauf nahe liegt.

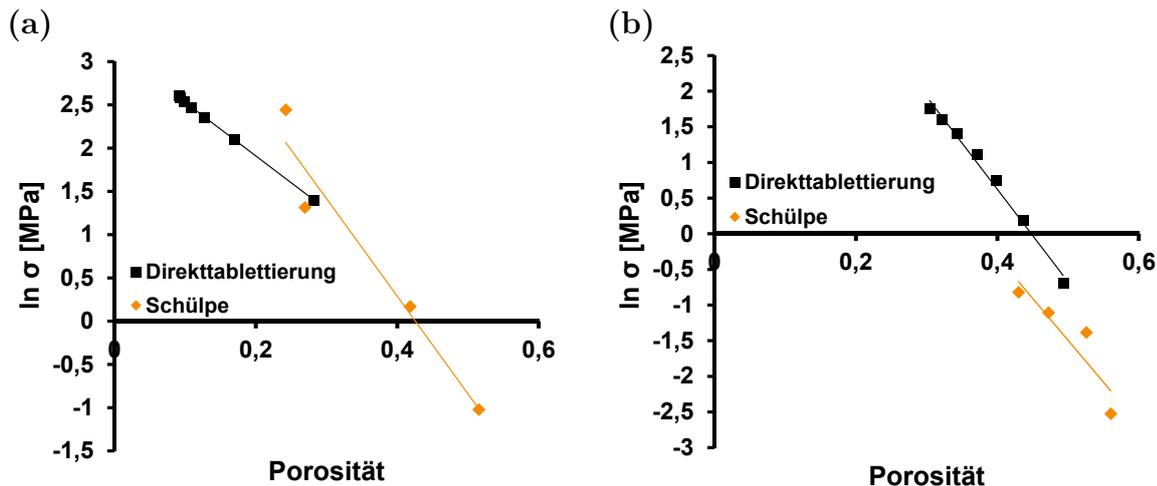


Abbildung 3.42: Auftragung nach der Ryshkewitch-Duckworth Gleichung für die Direkttablettierungen mit externer Schmierung und die Schülpen (a) MCC, (b) Magnesiumcarbonat.

Wie oben diskutiert, führen Unterschiede zwischen intra- und intergranulären Porositätsänderungen zu unterschiedlichen Verläufen für die verschiedenen Trockengranulate. Da sowohl bei der Direkttablettierung als auch bei der Walzenkompaktierung das Ausgangsmaterial verdichtet wird, unterteilt sich die Porosität der Komprimierte nicht in unterschiedliche Untergruppen und für die Porositätsänderung und Bindungsbildung sind die gleichen Prozesse verantwortlich.

Der direkte Vergleich zeigt allerdings deutlich, dass die Schülpen andere Verläufe als die entsprechenden Direkttablettierungen aufweisen (Abbildung 3.42). Die Daten der Schülpen weichen deutlich stärker als die Direkttablettierungen von dem linearen Verlauf der Ryshkewitch-Duckworth Beziehung ab. Eine mögliche Ursache für die Unterschiede zwischen der Direkttablettierung und den Schülpen könnte die unterschiedliche Porosität der Komprimierte sein. Die Schülpenporosität ist deutlich höher als die der Tabletten, so dass sich für beide Materialien eine maximale Porosität von über 50 % ergibt. Insgesamt reduziert sich die Porosität von Schülpen aus MCC mit ansteigender Kompaktierkraft stärker als die der Magnesiumcarbonatschülpen. In Übereinstimmung mit Literaturdaten (Hancock et al., 2003) wird so bei MCC die Porosität auf bis zu 24 % verringert, wohingegen für Magnesiumcarbonat eine minimale Porosität von 43 % erhalten wird. Wie bereits unter 3.4.2 erörtert, beobachteten sowohl Ryshkewitch selbst (Ryshkewitch, 1953) als auch Tye et al. (Tye et al., 2005) Abweichungen von dem linearen Zusammenhang zwischen der Porosität und der Druckfestigkeit bei einer höheren Porosität. Die Schülpenporosität beider Materialien liegt deutlich über der der Tabletten und damit auch in Bereichen, in dem Abweichungen bereits beobachtet wurden ( $\varepsilon = 40\%$ ).

Tye et al. erklärten die vergleichbare Tablettierbarkeit bei unterschiedlichen Tablettiergeschwindigkeiten dadurch, dass die interne Struktur der Tabletten, wie die Porengröße, deren Struktur und die interpartikuläre Bindung, vergleichbar ist. Daraus

folgernd könnten die Unterschiede zwischen Schülpen und Tabletten auch in der Verwendung unterschiedlicher Verdichtungsprozesse begründet liegen. Führen die Tablettierung und die Walzenkompaktierung zu unterschiedlichen internen Strukturen, können bei gleicher relativer Dichte innerhalb des Presslings Unterschiede in der Festigkeit entstehen. Darüber hinaus können auch Methodenunterschiede bei der Bestimmung der Druckfestigkeit und der Porosität zu den beobachteten Divergenzen beitragen. Bei der Bestimmung der Schülpenfestigkeit mit dem Drei-Punkt-Biegetest (vgl. 7.2.2.7) wird die Biegefestigkeit bestimmt, wohingegen für Tabletten die Druckfestigkeit ermittelt wurde. Die Tablettenporosität wurde aus ihren Abmessungen und Masse bestimmt (vgl. 7.2.2.10), hingegen wurde die Porosität der Schülpen über Quecksilberintrusion bestimmt (vgl. 7.2.2.8).

### 3.4.6 Zusammenfassung

Die Zunahme der Druckfestigkeit von Tabletten mit ansteigendem Tablettierdruck lässt sich nicht nur, wie in der Literatur verbreitet, bei der Direkttablettierung, sondern auch bei der Tablettierung von Trockengranulaten verschiedener Materialien mit der Ryshkewitch-Duckworth Gleichung beschreiben. Im Gegensatz zu der in der Literatur für die Direkttablettierung mit unterschiedlichen Druckhaltezeiten getroffenen Beobachtung bilden die Direkttablettierungen und die Tablettierungen der verschiedenen Granulate eines Materials keine gemeinsame Kurve. Damit hängt die Ausbildung von Bindungen nicht alleine von der relativen Dichte der Tabletten ab und die relative Dichte von Tabletten kann nicht als alleiniger Faktor für die Formulierungsentwicklung und den *scale-up* von Trockengranulattabletten verwendet werden.

Für die Tablettierung der Trockengranulate lässt sich mit ansteigender Kompaktierkraft ein Anstieg der Steigung bei Auftragung nach der Ryshkewitch-Duckworth Gleichung feststellen. Durch Erhöhung der Kompaktierkraft wird die intragranuläre Porosität während des Verpressens weniger beeinflusst und die Abnahme der Tablettenporosität resultiert vorwiegend aus der Reduktion der intergranulären Porosität, so dass eine stärkere Abhängigkeit zwischen Porositätsabnahme und der Druckfestigkeit vorliegt.

Der Anstieg der Steigung korreliert mit einer abnehmenden Festigkeit der Tabletten und kann als Maß für den Einfluss von Porositätsveränderungen von Granulaten an der reduzierten Wiederverpressbarkeit nach der Trockengranulierung gesehen werden. Zwischen der Steigung und der spezifischen Kompaktierkraft lässt sich für einen Großteil der durchgeführten Versuche eine lineare Beziehung finden, über die der Einfluss des Kompaktierprozesses auf die Tablettierbarkeit beschrieben werden kann.

Eine Beschreibung der Schülpenfestigkeit mittels der Ryshkewitch-Duckworth Gleichung im vergleichbaren Maßstab wie die Direkttablettierung ist nicht möglich.

Die unterschiedliche Porosität und die Verwendung unterschiedlicher Methoden für die Bestimmung der Festigkeit und Porosität können dabei mögliche Ursachen sein.

## 3.5 Anwendung künstlicher neuronaler Netze

### 3.5.1 Einleitung

Künstliche neuronale Netze (KNN) versuchen, die Struktur und die Funktion des biologischen Gehirns zu simulieren. Dabei werden die Informationen in Einheiten, die sogenannten Neuronen, gegliedert und Beziehungen unter diesen aufgebaut. Verwendung finden sie mittlerweile sowohl in der Informatik und den Ingenieurwissenschaften als auch in der Medizin und Pharmazie. Hierbei werden künstliche neuronale Netze sowohl für die Formulierungsentwicklung als auch für die Prozessoptimierung angewendet (Hussain et al., 1991; Inghelbrecht et al., 1997; Kachrimanis et al., 2003; Sun et al., 2003; Shao et al., 2006; Takagaki et al., 2010; Sovány et al., 2013). Im Gegensatz zum klassischen *Design of experiments* mit statistischen Versuchsplänen sind keine genauen Versuchsvorgaben erforderlich, was in bestimmten Fällen nützlich sein kann (Djuris et al., 2013).

In diesem Kapitel wird die Anwendbarkeit künstlicher neuronaler Netze auf das Tablettierverhalten von Trockengranulaten aus MCC und Magnesiumcarbonat untersucht. Dafür wurden Daten der Granulatfraktion 315 bis 630  $\mu\text{m}$  mit interner Schmierung verwendet.

### 3.5.2 Modellerstellung

Mit den Datensätzen wurden verschiedene Netz Architekturen und Typen getestet. Dabei dienten sowohl Einstellungen der Walzenkompaktierung als auch der Tablettierung als unabhängige Variablen. Die spezifische Kompaktierkraft und die angewendete Tablettierkraft wurden als Eingabeparameter, sogenannte *inputs*, verwendet (vgl. 7.2.2.17). Die Tabletteneigenschaften Druckfestigkeit, Porosität und relative Dichte stellten die Ausgabeparameter (*outputs*) dar. Für das Tablettierverhalten beider Materialien zeigte das mehrlagige Perzeptron (engl. multiple-layer perceptron, MLP) die besten Ergebnisse. Im Gegensatz zu dem einlagigen Perzeptron besteht das MLP neben der Ein- und Ausgabeschicht noch aus einer Schicht verdeckter Neurone (engl. hidden layer) und wurde 1958 von Rosenblatt eingeführt (Rosenblatt, 1958).

Das hier verwendete MLP besteht aus zwei Neuronen in der Eingabeschicht (spezifische Kompaktierkraft und Tablettierkraft), sechs Neuronen in der verdeckten Schicht sowie drei Neuronen (Druckfestigkeit, Porosität, relative Dichte) in der Ausgabeschicht und ist schematisch in Abbildung 3.43 dargestellt. Das Trainieren des MLPs mit den erhobenen Daten führte mit einem mittleren quadratischen Fehler von  $2,18 \cdot 10^{-3}$  zu einem sehr guten Ergebnis.

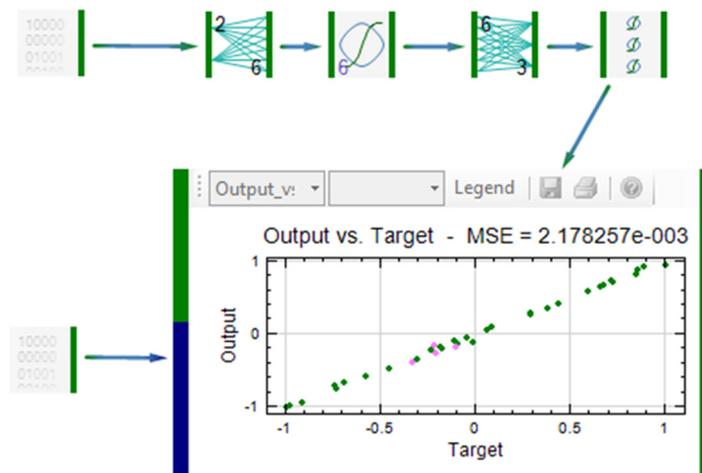


Abbildung 3.43: Verwendetes mehrlagiges Perzeptron.

Für Trockengranulate der Partikelgröße 315-630  $\mu\text{m}$  ist es dadurch möglich, Vorhersagen über die Tabletteneigenschaften (*outputs*) in Bezug auf die angewendeten Bedingungen bei der Walzenkompaktierung und anschließenden Tablettierung (*inputs*) von Materialien mit unterschiedlichem Tablettierverhalten zu treffen. Sowohl für die plastisch verformbare MCC als auch für das sprödebrüchige Magnesiumcarbonat können Druckfestigkeit, relative Dichte und Porosität von Trockengranulattabletten in Bezug auf die Herstellungsbedingungen modelliert werden, wobei sich die Modelle beider Materialien unterscheiden. Die erfolgreiche Anwendung von MLPs zur Beschreibung der Druckfestigkeit von Tabletten aus MCC, Magnesiumstearat und Natriumcarboxymethylcellulose konnte bereits durch Shao et al. (Shao et al., 2006) gezeigt werden, wobei hier allerdings nur nicht granuliertes Material verwendet wurde und lediglich die Tablettiereinstellungen als Eingabeparameter fungierten. Auch Sovány et al. (Sovány et al., 2010) nutzten MLPs für die Beschreibung von Tabletteneigenschaften wie Härte und Bruchverhalten in Bezug auf die Tablettierbedingungen, allerdings wurde auch hier keine Granulierung durchgeführt, deren Bedingungen in der Modellerstellung miteinbezogen wurden. Im Gegensatz dazu untersuchten Inghelbrecht et al. (Inghelbrecht et al., 1997) und Mansa et al. (Mansa et al., 2008) mit künstlichen neuronalen Netzen zwar den Einfluss der Bedingungen der Trockengranulierung auf die Granulat- bzw. Schülpeigenschaften, führten aber keine Tablettierung durch. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass sich KNN auch bei Kombination beider Verfahren (Trockengranulierung und Tablettierung) als Eingabeparameter zur Beschreibung der Daten eignen.

In Abbildung 3.44 sind die Oberflächendarstellungen der Druckfestigkeit und der Porosität für MCC und Magnesiumcarbonattabletten in Bezug auf die beiden unabhängigen Variablen dargestellt. Die Oberflächendarstellungen für die relative Dichte (100-Porosität) sind nicht aufgeführt, da die Ergebnisse denen der Porosität

entsprechen. Die Oberflächendarstellungen der Druckfestigkeit der Tabletten von Magnesiumcarbonat und MCC unterscheiden sich durch die Charakteristika der Materialien. Bei MCC ist dabei der für plastisch verformbare Materialien typische exponentielle Anstieg der Tablettenfestigkeit mit dem Tablettierdruck zu finden und auch ein eher exponentieller Abfall der Festigkeit mit ansteigender spezifischer Kompaktierkraft. Dadurch ist für MCC der Bereich der Prozesseinstellungen, bei dem hohe Tablettenfestigkeiten (rot) erzielt werden, deutlich kleiner als für Magnesiumcarbonat. Dennoch bleibt zu beachten, dass für Magnesiumcarbonat generell geringere Tablettenfestigkeiten erhalten werden und damit der Bereich für Tablettenfestigkeiten  $\geq 2$  MPa für beide Materialien vergleichbar ist.

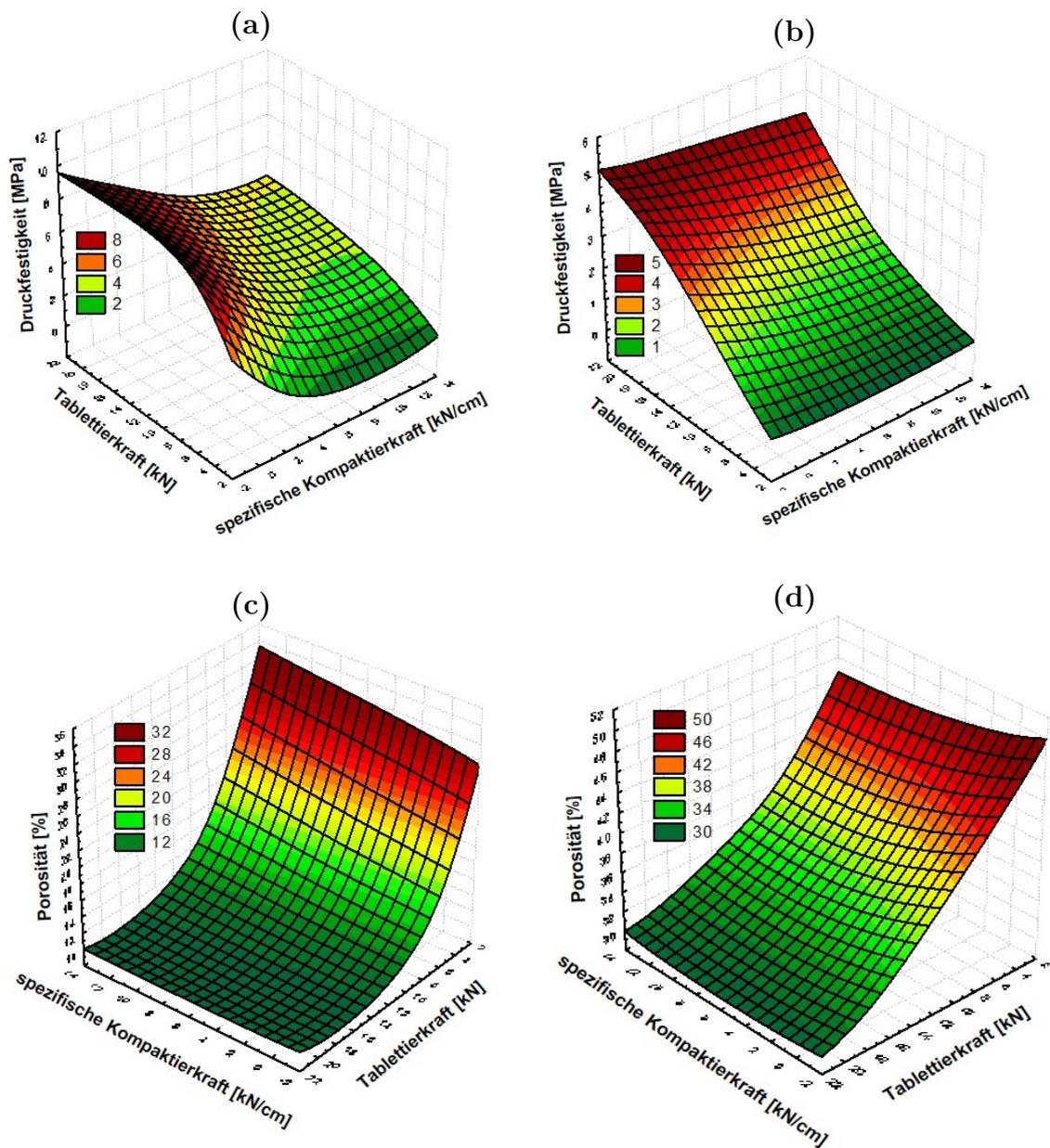


Abbildung 3.44: Oberflächendarstellungen der Druckfestigkeit und Porosität von Tabletten aus MCC (a, c) und Magnesiumcarbonat (b, d).

Magnesiumcarbonat zeigt einen für sprödebrüchige Materialien zu erwartenden annähernd linearen Anstieg der Druckfestigkeit mit ansteigender Tablettierkraft und einen deutlich geringeren Abfall der Druckfestigkeit mit ansteigender Kompaktierkraft. Dadurch werden auch bei der Verwendung hoher Kompaktierkräfte Druckfestigkeiten von 5 MPa bei der Tablettierung mit hohen Kräften erreicht. Nach den Oberflächenmodellen weist MCC eine stärkere Anfälligkeit für die Abnahme der Kompaktibilität nach Trockengranulierung auf, was darin begründet liegt, dass die Daten der internen Schmierung verwendet wurden. Wie in Kapitel 3.2 diskutiert, wird im Fall von MCC auch die Sensitivität gegenüber dem Schmiermittelzusatz miterfasst, so dass nur relativ kleine Bereiche mit hohen Druckfestigkeiten im Diagramm resultieren. Bei der Verwendung von Datensätzen der externen Schmierung werden sich daher andere Oberflächendiagramme für MCC ergeben und die erkennbare Anfälligkeit gegenüber der verwendeten spezifischen Kompaktierkraft vergleichbar zu der von Magnesiumcarbonat sein.

### 3.5.3 Modelltestung

Nach der Modellerstellung wurden die Netzwerke jeweils mit vier Testdaten getestet, die während der Trainingsphase nicht verwendet wurden (vgl. 7.2.2.17). Die Auswahl erfolgte randomisiert, so dass sich Kombinationen aus der gesamten Bandbreite der angewendeten Kompaktier- und Tablettierkräfte ergaben (Tabelle 3.16).

Tabelle 3.16: Herstellungsbedingungen der vier Testdaten von MCC und Magnesiumcarbonat.

	Probe	spezifische Kompaktierkraft [kN/cm]	Tablettierkraft [kN]
MCC	1	2	9
	2	4	18
	3	8	6
	4	10	12
Magnesiumcarbonat	1	2	18
	2	4	9
	3	8	12
	4	12	6

Abbildung 3.45 zeigt, dass mit den erstellten Modellen die experimentell erhobenen Daten der verwendeten Datensätze gut vorhergesagt werden. Sowohl für die Porosität als auch die Druckfestigkeit der Granulatabletten unterschiedlicher Kompaktier- und Tablettierkräfte werden durch die trainierten neuronalen Netze die experimentellen Daten mit Abweichungen in der ersten Nachkommastelle vorhergesagt. Für MCC treten dabei etwas größere Abweichungen als für Magnesiumcarbonat auf. Dabei gehen die Abweichungen in beide Richtungen, für Probe 1 ergibt sich nach dem Modell eine zu hohe Druckfestigkeit, wohingegen für Probe 2 zu geringe Festigkeiten vorhergesagt werden. Bei beiden Proben wurden geringe spezifische Kompaktierkräfte angewendet (Tabelle 3.16), so dass insgesamt, trotz auftretender Verfestigungseffekte der Granulate (vgl. Kapitel 3.2), noch hohe Druckfestigkeiten für die Tabletten erzeugt werden. Möglicherweise ergeben sich für hohe Druckfestigkeiten Probleme zur Vorhersage der Tabletteneigenschaften durch die trainierten Netze. Auch für die Porosität zeigt Probe 1 von MCC eine Abweichung von dem vorhergesagten Wert, wohingegen für Magnesiumcarbonat lediglich vernachlässigbar kleine Unterschiede zwischen den modellierten und experimentellen Daten auftreten.

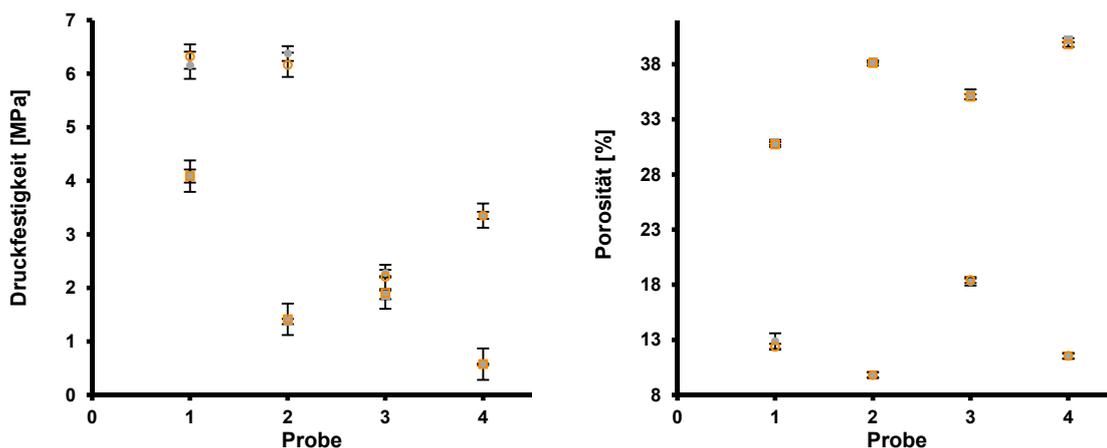


Abbildung 3.45: Vorhergesagte (offene Symbole) vs. experimentelle Daten (geschlossene Symbole) für die Druckfestigkeit und die Porosität der Testtabletten (● MCC; ■ Magnesiumcarbonat).

### 3.5.4 Modellüberprüfung/-anwendung

Um die Anwendung der trainierten Netzwerke zur Vorhersage neuer Tablettierungsdaten zu überprüfen, wurde für beide Materialien ein neuer Datensatz erstellt. Dazu wurden Trockengranulate bei einer spezifischen Kompaktierkraft von 6 kN/cm produziert und die Granulate der Fraktion 315-630  $\mu\text{m}$  äquivalent zum ursprünglichen Datensatz mit oberflächenbezogener Schmierung (MCC: 0,17 % MgSt, Magnesiumcarbonat: 0,16 % MgSt) tablettiert. Druckfestigkeit, Porosität und relative Dichte wurden mit Hilfe der Netze vorhergesagt und mit den experimentell erhobenen Daten verglichen.

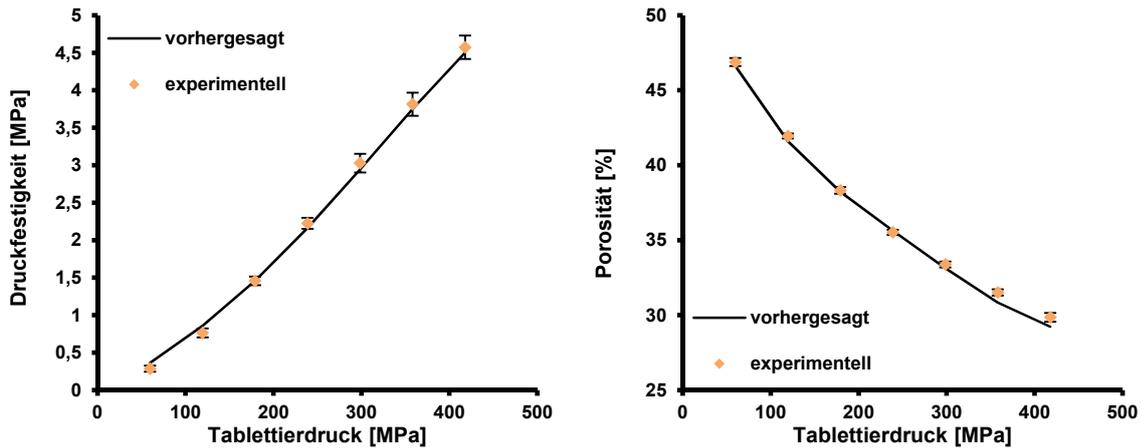


Abbildung 3.46: Vorhergesagte und experimentell (MW $\pm$ s, n=10) bestimmte Druckfestigkeiten und Porositäten für Magnesiumcarbonat-tabletten von 6 kN/cm.

Abbildung 3.46 zeigt die Ergebnisse für die Tabletten aus Magnesiumcarbonat. Die Vorhersagen liefern sowohl für die Druckfestigkeit als auch die Porosität der Tabletten gute Übereinstimmungen mit den experimentell erhobenen Daten. Für die Druckfestigkeiten variieren die Residuen zwischen 0,09 und  $6 \cdot 10^{-4}$  MPa, für die Porosität zwischen 0,1 bis 0,7 %. Dies zeigt, dass das trainierte Netz Tabletteneigenschaften von Trockengranulaten aus Magnesiumcarbonat vorhersagen kann, die nachträglich tablettiert wurden und somit während der Trainingsphase nicht verwendet wurden.

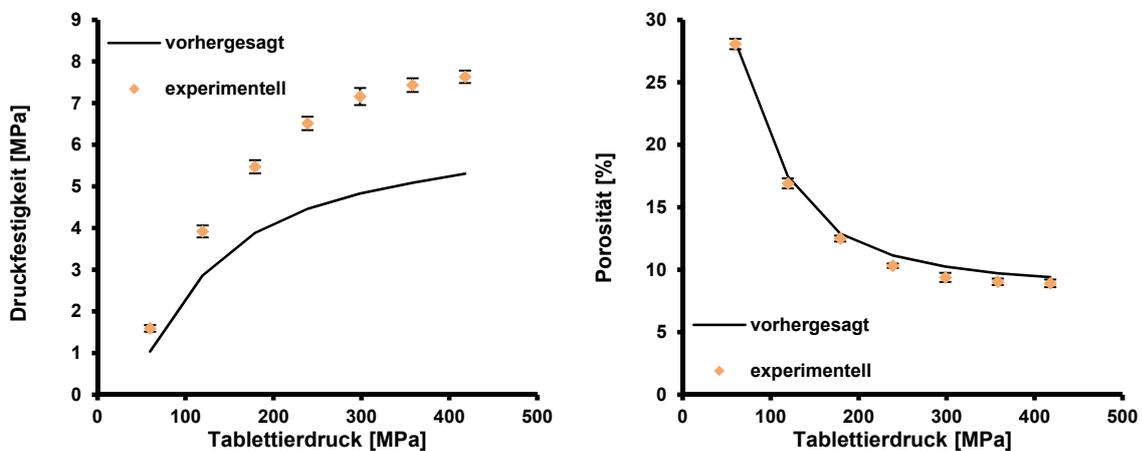


Abbildung 3.47: Vorhergesagte und experimentell (MW $\pm$ s, n=10) bestimmte Druckfestigkeiten und Porositäten für MCC Tabletten von 6 kN/cm.

Für MCC sind deutliche Abweichungen zwischen den durch die trainierten Netze vorhergesagten und den experimentell erhobenen Druckfestigkeiten zu finden. Nach der Vorhersage ergeben sich, wie in Abbildung 3.47 gezeigt, deutlich geringere Festigkeiten. Experimentell wird eine maximale Festigkeit von 7,6 MPa erzeugt, wohingegen nach dem neuronalen Netz eine maximale Festigkeit von nur 5,3 MPa erreicht wird. Daraus resultieren große Residuen, die zwischen 0,56 und 2,34 MPa

liegen. Die Porosität der Tabletten wird allerdings gut vorhergesagt, so dass die Residuen zwischen 0,2 und 0,9 % betragen. Insgesamt ist es daher nicht möglich, die Tabletteneigenschaften der MCC Granulate von 6 kN/cm mit dem trainierten Netz sinnvoll vorherzusagen. Da die Porosität zwischen den verschiedenen Granulattabletten nicht erheblich variiert, ist die Übereinstimmung zwischen der Vorhersage und den experimentellen Daten hier nicht entscheidend.

Mansa et al. (Mansa et al., 2008) benutzten künstliche neuronale Netze, um die Eigenschaften von Schülpen zu beschreiben und dadurch Vorhersagen für Versuchseinstellungen zu treffen, um Schülpen definierter Eigenschaften zu produzieren. Für Dicalciumphosphatschülpen war es möglich, die Schülpenporosität mit den trainierten neuronalen Netzen vorherzusagen. Die experimentelle Verwendung der durch das Netz angegebenen Einstellungen für die Umdrehungsgeschwindigkeit der Walzen und der Spaltbreite führte zu einer Schülpenporosität, die ähnlich der durch das Modell angegebenen Porosität war. Im Gegensatz dazu ergab sich für MCC eine Abweichung zwischen der durch das neuronale Netz vorhergesagten Schülpenporosität und der experimentell erhaltenen (0,17 statt 0,25). Diese Abweichung wurde durch die Autoren durch die Lage außerhalb des zuvor untersuchten Versuchsraumes erklärt, da für die Trainingsphase des Netzes nur experimentelle Daten höherer Umdrehungsgeschwindigkeiten verwendet wurden. Dementsprechend wurde die Empfehlung ausgesprochen, dass Vorhersagen über den untersuchten Versuchsraum hinaus mit Vorsicht zu behandeln sind, wie es auch für statistische Versuchspläne der Fall ist. Mit der Verwendung der spezifischen Kompaktierkraft von 6 kN/cm erfolgte in dieser Arbeit die Vorhersage für eine Versuchseinstellung im Zentrum des Versuchsraumes (2-12 kN/cm). Dadurch kann eine fehlerhafte Extrapolation, entsprechend Mansa et al., als Ursache für die Abweichungen ausgeschlossen werden.

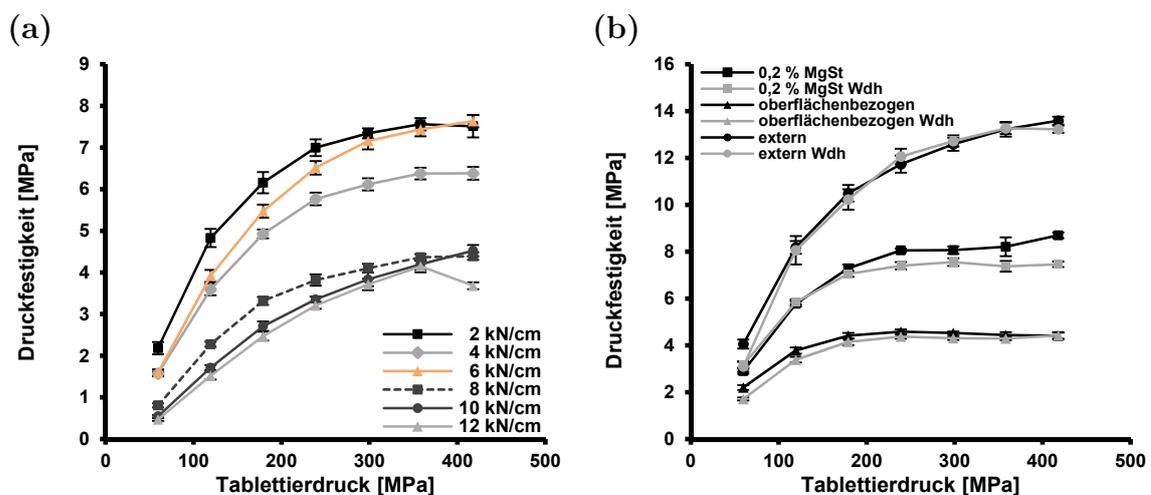


Abbildung 3.48: Vergleich der Kompaktibilitätskurven von MCC (a) Granulate der Kompaktierkräfte 2-12 kN/cm der Fraktion 315-630  $\mu\text{m}$  (intern geschmiert), (b) Direkttablettierungen mit unterschiedlichen Magnesiumstearatmengen und ihre Wiederholungen (MW $\pm$ s; n=10).

Der direkte Vergleich der Druckfestigkeiten der Tabletten aus Trockengranulaten, die mit 6 kN/cm hergestellt wurden, und denen aus Trockengranulaten anderer Kompaktierkräfte zeigt, dass bei der nachträglich hergestellten Charge deutlich höhere Druckfestigkeiten erreicht werden als bei der ersten Versuchsreihe (Abbildung 3.48 a). Durch die abnehmende Kompaktibilität mit ansteigender Kompaktierkraft (vgl. 3.2) sind für die Tablettierung von Trockengranulaten der Kompaktierkraft 6 kN/cm Tablettenfestigkeiten zu erwarten, die zwischen denen von Tabletten liegen, die aus Granulaten der Kompaktierkraft 4 und 8 kN/cm hergestellt wurden. Für die 6 kN/cm Granulattabletten werden allerdings Druckfestigkeiten erreicht, die nur gering unter denen der Tabletten von 2 kN/cm liegen. Diese Abweichung von dem ursprünglichen Datensatz erklärt die schlechte Vorhersage der trainierten Netze, so dass die Probleme der Anwendbarkeit auf neue unabhängige Variablen (*inputs*) nicht in dem trainierten Netz an sich, sondern vielmehr in der schlechten Reproduzierbarkeit des Tablettierprozesses begründet ist. Die Tablettierung der 6 kN/cm Charge erfolgte 12 Monate nach der Herstellung der Tabletten der anderen Trockengranulate unter denselben Versuchsbedingungen. Da in Kapitel 3.1 gezeigt wurde, dass die Schmierung die Ergebnisse der Druckfestigkeiten für MCC Tabletten maßgeblich beeinflusst, könnten hierin mögliche Ursachen für die gefundenen Abweichungen liegen.

Für die oberflächenbezogene Schmierung wurde eine Magnesiumstearatmenge von 0,165 % verwendet. Dieser Zusatz reiht sich in die zuvor verwendeten Mengen von Magnesiumstearat, wie zu erwarten, zwischen 0,193 % bei 4 kN/cm und 0,155 % bei 8 kN/cm ein (Tabelle 3.4), so dass die höheren Festigkeiten grundsätzlich nicht durch eine geringere Schmierung hervorgerufen werden. Um die Reproduzierbarkeit der Schmierung an sich zu testen, wurden die Direkttablettierungen mit interner Schmierung (0,2 % MgSt und oberflächenbezogen) und externer Schmierung wiederholt. Bei externer Schmierung werden auch bei wiederholter Durchführung der Versuche vergleichbare Tablettenfestigkeiten erhalten, wohingegen die Wiederholung der internen Schmierung zu leicht unterschiedlichen Ergebnissen führt (Abbildung 3.48 a). Dabei unterscheiden sich allerdings die Ergebnisse für die Tablettierung mit 0,2 % Magnesiumstearat und die mit 1,04 % bei der oberflächenbezogenen Schmierung. Für die oberflächenbezogene Schmierung werden, ähnlich der externen Schmierung, bei beiden Tablettierdurchläufen vergleichbare Druckfestigkeiten erzeugt. Hingegen unterscheiden sich die Kompaktibilitätskurven bei Verwendung von 0,2 % Magnesiumstearat. Für die Wiederholung wird eine maximale Druckfestigkeit von 7,5 MPa erreicht, wobei bei der ersten Durchführung eine Tablettenfestigkeit von bis zu 8,7 MPa erzeugt wird. Vergleichbar zu den Granulattablettierungen lag zeitlich ein Jahr zwischen den Versuchen mit 0,2 % Magnesiumstearat, wohingegen die oberflächenbezogenen Schmierungen mit einem Monat Unterschied erfolgten. Allerdings wurde für alle Versuche dieselbe Charge sowohl von MCC als auch von Magnesiumstearat verwendet, so dass

Materialunterschiede als Ursache ausgeschlossen werden können. Die Unterschiede in den Tablettenfestigkeiten entstehen so möglicherweise durch die Verwendung der internen Schmierung und die zeitlichen Abstände. Da die Tablettenfestigkeiten von MCC stark durch Änderungen in der Schmierung beeinflusst und bereits bei der Wiederholung der Direkttablettierung Unterschiede auftauchen, können die Abweichungen der 6 kN/cm Charge durch eine unzureichende Reproduzierbarkeit der internen Schmierung resultieren. Für MCC hoher Dichte zeigte die Direkttablettierung mit internen Schmierung ebenfalls, dass die wiederholte Durchführung zu unterschiedlichen Tablettenfestigkeiten führt und die Versuche nicht reproduzierbar sind (vgl. Anhang, Abbildung 8.11). Auch Mansa et al. (Mansa et al., 2008) arbeiteten mit MCC ohne Schmiermittelzusatz sowie mit internem Zusatz von 1 % Magnesiumstearat. In der Diskussion ist den Ergebnissen nicht eindeutig zu entnehmen, ob sich die Abweichungen für Daten mit oder ohne Schmiermittelzusatz ergaben. Da des Weiteren auch nicht die Festigkeiten der Schülpen für die Untersuchung der Modellvalidität verwendet wurden, lässt sich final nicht klären, ob lediglich die Lage außerhalb des Versuchsraumes zu der Abweichung geführt hat oder, entsprechend der hier gefundenen Ergebnisse, eine fehlende Reproduzierbarkeit bei interner Schmierung mitverantwortlich ist.

### 3.5.5 Zusammenfassung

Durch das Trainieren neuronaler Netze mit Daten der Walzenkompaktierung und Tablettierung von Trockengranulaten lassen sich die Tabletteneigenschaften Druckfestigkeit, Porosität und relative Dichte sowohl für die plastisch verformbare MCC als auch für das sprödebrüchige Magnesiumcarbonat gut beschreiben und Vorhersagen für während der Trainingsphase nicht verwendete Daten erstellen. Dadurch stellen neuronale Netze ein vielversprechendes Werkzeug dar, um Tabletteneigenschaften bereits vor der Durchführung der Experimente, für Materialien mit unterschiedlichem Tablettierverhalten, vorherzusagen. Die Anwendung der Netze auf Trockengranulate einer weiteren Kompaktierkraft zeigt, dass für Magnesiumcarbonat sowohl die Druckfestigkeit als auch die Porosität der Tabletten vorhergesagt werden kann. Für MCC kommt es bei der Tablettenfestigkeit zu größeren Abweichungen zwischen den experimentellen Daten und den durch die Netze vorhergesagten Festigkeiten. Diese Abweichungen lassen sich durch den abweichenden Verlauf der Kompaktibilitätskurve der Trockengranulate von 6 kN/cm erklären und liegen nicht in einer grundsätzlich fehlenden Anwendbarkeit der trainierten Netze zur Vorhersage der Tabletteneigenschaften. Vielmehr führt eine fehlende Reproduzierbarkeit bei der Verwendung der internen Schmierung vermutlich zu den Abweichungen und sollte bei schmiermittelempfindlichen Materialien bedacht werden.

## 4 Abschlussdiskussion und Ausblick

In Kapitel 3.2 wurden Ursachen der reduzierten Kompaktibilität nach Trockengranulierung untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass besonders die Granulatverfestigung eine wichtige Rolle spielt. Sowohl für die plastisch verformbare MCC als auch das sprödebrüchige Magnesiumcarbonat konnte anhand von  $\mu$ -CT Aufnahmen gezeigt werden, dass die Granulate mit ansteigender spezifischer Kompaktierkraft widerstandsfähiger gegenüber Bruch und Deformation während des Tablettierens sind. Für Magnesiumcarbonat steigt der Tablettierdruck, ab dem ein Granulatbruch beobachtet werden kann, mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft während der Walzenkompaktierung an.

Die Ergebnisse der Anwendung der Ryshkewitch-Duckworth Gleichung auf das Tablettierverhalten legen nahe, dass auch die unterschiedlichen Porositätsänderungen während der Kompression zu der reduzierten Kompaktibilität beitragen. Die Zunahme der Steigung der linearen Auftragung mit ansteigender Kompaktierkraft kann auf eine vornehmliche Änderung der intergranulären Porosität zurückgeführt werden. Bei gleicher Gesamtporosität der Tabletten von Granulaten unterschiedlicher Kompaktierkräfte unterscheiden sich dementsprechend die intergranulären Porositäten. Mit ansteigender spezifischer Kompaktierkraft nimmt die intragranuläre Porosität ab, so dass die intergranuläre Porosität dieser Tabletten höher ist und die geringere Festigkeit dieser begründet.

Die Ausbildung von Festigkeit von Tabletten aus Granulaten ist in der Literatur bereits untersucht worden. Alderborn et al. beobachteten eine Korrelation zwischen der Fragmentierungsneigung von Feuchtgranulaten und der Festigkeit der aus ihnen hergestellten Tabletten (Alderborn et al., 1987). In einer späteren Studie konnte von Wikberg und Alderborn gezeigt werden, dass die Fragmentierungsneigung von Feuchtgranulaten mit deren Porosität in Verbindung steht (Wikberg und Alderborn, 1991). Granulate höherer Porosität zeigten eine stärkere Fragmentierung, welche durch Permeationsmessungen bestimmt wurde. Darüber hinaus konnte Juppo zeigen, dass neben der Fragmentierung auch die Verformung von Granulaten zu der Verringerung von großen inter- und intragranulären Poren führt (Juppo, 1996). Die Abnahme der großen Poren wurde dabei ebenfalls als Ursache für die ansteigende Bruchkraft der Tabletten herangeführt. Johansson und Alderborn untersuchten das Kompressionsverhalten von MCC Pellets und Granulaten und fanden heraus, dass sich die Agglomerate in Abhängigkeit von der intragranulären Porosität verformen (Johansson et al., 1995; Johansson und Alderborn, 1996, 2001). Pellets und Granulate mit hoher Porosität zeigten eine stärkere Änderung der initialen Porosität und eine ausgeprägtere Deformation, welche wiederum die Tablettenfestigkeit beeinflusste. Diese Beobachtungen können auch auf die hier gefundenen Tablettierungsergebnisse

der Trockengranulate unterschiedlicher Materialien angewendet werden. Die mit ansteigender Kompaktierkraft zunehmende Widerstandsfähigkeit der Granulate gegenüber Bruch und Deformation führt, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Literatur, zu einer geringeren Festigkeit der aus ihnen hergestellten Tabletten.

Die ansteigende Widerstandsfähigkeit, die im Laufe dieser Arbeit als Granulatverfestigung bezeichnet wurde, kann, wie durch Johansson und Alderborn beschrieben, auf eine Abnahme der intragranulären Porosität der Granulate mit ansteigender Kompaktierkraft zurückgeführt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwar keine intragranulären Porositäten bestimmt, allerdings nimmt die Schülpenporosität mit ansteigender Kompaktierkraft ab (vgl. Kapitel 3.4, Anhang), so dass sich auch die Porosität der aus ihnen hergestellten Granulate vermindert. Dadurch liegt die Schlussfolgerung nahe, dass die Änderung der Granulatporosität und deren Einfluss auf das Verformungsverhalten der Granulate die Kompaktibilität der Trockengranulate beeinflussen. Der Ansatz der Porositätsänderung der Trockengranulate in Hinblick auf ihre Kompaktibilität wurde bereits in Studien verfolgt. Bacher et al. verglichen das Tablettierverhalten von Feucht- und Trockengranulaten (Bacher et al., 2008), wobei sie eine höhere Kompressibilität und Kompaktibilität für die Feuchtgranulate feststellten. Diese wurde zum Teil auf die höhere initiale Porosität der Feuchtgranulate zurückgeführt. Eine Analyse der Porosität innerhalb der Tabletten, mit Hinblick auf inter- und intragranuläre Änderungen, fand allerdings nicht statt. Nordström und Alderborn präsentierten kürzlich, dass bei gleicher Porosität Trockengranulate aus MCC, im Vergleich zu Feuchtgranulaten, zu einer höheren Druckfestigkeit von Tabletten führen (Nordström und Alderborn, 2014). Daraus folgerten sie, dass neben der Schlüsselfunktion der Granulatporosität bei der Erzeugung der Tablettenfestigkeit auch Faktoren wie Granulatform und Oberflächenstruktur eine Rolle spielen. Möglicherweise könnte auch die Beeinflussung der Kompaktibilität von MCC bei Feuchtgranulierung zu der höheren Festigkeit der Trockengranulattabletten bei vergleichbarer Porosität geführt haben. Westermarck et al. zeigten, dass die Feuchtgranulierung die Kompaktibilität von MCC reduzieren kann (Westermarck et al., 1999).

Um den Einfluss der Porositätsänderung der Granulate auf die reduzierte Kompaktibilität von Trockengranulaten genauer zu untersuchen, sollten daher neben MCC weitere Materialien verwendet werden. Eine Kombination aus plastischen, elastisch verformbaren und sprödebrüchigen Materialien, wie sie innerhalb dieser Arbeit verwendet wurden, ist dabei sinnvoll. Insbesondere das unterschiedliche Verhalten der beiden verwendeten sprödebrüchigen Stoffe, Laktose und Magnesiumcarbonat, kann dabei eine differenzierende Beurteilung ermöglichen. Wie in Kapitel 3.2 erläutert, trägt möglicherweise die Agglomeratstruktur der Ausgangspartikel von Magnesiumcarbonat zu der Abnahme der Kompaktibilität nach Trockengranulierung bei. Dadurch kann es durch die Walzenkompaktierung auch zu einer Verdichtung der Ausgangspartikel kommen, so dass Porositätsänderungen dieser

eine mögliche Erklärung für das unterschiedliche Verhalten im Vergleich zu Laktose sind.

Des Weiteren ist es für die Klärung, ob die Änderung der Granulatporosität der vornehmliche Grund für die Abnahme der Festigkeit bei der Tablettierung der Trockengranulate ist, sinnvoll die intragranuläre Porosität der Granulate vor und nach der Kompression näher zu untersuchen. Konventionelle Porositätsmessungen durch Intrusionsverfahren in Kombination mit hochauflösenden Computertomographen bieten dafür in Zukunft vielversprechende Möglichkeiten. In früheren Studien wurden bei der Tablettierung von Pellets für derartige Analysen hohe Mengen an Magnesiumstearat bei der Tablettierung verwendet, um die Tabletten nach dem Verpressen zu desagglomerieren und die Pellets hinsichtlich ihrer Porosität zu untersuchen (Johansson und Alderborn, 1996; Nordström et al., 2013). Dabei ist zu beachten, dass durch derartige Verfahren auch die Kraftübertragung innerhalb der Tablette unter Kompression verändert sein kann und somit auch Einfluss auf das Verformungsverhalten nehmen kann. So erhaltene Ergebnisse müssen daher nicht zwingend denen von Tablettierungen mit ungeschmiertem Material entsprechen.

Für die Zukunft stehen neue Möglichkeiten zur Verfügung, um das Phänomen der reduzierten Kompaktibilität von Trockengranulaten weiter zu untersuchen und sogar vollständig aufklären zu können.

## 5 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Tablettierverhalten von Trockengranulaten aus Hilfsstoffen mit unterschiedlichen Kompressionsverhalten näher untersucht. Dabei konnte ein maßgeblicher Einfluss des Schmiermittels auf die Ergebnisse der Tablettierung der Trockengranulate gezeigt werden. Demzufolge darf die Schmierung bei der Interpretation von Tablettierungsergebnissen nicht vernachlässigt werden, da sie zu falschen Schlussfolgerungen führen kann. Die Partikelgrößenvergrößerung bei der Trockengranulierung besitzt so einen deutlich geringeren Stellenwert als Ursache für die reduzierte Kompaktibilität als in der Literatur bei interner Schmierung beschrieben. Das *Unified Compaction Curve* Modell ist bei vergleichbaren Schmierbedingungen zwischen beiden Prozessschritten nicht anwendbar und seine Theorie der kumulierten Festigkeit von Trockengranulierung und Tablettierung kann nicht bestätigt werden.

Für den Vergleich des Tablettierverhaltens der Trockengranulate und der Ausgangsmaterialien sollte die Schmierung untereinander vergleichbar sein. Da in der Literatur die Belegung der Oberfläche mit dem Schmiermittel beschrieben ist, wurde eine oberflächenbezogene Schmierung untersucht. Für plastisch verformbare Materialien führt die Verwendung von einer etwa fünffach höheren Magnesiumstearatmenge bei der Direkttablettierung im Vergleich zur Granulattablettierung zu einer Übersmierung des Materials, wohingegen beim sprödebrüchigen Magnesiumcarbonat selbst bei zehnfach höherer Schmiermittelmenge keine Probleme auftreten. Für Laktose und Magnesiumcarbonat ist vielmehr die Tablettierung mit geringen Mengen an Magnesiumstearat, vergleichbar zu den bei der Granulattablettierung verwendeten Mengen, problematisch und es kommt zum Ankleben von Material am Tablettierwerkzeug. Bei Schmierung des Tablettierwerkzeuges sind die Tablettierungen für alle fünf untersuchten Materialien durchführbar, so dass diese Methode die Untersuchung von Tablettenfestigkeiten unabhängig von Schmiermitteleffekten ermöglicht.

Im Hinblick auf die Schmierung konnten postulierte Ursachen für die Abnahme der Kompaktibilität nach Trockengranulierung untersucht werden. Dabei zeigte sich, dass bei internem Zusatz von Magnesiumstearat die reduzierte Kompaktibilität der plastisch, elastisch verformbaren Materialien MCC und Pulvercellulose deutlich stärker ausgeprägt ist als bei externer Schmierung. Das Verhältnis der AUC der Kompaktibilitätskurve der Granulattablettierung zur Direkttablettierung nimmt über den Anstieg der spezifischen Kompaktierkraft von 2 nach 12 kN/cm deutlich stärker ab, wenn Magnesiumstearat untergemischt wurde, statt nur das Tablettierwerkzeug damit zu beschichten. Für beide MCC Typen und Pulvercellulose verringert sich das AUC Verhältnis zwischen 0,1 und 0,15, wenn extern geschmiert wurde. Bei interner

Schmierung werden Abnahmen von 0,56 bis 0,85 beobachtet. Für die sprödbrüchigen Materialien verändern sich die Abnahmen der Flächenverhältnisse nicht in Abhängigkeit von der verwendeten Schmiermethode. Die Abnahme der Kompaktibilität für plastisch verformbare Stoffe wird daher bei interner Schmierung überschätzt, da die Schmiermittelempfindlichkeit des Materials miterfasst wird. Dadurch ist der Einfluss der Partikelgrößenvergrößerung bei Verwendung gleicher Schmierbedingungen zwischen dem feinen Ausgangsmaterial und verschiedenen großen Granulaten deutlich geringer ausgeprägt als in der Literatur postuliert. Der Einfluss der Partikelgrößenvergrößerung auf die Abnahme der Kompaktibilität ist zudem abhängig vom verwendeten Material. Für MCC ist er stärker ausgeprägt als für MCC hoher Dichte und Pulvercellulose. Für die sprödbrüchigen Materialien Magnesiumcarbonat und Laktose ist kein Einfluss der Zunahme der Partikelgröße zu finden.  $\mu$ -CT Aufnahmen von MCC und Magnesiumcarbonat zeigen, dass sich die Granulate mit ansteigender spezifischer Kompaktierkraft verfestigen und der Deformation und dem Bruch einen größeren Widerstand entgegenbringen. Bei Magnesiumcarbonat erhöht sich so der Tablettierdruck, bei dem die Granulate brechen, von 119 MPa bei 2 kN/cm auf 239 MPa bei Granulaten der spezifischen Kompaktierkraft von 12 kN/cm. Neben der Partikelgrößenvergrößerung führt daher vor allem eine Granulatverfestigung zu der Abnahme der Kompaktibilität. Beide Effekte tragen dabei in Abhängigkeit von den Materialeigenschaften in unterschiedlichem Ausmaß zu der Abnahme bei, wobei für sprödbrüchige Materialien die Partikelgrößenvergrößerung kaum eine Rolle spielt. Für die untersuchte Laktosequalität konnte keine Verringerung der Festigkeit nach Trockengranulierung beobachtet werden, was eventuell auf der, im Gegensatz zum ebenfalls sprödbrüchigen Magnesiumcarbonat, nicht vorhandenen Agglomeratstruktur beruht.

Die Überprüfung der Anwendbarkeit verschiedener Modelle auf das Tablettierverhalten zeigt, dass das speziell für Trockengranulate entwickelte *Unified Compaction Curve* Modell nicht in der Lage ist die Abnahme der Kompaktibilität nach Trockengranulierung für verschiedene Materialien und ein breites Spektrum an Kompaktierkräften zu beschreiben oder sogar vorherzusagen. Für sprödbrüchige Materialien wird eine Anwendung generell ausgeschlossen, obwohl bei Magnesiumcarbonat eine reduzierte Kompaktibilität vorzufinden ist. Eine Modellierung der Kompaktibilitätskurven für die plastisch verformbare MCC und Pulvercellulose ist durch das Modell zwar prinzipiell möglich, allerdings nur unter Verwendung physikalisch unmöglicher Modellkonstanten, wie einem negativen Kompaktierdruck. Dieser muss aus den experimentellen Daten individuell berechnet werden, so dass die Übertragung auf neue Datensätze nicht möglich ist. Bei Verwendung der internen Schmierung kann durch Kumulierung der Schülpen- und Tablettenfestigkeit sowie des errechneten Kompaktier- und des Pressdruckes für die Verwendung spezifischer Kompaktierkräfte bis zu 10 kN/cm noch annähernd eine vereinigte Kompaktibilitätskurve gebildet werden. Für eine Kompaktierkraft von

12 kN/cm oder externer Schmierung bei der Tablettierung können die Kompaktibilitätskurven nicht in Deckung gebracht werden. Bei externer Schmierung, und damit einer vergleichbaren Schmierung zwischen Schülpe und Tablette, ist die Reduktion der Tablettenfestigkeit mit ansteigender Kompaktierkraft geringer als die erzeugte Schülpenfestigkeit. Dadurch liegen die Kompaktibilitätskurven nach Verschieben des Ursprungs mit ansteigender Kompaktierkraft bei höheren Druckfestigkeiten. Insgesamt können durch das Modell so keine quantitativen Aussagen über die Festigkeit von Trockengranulatabletten getroffen werden; es kann daher nicht als Werkzeug für die pharmazeutische Entwicklung genutzt werden.

Die bereits in der Direkttablettierung Anwendung findende Gleichung von Ryshkewitch und Duckworth eignet sich auch, um die Ausbildung der Tablettenfestigkeit in Abhängigkeit von der Porosität bei Trockengranulatabletten zu beschreiben. Allerdings zeigen die Trockengranulate unterschiedlicher Materialien und Kompaktierkräfte unterschiedliche Steigungen bei der linearen Auftragung des Logarithmus der Druckfestigkeit gegenüber der Porosität, so dass die relative Dichte nicht, wie zuvor vorgeschlagen, als alleiniger *scale-up* Faktor für die Tablettierung verwendet werden kann. Mit zunehmender Kompaktierkraft ergibt sich eine größere Steigung in der Auftragung und somit eine stärkere Abhängigkeit zwischen Gesamttablettenporosität und Festigkeit. Dies kann auf die vornehmliche Reduktion der intergranulären Porosität mit ansteigender Kompaktierkraft zurückgeführt werden. Da der Anstieg der Steigung der Beziehung zwischen dem Logarithmus der Druckfestigkeit und der Porosität mit einer abnehmenden Festigkeit der Trockengranulatabletten korreliert, kann die Steigung der linearen Auftragung nach Ryshkewitch und Duckworth als Maß für den Einfluss von Porositätsänderungen der Granulate auf die reduzierte Wiederverpressbarkeit nach Trockengranulierung gesehen werden.

Künstliche neuronale Netze sind ein vielversprechender Ansatz, um Eigenschaften von Trockengranulatabletten aus Materialien mit unterschiedlichen Verformungsverhalten vorhersagen zu können. Sowohl für die plastisch verformbare MCC als auch für das sprödebrüchige Magnesiumcarbonat können Daten, die während der Trainingsphase nicht mit eingeschlossen waren, vorhergesagt werden. Für Magnesiumcarbonat stimmen auch die Vorhersagen des trainierten Netzes auf nachträglich hergestellte Granulatabletten mit den experimentell ermittelten Werten für die Porosität und Druckfestigkeit überein und die Residuen für die Festigkeit liegen zwischen 0,09 und  $6 \cdot 10^{-4}$  MPa, für die Porosität zwischen 0,1 und 0,7 %. Für MCC kommt es zu Abweichungen zwischen den vorhergesagten und experimentell bestimmten Werten, welche auf der fehlenden Reproduzierbarkeit der Versuche bei interner Schmierung beruhen und nicht in einer grundsätzlich fehlenden Anwendbarkeit des Modells.

## 6 Summary

The tableting behavior of dry granulated materials with different compression behavior was investigated. The results showed, that lubrication is a crucial aspect for the outcome of tableting experiments with dry granules. Accordingly, lubrication cannot be neglected for the examination of the tableting characteristics, as incorrect conclusions are drawn. When the lubrication between granules and powdered material is made comparable, the impact of the particle size enlargement on the reduced compactibility of dry granules is smaller as stated in literature. The unified compaction curve model failed when the lubrication between the roll compaction step and tableting is comparable and the theory of a cumulative strength generation for roll compaction and tableting cannot be confirmed.

To compare the tableting behavior of dry granules and the starting materials, lubrication should be comparable. In literature the film forming behavior of lubricants on the surface of the excipients is described. Therefore a surface area proportional lubrication was investigated. For plastically deforming materials the usage of a fivefold higher magnesium stearate amount during direct compression, in comparison to the granule compression, led to an overlubrication and thereby to a decreased strength of the tablets. In contrast to this, for the direct compression of the brittle magnesium carbonate, no problems occurred, even if a tenfold higher amount of magnesium stearate was used. Moreover, for lactose and magnesium carbonate compression with amounts of lubricant, comparable to the concentrations added to the granules, was problematic and material stuck to the punch surface and the die. When external lubrication was performed by the lubrication of the punches and the die, the tableting process was practicable without sticking problems for all five materials and the compactibility was either higher or comparable to tablets with the lowest concentration of magnesium stearate. With this method, comparable lubrication for different tableting processes can be achieved and investigations of tablet strength can be performed without lubrication effects.

Published hypotheses for the reduced compactibility were critically evaluated with respect to the lubrication. The results showed that lubrication mainly influences the degree of the reduction in strength after dry granulation. The AUC ratios of the compactibility curves of the granule compression and the direct compression decreased over an increase of the specific compaction force from 2 to 12 kN/cm. This effect was more pronounced when magnesium stearate was mixed with the material before tableting instead of lubricating the tableting tools. For both types of MCC and powder cellulose the ratio decreased between 0.1 and 0.15 when the external lubrication was used. For the internal lubrication, reductions between 0.56 and 0.85 were observed. The brittle deforming materials were less affected by the lubrication

method and the reduction in strength occurred in the same manner using internal or external lubrication. The usage of internal lubrication for the compression of dry granules resulted in an overestimation of the effect for the plastic, elastic deformable materials MCC and powder cellulose. Here, the reductions in strength due to the lubricant sensitivity and the roll compaction step were summed up. Excluding the influence of the lubrication, the impact of the particle size enlargement on the reduced compactibility after dry granulation is less pronounced compared to the literature. Particle size enlargement can cause differences in tablet strength, whereby materials differed in susceptibility for this effect. For high density MCC and powder cellulose the effect was less pronounced compared to MCC. Tablet strength of the brittle behaving materials lactose and magnesium carbonate was unaffected by size enlargement effects.  $\mu$ -CT measurements of MCC and magnesium carbonate tablets showed, that granules strengthen with increasing specific compaction force and are more resistant to deformation and fracture. The tableting pressure from which granule fracture occurred increased for magnesium carbonate from 119 MPa for granules of 2 kN/cm to 239 MPa for those of 12 kN/cm. Therefore, it is mainly granule hardening that leads to the loss in strength after dry granulation, beside the particle size enlargement. The impact of both effects differs between the materials, whereby the particle size enlargement hardly affects the reduction for brittle behaving materials. The employed type of lactose offered no loss in reworkability. In contrast to the brittle magnesium carbonate, lactose showed no agglomerate structure, which may contribute to this observation.

Investigations on the applicability of tableting models on the compression behavior showed that the unified compaction curve model, which was developed especially for dry granules, is incapable of describing and predicting the reduced compactibility after dry granulation for different materials over a broad range of specific compaction forces. Although magnesium carbonate offered a reduced compactibility after dry granulation, the application of the model to brittle behaving materials was generally excluded. Modeling of the compactibility curves for the plastically deforming MCC and powder cellulose are possible in principle. However, physically impossible model constants, as a negative pressure during roll compaction, have to be used. The pressure during roll compaction has to be calculated individually from the experimental data. With this, the transfer to new data sets is impossible. For the usage of the internal lubrication, cumulating ribbon and tablet strength as well as roll compaction and tableting pressure, resulted in a unified compaction curve for specific compaction forces up to 10 kN/cm. If a higher specific compaction force or the external lubrication were used, compactibility curves cannot be aligned. If the lubrication between the ribbons and tablets is comparable, which is the case for the external lubrication, the reduction of the tablet strength with increasing specific compaction force is lower as the corresponding ribbon strength. After shifting of the origin, compactibility curves were located at higher tensile strength values with

increasing compaction force. Overall, no quantitative statements about the strength of dry granule tablets can be made on the basis of the model and the model is not applicable as tool for the pharmaceutical development.

The Ryshkewitch-Duckworth equation is, beside direct compression, also applicable for the description of strength formation of dry granule tablets depending on the porosity of the tablets. However, different materials and granules from different specific compaction forces presented varying slopes in the linear presentation of the logarithm of the tensile strength and the porosity. Therefore, the solid fraction cannot be used as sole factor for the scale-up of tableting processes. With increasing specific compaction force, the slope increased and with this, a stronger dependency between the tablet porosity and the strength was observable. This can be explained by the primarily reduction of the intergranular porosity with increasing compaction force. As the increasing slope correlates with a decreasing strength of the dry granule tablets, it can be used as a measure of the influence of porosity changes on the reduced compactibility of dry granules.

It was found that artificial neuronal networks are promising tools for the predictions of dry granule tablet characteristics from materials with different compression behavior. For the plastically deforming MCC as well as for the brittle behaving magnesium carbonate, tablet data, which were excluded during training of the networks, could be predicted. Moreover, for magnesium carbonate predictions for new data sets were possible. Residuals for the tablet strength varied between 0.09 and  $6 \cdot 10^{-4}$  MPa, for the porosity between 0.1 and 0.7 %. For MCC, deviations between the predicted and experimental determined values were observable, which are based on the lack of reproducibility of tableting experiments with internal lubrication.

## 7 Experimenteller Teil

### 7.1 Materialien

Tabelle 7.1: untersuchte Füllstoffe

	Handelsname	Charge	Bezugsquelle
$\alpha$ - Lactosemonohydrat	Granulac 200	2019/40459	Meggle Wasserburg GmbH & Co. KG, Wasserburg, Deutschland
Magnesiumcarbonat, schwer	Magnesia 18	241118	Magnesia GmbH, Lüneburg, Deutschland
Mikrokristalline Cellulose	Vivapur 102	5610206849	JRS Pharma GmbH & Co, Holzmühle, Deutschland
Mikrokristalline Cellulose (hohe Dichte)	Vivapur 302	5630290339/ 5630220215	JRS Pharma GmbH & Co, Holzmühle, Deutschland
Pulvercellulose	Arbocel P 290	74817101129	JRS Pharma GmbH & Co, Holzmühle, Deutschland

Tabelle 7.2: sonstige Materialien

	Handelsname	Charge	Bezugsquelle
Magnesiumstearat	Pardeck LUB	K42017563	Merck Millipore, Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland

Die Materialien wurden unter kontrollierten klimatischen Bedingungen bei 21 °C und 45 % rF gelagert. Die Durchführung der ersten Versuche erfolgte nach einer Mindestlagerung von einer Woche unter diesen Bedingungen.

Tabelle 7.3: Materialien für die Kalibrierung des Friedrichmanometers.

	Größe [ $\mu\text{m}$ ]		
Glaskugeln	1-60	100-110	170-180

## 7.2 Methoden

### 7.2.1 Herstellung

#### 7.2.1.1 Walzenkompaktierung und Trockengranulation

Die Schülpfen und Granulate der verschiedenen Materialien wurden mit einem instrumentierten Walzenkompaktor (Mini-Pactor 250/50, Gerteis Maschinen + Processengineering AG, Jona, Schweiz) hergestellt. Bei allen Versuchen wurden zwei glatte Walzen mit einem Durchmesser von 25 cm und einer Breite von 2,5 cm benutzt. Um das Durchrieseln von unkompaktiertem Material zu verringern, wurde mit einer Kragenabdichtung gearbeitet, die an der Masterwalze angebracht wurde. Für den kontinuierlichen Transport des geförderten Pulvermaterials in den Spalt zwischen den beiden Walzen wurde ein Verhältnis von 1:2 zwischen der Umdrehungsgeschwindigkeit der Förderschnecke und der Stopfschnecke eingestellt. Die Umdrehungsgeschwindigkeiten der Förderschnecke variierten, um die gewünschte Spaltbreite zu erreichen. Dabei wurde mit einer Speicher-programmierbaren-Steuerung gearbeitet (SPS), welche die Umdrehungsgeschwindigkeit der Förderschnecke an die gewünschte Spaltbreite anpasst. Für eine optimale Funktionsweise des Systems wurde mit einer Walzengeschwindigkeit von 3 U/min gearbeitet. Die Materialien wurden bei einer Spaltbreite von 2 mm und spezifischen Kompaktierkräften von 2, 4, 8, 10 und 12 kN/cm kompaktiert. Für Magnesiumcarbonat und MCC wurde darüber hinaus noch eine spezifische Kompaktierkraft von 6 kN/cm angewendet. Die entstandenen Schülpfen wurden direkt im Anschluss mit der im Gerät integrierten Granuliereinheit durch ein 1,0 mm Vierkantsieb trockengranuliert. Der Abstand zwischen Sieb und Granulator betrug 1 mm und wurde mittels Steckschrauben eingestellt. Für die Granulierung wurde ein Sterngranulator verwendet, welcher 120 ° im Uhrzeigersinn mit einer Geschwindigkeit von 40 U/min rotierte und gegen den Uhrzeigersinn 180 ° bei einer Drehzahl von 60 U/min. Die Trockengranulate wurden erst nach Erreichen einer konstanten Spaltbreite gesammelt, wobei etwa zwei Kilogramm je Charge produziert wurden. Des Weiteren wurden nach Erreichen konstanter Versuchsbedingungen für jede spezifische Kompaktierkraft Schülpfen vor dem Granulationsschritt aufgefangen.

#### 7.2.1.2 Fraktionierung

Die Granulate wurden in Mengen von etwa 100 g bei einer Amplitude von 1,5 mm für 5 Minuten im Siebturm gesiebt (Retsch Vibrio AS 200 control, Retsch GmbH, Haan, Deutschland). Dabei wurden Siebe mit den nominalen Maschenweiten 125, 315, 630 und 800 µm (Retsch GmbH, Haan, Deutschland) verwendet.

### 7.2.1.3 Schmierung

Die Granulatfraktionen und die Ausgangsmaterialien wurden mit unterschiedlichen Mengen an Magnesiumstearat geschmiert. Dabei wurde mit interner und externer Schmierung während der Tablettierung gearbeitet.

Für die interne Schmierung wurden zwei verschiedene Methoden verwendet. Zum einen wurden die Materialien mit einer Menge an Magnesiumstearat geschmiert, die proportional zur äußeren Oberfläche des Materials war. Dazu wurden 2,5 µg Magnesiumstearat pro Quadratzentimeter äußere Oberfläche zu den Granulaten der Fraktion 315-630 µm und den Ausgangsmaterialien hinzugefügt. Die Wahl von 2,5 µg/cm<sup>2</sup> als Korrelationskonstante zwischen der Schmiermittelmenge und Oberfläche erfolgte, um eine Tablettierung für alle Materialien, sowohl Pulver als auch Granulate, zu ermöglichen. Vorversuche zeigten, dass ein geringerer Zusatz Magnesiumstearat pro Oberfläche, insbesondere bei Laktose, zu einer unzureichenden Schmierung des Ausgangsmaterials führte. Des Weiteren wurden die Ausgangsmaterialien mit Mengen zwischen 0,1 und 0,5 % (m/m) Magnesiumstearat geschmiert. Die Pulver und Granulate wurden für 2 Minuten mit der hinzugefügten Menge Magnesiumstearat in einem Turbalamischer (T2C, Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Schweiz) vermengt.

Für die externe Schmierung wurden die Matrize sowie der Ober- und Unterstempel mit einem kommerziell erhältlichen Lidschattenapplikator (ebelin, dm-drogerie Markt GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland) manuell geschmiert. Um das Kleben am Tablettierwerkzeug zu vermeiden, erfolgte die manuelle Schmierung für Pulvercellulose und die beiden Typen von MCC nach jeder fünften Umdrehung des Matrizenstempels, für Laktose und Magnesiumcarbonat nach jeder dritten Umdrehung.

### 7.2.1.4 Tablettierung

Sowohl die Ausgangsmaterialien als auch die verschiedenen Granulatfraktionen wurden an einer instrumentierten Rundläuferpresse (PressIMA, IMA Kilian GmbH & Co. KG, Köln, Deutschland) verpresst. Dazu wurde ein Satz biplaner Stempel (Ritter Pharma-Technik GmbH, Stapelfeld, Deutschland) verwendet und Tabletten mit einem Durchmesser von 8 mm und einer Masse von 200 mg hergestellt. Der Matrizenstempel drehte sich dabei mit 10 U/min. Bei der Verwendung der internen Schmierung wurde mit dem Füllschuh der Tablettenpresse gearbeitet, wobei die Rührflügel mit einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 15 U/min rotierten. Bei externer Schmierung wurde nur der untere Teil des Füllschuhs verwendet. Für Granulatfraktionen und Ausgangsmaterialien, die ausreichend gut flossen, wurde die Materialfüllhöhe im unteren Teil des Füllschuhs konstant gehalten, so dass die Granulate eigenständig in die Matrize flossen und die Matrizenfüllung ohne Unterbrechung des Prozesses erfolgte. Schlecht fließende Granulate und Ausgangsmaterialien wurden manuell in die Matrize eingestrichen, so dass Einzelpressungen erfolgten. Unabhängig von der Matrizenbefüllung erfolgte die

externe Schmierung nach jeder dritten bzw. fünften Umdrehung des Matrizenstückes (vgl. 7.2.1.3). Die Kräfte an Ober- und Unterstempel sowie der Vordruck und die Aushebe- und Abstreifkraft wurden mittels des Programms MS 2300 (IMA Kilian GmbH & Co. KG, Köln, Deutschland) erfasst und aufgezeichnet. Die Steghöhen und Fülltiefen variierten für die verschiedenen Materialien, um die gewünschte Masse sowie Presskräfte zu erreichen. Die Tabletten wurden jeweils mit Presskräften zwischen 3 und 21 kN hergestellt und die Pressdrücke jeweils aus den Presskräften und der Stempelfläche ( $50,27 \text{ mm}^2$ ) berechnet. Die angewendeten Kräfte bzw. Drücke sind in Tabelle 7.4 aufgelistet. Für die Tablettierung der Fraktion  $315\text{-}630 \text{ }\mu\text{m}$  mit externer Schmierung von MCC wurden aufgrund von Materialengpässen nicht alle in Tabelle 7.4 aufgelisteten Drücke für die Herstellung der Tabletten verwendet. Für Granulate der spezifischen Kompaktierkraft  $2 \text{ kN/cm}$  wurden Pressdrücke ab  $119 \text{ MPa}$ , für  $8 \text{ kN/cm}$  Drücke ab  $179 \text{ MPa}$  angewendet.

Tabelle 7.4: Für die Tablettierung verwendete Presskräfte und -drücke.

Presskraft [kN]	Pressdruck [MPa]
3	59,7
6	119,4
9	179,1
12	238,7
15	298,4
18	358,1
21	417,8

Des Weiteren wurden  $10 \text{ mm}$  biplane Tabletten für die  $\mu\text{-CT}$  Analyse (vgl. 7.2.2.14) aus MCC hergestellt. Dabei wurden ebenfalls Stempel der Firma Ritter (Ritter Pharma-Technik GmbH, Stapelfeld, Deutschland) verwendet und eine Tablettierkraft von  $6 \text{ kN}$  ( $76,4 \text{ MPa}$ ) angewendet.

Die hergestellten Tabletten wurden vor der Charakterisierung für 48 Stunden bei  $21 \text{ }^\circ\text{C}$  und  $45 \text{ \% rF}$  gelagert.

## 7.2.2 Analytik

### 7.2.2.1 Probenteilung

Um repräsentative Stichproben zu erhalten, wurden die Trockengranulate zunächst mit Hilfe eines rotierenden Probenteilers (Probenteiler PT, Retsch Technology GmbH, Haan, Deutschland) in Proben geeigneter Größe unterteilt. Die Probenteilung

erfolgte bereits vor der Fraktionierung in die Granulatklassen, so dass unfraktioniertes Material für weitere Analysen zur Verfügung stand. Dieses wurde gegebenenfalls weiter geteilt.

#### 7.2.2.2 Partikelgrößenverteilung der Ausgangsmaterialien

Die Partikelgrößenverteilung der Ausgangsmaterialien wurde mit einem Laserdiffraktometer (Helos H1402+, Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) bestimmt. Die Messungen erfolgten mit der Trockendispersiereinheit (Rodas, Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland), wobei die Proben über eine Schüttelrinne (Vibri, Sympatec GmbH) zugeführt und durch Druckluft von 1 bar dispergiert wurden. Für alle Messungen wurde eine Fourier-Linse mit der Bezeichnung R4 verwendet, welche einen Messbereich zwischen 1,8 und 350  $\mu\text{m}$  abdeckt. Die vermessenen Materialmengen variierten, um eine optische Konzentration zwischen 5 und 10 % zu erhalten.

Alle Ausgangsmaterialien wurden dreimal vermessen und durch die Gerätesoftware (Windox 4.0, Sympatec GmbH) ausgewertet.

#### 7.2.2.3 Partikelgrößenverteilung der Granulate

Die Partikelgrößenverteilung der Granulate wurde mittels digitaler Bildanalyse bestimmt. Dafür wurde ein Camsizer XT (Retsch Technology GmbH, Haan, Deutschland) verwendet. Hierbei fallen die Partikel zwischen eine Flächenlichtquelle und zwei Digitalkameras. Die Basic-Kamera erfasst dabei große Partikel und die Zoom-Kamera die kleinen Partikel, so dass eine Auflösung bis in den Feinbereich möglich ist. Dadurch kann ohne Messbereichsumstellung ein Spektrum von 1  $\mu\text{m}$  bis 30 mm abgedeckt werden. Um agglomerierte Partikel zu dispergieren, wurde nicht im Freifall gearbeitet, sondern das X-Jet Modul verwendet und die Proben mit Druckluft dispergiert. Dabei wurde für die Messungen ein Dispergierdruck von 0,3 bar verwendet. Für die Auswertung wurde die kleinste aller maximalen Partikelsehnen der Partikelprojektion ( $x_{c \text{ min}}$ ) als Durchmesser ausgewählt. Dieser eignet sich besonders für die Korrelation mit der Siebanalyse. Jedes Granulat wurde dreimal vermessen und mit der Gerätesoftware ausgewertet.

Für die Untersuchung der Partikelgröße innerhalb der Granulatfraktionen wurden jeweils aus den Partikelgrößenverteilungen der ungesiebten Granulate mit der Gerätesoftware die Quantile ( $x_{10}$ ,  $x_{50}$ ,  $x_{90}$ ) innerhalb der Fraktionen bestimmt.

#### 7.2.2.4 Heliumdichte

Die Bestimmung der Partikeldichte der Pulver erfolgte mit Hilfe eines Heliumpyknometers (AccuPyc, Micromeritics GmbH, Norcross, USA). Die Ausgangsmaterialien wurden in einer 3,5  $\text{cm}^3$  Probenkammer untersucht, die bei der Messung zu zweidrittel gefüllt war. Der Spül- und Fülldruck betrug 134,45 kPa und der Gleichgewichtsdruck 0,0345 kPa. Die Messungen wurden bei  $25 \pm 0,1$  °C

durchgeführt. Für jedes Ausgangsmaterial wurden drei Messreihen durchgeführt, wobei fünf Messungen pro Messreihe erfolgten. Der Mittelwert und die Standardabweichung der drei Messreihen wurden berechnet.

Vor Beginn der Messungen wurden die Funktion und die Kalibrierung des Pyknometers mit einer kalibrierten Metallkugel definierten Volumens überprüft.

#### 7.2.2.5 BET Oberfläche

Die Bestimmung der spezifischen Oberfläche erfolgte durch Gasadsorption. Um adsorbierte Verunreinigungen von der Probenoberfläche zu entfernen, wurde zuerst eine Probenvorbereitung (Vac Prep 061, Micromeritics GmbH) durchgeführt. Hierfür wurde an die Proben im Probengefäß zunächst ein Vakuum für 15 Minuten angelegt und die Proben anschließend für 30 Minuten mit Stickstoff begast. Im Anschluss wurde für 24 Stunden ein weiteres Mal ein Vakuum bei 40 °C angelegt. Die Messungen erfolgten am rechnergesteuerten Adsorptionsgerät Tristar 3000 (Micromeritics GmbH, Norcross, USA), welches drei Messstationen besitzt. Die Versuche wurden bei der Temperatur von flüssigem Stickstoff bei -196 °C durchgeführt. Für die Vermessung wurde eine Mischung aus Stickstoff und Helium über die Proben geleitet. Das adsorbierte Volumen der Gasmischung wurde bei elf verschiedenen Relativdrücken zwischen 0,05 und 0,3 bestimmt und auf Grundlage der Gleichung nach Brunauer, Emmet und Teller mit der Software Win3000 (Micromeritics GmbH) die spezifische Oberfläche berechnet. Jedes Material wurde dreimal vermessen und der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet.

#### 7.2.2.6 Äußere Oberfläche

Die äußere Oberfläche der Granulatfraktionen und der Ausgangsmaterialien wurde mittels Permeationsmessungen in einem Friedrich-Manometer (Friedrich, 1957) bestimmt. Dafür wurde eine Eigenkonstruktion der Firma Evonik Industries AG (Darmstadt, Deutschland) verwendet, welche mit einem Probenhalter nach Gupte (Gupte, 1976) ausgestattet war (Abbildung 7.1).

Für die Messungen wurde demineralisiertes Wasser als Messflüssigkeit verwendet. Der Wasserspiegel wurde für jede Messung mit Hilfe einer automatischen Vakuumpumpe (Pipetus, Glaswerk Wertheim KG, Wertheim, Deutschland) bis zur Messmarke A angehoben. Nach Öffnung von Ventil 1 konnte Luft das Pulverbett durchströmen und somit den Wasserspiegel absenken. Hierbei wurde mittels einer Lichtschranke (Eigenbau der Firma Evonik Industries AG) das Zeitintervall gemessen, um den Wasserspiegel von Messmarke B auf C abzusenken. Dadurch wurde die Zeit erfasst, die ein definiertes Luftvolumen benötigt, um das Pulverbett zu durchströmen. Dies ermöglicht die Berechnung der äußeren Oberfläche.

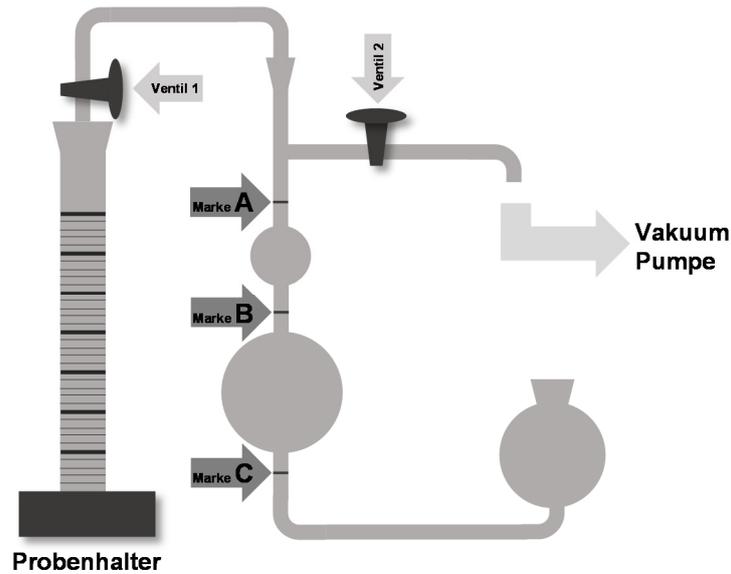


Abbildung 7.1: Friedrich-Manometer

Um die reine Permeationszeit zu erhalten, wurde die Messzeit jeweils um die Leerlaufzeit des Manometers (3,92 s;  $n=100$ ) verringert. Auf der Grundlage der Gleichung 7.1 kann aus dieser Permeationszeit  $t$ , der Luftviskosität  $\eta$ , der Dichte von Wasser, der Pulverbettporosität, der Länge ( $L$ ) und Querschnittsfläche des Pulverbettes ( $A$ ) und einem Partikelformfaktor  $k$  das Quadrat der volumenspezifischen äußeren Oberfläche berechnet werden. Aus der volumenspezifischen Oberfläche und der Dichte des Materials lässt sich wiederum die massenspezifische externe Oberfläche berechnen (Gleichung 7.2). Die Bestimmung der Pulverbettporosität erfolgte aus der Heliumdichte des Materials (vgl. 7.2.2.4), der Einwaage sowie der Querschnittsfläche und Länge des Pulverbettes. Für den Partikelformfaktor wurde der in der Literatur häufig postulierte Wert von fünf verwendet (Koglin et al., 1974). Für die Dichte von Wasser und die Viskosität der Luft wurden Werte entsprechend der während der Messung herrschenden Raumtemperatur verwendet (vgl. Anhang Tabelle 8.2). Zur Bestimmung des Integrals  $-\frac{dV}{h}$  wurde ein Kalibrierungsschritt durchgeführt. Dafür wurde für drei verschiedene Typen an Glaskugeln sowohl die BET Oberfläche als auch die Permeationszeit im Friedrich-Manometer bestimmt und die Gleichung 7.1 zum Integral hin aufgelöst (Tabelle 7.5). Für die durchgeführten Oberflächenbestimmungen an den Ausgangsmaterialien und den Granulaten wurde der Mittelwert der Integrale der drei Glaskugeltypen von 2,27 verwendet.\*

$$S_v^2 = \frac{1}{k} * \frac{\rho_m * g * A}{L * \int -\frac{dV}{h}} * \frac{\varepsilon^3}{(1 - \varepsilon)^2} * \frac{t}{\eta} \text{ [cm}^{-2} \text{]} \quad 7.1$$

$$S_m = \frac{S_V}{\rho} \left[ \frac{\text{cm}^2}{\text{g}} \right] \quad 7.2$$

Tabelle 7.5: BET Oberfläche der Glaskugeln (MW±s; n=3) und die korrespondierenden berechneten Integrale der Gleichung 7.1 für Messungen mit dem Friedrich-Manometer (MW±s, n=5).

Größe der Glaskugeln [µm]	BET Oberfläche [m <sup>2</sup> /g]	$\int -\frac{dV}{h}$
1 – 60	0,073 ± 0,001	2,34 ± 0,34
100 – 110	0,043 ± 0,004	2,29 ± 0,32
170 – 180	0,034 ± 0,006	2,17 ± 0,32

Für die Messungen wurden etwa 100 g Material verwendet, so dass Pulverbettthöhen von annähernd 30 cm resultierten. Vor der Messung wurden die Materialien im Probenhalter 1250mal gestampft (Stampfvolumeter, J. Engelsmann AG Apparatebau, Ludwigshafen, Deutschland), um vergleichbare Pulverbettporositäten zu erhalten. Die Permeationszeit wurde jeweils dreimal pro Probenvorbereitung bestimmt und jede Probe dreimal vermessen.

\*Die Methode ist hier beschrieben, wie sie innerhalb dieser Arbeit verwendet wurde. Eine nachträgliche Diskussion der Methode hat allerdings gezeigt, dass diese mit Fehlern behaftet ist, welche bei zukünftigen Messungen beachtet und korrigiert werden sollten. Bei dem verwendeten Permeameter handelt es sich um ein Geschenk der Firma Evonik. Die beigefügte Anleitung von Evonik sah eine Korrektur der Permeationszeit um die Leerlaufzeit ohne Probe vor, wie sie innerhalb dieser Arbeit durchgeführt wurde. Die Flussrate der Luft im Pulverbett des Probenhalters wird im Vergleich zu einem Permeameter mit leerem Probenhalter geringer sein, so dass der Luftfluss im Messbereich des Permeameters der Flussrate innerhalb des Pulverbettes entspricht. Dadurch ist eine Subtraktion der Leerlaufzeit des Permeameters von der gemessenen Permeationszeit nicht korrekt. Eine Nachberechnung der Oberfläche ohne diese Korrektur zeigte, dass der Einfluss auf die verwendeten Magnesiumstearatmengen für die Pulver, durch die insgesamt langen Permeationszeiten, vernachlässigbar ist. Für die Granulate ergeben sich geringfügig höhere Magnesiumstearatmengen, z.B. für MCC 0,19 - 0,35 % MgSt anstatt 0,13 - 0,25 %; für Magnesiumcarbonat 0,19 - 0,25 % MgSt anstatt 0,16 - 0,20 %. Da in Gleichung 7.1 die Porosität und in Gleichung 7.2 die Dichte des Materials mit eingehen, ist die Verwendung korrekter Dichten für die Oberflächenberechnung wichtig. Für die Versuche wurde jeweils die Heliumdichte des Materials verwendet. Für Granulate sollte allerdings die Dichte der jeweiligen Granulate verwendet werden. Die Oberfläche und damit auch die zu verwendenden Magnesiumstearatmengen bei den Ausgangsmaterialien werden dadurch nicht beeinflusst, allerdings kommt es bei Granulaten zu falschen Berechnungen der Oberfläche und des Magnesiumstearatzusatzes. Für Magnesiumcarbonatgranulate der spezifischen Kompaktierkraft von 2 kN/cm kommt es dabei, durch die hohe Porosität von 50 %, zu den größten Fehlern. Bei Verwendung der richtigen Dichte ergibt sich ein Magnesiumstearatzusatz von 0,11 % anstatt der verwendeten 0,2 %. Die anderen Granulate wiesen eine geringere Porosität auf, so dass die Abweichungen geringer sind. Die beiden Fehler sind gegenläufig und kompensieren sich teilweise. Die Beachtung der Granulatdichte führt zu geringeren Mengen an Magnesiumstearat, wohingegen die Vernachlässigung der Leerlaufzeit

des Gerätes zu größeren Mengen führt. Daher werden die Ergebnisse dieser Arbeit durch die nicht vollständig korrekte Durchführung der Oberflächenbestimmung nicht grundsätzlich beeinflusst.

### 7.2.2.7 Schülpenfestigkeit

Die Festigkeit der Schülpen wurde mit einem Drei-Punkt-Biegetest am Texture Analyzer (TA.XT.plus, Stable Microsystems LTD, Godalming, Großbritannien) bestimmt. Der Texture Analyzer war mit einer 5 kg Prüfzelle ausgestattet, welche über eine Auflösung von 0,1 g verfügt. Für die Versuche wurden mit Hilfe eines Skalpell rechteckige Stücke (ca. 2 cm Länge und 1 cm Breite) aus den Schülpen vorbereitet und vor der Durchführung der Messung mit einer Schieblehre (Absolute Digimatic Caliper, CD-15 CPXR, Mitutoyo Corporation, Kawasaki, Japan) vermessen. Die vorbereiteten Schülpenstücke wurden in Längsrichtung auf zwei Auflagebalken gelegt, von oben mit einem Prüfkörper bis zum Bruch belastet und die maximal erreichte Kraft (BK) aufgezeichnet. Die Vorlaufgeschwindigkeit des Prüfkörpers bis zum Berühren der Schülpe betrug 1 mm/s, die Testgeschwindigkeit lag bei 0,1 mm/s und der Prüfkörper wurde nach dem Bruch der Schülpe mit 5 mm/s zurückgeführt. Die Spannweite  $l$  zwischen den beiden Auflagebalken betrug 1,3 cm. Aus den geometrischen Abmessungen der Schülpenstücke (Breite  $b$  und Dicke  $h$ ), der Spannweite der Auflagebalken und der bestimmten Bruchkraft wurde nach Gleichung 7.3 die Schülpenfestigkeit berechnet. Dabei handelt es sich im eigentlichen Sinne um eine Biegefestigkeit und nicht um eine Druckfestigkeit.

$$\sigma_{\text{Schülpe}} = \frac{3 * BK * l}{2 * b * h^2} \quad 7.3$$

Die Messungen wurden jeweils dreimal durchgeführt und der Mittelwert sowie die Standardabweichung berechnet.

### 7.2.2.8 Schülpenporosität

Die Porosität der Schülpen wurde aus der Heliumdichte (vgl. 7.2.2.4) der Ausgangsmaterialien und der scheinbaren Dichte der Schülpen berechnet (Gleichung 7.4). Die scheinbare Dichte der Schülpen wurde mittels Quecksilberintrusion (Pascal 140 und 440, Thermo Fisher Scientific Inc., Mailand, Italien) bei 0,1 MPa bestimmt.

$$\varepsilon = \left(1 - \frac{\rho_{\text{Schein}}}{\rho_{\text{Helium}}}\right) * 100 \% \quad 7.4$$

Die Bestimmung des intrudierten Volumens in Bezug auf den Druck in einem Bereich von 0,01 bis 400 MPa ermöglichte des Weiteren die Berechnung der Porengrößenverteilung mittels der Gerätesoftware (Solid, Version 1.3.0, Thermo Fisher) unter der Annahme zylindrischer Poren über die Washburn Gleichung (Washburn, 1921). Die Auswertung der Porengrößenverteilung erfolgte ebenfalls über die Gerätesoftware, wobei für eine bessere Vergleichbarkeit der Daten Histogramme

gebildet wurden. Dabei wurden über den Bereich von 2 nm bis 120  $\mu\text{m}$  50 Klassen erstellt. In den Darstellungen wurde jeweils der Mittelpunkt der Klasse gegenüber dem intrudierten Volumen aufgetragen. Für die Messungen wurden jeweils etwa 700 mg in ein Dilatometer eingewogen (Waage: CP 224S, Sartorius AG, Göttingen, Deutschland).

Die Messungen wurden zweimal durchgeführt und jeweils der Mittelwert gebildet.

#### 7.2.2.9 Rasterelektronenmikroskopie

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen wurden mit dem Mikroskop Phenom G2 pro (Phenom-World BV., Eindhoven, Niederlande) erstellt. Die Messungen fanden unter Vakuum bei einer Arbeitsspannung zwischen 5 und 10 kV statt. Falls erforderlich, wurden die Proben vor der Untersuchung mit einer 14 nm dicken Goldschicht besputtert (Automatic Sputter Coater MSC 1T, Ingenieurbüro Peter Liebscher, Wetzlar, Deutschland).

#### 7.2.2.10 Tablettenporosität

Die Porosität der Tabletten wurde aus der Heliumdichte (vgl. 7.2.2.4) der Ausgangsmaterialien und der scheinbaren Dichte der Tablette berechnet (Gleichung 7.4).

Die scheinbare Dichte der Tabletten wurde aus der Masse (CP 224S, Sartorius AG, Göttingen, Deutschland) und dem Volumen berechnet. Für die Volumenberechnung der biplanen Tabletten wurden sowohl der Durchmesser als auch die Tablettenhöhe mit einer Schieblehre (Absolute Digimatic Caliper, CD-15 CPXR, Mitutoyo Corporation, Kawasaki, Japan) bestimmt und das Volumen des Kreiszyinders berechnet.

Es wurden jeweils zehn Tabletten pro Presskraft und Charge untersucht und der Mittelwert sowie die Standardabweichung berechnet.

#### 7.2.2.11 Tablettendruckfestigkeit

Die Druckfestigkeit der biplanen Tabletten wurde entsprechend Gleichung 7.5 (Fell und Newton, 1970) aus der radialen Bruchkraft (BK), der Steghöhe (h) und dem Durchmesser (d) der Tablette berechnet. Die radiale Bruchkraft der zehn Tabletten der Porositätsbestimmung wurde mit einem Bruchkrafttester (TBH 210, Erweka GmbH Apparatebau, Heusenstamm, Deutschland) bestimmt.

$$\sigma = \frac{2 * BK}{h * d * \pi} \quad 7.5$$

Für die zehn Tabletten wurden der Mittelwert und die Standardabweichung der Druckfestigkeit berechnet.

Die Berechnung der Druckfestigkeit erlaubt den Vergleich von Festigkeiten unabhängig von Tablettenhöhe und Durchmesser.

#### 7.2.2.12 Verhältnis AUC/AUC<sub>DT</sub>

Für jede Granulat- und Direkttablettierung wurde die Fläche unter der Kompaktibilitätskurve (AUC) mittels Trapezregel berechnet, wobei die Berechnung von 0 MPa an erfolgte. In der Arbeit werden die Kurven der Auftragung der Druckfestigkeit gegenüber dem Pressdruck als Kompaktibilitätskurven bezeichnet und die erzeugte Druckfestigkeit in Bezug auf den angewendeten Pressdruck als Kompaktibilität. Um die Kompaktibilität der verschiedenen Granulate und insbesondere die Reduktion dieser zu vergleichen, wurde jeweils das Verhältnis zwischen der Fläche unter der Kompaktibilitätskurve der Granulate und der entsprechenden Direkttablettierung bestimmt (Malkowska und Khan, 1983).

#### 7.2.2.13 Zerfall

Die Zerfallszeit von Tabletten wurde mit einem Zerfallstester (PTZ Auto, Pharmatest Apparatebau AG, Hainburg, Deutschland) mit automatischer Endpunkterkennung für jeweils 3 Tabletten bestimmt. Hierbei wurden Scheiben benutzt, welche an der Unterseite mit einem Edelstahlring versehen sind. Der Siebboden der Prüfröhrchen ist in zwei Hälften unterteilt, die elektrisch voneinander getrennt sind. Durch Auflage der Scheiben wird ein Kontakt zwischen den beiden Siebhälften ausgelöst und als Endpunkt der Messung gespeichert. Als Prüfmedium diente demineralisiertes Wasser mit einer Temperatur von  $37 \pm 0,5$  °C. Der Mittelwert und die Standardabweichung der Zerfallszeit wurden berechnet.

#### 7.2.2.14 Mikroröntgentomographie

Für die Mikroröntgentomographiemessungen wurden unterschiedliche Geräte verwendet.

Die Mikroröntgentomographiemessungen für MCC wurden mit einem Skyscan 1172/F Tomographen (Skyscan N:V:, Kontich, Belgien, Bediensoftware v1.5.13) durchgeführt. Die Tabletten wurden dabei über 180° Rotation gescannt. Dadurch entstanden 798 Schattenbilder. Die Querschnittsbilder wurden mit dem Skyscan Software Paket rekonstruiert, wobei Bilder von einer Größe von 2564 \* 2564 Pixel erhalten wurden. Die Auflösung betrug 4,29 µm pro Pixel. Vermessen wurden dabei biplane Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm und 350 mg Gewicht aus Granulaten der Siebfraktion 630-800 µm und der Direkttablettierung (vgl. 7.2.1.4).

Bei Magnesiumcarbonat wurden Tabletten der Partikelgrößenfraktion 315-630 µm untersucht. Dabei wurden Tabletten mit 8 mm Durchmesser und 200 mg Gewicht mit einem Phoenix nanotom m (GE Sensing & Inspection Technologies GmbH, Wunstorf, Deutschland) vermessen. Die Tabletten wurden dabei über 360° Rotation

gescannt und die Aufnahmen zu Bildern der Größe 2500 \* 2400 Pixel rekonstruiert. Die Auflösung betrug 4 µm je Pixel.

Innerhalb der Arbeit sind transaxiale Schnittbilder gezeigt.

### 7.2.2.15 *Unified Compaction Curve* Modell

Die *UCC* wurde nach dem von Farber (Farber et al., 2008) veröffentlichten Modell berechnet. Die Modellgleichung basiert auf der von Leuenberger (Leuenberger, 1982) aufgestellten Beziehung zwischen dem Tablettierdruck ( $P$ ) und der Tablettenfestigkeit ( $\sigma$ ) (Gleichung 7.6). Sie bezieht die maximale Druckfestigkeit bei einer relativen Dichte von 1 ( $\sigma_{\max}$ ), die Tablettendichte ( $\rho$ ) und die Druckempfindlichkeit des Materials ( $\gamma$ ) mit ein.

$$\sigma = \sigma_{\max} * (1 - e^{-\rho\gamma P}) \quad 7.6$$

Farber et al. vereinfachten diese Gleichung für das Modell (Gleichung 7.7), da nach ihnen davon auszugehen ist, dass die Tablettendichte für die in der pharmazeutischen Herstellung angewendeten Tablettierdrücke konstant bleibt und sich  $\gamma$  für das jeweilige untersuchte Material nicht ändert ( $b = \gamma * \rho$ ).

$$\sigma = \sigma_{\max} * (1 - e^{-bP}) \quad 7.7$$

Durch die Annahme, dass die Festigkeit der Granulatabletten ( $\sigma_{GT}$ ) im Vergleich zu den Tabletten der Ausgangsmaterialien ( $\sigma$ ) um die Festigkeit der Schülpfen ( $\sigma_{Sch\ddot{u}lpe}$ ) reduziert ist (Gleichung 7.8) und sich die während der Walzenkompaktierung ( $P_{WK}$ ) und Tablettierung ( $P_{GT}$ ) angewendeten Drücke kumulativ verhalten (Gleichung 7.9), erhält man Gleichung 7.10.

$$\sigma_{Tablette} = \sigma - \sigma_{Sch\ddot{u}lpe} \quad 7.8$$

$$P_{GT} = P - P_{WK} \quad 7.9$$

$$\sigma_{GT} + \sigma_{Sch\ddot{u}lpe} = \sigma_{\max}(1 - e^{-b(P_{GT}+P_{WK})}) \quad 7.10$$

Nach Farber et al. kann die Ausbildung der Schülpfenfestigkeit auch durch die modifizierte Leuenberger Gleichung (7.11) beschrieben werden, so dass sich die unter 7.12 aufgeführte Modellgleichung ergibt.

$$\sigma_{Sch\ddot{u}lpe} = \sigma_{\max}(1 - e^{-bP_{WK}}) \quad 7.11$$

$$\sigma_{GT} = \sigma_{\max}(e^{-bP_{WK}} - e^{-b(P_{GT}+P_{WK})}) \quad 7.12$$

Die Kompaktibilitätskurven der Direkttablettierungen wurden mittels der Software OriginPro 8.5G (OriginLab Corporation, Northampton, USA) an Gleichung 7.7 angepasst und dadurch die Modellkonstanten  $\sigma_{\max}$  und  $b$  bestimmt. Die Kurvenanpassung wurde beendet, wenn die Änderung des Chi-Quadrat Wertes kleiner als  $10^{-9}$  war. Zur Beurteilung der Güte der Anpassung wurde der mittlere quadratische Gesamtfehler (RMSE) nach Gleichung 7.13 berechnet. Dabei wurden jeweils die Direkttablettierungen mit 0,2 % Magnesiumstearat für die interne Schmierung und die extern geschmierten Direkttablettierungen verwendet.

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum \text{Residuenquadrate}}{n}} \quad 7.13$$

Für die Berechnung der Kompaktibilitätskurven nach der Modellgleichung 7.12 wird, neben den Modellkonstanten, der Druck während der Walzenkompaktierung benötigt. Bei diesem handelt es sich um den Druck, der während des Kompaktiervorganges auf das Gut übertragen wurde und nicht um den hydraulischen Druck der Walzen. Dadurch ist eine direkte Bestimmung nur bei Einbau von Drucksensoren in den Walzen möglich, welche im verwendeten Walzenkompaktor nicht zur Verfügung standen. Entsprechend der Originalliteratur (Farber et al., 2008) wurde der Druck ( $P_{WK}$ ) individuell für jede Granulatverpressung aus den experimentellen Daten bestimmt. Die Kompaktibilitätsdaten der Granulatverpressungen wurden dafür an die Modellgleichung 7.12 unter Verwendung der zuvor berechneten Modellkonstanten  $\sigma_{\max}$  und  $b$  angepasst (OriginPro 8.5G).  $P_{WK}$  wurde nach der Anpassung bis zum Toleranzkriterium (Änderung Chi-Quadrat  $< 10^{-9}$ ) bestimmt. Hierbei wurden Farber et al. entsprechend nur Daten aus dem Bereich konstanter Tablettendichten verwendet ( $\geq 240$  MPa).

Durch die Bestimmung der Modellkonstanten und des Druckes während der Walzenkompaktierung können die Kompaktibilitätskurven nach Gleichung 7.12 modelliert und vorhergesagt werden.

Die *Unified Compaction Curve* wurde durch Verschiebung des Ursprungs der Kompaktibilitätskurven der Granulate um den angewendeten Druck ( $P_{WK}$ ) und die erzeugte Schülpenfestigkeit (vgl. 7.2.2.8) erhalten. Dazu wurden zu jedem einzelnen Datenpunkt der bestimmte Kompaktierdruck in x-Richtung und die Schülpenfestigkeit in y-Richtung addiert.

### 7.2.2.16 Ryshkewitch-Duckworth Gleichung

Um die Anwendung der von Ryshkewitch und Duckworth (Duckworth, 1953; Ryshkewitch, 1953) aufgestellten Gleichung (7.14) auf das Tablettierverhalten von Trockengranulaten zu überprüfen, wurde für die Tablettierungen jeweils die Beziehung zwischen dem natürlichen Logarithmus der Tablettendruckfestigkeit und ihrer Porosität untersucht (Gleichung 7.15). Dafür wurde eine lineare Regression durchgeführt und entsprechend Gleichung 7.15 die Festigkeit einer unporösen Tablette,  $\sigma_0$ , und die Konstante  $k$  bestimmt. Die Regressionen wurden mit MS Excel (Microsoft Office 2013, Microsoft Corporation, Redmond, USA) durchgeführt und jeweils das Bestimmtheitsmaß der Korrelation bestimmt.

$$\sigma = \sigma_0 * e^{-k*\varepsilon} \quad 7.14$$

$$\ln \sigma = \ln \sigma_0 - k * \varepsilon \quad 7.15$$

### 7.2.2.17 Künstliche neuronale Netze

Die Tablettierungsdaten von MCC und Magnesiumcarbonat der Partikelfraktion 315-630  $\mu\text{m}$  (interne Schmierung) wurden mit neuronalen Netzen der Software Synapse Peltarion (Peltarion HB, Stockholm, Schweden) untersucht. Bei künstlichen neuronalen Netzen handelt es sich um Lernsysteme, die auf Computertechnologien basieren und die neuronale Prozessierweise des menschlichen Gehirnes simulieren können. Künstliche neuronale Netze bestehen aus Schichten verarbeitender Einheiten, welche als Knoten oder Neurone bezeichnet werden. Dabei enthalten Neurone der Eingabeschicht die unabhängigen Variablen und die der Ausgabeschicht die abhängigen Variablen. Interne Schichten, *hidden layer*, stellen eine Verbindung zwischen der Eingabe- und Ausgabeschicht her. Verbindungen unter den verschiedenen Neuronen werden als Gewichtungen bezeichnet (Djuris et al., 2013).

Für die Untersuchungen wurden die spezifische Kompaktierkraft und die Tablettierkraft als unabhängige Variablen, sogenannte Eingabeparameter (*inputs*), und die Festigkeit, relative Dichte und die Porosität der Tabletten als abhängige Variablen, sogenannte Ausgangsparameter (*outputs*), verwendet. Jeder Datensatz wurde in drei Gruppen eingeteilt: Trainingsdaten, Verifikationsdaten und Testdaten. Für die untersuchten Datensätze wurden jeweils 8 Verifikationsdaten und 4 Testdaten verwendet, so dass für MCC 30 und für Magnesiumcarbonat 23 Trainingsdaten zur Verfügung standen. Die Auswahl der Trainings- und Verifikationsdaten aus dem Datensatz erfolgte dabei randomisiert.

Während der Trainingsphase werden die Gewichtungen der einzelnen unabhängigen Variablen bei der Beschreibung der Ausgangsparameter variiert, um den Fehler zwischen erwarteten und tatsächlichen Ausgangsparametern zu verringern. Dabei

werden Beziehungen zwischen den einzelnen Neuronen gestärkt bzw. geschwächt, also Gewichtungen unter den Neuronen verändert, bis der Quadratfehler zwischen den aktuellen *output* Daten und den mit dem Netz vorhergesagten Daten minimal ist. Die Verifikationsdaten verhindern eine Überanpassung (*overfitting*) an die Trainingsdaten, da mit ihrer Hilfe die Aussagekraft auf nicht enthaltene Daten überprüft wird. Während des Lernprozesses werden so simultan die Änderungen der Fehler für die Trainings- und Verifikationsdaten untersucht.

Das Training der Netzwerke wurde als abgeschlossen angesehen, wenn der mittlere quadratische Fehler das Minimum erreichte.

Nach dem Trainingsprozess wurden die entwickelten Netzwerk Modelle mit den Testdaten getestet, welche sowohl aus *inputs* und *outputs* bestanden, die keine Bestandteile des Trainingsprozesses waren.

### 7.2.2.18 Statistische Analyse

Die Regressionskoeffizienten der Kompaktibilitätskurven von Magnesiumcarbonat der Fraktion 315-630  $\mu\text{m}$  und der Direkttablettierung sowie die des Abfalls der AUC Verhältnisse wurden statistisch mit einem t-Test untersucht. Um Rundungsfehler zu vermeiden, wurde die Regression mit Hilfe der RGP Funktion von MS Excel (Microsoft Office 2013, Microsoft Corporation, Redmond, USA) durchgeführt. Der Prüfwert wurde dabei nach Gleichung 7.16 berechnet, wobei die Berechnung der gemeinsamen Varianz nach Gleichung 7.17 erfolgte. Anschließend wurde zum ermittelten Prüfwert der p-Wert mittels MS Excel bestimmt.

$$t = \frac{\beta_1 - \beta_2}{\sqrt{\sigma^2 * \left(\frac{1}{SQ_{xx1}} + \frac{1}{SQ_{xx2}}\right)}} \quad 7.16$$

Mit  $n_1+n_2-4$  Freiheitsgraden

$$\sigma^2 = \frac{SQ_{E1} - SQ_{E2}}{(n_1 - 2) + (n_2 - 2)} \quad 7.17$$

Für Datensätze mit nicht signifikant unterschiedlichen Regressionskoeffizienten ( $p > 0,01$ ) wurden zusätzlich die Ordinatenabschnitte hinsichtlich signifikanter Unterschiede untersucht, wobei der Prüfwert nach Gleichung 7.18 und die Varianz nach 7.19 berechnet wurde.

$$t = \frac{(\bar{y}_1 - \bar{y}_2) - \beta_c * (\bar{x}_1 - \bar{x}_2)}{\sqrt{\sigma_{xy}^2 * \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} + \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)^2}{SQ_{xx1} + SQ_{xx2}}\right)}} \quad 7.18$$

Mit  $n_1+n_2-3$  Freiheitsgraden

$$\sigma_{xy}^2 = \frac{(SQ_{yy1} + SQ_{yy2} - \frac{(SQ_{xy1} + SQ_{xy2})^2}{SQ_{xx1} + SQ_{xx2}})}{(n_1 + n_2 - 3)} \quad 7.19$$

$$SQ_{xx} = \sum_{i=1}^n x_i^2 - n * \bar{x}^2$$

$$SQ_{yy} = \sum_{i=1}^n y_i^2 - n * \bar{y}^2$$

$$SQ_{xy} = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}) * (y_i - \bar{y})$$

$$SQ_E = SQ_{yy} - \frac{SQ_{xy}^2}{SQ_{xx}}$$

entspricht der Residual-Quadratsumme der  
RGP-Funktion von Excel

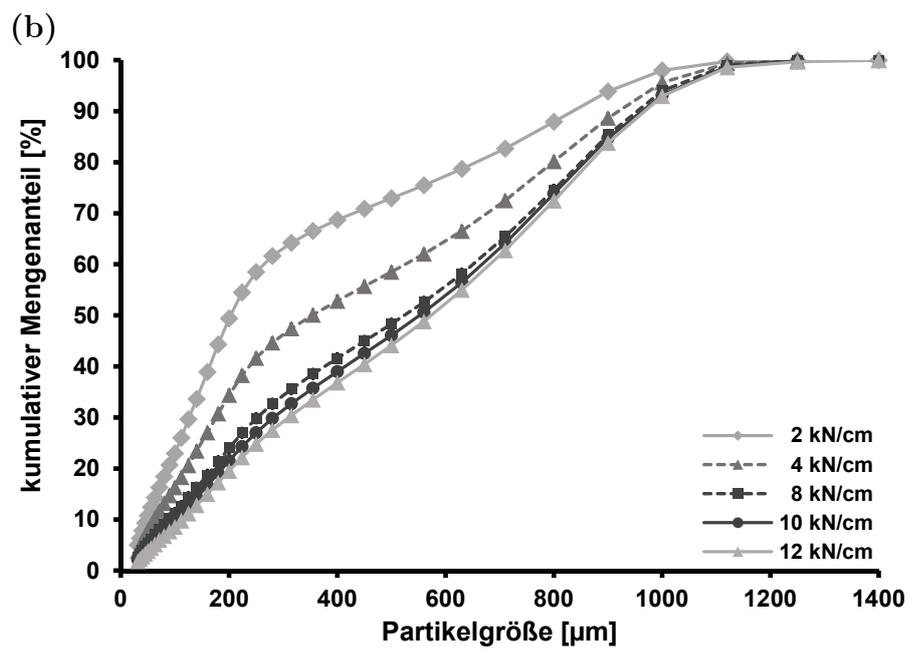
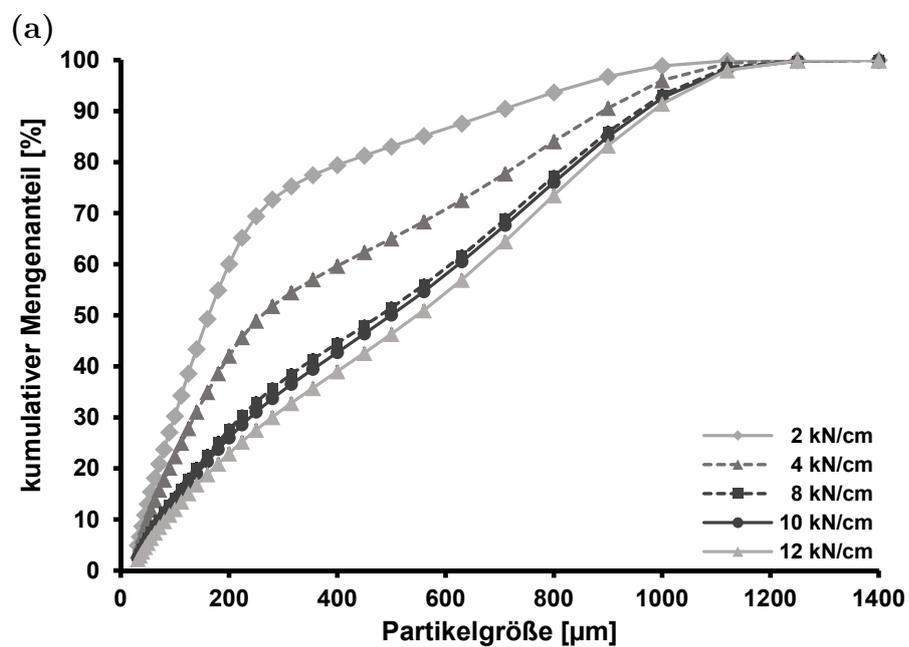
$\beta$  = Regressionskoeffizient

$\beta_c$  = gemeinsamer Regressionskoeffizient

$\sigma^2$  = Varianz

$\bar{x}, \bar{y}$  = Mittelwert

## 8 Anhang



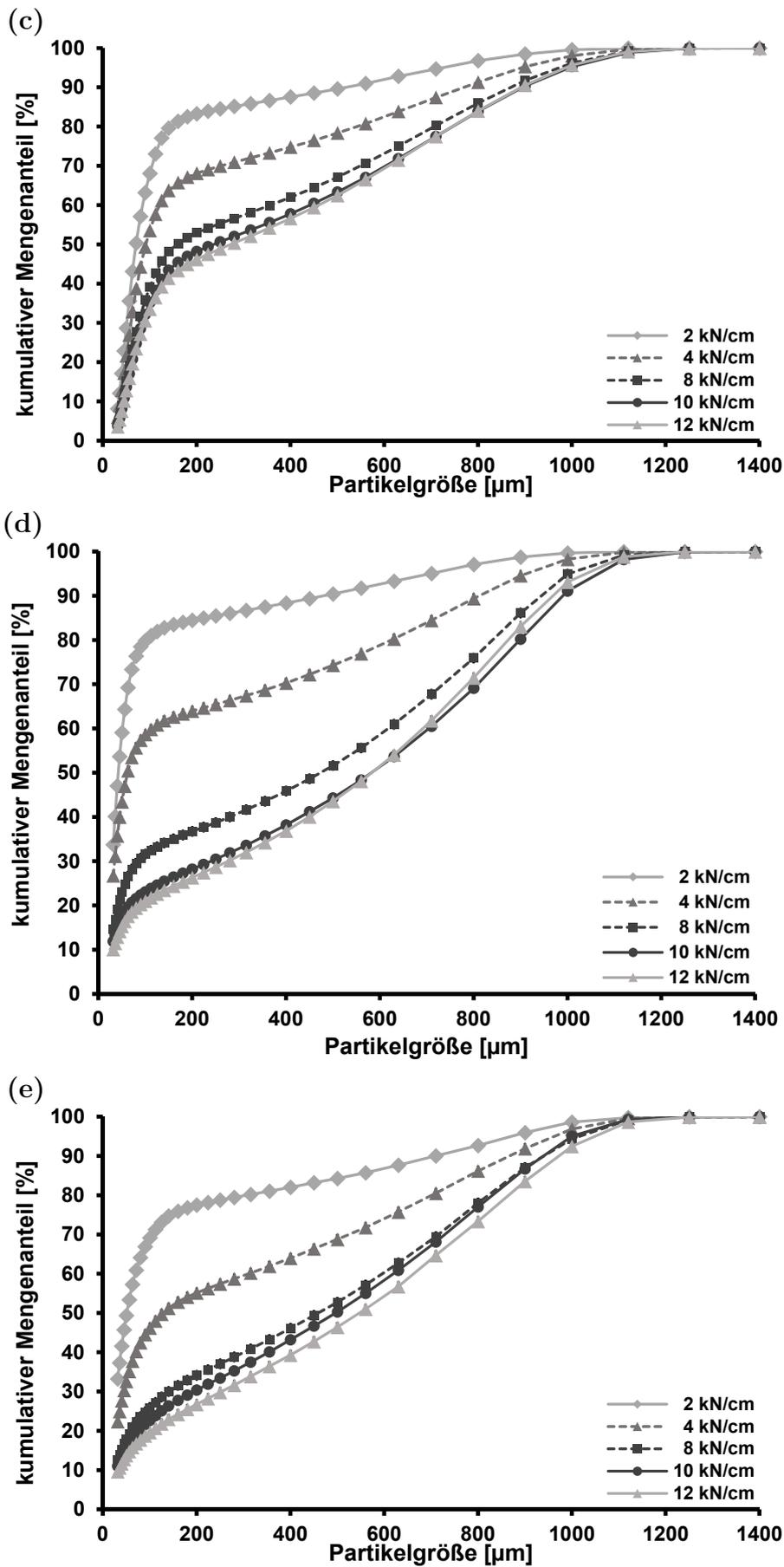


Abbildung 8.1: Partikelgrößenverteilungen unterschiedlicher Trockengranulate, (a) MCC, (b) MCC hoher Dichte, (c) Pulvercellulose, (d) Magnesiumcarbonat, (e) Laktose.

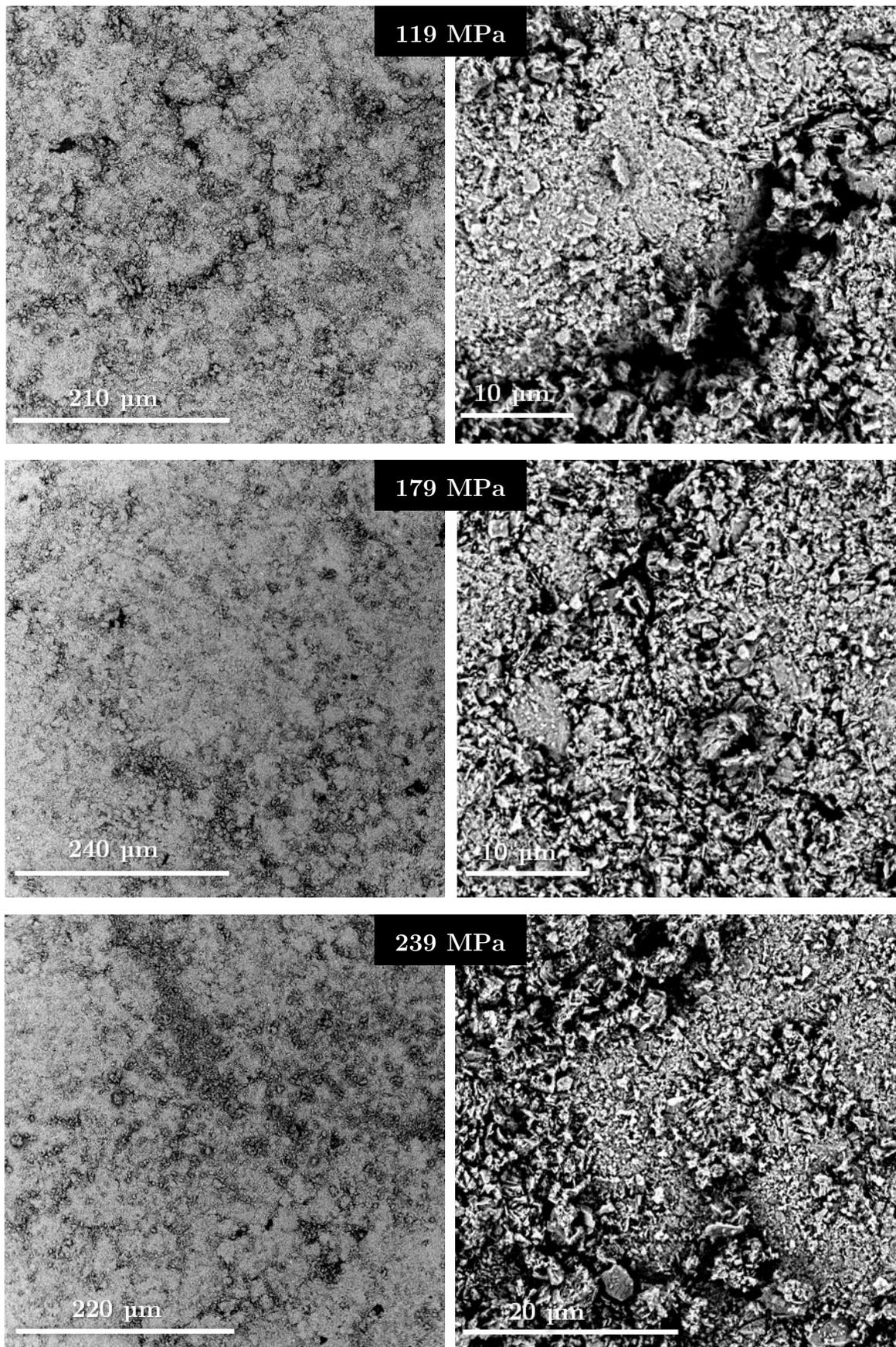


Abbildung 8.2: REM Aufnahmen der Oberfläche von Granulatabletten (315-630  $\mu\text{m}$ ) aus Magnesiumcarbonat der spezifischen Kompaktierkraft 4 kN/cm bei verschiedenen Tablettierdrücken.

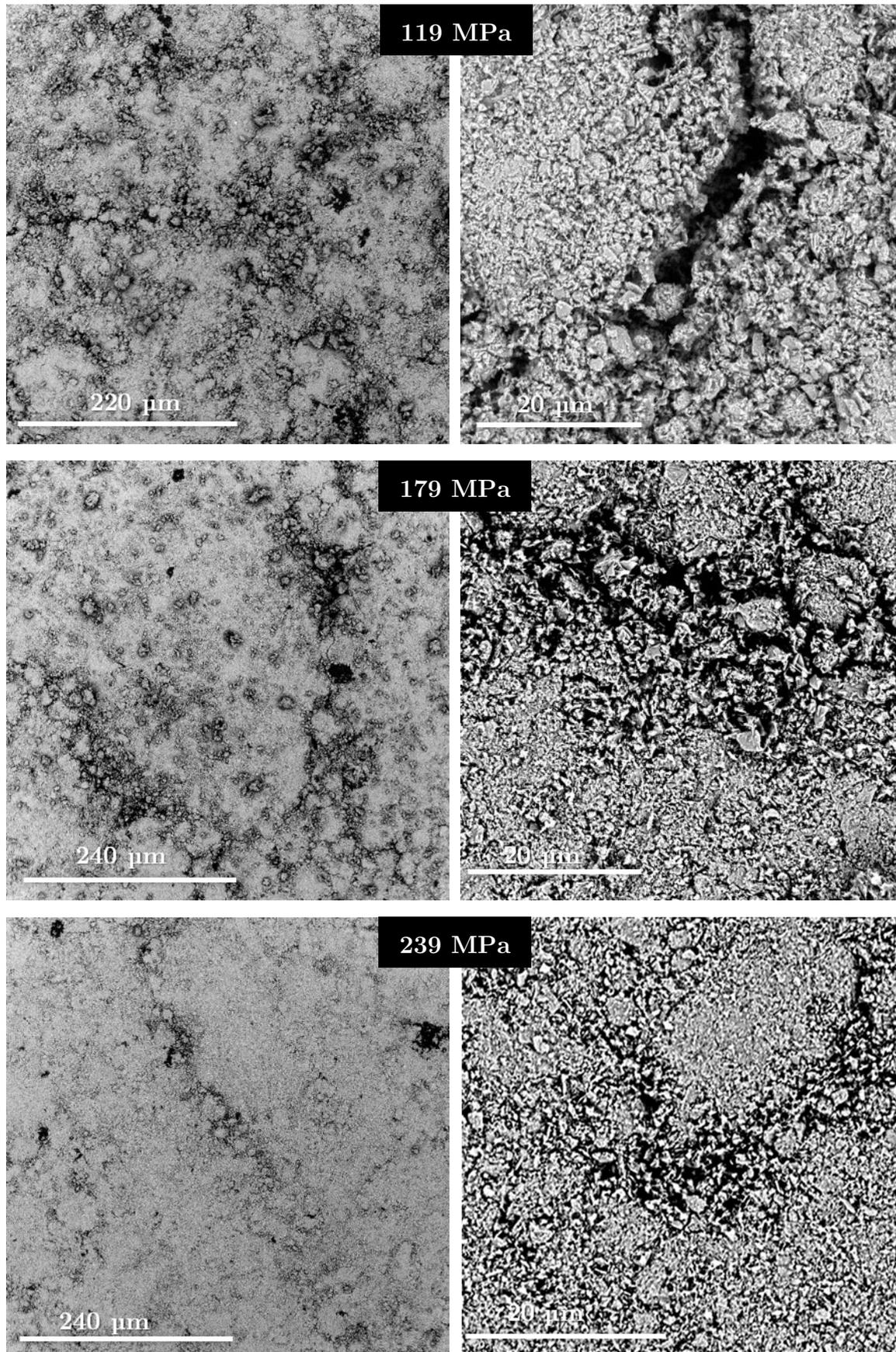


Abbildung 8.3: REM Aufnahmen der Oberfläche von Granulatabletten (315-630 μm) aus Magnesiumcarbonat der spezifischen Kompaktierkraft 8 kN/cm bei verschiedenen Tablettierdrücken.

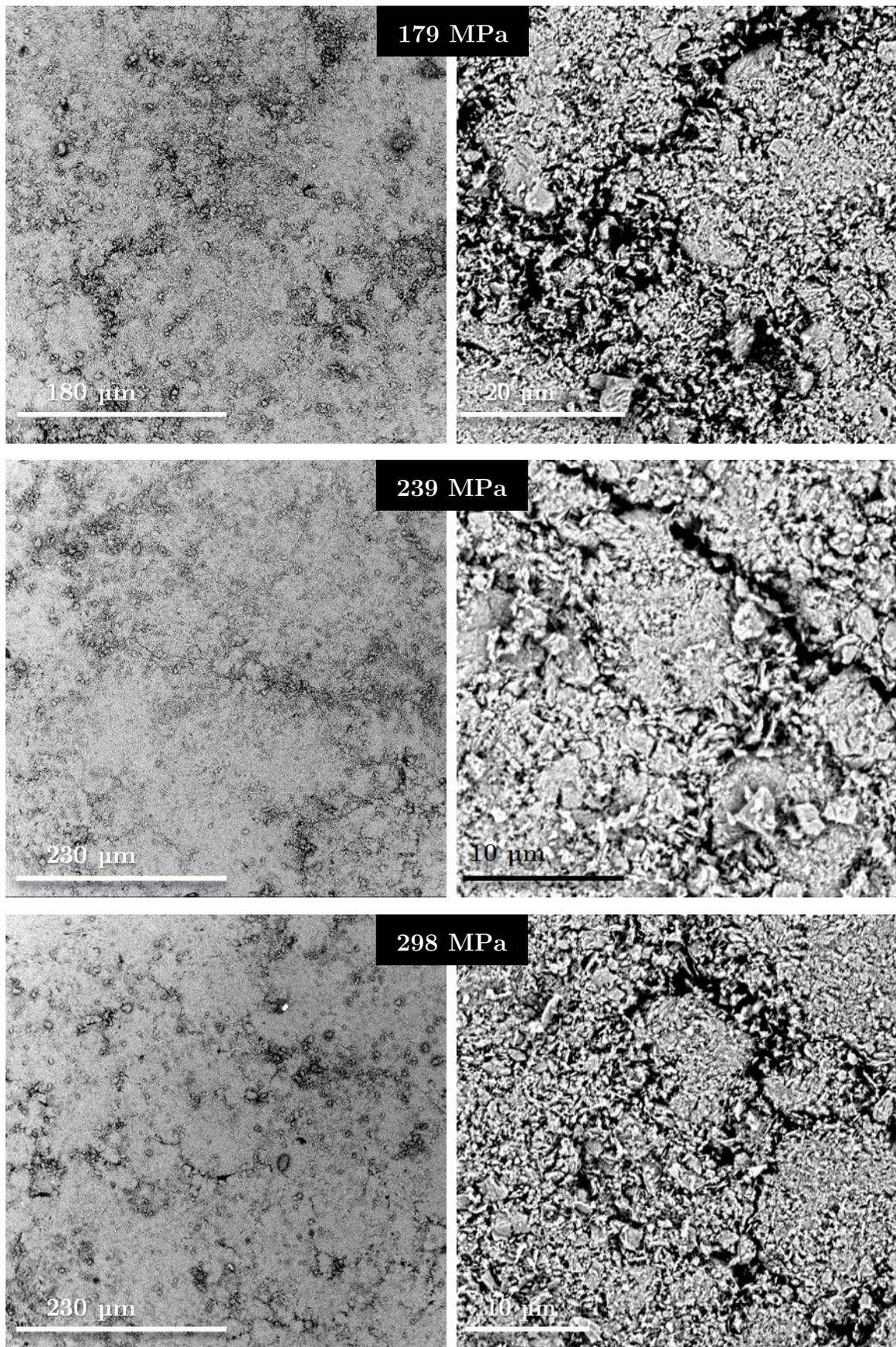


Abbildung 8.4: REM Aufnahmen der Oberfläche von Granulatabletten (315-630  $\mu\text{m}$ ) aus Magnesiumcarbonat der spezifischen Kompaktierkraft 12 kN/cm bei verschiedenen Tablettierdrücken.

Tabelle 8.1: RMSE für die Anpassung der Kompaktibilitätskurven der Granulatablettierungen an Gleichung 7.12 für die Bestimmung von  $P_{WK}$  (\* große Abweichungen).

	spezifische Kompaktierkraft [kN/cm]	< 125 $\mu\text{m}$	125- 315 $\mu\text{m}$	315-630 $\mu\text{m}$ (intern)	315-630 $\mu\text{m}$ (extern)	630- 800 $\mu\text{m}$
<b>MCC</b>	2	0,3044	0,0575	0,1224	0,1552	0,0823
	4	0,2406	0,1497	0,0478	0,0758	0,1298
	8	0,1382	0,1213	0,0591	0,1132	0,1086
	10	0,3332	0,0957	0,2626	0,1214	0,3215
	12	0,3217	0,2555	0,207	0,0859	0,0727
<b>MCC (hohe Dichte)</b>	2		0,1485	0,1597		0,1428
	4		0,1454	0,1258		0,1641
	8		0,1959	0,4480		0,1447
	10		0,1172	0,0585		0,3056
	12		0,1426	0,3314		0,2641
<b>Pulvercellulose</b>	2		0,1082	0,5704	*	0,2466
	4		0,1847	0,5351	*	0,3845
	8		0,0877	0,1490		0,0833
	10		0,0887	0,2470		0,0719
	12		0,1299	0,3650		0,0605

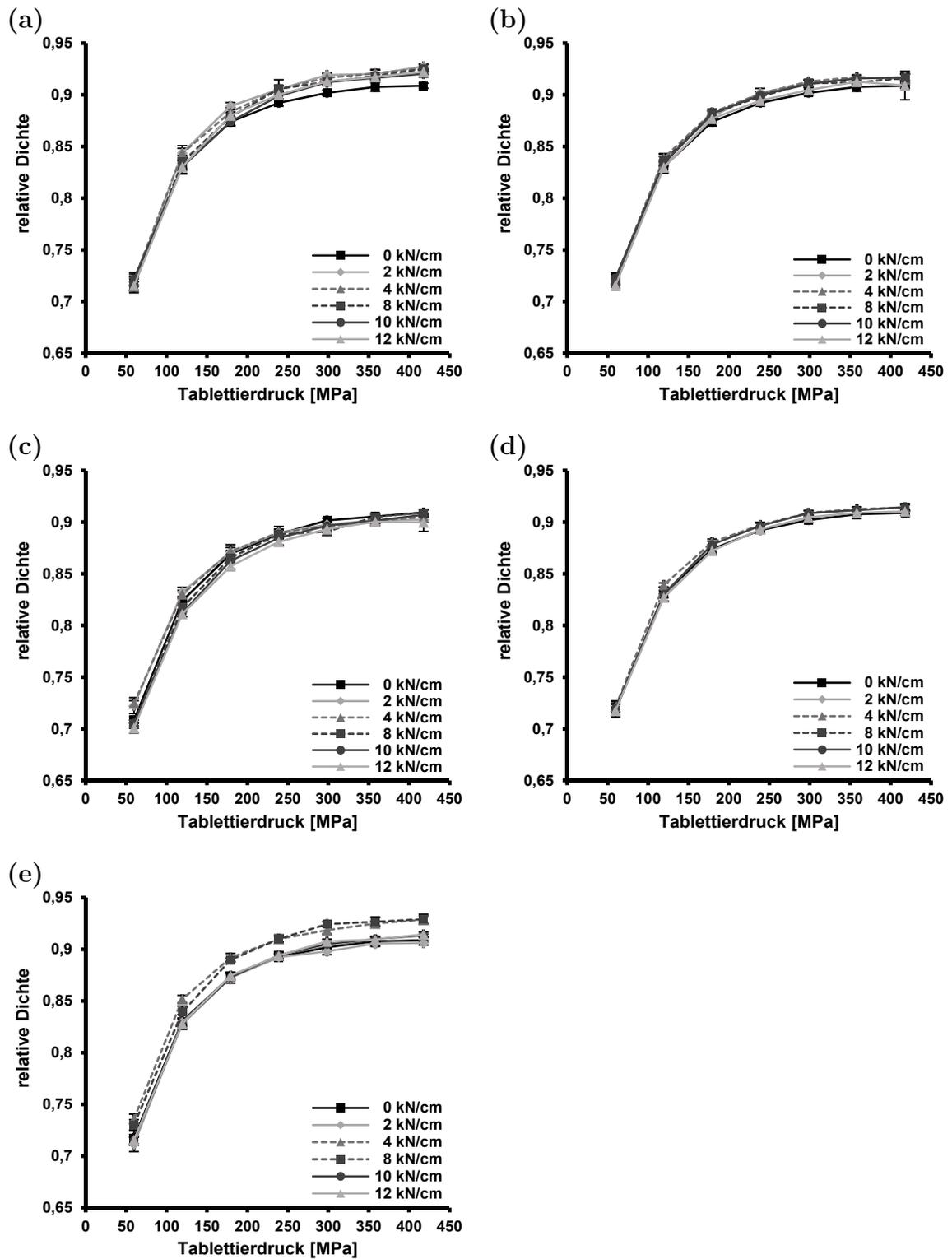


Abbildung 8.5: Auftragung der relativen Tablettendichte in Bezug auf den Tablettierdruck für Tabletterungen unterschiedlicher Granulatfraktionen von MCC, (a)  $< 125 \mu\text{m}$ , (b)  $125\text{-}315 \mu\text{m}$ , (c)  $315\text{-}630 \mu\text{m}$  (intern geschmiert), (d)  $315\text{-}630 \mu\text{m}$ , (e)  $630\text{-}800 \mu\text{m}$  (MW $\pm$ s, n=10).

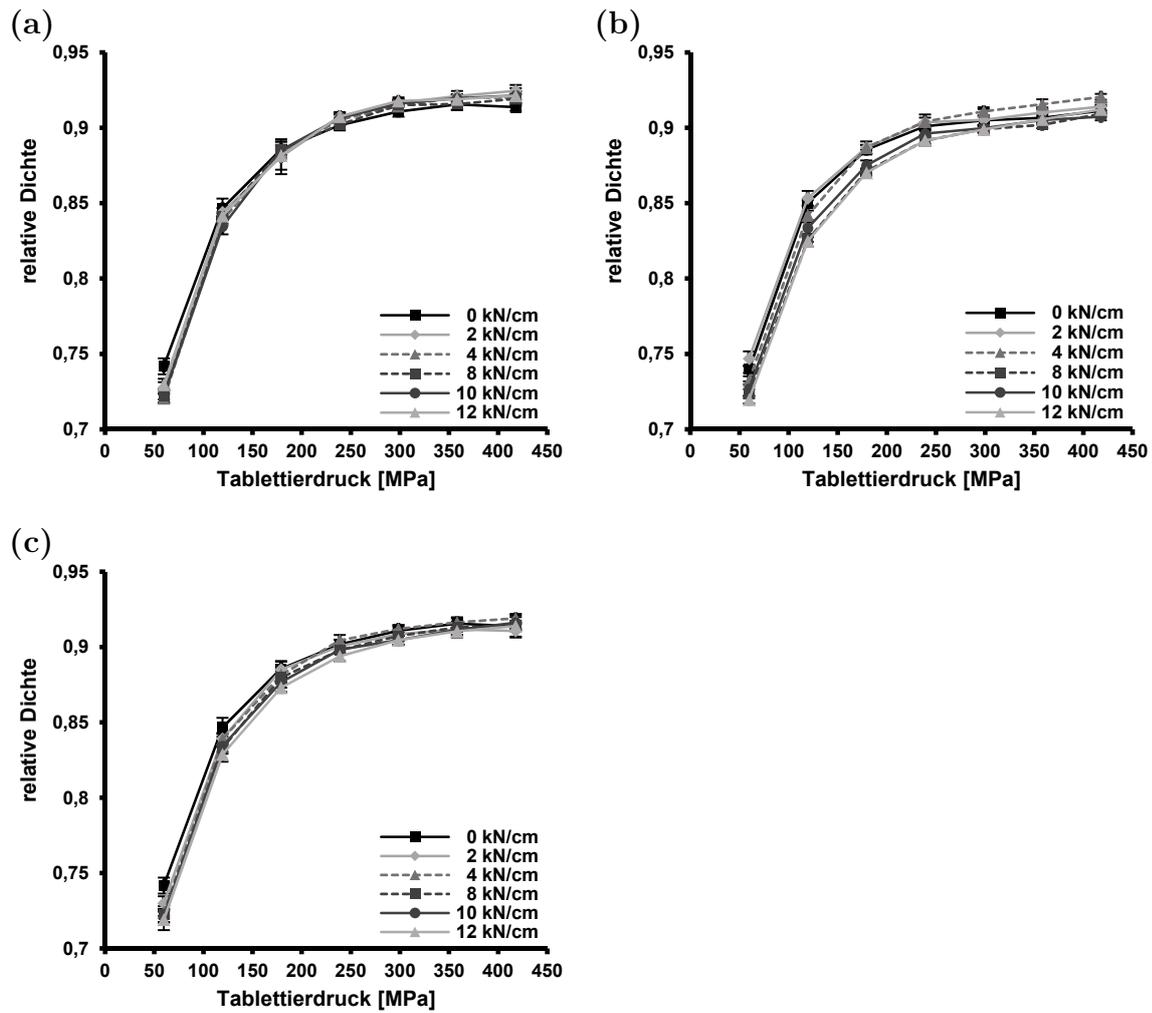


Abbildung 8.6: Auftragung der relativen Tablettendichte in Bezug auf den Tablettierdruck für Tablettierungen unterschiedlicher Granulatfraktionen von MCC hoher Dichte, (a) 125-315  $\mu\text{m}$ , (b) 315-630  $\mu\text{m}$  (intern geschmiert), (c) 630-800  $\mu\text{m}$  (MW $\pm$ s, n=10).

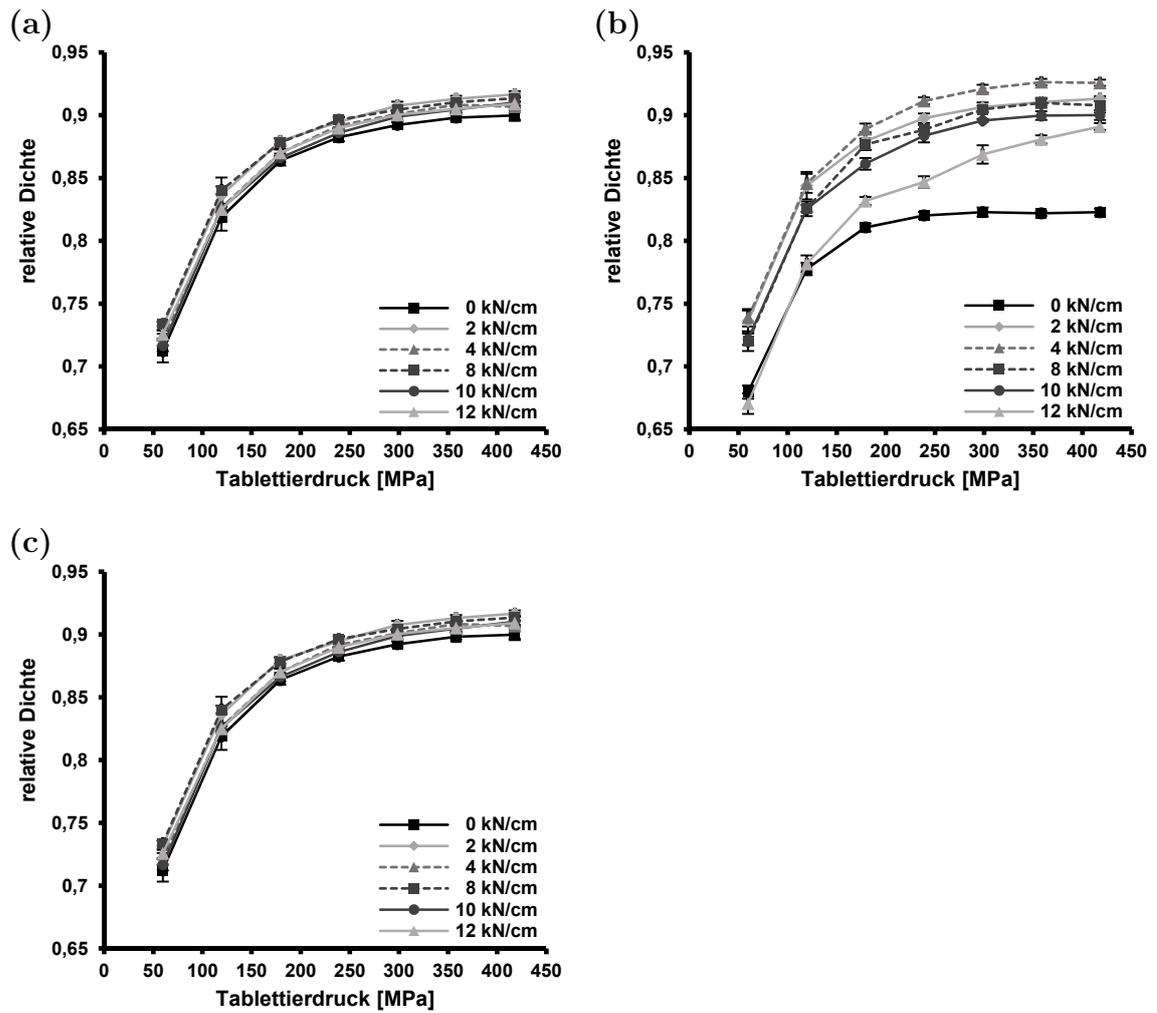


Abbildung 8.7: Auftragung der relativen Tablettendichte in Bezug auf den Tablettierdruck für Tablettierungen unterschiedlicher Granulatfraktionen von Pulvercellulose, (a) 125-315  $\mu\text{m}$ , (b) 315-630  $\mu\text{m}$  (intern geschmiert), (c) 630-800  $\mu\text{m}$  (MW $\pm$ s, n=10).

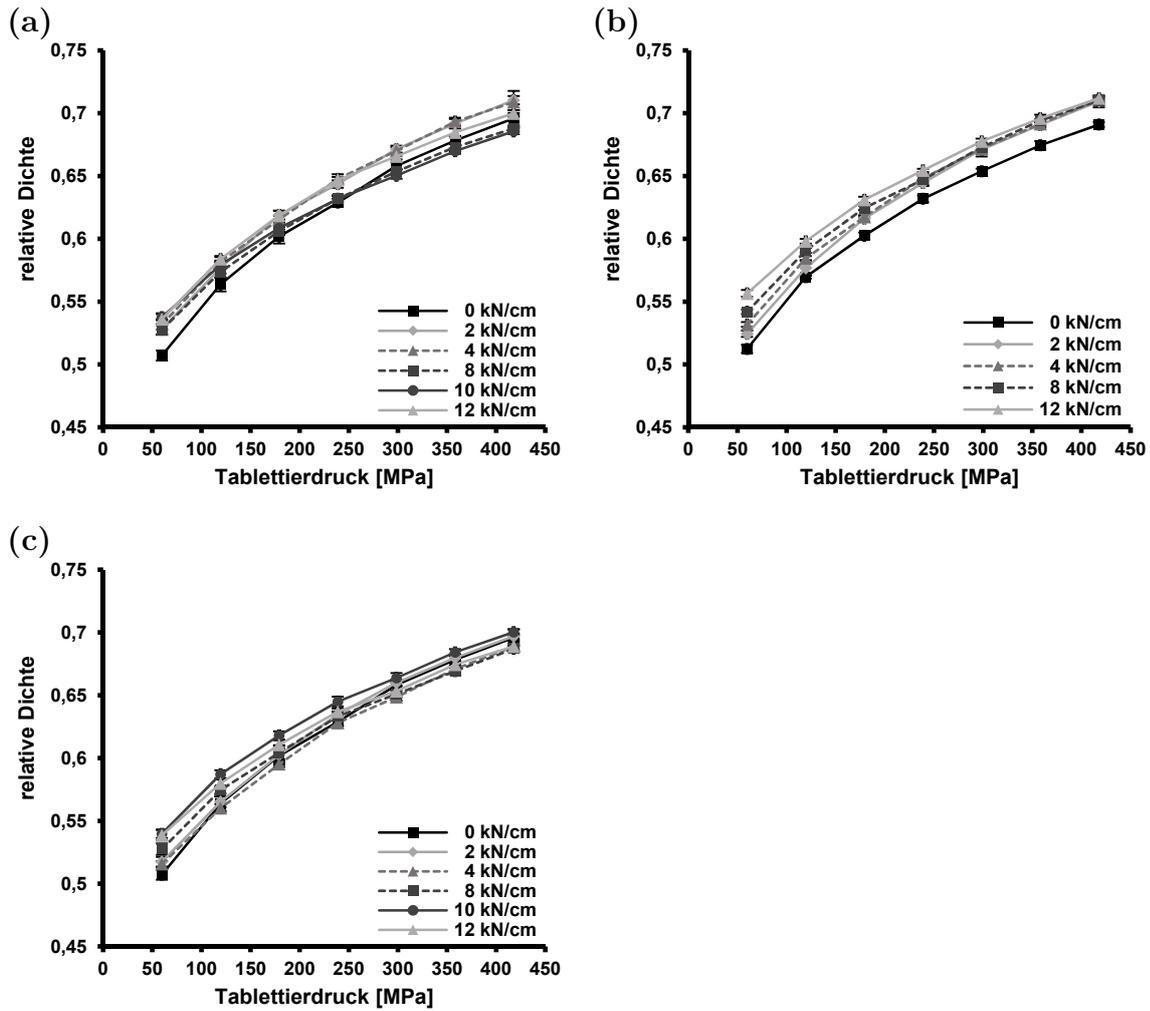


Abbildung 8.8: Auftragung der relativen Tablettendichte in Bezug auf den Tablettierdruck für Tabletterungen unterschiedlicher Granulatfraktionen von Magnesiumcarbonat, (a) 125-315  $\mu\text{m}$ , (b) 315-630  $\mu\text{m}$  (intern geschmiert), (c) 630-800  $\mu\text{m}$  (MW $\pm$ s, n=10).

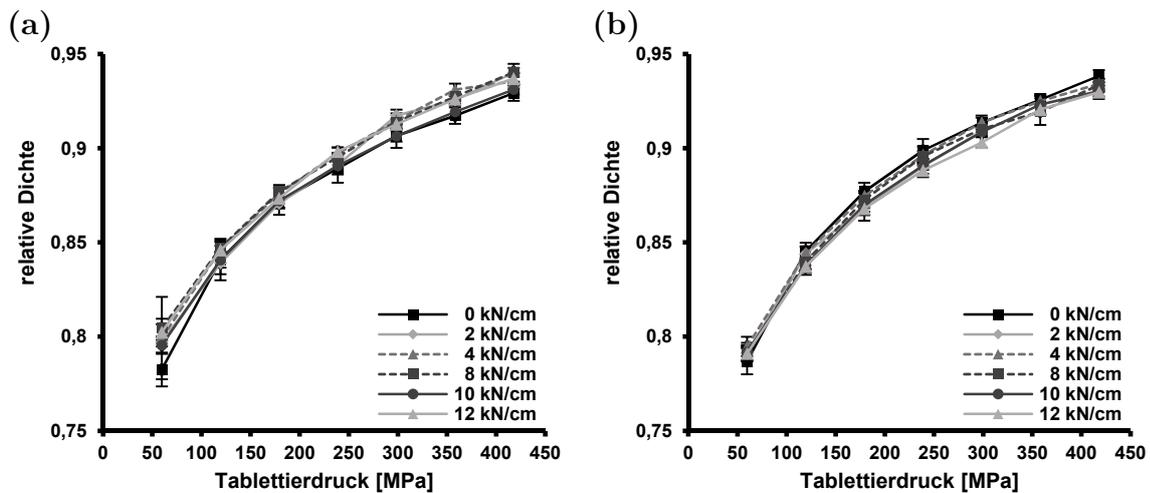


Abbildung 8.9: Auftragung der relativen Tablettendichte in Bezug auf den Tablettierdruck für Tabletterungen unterschiedlicher Granulatfraktionen von Laktose, (a) 315-630  $\mu\text{m}$  (intern geschmiert), (b) 630-800  $\mu\text{m}$  (MW $\pm$ s, n=10).

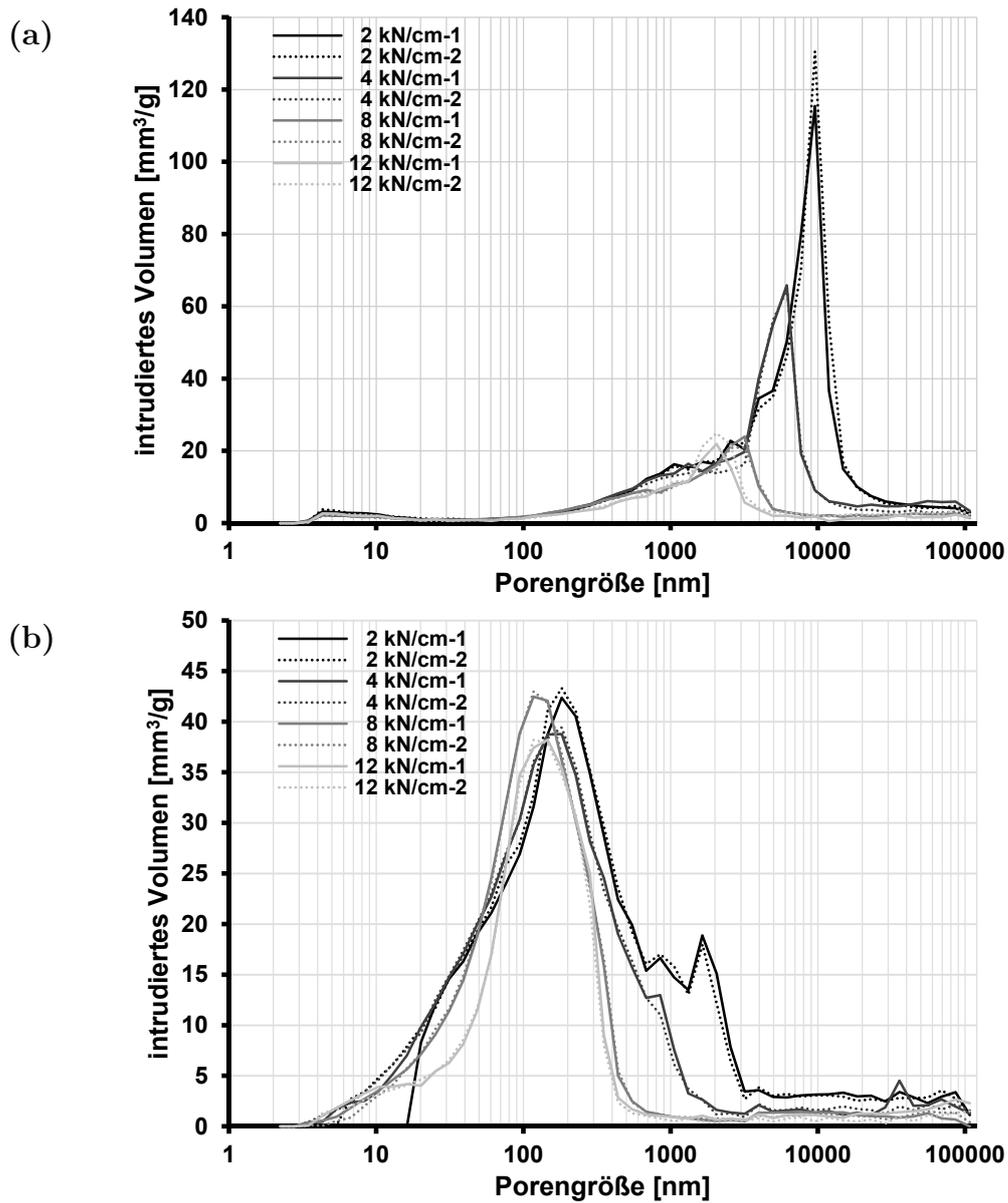


Abbildung 8.10: Porengrößenverteilung der Schülpen verschiedener spezifischer Kompaktierkräfte, (a) MCC, (b) Magnesiumcarbonat.

Tabelle 8.2: Dichte von Wasser und Luftviskosität in Abhängigkeit von der Temperatur.

Raumtemperatur [°C]	Dichte Wasser [g/cm <sup>3</sup> ]	Viskosität Luft [mPa*s]
20	0,998203	0,01819
21	0,997991	0,01824
22	0,997769	0,01829
23	0,997537	0,01834
24	0,997295	0,01839

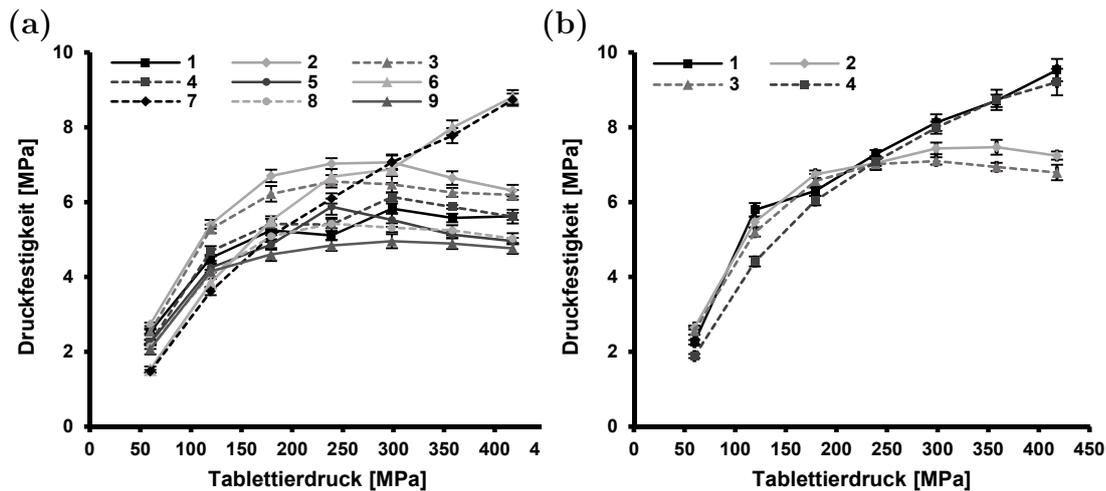


Abbildung 8.11: Kompaktibilitätskurve der Direkttablettierungen von MCC hoher Dichte mit interner Schmierung, (a) 0,2 % MgSt, (b) 0,1 % MgSt.

Die wiederholte Durchführung der Direkttablettierung mit interner Schmierung von MCC hoher Dichte demonstrierte, dass sich bei gleichen Versuchsbedingungen unterschiedliche Kompaktibilitätskurven ergeben. Abbildung 8.11 zeigt die Kompaktibilitätskurven für die Direkttablettierungen mit 0,2 % und 0,1 % Magnesiumstearat, die in einem Zeitraum von sechs Monaten durchgeführt wurden. Für beide Schmiermittelmengen werden sowohl Kurven erhalten, die ein Plateau bei den verwendeten Tablettierdrücken von bis zu 417 MPa erreichen, als auch solche, die noch weiter bei den hohen Tablettierdrücken ansteigen. Darüber hinaus führen die Tablettierungen, insbesondere bei Verwendung von 0,2 % Magnesiumstearat, zu deutlich unterschiedlichen Druckfestigkeiten. Die Maximalfestigkeiten unterscheiden sich so um bis zu 4 MPa.

Für alle Versuche wurde dieselbe Charge MCC hoher Dichte und Magnesiumstearat verwendet und die Materialien lagerten die gesamte Zeit unter konstanten klimatischen Bedingungen bei 21 °C und 45 % rF (vgl. 7.1). Daher lassen sich die erhaltenen Unterschiede nicht durch Chargenunterschiede oder Lagerungsbedingungen erklären. Die Versuchsdurchführung wurde jeweils auch gleich gehalten. Für die Untermischung des Magnesiumstearats wurde dasselbe Gefäß verwendet, wobei das Füllvolumen ebenfalls vergleichbar war. Gemischt wurde für 2 Minuten am selben Turbulamischer. Lagerung und Charakterisierung der Tabletten erfolgten ebenfalls unter konstanten klimatischen Bedingungen (21 °C, 45 % rF), so dass Temperatur- und Feuchtigkeitsänderungen als Ursachen für die hohe Variabilität der Ergebnisse ausgeschlossen werden können. Bei den Versuchen wurde mit dem Füllschuh der Tablettenpresse gearbeitet (vgl. 7.2.1.4). In Abhängigkeit von der Verweilzeit in diesem kann die Ausbildung von Schmiermittelfilmen variieren, so dass hierin eine mögliche Ursache für die deutlichen Differenzen der Druckfestigkeiten liegen kann.

---

Insgesamt kann die unzureichende Reproduzierbarkeit der Versuche bei interner Schmierung nicht abschließend geklärt werden, entspricht aber den Beobachtungen aus Kapitel 3.5 für MCC.

Für die Wiederholung der externen Schmierung von MCC hoher Dichte musste auf eine neue Charge zurückgegriffen werden. Im Gegensatz zu MCC (vgl. Kapitel 3.5), wurden für MCC hoher Dichte bei externer Schmierung ebenfalls unterschiedliche Tablettenfestigkeiten erhalten, welche aber vermutlich in dem Chargenwechsel begründet liegen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass, wie in Kapitel 3.5 für MCC angedeutet, der interne Zusatz von Magnesiumstearat zu Problemen in der Reproduzierbarkeit der Tablettierungsversuche führen kann.

## 9 Literatur

**A**lderborn, G., Lång, P.O., Sågström, A., Kristensen, A., 1987. *Compression characteristics of granulated materials. I. Fragmentation propensity and compactibility of some granulations of a high dosage drug.* International Journal of Pharmaceutics 37, 155-161.

Alderborn, G., Nyström, C., 1996. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology.* Marcel Dekker, Inc., New York.

Almaya, A., Aburub, A., 2008. *Effect of particle size on compaction of materials with different deformation mechanisms with and without lubricants.* AAPS PharmSciTech 9, 414-418.

Alpar, O.Y.A., Hersey, J.A., Shotton, E., 1970. *The compression properties of lactose.* Journal of Pharmacy and Pharmacology 22, 1S-7S.

Armstrong, N.A., Haines-Nutt, R.F., 1970. *The compaction of magnesium carbonate.* Journal of Pharmacy and Pharmacology 22, 8S-10S.

Armstrong, N.A., Palfrey, L.P., 1989. *The effect of machine speed on the consolidation of four directly compressible tablet diluents.* Journal of Pharmacy and Pharmacology 41, 149-151.

Augsburger, L.L., Vuppala, M., 1997. *Theory of granulation*, in: Parikh, D.M. (Ed.), Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology. Marcel Dekker, Inc., New York.

**B**acher, C., Olsen, P.M., Bertelsen, P., Sonnergaard, J.M., 2008. *Compressibility and compactibility of granules produced by wet and dry granulation.* International Journal of Pharmaceutics 358, 69-74.

Bauer-Brandl, A., Ritschel, W.A., 2012. *Die Tablette, Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung, 3. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage.* Editio Cantor Verlag, Aulendorf.

Bi, M., Alvarez-Nunez, F., Alvarez, F., 2014. *Evaluating and modifying Johanson's rolling model to improve its predictability.* Journal of Pharmaceutical Sciences, DOI 10.1002/jps.24012.

Bindhumadhavan, G., Seville, J.P.K., Adams, M.J., Greenwood, R.W., Fitzpatrick, S., 2005. *Roll compaction of a pharmaceutical excipient: Experimental validation of rolling theory for granular solids.* Chemical Engineering Science 60, 3891-3897.

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*. Pharmaceutisch Weekblad 110, 317-325.

Bolhuis, G.K., Smallegenbroek, A.J., Lerk, C.F., 1981. *Interaction of tablet disintegrants and magnesium stearate during mixing I: Effect on tablet disintegration*. Journal of Pharmaceutical Sciences 70, 1328-1330.

Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T., 1996. *Materials for direct compression* in: Alderborn, G., Nyström, C. (Eds.), Pharmaceutical Powder Compaction Technology. Marcel Dekker, Inc., New York.

Bolhuis, G.K., Hölzer, A.W., 1996. *Lubricant sensitivity*, in: Alderborn, G., Nyström, C. (Eds.), Pharmaceutical Powder Compaction Technology. Marcel Dekker, Inc., New York.

Bossert, J., Stains, A., 1980. *Effect of mixing on the lubrication of crystalline lactose by magnesium stearate*. Drug Development and Industrial Pharmacy 6, 573-589.

Brockedon, W., 1843. *Shaping pills, lozenges and black lead by pressure in dies*. British Patent, 9977.

Bultmann, J.M., 2002. *Multiple compaction of microcrystalline cellulose in a roller compactor*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 54, 59-64.

Busignies, V., Leclerc, B., Truchon, S., Tchoreloff, P., 2011. *Changes in the specific surface area of tablets composed of pharmaceutical materials with various deformation behaviors*. Drug Development and Industrial Pharmacy 37, 225-233.

**C**ham, T.-M., 1987. *The effect of the specific surface area of heavy magnesium carbonate on its tableting properties*. Drug Development and Industrial Pharmacy 13, 1989-2015.

**D**avid, S.T., Augsburger, L.L., 1977. *Plastic flow during compression of directly compressible fillers and its effect on tablet strength*. Journal of Pharmaceutical Sciences 66, 155-159.

Dawes, J., Gamble, J.F., Greenwood, R., Robbins, P., Tobbyn, M., 2012. *An investigation into the impact of magnesium stearate on powder feeding during roller compaction*. Drug Development and Industrial Pharmacy 38, 111-122.

de Boer, A.H., Bolhuis, G.K., Lerk, C.F., 1978. *Bonding characteristics by scanning electron microscopy of powders mixed with magnesium stearate*. Powder Technology 20, 75-82.

Dec, R.T., Zavaliangos, A., Cunningham, J.C., 2003. *Comparison of various modeling methods for analysis of powder compaction in roller press*. Powder Technology 130, 265-271.

Djuris, J., Ibric, S., Djuric, Z., 2013. *Neural computing in pharmaceutical products and process development*, in: Djuris, J. (Ed.), *Computer-aided Applications in Pharmaceutical Technology*. Woodhead Publishing Limited, Cambridge.

Doelker, E., Mordier, D., Iten, H., Humbert-Droz, P., 1987. *Comparative tableting properties of sixteen microcrystalline celluloses*. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 13, 1847-1875.

Doelker, E., 1993. *Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products*. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 19, 2399-2471.

Duberg, M., Nyström, C., 1982. *Studies on direct compression of tablets. VI. Evaluation of methods for the estimation of particle fragmentation during compaction*. *Acta Pharmaceutica Suecica* 19, 421-436.

Duckworth, W., 1953. *Discussion of Ryshkewitch paper by Winston Duckworth*. *Journal of the American Ceramic Society* 36, 68.

Dumarey, M., Wikström, H., Fransson, M., Sparén, A., Tajarobi, P., Josefson, M., Trygg, J., 2011. *Combining experimental design and orthogonal projections to latent structures to study the influence of microcrystalline cellulose properties on roll compaction*. *International Journal of Pharmaceutics* 416, 110-119.

**F**arber, L., Hapgood, K.P., Michaels, J.N., Fu, X.-Y., Meyer, R., Johnson, M.-A., Li, F., 2008. *Unified compaction curve model for tensile strength of tablets made by roller compaction and direct compression*. *International Journal of Pharmaceutics* 346, 17-24.

Faure, A., York, P., Rowe, R.C., 2001. *Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: A review*. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 52, 269-277.

Fell, J.T., Newton, J.M., 1970. *Determination of tablet strength by the diametral-compression test*. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 59, 688-691.

Fraser Steele, D., Tobyn, M., Edge, S., Chen, A., Staniforth, J.N., 2004. *Physicochemical and mechanical evaluation of a novel high density grade of silicified microcrystalline cellulose*. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 30, 103-109.

Frattini, C., Simioni, L., 1984. *Should magnesium stearate be assessed in the formulation of solid dosage forms by weight or by surface area?* *Drug Development and Industrial Pharmacy* 10, 1117-1130.

Freitag, F., Kleinebudde, P., 2003a. *Walzenkompaktieren und Trockengranulieren pharmazeutischer Hilfsstoffe am Beispiel von Magnesiumcarbonat*. *Chemie Ingenieur Technik* 75, 1760-1763.

Freitag, F., Kleinebudde, P., 2003b. *How do roll compaction/dry granulation affect the tableting behaviour of inorganic materials? Comparison of four magnesium carbonates.* European Journal of Pharmaceutical Sciences 19, 281-289.

Freitag, F., Reincke, K., Runge, J., Grellmann, W., Kleinebudde, P., 2004. *How do roll compaction/dry granulation affect the tableting behaviour of inorganic materials?: Microhardness of ribbons and mercury porosimetry measurements of tablets.* European Journal of Pharmaceutical Sciences 22, 325-333.

Freitag, F., Runge, J., Kleinebudde, P., 2005. *Coprocessing of powdered cellulose and magnesium carbonate: direct tableting versus tableting after roll compaction/dry granulation.* Pharmaceutical Development and Technology 10, 353-362.

Friedrich, W., 1957. *Gerät zur Messung der spezifischen Oberfläche empfindlicher Güter.* Chemie Ingenieur Technik 29, 104-107.

Funakoshi, Y., Asogawa, T., Satake, E., 1977. *The use of a novel roller compactor with a concavo-convex roller pair to obtain uniform compacting pressure.* Drug Development and Industrial Pharmacy 3, 555-573.

**G**amble, J.F., Tobyn, M., Dennis, A.B., Shah, T., 2010. *Roller compaction: Application of an in-gap ribbon porosity calculation for the optimization of downstream granule flow and compactability characteristics.* Pharmaceutical Development and Technology 15, 223-229.

Ganderton, D., 1969. *The effect of distribution of magnesium stearate on the penetration of a tablet by water.* Journal of Pharmacy and Pharmacology 21, 9S-18S.

Gift, A.D., Luner, P.E., Luedeman, L., Taylor, L.S., 2009. *Manipulating hydrate formation during high shear wet granulation using polymeric excipients.* Journal of Pharmaceutical Sciences 98, 4670-4683.

Gruber, P., Gläsel, V.I., Klingelhöller, W., Liske, T., 1991. *Direct lubrication of tablet tools, a contribution to the optimization of tablet manufacture.* Drugs made in Germany 34, 24-30.

Guigon, P., Simon, O., 2003. *Roll press design—influence of force feed systems on compaction.* Powder Technology 130, 41-48.

Gupte, A.R., 1976. *Messung der spezifischen Oberfläche grober Granulate und der mittleren Porengröße von Tabletten.* Acta Pharmaceutica Technologica 22, 153-168.

**H**ancock, B.C., Colvin, J.T., Mullarney, M.P., Zinchuk, A.V., 2003. *The relative densities of pharmaceutical powders, blends, dry granulations, and immediate-release tablets.* Pharmaceutical Technology 27, 64-80.

Hausman, D.S., 2004. *Comparison of low shear, high shear, and fluid bed granulation during low dose tablet process development*. Drug Development and Industrial Pharmacy 30, 259-266.

He, X., Secreast, P.J., Amidon, G.E., 2007. *Mechanistic study of the effect of roller compaction and lubricant on tablet mechanical strength*. Journal of Pharmaceutical Sciences 96, 1342-1355.

Heckel, R.W., 1961a. *An analysis of powder compaction phenomena*. Transactions of the Metallurgical Society of AIME 221, 1001-1008.

Heckel, R.W., 1961b. *Density-pressure relationships in powder compaction*. Transactions of the Metallurgical Society of AIME 221, 671-675.

Hein, S., Picker-Freyer, K.M., Langridge, J., 2008. *Simulation of roller compaction with subsequent tableting and characterization of lactose and microcrystalline cellulose*. Pharmaceutical Development and Technology 13, 523-532.

Herting, M.G., Kleinebudde, P., 2007. *Roll compaction/dry granulation: Effect of raw material particle size on granule and tablet properties*. International Journal of Pharmaceutics 338, 110-118.

Herting, M.G., Kleinebudde, P., 2008. *Studies on the reduction of tensile strength of tablets after roll compaction/dry granulation*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 70, 372-379.

Hervieu, P., Dehont, F., Jerome, E., Delacourte, A., Guyot, J.C., 1994. *Granulation of pharmaceutical powders by compaction an experimental study*. Drug Development and Industrial Pharmacy 20, 65-74.

Holman, L.E., Leuenberger, H., 1988. *The relationship between solid fraction and mechanical properties of compacts — the percolation theory model approach*. International Journal of Pharmaceutics 46, 35-44.

Hölzer, A.W., Sjögren, J., 1981. *Evaluation of some lubricants by the comparison of friction coefficients and tablet properties*. Acta Pharmaceutica Suecica 18, 139-148.

Hussain, A., Yu, X., Johnson, R., 1991. *Application of neural computing in pharmaceutical product development*. Pharmaceutical Research 8, 1248-1252.

Ilić, I., Kása, P., Dreu, R., Pintye-Hódi, K., Srčić, S., 2009. *The compressibility and compactibility of different types of lactose*. Drug Development and Industrial Pharmacy 35, 1271-1280.

Inghelbrecht, S., Remon, J.-P., Fernandes de Aguiar, P., Walczak, B., Massart, D., van de Velde, F., de Baets, P., Vermeersch, H., de Backer, P., 1997. *Instrumentation of a roll compactor and the evaluation of the parameter settings by neural networks*. International Journal of Pharmaceutics 148, 103-115.

- Inghelbrecht, S., Remon, J.P., 1998a. *The roller compaction of different types of lactose*. International Journal of Pharmaceutics 166, 135-144.
- Inghelbrecht, S., Remon, J.P., 1998b. *Roller compaction and tableting of microcrystalline cellulose/drug mixtures*. International Journal of Pharmaceutics 161, 215-224.
- Iranloye, T.A., Parrott, E.L., 1978. *Effects of compression force, particle size, and lubricants on dissolution rate*. Journal of Pharmaceutical Sciences 67, 535-539.
- Iyer, R.M., Hegde, S., DiNunzio, J., Singhal, D., Malick, W., 2014. *The impact of roller compaction and tablet compression on physicochemical properties of pharmaceutical excipients*. Pharmaceutical Development and Technology 19, 583-592.
- J**ahn, T., Steffens, K.-J., 2005. *Press chamber coating as external lubrication for high speed rotary presses: Lubricant spray rate optimization*. Drug Development and Industrial Pharmacy 31, 951-957.
- Jaminet, F., Hess, H., 1966. *Untersuchung über Kompaktierung und Trockengranulierung*. Pharmaceutica Acta Helvetiae 41, 39-58.
- Jarosz, P.J., Parrott, E.L., 1984. *Effect of lubricants on tensile strengths of tablets*. Drug Development and Industrial Pharmacy 10, 259-273.
- Jivraj, M., Martini, L.G., Thomson, C.M., 2000. *An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets*. Pharmaceutical Science & Technology Today 3, 58-63.
- Johanson, J.R., 1965. *A rolling theory for granular solids*. Journal of Applied Mechanics 32, 842-848.
- Johansson, B., Wikberg, M., Ek, R., Alderborn, G., 1995. *Compression behaviour and compactability of microcrystalline cellulose pellets in relationship to their pore structure and mechanical properties*. International Journal of Pharmaceutics 117, 57-73.
- Johansson, B., Alderborn, G., 1996. *Degree of pellet deformation during compaction and its relationship to the tensile strength of tablets formed of microcrystalline cellulose pellets*. International Journal of Pharmaceutics 132, 207-220.
- Johansson, B., Alderborn, G., 2001. *The effect of shape and porosity on the compression behaviour and tablet forming ability of granular materials formed from microcrystalline cellulose*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 52, 347-357.
- Johansson, M.E., 1984. *Granular magnesium stearate as a lubricant in tablet formulations*. International Journal of Pharmaceutics 21, 307-315.
- Johansson, M.E., 1987. *Granular magnesium stearate as a lubricant*. Acta Pharmaceutica Suecica 24, 45.

Johansson, M.E., Nicklasson, M., 1986. *Investigation of the film formation of magnesium stearate by applying a flow-through dissolution technique*. Journal of Pharmacy and Pharmacology 38, 51-54.

Joiris, E., Martino, P., Berneron, C., Guyot-Hermann, A.-M., Guyot, J.-C., 1998. *Compression behavior of orthorhombic paracetamol*. Pharmaceutical Research 15, 1122-1130.

Jørgensen, A., Rantanen, J., Karjalainen, M., Khriachtchev, L., Räsänen, E., Yliruusi, J., 2002. *Hydrate formation during wet granulation studied by spectroscopic methods and multivariate analysis*. Pharmaceutical Research 19, 1285-1291.

Juppo, A.M., 1996. *Relationship between breaking force and pore structure of lactose, glucose and mannitol tablets*. International Journal of Pharmaceutics 127, 95-102.

Juppo, A.M., Kervinen, L., Yliruusi, J., Kristoffersson, E., 1995. *Compression of lactose, glucose and mannitol granules*. Journal of Pharmacy and Pharmacology 47, 543-549.

**K**achrimanis, K., Karamyan, V., Malamataris, S., 2003. *Artificial neural networks (ANNs) and modeling of powder flow*. International Journal of Pharmaceutics 250, 13-23.

Kawakita, K., Lüdde, K.-H., 1971. *Some considerations on powder compression equations*. Powder Technology 4, 61-68.

Khan, F., Pilpel, N., 1986. *The effect of particle size and moisture on the tensile strength of microcrystalline cellulose powder*. Powder Technology 48, 145-150.

Kleinebudde, P., 2004. *Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 58, 317-326.

Kochhar, S.K., Rubinstein, M.H., Barnes, D., 1994. *Slugging and recompression characterisation of some blends of pharmaceutical excipients*. International Journal of Pharmaceutics 112, 225-231.

Kochhar, S.K., Rubinstein, M.H., Barnes, D., 1995. *The effects of slugging and recompression on pharmaceutical excipients*. International Journal of Pharmaceutics 115, 35-43.

Koglin, B., Leschonski, K., Alex, W., 1974. *Teilchengrößenanalyse. 7. Oberflächenmessung*. Chemie Ingenieur Technik 46, 984-987.

Kothari, S.H., Kumar, V., Banker, G.S., 2002. *Comparative evaluations of powder and mechanical properties of low crystallinity celluloses, microcrystalline celluloses, and powdered celluloses*. International Journal of Pharmaceutics 232, 69-80.

Kristensen, H.G., Schaefer, T., 1987. *Granulation: A review on pharmaceutical wet-granulation*. Drug Development and Industrial Pharmacy 13, 803-872.

Kuentz, M., Leuenberger, H., Kolb, M., 1999. *Fracture in disordered media and tensile strength of microcrystalline cellulose tablets at low relative densities*. International Journal of Pharmaceutics 182, 243-255.

Kuentz, M., Leuenberger, H., 2000. *A new model for the hardness of a compacted particle system, applied to tablets of pharmaceutical polymers*. Powder Technology 111, 145-153.

**L**erk, C.F., Bolhuis, G.K., 1977. *Interaction of lubricants and colloidal silica during mixing with excipients. II: Its effect on wettability and dissolution velocity*. Pharmaceutica Acta Helvetiae 52, 39-44.

Lerk, C.F., Bolhuis, G.K., Smedema, S.S., 1977. *Interaction of lubricants and colloidal silica during mixing with excipients. I. Its effect on tableting*. Pharmaceutica Acta Helvetiae 52, 33-39.

Lerk, C.F., 1993. *Consolidation and compaction of lactose*. Drug Development and Industrial Pharmacy 19, 2359-2398.

Leu, R., Leuenberger, H., 1993. *The application of percolation theory to the compaction of pharmaceutical powders*. International Journal of Pharmaceutics 90, 213-219.

Leuenberger, H., 1982. *The compressibility and compactibility of powder systems*. International Journal of Pharmaceutics 12, 41-55.

Leuenberger, H., Leu, R., 1992. *Formation of a tablet: A site and bond percolation phenomenon*. Journal of pharmaceutical sciences 81, 976-982.

Lim, H., Dave, V.S., Kidder, L., Neil Lewis, E., Fahmy, R., Hoag, S.W., 2011. *Assessment of the critical factors affecting the porosity of roller compacted ribbons and the feasibility of using NIR chemical imaging to evaluate the porosity distribution*. International Journal of Pharmaceutics 410, 1-8.

Lindberg, N.-O., 1972. *Evaluation of some tablet lubricants*. Acta Pharmaceutica Suecica 9, 207-214.

**M**alkowska, S., Khan, K.A., 1983. *Effect of re-compression on the properties of tablets prepared by dry granulation*. Drug Development and Industrial Pharmacy 9, 331-347.

Mansa, R.F., Bridson, R.H., Greenwood, R.W., Barker, H., Seville, J.P.K., 2008. *Using intelligent software to predict the effects of formulation and processing parameters on roller compaction*. Powder Technology 181, 217-225.

McCormick, D., 2005. *Evolutions in direct compression*. Pharmaceutical Technology 29, 52-62.

McKenna, A., McCafferty, D.F., 1982. *Effect of particle size on the compaction mechanism and tensile strength of tablets*. Journal of Pharmacy and Pharmacology 34, 347-351.

Michrafy, A., Michrafy, M., Kadiri, M.S., Dodds, J.A., 2007. *Predictions of tensile strength of binary tablets using linear and power law mixing rules*. International Journal of Pharmaceutics 333, 118-126.

Miguélez-Morán, A.M., Wu, C.Y., Seville, J.P.K., 2008. *The effect of lubrication on density distributions of roller compacted ribbons*. International Journal of Pharmaceutics 362, 52-59.

Miller, R.W., 2005. *Roller compaction technology*, in: Parikh, D.M. (Ed.), Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, 2nd Edition. Taylor and Francis Group, LLC, Boca Raton.

Nordström, J., Welch, K., Frenning, G., Alderborn, G., 2008. *On the role of granule yield strength for the compactibility of granular solids*. Journal of Pharmaceutical Sciences 97, 4807-4814.

Nordström, J., Alderborn, G., 2011. *Degree of compression as a potential process control tool of tablet tensile strength*. Pharmaceutical Development and Technology 16, 599-608.

Nordström, J., Persson, A.-S., Lazorova, L., Frenning, G., Alderborn, G., 2013. *The degree of compression of spherical granular solids controls the evolution of microstructure and bond probability during compaction*. International Journal of Pharmaceutics 442, 3-12.

Nordström, J., Alderborn, G., 2014, *A study on the compression behavior and the compactibility of pharmaceutical granules produced from dry and wet granulation*. 9th Worldmeeting on Pharmaceutics, Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics, Lissabon.

Nyström, C., Alderborn, G., Duberg, M., Karehill, P.-G., 1993. *Bonding surface area and bonding mechanism - two important factors for the understanding of powder compactibility*. Drug Development and Industrial Pharmacy 19, 2143-2196.

Obae, K., Iijima, H., Imada, K., 1999. *Morphological effect of microcrystalline cellulose particles on tablet tensile strength*. International Journal of Pharmaceutics 182, 155-164.

Ognibene, R., Modellmog, G., Wedel, T., Lubda, D., Bauer, F., 2014, *Can magnesium carbonate be used as a drug carrier for high and low dose applications?* 9th Worldmeeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Lissabon.

- Parrott, E.L., 1981. *Densification of powders by concavo-convex roller compactor*. Journal of Pharmaceutical Sciences 70, 288-291.
- Patel, B.A., Adams, M.J., Turnbull, N., Bentham, A.C., Wu, C.Y., 2010. *Predicting the pressure distribution during roll compaction from uniaxial compaction measurements*. Chemical Engineering Journal 164, 410-417.
- Patel, S., Kaushal, A., Bansal, A., 2007. *Lubrication potential of magnesium stearate studied on instrumented rotary tablet press*. AAPS PharmSciTech 8, 57-64.
- Patel, S., Dahiya, S., Sun, C.C., Bansal, A.K., 2011. *Understanding size enlargement and hardening of granules on tableability of unlubricated granules prepared by dry granulation*. Journal of Pharmaceutical Sciences 100, 758-766.
- Peter, S., Lammens, R.F., Steffens, K.-J., 2010. *Roller compaction/dry granulation: Use of the thin layer model for predicting densities and forces during roller compaction*. Powder Technology 199, 165-175.
- Pharmacopoea Europaea 8.2, 2014, European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), Straßburg.
- Pitt, K.G., Heasley, M.G., 2013. *Determination of the tensile strength of elongated tablets*. Powder Technology 238, 169-175.
- Pitt, K.G., Webber, R.J., Hill, K.A., Dey, D., Gamlen, M.J., 2013. *Compression prediction accuracy from small scale compaction studies to production presses*. Powder Technology, DOI 10.1016/j.powtech.2013.1010.1007.
- Ragnarsson, G., Hölzer, A.W., Sjögren, J., 1979. *The influence of mixing time and colloidal silica on the lubricating properties of magnesium stearate*. International Journal of Pharmaceutics 3, 127-131.
- Rao, K.P., Chawla, G., Kaushal, A.M., Bansal, A.K., 2005. *Impact of solid-state properties on lubrication efficacy of magnesium stearate*. Pharmaceutical Development and Technology 10, 423-437.
- Rees, J.E., Rue, P.J., 1978. *Time-dependent deformation of some direct compression excipients*. Journal of Pharmacy and Pharmacology 30, 601-607.
- Riepma, K.A., Vromans, H., Zuurman, K., Lerk, C.F., 1993. *The effect of dry granulation on the consolidation and compaction of crystalline lactose*. International Journal of Pharmaceutics 97, 29-38.
- Roberts, R.J., Rowe, R.C., 1985. *The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials*. Journal of Pharmacy and Pharmacology 37, 377-384.
- Roberts, R.J., Rowe, R.C., 1986. *The effect of the relationship between punch velocity and particle size on the compaction behaviour of materials with varying deformation mechanisms*. Journal of Pharmacy and Pharmacology 38, 567-571.

Roberts, R.J., Rowe, R.C., 1987. *Brittle/ductile behaviour in pharmaceutical materials used in tableting*. International Journal of Pharmaceutics 36, 205-209.

Rosenblatt, F., 1958. *The perceptron: A probabilistic model for information storage and organization in the brain*. Psychological Review 65, 386-408.

Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Quinn, M.E., 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Edition*. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London.

Rumpf, H., 1958. *Grundlagen und Methoden des Granulierens*. Chemie Ingenieur Technik 30, 144-158.

Ryshkewitch, E., 1953. *Compression strength of porous sintered alumina and zirconia*. Journal of the American Ceramic Society 36, 65-68.

Schaefer, T., Holm, P., Kristensen, H.G., 1990. *Melt granulation in a laboratory scale high shear mixer*. Drug Development and Industrial Pharmacy 16, 1249-1277.

Selkirk, A.B., Ganderton, D., 1970a. *The influence of wet and dry granulation methods on the pore structure of lactose tablets*. Journal of Pharmacy and Pharmacology 22, 86S-94S.

Selkirk, A.B., Ganderton, D., 1970b. *An investigation of the pore structure of tablets of sucrose and lactose by mercury porosimetry*. Journal of Pharmacy and Pharmacology 22, 79S-85S.

Serno, P., Kleinebudde, P., Knop, K., 2007. *Granulieren - Grundlagen, Verfahren, Formulierungen*. Editio Cantor Verlag, Aulendorf.

Shah, A.C., Mlodozieniec, A.R., 1977. *Mechanism of surface lubrication: Influence of duration of lubricant-excipient mixing on processing characteristics of powders and properties of compressed tablets*. Journal of Pharmaceutical Sciences 66, 1377-1382.

Shao, Q., Rowe, R.C., York, P., 2006. *Comparison of neurofuzzy logic and neural networks in modelling experimental data of an immediate release tablet formulation*. European Journal of Pharmaceutical Sciences 28, 394-404.

Sheskey, P.J., Cabelka, T.D., Robb, R.T., Boyce, B.M., 1994. *Use of roller compaction in the preparation of controlled-release hydrophilic matrix tablets containing methylcellulose and hydroxypropyl-methylcellulose polymers*. Pharmaceutical Technology 18, 132-150.

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*. Pharmaceutical Technology Europe 23, 90-106.

Shlieout, G., Lammens, R.F., Kleinebudde, P., 2000. *Dry granulation with a roller compactor part I: The functional units and operation modes*. Pharmaceutical Technology Europe 12, 24-35.

- Shlieout, G., Lammens, R.F., Kleinebudde, P., Bultmann, M., 2002. *Dry granulation with a roller compactor part II: Evaluating the operation modes*. *Pharmaceutical Technology Europe* 14, 32-39.
- Shotton, E., Lewis, C.J., 1964. *Some observations on the effect of lubrication on the crushing strength of tablets*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 16, 111T-120T.
- Simon, O., Guigon, P., 2003. *Correlation between powder-packing properties and roll press compact heterogeneity*. *Powder Technology* 130, 257-264.
- Sonnergaard, J.M., 1999. *A critical evaluation of the Heckel equation*. *International Journal of Pharmaceutics* 193, 63-71.
- Sonnergaard, J.M., 2001. *Investigation of a new mathematical model for compression of pharmaceutical powders*. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 14, 149-157.
- Sovány, T., Kása, P., Pintye-Hódi, K., 2010. *Modeling of subdivision of scored tablets with the application of artificial neural networks*. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 99, 905-915.
- Sovány, T., Papós, K., Kása Jr, P., Ilič, I., Srčič, S., Pintye-Hódi, K., 2013. *Application of physicochemical properties and process parameters in the development of a neural network model for prediction of tablet characteristics*. *AAPS PharmSciTech* 14, 1-6.
- Stauffer, D., Aharony, A., 1992. *Introduction to Percolation Theory, 2nd Edition*. Taylor and Francis, London.
- Steendam, R., Lerk, C.F., 1998. *Poly(dl-lactic acid) as a direct compression excipient in controlled release tablets: Part I. Compaction behaviour and release characteristics of poly(dl-lactic acid) matrix tablets*. *International Journal of Pharmaceutics* 175, 33-46.
- Strickland, W.A., Nelson, E., Busse, L.W., Higuchi, T., 1956. *The physics of tablet compression IX. Fundamental aspects of tablet lubrication*. *Journal of the American Pharmaceutical Association* 45, 51-55.
- Sun, C., Grant, D.W., 2001. *Influence of crystal structure on the tableting properties of sulfamerazine polymorphs*. *Pharmaceutical Research* 18, 274-280.
- Sun, C., Himmelsbach, M.W., 2006. *Reduced tabletability of roller compacted granules as a result of granule size enlargement*. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 95, 200-206.
- Sun, Y., Peng, Y., Chen, Y., Shukla, A.J., 2003. *Application of artificial neural networks in the design of controlled release drug delivery systems*. *Advanced Drug Delivery Reviews* 55, 1201-1215.

Takagaki, K., Arai, H., Takayama, K., 2010. *Creation of a tablet database containing several active ingredients and prediction of their pharmaceutical characteristics based on ensemble artificial neural networks*. Journal of Pharmaceutical Sciences 99, 4201-4214.

Tye, C.K., Sun, C., Amidon, G.E., 2005. *Evaluation of the effects of tableting speed on the relationships between compaction pressure, tablet tensile strength, and tablet solid fraction*. Journal of Pharmaceutical Sciences 94, 465-472.

Van der Voort Maarschalk, K., Zuurman, K., Vromans, H., Bolhuis, G.K., Lerk, C.F., 1996. *Porosity expansion of tablets as a result of bonding and deformation of particulate solids*. International Journal of Pharmaceutics 140, 185-193.

van der Voort Maarschalk, K., Zuurman, K., Vromans, H., Bolhuis, G.K., Lerk, C.F., 1997. *Stress relaxation of compacts produced from viscoelastic materials*. International Journal of Pharmaceutics 151, 27-34.

Vervaet, C., Remon, J.P., 2005. *Continuous granulation in the pharmaceutical industry*. Chemical Engineering Science 60, 3949-3957.

von Eggelkraut-Gottanka, S.G., Abed, S.A., 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*. Pharmaceutical Development and Technology 7, 433-445.

Vromans, H., de Boer, A.H., Bolhuis, G.K., Lerk, C.F., Kussendrager, K.D., Bosch, H., 1985. *Studies on tableting properties of lactose. II. Consolidation and compaction of different types of lactose*. Pharmaceutisch Weekblad 7, 186-193.

Vromans, H., Bolhuis, G.K., Lerk, C.F., Kussendrager, K.D., 1987a. *Studies on tableting properties of lactose. VIII. The effect of variations in primary particle size, percentage of amorphous lactose and addition of a disintegrant on the disintegration of spray-dried lactose tablets*. International Journal of Pharmaceutics 39, 201-206.

Vromans, H., Bolhuis, G.K., Lerk, C.F., van de Biggelaar, H., Bosch, H., 1987b. *Studies on tableting properties of lactose. VII. The effect of variations in primary particle size and percentage of amorphous lactose in spray dried lactose products*. International Journal of Pharmaceutics 35, 29-37.

Vromans, H., Bolhuis, G.K., Lerk, C.F., 1988. *Magnesium stearate susceptibility of directly compressible materials as an indication of fragmentation properties*. Powder Technology 54, 39-44.

Wagner, C.M., Pein, M., Breitzkreutz, J., 2013. *Roll compaction of mannitol: Compactability study of crystalline and spray-dried grades*. International Journal of Pharmaceutics 453, 416-422.

Walker, E.E., 1923. *The properties of powders. Part VI. The compressibility of powders.* Transactions of the Faraday Society 19, 73-82.

Washburn, E.W., 1921. *The dynamics of capillary flow.* Physical Review 17, 273-283.

Westermarck, S., Juppo, A.M., Kervinen, L., Yliruusi, J., 1999. *Microcrystalline cellulose and its microstructure in pharmaceutical processing.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 48, 199-206.

Wikberg, M., Alderborn, G., 1991. *Compression characteristics of granulated materials. IV. The effect of granule porosity on the fragmentation propensity and the compactibility of some granulations.* International Journal of Pharmaceutics 69, 239-253.

Wu, C.-Y., Best, S.M., Bentham, A.C., Hancock, B.C., Bonfield, W., 2005. *A simple predictive model for the tensile strength of binary tablets.* European Journal of Pharmaceutical Sciences 25, 331-336.

Wu, C.-Y., Best, S., Bentham, A., Hancock, B., Bonfield, W., 2006. *Predicting the tensile strength of compacted multi-component mixtures of pharmaceutical powders.* Pharmaceutical Research 23, 1898-1905.

Wu, S.-J., Sun, C., 2007. *Insensitivity of compaction properties of brittle granules to size enlargement by roller compaction.* Journal of Pharmaceutical Sciences 96, 1445-1450.

**Y**u, S., Adams, M., Gururajan, B., Reynolds, G., Roberts, R., Wu, C.-Y., 2013. *The effects of lubrication on roll compaction, ribbon milling and tableting.* Chemical Engineering Science 86, 9-18.

**Z**inchuk, A.V., Mullarney, M.P., Hancock, B.C., 2004. *Simulation of roller compaction using a laboratory scale compaction simulator.* International Journal of Pharmaceutics 269, 403-415.

Zuurman, K., Riepma, K.A., Bolhuis, G.K., Vromans, H., Lerk, C.F., 1994. *The relationship between bulk density and compactibility of lactose granulations.* International Journal of Pharmaceutics 102, 1-9.

Zuurman, K., van der Voort Maarschalk, K., Bolhuis, G.K., 1999. *Effect of magnesium stearate on bonding and porosity expansion of tablets produced from materials with different consolidation properties.* International Journal of Pharmaceutics 179, 107-115.

## Danksagung

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Kleinebudde danke ich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die Möglichkeit, die vorliegende Arbeit am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf anzufertigen. Sein stets offenes Ohr für Fragen, die konstruktiven Diskussionen und seine positive Sichtweise haben mich stets in meinem Vorhaben gestärkt und angespornt.

Prof. Dr. Jörg Breitreutz danke ich für die Übernahme des Korreferats und seine stete Hilfsbereitschaft während meiner Zeit am Institut.

Bei beiden möchte ich mich darüber hinaus für die Möglichkeit bedanken, an zahlreichen Kongressen, Symposien, Seminaren und Exkursionen teilnehmen zu dürfen. Durch diese Reisen konnte ich, über den Tellerrand von Düsseldorf hinaus, einen Blick in die Welt der pharmazeutischen Technologie gewinnen.

Für die Durchführung von  $\mu$ -CT Aufnahmen mit dem Skyscan Computertomographen bedanke ich mich bei Dr. J. Axel Zeitler von der Universität Cambridge, sowie der Firma GE Sensing & Inspection Technologies GmbH.

Thanks to Dr. Jelena Djuriš und Prof. Dr. Svetlana Ibrić from the University Belgrade for an alternative view on some data by artificial neuronal network predictions.

Bei der Firma Evonik Industries bedanke ich mich für die Überlassung des Friedrichmanometers. Insbesondere möchte ich dabei Herrn Wolfgang Weisbrod für die Organisation und Hilfestellung bei der Inbetriebnahme des Gerätes erwähnen.

Den Firmen JRS Pharma GmbH, Meggle Excipients & Technology und Magnesia GmbH danke ich für die Bereitstellung der untersuchten Hilfsstoffe.

Prof. Dr. Markus Thommes danke ich für sein Engagement bei technischen Problemen am Kompaktor. Ohne ihn wären Ferndiagnosen von Fehlern via Telefon und Schaltplänen nicht möglich gewesen. Dr. Miriam Pein und Dr. Klaus Knop danke ich für ihre stete Hilfsbereitschaft und themenübergreifende Gespräche.

Bei allen ehemaligen und aktuellen Kollegen möchte ich mich für die tolle Zeit am Institut und die vielen unvergesslichen Momente bedanken. Dr. Carl Moritz Wagner danke ich dabei besonders für die gemeinsame Bewältigung der häufigen „Kompaktorzickereien“, die wir stets mit Humor getragen haben. Bei Julian Quodbach bedanke ich mich für das fleißige und kritische Korrekturlesen dieser Arbeit sowie für die gemeinsame Zeit an der Uni - vom Tag der Erstsemstereinführung bis zum Ende unserer Promotion. Dr. Maren Preis danke ich für drei unterhaltsame Jahre

im Mädchen-Büro, in dem wir Hoch- und Tiefzeiten der Promotion gemeinsam erlebt und überstanden haben.

Amal Gamgoum danke ich ganz besonders für das kurzfristige und sorgfältige Korrekturlesen dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner gesamten Familie für ihre uneingeschränkte Unterstützung während der Promotion und auf meinem gesamten Lebensweg. Ihr Rückhalt hat diese Arbeit erst ermöglicht. Meiner Schwester Anne danke ich besonders für eine unvergessliche gemeinsame Zeit in Düsseldorf, die mit Worten nicht zu beschreiben ist und für alle Kleinigkeiten, die ich nicht aufzulisten vermag. Für sein Vertrauen in mich, diverse Hilfestellungen und seine grenzenlose Geduld, besonders im Auf und Ab der Schlussphase der Promotion, danke ich von ganzem Herzen Thomas.