

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Naturwissenschaftlich-Mathematischen Gesamtfakultät
der
Ruprecht-Karls-Universität
Heidelberg

vorgelegt von
Apotheker Jörg Brudy
aus Karlsruhe

Tag der mündlichen Prüfung:

Systematische Rezepturenentwicklung für die Walzenkompaktierung

Anhand binärer und ternärer Mischungen ausgewählter Komponenten

Gutachter:

Prof. Dr. Gert Fricker

Prof. Dr. Jürgen Reichling

Für Miriam und für alle,
die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben

Wissen ist wichtig, doch viel wichtiger
ist die Art und Weise, wie es genutzt
wird. Das hängt vom Herzen und vom Geist
desjenigen ab, der über dieses Wissen verfügt.

XIV. Dalai Lama

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und Molekulare Biotechnologie in der Abteilung Pharmazeutische Technologie und Pharmakologie der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg angefertigt.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Gert Fricker für das Überlassen des interessanten und spannenden Themas. Ferner für den steten Einsatz für eine entspannte, angenehme und konstruktive Atmosphäre am Institut, die diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht hat. Ich werde die Zeit am Institut nie vergessen.

Herrn Prof. Dr. Jürgen Reichling danke ich für die Anfertigung des Zweitgutachtens.

Herrn Dr. Martin Bultmann möchte ich recht herzlich für die ausgezeichnete fachliche Betreuung über all die Jahre danken und dafür, dass er stets ein offenes Ohr für meine Belange hatte. Vielen Dank Martin.

An dieser Stelle sei Dank an allerlei Menschen, ohne deren Hilfe diese Arbeit nie zustande gekommen wäre:

Der Firma Gerteis Maschinen + Processengineering AG für die großzügige Bereitstellung des Walzenkompaktors.

Der Firma Micromeritics für die Leihgabe des Pulverpyknometers.

Der Firma Abbott Ludwigshafen für das Ermöglichen der Messungen mit dem Heliumpyknometer.

Den Firmen BASF, Clariant, J. Rettenmaier & Söhne Meggle, Roquette für die Spenden der Arznei- und Hilfsstoffe.

Frau Dr. Gabriele Betz (Universität Basel, Schweiz) für das Ermöglichen der Quecksilberporosimetermessungen und die nette Zeit in ihrem Arbeitskreis. Die Diskussionen an den alltäglichen Kaffeerunden haben mir neue Horizonte eröffnet und viele Denkanstöße gegeben. In diesem Zusammenhang gilt vor allem Go Kimura mein besonderer Dank, der jederzeit mit Rat und Tat bei den Messungen mit dem Quecksilberporosimeter zur Seite stand und auch einen großen Anteil an der Auswertung hatte.

All meinen Kollegen und ehemaligen Kollegen vom Erdgeschoss für manchen fachlichen Rat, ständige Hilfsbereitschaft und all die privaten Aktivitäten.

Christoph Dir vor allem für das Lösen verschiedenster Computerprobleme und für die anregenden Diskussionen auch jenseits der Pharmazie.

Hendrik Dir für die Annahme der Telefonate und die Hilfe bei schwierigen Kompaktorarbeiten.

Andres Dir für das Korrekturlesen dieser Arbeit und das kritische Hinterfragen des Inhaltes. Ich wünsche Dir von Herzen alles Gute für die weitere Promotionszeit und dass Du das erreichst, was Du Dir vorgenommen hast. Ich sage nur "Jorge don't be afraid".

Den Damen Uta, Susi, Constanze, Caroline, Stefi, Johanna und Anne vom Obergeschoss für unterhaltsame Kaffeepausen, die tolle Stimmung am Institut und die vielen gemeinsamen außeruniversitären Unternehmungen.

Stefi Dir danke ich für die freundschaftliche Verbundenheit in den letzten elf Jahren während Studium und Promotion.

Benni Dir sei hier ein ganz besonderer Dank für all die gemeinsamen Besuche im Schwimmbadclub und der Destille, ohne die ich meine Promotionszeit wohl nie geschafft hätte. In Dir habe ich einen Freund gewonnen und ich werde die Zeit mit Dir missen.

Allen Diplomanden und Praktikanten, die Anteil an dieser Arbeit hatten.

Allen Freunden für den privaten Ausgleich.

Alexander Trützschler von Falkenstein für die Rechtschreibkorrekturen und die moralische Unterstützung.

Meinen Eltern für die Geduld mit meinem Werdegang, das entgegenbrachte Vertrauen und die stete Unterstützung während Studium und Promotion. Schon mit der Geburt wurde mir durch Euch die Pharmazie quasi mit in die Wiege gelegt. Die verschiedenen Streifzüge durch die Hubertus Apotheke, die selbstgemachten Pfefferminzblättchen und die Farbstudien in Vaters Labor haben gewiss ihren Teil zur „Faszination“ Pharmazie beigetragen.

Miri Dir für die tolle gemeinsame Zeit und all die Jahre, die Du für mich da warst. Du hast es verstanden, mich stets wieder von neuem aufzubauen und zu motivieren. Ich freue mich auf unsere Zukunft.

Bedankt for alles. Ik verheug me op onze toekomst samen.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Bultmann, J.M., Brudy, J.A., Farrenkopf, J., Schimpf, U.
Infrared Imaging of Microcrystalline Cellulose during Roll Compaction
APV World Meeting, Genf, 2006

Brudy, J.A., Bultmann, J.M., Farrenkopf, J.
Influence Of Roll Compaction Force on Pore Structure and Surface Structure of MCC Ribbons
and Tablets
AAPS Annual Meeting and Exposition, Nashville, Tennessee, 2005

Bultmann, J.M., Brudy, J.A., Farrenkopf, J., Schimpf, U.
Thermal Imaging in Roll Compaction
AAPS Annual Meeting and Exposition, Nashville, Tennessee, 2005

Brudy, J.A., Bultmann, J.M.
Influence of Roll Compaction Force on Tablet Tensile Strength and Solid Fraction
AAPS Annual Meeting and Exposition, Baltimore, Maryland, 2004

Brudy, J.A., Bultmann, J.M.
Roll Compaction: Influence of Process Parameters on Ribbon Density and Tensile Strength
AAPS Annual Meeting and Exposition, Baltimore, Maryland, 2004

Bultmann, J.M., Brudy, J.A., Farrenkopf, J.
Instrumentation of a Gerteis Minipactor's Roll
AAPS Annual Meeting and Exposition, Baltimore, Maryland, 2004

Brudy, J.A., Bultmann, J.M.
Comparison of Powder Pycnometry and Punch Method to Determine Knurled Ribbon Density
DPhG Jahrestagung, Regensburg, 2004

Brudy, J.A., Bultmann, J.M.
Roll compaction: Development and comparison of methods determining porosity of knurled
ribbons
DPhG Jahrestagung, Würzburg, 2003

Brudy, J.A., Bultmann, J.M.
Applying the punch method for knurled ribbons
AAPS Annual Meeting and Exposition, Salt Lake City, Utah, 2003

Zusammenfassung:

Jörg Andreas Brudy, Apotheker, Tag der mündlichen Prüfung: xx.xx.2007

Systematische Rezeptentwicklung für die Walzenkompaktierung

Anhand binärer und ternärer Mischungen ausgewählter Komponenten

Referent: Prof. Dr. Gert Fricker

Coreferent: Prof. Dr. Jürgen Reichling

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Optimierung von Tabletten, die aus walzenkompaktiertem Material hergestellt werden. Obwohl die Walzenkompaktierung immer mehr Interesse seitens der pharmazeutischen Industrie erfährt sind der Prozess und die Einsatzmöglichkeiten noch nicht komplett verstanden. Vor allem die Formulierungsentwicklung ist noch nicht systematisch untersucht und basiert bisher auf „trial-and-error“ Methoden. Ziel dieser Dissertation war es zwei Expertensysteme zu erstellen, die es auch einen unerfahrenen Entwickler erlauben sollten, Formulierungen für die Walzenkompaktierung innerhalb kurzer Zeit zu entwickeln und zu optimieren.

Folgender Ansatz wurde verfolgt: Als erstes wurde eine geometrische Methode zur Bestimmung der relativen Dichte von randrierten Schülpen entwickelt und mit zwei bereits etablierten analytischen Verfahren verglichen. Anschließend wurde der Einfluss der wichtigsten Kompaktorparameter auf die relative Schülpendichte untersucht. Im nächsten Schritt wurden ausgewählte Hilfsstoffe alleine, in binären und ternären Mischungen walzenkompaktiert und anschließend zu Tabletten verpresst. Verschiedene Eigenschaften der Schülpen (relative Dichte, tensile strength), der Granulate (mittlerer Granulatdurchmesser, Anteil $< 100 \mu\text{m}$, Anteil $< 250 \mu\text{m}$) und Tabletten (relative Dichte, Bruchfestigkeit, Zerfallszeit und Freisetzung) wurden analysiert und gesammelt. Letztendlich wurden die Daten einer ternären Mischung aus Ibuprofen, Granulac 140 und Vivapur PH 101 mit gewöhnlichen statistischen Modellen (Antwortflächen, Gleichungssysteme) und Neuronalen Netzen erfolgreich modelliert. Zusätzlich wurde ein Expertensystem für die Entwicklung von Walzenkompaktierformulierungen programmiert und das gesammelte Wissen darin gespeichert. In dieses wissensbasierte System wurden die gefundenen mathematischen Modelle und neuronalen Netze integriert. Mit der Hilfe dieses Expertensystems war es möglich, verschiedene relevante Eigenschaften von unbekanntem Mischungen aus Ibuprofen, Granulac 140 und Vivapur PH 101 vorherzusagen. Als Input für das Programm wurde einzig und allein die Menge der eingesetzten Substanzen in mg pro Tablette und die angestrebte Zerfallszeit benötigt. Als Output wurde automatisch ein RTF Dokument mit den Prozessparametern (Kompaktierkraft, Tablettierdruck), der Zusammensetzung der Formulierung und den Eigenschaften von Schülpen, Granulat und Tabletten generiert.

Ferner wurde die Beimischung von Trockenbindemitteln zu ausgewählten Hilfsstoffen und Walzenkompaktierformulierungen untersucht. Die Beimischung führte schon in kleinen Konzentrationen an Trockenbindemitteln zu einer ausgeprägten Verlängerung der Zerfalls- und Freisetzungzeiten. Die positiven Aspekte der Zugabe, wie die Reduktion des Feinanteils oder die Zunahme der Bruchfestigkeit von Schülpen und Tabletten wurden nur bei hohen Konzentrationen beobachtet.

Summary:

Jörg Andreas Brudy, pharmacist, oral examination: xx.xx.2007

Systematic development of formulations for the roll compaction

By means of binary and ternary mixtures of selected components

Supervisor: Prof. Dr. Gert Fricker

Co-Supervisor: Prof. Dr. Jürgen Reichling

The present work describes the optimisation of tablets produced out of roller compacted material. Despite the fact that roll compaction is gaining more and more interest within the pharmaceutical industry, the process and possibilities are still not fully understood yet. Particularly the formulation development is currently based on trial-and-error methods and not on factual knowledge. The aim of this thesis was to establish two expert systems enabling even the inexperienced formulator to develop and optimise roll compaction formulations within a short period of time.

In order to obtain the necessary knowledge following approach was used: First of all, a geometrical method was developed to analyse the relative density of knurled ribbons and to compare this method with two other, established analytical methods. Subsequently, the influence of the most important roll compaction parameters on the relative density of the ribbons was investigated. In the next step selected excipients alone, in binary and in ternary mixtures were roll compacted and compressed into tablets afterwards. The properties of the ribbons (relative density, tensile strength), granules (mean particle size, amount < 100 µm, amount < 250 µm) and tablets (relative density, crushing strength, disintegration time and dissolution) were analysed and collected. Finally, the data of a ternary mixture out of Ibuprofen, Granulac 140 and Vivapur PH 101 were successfully modelled with common statistical approaches (response surfaces, systems of equations) and artificial neural networks. In addition, an expert system for the development of roll compaction formulations was programmed and the collected data were stored in it. In this knowledge-based system the mathematical models and the neural networks were implemented. With the help of this expert system it was possible to predict various relevant properties of unknown mixtures consisting of Ibuprofen, Granulac 140 and Vivapur PH 101. The input needed by the system was only the amount of the different substances in mg per tablet and the desired disintegration time. As output automatically an RTF document with various parameters concerning the process (roll compaction force, tableting pressure), the composition of the formulation and the properties of ribbons, granules and tablets was generated.

Furthermore the admixture of dry binders to selected excipients and roll compaction formulations was investigated. The admixing resulted, even for low concentrations of the dry binder, in a distinct elongation of the disintegration and dissolution times. The positive aspects of the addition, like the decrease of the amount of fines or the increase of the crushing strength of ribbons and tablets were only observed at high concentrations.

1	EINLEITUNG	1
2	THEORETISCHE GRUNDLAGEN.....	4
2.1	TROCKENE GRANULATION	4
2.1.1	Walzenkompaktierung	4
2.1.2	Abbaugranulation	6
2.1.3	Probleme	7
2.1.4	Schülpenanalytik.....	13
2.2	TABLETTIEREN	15
2.2.1	Auswahl der Hilfsstoffe und ihre Bedeutung	15
2.2.2	Direktverpressung und Verpressung von Trockengranulaten.....	18
2.2.3	Zusammenhänge zwischen Pressdruck und relativer Dichte	20
2.2.4	Zusammenhänge zwischen relativer Dichte und Bruchfestigkeit.....	21
2.3	EIGENSCHAFTEN BINÄRER UND MEHRDIMENSIONALER SYSTEME	21
2.4	EXPERTENSYSTEME.....	24
2.4.1	Einführung	24
2.4.2	Definition und grundlegender Aufbau.....	25
2.4.3	Expertensysteme in der pharmazeutischen Formulierungsentwicklung	26
2.5	NEURONALE NETZE	28
2.5.1	Allgemeine Bedeutung	28
2.5.2	Struktur und Funktionsweise.....	29
2.5.3	Neuronale Netze in der galenischen Entwicklung.....	32
3	ZIELSETZUNG UND VORGEHENSWEISE	35
4	MATERIAL UND METHODEN.....	38
4.1	SUBSTANZEN	38
4.2	GERÄTE.....	39
4.3	ÜBERSICHT VERSUCHSPÄNE UND MASCHINENEINSTELLUNGEN	40
4.4	BESTIMMUNG DER WAHREN DICHTEN DER AUSGANGSSUBSTANZEN UND DER PULVERMISCHUNGEN	43
4.5	HERSTELLUNG DER PULVERMISCHUNGEN.....	43
4.6	HERSTELLUNG UND CHARAKTERISIERUNG DER SCHÜLPEN UND GRANULATE	43
4.6.1	Aufbau des Gerteis Mini-Factors.....	43
4.6.2	Kompaktierung und Gewinnung der Schülpen.....	46
4.6.3	Relative Dichte der Schülpen.....	48
4.6.4	Bruchfestigkeit der Schülpen	54
4.6.5	Gewinnung der Granulate	55

Inhaltsverzeichnis

4.6.6	<i>Siebanalyse und Partikelgrößenverteilung</i>	56
4.7	HERSTELLUNG UND CHARAKTERISIERUNG DER TABLETTEN	56
4.7.1	<i>Aufbau und Funktionsweise der verwendeten Tablettenpresse</i>	56
4.7.2	<i>Relative Tablettendichte</i>	57
4.7.3	<i>Tablettenbruchfestigkeit</i>	58
4.7.4	<i>Zerfall</i>	59
4.7.5	<i>Freisetzung</i>	59
4.8	AUFBAU DER VERWENDETEN EXPERTENSYSTEME	60
4.9	STRUKTUR DER VERWENDETEN NEURONALEN NETZE.....	61
5	ERGEBNISSE	64
5.1	RELATIVE DICHTEN RANDRIERTER SCHÜLPEN UND EINFLUSS WICHTIGER KOMPAKTORPARAMETER AUF DIE DICHTEN.....	64
5.1.1	<i>Geometrische Methode, Quecksilberporosimetrie und Pulverpyknometrie</i>	64
5.1.2	<i>Einfluss der Kompaktierkraft, der Spaltbreite und der Walzengeschwindigkeit auf die Dichte der Schülpfen</i>	69
5.2	SYSTEMATISCHE REZEPTURENTWICKLUNG	72
5.2.1	<i>Betrachtung der reinen Hilfsstoffe</i>	72
5.2.2	<i>Betrachtung der binären Mischungen</i>	94
5.2.3	<i>Betrachtung der ternären Mischungen</i>	117
5.2.4	<i>Mehrdimensionale Mischungen: Ternäre Mischungen plus Trockenbindemittel</i>	144
5.2.5	<i>Expertensysteme</i>	150
6	DISKUSSION	154
7	ZUSAMMENFASSUNG	158
8	AUSBLICK	162
9	ANHANG	164
9.1	RELATIVE SCHÜLPENDICHTE: EINFLUSS KOMPAKTORPARAMETER UND METHODENVERGLEICH 164	
9.2	BINÄRE MISCHUNGEN	166
9.2.1	<i>Feinanteil < 100 µm und d50</i>	166
9.2.2	<i>Mischungen Füllstoffe mit Kollidon VA 64</i>	167
9.3	TERNÄRE MISCHUNGEN: FEINANTEIL < 100 µM.....	173
9.4	VOLLSTÄNDIGE EXPERTENSYSTEME	174
9.4.1	<i>Expertensystem für die Rezepturentwicklung</i>	174
9.4.2	<i>Expertensystem für die Rezepturoptimierung</i>	179

Inhaltsverzeichnis

10	LITERATURVERZEICHNIS	182
11	STICHWORTVERZEICHNIS.....	195

1 Einleitung

Die bis heute beliebteste und am häufigsten angewendete orale Arzneiform ist die der Tablette. Aufgrund zahlreicher Vorteile gegenüber den übrigen Arzneiformen erfreut sie sich sowohl bei Anwendern als auch bei Herstellern größter Beliebtheit. Auf Anwenderseite seien nur kurz einige Charakteristika erwähnt, wie ansprechendes Äußeres, einfache Einnahme, Lagerung und Mitnahme auch unterwegs; auf der Herstellerseite sei vor allem hingewiesen auf die merkantilen Vorteile, wie die einfache, schnelle Herstellung in hohen Stückzahlen, niedrige Produktions- und Lagerhaltungskosten sowie hohe Lagerstabilität. Eine Rezeptur für handelsübliche Tabletten besteht im allgemeinen nie aus dem Wirkstoff allein, sondern stellt immer ein Multikomponentengemisch aus einem oder mehreren Wirkstoffen und verschiedenen Hilfsstoffen dar. Zugesezte Hilfsstoffe können Stoffe sein, die z. B. den Zerfall beschleunigen oder auch hemmen, die Bruchfestigkeit und den Abrieb der fertigen Tablette herabsetzen oder die interpartikuläre Reibung und die Reibung mit Maschinenteilen herabsetzen. Diese Mehrkomponentengemische werden über mehrere Arbeitsschritte bis hin zur Endform Tablette weiterverarbeitet. Einer der ersten Schritte in diesem Zusammenhang ist die Herstellung einer gut verarbeitbaren und verpressbaren Grundlagenmasse für die Tablettierung. Im Großen und Ganzen lassen sich drei verschiedene Verfahren zur Gewinnung von komprimierbaren Tablettengrundlagenmassen unterscheiden: die Direkttablettierung, die Feuchtgranulierung und die Trockengranulierung.

Von der industriellen Seite wird, wenn es die Substanzeigenschaften zulassen, der Direkttablettierung, bei der die verschiedenen Bestandteile erst gemischt und dann direkt verpresst werden, aus Kostengründen der Vorzug gegeben. Falls die Direkttablettierung nicht möglich ist, z. B. aufgrund verschiedener Partikelgrößen, -formen, -dichten oder -fließeigenschaften der zu verarbeitenden Bestandteile, greift man auf ein Granulierverfahren zurück. Die dabei entstehenden Granulate haben geringere Entmischungstendenzen, bessere Fließeigenschaften, eine höhere Schüttdichte und lassen sich besser weiterverarbeiten. Durch die verbesserten Tablettiereigenschaften werden Tabletten mit höherer Masseneinheitlichkeit und dadurch auch höherer Dosierungsgenauigkeit gewonnen. Heutzutage wird meist noch auf die Feuchtgranulierung zurückgegriffen, bei der Granulierflüssigkeiten eingesetzt werden, um die Formung eines Granulates zu ermöglichen. Gängige Granuliermethoden sind dabei die konventionelle Feuchtgranulierung (Eintopfgranulierung, „high-shear-granulation“) sowie die Wirbelschichtgranulierung. Dennoch erfreut sich der Prozess der Trockengranulierung steigender Beliebtheit und gewinnt sowohl seitens der Industrie als auch seitens der

universitären Forschung immer mehr Aufmerksamkeit. Die Vorteile dieses Verfahrens liegen auf der Hand: Gegenüber den anderen Granulierverfahren und hier vor allem der Wirbelschichtgranulierung halten sich der gerätetechnische Aufwand und die räumlichen Anforderungen aufgrund der Größe in Grenzen. Die trockene Granulation ist ein Prozess der vollkommen ohne Granulierflüssigkeit auskommt, somit kann auch keine Solvolyse der Wirk- oder Hilfsstoffe auftreten und es ist kein zusätzlicher Trocknungsschritt erforderlich. Die Trockengranulierung kann durch Direkttablettierung und anschließende abbauende Granulierung erfolgen oder durch Walzenkompaktierung. Der Vorzug der Walzenkompaktierung liegt darin, dass es ein kontinuierlicher Prozess ist, der leicht automatisiert werden kann. Der Hauptvorteil der Walzenkompaktierung ist und bleibt aber der hohe Durchsatz in Relation zum von der Maschine benötigten Raumbedarf. Hierin ist auch der häufige Einsatz in der pharmazeutischen Produktion begründet. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Walzenkompaktierung sich durch einen geringen Zeit- und Energieverbrauch auszeichnet und ein umweltfreundliches, effektives und wirtschaftliches Verfahren zur Granulierung darstellt. Als Nachteile der Walzenkompaktierung gelten der im Vergleich zu anderen Granulierverfahren recht hohe Feinanteil und die beobachtete niedrigere Wiederverpressbarkeit im Vergleich zum unkompaktierten Ausgangshilfsstoff. Die Herausforderung des Entwicklers liegt nun darin, eine geeignete Festlegung der Produktionsparameter zu treffen und die für den jeweiligen Arzneistoff besten Hilfsstoffe auszuwählen und sie in den richtigen Verhältnissen hinzuzugeben, um so die o.g. negativen Aspekte so gering wie möglich zu halten. Dieses Aufspüren der optimalen Rezeptur findet im Moment meist noch nach einem „trial and error“ – Verfahren statt. Dies ist auch vor allem darauf zurückzuführen, dass es zwar verschiedene theoretische Modelle für die Walzenkompaktierung gibt, aber noch keines vollständig experimentell belegt ist. In diesem Zusammenhang wäre eine systematische Rezepturentwicklung basierend auf einem vorher gewonnen und gesammelten Expertenwissen hilfreich.

In dieser Arbeit werden verschiedene Hilfsstoffe und ihre binären Mischungen bezüglich ihres Verhaltens bei der Walzenkompaktierung und anschließender Tablettierung betrachtet. Als Kenngrößen dienen die Bruchfestigkeit und die relative Dichte der Schülpen, die Partikelgrößenverteilung des Granulates (Feinanteil $< 100 \mu\text{m}$, Anteil $< 250 \mu\text{m}$, mittlerer Granulatdurchmesser d_{50}) und die relative Dichte, Bruchfestigkeit und Zerfall der Tabletten. Des Weiteren werden mehrdimensionale Mischungen mit einem Modellarzneistoff betrachtet und analysiert. Das ganze Wissen wird in ein Expertensystem eingebracht, das bei Bedarf auch auf ein Neuronales Netz zurückgreifen kann. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, mit Hilfe der gewonnenen Daten ein Computerprogramm aufzustellen, das es auch dem unerfahrenen

Formulierer ermöglicht, ohne großes Vorwissen eine geeignete Rezeptur für seine Problemstellung zu finden.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Trockene Granulation

Die Trockene Granulierung kann auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen, entweder als Brikettierung, bei der große Presslinge definierter Form auf Exzenterpressen hergestellt werden, oder als Kompaktierung von Pulver zwischen Walzen mit anschließender Abbaugranulation [1]. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf der Walzenkompaktierung.

2.1.1 Walzenkompaktierung

Bei der Walzenkompaktierung wird Pulver über eine Fördereinheit, die je nach Kompaktormodell aus ein oder zwei Schnecken bestehen kann, zwei gegenläufig rotierenden Presswalzen zugeführt. Das Pulver wird dann zwischen den Rollen verdichtet und zu so genannten Schülpen verpresst. Die Schülpen können entweder aufgefangen werden und in einem externen Granulator weiterverarbeitet werden oder wie in unserem Fall, direkt in einem angeschlossenen Granulator zerkleinert und durch ein Sieb entsprechender Maschenweite gezwungen werden. Das Prinzip der Walzenkompaktierung ist recht alt und wurde Mitte des 19. Jahrhunderts zum ersten Mal eingesetzt um Feinkohle zu Briketts zu verpressen [2]. Inzwischen findet diese Technik Anwendung in der Lebensmittelindustrie [3], metallverarbeitenden Industrie [4,5], chemischen Verfahrenstechnik [6-11], Bergbauindustrie [12] und der pharmazeutischen Industrie [13]. Obwohl das Verfahren somit seit mehreren Dekaden angewendet wird, ist der Prozess der Walzenkompaktierung bis heute noch nicht komplett verstanden. Es gibt einige theoretische Ansätze [4-6,8,9], so entwickelte Katashinskii [4,5] ein Schichtenmodell („slab analysis method“) zur Vorhersage der Dichteverteilung und der auf die Walzen wirkenden Kräfte, Dec et al. [6,7] modellierten den Prozess mit finiter Elemente Technik, die Grundlage aller Modelle und das am häufigsten gebrauchte Modell bleibt jedoch das von Johanson [8,9]. Johanson geht davon aus, dass es drei verschiedene Zonen bei der Walzenkompaktierung gibt, eine „slip region“ (= Gleitzzone), eine „nip region“ (= Kompaktierzone) und eine „release region“ (= Austrittszone). Die Grenzen zwischen den Zonen sind, wie unten stehender Abbildung zu entnehmen ist, durch verschiedene Winkel definiert.

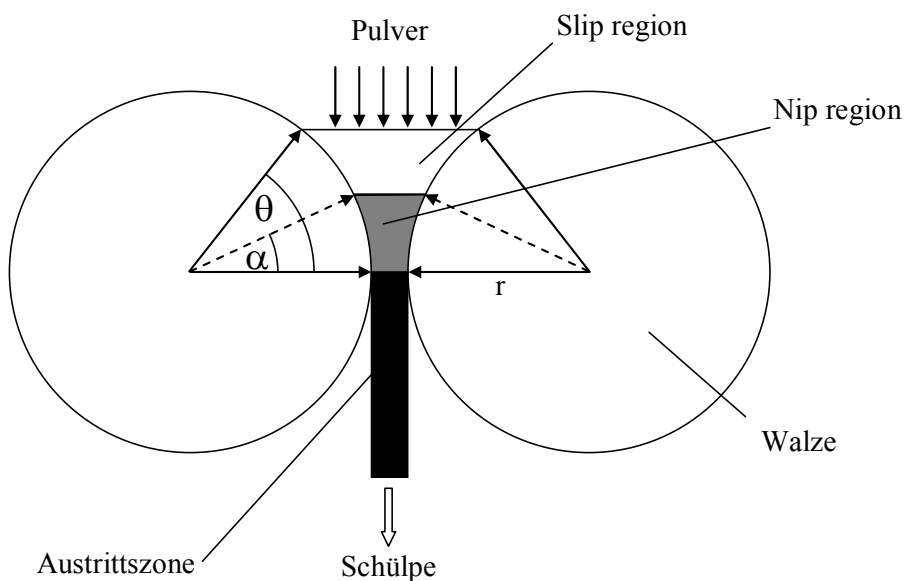


Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der Verhältnisse im Pressspalt eines Walzenkompaktors (θ = Eintrittswinkel, α = nip angle, r = Walzenradius).

Das Pulver wird als erstes von der Fördereinheit den Rollen zugeführt, zunächst werden die Pulverpartikel von der Walze noch nicht erfasst und die Rollen gleiten unter dem Pulver hindurch. Der Beginn dieser Gleitzone ist definiert durch den Eintrittswinkel θ , der derjenigen Winkelstellung entspricht, bei der ein erster messbarer Anstieg des Druckes auf die Rollen stattfindet. In dieser Zone finden eine Umorientierung der Pulverpartikel und eine leichte Vorverdichtung statt. Wenn die Reibung zwischen den Walzen und dem Pulver einen bestimmten Wert überschreitet, wird das Material von den Walzen erfasst und zwischen den gegenläufig rotierenden Walzen verdichtet. Diese Kompaktierzone beginnt mit dem Walzenwinkel α , dem sogenannten „nip angle“, bei dem die Geschwindigkeit des Pulvers derjenigen der Walzen gleich wird. Der Pressdruck erfährt einen starken Anstieg, bis er sein Maximum in der Nähe des engsten Walzenspalts erreicht. In Folge der Verdichtung erhält man ein kontinuierlich aus dem Spalt austretendes Komprimat, das als Schülpe bezeichnet wird. Diese Austrittszone beginnt, wenn der Spalt wieder größer wird. In diesem Bereich fällt der Pressdruck wieder sehr steil ab. Die Länge der Austrittszone hängt von den gewählten Kompaktorparametern (Kraft, Spalt, Walzengeschwindigkeit) und den Materialparametern (elastische Rückdehnung) ab [1]. Bezüglich der relativen Dichte der Schülpen ist auszuführen, dass sie gewöhnlich eine Zwischenstellung zwischen der Schüttdichte des Ausgangsmaterials und der relativen Dichte der fertigen Tablette einnimmt. Der Rahmen der relativen Schülpendichte bewegt sich in der pharmazeutischen Industrie laut Hancock et al. [14] üblicherweise zwischen 0,6 und 0,8. Die Bindungsmechanismen, die für den Zusammenhalt der

Schülpfen sorgen, sind ähnlich denen von Tabletten [15,16]. So wird bei der Walzenkompaktierung in der Phase der Vorverdichtung erst die interpartikuläre Porosität durch gegenseitiges Verschieben und Neuordnung verringert, im nächsten Schritt kommt es zu einer reversiblen elastischen Deformation der Pulverpartikel. Die weitere Erhöhung des Pressdruckes führt dann zu einer irreversiblen Verformung der Teilchen und je nach Substanzeigenschaft zu einem Spröbruch oder einer plastischen Verformung. Bei der plastischen Verformung kommen sich die Partikel immer näher, schaffen neue Kontaktpunkte und gehen neue Bindungen ein. Beim Spröbruch kommt es durch die Fragmentierung der Primärpartikel zur Ausbildung vieler neuer Partikeloberflächen und somit auch neuer potentieller Kontaktpunkte, die neue Bindungen eingehen. Diese Bindungen können auf verschiedenen Bindungsmechanismen beruhen, mechanisches Verhaken bzw. formschlüssige Bindungen, intermolekulare Kräfte (van der Waals Kräfte, ungesättigte Valenzen, Wasserstoffbrücken, elektrische Wechselwirkungen, magnetische Kräfte), Adhäsion und Kohäsion, Feststoffbrücken (z.B. Sintern). Parrot [17] identifizierte in seiner Arbeit als einen der wichtigsten Punkte für den Zusammenhalt von Kompaktaten die Ausbildung eines dünnen, sich gegenseitig durchdringenden, wässrigen Oberflächenfilms zwischen den Pulverpartikeln.

2.1.2 Abbaugranulation

Bei der sich an den Kompaktierprozess anschließenden abbauenden Granulation wird in der Regel auf handelsübliche Mühlen zurückgegriffen, wie z.B. oszillierende Siebe (Frewitt Granuliermaschine), konische Mühlen (Quadro-Comill, Glatt Rotorsieb GS) [1] oder die Granulierung findet direkt in der gleichen, kontinuierlich arbeitenden Maschine statt, wie z.B. beim Mini-Pactor von Gerteis oder beim Chilsonator IR220 von Fitzpatrick. Der Mechanismus der Zerkleinerung ist komplex, es wirken meist verschiedene mechanische Kräfte gleichzeitig zusammen auf die Partikel ein. Die Beanspruchungsarten variieren von Druck, Schlag, Reibung, Prall, Abscheren und Schnitt. Welche Beanspruchungsart und somit welche Mühle am besten geeignet ist, hängt vom zu granulierenden Gut und dessen Stoffeigenschaften ab. Die Mahlbarkeit und die am besten geeigneten Maschineneinstellungen sind schlecht vorhersagbar und müssen deswegen meist empirisch bestimmt werden [18]. So untersuchte Bultmann [19] den Einfluss der Siebgröße und des Rotor-Sieb Abstandes bei einem Gerteis Walzenkompaktor.

Die theoretischen Aspekte des Mahlvorganges sind ausführlich bei Ritschel und Bauer-Brandl [18] beschrieben und werden hier nur kurz beleuchtet. Die verschiedenen, oben beschriebenen Beanspruchungen führen zu Spannungen im Material. Zunächst kann man einen linearen Bereich beobachten, indem es zu einer elastischen, reversiblen Verformung kommt und das

Hookesche Gesetz gilt. Oberhalb eines bestimmten Punktes („yield point“) tritt irreversible, plastische Verformung auf. Dies äußert sich darin, dass bei gleicher Zunahme der Belastung die Längenänderung immer mehr zunimmt. Bei stets noch größer werdender Belastung kommt es dann irgendwann zum Partikelbruch. Die Bruchvorgänge verlaufen stochastisch, wobei die Größe und die Anzahl der kleineren Partikel eher von den Eigenschaften des Ausgangsmaterials bestimmt sind und die der großen Partikel eher von der Art der verwendeten Mühle und den Verfahrensparametern.

2.1.3 Probleme

Als Probleme in der Walzenkompaktierung gelten einerseits der hohe Feinanteil des Granulates und andererseits die schlechte Wiederverpressbarkeit beim zweiten Verpressen während der Tablettierung.

Feinanteil

Der Feinanteil kommt auf zweierlei Weise zustande:

- auf der einen Seite durch eine nicht vollständige seitliche Abdichtung der Walzen, nicht kompaktiertes Material rieselt einfach ohne kompaktiert zu sein an den Rollen vorbei,
- auf der anderen Seite durch einen im Gegensatz zu Feuchtgranulierungsmethoden schlechteren Zusammenhalt der Primärprodukte Schülpen.

Durch den schlechten Zusammenhalt kommt es bei der abbauenden Granulierung dazu, dass das Kompaktat wieder zu einem großen Teil in seine Primärpartikel zerfällt und somit den Feinanteil erhöht. Abgesehen von einer schlechten Kompaktierbarkeit der Ausgangssubstanzen werden als Gründe für den mangelnden Zusammenhalt konstruktive Parameter der Walzenabdichtungen [20,21], die ungleichmäßige Pulverzufuhr in den Pressspalt [20,22-24] und der Einschluss von Luft in den Schülpen bzw. eine fehlende Entlüftung bei der Vorverdichtung [16,25-27] angesehen.

Folgende Lösungsansätze werden in der Literatur zur Senkung des Feinanteils vorgestellt: Funakoshi et al. [20] schlugen den Einsatz von konkav-konvex geformten Rollen mit einer Kragenabdichtung vor. Sie konnten zeigen, dass dadurch sowohl die Dichteverteilung der Schülpen über die Breite homogener wurde, als auch der Anteil des vorbei rieselnden Pulvers niedriger wurde. Ferner optimierten sie den Pulvertransport zur Walze, indem sie eine rechteckige, schlitzförmige Öffnung für die Zuführung des Pulvers verwendeten. In der Studie konnte der Feinanteil nach Optimierung der Abdichtungen und Maschinenparameter bis auf

2,5-3,0 % gesenkt werden. Parrott [21] konnte die gemachten Studien mit seiner Arbeit bestätigen. Andere Möglichkeiten zur baulichen Optimierung der Fördereinheiten und der Kragenabdichtungen und ihre Auswirkungen auf die Dichteverteilung der Schülpfen sind ausführlich in der Arbeit von Busies [22] beschrieben. Eine andere effektive Methode zur Reduzierung des Feinanteils ist das Anlegen von Vakuum, hierbei wird die Entlüftung beim Kompaktiervorgang erleichtert. Diese Möglichkeit schlägt Miller [16,25] vor und konnte damit Raten von 2 % unkompaktiertem Material erreichen. Die in der Industrie gebräuchlichste Methode ist das Abtrennen des Feinanteiles und die Wiederaufführung dessen zum Prozess [13]. Das Problem hierbei ist, dass die Zusammensetzung des abgetrennten Anteils deutlich von derjenigen der Gesamtmischung abweichen kann und dies letzten Endes zu Schwankungen in der Qualität des Endproduktes führen kann. Außerdem hat man zumindest teilweise mehrfach kompaktiertes Material und dies kann einen starken negativen Einfluss auf die Wiederverpressbarkeit haben [28]. Bultmann [28] beschrieb für mikrokristalline Cellulose eine Abnahme des Feinanteils durch mehrfache, hintereinandergeschaltete Walzenkompaktierung des Ausgangsmaterials, beobachtete aber gleichzeitig auch eine deutliche Abnahme der Bruchfestigkeit der aus den jeweiligen Granulaten hergestellten Tabletten in Abhängigkeit der Rekompaktierungszyklen. Diese Beobachtungen bestätigten die Arbeit von Habib et al. [29]. Ein anderes Konzept schlugen Inghelbrecht et al. [30] vor: sie unterzogen die zu kompaktierenden Formulierungen, die Hydroxypropylmethylcellulose verschiedener Viskositätskennzahlen als Bindemittel enthielten, einer kontrollierten Befeuchtung vor der eigentlichen Trockengranulierung und konnten damit den Feinanteil deutlich reduzieren.

Abgesehen von der Optimierung der verfahrenstechnischen Seite kann der Feinanteil auch durch eine Optimierung der Formulierung reduziert werden. Diese Möglichkeit der Reduzierung des Feinanteils hat in der Literatur noch kaum Betrachtung gefunden oder war nur Thema am Rande. Freitag et al. [31] stellten eine Studie zur Reduzierung des Feinanteiles von trockengranuliertem Magnesiumcarbonat vor, sie testeten zwei Pulvercellulosen hinsichtlich ihrer Eignung als Trockenbindemittel. Schon der Zusatz von nur 5 % der Pulvercellulosen führte zu einer Reduktion des Feinanteiles von über 20 %. Sheskey et al. [32] untersuchten verschiedene Trockenbindemittel, die auch in der Direkttablettierung eingesetzt werden, bezüglich ihrer Eignung für die Walzenkompaktierung. Als Bindemittel testeten sie mikrokristalline Cellulose, vorgelatinierte Maisstärke, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose und zwei verschiedenen Varietäten Polyvinylpyrrolidon in Konzentrationen von 6,25, 12,5 und 25,0 % und bei 3 verschiedenen Walzenkompaktierdrücken. Als Zielparameter wählten sie den mittleren Partikeldurchmesser. In

der Arbeit wurden leider keine Angaben über den Feinanteil und auch nicht über die Partikelgrößenverteilungen der erhaltenen Granulate bzw. der Ausgangsstoffe gemacht, so dass eine Beurteilung der Substanzen hinsichtlich ihrer Effektivität in der Reduktion des Feinanteiles schwer fällt. Die Autoren stellten dennoch fest, dass der mittlere Partikeldurchmesser mit steigendem Kompaktierdruck im Allgemeinen zunahm und die Beimischung von Hydroxypropylmethylcellulose zu dem größten mittleren Partikeldurchmesser führte. Ferner beschrieb Shlieout [33] in einer Studie, dass durch Mitkompaktieren von 5 bzw. 10 % Copolyvidon der Feinanteil von Calciumcarbonatgranulaten gesenkt werden konnte. In einer Studie zeigten Heng et al. [34] den positiven Einfluss der Beimengung von Polyvinylpyrrolidon zu einer gemahlene pflanzlichen Droge auf den mittleren Partikeldurchmesser der Granulate bei der Walzenkompaktierung. So nahm der mittlere Partikeldurchmesser mit steigendem Anteil an Polyvinylpyrrolidon im Bereich von 1,0-10,0 % kontinuierlich zu. Die höchsten Durchmesser konnten erzielt werden, wenn das Trockenbindemittel und die pflanzliche Droge vor der Granulation zusammen gemahlen wurden. Diese Beobachtung führten die Autoren auf eine bessere Durchmischung und Verteilung des Trockenbindemittels zurück.

Wiederverpressbarkeit

Bei der Walzenkompaktierung und der anschließenden Tablettierung kommt es zu einer zweimaligen Verdichtung und mechanischen Belastung der Ausgangssubstanzen. Infolge dieser zweimaligen Beanspruchung ergibt sich im Vergleich zur Direkttablettierung ein schlechterer Zusammenhalt und somit eine niedrigere Bruchfestigkeit der erhaltenen Tabletten. Dieses Phänomen wurde in der Literatur das erste Mal eingehend in den 80 er Jahren durch Khan et al. [35] und Malkowska et al. [36] beschrieben und wurde als „work-hardening“ bezeichnet. In ihrer Studie konnten Khan et al. zeigen, dass für Natrium Phenethicillin Tabletten, die aus Trockengranulaten hergestellt wurden, die Bruchfestigkeit stark von dem bei der ersten Verpressung ausgeübten Pressdruck abhing. Sie beobachteten eine kontinuierliche Abnahme der Bruchfestigkeit mit zunehmendem Pressdruck der ersten Verdichtung. Ferner überprüften sie, ob die Abnahme durch unterschiedliche Partikelgrößenverteilungen bedingt war und betrachteten eine einzelne Siebfraction. Auch hier konnte eine Abnahme der Tablettenbruchfestigkeit mit steigendem Pressdruck bei der ersten Verdichtung festgestellt werden. Als mögliche Gründe für das beobachtete Verhalten mutmaßten sie unterschiedliche Porositäten und Unterschiede im Zusammenhalt der Granulate: härtere Granulate ließen sich schwerer verformen und fragmentierten unter Druck weniger, d.h. sie bildeten weniger neue Flächen als weichere Granulate und bildeten somit auch weniger neue Bindungen aus. Die Autoren Malkowska et al. untersuchten definierte Siebfractionen mikrokristalliner Cellulose (Avicel PH 102, plastisch),

vorgelatinerter Stärke (Starch 1500, zeitabhängig plastisch verformbar) und von Dicalciumphosphat Dihydrat (Emcompress, sprödebrüchig) bezüglich ihres Wiederverpressungspotentials. Erstaunlicherweise waren trotz unterschiedlicher Verformungsmechanismen alle drei Substanzen empfindlich gegenüber einer ersten Verpressung. Bei allen drei Hilfsstoffen konnte eine Abnahme der Bruchfestigkeit der Tabletten gegenüber der Direkttablettierung beobachtet werden. Diese Abnahme war umso stärker ausgeprägt, je höher der Pressdruck bei der ersten Verpressung gewesen war. Die relative Dichte der Tabletten blieb unbeeinflusst von einer ersten Verpressung und es wurden Dichten ähnlich denen bei der Direktverpressung gefunden. Die Abnahme der Wiederverpressbarkeit des Ausgangsmaterials in Abhängigkeit der eingesetzten Kompaktierkraft wurde von vielen nachfolgenden Publikationen [28,37-45] für verschiedene Hilfsstoffe und Formulierungen bestätigt. So wurden als reine Hilfsstoffe mikrokristalline Cellulose [28,37,38,44,45], basisches Dicalciumphosphat [37,38], sprühgetrocknete Lactose [38], Lactose Monohydrat ([42], Starch 1500 [37], Maltodextrin [39] und Magnesiumcarbonat [40] betrachtet. Kochhar et al. [37,38] betrachteten zusätzlich binäre Mischungen aus mikrokristalliner Cellulose, basischem Dicalciumphosphat, sprühgetrockneter Lactose und Starch 1500. Sheskey et al. [43] konnten eine schlechtere Wiederverpressbarkeit für eine Formulierung aus Theophyllin, Hydroxypropylmethylcellulose, Lactose und Magnesiumstearat beobachten, Rambali et al. für eine Formulierung aus Miconazolnitrat, Amylopektin-Stärke und Carbopol. Sheskey et al. [32] untersuchten die Eignung von mikrokristalliner Cellulose, vorgelatinsierter Maisstärke, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose und zweier verschiedener Varietäten Polyvinylpyrrolidon als Trockenbindemittel anhand einer Niacinamid-Formulierung und konnten auch hier den allgemeinen Trend feststellen, dass die Tablettenbruchfestigkeit mit zunehmender Walzenkompaktierkraft abnimmt.

Die Theorie hinter der Abnahme der Wiederverpressbarkeit bei zweimaliger Verpressung ist noch nicht zufriedenstellend geklärt. So gibt es widersprüchliche Erklärungen hierfür in der Literatur. Die eine Theorie ist die des „work hardening“ der Ausgangsmaterialien, die Malkowska et al. [36] als erste aufstellten und auf die sich alle anderen Publikation bis auf Sun et al. [44] berufen. Die Ausgangsmaterialien würden durch die mechanische Bearbeitung härter als zu Beginn („work hardening“), Ursache hierfür seien durch plastische Verformung herbeigeführte vermehrte Fehlstellen in der Kristallstruktur. Bei einer zweiten Verpressung würde es dadurch schwieriger, neue Fehlstellen zu schaffen, da schon Fehlstellen auf erhöhtem Energieniveau vorhanden sind, und die Ausgangsmaterialien würden somit unempfindlicher gegenüber weiterer Verformung. Sun et al. [44] vertreten die Theorie, dass der schwächere

Tablettenzusammenhalt allein durch die Partikelvergrößerung bei der Granulation hervorgerufen wird. Die Aussagekraft der zuletzt genannten Arbeit wird aber durch verschiedene Aspekte, die die Autoren nicht berücksichtigt haben, herabgesetzt. In der Studie wurden zwei verschiedene Varietäten mikrokristalliner Cellulose (Avicel PH 105, Avicel PH 200) erst walzenkompaktiert, gemahlen und dann gesiebt. Zwei ausgewählte Siebfraktionen (44-106 μm , 250-500 μm) wurden daraufhin mit 0,5 % Magnesiumstearat versetzt, dann auf einem Tablettenpressensimulator (Presster) tablettiert und die Bruchfestigkeit der Tabletten ermittelt. Ein Kritikpunkt an diesem Vorgehen ist die Auswahl der Siebfraktionen. Bei der Siebfraktion von 44-106 μm dürfte es sich zumindest zu einem größeren Teil um unkompaktiertes Ausgangsmaterial oder sogar zerkleinerte Primärpartikel handeln, da der mittlere Partikeldurchmesser von Avicel PH 105 ca. 20 μm und der von PH 200 ca. 180 μm beträgt [46]. Der andere Kritikpunkt ist die Zugabe des Magnesiumstearats erst nach der eigentlichen Kompaktierung zu den einzelnen Granulatfraktionen. Da die größeren Granulatpartikel eine geringere volumenbezogene spezifische Oberfläche haben, sind sie empfindlicher gegenüber dem Zusatz von Magnesiumstearat. Das Magnesiumstearat belegt die Oberfläche der groben Partikel, besetzt die schon in geringer Zahl vorhandenen möglichen Bindungsstellen und erniedrigt den Zusammenhalt der Tabletten. Somit werden schon alleine deswegen die größeren Granulate eine niedrigere Bruchfestigkeit aufweisen als die feineren Granulate.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Auswahl einer geeigneten Formulierung und der richtigen Hilfsstoffe enorm wichtig ist für die zu erwartende Wiederverpressbarkeit. Wenn man sich die in der Walzenkompaktierung verwendeten Hilfsstoffe anschaut, so wird man schnell feststellen, dass es sich dabei sehr oft um Substanzen handelt, die auch in der Direkttablettierung eingesetzt werden. Dies kommt nicht von ungefähr, da man Substanzen benötigt, die ohne das Zutun von in Granulierflüssigkeit gelösten Klebstoffen den Tabletten Festigkeit verleihen können d.h. gute Trockenbindeigenschaften besitzen und auch nach zweimaliger Verpressung noch Tabletten mit ausreichender Härte und Bruchfestigkeit liefern. Der Mechanismus hinter der schlechten Wiederverpressbarkeit von Trockengranulaten dürfte irgendwo zwischen den beiden oben vorgestellten Theorien liegen. Das Bindungsverhalten von Granulaten, die per Feuchtgranulierung gewonnen wurden, wird recht ausführlich durch Wikberg und Alderborn in einer Serie Artikel beschrieben [47-53]. Dort wurden allgemeingültige Regeln gefunden, die sich auch auf die trockene Granulierung übertragen lassen. Nach Alderborn et al. [54] hängt der Zusammenhang von Tabletten, die aus Granulaten hergestellt wurden, überwiegend von drei Faktoren ab:

1. der Größe der Granulate,
2. der Porosität und der Bruchfestigkeit der Granulate und
3. der intragranulären Bindemittelverteilung.

Diese drei Faktoren bestimmen wiederum, inwieweit sich die Granulat Körner verformen lassen und wann und in welchem Ausmaß sie fragmentieren. Ideal für den Zusammenhalt einer Tablette ist eine hohe plastische Verformbarkeit, eine geringe elastische Rückdehnung und/oder eine hohe Fragmentierungsrate. Denn dadurch wird der Abstand zwischen den Granulat Körnern herabgesetzt und es entstehen neue intergranuläre Kontaktflächen, die neue Bindungen ermöglichen. Ebenso spielt die intragranuläre Bindemittelverteilung eine sehr große Rolle [53], umso homogener sie ist, umso größer ist der Zusammenhalt des resultierenden Kompaktates. Übertragen auf die Walzenkompaktierung bedeutet dies, dass die Kompaktierkraft möglichst gering sein sollte, um möglichst weiche, hochporöse und fragmentierbare Granulate herzustellen, die sich durch gute Wiederverpressbarkeit auszeichnen. Ferner sollten die Granulatpartikel nicht zu groß sein, sonst ergibt sich ein schlechtes Oberflächen/Volumen Verhältnis und somit ein schlechter Zusammenhalt zwischen den Granulatpartikeln bei der Tablettierung. Falls ein Bindemittel für die Walzenkompaktierung benötigt wird, sollte es nach oben stehender Theorie schon vor dem eigentlichen Kompaktieren zugegeben werden und nicht erst vor dem Tablettierschritt. Diese Hypothese wird von Seager et al. in einer Serie von Artikeln [55-58] bestätigt. Sie verglichen Walzenkompaktierung, Feuchtgranulierung und Wirbelschichtgranulierung anhand einer Modellrezeptur aus Paracetamol und Gelatine miteinander und fanden eine stark unterschiedliche Verteilung des Bindemittels bei den verschiedenen Methoden. Bei der Walzenkompaktierung war die Gelatine sehr schlecht verteilt und war nur auf bestimmte Punkte beschränkt, bei der Feuchtgranulierung bildete sich ein kohärentes Netz in den Granulat Körnern aus und bei der Wirbelschichtgranulierung konnte man eine hohe Konzentration des Bindemittels an der Granulatoberfläche beobachten. Die Festigkeit der Tabletten bei gleicher Porosität war bei der Wirbelschichtgranulierung am höchsten, für die Walzenkompaktierung am niedrigsten. Dieser schlechte mechanische Zusammenhalt der trocken granulierten Granulate lässt sich auf die ungenügende Verteilung des Bindemittels zurückführen. Deswegen fordert Miller [16], dass Bindemittel vor der Kompaktierung zugesetzt werden müssen und am besten ein extra Mischungsschritt oder eine Mahlung vorgeschaltet sein sollte, um eine möglichst homogene Verteilung des Trockenbindemittels zu garantieren.

2.1.4 Schülpenanalytik

In der Walzenkompaktierung haben die Eigenschaften der Primärprodukte, der Schülpen, entscheidenden Einfluss auf die Qualität der weiteren Produkte, Granulate und Tabletten [59]. Bis zum Moment ist es im Allgemeinen üblich, den Prozess der Walzenkompaktierung durch die Analytik der sekundären Produkte der Walzenkompaktierung, wie Granulate und Tabletten, und nicht durch die Analytik der Primärprodukte, der Schülpen, zu untersuchen und auch zu steuern [41,43,60-65]. So wurde schon recht früh in den 70 er Jahren durch Selkirk et al. [66] der Einfluss der Trockengranulierung auf die Porenstruktur und Porengrößenverteilung von Lactosetabletten mit Hilfe von Permeabilitätsmessungen mit Luft, Penetrationsuntersuchungen mit Cyclohexan und der Quecksilberporosimetrie untersucht. Auch Riepma et al. [67] verwendeten Quecksilberporosimetrie und Permeabilitätsmessungen mit Luft, um Lactosetabletten, die aus Trockengranulaten hergestellt wurden, zu analysieren. Beide Untersuchungen kamen zu dem Ergebnis, dass die Porenstruktur hauptsächlich vom angewendeten Kompaktierdruck bei der trockenen Granulation abhängt. Eine andere Studie untersuchte Tabletten, die jeweils aus Trockengranulaten aus vier verschiedenen Magnesiumcarbonaten hergestellt worden waren, indem sie auf BET (Brunauer, Emmett, Teller) Oberflächenmessungen, Messungen der Bruchfestigkeit und Quecksilberporosimetrie zurückgriff [68]. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass das Ausgangsmaterial mit der höchsten spezifischen Oberfläche später den höchsten Verdichtungsgrad, die kleinsten Poren und die höchste Tablettenbruchfestigkeit besitzt.

Die Eigenschaften der Schülpen waren seltener das Ziel von Studien, nur wenige Arbeiten beschäftigten sich damit. In fast allen Fällen wurden Schülpen mit einer glatten Oberfläche untersucht. Diese Tatsache liegt darin begründet, dass Schülpen ohne Oberflächenstruktur viel einfacher analysiert werden können als randrierte (siehe Kapitel 4.6.3). Gegenstand der Betrachtung waren die Härte (Mikrohärte, Bohrhärte), die Oberflächenbeschaffenheit (Rasterelektronenmikroskop), die Bruchfestigkeit („three point-beam bending“) und die relative Dichte (Pulverpyknometrie, geometrische Methoden, NIR-Spektroskopie) der Schülpen.

So betrachteten Freitag et al. [68] die Mikrohärte von glatten Schülpen, die bei vier verschiedenen spezifischen Walzenkompaktierkräften hergestellt wurden. Es konnte gezeigt werden, dass die Kompaktierkraft einen starken Einfluss auf die Mikrohärte hat, denn sie nahm mit zunehmender Kompaktierkraft für alle vier Ausgangsqualitäten von Magnesiumcarbonat zu. Funakoshi et al. [20] und Busies [22,69] betrachteten die Härteverteilung von Schülpen, indem sie die benötigte Bohrkraft, die aufgewendet werden musste, um ein Loch definierter Größe zu

erhalten, maßen. Beide Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die Härteverteilung über die Breite inhomogen ist und von der Art der verwendeten Abdichtung und den verwendeten Maschinenparametern abhängt. Aufbauend auf ihren Ergebnissen modifizierten sie die Abdichtungssysteme der jeweiligen Walzenkompaktoren bzw. die Pulverzufuhrsysteme und erreichten damit homogenere Härteprofile. Zur qualitativen Beurteilung von Schülpen mit glatter Oberfläche zogen Sheskey et al. [65] rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen heran und konnten Unterschiede in der Oberflächenstruktur in Abhängigkeit von den eingesetzten Walzenkompaktoren und den verwendeten Maschineneinstellungen feststellen. Ferner war die Bruchfestigkeit der Schülpen Gegenstand verschiedener Arbeiten [59,70-74]. Die Bruchfestigkeit, auch „tensile strength“ genannt, wurde hier mittels eines „three point-beam bending“ Verfahren bestimmt. Für eine Placeboformulierung aus mikrokristalliner Cellulose, Lactose, quervernetzter Natriumcarboxymethylcellulose und Magnesiumstearat wurde ein linearer Zusammenhang zwischen der „tensile strength“ der Schülpen und der Bruchkraft der Tabletten gefunden. Mit zunehmender Bruchfestigkeit der Schülpen sank die Bruchkraft der Tabletten ab [74]. Auch die relative Dichte der Schülpen wurde in verschiedenen Arbeiten experimentell bestimmt, so bestimmten Hancock und Zinchuk [14,59] diese mit einem Pulverpyknometer, gleichzeitig wandten sie aber auch eine geometrische Methode an. Bei dieser geometrischen Methode schnitten sie mit einer Rasierklinge einen rechteckigen Formling definierter Größe aus den Schülpen heraus, anschließend maßen sie seine Höhe mit einer Bügelmikrometerschraube und berechneten die relative Dichte aus den geometrischen Abmessungen und der wahren Pulverdichte. Eine andere Möglichkeit die relative Dichte der Schülpen zu bestimmen stellte Busies in seiner Diplomarbeit vor [69]. Er beschrieb eine Auftriebsmethode basierend auf dem Archimedes Prinzip und untersuchte damit sowohl glatte, als auch randrierte Schülpen. In der gleichen Arbeit stellte er auch eine geometrische Methode mit einer Bügelmikrometerschraube vor, um randrierte Schülpen bezüglich ihrer relativen Dichte zu untersuchen, verwarf diese aber wieder, da die erhaltenen Dichtewerte systematisch zu hoch waren. Wöll verwendete in seiner Dissertation [75,76] die oben beschriebene Auftriebsmethode und verglich sie mit einer geometrischen Methode, welche die relative Dichte von glatten Schülpen über das Vermessen eines definierten Probenkörpers bestimmte, der vorher mit einem Stanzeisen gewonnen wurde. Außerdem stellte er, aufbauend auf die mit der geometrischen Methode gewonnen Datensätze, ein NIR Spektroskopie Modell auf, das es ermöglichte, auf die relative Dichte der Schülpen zurückzuschließen. In einer Serie anderer Studien [70-73] gelang es Gupta NIR-spektroskopische Modelle zur Vorhersage der relativen Dichte und der Schülpenbruchfestigkeit von glatten Schülpen aufzustellen. Als Referenzmethode für die Modelle benutzte er einerseits eine geometrische Methode zur

Bestimmung der Schülpendichte, bei der die Schülpen mit einem Skalpell vorsichtig in Stücke definierter Größe zerlegt wurden, und andererseits eine „three point-beam bending“ Methode zur Bestimmung der Bruchfestigkeit.

Wie auch immer, keine der Arbeiten hat randrierte Schülpen systematisch untersucht, da dies aufgrund des vorhandenen Oberflächenmusters sehr viel schwerer möglich ist. Es existierte somit immer noch ein Mangel an geeigneten Methoden, um die Eigenschaften von randrierten Schülpen zu bestimmen.

Da die Eigenschaften der Schülpen alle weiteren nachgeschalteten Prozesse beeinflussen und die relative Dichte eine Kerngröße in diesem Zusammenhang darstellt und die Verwendung randrierter Walzen prozesstechnisch oftmals Vorteile hinsichtlich des Pulvereinzugs mit sich bringt, war es eines der ersten Ziele dieser Arbeit, ein Verfahren zur Bestimmung der relativen Dichte von randrierten Schülpen zu entwickeln. Aufbauend auf den Arbeiten von Busies [69] und Wöll [75] wurde dafür eine geometrische Methode entwickelt. Im nächsten Schritt wurde dieses Verfahren mit zwei etablierten Methoden, nämlich der Quecksilberporosimetrie und der Pulverpyknometrie, verglichen. Im Vergleich mit den anderen Verfahren schnitt die selbst entwickelte geometrische Methode sehr gut bezüglich Standardabweichung, Fehleranfälligkeit, Zeit für die Durchführung und Kosten ab. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde entschieden, diese geometrische Methode zur weiteren Bestimmung der relativen Dichte der randrierten Schülpen heranzuziehen.

Als wichtige Kenngrößen von randrierten Schülpen wurden in dieser Arbeit die relative Dichte und die Schülpenbruchfestigkeit analysiert und zur systematischen Rezeptentwicklung herangezogen. Dies geschah im Fall der relativen Dichte mit einer modifizierten geometrischen Methode und im Fall der Schülpenbruchfestigkeit mit einem schon in der Literatur [59,70-74] beschriebenen „three point-beam bending“ Verfahren.

2.2 Tablettieren

Der Vorgang des Tablettierens stellt den letzten Schritt auf dem Weg vom Pulver zur Tablette dar. Demzufolge hat er entscheidenden Anteil an den Eigenschaften des Endproduktes.

2.2.1 Auswahl der Hilfsstoffe und ihre Bedeutung

Die Eigenschaften einer Tablette werden von den physikochemischen Eigenschaften sowohl des Wirkstoffes als auch der verwendeten Hilfsstoffe bestimmt. Daneben spielen auch die Tablettierparameter (insbes. Pressdruck) eine Rolle. Die Auswahl der geeigneten Hilfsstoffe hängt somit von den gewünschten Produkteigenschaften (Bruchfestigkeit, Freisetzung, Form

etc.), der eingesetzten Menge an Arzneistoff und dessen Eigenschaften ab. Im Allgemeinen lassen sich die Hilfsstoffe in verschiedene Gruppen, wie z.B. Füllmittel, Bindemittel, Sprengmittel, Gleitmittel, Adsorptionsmittel, Feuchthaltmittel, Resorptionsbeschleuniger, Lösungsverzögerer etc. unterteilen. Auf die wichtigsten Gruppen wird, sofern sie auch Gegenstand der Betrachtung in der vorliegenden Arbeit waren, in den folgenden Abschnitten näher eingegangen.

Als erstes sei die Gruppe der Füllmittel erwähnt, die dazu dienen, die Tablette auf die geforderte Gesamtmasse zu bringen. Hier werden meist indifferente Substanzen verwendet, die im Idealfall auch zur mechanischen Festigkeit der Tablette beitragen. In diesem Zusammenhang gebräuchlich sind verschiedene Stärken, Monosaccharide, Disaccharide, Pulvercellulosen, mikrokristalline Cellulose und viele andere mehr. Zu bemerken ist, dass bestimmte Substanzen mehreren Gruppen zugeordnet werden können, so besitzen z.B. die Stärken auch Binde- und Sprengwirkung.

Die zweite große Gruppe ist die der Bindemittel, wobei hier grundsätzlich zwischen Trockenbindemitteln und Bindemitteln für die Feuchtgranulierung unterschieden wird. Bindemittel sollen die Bruchfestigkeit und die Tablettenhärte erhöhen. Die verantwortlichen Haupteffekte sind nach Ritschel et al. [77], die plastische Verformung beim Verpressen, die dabei entstehende Vergrößerung der interpartikulären Bindungsflächen, ein Abfangen der elastischen Rückdehnung der Tablette und ein Abpuffern eventuell entstehender Scherkräfte nach der Tablettierung. Im Zusammenhang mit der Walzenkompaktierung erfolgt die Zugabe von Trockenbindemitteln oft auch, um den bei der trockenen Granulierung entstehenden Feinanteil zu reduzieren, wie bereits oben erläutert wurde. Um ihre Wirkung am besten entfalten zu können, werden die Bindemittel bei der trockenen Granulierung gleich der zu granulierenden Pulvermischung hinzugesetzt, Miller [16] fordert sogar einen vorgeschalteten Mischungs- bzw. Mahlschritt. Als Trockenbindemittel werden u.a. Cellulosen (Pulvercellulosen, mikrokristalline Cellulosen), Cellulosederivate (Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose, Ethylcellulose), Lactosen, modifizierte Stärken (Starch 1500), Zuckeralkohole (Mannit, Sorbit), Polyvinylpyrrolidone (Kollidon 30, Kollidon 90), Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate (Kollidon VA 64) und Polyethylenglykole (PEG 4000, PEG 6000) eingesetzt.

Die dritte Gruppe ist die der Sprengmittel oder Zerfallsbeschleuniger. Sprengmittel sollen den Zerfall einer Tablette erleichtern, ohne einen negativen Einfluss auf die Fließfähigkeit der Mischung und deren Kompaktibilität zu haben. Wenn sie in größeren Mengen zugesetzt werden, sollten sie zusätzlich gut verpressbar sein, d.h. eine hohe Trockenbindefähigkeit besitzen. Der

Zerfall einer aus einem Granulat hergestellten Tablette verläuft nach Ritschel et al. [77] in zwei Stufen. Erst zerfällt die Tablette in die einzelnen Granulatkörner und dann in ihre Primärpartikel, dieser Vorgang verläuft also in umgekehrter Reihenfolge wie der Vorgang der Aggregation. Dies bedeutet wiederum, dass Sprengmittel so eingearbeitet werden müssen, dass sie in beiden Phasen wirken können. Meist setzt man deswegen den einen Teil des Sprengmittels vor der Granulation zu und den anderen erst vor dem Tablettierschritt. Die Wirkung der Sprengmittel beruht auf verschiedenen Mechanismen, als die wichtigsten werden Kapillarität, Dochtwirkung, Quellung, Deformation und eine Erniedrigung der Kapillarkräfte angesehen [77]. Ferner ist für die korrekte Wirkung eines Zerfallsbeschleunigers die Ausbildung eines kohärenten hydrophilen Netzwerkes essentiell. Häufig eingesetzte Sprengmittel sind u.a. Stärken, Stärke-Derivate (quervernetzte Natriumcarboxymethylstärke), Cellulosen, Cellulosederivate (quervernetzte Natriumcarboxymethylcellulose, quervernetzte Carboxymethylcellulose) und quervernetzte Polyvinylpyrrolidone (Kollidon CL).

Eine andere wichtige Gruppe ist die heterogene Gruppe der Gleitmittel. Man unterteilt sie üblicherweise noch einmal in drei Untergruppen [77]: Erstens Fließregulierungsmittel, die das Fließen des Pulvers in die Matrize erleichtern sollen, zweitens Schmiermittel, welche die Reibung Tablette – Maschine herabsetzen, und drittens Formentrennmittel, die das Ankleben an Matrize und Stempel verhindern. Die Zuordnung der verschiedenen eingesetzten Substanzen zu den einzelnen Klassen ist recht schwierig, da sie meist eine mehr oder weniger ausgeprägte Wirkung in allen drei Klassen haben, wie z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Calciumstearat. Aufgrund dieser Schwierigkeiten ist auch die Bezeichnung FST (Fließen-Schmier-Trennen) Komplex für die Gleitmittel üblich. Für weiterführende Literatur zu Wirkmechanismen, Einteilung und geeigneter Substanzen sei auf Ritschel et al. [77] verwiesen.

In dieser Arbeit wurden zuerst verschiedene Hilfsstoffe aus den Gruppen Füllstoff und Trockenbindemittel alleine und in Mischung bezüglich ihrer Eignung bei der Walzenkompaktierung untersucht. Aufgrund dieser gewonnenen Daten, wurden diejenigen Hilfsstoffe selektiert, die für die anschließenden Versuche mit einem Modellarzneistoff besonders vielversprechend erschienen.

Die Auswahl der Substanzen erfolgte in Anlehnung an die Direkttablettierung, da erwartet wurde, dass Substanzen, die sich in der Direktverpressung bewährt haben, beim Prozess des Walzenkompaktierens ähnlich gut verhalten sollten. Es wurden drei verschiedene Füllstoffe betrachtet, nämlich mikrokristalline Cellulose, Lactose und Mannitol, ferner wurden zwei

verschiedene Trockenbindemittel untersucht, nämlich ein Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisat und ein Polyethylenglykol.

Das eingesetzte Gleitmittel bzw. Schmiermittel war in allen Fällen Magnesiumstearat, das Sprengmittel für die mehrdimensionalen Versuche quervernetztes Polyvinylpyrrolidon.

2.2.2 Direktverpressung und Verpressung von Trockengranulaten

Tabletten, die aus direktverpressten Pulvern hergestellt werden, und Tabletten, die aus Granulaten hergestellt werden, weisen zwar viele Gemeinsamkeiten auf, aber auch viele Unterschiede. So unterscheiden sie sich in ihrem Aufbau, ihrer inneren Struktur und ihrem Zusammenhalt. Auf diese Unterschiede soll in diesem Abschnitt näher eingegangen werden.

Direktverpresste Tabletten zeigen aufgrund ihrer Herstellung aus Pulvern eine unimodale Porengrößenverteilung, die Verteilung ist außerdem sehr einheitlich und weist einen kleinen mittleren Porendurchmesser aus [78]. Dies kann einfach über den Mechanismus beim Tablettieren erklärt werden. Der Mechanismus des Verdichtens ist ähnlich dem schon oben beschriebenen bei der Walzenkompaktierung und wird hier nur noch kurz beleuchtet. In der ersten Phase kommt es zu einer Volumenreduktion durch Neuorientierung der Pulverpartikel. Im nächsten Schritt können die Partikel, aufgrund von Verhaken und erhöhter Reibung, nicht mehr aneinander vorbeigleiten ohne deformiert zu werden. Zuerst tritt eine elastische, reversible Deformierung der Primärpartikel ein, bei weiterer Krafterhöhung werden die Partikel, ganz oder teilweise, irreversibel plastisch verformt. Je nach Deformationsmechanismus des Materials kommt es dann in unterschiedlichem Ausmaß zu einem Bruch der Primärpartikel in kleinere Teilchen: bei plastisch verformbaren Substanzen weniger, bei sprödebrüchigen mehr. Diese Teilchen können sich dann wieder neu orientieren, kleinere Hohlräume auffüllen, selbst elastisch und plastisch verformt werden und wieder brechen. Diese Zyklen können sich im Laufe der Tablettierung, wenn der aufgebrauchte Druck immer größer wird, einige Male wiederholen und führen zu einer immer größeren Volumenreduktion des ursprünglichen Pulverbettes [79]. Als Folge der Verdichtung und des Brechens der Teile kommen sich die Partikel einerseits immer näher und bilden andererseits immer neue Oberflächen aus. Dies erhöht beides die Wahrscheinlichkeit von interpartikulären Wechselwirkungen und es kommt infolgedessen zu immer mehr und stabileren Bindungen zwischen den Partikeln. Bei der Direktverpressung sind die Primärpartikel schon recht klein und weisen selbst eine enge Partikelgrößenverteilung auf. Wenn die ursprünglichen Teilchen dann noch unter Druck in kleinere Teilchen gebrochen werden, sind sie in der Lage, selbst kleinste Hohlräume auszufüllen und es entsteht ein sehr dichtes kompaktes System fast ohne Hohlräume und Poren. Die

Teilchen stehen in engem Kontakt miteinander und können sehr viele und starke Wechselwirkungen ausbilden. Dies erklärt die hohe mechanische Festigkeit von direktverpressten Tabletten.

Tabletten aus Granulaten weisen meist einen größeren mittleren Porendurchmesser auf, ferner eine weitere und oftmals bimodale Porengrößenverteilung, einen inhomogeneren Tablettenaufbau [78,80,81] und einen schlechteren Zusammenhalt. Bei den Poren lassen sich große intergranuläre Poren und kleine intragranuläre Poren unterscheiden. Dies lässt sich auf den leicht anderen Ablauf bei der Verdichtung von Granulaten zurückführen. Wenn Granulate zu Tabletten verpresst werden, kommt es im ersten Schritt, wie oben beschrieben bei den Pulvern, auch wieder zu einer Um- und Neuorientierung. Die Volumenreduktion aufgrund dieser Neuordnung der Granulatpartikel ist aber längst nicht so ausgeprägt wie bei der Direktverpressung. Dies liegt daran, dass Granulate normalerweise recht grobe Partikel sind, die sich spontan schon eine Packung der geringsten Dichte aussuchen, und eine Umorientierung der Granulatpartikel somit nur einen geringen Beitrag an der Gesamtvolumenreduktion liefert [54]. Bei einer Erhöhung des Tablettierdruckes kommt es dann zu einer Serie von Vorgängen, die alle samt zur Verdichtung der Tablette beitragen. Nach Alderborn et al. [54] kommt es in der Regel zuerst zu einer plastischen Verformung und einem Auseinanderbrechen der Granulatpartikel, wobei man bei einem niedrigen Druck noch deutlich individuelle, unzerstörte Granulatpartikel in der Tablette beobachten kann [78,80,81]. Die Granulatpartikel füllen die Zwischenräume weiter auf und es ergibt sich dichtere Packung. Wie auch immer, mit steigendem Druck kommt es sowohl zu einer intensiven Fragmentierung der Granulate, als auch zu einer plastischen Verformung und Brechen der individuellen Pulverpartikel. Diese Vorgänge müssen nicht zwangsweise hintereinander ablaufen, sondern können auch alle parallel auftreten [54]. Das Ausmaß der Fragmentierung und Verformung hängt von dem angewendeten Tablettierdruck, der Härte bzw. Porosität der zu verpressenden Granulate und dem verwendeten Verfahren bei der Herstellung der Granulate ab [78,80,81]. So zeigte sich z. B., dass feuchtgranulierte Granulate robuster als trockengranulierte waren und selbst bei sehr hohen Pressdrücken zumindest teilweise intakt blieben [66]. Wie oben im Abschnitt „Wiederverpressbarkeit“ ausführlich aufgezeigt wurde, spielt der Kompaktierdruck bei der trockenen Granulation eine entscheidende Rolle für die Wiederverpressbarkeit der Granulate. Umso verdichteter und umso härter die Granulate sind, umso schlechter ist der Zusammenhalt der Tabletten. Die Granulate fragmentieren nur zu einem geringen Anteil, sie bilden nur wenige neue Bindungsflächen aus und besitzen somit wenige Bindungspunkte zu anderen Granulatpartikeln. Ein anderer Aspekt, der verantwortlich gemacht wird für die schlechte Wiederverpressbarkeit von trockenen

Granulaten, ist der des „work hardening“ [36]. Für weitere Ausführungen hierzu sei verwiesen auf den Abschnitt „Wiederverpressbarkeit“.

In der Kürze zusammengefasst: direktverpresste Tabletten besitzen eine enge Porengrößenverteilung, einen kleinen mittleren Porendurchmesser, einen hohen Zusammenhalt und sind homogener aufgebaut, während Tabletten aus Trockengranulaten eine weite Porengrößenverteilung, einen großen mittleren Porendurchmesser, einen schlechten Zusammenhalt besitzen und inhomogen aufgebaut sind. Dies alles schlägt sich in der Bruchfestigkeit der Tabletten, aber auch dem Zerfall der Tabletten nieder. So weisen direktverpresste Tabletten zwar eine höhere Bruchfestigkeit auf, zerfallen dafür aber auch langsamer, da das Wasser nur sehr langsam in das enge Porensystem eindringen kann. Für Tabletten aus trockenen Granulaten gilt genau das Umgekehrte. Wobei hier zu beachten ist, dass die Tablette sehr schnell in die Granulatpartikel zerfällt, da das Wasser ohne Mühe in die großen intergranulären Poren eindringen kann und der Zusammenhang zwischen den Granulatkörnern sehr schlecht ist, aber je nach gewählter Walzenkompaktierkraft sehr lange braucht, um wieder in die individuellen Pulverbestandteile zu zerfallen. Hier spielt die oben erwähnte Verteilung von Sprengmitteln (in den Granula bzw. außerhalb der Granula) eine maßgebende Rolle.

2.2.3 Zusammenhänge zwischen Pressdruck und relativer Dichte

In der Literatur lassen sich eine Vielzahl von empirischen Gleichungen finden, die versuchen, die relative Dichte in Abhängigkeit des eingesetzten Pressdruckes zu beschreiben. Einen guten Überblick hierüber geben Ritschel et al. [82], Paronen et al. [83] und Schmitt [84]. Im Folgenden wird nur näher auf die sehr häufig angewandte Heckel Gleichung näher eingegangen.

Heckel Gleichung

$$\ln \frac{1}{1 - \rho_{rel}} = kP + A$$

ρ_{rel} = relative Dichte

k = Heckelkonstante

P = Pressdruck [MPa]

A = Heckelkonstante

In dieser Arbeit wurde die Heckel-Gleichung zur Beschreibung der relativen Schülpendichte in Abhängigkeit der Kompaktierkraft herangezogen.

2.2.4 Zusammenhänge zwischen relativer Dichte und Bruchfestigkeit

Auch für die Beziehung zwischen relativer Tablettendichte und Tablettenbruchfestigkeit sind in der Literatur verschiedene empirische Zusammenhänge beschrieben. Es sei in diesem Abschnitt nur die in der Pharmazie häufig angewandte Beziehung nach Ryshkewitch-Duckworth [71,73,85-88] wiedergegeben und erläutert.

Ryshkewitch-Duckworth Gleichung

$$TS = TS_0 e^{-k(1-\rho_{rel})}$$

TS = tensile strength [N/mm²]

k = Konstante

ρ_{rel} = relative Dichte

Ryshkewitch und Duckworth [85,86] stellten einen exponentiellen Zusammenhang zwischen der tensile strength (TS) und der Porosität ($1-\rho_{rel}$) der Probenkörper fest. Diese Gleichung kann leicht linearisiert werden, indem man den Logarithmus der tensile strength gegen die Porosität oder die relative Dichte aufträgt, man erhält dann:

$$\log TS = \log TS_0 - k(1 - \rho_{rel}) \text{ bzw. ausmultipliziert}$$

$$\log TS = \log TS_0 - k + k\rho_{rel}$$

2.3 Eigenschaften binärer und mehrdimensionaler Systeme

Aufgrund der großen Komplexität der Betrachtung und Analyse binärer oder sogar mehrdimensionaler Mischungen wurden bei der in der Literatur beschriebenen Grundlagenforschung meist möglichst einfache Systeme, d.h. reine Hilfsstoffe oder reine Arzneistoffe betrachtet. Da aber Tabletten immer ein Mehrkomponentengemisch darstellen, ist es von praktischem Interesse, die Eigenschaften der jeweiligen Mischung aus den Eigenschaften der einzelnen Substanzen vorhersagen zu können. Dies wäre vor allem hinsichtlich einer systematischen Rezepturoptimierung wünschenswert. Es gibt einige Veröffentlichungen und einige theoretische Modelle hierzu. Eine aktuelle Literaturübersicht über die betrachteten

Substanzen und Mischungen und die erhaltenen Resultate geben Fell [89] und Wu et al. [90,91] in ihren Arbeiten. Die Veröffentlichungen betrachten allesamt direktverpressbare Mischungen, da durch den Prozess der Granulation noch mehr Einflussfaktoren eingeführt würden. Bei den Veröffentlichungen lag der Fokus auf der Vorhersage und Analyse der relativen Dichte und Bruchfestigkeit der Tabletten in Abhängigkeit von den Anteilen der einzelnen Substanzen.

Wie oben angeführt, herrschen in Tabletten zwischen den einzelnen Partikeln verschiedene Wechselwirkungen und Arten von Bindungen, die einerseits vom Prozess und andererseits von den Eigenschaften der Substanz selbst bestimmt werden. Wenn man nun eine zweite Substanz B zu einer Substanz A mischt, kommt es zu drei großen Bindungs- und Wechselwirkungsgruppen, erstens zwischen Substanz A selbst, A-A, zweitens zwischen Substanz A und B, A-B, und drittens zwischen Substanz B selbst, B-B. Die relative Größe dieser Bindungen bestimmt die Eigenschaften der Tablette, wie Dichte und Bruchfestigkeit [89]. Der einfachste Fall ist gegeben, wenn sich die Substanzen A und B nicht beeinflussen und sich ein lineares Verhalten der Eigenschaften in Abhängigkeit von den Anteilen an A und B ergibt. Eine lineare Abhängigkeit der Bruchfestigkeit von den Anteilen der jeweiligen Substanzen konnte z.B. von Leuenberger [92] für Mischungen aus wasserfreier Lactose und Saccharose und von Jetzer [93] für Mischungen aus Acetylsalicylsäure und Metamizol und aus Acetylsalicylsäure und Coffein beobachtet werden. Aber auch ein überadditiver Effekt ist für die Bruchfestigkeit beschrieben, so z.B. für Mischungen aus Dicalciumphosphat und Phenacetin [94] und für Mischungen aus lyophilisierter Lactose und lyophilisiertem Mannit [84]. Einen negativen Einfluss auf die Bruchfestigkeit zeigten Leuenberger für Natriumstearat und Coffein [95] und für Lactose Monohydrat und Saccharose [92] und Jetzer für Acetylsalicylsäure und Emcompress [93].

Verschiedene Autoren versuchten die gefundenen Zusammenhänge theoretisch zu beschreiben [84,92,95,96], es konnte aber trotz allem keine allgemeingültige Gleichung gefunden werden, die in der Lage war, alle beobachteten Effekte zu beschreiben. Manche, der in der Literatur beschriebenen Daten, widersprechen sich sogar, und das Verhalten der Mischungen kann nicht generell aus den Eigenschaften der Einzelsubstanzen wie Spröbruch, plastischer und elastischer Verformbarkeit erklärt werden. Die Komplexität der Systeme und der Einfluss der Maschinenparameter galten als zu groß, als dass einfache theoretische Ansätze zum Ziel hätten führen können [89].

Neuere Untersuchungen konnten aber dementsgegen zeigen, dass es sehr wohl möglich ist binäre, ternäre und sogar quaternäre Systeme aus den Eigenschaften der Einzelsubstanzen vorherzusagen, zumindest was die relative Dichte und die tensile strength der Tabletten angeht.

Wu et al. [90,91] fanden in ihren Arbeiten, dass die tensile strength der Tabletten primär von der relativen Dichte abhing und unabhängig von den Dimensionen der Tablette und der Kompressionsgeschwindigkeit war. Sie fanden heraus, dass der Logarithmus der tensile strength linear von der relativen Dichte abhing. Dieser Zusammenhang war aber auch schon früher in den Arbeiten von Wiegel [96] und Bultmann [97] beschrieben worden. Aufbauend auf der oben beschriebenen Rhyshkewitch-Duckworth Gleichung entwickelten Wu et al. [90,91], basierend auf den Eigenschaften der einzelnen Komponenten, für Tabletten aus binären, ternären und mehrdimensionalen Mischungen ein lineares Modell zur Vorhersage der tensile strength in Abhängigkeit der relativen Dichte. Sie konnten für eine Reihe von Einzelsubstanzen und auch binären, ternären und quaternären Mischungen eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den mit Hilfe des Modells vorhergesagten tensile strength Werten und tatsächlich gemessenen Werten feststellen. Die betrachteten Hilfsstoffe waren mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, vorgelatinierte Stärke und Lactose Monohydrat.

Der entscheidende Ansatzpunkt in den Arbeiten von Wu et al. [90,91] ist die Berücksichtigung der relativen Dichte bei der Darstellung der tensile strength. Alle anderen oben beschriebenen Arbeiten wählten eine Darstellungsweise, bei der sie die tensile strength direkt gegen die Massenanteile der Substanzen auftrugen. Bei dieser Art der Darstellung ergab sich, wie oben erwähnt, sehr häufig eine positive oder negative Abweichung von der Linearität. Dieses Phänomen lässt sich aufbauend auf den Ergebnissen von Wu et al. leicht durch den gleichzeitigen, nicht berücksichtigten Einfluss des Mischungsverhältnisses auf das Verdichtungsverhalten erklären. Die bei gleichem Pressdruck resultierende relative Dichte weist nämlich je nach Mischungsverhältnis auch eine positive oder negative Abweichung von der Linearität auf.

Trotzdem wird zur Beschreibung von Zusammenhängen bei so komplexen Systemen wie binären und mehrdimensionalen Mischungen in der Regel auf konventionelle statistische Methoden, wie multivariate Datenanalyse, Hauptkomponentenanalyse und „response surface“ Modelle oder aber auch auf spezielle Computerprogramme, wie Expertensysteme und Neuronale Netze zurückgegriffen. Die hierbei gefundenen Zusammenhänge haben in der Regel keine Allgemeingültigkeit, sondern stehen in enger Verbindung mit den eingesetzten Substanzen, den verwendeten Maschinen und Maschinenparametern. Es lassen sich aber nach Faktorenreduktion bestimmte allgemeingültige Muster und Faustregeln ableiten.

2.4 Expertensysteme

Expertensysteme simulieren menschliche Erfahrung und ziehen basierend auf festgelegten Regeln Schlussfolgerungen. Sie stellen somit ein hilfreiches Werkzeug in der komplexen Welt der pharmazeutischen Produktentwicklung dar.

2.4.1 Einführung

Die Formulierungsentwicklung von pharmazeutischen Produkten ist ein sehr aufwendiger und langwieriger Prozess und macht einen großen Anteil an den Gesamtkosten der Produktentwicklung aus. Die gängige Praxis in der pharmazeutischen Industrie basiert oftmals noch auf einem „try and error“ Verfahren. Die Pharmaindustrie bedient sich hier des Erfahrungsschatzes einiger hoch spezialisierter Entwickler, die oft auf jahrelange Erfahrung zurückgreifen können. Diese menschlichen Experten können a priori schon eine fast optimale Formulierung auswählen, die dann über weitere Experimente verbessert wird. Dieses Verfahren bringt aber auch sehr viele Nachteile mit sich, wie den Verlust von kostbarem Wissen, wenn ein Entwickler die Firma verlässt, oder eine lange und aufwendige Einarbeitungszeit von jungen Kollegen. In diesem Zusammenhang bieten sich Expertensysteme als Hilfsmittel von unschätzbarem Wert an. Das erworbene Wissen der menschlichen Experten kann gesichert, gesammelt, strukturiert und transformiert werden. Dies bringt sehr viele Vorteile mit sich, die in einem Übersichtsartikel von Rowe [98] beschrieben sind. Es seien hier erwähnt, die schnelle, unkomplizierte Verfügbarkeit von Informationen, die Wissenswahrung und –vermehrung auch bei Personalwechsel, eine einheitliche, konsistente und reproduzierbare Vorgehensweise bei der Formulierung und schließlich die verbesserte Kommunikation zwischen den Experten, dem Management etc.. Ferner können junge, als auch erfahrene Formulierer besser in ein für sie neues Gebiet eingearbeitet und trainiert werden. Im Endeffekt führt die Etablierung eines solchen Systems zu einer kürzeren Entwicklungsdauer, einem effektiveren Einsatz von Mensch und Material und es werden wieder Formuliererkapazitäten frei für neue innovative Ansätze.

Kurz gesagt: die Etablierung von Expertensystemen in der Formulierung von pharmazeutischen Produkten spart Kosten und ermöglicht eine effektivere, schnellere und zielgerichtete galenische Entwicklung.

2.4.2 Definition und grundlegender Aufbau

Definition

In der Literatur gibt es viele Ansichten, was ein Expertensystem ausmacht und wie es definiert ist. Zwei der am häufigsten verwendeten Definitionen seien hier exemplarisch wiedergegeben:

- „Ein Expertensystem ist ein wissensbasiertes System, das Gedankengänge von Experten imitiert, um bedeutende Probleme in einer bestimmten Wissensdomäne zu lösen.“ (Sell [99])
- „Ein Expertensystem ist ein Computerprogramm, das auf dem Wissen von menschlichen Experten aufbaut, welches in einer Wissensdatenbank zusammengefasst ist, um Probleme zu lösen, die normalerweise menschliche Fähigkeiten erfordern.“ (Partridge et al. [100])

Aufbau

Der grundlegende Aufbau ist bei allen Expertensystemen recht ähnlich und ist in unten stehendem Schema näher dargestellt. Es lassen sich im Wesentlichen drei Hauptkomponenten unterscheiden: Benutzerschnittstelle, Inferenz und Wissensdatenbank [98,101,102].

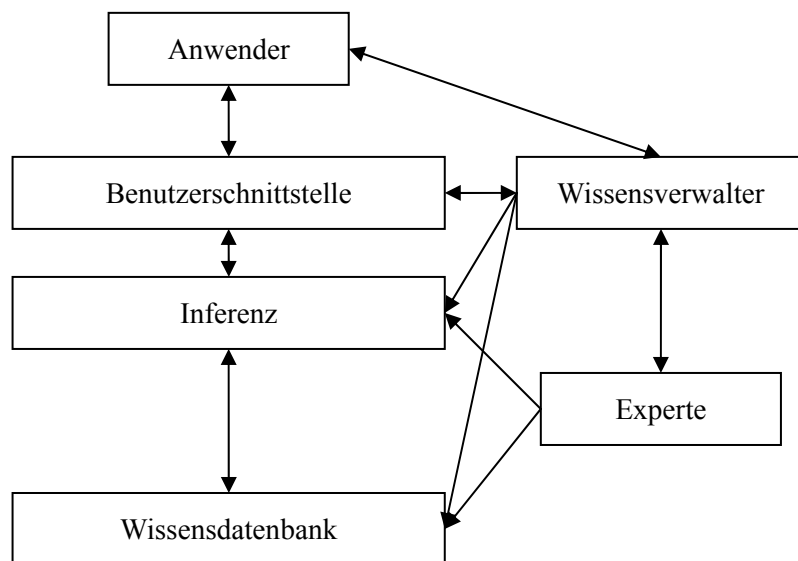


Abbildung 2-2: Schematische Darstellung eines Expertensystems, modifiziert nach Rowe [101].

Die Benutzerschnittstelle dient der Kommunikation sowohl mit dem Anwender als auch dem Wissensverwalter, bzw. dem Entwickler des Expertensystems. Die Kommunikation zwischen Mensch und Maschine kann in beiden Richtungen erfolgen.

In der Wissensdatenbank sind all das Wissen und alle Informationen gespeichert, die die Basis für die Entscheidungsvorschläge darstellen.

Die Inferenzkomponente kennzeichnet den Teil des Expertensystems, der das Wissen aus der Datenbank extrahiert, verarbeitet und letzten Endes einen Lösungsvorschlag unter Berücksichtigung der Benutzereingaben für ein bestehendes Problem generiert.

Das Wissen ist in der Wissensbank in Form von Fakten, Regeln, Faustregeln und Algorithmen gespeichert [98,101]. Der Experte zieht aus den Fakten Schlussfolgerungen und stellt damit Regeln und Faustregeln auf. Bei den Regeln handelt es sich um immer gültige, wahre und nachvollziehbare Gesetzmäßigkeiten, die Faustregeln müssen nicht immer gültig sein, sind meist nur unter Einschränkungen gültig und beruhen auf Einschätzungen des Experten. Einmal gesammelt, gibt es verschiedene Wege das Wissen in der Wissensdatenbank zu präsentieren. Der am häufigsten verfolgte Ansatz ist der, Beziehungen zwischen bestimmten Teilen der Information durch einen definierten Satz von Bedingungen und logischen Verknüpfungen auszudrücken, denen eine Aktion folgt. Bedingungen werden durch „WENN“ ausgedrückt, logische Verknüpfungen durch „UND“, „ODER“ und die Aktion durch „DANN“. Es können auch Ausnahmen und Begründungen eingefügt werden [98,101].

2.4.3 Expertensysteme in der pharmazeutischen Formulierungsentwicklung

Die Formulierungsentwicklung ist auf Grund der oben beschriebenen Einsparmöglichkeiten ein beliebter Ansatzpunkt für den Einsatz von Expertensystemen. So entwickelten Ende der 80er, Anfang der 90er Jahre mehrere Forschungsgruppen unabhängig von einander Expertensysteme für die Formulierung von pharmazeutischen Produkten. Eines der ersten beschriebenen Systeme war das **Galenische Entwicklungs-System Heidelberg (GSH)** [102,103], das die systematische Entwicklung verschiedener Arzneiformen wie i.V. Lösungen, Inhalationslösungen, Tabletten, Pulver in Kapseln zum Ziel hatte. Fast gleichzeitig stellten Ramani et al. [104] ein Expertensystem für die Formulierung von Tabletten in der pharmazeutischen Industrie vor. Die Universität London entwickelte in Zusammenarbeit mit Capsugel und den Universitäten Maryland und Kyoto ein System zur Formulierung von Hartgelatinekapseln [105]. Das Programm und die Wissensdatenbank wurden permanent weiterentwickelt und erweitert und wird laut der Firmenhomepage von Capsugel [106] nun in der fünften Generation erfolgreich in der Entwicklung eingesetzt. Die Firma Logica UK Ltd (Cambridge, UK) entwickelte ein auf die Produktentwicklung in der pharmazeutischen Industrie ausgerichtetes Basisexpertensystem (Product Formulation Expert System (PFES)) [107], dessen Kern wieder verwendbar und

flexibel den Bedürfnissen des jeweiligen Anwenders anzupassen war. Das PFES war die Grundlage vieler weiterer Expertensysteme, so auch für das der Firma Sanofi, das es erlaubte, Hartkapseln auf der Basis spezifischer Präformulierungsdaten des Arzneistoffes zu formulieren [108]. Des Weiteren beschrieb Rowe [98,101,109-111] verschiedene wissensbasierte Systeme, die aufbauend auf dem PFES bei Zeneca erstellt wurden und Hilfestellung bei der Formulierung von Tabletten, Parenteralia, und Filmüberzügen leisteten. Ferner wurde ein Expertensystem zur Identifizierung von Filmdefekten überzogener Tabletten und Granulate entwickelt, das gleichzeitig auch Lösungsansätze für das aufgetretene Problem vorschlägt [111].

Auch an der Universität Heidelberg wurde mit dem „Autolearning expert system (AXS)“ eine Art Basisexpertensystem entwickelt, das eine Anwendung in verschiedensten Bereichen erlauben sollte [112]. So beschrieben Bultmann et al. [113] den Einsatz des AXS zur Fehlerfindung („Troubleshooting“) in der Walzenkompaktierung. Eine weitere Anwendung fand das System als Hilfsmittel bei der Optimierung von inhalativen Formulierungen, einerseits bei der Rezepturenentwicklung selbst, andererseits bei der Fehlerfindung und dem Auffinden von Inkompatibilitäten [114].

Ferner wurde aufbauend auf dem AXS ein vollständiges Expertensystem für die Formulierungsentwicklung erstellt, das InSilico MAX [115]. Dieses Expertensystem zeichnet sich dadurch aus, dass es nicht nur im „Troubleshooting“, sondern auch bei der Entwicklung verschiedenster Arzneiformen und zum Erstellen von SOPs verwendet werden kann. Es besitzt keine starre Struktur und ist daher sehr flexibel in der Anwendung und lässt sich schnell den jeweiligen Bedürfnissen des Benutzers anpassen. Die Kommandostruktur des Expertensystems ist recht einfach gehalten, außerdem wurde bei der Programmierung auf eine einfache Anwendung und Wartung des Systems Wert gelegt. Bisher hat das InSilico MAX Anwendung gefunden bei der Fehlerbehebung in der Walzenkompaktierung [116], bei der Entwicklung von SOP Dokumenten bei der Firma Aventis [115] und bei der systematischen Rezepturenentwicklung von Tabletten aus Lyophilisaten [84]. Des Weiteren wurde es erfolgreich bei der Entwicklung von inhalativen Formulierungen für Vernebler eingesetzt [117].

Auch in dieser vorliegenden Arbeit wurde auf ein Expertensystem als Hilfsmittel bei der systematischen Rezepturenentwicklung zurückgegriffen. Als Basis des eingesetzten Expertensystems diente das oben beschriebene InSilico MAX System, das den speziellen Bedürfnissen und Rahmenbedingungen der Walzenkompaktierung angepasst wurde. Für die Einspeisung der Datenbank wurden vorab die Eigenschaften der verwendeten Hilfsstoffe analysiert, dann die der binären Mischungen der Hilfsstoffe und schließlich die Eigenschaften von ternären bzw. mehrdimensionalen Hilfsstoff-Arzneistoffgemischen. Ziel dieser Arbeit war,

es auch einem unerfahrenen Entwickler zu ermöglichen, mit Hilfe des vorliegenden Expertensystems Entscheidungen hinsichtlich der Zusammensetzung einer neuen Formulierung zu treffen. Das Expertensystem gibt ihm insofern Hilfe dabei, als dass es in der Lage ist, die Eigenschaften der Zwischenprodukte und Endprodukte vorherzusagen. So ist das Expertensystem in der Lage, die Granulateigenschaften (Feinanteil, Anteil < 250 µm, mittlerer Granulatdurchmesser d_{50}), die Schülpendichte, die Schülpenbruchfestigkeit, die relative Tablettendichte, die Tablettenbruchfestigkeit, den Zerfall der Tabletten und die Freisetzung des Arzneistoffs für ein beliebiges Hilfsstoff-Arzneistoff Verhältnis vorherzusagen. In das Expertensystem wurden zwei verschiedene Wege für die Vorhersage der Eigenschaften von binären und ternären Mischungen impliziert:

- der eine Weg greift für die Eigenschaftsprognose auf möglichst einfach gehaltene mathematische Modelle zurück,
- der andere bedient sich dafür Neuronaler Netze.

Aufgrund dieser Daten kann der Formulierer eine erste Formulierung festlegen, diese prüfen und analysieren und, falls erforderlich, optimieren. Für die Optimierung kann der Entwickler entweder auf seinen Erfahrungsschatz zurückgreifen oder aber auch auf ein zweites zusätzlich entwickeltes Expertensystem. Dieses zweite Expertensystem wurde speziell zur reinen Fehlerfindung und -behebung entwickelt und gibt im jeweiligen Fall konkrete Hilfestellung und Handlungsanweisungen.

2.5 Neuronale Netze

Künstliche Neuronale Netze sind biologisch inspirierte Computerprogramme, die die Art der Datenverarbeitung des menschlichen Hirns simulieren. Sie sind in der Lage, auch bei komplexen Problemstellungen, die bei weitem nicht mehr linearer Natur sind, Verbindungen zwischen „Inputparametern“ (z. B. stoffliche Zusammensetzung, Prozessparametern) und „Outputparametern“ (Produkteigenschaften) herzustellen. Konfrontiert mit neuen Daten, können sie aufbauend auf diesen erkannten Korrelationen Vorhersagen treffen.

2.5.1 Allgemeine Bedeutung

Der Vorgang der pharmazeutischen Produktentwicklung beinhaltet sowohl die Optimierung der Formulierung als auch die Optimierung der Prozessvariablen. Die Schwierigkeit hierbei liegt einerseits in der Menge an Einflussgrößen, die letzten Endes die Produktqualität bestimmen und andererseits in der gegenseitigen Beeinflussung der Größen. So lassen sich nie alle Parameter gleichzeitig optimieren, sondern es muss immer ein Kompromiss gefunden werden, der zu einer

akzeptierten Produktqualität führt. In diesem Zusammenhang bietet sich die Anwendung von Neuronalen Netzen an, da sie ohne Kenntnis einer zu Grunde liegenden theoretischen Gesetzmäßigkeit, Muster und Korrelationen zwischen fast beliebig vielen Input- und Outputparametern erkennen und lernen können. Dies zahlt sich vor allem bei mehrdimensionalen, nicht linearen Zusammenhängen aus. Hat ein Neuronales Netz erst einmal seine Lernphase abgeschlossen und ist trainiert, kann es nach Eingabe der Inputparameter die zugehörigen Outputparameter vorhersagen [118]. Der Vorteil von Neuronalen Netzen gegenüber gewöhnlichen statistischen Auswertemethoden besteht unter anderem darin, dass sie unempfindlicher gegenüber starkem Rauschen, großer Streuung und Lücken in den Datensätzen sind, außerdem können sie auf alte, schon vorhandene evtl. unvollständige Daten zurückgreifen [110]. In der Regel können Neuronale Netze auch unsystematisch d.h. ohne Versuchsplan gewonnene Daten besser verarbeiten als herkömmliche statistische Methoden [119,120]. Abgesehen davon liefern Neuronale Netze selbst bei gut strukturierten Datensätzen vergleichbare, in den meisten Fällen sogar bessere Modelle als multivariate Datenanalyse („Response Surface“ Methode) [121-126]. Als weitere Vorteile wären zu nennen, die schnelle und einfache Datenanalyse, kein mühsames Aufstellen von komplizierten polynomischen Gleichungssystemen und die Möglichkeit, zu einem späteren Zeitpunkt Daten hinzuzufügen und das Neuronale Netz von Neuem zu trainieren.

Die oben genannten Punkte zusammengefasst lässt sich sagen, dass Neuronale Netze durch eine verbesserte Vorhersagegüte zu einer verbesserten Produktqualität in einer kürzeren Zeit führen und dass dadurch Entwicklungskosten eingespart werden. Ein nicht zu vernachlässigender Nachteil der Neuronalen Netze ist jedoch, dass die wissenschaftliche Begründung hinter der Problemlösung nicht (oder nicht so leicht) ersichtlich ist.

2.5.2 Struktur und Funktionsweise

Neuronale Netze ahmen die Verarbeitung von Informationen und das Erkennen von Strukturen bzw. Mustern im menschlichen Hirn nach. Sie greifen dafür genauso wie das menschliche Gehirn auf Neuronen, die in diesem Zusammenhang auch „Processing elements (PE)“ genannt werden, zurück. Diese weiterverarbeitenden Elemente bekommen Inputsignale (x_1, x_2, x_3) von einem oder mehreren anderen Neuronen und generieren einen Output (y). Das Basiselement multipliziert die jeweiligen Inputsignale mit einem Gewichtungsfaktor (w_1, w_2, w_3) und bildet die gewichtete Summe aller Inputs (Summenfunktion) [127]. Die Gewichte können vom Neuronalen Netz frei gewählt werden. Anschließend wird das Signal der Summenfunktion durch eine Transferfunktion (=Aktivierungsfunktion) hindurchgeleitet und erzeugt für jedes

Neuron jeweils ein einzelnes Outputsignal. Für die Transferfunktion kommen verschiedene Funktionen in Frage, die am häufigsten und auch in unserem Fall verwendete ist die sigmoidale Funktion der Form

$$y = \frac{1}{1 + e^{\sum x_i w_i}}$$

mit y als dem Output des Neurons [118]. Die Transferfunktion stellt somit die nichtlineare Komponente des Systems dar.

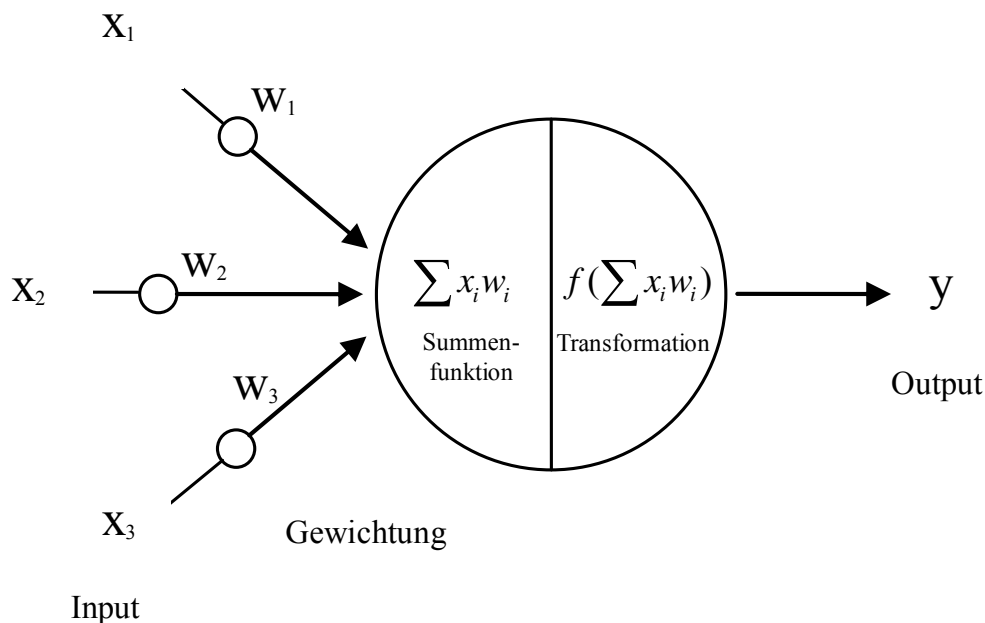


Abbildung 2-3: Aufbau eines künstlichen Neurons modifiziert nach Agatonovic-Kustrin [127]

Man kann Neuronale Netze nach der Organisationsstruktur und Anordnung der einzelnen Neuronen, der sogenannten Netzwerkarchitektur („network architecture“), unterscheiden. Die erfolgreichste und populärste Architektur ist die des „forward multi layer perceptron“ (MLP) [128]. Diese Art Netzwerk besteht aus vielen miteinander verbundenen identischen Basiselementen, die organisiert sind in verschiedenen Schichten bzw. Ebenen, bei denen die Information in einer Art Vorwärtsmodus von Neuron zu Neuron durchgeleitet wird. Es existiert kein Rückkopplungsmechanismus, deshalb die Bezeichnung „forward“. Bei der Gesamtstruktur unterscheidet man drei verschiedene Schichten, die Input-Schicht („input layer“), die versteckte Schicht („hidden layer“) mit einer oder mehrere Lagen und die Output-Schicht („output layer“).

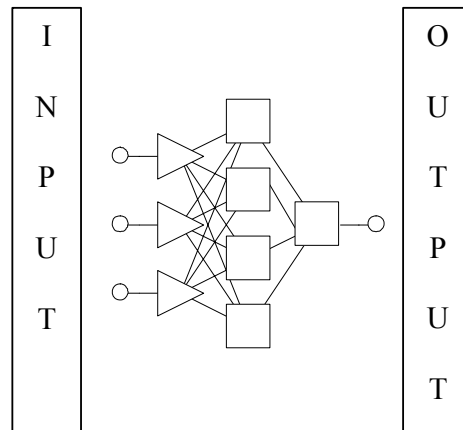


Abbildung 2-4: Schematische Darstellung eines dreilagigen „forward multi-layer perceptron“ mit drei Inputs, einer versteckten Schicht mit vier Neuronen und einem Output

In der Theorie kann ein Neuronales Netz beliebig viele versteckte Schichten haben, im Allgemeinen reicht aber schon eine aus, um die meisten Probleme zu beschreiben [128]. Außerdem können zu viele Schichten und zu viele Neuronen in einer Schicht zu langsamen Systemen mit langen Trainingszeiten und zu einem Übertrainieren der Neuronalen Netze führen, deswegen werden generell möglichst simple Netze bevorzugt.

Die Zahl der Neuronen kann ein kritischer Faktor für die Performance des jeweiligen Neuronalen Netzes sein [119,129]. Wenn die versteckte Schicht über zu wenig Neuronen verfügt, ist das Netzwerk nicht richtig in der Lage, die den Daten zugrunde liegenden Strukturen vollständig zu erkennen. Wenn die versteckte Schicht über zu viele Neuronen verfügt, lernt das Neuronale Netz, vereinfacht gesagt, die Daten nur auswendig. Es ist dann nicht mehr in der Lage zu generalisieren. Das Netzwerk hat zu viele Freiheitsgrade und es hat seine Fähigkeit zu interpolieren verloren [130]. Um die Zahl an benötigten Neuronen in der versteckten Schicht zu bestimmen, wurden viele verschiedene Faustregeln beschrieben, bisher gibt es aber keine allgemeingültige Regel [126,130,131]. In der Regel bedient man sich einer der Faustregeln und optimiert ausgehend von dieser Faustregel die Netzwerk-Architektur, indem man die Zahl der Neuronen variiert und das Modell mit der besten Vorhersage auswählt [119,121,125,129,131,132].

Ein weiterer kritischer Punkt für die Leistungsfähigkeit eines Neuronalen Netzes ist das Lernen und Trainieren des Netzwerkes mit Hilfe bestimmter Trainingsalgorithmen. Die Effizienz eines Trainingsalgorithmus hat auch wieder entscheidenden Einfluss auf die Performance des Netzes [132,133]. Das Lernen und das Trainieren des Programms findet mit Hilfe von Beispieldaten

statt, das Netzwerk justiert die Gewichtungsfaktoren so lange neu, bis der Vorhersagefehler minimiert ist und der gelieferte Output dem gewünschten sehr nahe kommt. Für das Trainieren des Neuronalen Netzes stehen viele verschiedene Algorithmen zur Verfügung, der am Häufigsten angewandte ist der „back propagation“ Algorithmus [130,134,135], ferner werden auch der „conjugate gradient descent“ [136,137] und „Levenberg-Marquardt“ Algorithmus [136-140] öfters gebraucht. In dieser Arbeit wurden alle drei Algorithmen angewandt, wobei meist jedoch auf die „back propagation“ Methode zurückgegriffen wurde oder auf eine Kombination aus allen dreien. Für weiterführende Literatur bezüglich der Rechenalgorithmen sei auf die oben angeführten Literaturstellen, das elektronische Benutzerhandbuch der verwendeten Software STATISTICA Neural Network [141] und die Arbeit von Plumb et al. [132] verwiesen. So verglichen Plumb et al. in ihrer Arbeit zwanzig verschiedene Rechenalgorithmen für Neuronale Netze.

Von großer Bedeutung für die Performance des erstellten Neuronalen Netzes ist der Trainingsendpunkt. Zur Bestimmung des Trainingsendpunktes wird im Allgemeinen ein separater Testdatensatz herangezogen. Am Anfang des Trainings nimmt der Vorhersagefehler des Testdatensatzes sehr stark ab, die Fähigkeit zur Generalisierung nimmt zu, bei weiterem Training erreicht man ein Optimum. Danach steigt der Fehler wieder an, das Neuronale Netz ist übertrainiert und verliert seine Fähigkeit zu generalisieren, das System ist „overfitted“ und memoriert die Daten nur noch. Der allgemein anerkannte und verwendete Trainingsendpunkt ist somit derjenige Punkt, an dem der Vorhersagefehler wieder zu steigen beginnt [119,122,124,131,132]. Wenn das Netz richtig trainiert ist, kann es mit beliebigen Inputparametern konfrontiert werden und liefert die entsprechenden Outputparameter dafür.

Rekapitulierend kann man sagen, dass die Fähigkeiten eines Neuronalen Netzes durch drei Faktoren maßgeblich bestimmt werden:

1. durch die Netzwerkarchitektur (Zahl der Schichten, Zahl der Neuronen),
2. durch den Aufbau eines einzelnen Neurons (Transferfunktion) und
3. durch die Trainingsphase (Algorithmus, Endpunkt).

2.5.3 Neuronale Netze in der galenischen Entwicklung

Die Geschichte der Anwendung Neuronaler Netze in der pharmazeutischen Entwicklung ist noch recht jung. Dennoch erfreuen sich künstliche Neuronale Netze wachsender Beliebtheit bei den Anwendern. Dies ist einerseits durch die rasante Entwicklung schneller und leistungsstarker Rechner, andererseits durch die Entwicklung anwenderfreundlicher Software zu erklären, die

nicht mehr intensive Programmieretechnik wie früher erfordert. Erste Anwendungen gehen auf Hussain et al. [118,125] Anfang der 90er Jahre zurück.

Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über die Anwendungsgebiete Neuronaler Netze in der Formulierungsentwicklung gegeben. So wird in der Literatur die Anwendung Neuronaler Netze zur Vorhersage der Freisetzung aus hydrophilen Matrixsystemen (Kapseln, Tabletten) beschrieben [118,125]. Über die weitere Anwendung bei Arzneiformen mit kontrollierter Freisetzung geben Sun et al. [131] in ihrem Übersichtsartikel ausführlich Auskunft. Ferner ist der Einsatz von Neuronalen Netzen in der Direktverpressung gut dokumentiert. Turkoglu et al. [142] untersuchten bei einer Hydrochlorothiazid haltigen Formulierung mit Hilfe eines Neuronalen Netzes den Einfluss des eingesetzten Schmiermittels, des Pressdruckes und der Mischdauer nach Zusatz des Schmiermittels auf die Freisetzung und die Bruchfestigkeit direkttablettierter Tabletten. In einer Serie von Artikeln betrachteten Bourquin et al. [122,124] die Bedeutung der eingesetzten Hilfsstoffe für die Bruchfestigkeit, die Friabilität, das Freisetzungsprofil, die Ausstoßkraft und die Restkraft bei der Direkttablettierung. Hierzu verwendeten sie Neuronale Netze und verglichen sie mit etablierten statistischen Methoden („response surface“ Methode). Sie konnten zeigen, dass die Neuronalen Netze den statistischen Modellierungsmethoden bei weitem überlegen und weniger empfindlich gegenüber unsystematisch gewonnenen Daten waren. Die Arbeiten von Murtoniemi et al. [119,120] zeigten die Anwendbarkeit Neuronaler Netze in der Wirbelschichtgranulierung auf. Sie konnten erfolgreich Modelle zwischen den Inputparametern (Zulufttemperatur, Luftdruck bei der Zerstäubung, Menge Bindemittel) und den Outparametern (mittlere Partikelgröße, Friabilität, Fließfähigkeit) aufstellen. Sie optimierten hierbei auch die Zahl der Neurone in der versteckten Schicht und die Trainingsendpunkte. Die Autoren stellten außerdem fest, dass die Granulateigenschaften von einem Neuronalen Netz mit einem geringeren Fehler vorhergesagt wurden, als von einem gewöhnlichen Regressionsmodell.

Im Zusammenhang mit der Walzenkompaktierung gibt es bisher nur drei Veröffentlichungen über die Anwendung Neuronaler Netze. Aber gerade hier würde es sich wegen der Komplexität des Prozesses und der vielen involvierten Einflussgrößen anbieten, mit einem Neuronalen Netz zu arbeiten.

Der Einfluss von vier Walzenkompaktiergrößen, nämlich Walzengeschwindigkeit, Geschwindigkeit der horizontalen und vertikalen Förderschnecke und Kompaktierdruck auf die Partikelgrößenverteilung und Friabilität von Amylopektin-Maisstärke-Granulaten wurde von Inghelbrecht et al. [61] untersucht. Zur Korrelation der Parameter benutzten sie ein Neuronales Netz und ein quadratisches Modell. Da die Friabilität und die Partikelgrößenverteilung linear

miteinander zusammenhängen, modellierten sie nur erstere. Das quadratische Modell war nicht in der Lage eine Korrelation zwischen den Einflussgrößen zu finden. Das Neuronale Netz hingegen konnte das Verhalten der Variablen sehr gut beschreiben. Die Optimierung der Tablettenbruchfestigkeit und der Zerfallszeit von pflanzenextrakthaltigen Tabletten war das Ziel der Arbeit von Rocksloh et al. [129]. Sie betrachteten hierfür eine große Anzahl an Prozessparametern (Walzenkompaktierkraft, Tablettierwerkzeuge etc.) und an Hilfsstoffen (Füllstoffe, Sprengmittel, Schmiermittel etc.). Sie stellten sowohl ein Modell mit multivariater Datenanalyse („partial least squares“) als auch mit einem Neuronalem Netz auf. Das Neuronale Netz war der konventionellen statischen Modellierung überlegen, es konnte die Einflussgrößen, die Tablettenbruchfestigkeit und Zerfallszeit beeinflussen, besser charakterisieren. Die Tablettenbruchfestigkeit konnten beide Verfahren sehr gut prognostizieren, während die Vorhersagekraft für den Zerfall der Tabletten für beide Verfahren recht schlecht war. Letzteres erklärten die Autoren damit, dass das Verfahren zur Zerfallszeitbestimmung mit einem höheren Fehler behaftet sei und deswegen Vorhersagen schwer seien. In einer anderen Studie modellierten Turkoglu et al. [143] den Prozess der Walzenkompaktierung mit einem Neuronalem Netz und einem genetischen Algorithmus. Hierfür zogen sie als variable Eingangsgrößen den Trockenbindemitteltyp, die Bindemittelkonzentration, die Zahl der Walzenkompaktierdurchgänge und die Zugabe von extragranulärer mikrokristalliner Cellulose heran. Als Ausgangsgrößen analysierten sie die Ausstoßkraft bei der Tablettierung, die Tablettenbruchfestigkeit, die Friabilität und die Zerfallszeit der Tabletten. Das Neuronale Netz konnte nicht in allen Fällen ein befriedigendes Ergebnis liefern, so konnte es die Friabilität und die Ausstoßkraft recht schlecht vorhersagen. Das Modell mit einem genetischen Algorithmus konnte währenddessen alle Parameter sehr gut vorhersagen und wurde deshalb für die weitere Optimierung der Formulierung herangezogen.

In Anbetracht der vielschichtigen, nichtlinearen Zusammenhänge in der Arzneiformenentwicklung drängt sich der Einsatz von Neuronalen Netzen geradezu auf. Trotzdem ist der Einsatz bisher beschränkt und noch nicht zum Standard geworden. Vor allem im Bereich der trockenen Granulation gibt es wenig Erfahrung darüber. Deswegen und aufgrund der oben beschriebenen Vorteile wurden in dieser Arbeit neben herkömmlichen Auswertemethoden auch verschiedene Neuronale Netze zur Datenanalyse herangezogen.

3 Zielsetzung und Vorgehensweise

Die Formulierung von Tabletten ist ein schwieriges und langwieriges Unterfangen, bei der die gewünschten Produkthanforderungen und die durch den Wirkstoff gegebenen physikalischen und chemischen Realitäten in Einklang gebracht werden müssen, mit dem Ziel, den bestmöglichen Kompromiss zwischen diesen meist konträren Punkten zu erreichen. Betrachtet man das Endprodukt Tablette, so wird es einerseits von den physikochemischen Eigenschaften der Wirk- und Hilfsstoffe, andererseits von den Prozessparametern beeinflusst. Es gibt, wie in der Einleitung erwähnt, prinzipiell drei verschiedene Wege, um zu tablettierbaren Grundlagenmassen zu gelangen: erstens das direkte Mischen und anschließende Verpressen der Ausgangssubstanzen, zweitens die feuchte Granulation oder drittens die trockene Granulation.

Die trockene Granulation mit Hilfe der Walzenkompaktierung ist ein Verfahren, das in der pharmazeutischen Entwicklung und Herstellung sehr vielseitig eingesetzt wird. Es gibt aber jedoch Faktoren, die, wie bereits erwähnt, den Einsatz einschränken. Hier sind vor allem der je nach eingesetztem Arzneistoff und/oder Hilfsstoff hohe Feinanteil und die in der Literatur sehr häufig berichtete schlechte Wiederverpressbarkeit des hergestellten Granulates zu nennen. Außerdem ist die Zahl der Hilfsstoffe, die bisher bezüglich ihrer Eigenschaften bei der Walzenkompaktierung und ihrer Eignung für diesen Prozess untersucht wurden, noch sehr gering. Vor allem ist zu erwähnen, dass bei den durchgeführten Untersuchungen meist nur eine Eigenschaft wie z.B. die Tablettenbruchfestigkeit, die Granulatgröße o.ä. betrachtet wurde und nicht eine Kombination verschiedener Parameter. Ein weiteres Manko ist, dass bei den meisten Studien der Einfachheit halber nur reine Hilfsstoffe oder sehr einfache Mischungen analysiert wurden. Es gibt bis zu diesem Zeitpunkt noch keine Arbeiten, die den ganzen Prozess der Formulierungsentwicklung von Pulver über Schülpe zum Granulat und weiter zur Tablette betrachten.

Ziel dieser Arbeit war die systematische Entwicklung von Formulierungen für die Walzenkompaktierung. Zu diesem Zweck sollten erst reine Hilfsstoffe, dann binäre Mischungen von diesen walzenkompaktiert, granuliert und anschließend tablettiert werden. Folgende Größen sollten analysiert werden: die Schülpendichte, die Schülpenbruchfestigkeit, die Partikelgrößenverteilung der Granulate, die relative Tablettendichte, die Tablettenbruchfestigkeit und der Tablettenzerfall. Außerdem sollten die Hilfsstoffe auch direktverpresst werden, um einen Vergleich der Tabletteneigenschaften zwischen direktverpressten und aus Granulat hergestellten Tabletten und somit eine Aussage bezüglich der Wiederverpressbarkeit zu ermöglichen. Im nächsten Schritt sollten ternäre Mischungen aus zwei

schon vorher untersuchten Hilfsstoffen und einem Modellarzneistoff betrachtet werden. Die Auswahl der beiden Hilfsstoffe sollte auf Basis der Ergebnisse der binären Mischungen erfolgen. Zusätzlich sollte bei den ternären Mischungen die Freisetzung analysiert werden und der Nutzen bzw. der Einfluss der Beimischung eines Trockenbindemittels geklärt werden. Im letzten Schritt sollte ein Expertensystem auf Grundlage des gewonnenen Wissens aufgestellt werden, das auch den unerfahrenen Laien in die Lage versetzen soll, Formulierungen für die Walzenkompaktierung zu entwickeln.

In der Praxis wurde folgende Vorgehensweise eingeschlagen, als erstes erfolgte die Auswahl und Festlegung der zu untersuchenden Hilfsstoffe und des Arzneistoffes. Bei den Hilfsstoffen wurden Substanzen gewählt, die auch bei der Direkttablettierung häufig eingesetzt werden. Diese Auswahl erfolgte aus der Überlegung heraus, dass sich direktverpressbare Hilfsstoffe, von einigen Ausnahmen abgesehen, in der Regel auch für zweimaliges Verpressen, d.h. zuerst Walzenkompaktierung und dann Tablettierung eignen. Ziel war es, mit einer entsprechenden Auswahl der Hilfsstoffe, einen möglichst geringen Feinanteil bei der Granulierung zu erreichen und eine möglichst hohe Wiederverpressbarkeit der Granulate zu erzielen. Ein anderer wichtiger Punkt bei der Auswahl der Substanzen war der Deformationsmechanismus der Hilfsstoffe und die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Hilfsstoffgruppe (Füllstoff, Trockenbindemittel). So wurden als Füllstoffe mikrokristalline Cellulose (plastisch), Mannitol (überwiegend plastisch) und Lactose (sprödebrüchig) ausgewählt. Bei den Trockenbindemitteln fiel die Wahl auf Polyethylenglykol und Kollidon VA 64 (beide plastisch). In der Literatur finden sich Hinweise auf einen möglichen positiven Effekt der Beimischung einer sprödebrüchigen Substanz zu einer plastischen Substanz [89], deswegen wurde auch eine Substanz mit Sprödebruch ausgewählt.

Des Weiteren wurde eine Methode zur Charakterisierung der Dichte von randrierten Schülpen entwickelt und etabliert. Dafür wurde auf eine geometrische Methode zurückgegriffen, die für die Gegebenheiten bei randrierten Schülpen entsprechend angepasst wurde. Die modifizierte geometrische Methode wurde mit zwei etablierten Verfahren zur Dichtebestimmung, nämlich Pulverpyknometrie und Quecksilberporosimetrie, verglichen. Im nächsten Schritt wurde der Einfluss der wichtigsten Walzenkompaktiergrößen Kraft, Spaltbreite und Walzengeschwindigkeit auf die Dichte randrierter Schülpen untersucht. Diese Untersuchungen wurden alle mit dem gut plastischen Hilfsstoff mikrokristalline Cellulose durchgeführt. Auf die Untersuchung der anderen Hilfsstoffe wurde einerseits aus Zeitgründen und andererseits aus der Überlegung heraus, dass die Betrachtung der mikrokristallinen Cellulose eine Art „worst case“ Szenario darstellt, verzichtet. Plastische Deformation braucht Zeit und MCC ist bekannt für sein

stark zeitabhängiges plastisches Deformationsverhalten, daher ist der größte Einfluss der o.g. Kompaktierparameter auf die Schülpendichte bei MCC zu vermuten.

Als nächstes wurden wie oben beschrieben, erst die Einzelsubstanzen, dann die binären und schließlich die ternären Mischungen untersucht. Die gesammelten Daten wurden auf zweierlei Weise ausgewertet, einerseits mit einem herkömmlichen statistischen Antwortflächen-Modell („response surface“ Methode) und andererseits mit einem Neuronalen Netz. Bei der „response surface“ Methode wurde, dort wo es möglich war, auf lineare Modelle zurückgegriffen, um den späteren Einbau in ein Expertensystem zu erleichtern. Auch bei den Neuronalen Netzen wurde angestrebt, die Struktur möglichst einfach zu halten. Zu guter Letzt wurden aufbauend auf den ermittelten Daten und den bei der Auswertung den gefundenen Regeln und Gesetzmäßigkeiten insgesamt zwei Expertensysteme aufgestellt. Eines diente dabei der Vorhersage der Produkteigenschaften der jeweiligen Mischung und das andere der Fehleranalyse und –behebung bei der Formulierungsentwicklung.

4 Material und Methoden

4.1 Substanzen

Material	Handelsname	Abkürzung	Hersteller
Füllstoffe			
α -Lactose Monohydrat	Granulac 140	Granu	Meggle, D-Wasserburg
Mannit, sprühgetrocknet	Pearlitol SD 200	Pearli	Roquette, F-Lestrem
Mikrokristalline Cellulose	Vivapur PH 101	VP 101	J. Rettenmaier & Söhne Pharma, D-Rosenberg
Mikrokristalline Cellulose mit SiO ₂ oberflächenbeschichtet	Prosolv SMCC 50	Prosolv	J. Rettenmaier & Söhne Pharma, D-Rosenberg
Trockenbindemittel			
Polyethylenglykol	PEG 6000	PEG	Clariant Produkte, D-Sulzbach
Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisat	Kollidon VA 64	Kolli VA64	BASF, D-Ludwigshafen
Sprengmittel			
Polyvinylpyrrolidon, quervernetzt	Kollidon CL	Kolli CL	BASF, D-Ludwigshafen
Modellarzneistoff			
Ibuprofen	Ibuprofen 90	Ibu	BASF, D-Ludwigshafen
Schmiermittel			
Magnesiumstearat (pflanzlich)		Mg-Stearat	Baerlocher AG, D-Unterschleißheim
Phosphat Puffer pH 7,2			
Kaliumdihydrogenphosphat		KH ₂ PO ₄	Grüssing GmbH, D-Filsum
Natriumhydroxid		NaOH	J.T.Baker, NL-Deventer
Demineralisiertes Wasser		Aqua dem.	Hauseigene Aqua dem. - Leitung
Pulverpyknometrie			
Graphitbeschichtete Glaskügelchen	DryFlo		Micromeritics, Norcross, Georgia, USA

Tabelle 4-1: Übersicht über die verwendeten Materialien

4.2 Geräte

Geräte	Hersteller
Pulvermischungen Oberschalige Waage 1006 MP9 Planetenmischer MP 20	Sartorius, D-Göttingen Collette, B-Wommelgem
Herstellung und Charakterisierung der Schülpen Walzenkompaktor Mini-Pactor M 1144 Messbügelschraube Etalon Microrapid 226 Stanzeisen (D=20,0 mm) Analysenwaage Mettler AE 240 Hinterschlifffene Beißzange Knipex 50-210 Bruchfestigkeitstester TBH 30 Quecksilberporosimeter Poresizer 9320 Pulverpyknometer GeoPyc 1360	GMP Gerteis Maschinen + Processengineering AG, CH-Jona Etalon, Pierre Roch S.a.r.l., CH-Renens Adolf Pfeiffer GmbH, D-Mannheim Mettler Toledo GmbH, CH-Greifensee Knipex, D-Wuppertal Erweka, D-Heusenstamm Micromeritics, Norcross, Georgia, USA Micromeritics, Norcross, Georgia, USA
Herstellung und Charakterisierung der Granulate Walzenkompaktor Mini-Pactor M 1144 Siebturm Oberschalige Waage 1264 MP	GMP Gerteis Maschinen + Processengineering AG, CH-Jona Fritsch Laborgerätebau, D-Idar-Oberstein Sartorius, D-Göttingen
Herstellung und Charakterisierung der Tabletten Pneumatische Tablettenpresse Analysenwaage Mettler AE 240 Messbügelschraube Etalon Microrapid 226 Bruchfestigkeitstester TBH 30 Zerfallstester Freisetzungsapparatur Pharma Test Typ PTW S III Sarstedt Reagiergefäße 1,5 ml Biofuge fresco NanoDrop ND-1000 UV/Vis Spectrophotometer	Feinmechanikwerkstatt Universität Heidelberg, D-Heidelberg Mettler Toledo GmbH, CH-Greifensee Etalon, Pierre Roch S.a.r.l., CH-Renens Erweka, D-Heusenstamm Apparatebau JEL, J.Engelsmann, D-Ludwigshafen Pharma Test Apparatebau GmbH, D-Hainburg Sarstedt AG und Co, D-Nümbrecht Heraeus Instruments, D-Osterode NanoDrop Technologies, Wilmington, USA

Tabelle 4-2: Übersicht über die bei den einzelnen Arbeitsschritten verwendeten Geräte

4.3 Übersicht Versuchspläne und Maschineneinstellungen

Der erste Teil der Arbeit diente der Methodenentwicklung und dem Methodenvergleich zur Bestimmung der relativen Schülpendichte, sowie zur Klärung des Einflusses der wichtigsten Kompaktorparameter (Kraft, Spaltbreite, Walzengeschwindigkeit). Die unten stehende Tabelle soll einen Überblick über die betrachteten Kompaktoreinstellungen und verwendeten Methoden geben.

Kompaktoreinstellungen			Relative Dichte		
Spezifische Kompaktierkraft [kN/cm]	Spaltbreite [mm]	Walzengeschwindigkeit [UpM]	Modifizierte geometrische Methode (n = 10)	Pulverpyknometrie (n = 8)	Quecksilberporosimetrie (n = 3)
3	3	2	x	x	X
5	3	2	x	x	X
7	3	2	x	x	X
10	3	2	x	x	X
3	2	2	x	x	
3	4	2	x	x	
3	5	2	x	x	
3	6	2	x	x	
3	3	1	x	x	
3	3	5	x	x	
3	3	10	x	x	

Tabelle 4-3: Methodenvergleich und Charakterisierung des Einflusses der verschiedenen Kompaktorparameter

Im zweiten Teil der Arbeit, der der systematischen Rezeptentwicklung diente, wurden folgende Produkteigenschaften untersucht: relative Schülpendichte, Schülpenbruchfestigkeit, Granulateigenschaften (Partikelgrößenverteilung, Feinanteil < 100 µm, Anteil < 250 µm, mittlerer Granulatdurchmesser), relative Tablettendichte, Tablettenbruchfestigkeit und Zerfall. Bei den binären und ternären Mischungen wurde auf eine Auswertung der Partikelgrößenverteilung verzichtet. Als zusätzlicher Parameter wurde bei den ternären Mischungen für drei ausgewählte Tablettierdrücke (34, 115, 183 MPa) die Freisetzung des verwendeten Arzneistoffes Ibuprofen betrachtet. Die gewählten Maschinenparameter (Walzenkompaktor, Tablettenpresse) bei den Untersuchungen sind in unten angeführter Tabelle wiedergegeben.

Material und Methoden

Hilfsstoff bzw. Mischung	Spezifische Kompaktierkraft [kN/cm]			Spaltbreite [mm]	Walzen- geschwindigkeit [UpM]	Direkt- verpressung	Tablettierdruck [MPa]				
	3	5	7				34	54	84	115	183
Granulac 140	3	5	7	3	2	Ja	34	54	84	115	183
Pearlitol SD 200	3	5	7	3	2	Ja	34	54	84	115	183
Vivapur PH 101	3	5	7	3	2	Ja	34	54	84	115	183
Prosolv SMCC 50	3	5	7	3	2	Ja	34	54	84	115	183
PEG 6000	3	5	7	3	2	Ja	34	54	84	115	183
Kollidon VA 64	3	5	7	3	2	Ja	34	54	84	115	183
Binäre Mischungen	-	5	-	3	2	Nein	34	54	84	115	183
Ternäre Mischungen	-	5	-	3	2	Nein	34	54	84	115	183

Tabelle 4-4: Übersicht über die verwendeten Maschinenparameter bei der Untersuchung der reinen Hilfsstoffe und der binären und ternären Mischungen

Granulac 140 [%]	Pearlitol SD 200 [%]	Vivapur PH 101 [%]	PEG 6000 [%]	Kollidon VA 64 [%]
35	65	-	-	-
65	35	-	-	-
-	35	65	-	-
-	65	35	-	-
35	-	65	-	-
65	-	35	-	-
90	-	-	10	-
65	-	-	35	-
-	90	-	10	-
-	65	-	35	-
-	-	90	10	-
-	-	65	35	-
90	-	-	-	10
65	-	-	-	35
-	90	-	-	10
-	65	-	-	35
-	-	90	-	10
-	-	65	-	35

Tabelle 4-5: binäre Mischungen: Übersicht über die verwendeten Mischungsverhältnisse

Bei den binären Mischungen wurden jeweils Kombinationen aus den drei Füllstoffen Granulac 140, Pearlitol SD 200 und Vivapur PH 101 in folgenden Verhältnissen getestet: 35:65 und 65:35.

Im nächsten Schritt wurden zwei Trockenbindemittel in Kombination mit den Füllstoffen in zwei Verhältnissen getestet: Verhältnis Füllstoff zu Trockenbindemittel 90:10 und 65:35.

Bei den ternären Mischungen wurde Ibuprofen als Modellarzneistoff in Konzentrationen von 33 und 66 % zugegeben. Auf Basis der Ergebnisse aus den binären Mischungen war die Kombination Granulac 140 / Vivapur PH 101 für die weitere Rezepturentwicklung ausgesucht geworden. Es wurden hier die gleichen Verhältnisse von Granulac 140 zu Vivapur PH 101 wie bei den binären Mischungen eingesetzt, nämlich 35:65 und 65:35. Im Unterschied zu den Reinstoffen und den binären Mischungen wurde bei den Versuchen mit den ternären Mischungen ein Sprengmittel zugesetzt und zwar Kollidon CL in einer Konzentration von 2 %.

Zusätzlich wurde die Beimischung von PEG 6000 als Trockenbindemittel in Konzentrationen von 2,5 % bei 33 % Ibuprofen und von 2,5 % und 5,0 % bei 66 % Ibuprofen ausgetestet.

Ibuprofen [%]	Granulac 140 [%]	Vivapur PH 101 [%]	PEG 6000 [%]	Kollidon CL [%]	Magnesiumstearat [%]
Granulac 140 / Vivapur PH 101: 35/65					
33	22,575	41,925	0	2	0,5
33	21,7	40,3	2,5	2	0,5
66	11,025	20,475	0	2	0,5
66	10,15	18,85	2,5	2	0,5
66	9,275	17,225	5	2	0,5
85	4,375	8,125	0	2	0,5
Granulac 140 / Vivapur PH 101: 65/35					
33	41,925	22,575	0	2	0,5
33	40,3	21,7	2,5	2	0,5
66	20,475	11,025	0	2	0,5
66	18,85	10,15	2,5	2	0,5
66	17,225	9,275	5	2	0,5

Tabelle 4-6: ternäre Mischungen: Übersicht über die verwendeten Mischungsverhältnisse

4.4 Bestimmung der wahren Dichte der Ausgangssubstanzen und der Pulvermischungen

Die wahren Dichten der verwendeten Hilfsstoffe und des Arzneistoffes wurden bei der Firma Abbott (Ludwigshafen) mittels eines Heliumpyknometers bestimmt. Es kam ein Heliumpyknometer des Typs AccuPyc 1330 der Firma Micromeritics (Norcross, Georgia, USA) zum Einsatz. Die zu vermessenden Proben wurden vor der eigentlichen Messung dreimal mit Helium gespült, um evtl. anhaftende Feuchte zu entfernen. Als Referenz für die Messungen dienten Stahlkugeln bekannter Masse und bekannten Volumens.

Die wahre Dichte der Pulvermischungen wurde rechnerisch aus den jeweiligen Anteilen an der Gesamtmischung und der mit dem Heliumpyknometer ermittelten wahren Dichten der Einzelsubstanzen ermittelt.

4.5 Herstellung der Pulvermischungen

Alle Bestandteile der Pulvermischung mit Ausnahme des Magnesiumstearats wurden direkt in das Mischgefäß des Collette Planetenmischers (Type MP 20, Wommelgem, Belgien) eingewogen und für 20 Minuten auf Stufe 3 gemischt. Anschließend wurde ein Teil der Pulvermischung (ca. 20 g) entnommen und mit der benötigten Menge Magnesiumstearat mit einem Löffel per Hand in einem Becherglas vorgemischt, dann zurück in das Mischgefäß überführt, manuell vermengt und für weitere 2 Minuten auf Stufe 3 gemischt. Die zugesetzte Menge an Magnesiumstearat betrug bei allen Versuchen 0,5 %. Die Pulvermischungen wurden immer am Versuchstag frisch hergestellt und direkt im Anschluss weiterverarbeitet. Die Masse der Ansätze variierte je nach Schüttvolumen der zu verarbeitenden Stoffe zwischen 2,0 und 3,0 kg. Damit konnte jeweils ein optimales Befüllungsvolumen des Mixers sichergestellt werden.

4.6 Herstellung und Charakterisierung der Schülpen und Granulate

4.6.1 Aufbau des Gerteis Mini-Pactors

Der Gerteis Mini-Pactor (Gerteis Mini-Pactor M 1144, GMP Gerteis Maschinen + Processengineering AG, Jona, Schweiz) besteht aus drei großen Einheiten:

einer Fördereinheit, der eigentlichen Kompaktiereinheit und dem nachgeschalteten Granulator.

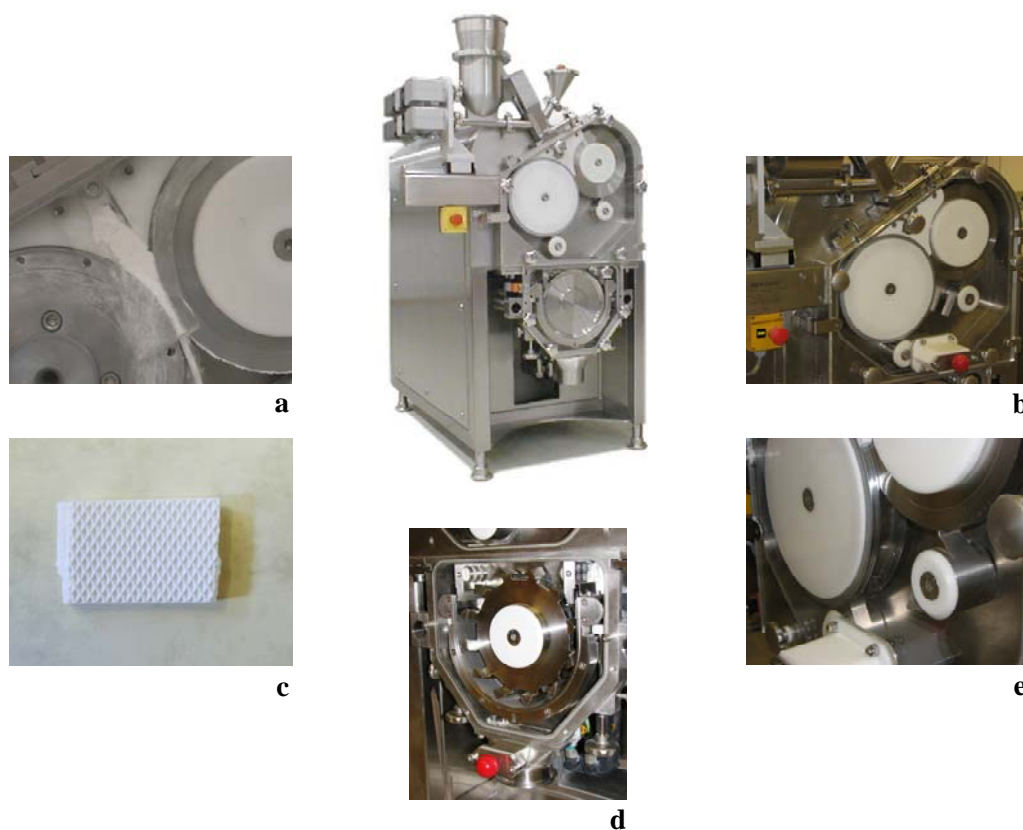


Abbildung 4-1: Mini-Pactor der Firma Gerteis (a) offengelegter Kompaktierbereich nach Entfernen der Abdichtungen (b) Kompaktiereinheit (c) randrierte Schülpe (d) Granuliereinheit (e) Kompaktier- und Austrittsbereich: Presswalzen mit Abstreifern

Die Fördereinheit umfasst einen Fülltrichter, einen Auflockerer und zwei Förderschnecken (Dosierschnecke, Stopfschnecke). Das Pulver wird zunächst über den Fülltrichter aufgegeben, dann vom Auflockerer erfasst und fluidisiert. Der Auflockerer dient dazu, evtl. vorhandene Pulverbrücken aufzubrechen und für eine gleichmäßige Dichteverteilung im Pulver zu sorgen. Dies ist vor allem wichtig hinsichtlich des nachgeschalteten Pulvertransportes mit den Schnecken, da der Transport volumenbezogen erfolgt und große Schwankungen in der Pulverdichte zu großen Schwankungen in der pro Zeiteinheit geförderten Masse führen würden. Im nächsten Schritt wird das Pulver von der Dosierschnecke erfasst und der Stopfschnecke zugeführt. Diese transportiert schließlich das Material der Kompaktiereinheit bzw. dem Spalt zu und hat zusätzlich, je nach gewählter Kompaktoreinstellung, die Aufgabe, das Pulver ggf. leicht vorzuverdichten.

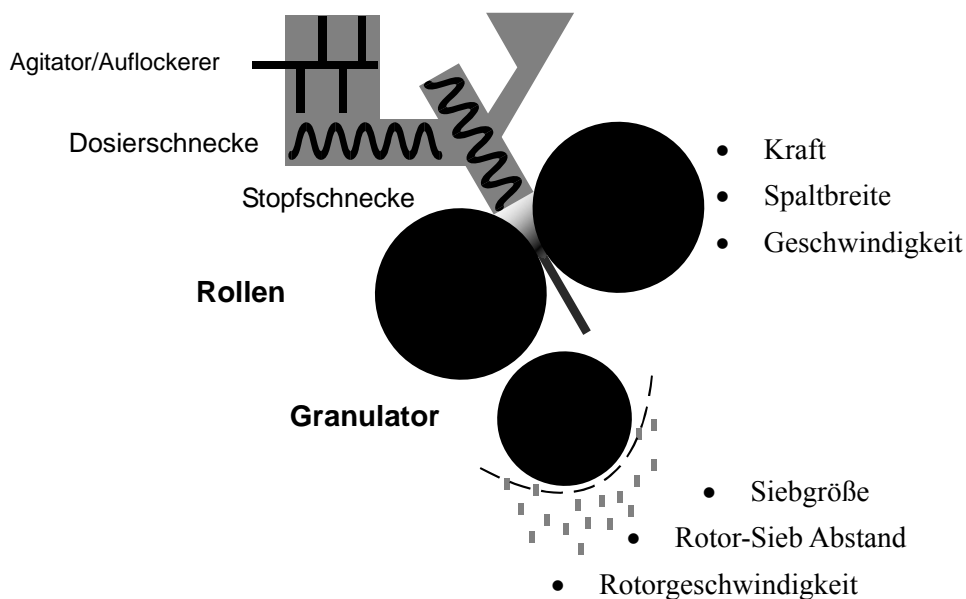


Abbildung 4-2: Schematische Darstellung des Aufbaus und der Funktionsweise des Mini-Pactors

Die Kompaktiereinheit besteht aus zwei in einem Winkel von 30 Grad zur Horizontalen angeordneten Walzen, wobei man Master- und Slavewalze unterscheidet. Die Masterwalze ist, wenn man die oben stehende Abbildung betrachtet, diejenige, die etwas tiefer und weiter links angeordnet ist und zeichnet sich dadurch aus, dass sie fest gelagert ist. Im Gegensatz dazu ist die obere Walze, die Slavewalze, beweglich gelagert und kann eventuelle Schwankungen in der zugeführten Menge an Pulver durch Öffnen oder Schließen des Spaltes ausgleichen. Über die Slavewalze wird die Hydraulikkraft in das Pulver eingeleitet bzw. auf das Pulver ausgeübt. Dieses variable Spaltsystem ermöglicht einen konstanten Druck auf das Pulverbett und führt im Vergleich zu Kompaktormodellen mit starrem Spalt zu homogenen Schülpendichten. Als weiterer Bestandteil der Kompaktiereinheit sei die seitliche Abdichtung des Spaltes genannt, sie kann beim Mini-Pactor auf zweierlei Art und Weise verwirklicht sein, entweder als Herzstückabdichtung oder als Kragenabdichtung. Bei der Herzstückabdichtung handelt es sich um zwei Edelstahlplatten, die innwändig mit Keramik beschichtet sind oder über eine innwändige Teflonplatte verfügen. Die Edelstahlplatten sind über eine Konstruktion miteinander verbunden und sind so angebracht, dass sie den Bereich des Spaltes und der Pulverzufuhr vollständig abdecken und ein Vorbeifließen des Pulvers am Spalt verhindern. Die andere und die in unserem Fall verwendete Möglichkeit der Abdichtung des Spaltes ist die Kragenabdichtung, bei der zwei Metallkrägen auf die Masterwalze aufgeschraubt werden. Die Krägen rotieren mit der Masterwalze mit und sind so angeordnet, dass die Slavewalze genau zwischen die Krägen passt

und beim Kompaktiervorgang zwischen die Krägen eintaucht. Das kompaktierte Produkt tritt in Form von Schülpen kontinuierlich aus dem Spalt aus, im Falle der Herzstückabdichtung als eine Art Endlosband und im Falle der Kragenabdichtung als kleine Bruchstücke. Dieser Unterschied kommt dadurch zustande, dass bei der Kragenabdichtung die Schülpen zwischen den beiden Krägen fest eingeklemt werden und mittels eines hinterstechenden Abstreifers gewaltsam von der Walze gelöst werden müssen. Die Schülpenbänder bzw. Schülpenbruchstücke fallen dann direkt in die angeschlossene Granuliereinheit.

Bei der Kompaktiereinheit können folgende Maschinenparameter variiert werden: die Presskraft, die Spaltbreite und die Umdrehungsgeschwindigkeit der Walzen. Wie im Abschnitt theoretische Grundlagen bereits erwähnt, haben diese Parameter entscheidenden Einfluss auf die Qualität der Schülpen, Granulate und Tabletten. Ferner erlaubt der Kompaktor den Einsatz verschiedener Walzen, so können randrierte Walzen (d.h. Walzen mit einer waffelförmigen Oberflächenstruktur), glatte Walzen oder eine Kombination aus beiden verwendet werden.

Der Granulator besteht aus zwei fest eingebauten Vorbrechern, einem Rotor, einer Siebhalterung und einem Sieb. Der Rotor kann wahlweise ein Taschenmuldenrotor oder ein Sternrotor sein und kann je nach Modus oszillieren oder rotieren. Die Granulatgröße ist beeinflussbar durch die frei wählbaren Granulatorparameter Rotorgeschwindigkeit, Rotor-Sieb Abstand und Art und Maschenweite des verwendeten Siebes.

Der Kompaktor kann in drei verschiedenen Modi betrieben werden: einem vollautomatischen, einem automatischen und einem manuellen. An dieser Stelle sei nur der verwendete automatische Betrieb kurz erläutert, für Informationen bezüglich der Funktionsweise der anderen Modi und für weitere technische Detailinformationen sei auf folgende Referenzen verwiesen [144-148]. Im automatischen Modus wird die Spaltbreite permanent durch einen PID (proportional, integral, differential) Regler kontrolliert und innerhalb gewisser Grenzen konstant gehalten. Dies geschieht durch eine Anpassung der Geschwindigkeiten der Dosier- und Stopfschnecke mit dem Ziel eine konstante Fördermenge pro Zeiteinheit zu erreichen und somit einen gleichbleibenden Spalt zu gewährleisten.

4.6.2 Kompaktierung und Gewinnung der Schülpen

Die Schülpen wurden unter verschiedenen Bedingungen auf einem voll instrumentierten Walzenkompaktor (Mini-Pactor M 1144, GMP Gerteis Maschinen + Processengineering AG, Jona, Schweiz) hergestellt. In dieser Arbeit wurden für den Methodenvergleich und die Bestimmung des Einflusses der Maschinenparameter eine randrierte Masterwalze und eine glatte Slavewalze verwendet, im Rahmen der systematischen Rezepturenentwicklung wurde auf

eine Kombination aus glatter Master- und randrierter Slavewalze zurückgegriffen. Letztere Anordnung vereint die Vorteile glatter und randrierter Walzen. Die randrierte Slavewalze sorgt für einen guten Pulvereinzug, die glatte Masterwalze verhindert ein allzu leichtes Anhaften der zu kompaktierenden Mischung an der Masterwalze. Sollten dennoch Reste an der Masterwalze anhaften, so ist es ein Leichtes für den Abstreifer die Schülpenreste vollständig zu entfernen, was bei einer randrierten Masterwalze so leicht nicht möglich wäre, da immer Rückstände in der Randrierung verbleiben. Der Durchmesser der Walzen betrug 250 mm und die Walzenbreite 25 mm. Zur Abdichtung wurde in allen Fällen eine Kragenabdichtung eingesetzt. Der Walzenkompaktor wurde im automatischen Modus gefahren und der Spalt wurde durch einen PID (proportional, integral, differential) Regler konstant gehalten. Die Geschwindigkeit des Auflockerers wurde in allen Versuchen auf 40 UpM eingestellt. Das Sammeln der Schülpen erfolgte jeweils nach Erreichen des steady state bezüglich der Spaltbreite. Der Spalt wurde als konstant angesehen, wenn er maximal +/- 0,1 mm um den Soll-Wert schwankte. Die Gewinnung intakter Schülpen gestaltete sich aufgrund der Verwendung der Kragenabdichtung aufwendig. Zur Gewinnung musste der hinterstehende Abstreifer bei laufendem Betrieb ein Stück von der Walzenoberfläche weggedreht werden, damit die zwischen den Krägen eingeklemmten Schülpen unter ihm hindurchlaufen konnten ohne beschädigt zu werden. Nach einer halben bis dreiviertel Walzenumdrehung wurde der Prozess angehalten, der vordere Kragen entfernt und die Schülpen in Form von großen, zusammenhängenden, vollkommen intakten Stücken entnommen. Danach wurde die Maschine zusammengesetzt, gestartet und in Betrieb gehalten bis wieder das steady state erreicht war, dann erfolgte das gleiche Procedere wie oben beschrieben. Dieser Vorgang wurde mehrere Male wiederholt.

Die Einstellungen bezüglich spezifischer Kompaktierkraft, Spaltbreite und Walzengeschwindigkeit wurden je nach Versuchsabschnitt verändert.

Im ersten Teil der Arbeit, der der Methodenentwicklung und der Findung der geeigneten Maschinenparameter diente und mit mikrokristalliner Cellulose als Modellhilfsstoff durchgeführt wurde, wurden alle drei Parameter variiert. In einer ersten Versuchsserie wurde der Spalt bei 3 mm und die Walzengeschwindigkeit bei 2 UpM gehalten und die spezifische Walzenkompaktierkraft variiert (3, 5, 7, 10 kN/cm). In einer zweiten Serie wurden ein Spalt von 3 mm, eine Kraft von 3 kN/cm und verschiedene Walzengeschwindigkeiten (1, 2, 5, 10 UpM) verwendet. Ferner wurden Schülpen bei einer Kraft von 3 kN/cm und einer Walzengeschwindigkeit von 2 UpM hergestellt, wobei jedoch die Spaltbreite variiert wurde (2, 3, 4, 5, 6 mm).

Im Teil der Arbeit, der der systematischen Rezepturenentwicklung diente, wurden aufgrund der zuvor gewonnenen Resultate eine Spaltbreite von 3 mm und eine Walzengeschwindigkeit von 2 UpM verwendet. Bei den Einzelsubstanzen wurden drei verschiedene Kompaktierkräfte (3, 5, 7 kN/cm) untersucht, bei den binären und ternären Mischungen nur die mittlere Einstellung von 5 kN/cm.

4.6.3 Relative Dichte der Schülpen

In dieser Arbeit wurden drei verschiedene analytische Verfahren zur Untersuchung der relativen Schülpendichte eingesetzt: Quecksilberporosimetrie, Pulverpyknometrie und eine modifizierte geometrische Methode.

In der Literatur sind verschiedene Möglichkeiten zur Untersuchung glatter Schülpen beschrieben, wohingegen randrierte Schülpen, wegen der schwierigeren Analyse, meist nicht betrachtet wurden. Eines der Ziele dieser Arbeit war es, eine geeignete Methode zur Bestimmung der relativen Dichte von randrierten Schülpen zu entwickeln und anschließend mit anderen geeigneten Methoden zu vergleichen. Im Folgenden sei nun die Entwicklung einer geometrischen Methode und die Anwendung zweier etablierter analytischen Methoden, der Quecksilberporosimetrie und der Pulverpyknometrie beschrieben. Die Pulverpyknometrie ist bereits in der Literatur als eine Möglichkeit zur Bestimmung der relativen Dichte von Schülpen beschrieben [14,59], während die Quecksilberporosimetrie bisher nur zur Ermittlung der relativen Dichte und Porenstruktur von Tabletten herangezogen wurde [52,68,78,81,149]. Beide Methoden wurden den Gegebenheiten bei randrierten Schülpen angepasst und mit der selbstentwickelten geometrischen Methode verglichen.

Modifizierte geometrische Methode

Es ist ein Leichtes, die relative Dichte von glatten Schülpen, die keine Oberflächenprägung besitzen, zu bestimmen. In diesem Fall wird ein definierter Probenkörper mit bekannter Geometrie benötigt. Dieses Problem wurde in der Literatur auf zwei verschiedene Weisen angegangen. Eine beschriebene Möglichkeit ist die, die Schülpenbruchstücke mit einem Skalpell zuzuschneiden [59,71-73], die andere, ein Stück aus der Schülpenmitte mit einem Stanzeisen auszustanzen [69,75,76]. Bei beiden Vorgehensweisen ist zusätzlich die Höhe der Schülpen erforderlich, die mittels einer Mikrometerschraube oder einer Schiebelehre ermittelt wurde. Die Schülpenstücke wurden anschließend auf einer Analysenwaage gewogen und die relative Dichte rechnerisch ermittelt.

Bei Schülpen mit einer Oberflächenstruktur (randriert, kordiert) führen die oben beschriebenen Verfahren zur Bestimmung des scheinbaren Volumens zu ungenauen bzw. falschen Ergebnissen [69]. Eine Volumenkorrektur wird benötigt, um das richtige scheinbare Volumen zu erhalten. Wie man unten stehender Abbildung entnehmen kann, können die Tiefe und die Schärfe der Oberflächenstruktur auch zwischen Walzen gleicher Größe und des gleichen Herstellers verschieden ausgeprägt sein. Deshalb muss das Korrekturvolumen für jede Walze separat bestimmt werden.

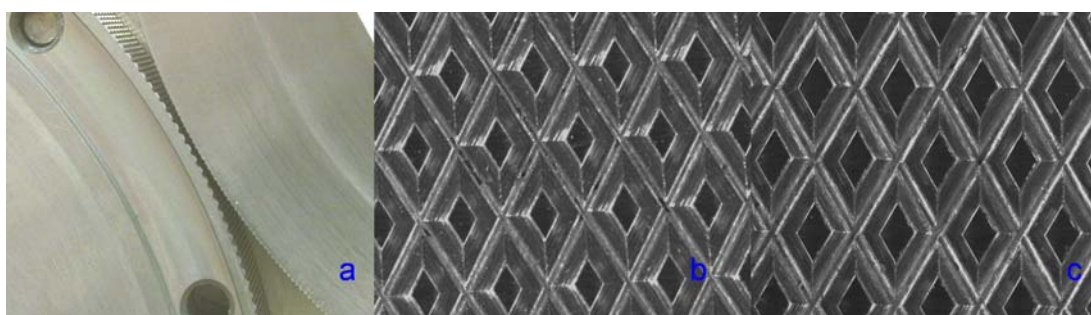


Abbildung 4-3: (a) Oberflächenstruktur der randrierten Master- (links) und Slavewalze (rechts); (b) Negativabdruck der Masterwalze in Blei; (c) Negativabdruck der Slavewalze in Blei

Zur Bestimmung des Korrekturvolumens wurden Streifen reinsten Bleis (2 mm Dicke, 24 mm Höhe) mit einer randrierten Master- und einer glatten Slavewalze und im umgekehrten Verhältnis bei 10 kN/cm walzenkompaktiert. Mittels dieses Verfahrens wurden von jeder Walze Negativabdrücke (n=14) von verschiedenen Walzenpositionen genommen. Wie in oben stehender Abbildung leicht zu erkennen ist, unterscheiden sich die Abdrücke wesentlich: der Abdruck der Masterseite ist scharf gezeichnet und tief eingeprägt, währenddessen die Slaveseite eher stumpf und flach ausgeprägt ist. Im nächsten Schritt wurde die Höhe der Negativabdrücke mit einer Mikrometerschraube gemessen und ein zylinderförmiges Stück (19,9 mm Durchmesser) aus der Mitte des Abdrucks mit einem handelsüblichen Stanzeisen ausgestanzt.

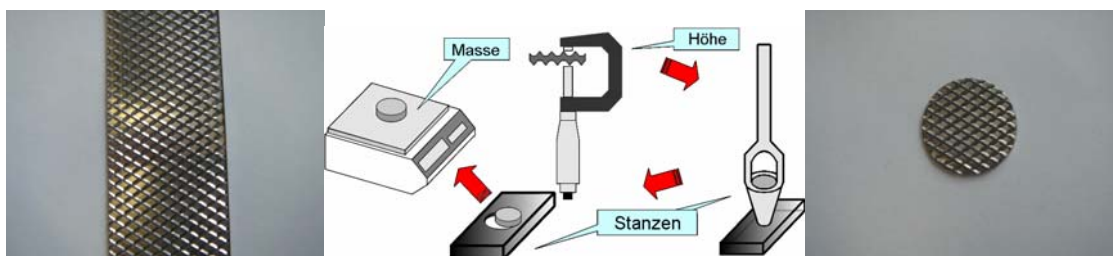


Abbildung 4-4: Negativabdruck der Walze in Blei (links), schematischer Verlauf der geometrischen Methode (Mitte) und der fertige Stanzling (rechts)

Der erhaltene zylindrische Stanzling wurde anschließend auf einer Analysenwaage gewogen. Die wahre Dichte des Bleis wurde mit einem Heliumpyknometers bestimmt. Nun ist das Korrekturvolumen leicht zugänglich, wenn man die folgenden Zusammenhänge betrachtet. Das Korrekturvolumen V_{Kor} stellt das Luftvolumen in den Kavitäten des ausgestanzten Bleiabdruckes dar und kann folgendermaßen ausgedrückt werden:

$$V_{ges} = V_{Kor} + V_{Blei} = \pi \cdot r^2 \cdot h$$

$$\rho_{ges} = \frac{m}{V_{ges}} = \frac{m}{V_{Kor} + V_{Blei}} = \frac{m}{\pi \cdot r^2 \cdot h}$$

$$\rho_{Blei} = \frac{m}{V_{Blei}}$$

$$\rho_{Blei} \cdot V_{Blei} = \rho_{ges} \cdot V_{Kor} + \rho_{ges} \cdot V_{Blei}$$

$$V_{Kor} = \frac{V_{Blei} (\rho_{Blei} - \rho_{ges})}{\rho_{ges}} = \frac{m (\rho_{Blei} - \rho_{ges})}{\rho_{Blei} \cdot \rho_{ges}}$$

V_{ges} ist das gesamte Volumen des Probenkörpers über alles, die Kavitäten mit eingeschlossen, ρ_{ges} ist die Dichte des Probenkörpers, inklusive der Kavitäten. ρ_{Blei} ist die wahre Dichte von Blei, V_{Blei} das wahre Volumen des Stanzlings, V_{Kor} das Volumen der Vertiefungen. m ist die Masse des Formlings, r der innere Radius des verwendeten Stanzeisens und h die Höhe des Probenkörpers.

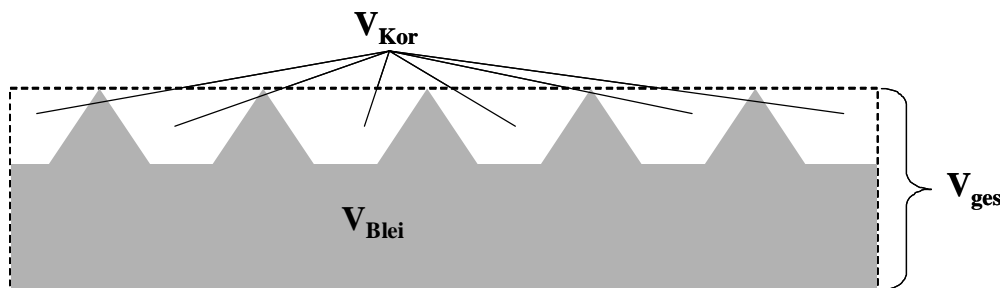


Abbildung 4-5: Schematische Darstellung einer einseitig randrierten Schülpe

Die Bestimmung der relativen Dichte von echten Schülpen erfolgte analog der oben beschriebenen Vorgehensweise: Erst wurde die Höhe der Schülpe mit einer Mikrometerschraube in der Mitte der Schülpe gemessen, dann wurde ein kreisrundes Stück ausgestanzt, das

anschließend gewogen wurde. Die scheinbare Schülpendichte ρ_{schein} ist dann über folgende Gleichungen zugänglich:

$$V_{schein} = V_{ges} - V_{Kor}$$

$$\rho_{schein} = \frac{m}{V_{schein}} = \frac{m}{V_{ges} - V_{Kor}}$$

Für jede Kompaktoreinstellung und für jeden Hilfsstoff bzw. jede Mischung wurden zehn Probenkörper hergestellt und analysiert. Die Schülpen für die Probenkörper wurden zufällig über die Schülpenlänge ausgewählt. Die relative Schülpendichte ρ_{rel} wurde nach unten stehender Gleichung aus der zuvor bestimmten scheinbaren Dichte und der wahren Pulverdichte berechnet.

$$\rho_{rel} = \frac{\rho_{schein}}{\rho_{wahr}}$$

Quecksilberporosimetrie

Bei der ersten Versuchsserie mit variierender Kompaktierkraft wurden pro Kraft drei Schülpen mit einem Quecksilberporosimeter (Poresizer 9320, Micromeritics, Norcross, Georgia, USA) analysiert. Das Porosimeter misst dabei das Verhältnis zwischen in die Probe eingedrunenem Quecksilber und dem aufgetragenen Druck. Die Messungen wurden mit der Software V2.05 (Micromeritics, Norcross, Georgia, USA) durchgeführt. Die Software kalkuliert zu jedem einzelnen Druck den zugehörigen mittleren Porendurchmesser. Das verwendete Penetrometer hatte ein Volumen von 3,648 cm³. Aufgrund dieser Tatsache mussten die Schülpen zuerst in Bruchstücke von ungefähr 1,0 cm Länge und 2,5 cm Breite (entsprechend der Walzenbreite) gebrochen werden und dann zu zwei Hälften von ungefähr 1,0 cm Länge und 1,25 cm Breite zugeschnitten werden. Das Penetrometer wurde daraufhin bis zu einem Druck von 0,0667 kPa evakuiert und dann mit Quecksilber befüllt. Zur Bestimmung der relativen Schülpendichte reichte ein Niederdruckdurchgang aus. Dafür wurde der Druck schrittweise von 3,45 kPa bis 165,5 kPa erhöht. Nach dem Niederdruckdurchgang wurde das mit Quecksilber gefüllte Probengefäß zurückgewogen. Durch Subtraktion des Gewichtes des leeren Penetrometers und der Probe erhält man die Masse des die Probe umgebenden Quecksilbers. Über die wahre Dichte des Quecksilbers errechnet man das zugehörige Volumen an Quecksilber und zieht dieses vom Volumen des Penetrometers ab und erhält so das scheinbare Volumen V_{schein} der beiden Schülpenbruchstücke.

Die scheinbare Dichte der Schülpfen ρ_{schein} erhält man, indem man das Probengewicht $m_{\text{Schülpe}}$ durch das scheinbare Volumen dividiert. Mit Hilfe der scheinbaren Schülpfendichte und der wahren Pulverdichte ρ_{wahr} wurde dann über folgende Gleichung die relative Dichte der Schülpfen berechnet:

$$\rho_{\text{rel}} = \frac{\rho_{\text{schein}}}{\rho_{\text{wahr}}} = \frac{m_{\text{Schülpe}}}{V_{\text{schein}} \cdot \rho_{\text{wahr}}}$$

Pulverpyknometrie

Die pulverpyknometrischen Untersuchungen wurden mit dem GeoPyc 1360 der Firma Micromeritics (Norcross, Georgia, USA) durchgeführt. Das Gerät erlaubt die direkte Messung des scheinbaren Volumens von unregelmäßig geformten Körpern. Das scheinbare Volumen wird bei dieser Methode auf ähnliche Art und Weise bestimmt wie bei der Quecksilberporosimetrie. Auch hier handelt es sich um ein Verdrängungsverfahren, mit dem einzigen Unterschied, dass hier keine richtige Flüssigkeit, sondern eine Art Quasiflüssigkeit namens DryFlo (Micromeritics, Norcross, Georgia, USA) verdrängt wird. Das DryFlo ist ein frei fließendes Pulver, das aus kleinen, starren, Graphit beschichteten Glaskügelchen besteht. Diese Glaskügelchen besitzen eine sehr hohe Fließfähigkeit und umschließen einen eingetauchten Körper in einer sehr dichten Packung.

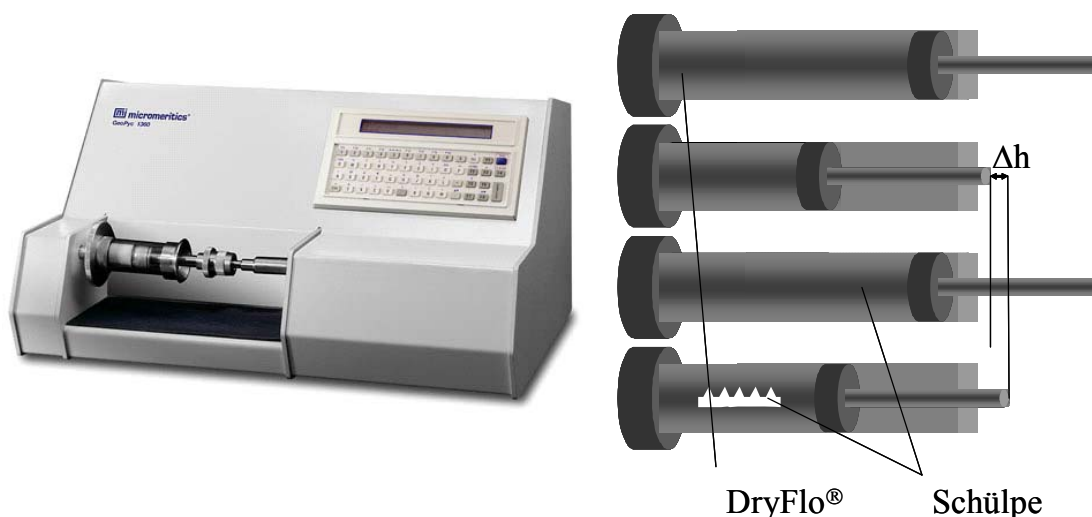


Abbildung 4-6: Pulverpyknometer GeoPyc 1360 (links) und schematischer Ablauf einer pulverpyknometrischen Messung

Die praktische Durchführung der Messung des scheinbaren Schülpfenvolumens ist in oben stehender Abbildung schematisch dargestellt. Zuerst wurde eine bestimmte Menge DryFlo in die

zylinderförmige Probenkammer eingebracht und das DryFlo Volumen ohne die Schülpenprobe gemessen. Dann wurde die Probe in das DryFlo eingetaucht und das durch den Probenkörper verdrängte Volumen gemessen. Bei den Messungen wurde das DryFlo durch automatische Drehung der Probenkammer immer sanft in Bewegung gehalten und mit einer über einen Kolben aufgebrauchten Kraft von 70 N leicht verdichtet. Der Weg, den der Kolben vor Eintauchen der Probe (h_0) zurücklegt, und der Weg nach Eintauchen der Probe (h) wurden gemessen. Das scheinbare Volumen der Schülpen wurde dann nach folgender Formel berechnet:

$$V_{\text{schein}} = \pi \cdot (D/2)^2 \cdot \Delta h = k \cdot \Delta h$$

D ist dabei der Durchmesser der Probenkammer, Δh ist die Differenz aus h und h_0 . Der Term $\pi \cdot (D/2)^2$ kann zu einem spezifischen Umrechnungsfaktor k zusammengefasst werden, der alleine vom Durchmesser der Probenkammer abhängt.

Die Werte für k , die im Benutzerhandbuch des GeoPyc 1360 aufgeführt sind, weichen geringfügig von den rein geometrisch ermittelten ab: In dieser Arbeit wurde ein Gefäß mit einem Durchmesser von 19,1 mm verwendet, der für dieses Gefäß auf Grundlage der oben genannten Formel berechnete Wert für k ist $0,2850 \text{ cm}^3/\text{mm}$. Der entsprechende im Benutzerhandbuch veröffentlichte Wert für k ist $0,2964 \text{ cm}^3/\text{mm}$. Dieser Wert für k stellt einen mittleren justierten Umrechnungsfaktor dar, der seitens der Firma experimentell nach Betrachtung verschiedener Probenkörper gefunden wurde. Diese Anpassung ist aufgrund der Tatsache erforderlich, dass das DryFlo sich nicht wie eine ideale Flüssigkeit verhält: Der eingebrachte Probenkörper beeinflusst das Verdichtungsverhalten des DryFlo, die aufgebrauchte Kraft wird nicht mehr wie zuvor gleichmäßig in alle Richtungen weitergeleitet. Für exakte Resultate empfiehlt der Hersteller daher, den Umrechnungsfaktor für den verwendeten Typus Probenkörper separat mit einer typischen Referenzprobe zu bestimmen. Die ideale Referenzprobe in unserem Fall war eine Modellschülpe der Porosität null, der gleichen Oberflächenstruktur und der gleichen Dimension wie die untersuchten echten Schülpen. Daher wurde, um einen Oberflächenabdruck der Walzen zu nehmen, ein Plastikstreifen bekannter Dichte und der Breite 2,3 cm auf dem Walzenkompaktor mit einer Kraft von 12 kN/cm kompaktiert. Dieser Plastikstreifen wurde mit einer Tischsäge zu einem Stück gleicher Größe wie die echten Schülpen zugeschnitten. Die erhaltene Plastikschülpe wurde anschließend verwendet, um den vom Hersteller des GeoPyc publizierten Umrechnungsfaktor k den Gegebenheiten beim Vermessen von Schülpen anzupassen. Alle Messungen mit dem GeoPyc wurden daraufhin mit diesem neu bestimmten spezifischen Umrechnungsfaktor k durchgeführt.

Das GeoPyc wurde als Vergleichsmethode zur selbst entwickelten geometrischen Methode zur Bestimmung der relativen Dichte von randrierten Schülpfen benutzt. Dafür wurden die Schülpfen aus mikrokristalliner Cellulose mittels einer Tischsäge in Stücke von 1,6 cm +/- 0,1 cm Länge und 2,5 cm Breite (entsprechend der Walzenbreite) zerlegt. Die Höhe der Schülpfen war vorgegeben durch die ausgewählte Spaltbreite bei der Kompaktierung. Alle GeoPyc Messungen wurden auf die gleiche Art und Weise durchgeführt, folgende Parameter wurden konstant gehalten: die Menge an DryFlo, die Schülpfengröße, die Orientierung und die Eintauchtiefe der Schülpfen in der Probenkammer. Von den Schülpfen, die bei verschiedenen Kräften, Spaltbreiten und Walzengeschwindigkeiten hergestellt worden waren, wurden je acht Proben pro Kompaktoreinstellung vermessen. Die Schülpfen wurden vor der eigentlichen Vermessung auf einer Analysenwaage (Mettler AE240, Mettler Toledo GmbH, Greifensee, Schweiz) gewogen. Die relative Dichte ρ_{rel} wurde mittels der wahren Pulverdichte ρ_{wahr} , der Schülpfenmasse $m_{Schülpe}$ und des mit Hilfe des GeoPyc bestimmten scheinbaren Volumens V_{schein} nach folgender Gleichung berechnet:

$$\rho_{rel} = \frac{\rho_{schein}}{\rho_{wahr}} = \frac{m_{Schülpe}}{V_{schein} \cdot \rho_{wahr}}$$

4.6.4 Bruchfestigkeit der Schülpfen

Die Bestimmung der Bruchfestigkeit der Schülpfen erfolgte in Form der Biegefestigkeit („tensile strength“) mit einer Dreibalkenmethode („three point-beam bending method“). Diese Methode wurde ursprünglich zur Bestimmung der tensile strength von rechteckig geformten Komprimaten entwickelt und ist bei Davies und Rowe im Detail beschrieben [150,151]. Auch zur Charakterisierung glatter Schülpfen wurde die Methode schon des Öfteren verwendet [59,70-74]. Als Gerät zur Bestimmung der tensile strength wurde bei diesen Untersuchungen ein „texture analyzer“ verwendet. Dieses Gerät ermöglicht einen konstanten Vorschub und misst in Abhängigkeit vom Vorschub die aufgewandte Kraft. Als Wert für die tensile strength wurde die maximale Kraft, die für den Bruch der Schülpe benötigt wurde, genommen. Da im Hause kein „texture analyzer“ zur Verfügung stand, wurde ein Erweka Tablettenbruchfestigkeitstester (TBH 30, Erweka, Heusenstamm, Deutschland) zur Bestimmung der tensile strength der Schülpfen herangezogen. Zur Bestimmung der tensile strength musste der Tester jedoch modifiziert werden. Der hauseigene Erweka Tester verfügte nur über glatte Testbacken, da aber speziell geformte Testbacken mit insgesamt drei Balken benötigt wurden (siehe unten stehende Abbildung), mussten solche erst nach eigenem Konstruktionsplan bei der hauseigenen Feinmechanik hergestellt werden. Somit konnte der TBH 30 durch einfaches Auswechseln der

Testbacken, sowohl für den diametralen Bruchfestigkeitstest bei Tabletten, als auch zur Bestimmung der tensile strength mit der Dreibalkenmethode bei Schülpen verwendet werden.



Abbildung 4-7: Modifizierter Bruchfestigkeitstester TBH 30

Die tensile strength wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\sigma_{TS} = \frac{3 F \cdot S}{2 W \cdot t^2}$$

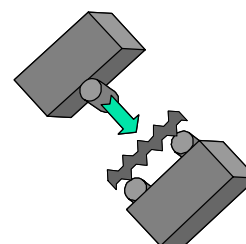
σ_{TS} = Tensile strength [N/mm²]

F = aufgebrachte Kraft beim Bruch [N]

W = Breite der Probe [mm]

S = Distanz zwischen den Unterstützungsbalken = 10 mm

t = Höhe der Schülpe [mm]



Bei der praktischen Durchführung wurden pro Kompaktoreinstellung bzw. Hilfsstoff oder Hilfsstoffmischung 10 Schülpen analysiert. Dazu wurden zuerst aus den zuvor gewonnenen Schülpenbändern mit einer hinterschlifften Beißzange [69] Schülpenstücke der Länge 20 +/- 1 mm und der Breite 25 mm (entsprechend der Walzenbreite) zugeschnitten. Dann wurde die Höhe der Schülpen mit einer Mikrometerschraube vermessen und die benötigte Kraft zum Bruch der Schülpen mit dem Erweka Bruchfestigkeitstester bestimmt.

4.6.5 Gewinnung der Granulate

Die Granulation der Schülpen erfolgte direkt im angeschlossenen Granulator des Mini-Pactors. In dieser Arbeit wurden ein Sternrotor, ein Rotor-Siebabstand von 0,5 mm und als Siebeinsatz ein 1 mm Raspelsieb verwendet. Bei einem Raspelsieb handelt es sich um ein einseitig angeschliffenes Sieb mit einer Schnittfläche, so dass zu den normalen Beanspruchungsarten wie Druck, Schlag, Reibung und Prall auch noch ein Abscheren und Schnitt der Granulate

hinzukommt. Die Auswahl des Raspelsiebes erfolgte einerseits wegen dieser schonenden Zerkleinerungsweise und andererseits wegen der größeren Robustheit gegenüber gewöhnlichen Drahtgittersieben. In Vorversuchen hatte es sich bei gewöhnlichen Drahtgittersieben ergeben, dass bei hohen Kompaktierkräften nach längerer Nutzung Maschen aufgebogen waren und dass das Sieb in sich verbogen war, d.h. es war keine einheitliche Maschenweite und kein konstanter Rotor-Siebabstand mehr gegeben. Für die Einstellung des Rotor-Siebabstandes wurde auf Literaturdaten zurückgegriffen [19]. Der Rotor wurde wegen des verwendeten Raspelsiebes im rotierenden Modus verwendet, die Umdrehungsgeschwindigkeit betrug 50 UpM.

Bei der praktischen Durchführung der Granulierung wurde darauf geachtet, dass sich vor dem Probenziehen der Granulate ein konstanter Füllungsgrad des Granulators ergab, dies war in der Regel nach 2,5 min der Fall. Für jede Kraft, jeden Hilfsstoff, jede binäre oder ternäre Mischung wurden jeweils 4 Granulatproben a ca. 55 g direkt am Ausgang des Granulators in einem Gefäß geeigneter Größe aufgefangen. Das Granulat wurde immer direkt im Anschluss an den Kompaktier- und Granulierprozess weiterverarbeitet bzw. analysiert.

4.6.6 Siebanalyse und Partikelgrößenverteilung

Drei der bei der Granulierung gewonnenen Granulatproben wurden jeweils quantitativ auf einen Siebturm (Fritsch Laborgerätebau, Idar-Oberstein, Deutschland) mit sieben Siebeinsätzen transferiert. Es wurden für die Siebanalyse jeweils Siebe der lichten Maschenweite 800, 710, 500, 400, 315, 250, 100 μm verwendet. Die Dauer der Siebanalyse betrug 5 Minuten und die Amplitude 1 mm. Die einzelnen Siebe wurden ausgewogen und die Masse der Siebrückstände bestimmt. Mittels der Ergebnisse wurden jeweils der Feinanteil $< 100 \mu\text{m}$, der Anteil $< 250 \mu\text{m}$, und der mittlere Granulatdurchmesser d_{50} berechnet. Für die Einzelsubstanzen wurden zusätzlich eine Summen- und Dichteverteilung aufgestellt.

4.7 Herstellung und Charakterisierung der Tabletten

4.7.1 Aufbau und Funktionsweise der verwendeten Tablettenpresse

Bei der verwendeten Tablettenpresse handelte es sich um eine durch die hauseigene Feinmechanik maßgefertigte pneumatische Tablettenpresse mit einem Matrizendurchmesser von 8 mm. In dieser Studie wurde ein biplanes Stempelpaar benutzt, wobei der Oberstempel zur Aufzeichnung der Presskraft mit einem Dehnungsmessstreifen versehen war. Die bei der Herstellung der einzelnen Tabletten verwendeten Presskräfte und Druckhaltezeiten wurden mit einem angeschlossenen Laptop aufgezeichnet. Die Druckhaltezeit betrug 2 Sekunden. Da die

Regelung des Pressdruckes bei der Presse über einen Druckminderer erfolgte, und dieser gewisse Toleranzen hatte und außerdem Schwankungen im Druck der Druckluftleitung auftraten, konnte der Druck vorab immer nur ungefähr auf einen angestrebten Zieldruck eingestellt werden. Es wurden gewisse Toleranzen für Abweichungen von dem jeweiligen Zieldruck akzeptiert, siehe untenstehende Tabelle. Alle Tabletten außerhalb dieser Grenzen wurden verworfen. Die Befüllung der Matrize erfolgte manuell, dafür wurden die Pulver und Granulate von Hand mit einem Kartenblatt in die Matrize eingestrichen, verpresst und die erhaltenen Tabletten gewogen. Die Fülltiefe der Matrize wurde solange angepasst, bis der Sollwert der Tabletten (200 +/- 10 mg) erreicht wurde.

Soll-Pressdruck (Druckluft) [bar]	Soll-Presskraft (Bildschirm) [kN]	Ist-Presskraft (Erlaubter Bereich) [kN]	Pressdruck (Auswertung) [MPa]
0,7	1,7	1,6 – 1,8	33,8 +/- 5,9 %
1,0	2,7	2,6 - 2,8	53,7 +/- 3,7 %
1,5	4,2	4,0 – 4,4	83,6 +/- 4,8 %
2,0	5,8	5,5 – 6,1	115,4 +/- 5,2 %
3,0	9,2	8,7 – 9,7	183,0 +/- 5,4%

Tabelle 4-7: Einstellung des Tablettierdruckes und akzeptierte Toleranzen

Die Hilfsstoffe wurden sowohl als Pulver als auch als Granulat verpresst, die Mischungen nur als Granulat. Zur Erstellung eines Pressdruckprofils wurden Tabletten bei 34, 54, 84, 115 und 183 MPa hergestellt. Bei jedem Pressdruck wurden mindestens 11 Tabletten gepresst und analysiert.

4.7.2 Relative Tablettendichte

Zur Bestimmung der relativen Dichte wurden die Tabletten (n=11) zuerst entstaubt, dann gewogen und abschließend die Höhe der Tabletten mit einer Mikrometerschraube gemessen.

Die relative Dichte ließ sich alsdann mit folgender Formel berechnen:

$$\rho_{rel} = \frac{\rho_{schein}}{\rho_{wahr}} = \frac{m}{V_{schein} \cdot \rho_{wahr}}$$

$$\text{mit } V_{schein} = \pi \cdot r^2 \cdot h$$

ρ_{rel} = relative Tablettendichte

ρ_{schein} = scheinbare Tablettendichte [g/cm³]

ρ_{wahr} = wahre Pulverdichte [g/cm³]

m = Tablettenmasse [g]

V_{schein} = scheinbares Volumen der Tablette [cm^3]

r = Tablettenradius [cm]

h = Höhe der Tablette [cm]

4.7.3 Tablettenbruchfestigkeit

Die Bruchfestigkeit wurde über die Messung der Bruchkraft mit einem Erweka Tablettenbruchfestigkeitstester (TBH 30, Erweka, Heusenstamm, Deutschland) ermittelt. Die Bruchkraft wurde anschließend durch Division durch die Bruchfläche normiert und es wurde die Bruchfestigkeit als eine von den Tablettendimensionen unabhängige und somit vergleichbare Größe erhalten. Pro Tablettierdruck wurde von fünf Tabletten die Bruchfestigkeit bestimmt.

$$BF = \frac{F}{D \cdot h}$$

BF = Bruchfestigkeit [N/mm^2]

F = radiale Bruchkraft [N]

D = Durchmesser der Tablette [mm]

h = Höhe der Tablette [mm]

Bei dem durchgeführten Test handelte es sich um einen diametralen Bruchfestigkeitstest bzw. Druckfestigkeitstest. Dieser Test wurde ursprünglich von zwei brasilianischen Ingenieuren im Zusammenhang mit der Verarbeitung von Beton entwickelt [152], wurde aber in der Pharmazie erst 1968 von Fell und Newton [153-156] als Test für pharmazeutische Tabletten eingeführt und näher untersucht. Heutzutage ist der Test als Verfahren zur Bruchfestigkeitsbestimmung weit verbreitet und findet routinemäßig Anwendung in der Industrie und Forschung. Die Tablette wird zwischen zwei flache Testbacken gelegt, eine der Backen fährt mit konstantem Vorschub auf die andere Backe zu und bei Kontakt mit der Tablette wird die Kraft punktförmig auf zwei diametral gelegene Stellen aufgebracht, deswegen auch der im Angelsächsischen übliche Name „diametral compression test“ [154]. Aus der zum Bruch benötigten Kraft kann indirekt über eine mathematische Lösung die tensile strength bestimmt werden [153,156,157]. In der angelsächsischen Literatur findet man deswegen die Tablettenbruchfestigkeit meist als tensile strength angegeben. Die in dieser Arbeit verwendete Bruchfestigkeit bzw. normierte Bruchkraft und die tensile strength unterscheiden sich aber nur um einen konstanten Faktor von $2/\pi$.

4.7.4 Zerfall

Der Zerfall der Tabletten wurde entsprechend dem Europäischen Arzneibuch durchgeführt [158]. Die Bestimmung der Zerfallszeit erfolgte mit einem dem Ph.Eur. entsprechenden Zerfallstester (J.Engelsmann, Ludwigshafen, Deutschland). Als Medium wurde demineralisiertes Wasser der Temperatur 37,0 +/- 1,0°C verwendet. Für nicht überzogene, schnell freisetzende Tabletten ist vom Arzneibuch gefordert, dass die Tabletten in höchstens 15 Minuten zerfallen [159]. Je Pressdruck wurden 6 Tabletten geprüft.

4.7.5 Freisetzung

Die Freisetzung der Tabletten erfolgte nach der Monographie Ibuprofentabletten des Amerikanischen Arzneibuchs USP 28 [160], entsprechend dieser Vorschrift wurde eine Blattrührer-Apparatur, eine Rührgeschwindigkeit von 50 UpM und ein Phosphatpuffer pH 7,2 verwendet. Zur Herstellung des Puffers wurde entgastes, demineralisiertes Wasser verwendet. Das USP fordert für schnell freisetzende Ibuprofentabletten, dass innerhalb von 60 Minuten mindestens 80 % des deklarierten Arzneistoffgehalts freigesetzt sein müssen [160].

Für die praktische Durchführung wurde eine USP konforme Freisetzungsapparatur der Firma Pharmatest (Pharma Test Typ PTW S III, Pharma Test Apparatebau GmbH, Hainburg, Deutschland) verwendet. Die zu vermessenden Tabletten, sechs pro Pressdruck, wurden jeweils direkt nach der Herstellung für eine Woche bei Raumtemperatur und einer relativen Luftfeuchte von 32 % rF eingelagert und dann direkt in das Freisetzungsmittel gegeben. Die Probenzugsabstände variierten von Fall zu Fall und wurden entsprechend dem Freisetzungsverhalten der jeweiligen zu untersuchenden Mischung festgelegt. Es wurde immer so lange gemessen, bis sich ein deutliches Plateau bezüglich der freigesetzten Arzneistoffmenge ergeben hatte, im Regelfall wurde eine fast vollständige Freisetzung des Arzneistoffs erreicht. Das Probenzugsvolumen betrug 1000 µl. Das entnommene Volumen und die entnommene Menge Arzneistoff wurden rechnerisch korrigiert, wie es auch Aronson [161] vorschlug.

Die gezogenen Proben wurden ohne Verdünnung UV metrisch bei einer Wellenlänge von $\lambda = 222$ nm mit einem NanoDrop ND-1000 UV/Vis Spectrophotometer (NanoDrop Technologies, Wilmington, USA) vermessen. Zur Erstellung einer Kalibriergerade wurden wässrige Lösungen mit einem Ibuprofengehalt von 1,0 mg, 2,7 mg, 5,3 mg, 10,2 mg, 13,4 mg, 26,7 mg, 49,9 mg, 75,8mg, 100,8 mg, 125,6 mg, 151,2 mg, 200,8 mg, 250,3 mg hergestellt und anschließend jeweils dreimal mit dem NanoDrop bei einer Wellenlänge von $\lambda = 222$ nm vermessen. Die

erhaltene Kalibriergerade mit y als der Absorption bei $\lambda = 222$ nm und x als Gehalt an Ibuprofen in mg hatte folgende Form:

$$y = 0.0333x + 0.0213$$

$$R^2 = 0.9994$$

4.8 Aufbau der verwendeten Expertensysteme

Auf Basis der im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Daten und Eigenschaften der Einzelsubstanzen, binären und ternären Mischungen wurde mit Hilfe der InSilico MAX Software zuerst ein Expertensystem aufgestellt, das dem Entwickler bei der Formulierung von Rezepturen für die Walzenkompaktierung zur Hand geht.

Vom praktischen Ablauf her, kann der Benutzer als erstes entscheiden, ob er eine neue Entwicklung starten will oder eine Anleitung zum Programm erhalten will. Im nächsten Schritt wird der Benutzer gefragt, ob er eine Entwicklung für bereits in das System eingepflegte Substanzen oder für neue Substanzen, sei es Hilfsstoff oder Arzneistoff, starten möchte.

Entscheidet sich der Anwender für die Rezepturentwicklung, so legt er als erstes die Zusammensetzung der Rezeptur, die Anteile der jeweiligen Substanzen, das Tablettengewicht und die gewünschte Zerfallszeit der Tabletten fest. Als Output bekommt er dann eine Textdatei mit der Zusammensetzung seiner Rezeptur, den Herstellungsbedingungen und den zugehörigen Eigenschaften der Zwischen- und Endprodukte (Schülpe, Granulat, Tablette) angezeigt.

Der Anwender kann bei der Rezepturentwicklung aus zwei Füllern (mikrokristalline Cellulose, Lactose) und dem Arzneistoff Ibuprofen auswählen, wobei jede beliebige Kombination erlaubt ist. Folgende Parameter kann das Expertensystem vorhersagen: die relative Schülpendichte, die Schülpenbruchfestigkeit, den Feinanteil des Granulates, den Granulatanteil < 250 μm , den mittleren Granulatdurchmesser d_{50} , die relative Tablettendichte, die Tablettenhöhe, die Tablettenbruchfestigkeit, den Tablettenzerfall und die Freisetzung des Arzneistoffes aus der Tablette. Für die Eigenschaftsprognose von Schülpendichte, Schülpenbruchfestigkeit, Granulateigenschaften, Tablettendichte und Tablettenbruchfestigkeit greift das Expertensystem jeweils auf ein möglichst einfach gehaltenes mathematisches Modell und ein geeignetes Neuronales Netz zurück. Als Output bekommt der Anwender also für jede der o.g. genannten Eigenschaften zwei vorhergesagte Werte angezeigt: einen, der durch das jeweilige mathematische Modell errechnet wurde und einen, der durch das jeweilige Neuronale Netz ermittelt wurde. Für die Prognose des Zerfalls bedient sich das Expertensystem bestimmter Faustregeln auf Grundlage der experimentell gewonnenen Daten. Aufgrund der Komplexität der

Arzneistofffreisetzung und der Vielzahl an Einflussfaktoren konnte kein zufriedenstellendes mathematisches Modell für die Freisetzung gefunden werden, deshalb erfolgt die Vorhersage der Freisetzung nur mit einem Neuronalen Netz. Die Berechnung der Tablettenhöhe erfolgt mit Hilfe der wahren Dichte der Mischung, der prognostizierten relativen Dichte und der Tablettenmasse.

Auf diesem Wege kann der Benutzer die Eigenschaften beliebiger Kombinationen aus den drei Substanzen abfragen und kann auf Basis dieser Informationen den Einfluss der Änderung der Konzentration eines oder mehrerer Bestandteile auf die für ihn wichtigen Produktparameter abschätzen.

Zusätzlich wurde ein weiteres Expertensystem entwickelt, das dem Anwender Anleitung gibt, wie er seine Formulierung optimieren kann. So fragt ihn das System nach der Präsentation der vorhergesagten Produktparameter, ob er mit den Eigenschaften zufrieden sei oder nicht. Wünscht der Formulierer z.B. eine schnellere Freisetzung oder eine höhere Bruchfestigkeit, so unterbreitet ihm das System einen Vorschlag, wie er dieses Ziel erreichen könnte. Ausgehend von der Ausgangsrezeptur und deren vorhergesagten Eigenschaften kann der Anwender entweder aufbauend auf seinem eigenen Wissen oder aber auch unter der Anleitung des zweiten Expertensystems seine Rezeptur optimieren. Welchen Weg der Entwickler einschlägt, hängt von ihm selbst, seinen Vorlieben und seinem Wissen ab.

4.9 Struktur der verwendeten Neuronalen Netze

Aufgrund besserer Vorhersagen wurden für jede einzelne Eigenschaft (Schülpendichte, Schülpenbruchfestigkeit, Feinanteil $< 100 \mu\text{m}$, Anteil $< 250 \mu\text{m}$, mittlerer Granulatdurchmesser d_{50} , relative Tablettendichte, Tablettenbruchfestigkeit, Freisetzung) separate Modelle aufgestellt. Die Modellierungen erfolgten mit einer handelsüblichen Neuronalen Netz Software [141]. Bei gleicher Vorhersagekraft wurden einfachere Modelle, d.h. Modelle mit weniger Neuronen in der versteckten Schicht, gegenüber komplexeren bevorzugt. Dies sollte vermeiden, dass das Netz die Daten nur auswendig lernt und nicht mehr in der Lage ist, zu generalisieren.

Die Neuronalen Netze bestanden aus drei Lagen: jeweils einer Input-, einer versteckten und einer Outputschicht. In unten stehender Tabelle ist eine Übersicht über den Aufbau der Neuronalen Netze zur Vorhersage der jeweiligen Parameter wiedergegeben. Als Inputparameter dienten die Anteile der verschiedenen Substanzen an der Gesamtmischung und bei den Netzen zur Vorhersage der Tabletteneigenschaften zusätzlich der bei der Tablettierung verwendete Pressdruck. Die aus den Experimenten gewonnenen Datensätze wurden jeweils in einen Trainings-, Verifikations- und Testdatensatz aufgeteilt. Der Trainingsdatensatz wurde zum

Justieren der Gewichte der einzelnen Neuronen verwendet. Der Verifikationsdatensatz diente der Anzeige des Endpunktes, um ein Übertrainieren des Neuronalen Netzes zu verhindern und wurde nicht zum Training verwendet. Der Testdatensatz, der weder für das Training noch zum Erkennen des Endpunktes herangezogen wurde, stellte einen völlig unabhängigen Satz zur Bestimmung der Performance des Neuronalen Netzes dar. Es wurde eine sigmoidale Transferfunktion verwendet. Als Trainingsalgorithmen dienten der „back propagation“ Algorithmus [130,134,135], der „conjugate gradient descent“ [136,137] und „Levenberg-Marquardt“ Algorithmus [136-140]. Meist wurde jedoch auf den „back propagation“ Algorithmus oder auf eine Kombination aus allen drei zurückgegriffen. Zur Bestimmung des Trainingsendpunktes wurde ein separater Verifikationsdatensatz herangezogen. Als Endpunkt wurde derjenige Punkt verwendet, an dem der Vorhersagefehler wieder zu steigen begann [119,122,124,131,132].

Outputparameter	Anzahl Neuronen			Anzahl Datensätze		
	Inputschicht	Versteckte Schicht	Outputschicht	Training	Verifikation	Test
Schülpendichte	3	4	1	25	12	13
Schülpenbruchfestigkeit	3	6	1	35	17	18
Feinanteil < 100 µm	3	5	1	12	6	6
Granulatanteil < 250 µm	3	6	1	12	6	6
Mittlerer Granulat- durchmesser d50	3	6	1	12	6	6
Tablettendichte	4	6	1	248	124	123
Tablettenbruchfestigkeit	4	7	1	102	51	51
Freisetzung t ₈₀ %	4	4	1	45	22	22

Tabelle 4-8: Übersicht über die Struktur der verwendeten Neuronalen Netze (STATISTICA)

Da sich die Implementierung der Neuronalen Netzsoftware von STATISTICA in die InSilico MAX Software als sehr schwierig herausstellte, wurde hierfür auf die Software ANNe [162] zurückgegriffen. Diese Software wurde an der Universität Heidelberg u.a. speziell mit dem Ziel entwickelt, eine einfache spätere Vernetzung mit einem wissensbasierten System bzw. Expertensystem zu ermöglichen. Auch hier wurde für jede vorherzusagende Eigenschaft ein eigenes Neuronales Netz entwickelt. Die verwendeten Netze waren wie die von STATISTICA ebenfalls dreilagig, allerdings war in manchen Fällen die Anzahl der Neuronen in der versteckten Schicht bei den ANNe Netzen größer. So hatte sich bei der Zahl Neuronen (n_{hidden}) in der versteckten Schicht herausgestellt, dass die besten Ergebnisse mit der Faustregel ($n_{\text{hidden}} = n_{\text{input}} + n_{\text{output}} + 2$) erzielt werden konnten. Auch die Aufteilung der Datensätze und der verwendete Trainingsalgorithmus unterschieden sich von den STATISTICA Netzen. Das

Training des Netzes erfolgte mit Dreiviertel der Datensätze, das restliche Viertel wurde zur Bewertung der Performance und zur Bestimmung des Endpunktes herangezogen. Außerdem erlaubte die ANNe Software nur den Zugriff auf den „back propagation“ Algorithmus.

5 Ergebnisse

5.1 Relative Dichte randrierter Schülpfen und Einfluss wichtiger Kompaktorparameter auf die Dichte

5.1.1 Geometrische Methode, Quecksilberporosimetrie und Pulverpyknometrie

Die bei vier unterschiedlichen spezifischen Kompaktorkräften (3, 5, 7, 10 kN/cm) hergestellten randrierten Schülpfen wurden mit allen drei Methoden bezüglich ihrer relativen Dichte analysiert. Die gemessenen Schülpendichten in Abhängigkeit von der Kompaktierkraft sind in unten stehender Abbildung wiedergegeben. Es konnte mit allen drei Methoden ein deutlicher Anstieg der relativen Dichte mit steigender Kraft festgestellt werden.

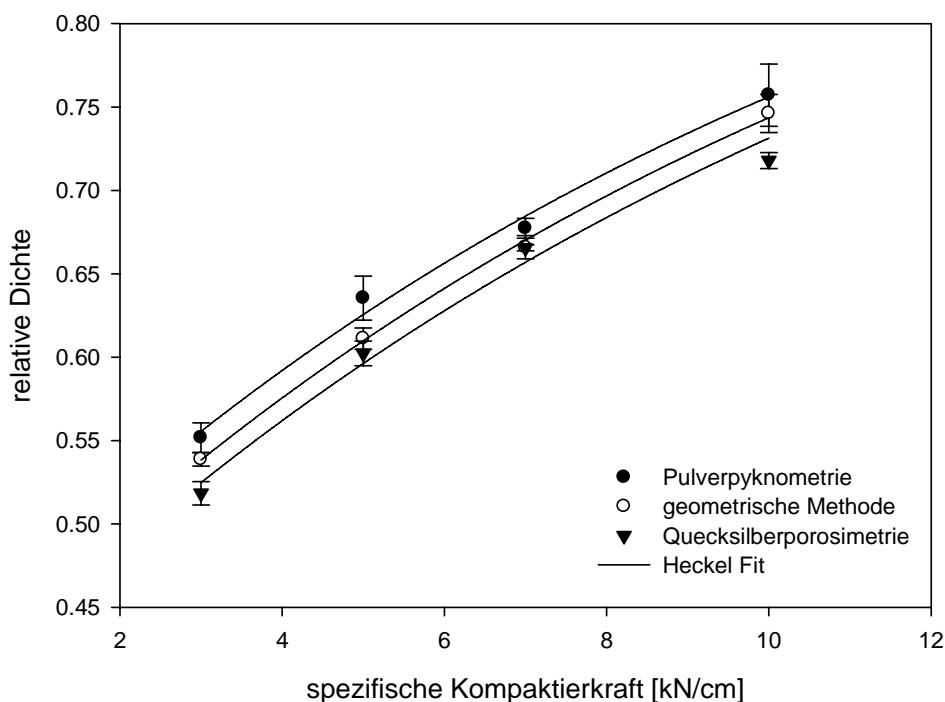


Abbildung 5-1: Relative Dichte in Abhängigkeit der spezifischen Kompaktierkraft, gemessen mit der Pulverpyknometrie (GeoPyc) (●) ($r^2 = 0,968$) ($n = 8$), der geometrischen Methode (○) ($r^2 = 0,990$) ($n = 10$) und der Quecksilberporosimetrie (▼) ($r^2 = 0,982$) ($n = 3$). Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung wieder.

Die Quecksilberporosimetrie ergab im Vergleich mit den beiden anderen Methoden die niedrigsten Werte für die relative Dichte (0,5184-0,7179; mittlere relative Standardabweichung

(mRSD): 0,88 %). Die pulverpyknometrischen Messungen mit dem GeoPyc lieferten die höchsten relativen Dichtewerte (0,5510-0,7614; mRSD: 1,77 %). Der kalkulierte spezifische Umrechnungsfaktor k für die verwendete Probenkammer mit einem Durchmesser von 19,1 mm war $0,3155 \text{ cm}^3/\text{mm}$. Die mit diesem selbst bestimmten Umrechnungsfaktor k erhaltenen relativen Dichten (0,5510-0,7614) waren 9,4 % höher als die mit dem nicht angepassten, von der Firma Micromeritics veröffentlichten Wert für k , erhaltenen Dichten (0,5039-0,6962). Die mit der modifizierten geometrischen Methode bestimmten Schülpendichten (0,5388-0,7462; mRSD: 1,10 %) nahmen eine Mittelstellung zwischen den mittels der Quecksilberporosimetrie und der Pulverpyknometrie ermittelten Dichten ein. Das Korrekturvolumen V_{kor} für die Randrierung der Schülpen wurde mit Hilfe der Bleischülpen zu $0,06207 \text{ cm}^3$ für die Randrierung der Masterseite und zu $0,047152 \text{ cm}^3$ für die Randrierung der Slaveseite bestimmt. Nach Berücksichtigung des Volumens der Randrierung waren die Werte für die relative Schülpendichte 5,3 % höher als ohne Berücksichtigung.

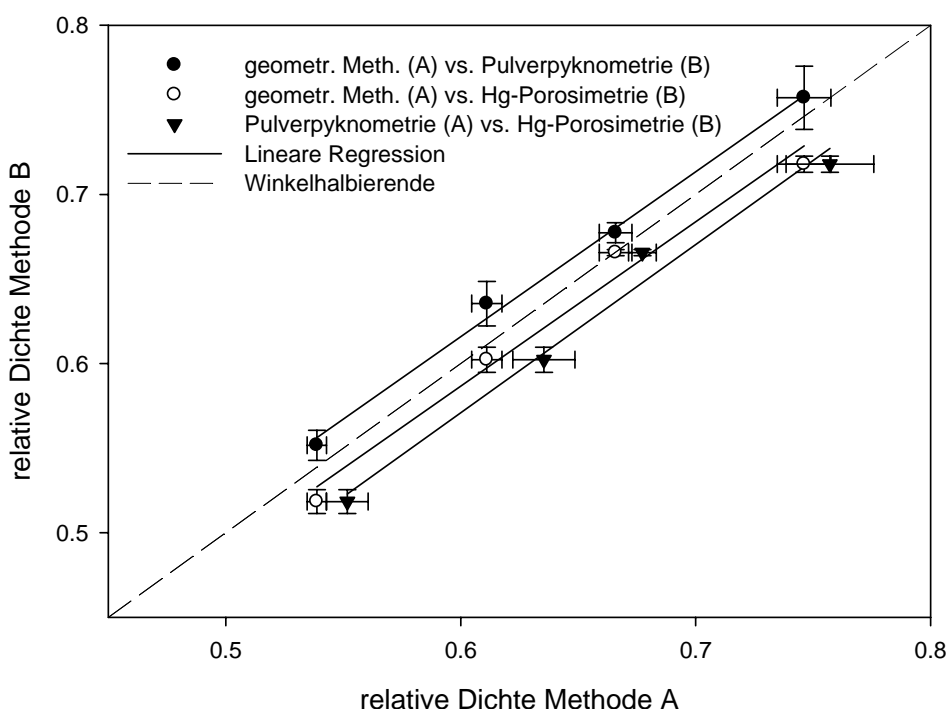


Abbildung 5-2: Korrelation der bestimmten Dichten: geometrische Methode (A) gegen Pulverpyknometrie (B) (GeoPyc) (●) $y_0 = 3,1e-2$, $a = 0,98$, $R = 0,998$; geometrische Methode (A) gegen Quecksilberporosimetrie (B) (○) $y_0 = 3,8e-3$, $a = 0,97$, $R = 0,990$; Pulverpyknometrie (GeoPyc) (A) gegen Quecksilberporosimetrie (B) (▼) $y_0 = -2,6e-2$, $a = 0,99$, $R = 0,990$. Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung wieder.

Wie in oben stehender Abbildung zu sehen ist, korrelierten die Ergebnisse der verschiedenen Methoden miteinander sehr gut. Die Korrelation zwischen der Pulverpyknometrie und der geometrischen Methode ist $R = 0,998$, die zwischen der Quecksilberporosimetrie und den beiden anderen Methoden beträgt jeweils $R = 0,990$.

Die statistische Auswertung (siehe Anhang) für die einzelnen Kräfte zeigte einen signifikanten Unterschied sowohl zwischen der Pulverpyknometrie und der Quecksilberporosimetrie, als auch zwischen der Pulverpyknometrie und der modifizierten geometrischen Methode (mit Ausnahme der Dichten bei 10 kN/cm). Der Unterschied zwischen der geometrischen Methode und der Quecksilberporosimetrie war nur für die Kompaktierkraft von 3 kN/cm signifikant.

Die modifizierte geometrische Methode, die Quecksilberporosimetrie und die Pulverpyknometrie lieferten, wie oben erwähnt, keine identischen, aber vergleichbare Ergebnisse für die relative Dichte von randrierten Schülpen. Die Resultate für die relative Dichte waren zwar von Methode zu Methode leicht verschieden, aber für alle drei Methoden konnte die Beziehung zwischen der relativen Schülpendichte und verwendeten Kompaktierkraft sehr gut mit der Heckel Gleichung (siehe Abschnitt 2.2.3) beschrieben werden.

Die folgenden Heckel Konstanten wurden erhalten: GeoPyc $k = 0,0858$, $a = 0,553$, geometrische Methode $k = 0,0841$, $a = 0,521$, Quecksilberporosimetrie $k = 0,0815$, $a = 0,499$. Die Ausgleichskurven zeigten alle ein sehr gutes Bestimmtheitsmaß (GeoPyc: $r^2 = 0,968$, geometrische Methode $r^2 = 0,990$, Quecksilberporosimetrie $r^2 = 0,982$) und auch eine Analyse der Residuen zeigte keine systematische Abweichung und bestätigte somit das Modell. Die drei Heckelkurven weisen fast dieselbe Form auf und sind nur parallel verschoben.

Die mRSD unterschieden sich leicht von Methode zu Methode, die Quecksilberporosimetrie zeigte eine mRSD von 0,88 %, die Pulverpyknometrie von 1,59 % und die geometrische Methode von 1,03 %. Bei dem paarweise statistischen Vergleich der drei Methoden zeigte sich, wie bereits oben erwähnt, ein signifikanter Unterschied zwischen der Pulverpyknometrie und der Quecksilberporosimetrie und zwischen der Pulverpyknometrie und der geometrischen Methode. Ein signifikanter Unterschied zwischen der geometrischen Methode und der Quecksilberporosimetrie zeigte sich hingegen nur bei einer Kraft von 3 kN/cm. Trotzdem konnte bei den Heckel-Ausgleichskurven ein Unterschied zwischen der geometrischen Methode und der Quecksilberporosimetrie festgestellt werden. Ein möglicher Grund für die Unterschiede in den mit den verschiedenen Methoden erhaltenen Dichten, könnte an der unterschiedlichen Schülpengröße liegen, die bei den jeweiligen Verfahren betrachtet wurde. Bei der Quecksilberporosimetrie konnten wegen der Penetrometergröße nur sehr kleine

Schülpenbruchstücke (1,0 cm Länge, 1,25 cm Breite) analysiert werden, wohingegen bei der Pulverpyknometrie rechteckige Schülpenstücke von 1,6 cm Länge und 2,5 cm Breite und bei der geometrischen Methode kreisförmige Schülpenstücke mit einem Durchmesser von 1,99 cm untersucht wurden. Vor allem bei der Quecksilberporosimetrie unterschied sich der untersuchte Probenkörper doch recht deutlich von der ursprünglichen Schülpenform: Durch das Zuschneiden der Schülpen im Rahmen der Probenvorbereitung wurden zwei neue seitliche Kanten und Oberflächen geschaffen. Deswegen war das Verhältnis Oberfläche zu Volumen des Probenkörpers größer als bei den anderen Methoden und folglich die gemessene relative Dichte kleiner als bei den beiden anderen Methoden. Eine andere Erklärung für die niedrigeren Dichten ist, dass es sich bei Quecksilber um eine nicht benetzende Flüssigkeit handelt. Das Quecksilber ist aufgrund seines Benetzungswinkels von ungefähr 130 Grad nicht in der Lage, die scharfen Bruchkanten und Seitenkanten der Schülpen und das scharf ausgeprägte Randrierungsmuster dicht zu umschließen.

Ferner stellen die Quecksilberporosimetrie und die Pulverpyknometrie integrale Messmethoden dar. Sie messen die Schülpendichte über die gesamte Breite der Schülpe, während die geometrische Methode nur ein kreisförmiges Stück (19,9 mm Durchmesser) aus der Mitte der Schülpe betrachtet. Das angewendete Prinzip bei der Quecksilberporosimetrie beruht auf der Verdrängung einer Flüssigkeit. Auch die Pulverpyknometrie greift auf dieses Prinzip zurück, benutzt dafür aber eine „Quasiflüssigkeit“ namens DryFlo. Das DryFlo stellt aber keine ideale Flüssigkeit dar, sondern zeigt bei höheren, von außen aufgebrachten Drücken zu einem gewissen Grad Reibung in sich selbst, mit der Kammerwand und der eingebrachten Probe. Aufgrund dieser Tatsache verdichtet sich das Pulver ungleichmäßig und es kommt zu keiner so gleichmäßigen und engen Packung um die Probe wie bei einer echten idealen Flüssigkeit. Deswegen misst das Pulverpyknometer zu große Volumina für die Schülpen, was gleichzeitig zu niedrige Dichten für die Schülpen bedeutet. Daher ist, wie im Methodenteil erwähnt, eine Anpassung des Umrechnungsfaktors k erforderlich. Das System wurde justiert mit Hilfe einer Modellschülpe aus Plastik, die die Eigenschaften einer realen Schülpe simulieren sollte. Die Plastischülpe konnte sehr wohl die Geometrie, die Größe, die Dicke, das Gewicht etc. von realen Schülpen simulieren, aber nicht die Oberflächenrauigkeit von echten Schülpen aus mikrokristalliner Cellulose. Die DryFlo Partikel verdichteten sich aufgrund der unterschiedlichen Reibung zwischen Probe und DryFlo verschieden, je nachdem, ob echte Schülpen aus mikrokristalliner Cellulose oder die Modellschülpe aus Plastik verwendet wurden. Nach der Justierung des Systems bzw. des Faktors k ergaben sich mit dem GeoPyc die höchsten relativen Dichten. Dies kann durch die Tatsache erklärt werden, dass die Pulverpyknometrie

eine integrale Dichtemessung darstellt, und dass die Dichte über die Schülpenbreite variieren kann [22-24,69]. In dieser Arbeit wurde eine Kragenabdichtung verwendet. In diesem Fall ist die Dichte in Richtung der seitlichen Enden der Schülpen größer als in der Mitte der Schülpen. Das GeoPyc misst die Dichte über die ganze Schülpenbreite und liefert deshalb höhere Werte für die Dichte als eine punctiforme Messung in der Mitte, wie es bei der geometrischen Methode geschieht. Bei der geometrischen Methode wurde ein kreisförmiges Stück (1,99 cm Durchmesser) aus der Schülpenmitte ausgestanzt und analysiert. Da die mit der Kragenabdichtung produzierten Schülpen in der Mitte eine niedrigere Dichte aufweisen als am Rand, sollten die mit der geometrischen Methode ermittelten Dichten die niedrigsten sein. In der Realität reihen sie sich aber zwischen der Quecksilberporosimetrie und der Pulverpyknometrie ein. Wie bereits oben erwähnt, kann diese Abweichung vom erwarteten Verhalten durch die zu niedrig bestimmten Dichtewerte bei der Quecksilberporosimetrie, bedingt durch die Probenvorbereitung und das Benetzungsverhalten von Quecksilber, erklärt werden.

Zinchuk et al. [59] fanden bei der Bestimmung der Schülpendichte eine mRSD von 1,4 % für die Pulverpyknometrie und eine von 4,6 % für die verwendete geometrische Methode. Die in unserem Fall gefundene mRSD für die Pulverpyknometrie von 1,59 % ist in guter Übereinstimmung mit Zinchuk, wohingegen die in unserem Fall beobachtete mRSD für die geometrische Methode von 1,03 % weitaus niedriger ist als die von Zinchuk et al. wiedergegebene. In ihrer Arbeit analysierten sie die Dichte der Schülpen folgendermaßen: erst schnitten sie die Schülpen rechteckig zu, dann maßen sie die Höhe mit einer Schiebelehre. Die rechteckigen Schülpenstücke stellten sie mit einer Tischsäge her. Dadurch ergaben sich Proben mit rauen, unebenen Kanten, Seitenflächen und einer relativ unregelmäßigen Geometrie. In unserem Fall wurden dahingegen wohl definierte, zylinderförmige Probenkörper aus der Schülpenmitte mit einem Stanzeisen gewonnen und vermessen. Diese Art der Probenvorbereitung scheint derjenigen von Zinchuk et al. überlegen zu sein.

Der Hauptunterschied zwischen den drei Methoden besteht in der Toxizität, dem Zeitverbrauch für eine einzelne Messung, dem Aufwand für die Probenvorbereitung, den Anschaffungskosten für die benötigten Geräte, der Zuverlässigkeit und der Standardabweichung. Messungen mit einem Quecksilberporosimeter sind sehr mühsam und aufwendig wegen der notwendigen Sicherheits- und Vorsichtsmaßnahmen, aufgrund der Toxizität des verwendeten Quecksilbers. Außerdem müssen die mit Quecksilber kontaminierten Proben separat entsorgt werden. Obwohl die Probenvorbereitung sehr kurz ist und nur ein Schneiden der Schülpen in zwei gleich große Stücke erfordert, ist die Quecksilberporosimetrie die bei weitem Zeitaufwendigste der beschriebenen Methoden. Auch von den Anschaffungskosten her ist es die teuerste Methode.

Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und die Zuverlässigkeit der Methode waren ausgezeichnet, könnten aber sogar noch besser sein bei der Verwendung von Penetrometern mit größeren Volumina als die eingesetzten Volumina von 3,648 cm³. Der Vorteil der Pulverpyknometrie ist, dass es eine ungiftige Methode ist, die als Ersatz für das toxische Quecksilber auf graphitbeschichtete Glaskügelchen zurückgreift. Obwohl eine gewisse Zeit für die Probenvorbereitung benötigt wird, ist die Gesamtzeit für eine Messung wesentlich kürzer als bei der Quecksilberporosimetrie. Ferner sind die Anschaffungskosten des GeoPyc wesentlich niedriger als die eines Quecksilberporosimeters. Die geometrische Methode schnitt bezüglich der oben genannten Faktoren am besten ab und kristallisierte sich als die Methode der Wahl zur Bestimmung der relativen Schülpendichte heraus. Die Methode kommt ohne Quecksilber aus, ist wenig fehleranfällig bei der Durchführung, da sie nur ein paar Arbeitsschritte benötigt und zeigt eine sehr niedrige Standardabweichung. Das benötigte Stanzeisen ist problemlos käuflich erwerbbar und zeichnet sich durch seine extrem niedrigen Anschaffungskosten aus. Die geometrische Methode ist die bei weitem schnellste, günstigste und zuverlässigste Methode von den untersuchten drei.

5.1.2 Einfluss der Kompaktierkraft, der Spaltbreite und der Walzengeschwindigkeit auf die Dichte der Schülpfen

Im vorherigen Abschnitt wurden im Rahmen des Methodenvergleiches schon die Ergebnisse der Untersuchung der relativen Dichte in Abhängigkeit von der Kompaktierkraft präsentiert und teilweise diskutiert. Für eine Übersicht über die erhaltenen Resultate sei auf den dort angeführten Graphen verwiesen, der die relative Schülpendichte in Abhängigkeit von der Kompaktierkraft darstellt.

Der Einfluss der Spaltbreite auf die relative Dichte randrierter Schülpfen ist in unten stehender Abbildung gezeigt. Es wurde die Dichte bei fünf verschiedenen Spaltbreiten betrachtet, die Dichte variierte dabei zwischen 0,4893 und 0,5617 (mRSD: 1,09 %) für die geometrische Methode und zwischen 0,5113 und 0,5940 (mRSD: 1,41 %) für die pulverpyknometrische Bestimmung. Bei beiden Methoden konnte ein Abfall der relativen Dichte mit zunehmender Spaltbreite beobachtet werden. Die Korrelation zwischen den beiden Methoden war $R = 0,980$.

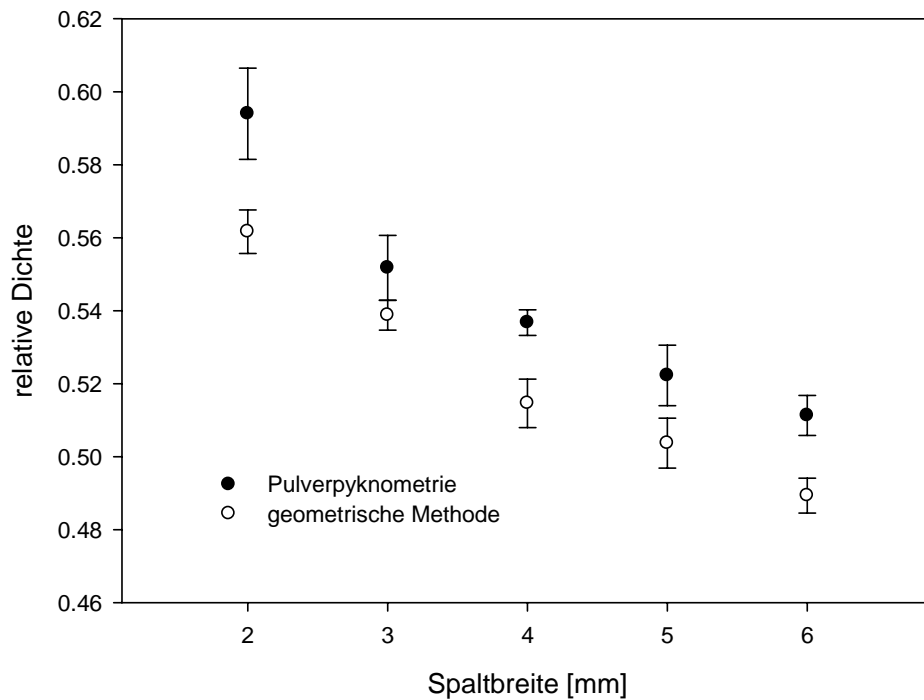


Abbildung 5-3: Relative Dichte in Abhängigkeit von der Spaltbreite für die Pulverpyknometrie (GeoPyc) (●) ($n = 8$) und die geometrische Methode ($n = 10$). Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung wieder.

Ein Überblick über die Auswirkung der eingesetzten Walzengeschwindigkeit auf die relative Dichte randrierter Schülpfen ist im folgenden Graphen gegeben. Die Dichten lagen zwischen 0,5313 und 0,5401 (mRSD: 0,90 %) für die geometrische Methode und zwischen 0,5479 und 0,5804 (mRSD: 1,41 %) für die Pulverpyknometrie. Mit beiden Methoden konnte man einen geringfügigen Abfall in der relativen Dichte mit zunehmender Walzengeschwindigkeit entdecken, wobei dieser Abfall deutlicher ausgeprägt war für die Pulverpyknometrie.

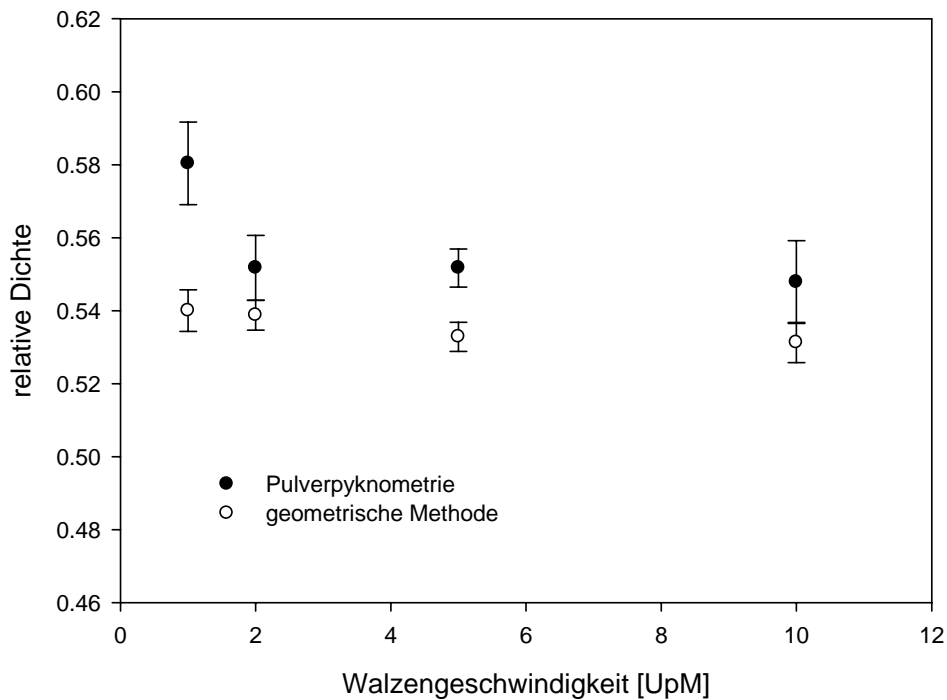


Abbildung 5-4: Relative Dichte in Abhängigkeit von der Walzengeschwindigkeit für die Pulverpyknometrie (GeoPyc) (●) (n = 8) und die geometrische Methode (o) (n = 10). Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung wieder.

Der Einfluss der drei verschiedenen Kompaktorparameter: Kompaktierkraft, Walzengeschwindigkeit und Spaltbreite auf die Schülpendichte war unterschiedlich stark ausgeprägt. Die spezifische Kompaktierkraft hatte bei weitem den stärksten Einfluss auf die Schülpendichte, mit zunehmender Kompaktierkraft nahm die Schülpendichte stark zu. Schon kleine Änderungen in der Kompaktierkraft führten zu größeren Schwankungen in der relativen Dichte. Auch die Spaltbreite beeinflusste die Schülpendichte, aber nicht in dem gleichen Ausmaße wie die Kompaktierkraft. Eine größere Spaltbreite führte zu einer geringeren Dichte der Schülpfen. Bezüglich des Einflusses der Walzengeschwindigkeit auf die Schülpendichte zeigten die Ergebnisse der geometrischen Methode auf, dass kein Einfluss im untersuchten Bereich von 1 UpM bis 10 UpM bestand, wohingegen mit dem GeoPyc ein Unterschied in der Dichte festgestellt werden konnte, aber nur zwischen der Dichte bei 1 UpM (0,5804, mRSD: 1,95 %) und jeweils den Dichten bei 2, 5, 10 UpM (0,5517, mRSD: 1,61 %; 0,5517 mRSD: 0,94 %; 0,5479, mRSD: 2,07 %). Als möglicher Grund für diesen nicht signifikanten oder sehr geringen Einfluss auf die Dichte könnten die lange Druckhaltezeit und die langsame lineare Geschwindigkeit in der horizontalen Ebene in Betracht kommen. In dieser Arbeit rangierte die

Druckhaltezeit zwischen 1,7 s und 0,17 s (für einen angenommenen „nip angle“ von 10°) und die lineare Geschwindigkeit lag zwischen 13 mm/s und 130 mm/s. Die Druckhaltezeit ist somit wesentlich größer als bei einer Exzenter- oder Rundläuferpresse, welche eine Druckhaltezeit von ungefähr 100 ms bzw. 2–10 ms aufweisen [82]. Ein typischer Bereich für die lineare Geschwindigkeit einer Rundläufertablettenpresse im Produktionsmodus beträgt 1500 bis 2000 mm/s. Der lineare Geschwindigkeitsbereich eines Walzenkompaktors ist deshalb viel kleiner als der der meisten Tablettenpressen. Mikrokristalline Cellulose ist zwar bekannt für ihre plastische und zeitabhängige Verformbarkeit, zeigte in dieser Studie aber für Druckhaltezeiten zwischen 0,17 s und 0,83 s keine zeitabhängige Verformung. Daraus kann geschlossen werden, dass das Komprimat aus mikrokristalliner Cellulose oberhalb einer bestimmten Druckhaltezeit keiner weiteren Veränderung in seiner relativen Dichte unterworfen war, und dass der Hilfsstoff genügend Zeit gehabt hatte, um seine plastische Verformung zu vollenden.

5.2 Systematische Rezepturentwicklung

5.2.1 Betrachtung der reinen Hilfsstoffe

Im Rahmen der systematischen Rezepturentwicklung wurden zuerst die reinen Hilfsstoffe bezüglich ihres Verhaltens bei der Walzenkompaktierung näher untersucht. Dafür wurden die Hilfsstoffe bei drei verschiedenen Kompaktierkräften (3, 5, 7 kN/cm) granuliert, dann zu Tabletten verarbeitet und schließlich analysiert. Als Eigenschaften wurden die Schülpendichte, die Schülpenbruchfestigkeit, die Granulateigenschaften, die Tablettendichte, die Tablettenbruchfestigkeit und der Tablettenzerfall untersucht. Bei den Granulateigenschaften wird aus Gründen der Übersichtlichkeit in den einzelnen Abschnitten nur die Partikelgrößenverteilung wiedergegeben. Die Werte für den Feinanteil, den Granulatanteil < 250 µm und den mittleren Granulatdurchmesser sind dem Anhang zu entnehmen.

5.2.1.1 Granulac 140

Der Hilfsstoff Granulac 140 war unter anderem deswegen ausgewählt worden, da es sich um eine Substanz (α -Lactose-Monohydrat) mit überwiegend sprödebrüchigem Verhalten handelt. Dieses Verhalten sollte sich vor allem bei der Wiederverpressbarkeit positiv bemerkbar machen. Es wurde daher erwartet, dass die Lactose keinen oder nur einen geringen Verlust an Festigkeit durch eine höhere Walzenkompaktierkraft erfahren sollte.

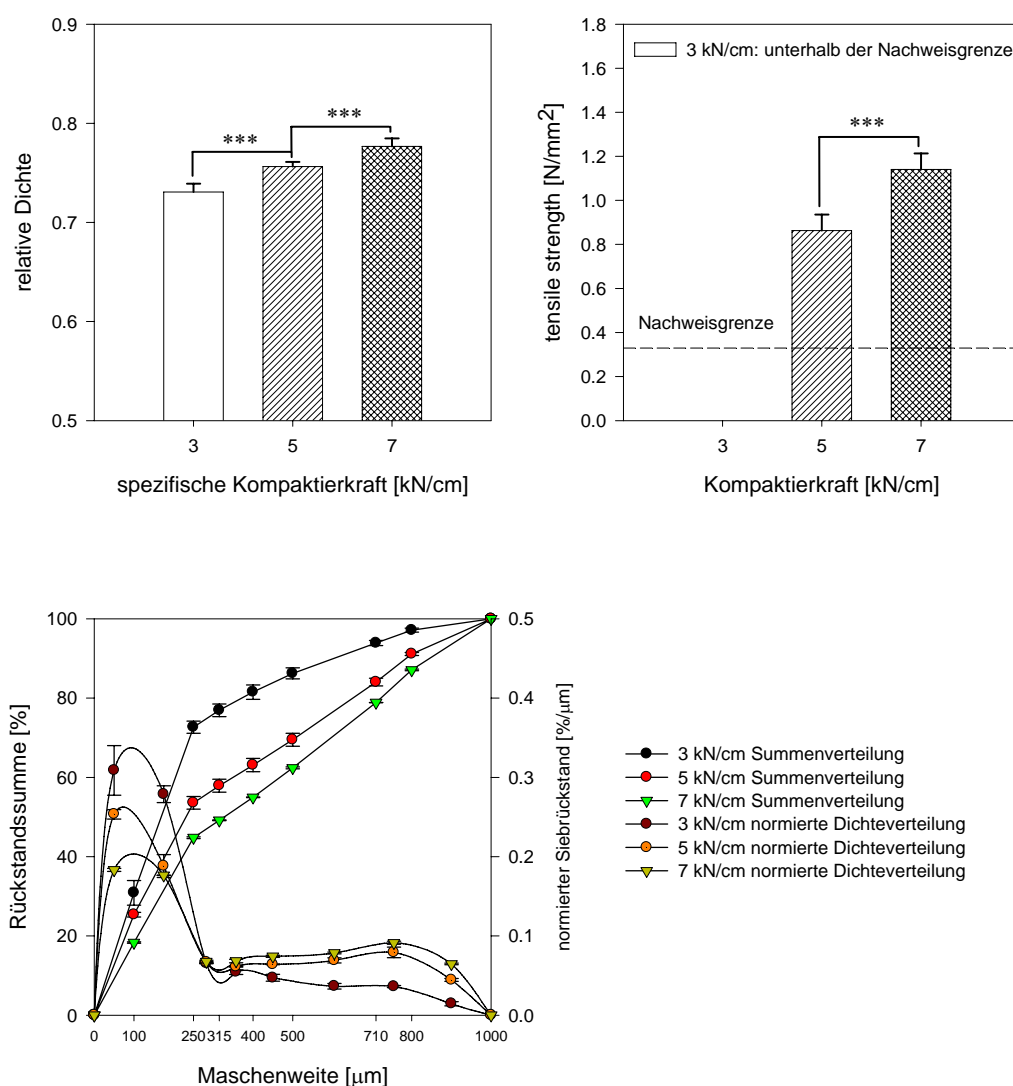


Abbildung 5-5: Granulac 140: Relative Schülpendichte, Schülpenbruchfestigkeit und Partikelgrößenverteilung des Granulates in Abhängigkeit der Walzenkompaktierkraft ($p < 0,001$; ***)

Die untersuchte Lactose zeigte im Vergleich zu den anderen Hilfsstoffen für die bei 3 kN/cm hergestellten Schülpen zwar eine hohe Ausgangsdichte, dafür war aber der Anstieg der Schülpendichte mit steigender Kompaktierkraft von 3 über 5 zu 7 kN/cm nur schwach ausgeprägt. Trotzdem war der Anstieg für jede Kraft hochsignifikant ($p < 0,001$, ***). Die Schülpen sind bei allen drei Kompaktierkräften sehr instabil und nur schwach verfestigt. Bei 3 kN/cm sind sie sogar zu weich für die Bestimmung der Bruchfestigkeit. Der gemessene Anstieg der tensile strength von 5 kN/cm zu 7 kN/cm war hochsignifikant ($p < 0,001$, ***). Für die Partikelgrößenverteilung ergab sich folgendes Bild in Abhängigkeit von der Kompaktierkraft: Es konnte eine deutliche Zunahme des Grobanteils und eine Abnahme des Feinanteils mit größerer Kompaktierkraft beobachtet werden. Die Partikelgrößenverteilung war bimodal, d.h.

sie wies zwei Maxima auf: eines für die Primärpartikel und eines für die Granulatpartikel. Bemerkenswert war der extrem hohe Feinanteil, der auch bei der höchsten verwendeten Kompaktierkraft von 7 kN/cm immer noch bei über 40 % (< 250 µm) lag.

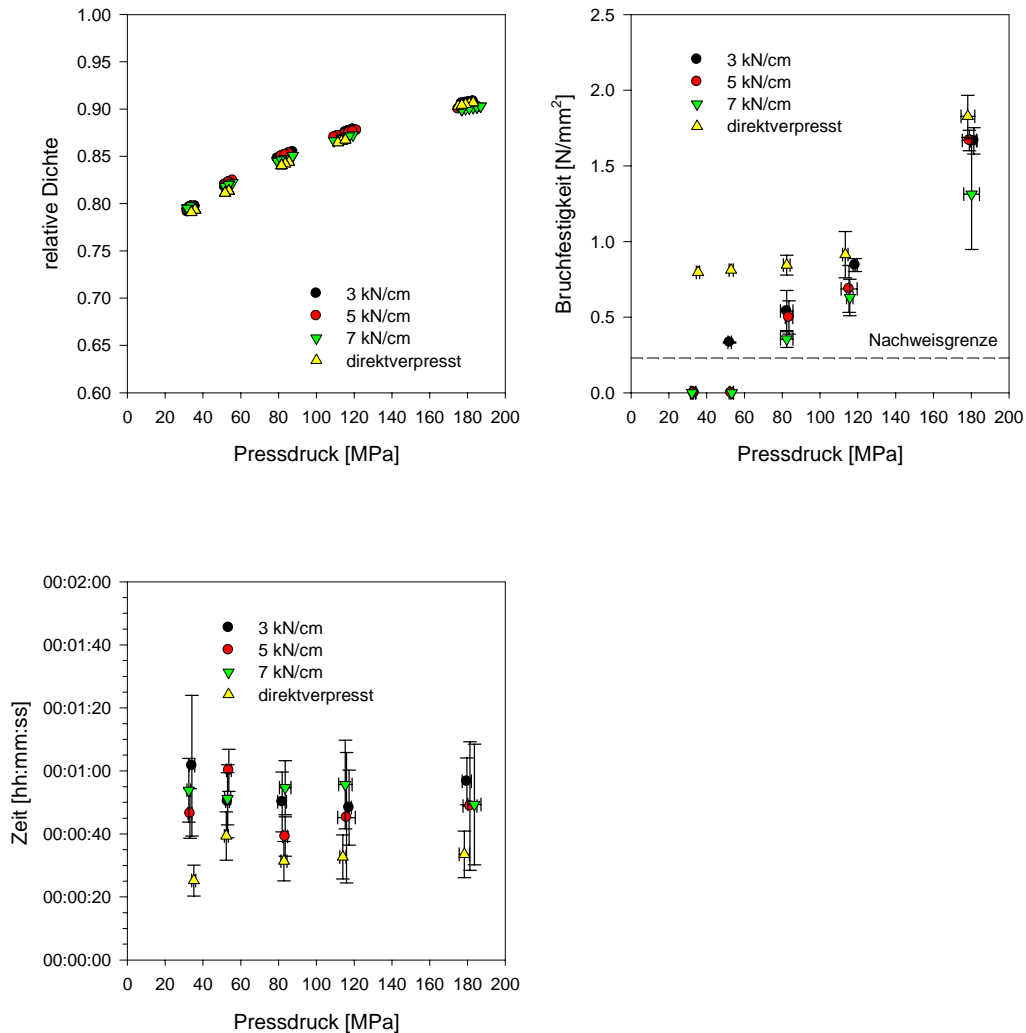


Abbildung 5-6: Granulac 140: relative Tablettendichte, Tablettenbruchfestigkeit und Zerfallszeit in Abhängigkeit von der Walzenkompaktierkraft; zum Vergleich sind die Tabletteneigenschaften des direktverpressten Ausgangspulvers aufgeführt

Die Pressdruck-Dichte Kurven für die verschiedenen Walzenkompaktierkräfte und für die Direktverpressung zeigten alle einen sehr ähnlichen Verlauf: es konnte kein Einfluss der ersten Verdichtung beim Prozess der Walzenkompaktierung auf die relative Dichte der Tabletten festgestellt werden. Die Lactosetabletten zeigten schon eine hohe relative Dichte bei geringen Pressdrücken. Dafür war der Anstieg der Dichte mit zunehmendem Pressdruck wenig ausgeprägt, und die Kurve verlief sehr flach. Die Bruchfestigkeit der Tabletten nahm mit

steigendem Tablettierdruck zu und mit steigender Kompaktierkraft bei der Trockengranulation leicht ab. Die direktverpressten Tabletten zeigten in allen Fällen die höchste Bruchfestigkeit. Die Tabletten zeigten allgemein einen sehr schlechten Zusammenhalt und hatten die geringste Bruchfestigkeit von allen untersuchten Hilfsstoffen. Bei 34 MPa ließ sich die Bruchfestigkeit nur für die direkttablettierte Tabletten bestimmen und bei 54 MPa nur für die direkttablettierte Tabletten und die aus dem bei 3 kN/cm hergestellten Granulat verpressten Tabletten. Die anderen Tabletten waren zu weich. Erst bei Drücken von über 54 MPa ließ sich die Bruchfestigkeit von allen Tabletten bestimmen. Der Zerfall war für die Lactosetabletten unabhängig vom Tablettierdruck. Die mittleren Zerfallszeiten lagen zwischen 25 s und 1 min 10 s und lagen alle bis auf eine Ausnahme unter 1 min. Die direktverpressten Tabletten zerfielen am schnellsten. Die beobachteten Standardabweichungen bei der Bestimmung der Zerfallszeit waren recht hoch. Aufgrund des durchwegs guten Zerfalls bestand aber trotz der hohen Standardabweichungen kein weiterer Diskussionsbedarf.

Resultierend aus den oben ermittelten Ergebnissen ist festzustellen, dass Granulac 140 alleine für sich nicht sehr gut geeignet ist für die Walzenkompaktierung. Der Feinanteil fällt für alle verwendeten Kräfte sehr hoch aus, die Bruchfestigkeiten der Schülpen und Tabletten sind allgemein sehr gering und um Tabletten mit ausreichenden Härte herzustellen muss ein hoher Pressdruck aufgewendet werden. Positiv zu vermerken ist der extrem gute Zerfall, auch bei hohen Pressdrücken. In puncto Wiederverpressbarkeit ergab sich trotz des sprödebrüchigen Verhaltens von Lactose eine geringere Bruchfestigkeit für die aus den Granulaten hergestellten Tabletten gegenüber den direktverpressten. Der Verlust an Wiederverpressbarkeit ist nicht sehr groß. Da aber die Tablettenbruchfestigkeiten bei Lactose sowieso schon gering sind, stellt er dennoch ein Problem dar.

5.2.1.2 Pearlitol SD 200

Bei Pearlitol SD 200 handelt es sich um eine sprühgetrocknete Variante von Mannitol. Es zeichnet sich durch eine sehr gute plastische Verformbarkeit aus und wird deswegen sehr häufig in der Direkttablettierung eingesetzt. Aufgrund der Parallelen zwischen der Direktverpressung und der Walzenkompaktierung wurden auch sehr gute Eigenschaften bei der Walzenkompaktierung erwartet.

Ergebnisse

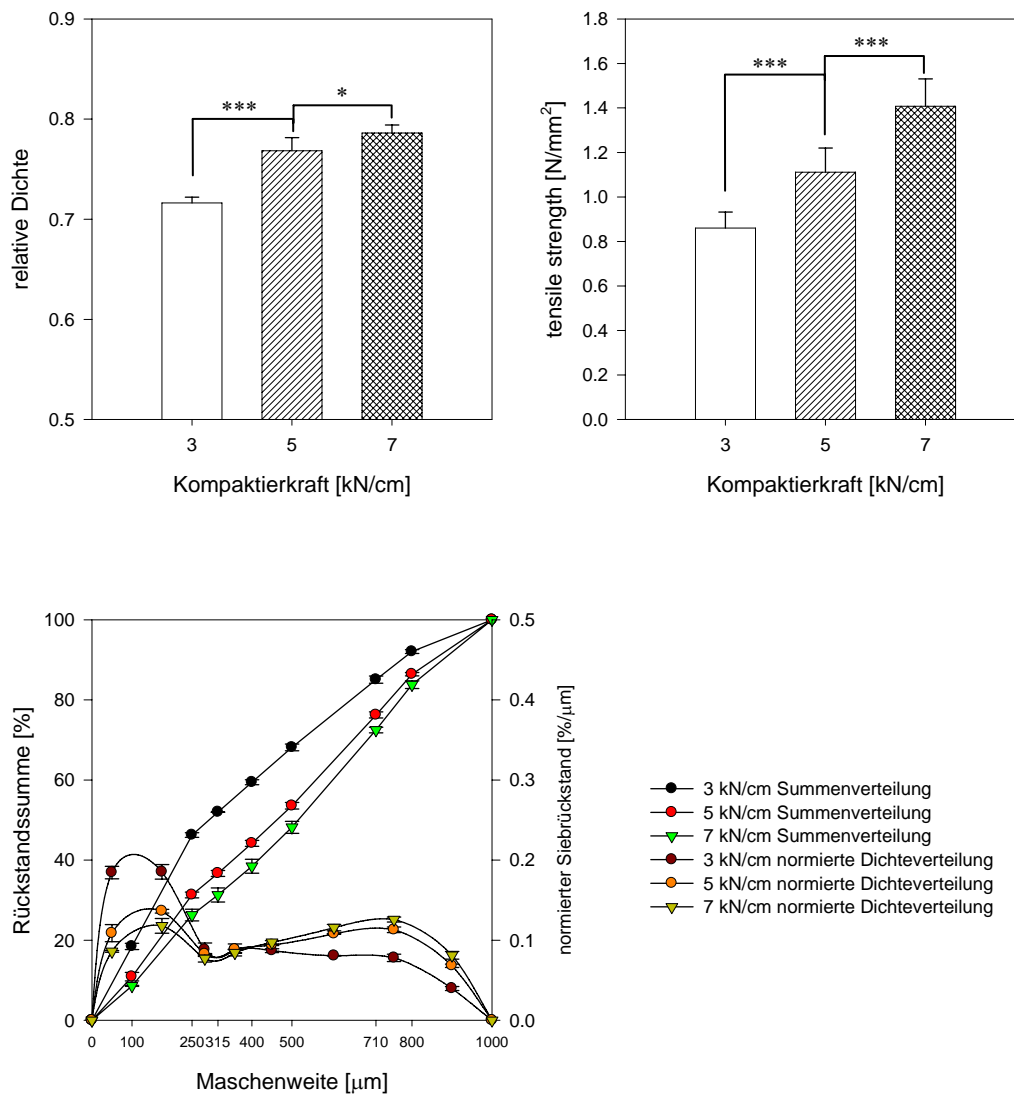


Abbildung 5-7: Pearlitol SD 200: Relative Schülpendichte, Schülpenbruchfestigkeit und Partikelgrößenverteilung des Granulates in Abhängigkeit der Walzenkompaktierkraft ($p < 0,05$; * $p < 0,001$; ***)

Bei der Schülpendichte in Abhängigkeit von der Kompaktierkraft ergab sich folgendes Bild: Es wurde ein hochsignifikanter ($p < 0,001$; ***) Anstieg in der Dichte zwischen 3 und 5 kN/cm gefunden und ein weniger ausgeprägter zwischen 5 und 7 kN/cm ($p < 0,05$; *). Der Dichteanstieg verlief im betrachteten Bereich nicht linear. Auch bei der Schülpenbruchfestigkeit war ein Anstieg der Bruchfestigkeit mit steigenden Kompaktierkraftniveaus zu erkennen. Trotz hoher Standardabweichung waren die Unterschiede zwischen den Schülpenbruchfestigkeiten bei 3, 5, 7 kN/cm jeweils hochsignifikant ($p < 0,001$; ***). Bei der Partikelgrößenverteilung konnte man eine deutliche Zunahme des Grobanteils und Abnahme des Feianteils mit steigender Kompaktierkraft beobachten. Wie auch bei Granulac 140 war die Größe der Granulatpartikel

bimodal verteilt. Auffallend war jeweils der hohe Anteil der Fraktionen zwischen 500 und 710 μm und der sehr geringe Feinanteil. So wurde für 7 kN/cm nur ein Feinanteil $<250 \mu\text{m}$ von $<27,0\%$ gemessen. Für den geringen Feinanteil, vor allem für denjenigen $<100 \mu\text{m}$, kommen zwei Gründe in Frage: Erstens weist Pearlitol eine enge Partikelgrößenverteilung auf. Laut Analysenzertifikat des Herstellers Roquette sind 91 % der Partikel größer als 75 μm und nur 1,6 % größer als 315 μm . Der mittlere Partikeldurchmesser liegt laut Roquette bei ca. 150 μm , dies entspricht dem ersten Maximum der bimodalen Verteilung in obiger Abbildung. Der zweite Grund ist, dass das Pearlitol sehr stark an Metalloberflächen anhaftet. Dadurch kann der Feinanteil beim Sieben zu gering ausfallen.

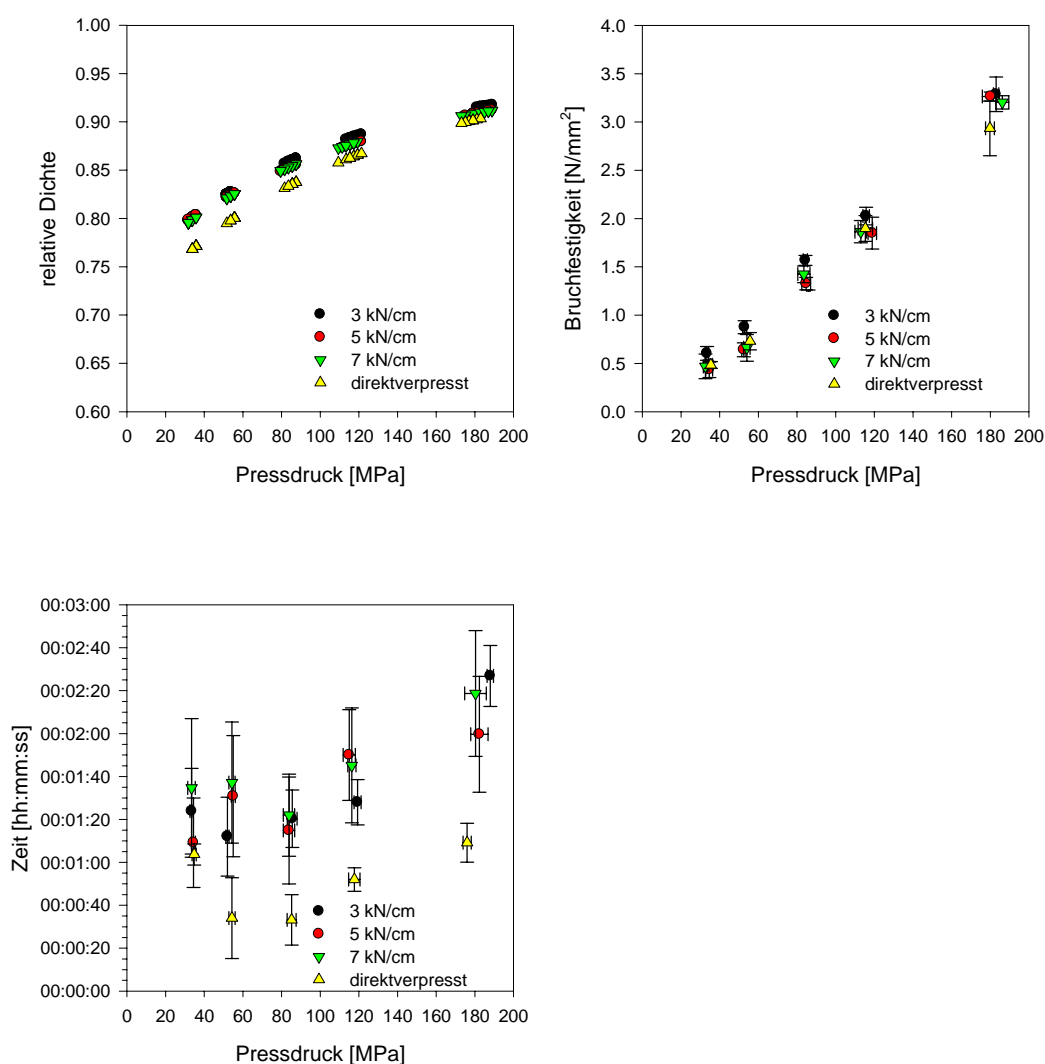


Abbildung 5-8: Pearlitol SD 200: relative Tablettendichte, Tablettenbruchfestigkeit und Zerfallszeit in Abhängigkeit von der Walzenkompaktierkraft; zum Vergleich sind die Tabletteneigenschaften des direktverpressten Ausgangspulvers aufgeführt

Aus dem Pressdruck-Dichte Profil konnte man einen deutlichen Unterschied im Dichteprofil zwischen den aus Granulat hergestellten Tabletten und den direktverpressten Tabletten ablesen. Die direkttablettierte Tabletten zeigten eine geringere Einstrichdichte und erreichten erst bei höheren Drücken die gleiche Dichte wie die aus Granulat hergestellten. Dies kann darauf beruhen, dass es sich bei Pearlitol SD 200 um sprühgetrocknetes Mannitol handelt, das aus vielen kleinen porösen Partikeln besteht. Diese Partikel werden zumindest teilweise während der Trockengranulation zerstört und es entstehen dichtere Granulate, die eine höhere Einstreichdichte zeigen.

Die Bruchfestigkeit der Tablette war nahezu unabhängig von der Vorbehandlung und nahm im untersuchten Bereich mit steigendem Pressdruck linear zu. Die Tabletten aus dem 3 kN/cm Granulat zeigten die höchste Bruchfestigkeit und die direktverpressten tendenziell die niedrigste, wobei der Trend sehr schwach ausgeprägt war.

Die mittlere Zerfallszeit war bis zu einem Pressdruck von 84 MPa unabhängig vom verwendeten Pressdruck und nahm danach mit zunehmendem Tablettierdruck zu. Die Zerfallszeiten lagen zwischen 30 s und 2 min 30 s und sind ausgezeichnet gut. Die hohen Standardabweichungen fallen somit nicht ins Gewicht und müssen nicht weiter diskutiert werden. Die direktverpressten Tabletten zerfielen schneller als die granulierten. Bei den aus Granulat hergestellten Tabletten, konnte man keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Granulaten bezüglich der Zerfallszeiten sehen.

Zusammenfassend ist folgendes Ergebnis festzuhalten: Das Pearlitol zeichnet sich durch einen extrem niedrigen Feinanteil und eine exzellente Wiederverpressbarkeit aus. Es ist praktisch kein Verlust an Wiederverpressbarkeit durch eine höhere Kompaktierkraft zu verzeichnen. Auch die Schülpenbruchfestigkeit ist hoch genug. Positiv war auch der durchwegs gute Zerfall der Tabletten. Was aber bei der Walzenkompaktierung auffiel, und als gravierender Nachteil zu werten ist, war, dass das Mannitol die Eigenschaft hatte, alle Arten von Metalloberflächen zu belegen. Das Mannitol setzte sich sowohl an den Kragenabdichtungen fest, als auch in den Vertiefungen der Randrierung. Der Abstreifer war nicht in der Lage, diese Rückstände vollständig zu entfernen und es kam mit der Zeit zu immer größeren Belägen auf den Walzen. Als Folge dieser Beläge konnte der Spaltregler den Spalt nicht mehr richtig konstant halten und es kam über die Zeit zu einem vermehrten Schwanken der Spaltbreite und im Endeffekt zu einem nicht konstanten Walzenkompaktierprozess. Daraus folgt, dass das Pearlitol SD 200 sehr wohl gut geeignet ist für die Walzenkompaktierung, aber nur in Kombination mit anderen Hilfsstoffen eingesetzt werden sollte, um das Anhaften an den metallischen Kompaktorteilen zu verringern.

5.2.1.3 Vivapur PH 101

Mikrokristalline Cellulose stellt einen weit verbreiteten Hilfsstoff in der Direkttablettierung dar. Die Substanz ist bekannt für ihre hervorragenden plastischen Eigenschaften, aber auch für den teilweisen Verlust dieser bei der Wiederverpressung [28,37,38,44,45]. Dennoch handelt es sich bei mikrokristalliner Cellulose um den am Häufigsten verwendeten Hilfsstoff bei der Walzenkompaktierung.

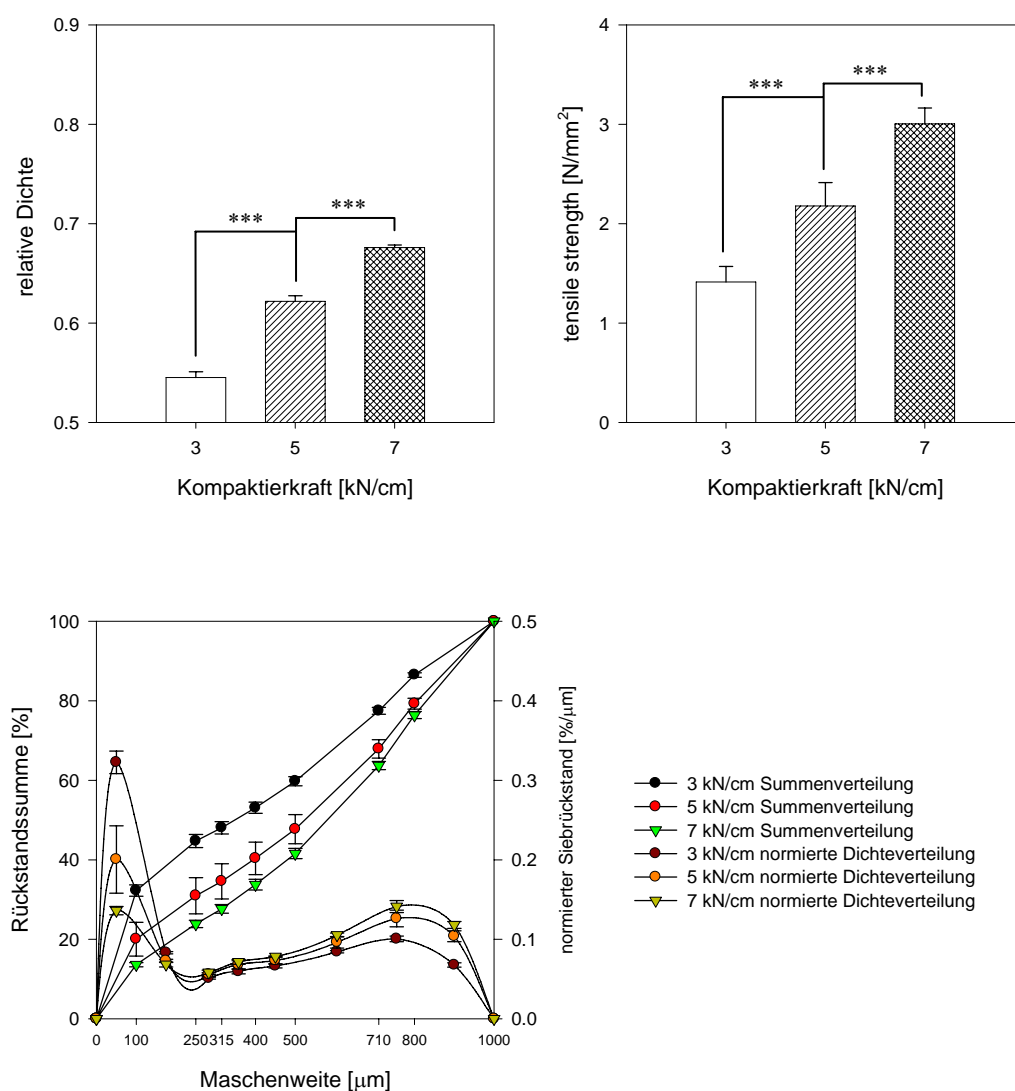


Abbildung 5-9: Vivapur PH 101: Relative Schülpendichte, Schülpenbruchfestigkeit und Partikelgrößenverteilung des Granulates in Abhängigkeit der Walzenkompaktierkraft (p<0,05;*p<0,001;***)

Die Anfangsdichte bei einer Kompaktierkraft von 3 kN/cm war sehr niedrig, dafür wurde aber ein großer, hoch signifikanter Anstieg ($p < 0,001$; ***) der relativen Dichte mit zunehmender Kompaktierkraft beobachtet.

Die für die verschiedenen Kompaktierkräfte gemessenen tensile strength Werte waren sehr hoch. Auch hier wurde ein großer, hoch signifikanter Anstieg ($p < 0,001$; ***) zwischen den einzelnen Kräften beobachtet. Die Bruchfestigkeit nahm im betrachteten Bereich annähernd linear mit steigender Kompaktierkraft zu.

Bei der Partikelgrößenverteilung ergab sich eine deutliche Zunahme des Grobanteils und Abnahme des Feinanteils mit zunehmender Kompaktierkraft. Auffallend war für alle Kräfte der sehr hohe Granulatanteil, der größer als 500 μm war, und ein ausgeprägt geringer Feinanteil. Die Reduktion des Feinanteils und die Erhöhung des Grobanteils waren am stärksten ausgeprägt zwischen 3 und 5 kN/cm. Der Unterschied zwischen 5 und 7 kN/cm war schwächer ausgeprägt, aber immer noch deutlich sichtbar.

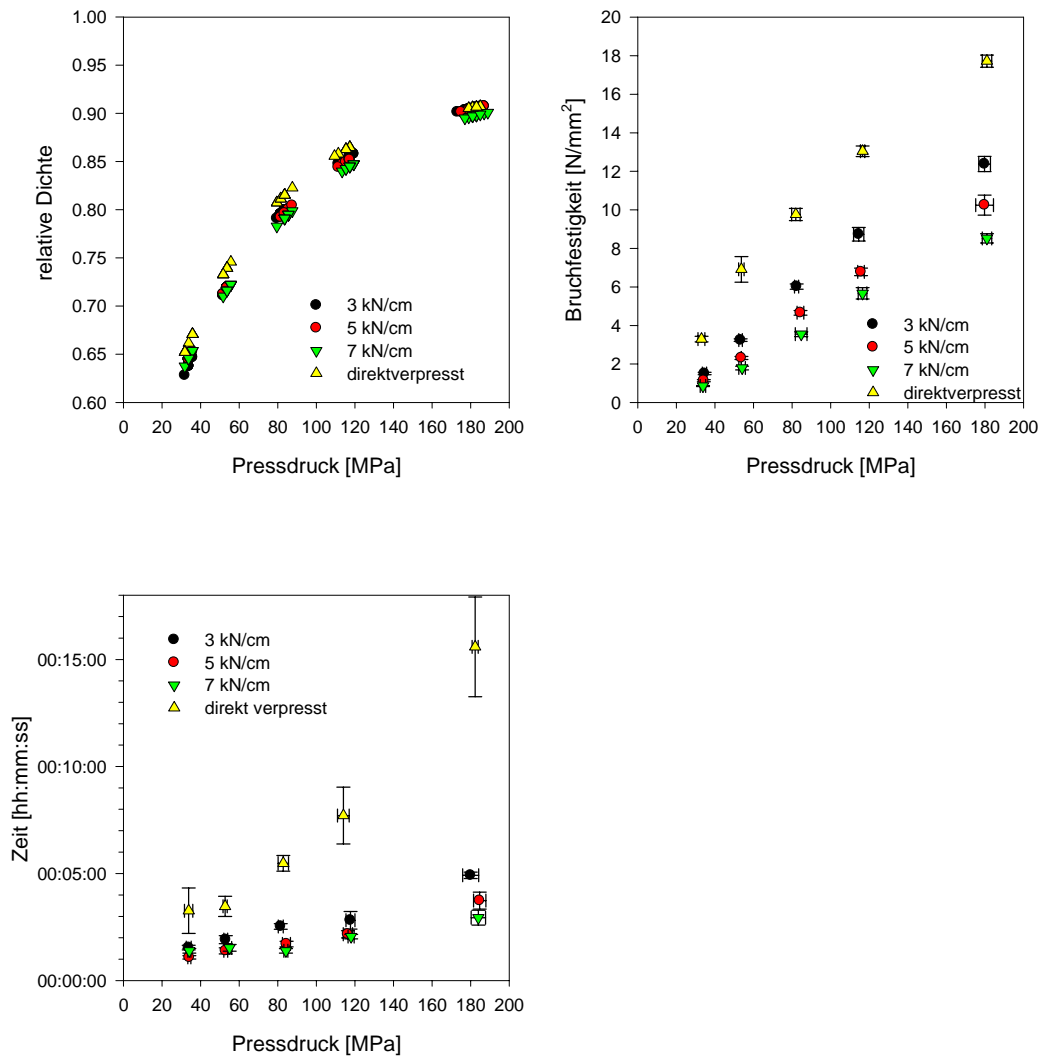


Abbildung 5-10: Vivapur PH 101: relative Tablettendichte, Tablettenbruchfestigkeit und Zerfallszeit in Abhängigkeit von der Walzenkompaktierkraft; zum Vergleich sind die Tabletteneigenschaften des direktverpressten Ausgangspulvers aufgeführt

Die Pressdruck-Dichte Kurven für die verschiedenen Kompaktierkräfte und die Direktverpressung zeigten alle einen sehr ähnlichen Verlauf: Man sieht keinen Einfluss der Vorbehandlung. Die Anfangsdichten waren sehr niedrig, erfuhren aber mit steigendem Pressdruck einen steilen Anstieg.

Die Pressdruck-Bruchfestigkeit Kurven zeigten eine starke Abhängigkeit von der eingesetzten Walzenkompaktierkraft. Mit zunehmender Walzenkompaktierkraft nahm die Bruchfestigkeit der Tabletten ab. Die höchste Bruchkraft zeigten die direktverpressten Tabletten. Der Abfall in der Bruchfestigkeit zwischen direktverpresstem Pulver und dem bei 3 kN/cm hergestellten Granulat war besonders stark ausgeprägt, die Unterschiede zwischen 3 und 5 kN/cm und 5 und 7 kN/cm

waren wesentlich kleiner, aber immer noch erheblich. Die Bruchkraft nahm im untersuchten Bereich mit dem Pressdruck sehr stark zu. Auch beim höchsten eingesetzten Pressdruck von 183 MPa war noch kein Abflachen der Kurve zu erkennen.

Die Zerfallszeiten nahmen mit zunehmendem Pressdruck zu. Die Zerfallszeiten für direkttablettierte Vivapur PH 101 ($t = 3-15$ min) lagen deutlich höher als für die aus Granulaten hergestellten Tabletten ($t = 1-5$ min). Die Zerfallszeiten lagen alle noch im vom EuAB geforderten Rahmen von $t = 15$ min, wobei jedoch der Zusatz eines Sprengmittels beim Einsatz von MCC bei schnell freisetzenden Tabletten empfehlenswert wäre. Die Zerfallszeit nahm mit steigender Kompaktierkraft der Trockengranulation ab. Dies liegt darin begründet, dass mit der Granulierung eine Partikelvergrößerung eintritt und die Gesamtoberfläche der Partikel abnimmt, und somit nur noch wenige Bindungspunkte für den Zusammenhalt der Partikel in einer Tablette vorliegen, die beim Zerfall gelöst werden müssen. Dabei läuft der Zerfall in umgekehrter Reihenfolge wie die Herstellung der Tablette ab: Erst zerfällt die Tablette in die Granulat Körner und dann in die primären Pulverpartikel.

Die erhaltenen Ergebnisse ergaben eine sehr gute Eignung von Vivapur PH 101 für die Walzenkompaktierung. Die Schülpenbruchfestigkeit ist sehr hoch und der Feinanteil des Granulates ist sehr gering. Die Bruchfestigkeit der Tabletten ist exzellent, obwohl die MCC durch die Granulation stark an ihrer Wiederverpressbarkeit einbüßt. Die Bruchfestigkeit der MCC Tabletten liegt aber trotz dieses markanten Verlustes immer noch deutlich über der von entsprechenden Lactose- oder Mannittabletten. Der Zerfall der aus dem Granulat hergestellten Tabletten ist sogar dem der direktverpressten Tabletten überlegen. Abschließend kann man sagen, dass MCC fast den idealen Hilfsstoff für die Walzenkompaktierung darstellt, wobei aber stets ein Augenmerk auf die Wiederverpressbarkeit und den Zerfall der Tabletten gerichtet werden muss. Negativ anzumerken ist, dass MCC einen recht teuren Hilfsstoff darstellt und sich deshalb trotzdem die Kombination mit anderen Hilfsstoffen anbietet.

5.2.1.4 Prosolv SMCC 50

Beim Prosolv SMCC 50 handelt es sich um eine mikrokristalline Cellulose, die mit SiO_2 oberflächenmodifiziert ist. Dadurch soll sie im Vergleich zu herkömmlicher MCC eine höhere Bruchfestigkeit beim Tablettieren aufweisen. Die Eignung dieser Varietät von MCC für die Walzenkompaktierung sollte untersucht werden.

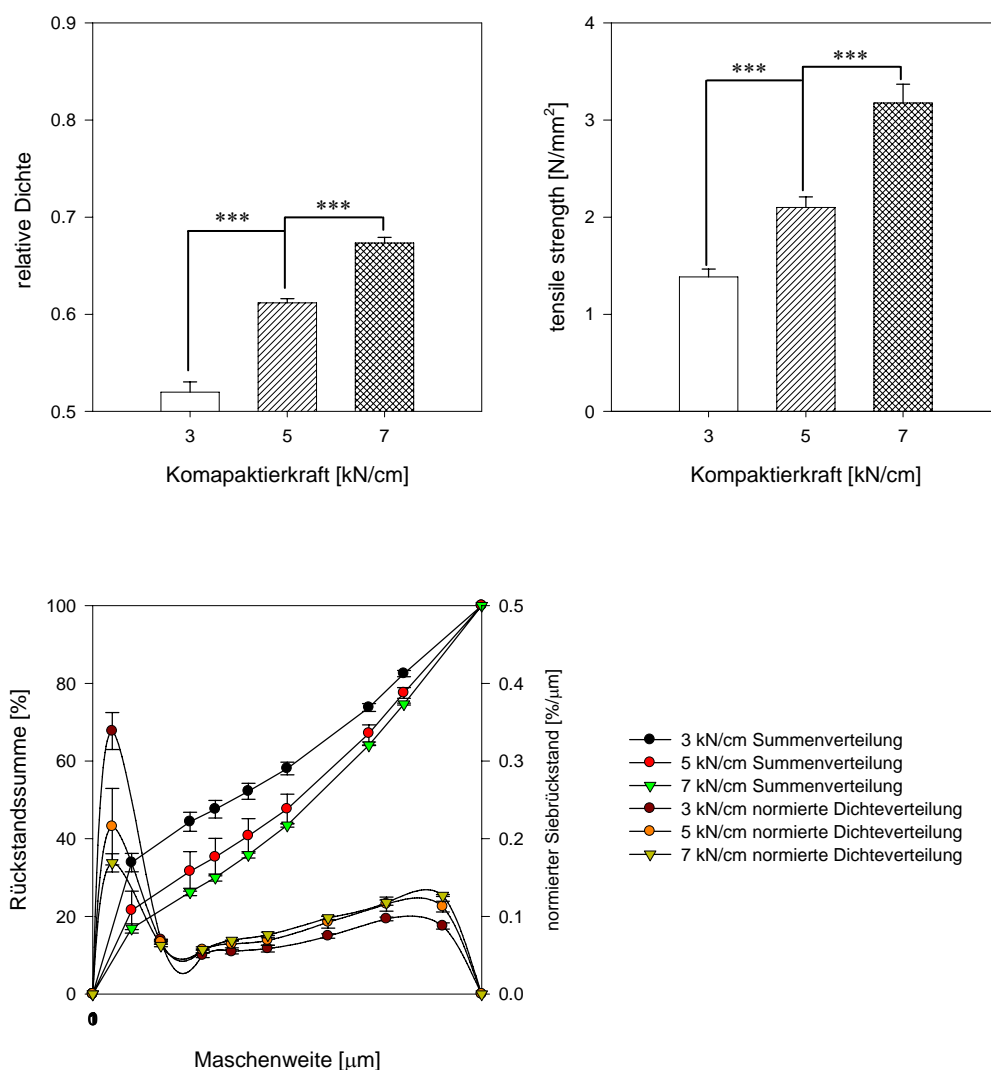


Abbildung 5-11: Prosolv SMCC 50: Relative Schülpendichte, Schülpenbruchfestigkeit und Partikelgrößenverteilung des Granulates in Abhängigkeit der Walzenkompaktierkraft ($p < 0,001; ***$)

Für die Schülpfen war ein großer, hoch signifikanter Anstieg ($p < 0,001; ***$) in der relativen Dichte mit zunehmender Kompaktierkraft zu verzeichnen. Die Anfangsdichte bei 3 kN/cm war sehr niedrig. Der Verlauf ähnelte dem des Vivapur PH 101 sehr.

Die tensile strength Werte waren sehr hoch und zwischen den einzelnen Kompaktierkräften war ein großer, hoch signifikanter Anstieg ($p < 0,001; ***$) festzustellen. Der Verlauf war fast identisch mit dem von Vivapur PH 101.

Bei der Kompaktierung von Prosolv SMCC 50 war eine Zunahme des Grobanteils und eine Abnahme des Feinanteils mit größer werdender Kompaktierkraft feststellbar. Der Anteil größer 500 µm war auffallend hoch und der Feinanteil sehr niedrig. Die Reduktion des Feinanteils und

die Erhöhung des Grobanteils durch Erhöhung der Kompaktierkraft waren am stärksten zwischen 3 und 5 kN/cm und etwas schwächer zwischen 5 und 7 kN/cm ausgeprägt. Alles in allem ergab sich fast das identische Bild wie bei Vivapur PH 101.

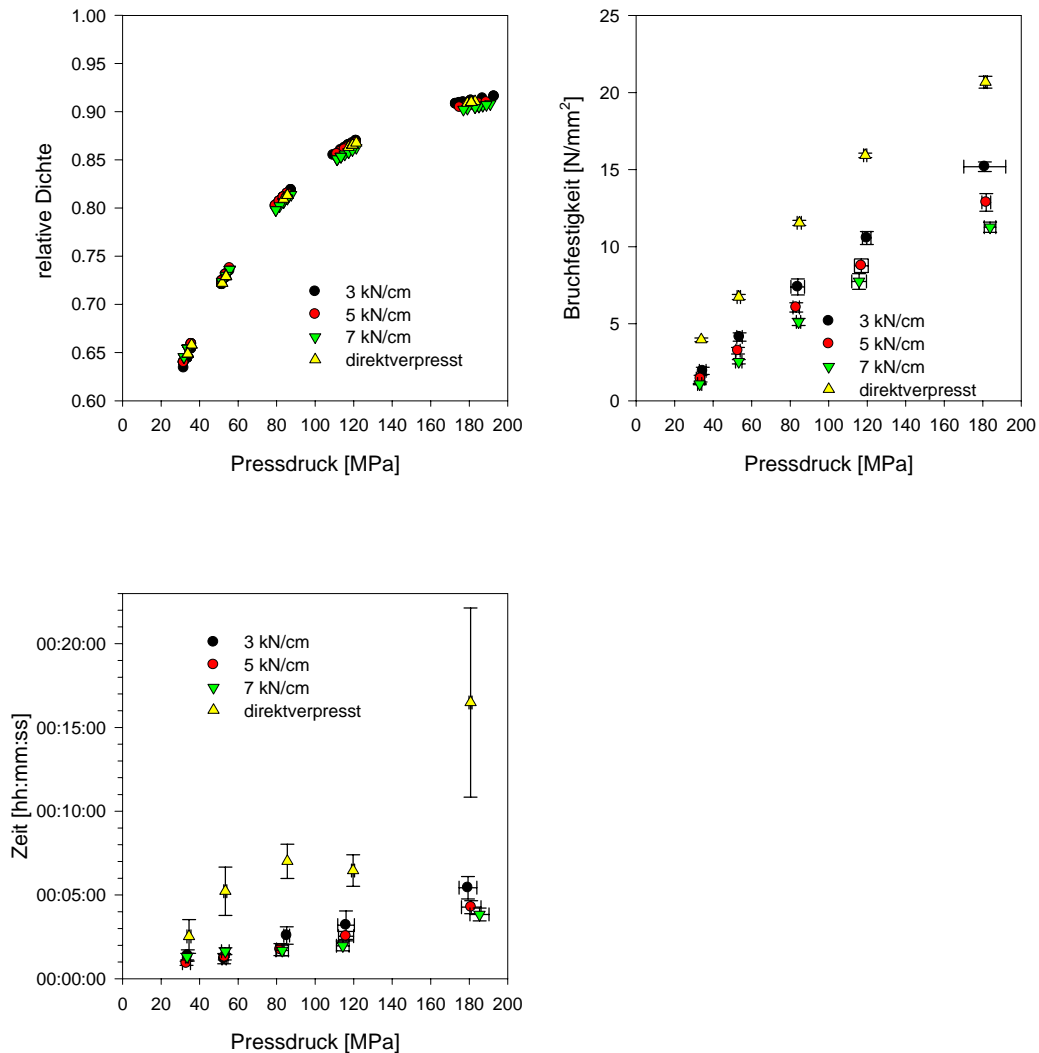


Abbildung 5-12: Prosoolv SMCC 50: relative Tablettendichte, Tablettenbruchfestigkeit und Zerfallszeit in Abhängigkeit von der Walzenkompaktierkraft; zum Vergleich sind die Tabletteneigenschaften des direktverpressten Ausgangspulvers aufgeführt

Auch für die Pressdruck-Dichte Kurven für die verschiedenen Kompaktierkräfte und die Direktverpressung ergab sich das gleiche Bild wie bei Vivapur PH 101: Die Dichten zeigten einen nahezu identischen Verlauf. Man konnte keinen Einfluss der Vorbehandlung erkennen. Die Anfangsdichten waren sehr niedrig, dafür war ein starker Anstieg der Tablettendichte mit zunehmendem Pressdruck zu verzeichnen.

Die Bruchfestigkeit der Tabletten nahm mit zunehmendem Pressdruck stark zu. Die Bruchfestigkeiten waren extrem hoch, vor allem für das direkttablettierte Pulver, und waren von allen untersuchten Hilfsstoffen die höchsten. Die Pressdruck-Bruchfestigkeit Kurven zeigten jedoch eine starke Abhängigkeit von der eingesetzten Walzenkompaktierkraft. Mit zunehmender Walzenkompaktierkraft nahm die Bruchfestigkeit der Tabletten ab. Die höchste Bruchkraft zeigten die direktverpressten Tabletten. Die Bruchfestigkeiten für Prosolv SMCC 50 lagen durchwegs über den entsprechenden Bruchfestigkeiten von Vivapur PH 101, ansonsten ergab sich qualitativ derselbe Verlauf wie bei Vivapur PH 101. Die höhere Bruchfestigkeit hängt wahrscheinlich mit der etwas geringeren Empfindlichkeit von Prosolv SMCC 50 gegenüber der Beimischung von Magnesiumstearat zusammen. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung könnte sein, dass durch die Beschichtung mit SiO_2 schon viele mögliche Bindungsstellen mit SiO_2 belegt sind und nicht mehr von Magnesiumstearat eingenommen werden können. Dadurch bleibt mehr Magnesiumstearat ungebunden zwischen den Partikeln übrig und die Partikel können besser miteinander binden, als wenn eine größere Oberfläche mit Magnesiumstearat belegt wäre. Diese Theorie wird ausführlich bei Veen et al. [163] diskutiert. Ein anderer Erklärungsansatz wäre, dass es durch das Co-processing mit SiO_2 zu einer Oberflächenvergrößerung der MCC kommt. Das SiO_2 ist an der Oberfläche der MCC fest fixiert und bildet viele kleine Unebenheiten und Rauigkeiten. Die Oberfläche der MCC wird dadurch künstlich vergrößert und das Magnesiumstearat ist gezwungen, sich auf einer größeren Fläche zu verteilen. Es bleibt mehr Fläche unbelegt als bei gewöhnlicher MCC. Das Resultat ist ein besserer Zusammenhalt zwischen den Partikeln und eine etwas höhere Tablettenbruchfestigkeit.

Die Zerfallszeiten nahmen mit zunehmendem Pressdruck zu. Die Zerfallszeiten lagen für direkttablettierte Prosolv ($t = 2-6$ min) deutlich höher als für die aus Granulaten hergestellten Tabletten ($t = 1-5$ min). Die Zerfallszeit nahm mit steigender Kompaktierkraft der Trockengranulation ab. Dies kann über den schlechteren Zusammenhalt der Granulatkörner untereinander mit zunehmender Walzenkompaktierkraft erklärt werden. Auch hier war der Verlauf ähnlich dem bei Vivapur PH 101.

Für das Prosolv SMCC 50 gilt das gleiche wie für das Vivapur PH 101, es stellt fast die ideale Substanz für die Walzenkompaktierung dar, mit geringen Abstrichen bei der Wiederverpressbarkeit und beim Zerfall der Tabletten. Als nicht zu vernachlässigender Faktor kommt beim Prosolv SMCC 50 der recht hohe Preis hinzu, der weit über dem von gewöhnlicher MCC liegt. Die geringen Vorteile die Prosolv gegenüber gewöhnlicher MCC bietet, rechtfertigen eigentlich nicht diesen Aufschlag, dennoch kann natürlich Prosolv SMCC 50 für die Walzenkompaktierung eingesetzt werden. Interessant wäre der Vergleich Prosolv zu einer

physikalischen Mischung aus MCC und SiO₂ gewesen. Hierauf wurde aber zugunsten anderer, deutlich unterschiedlicher Substanzen verzichtet.

5.2.1.5 Kollidon VA 64

Die Substanz Kollidon VA 64 ist ein Copolymer aus Vinylpyrrolidon und Vinylacetat und wird in der Direkttablettierung häufig als Trockenbindemittel eingesetzt. Die Substanz ist sehr gut plastisch verformbar, deswegen auch der Einsatz als Trockenbindemittel. Aufgrund der Gemeinsamkeiten von Direkttablettierung und Walzenkompaktierung sollte es auch hinsichtlich seiner Eigenschaften bei der Walzenkompaktierung untersucht werden. Bei der Walzenkompaktierung stellte sich vor allem die Frage, wie sich die Substanz bei der Wiederverpressbarkeit verhalten würde.

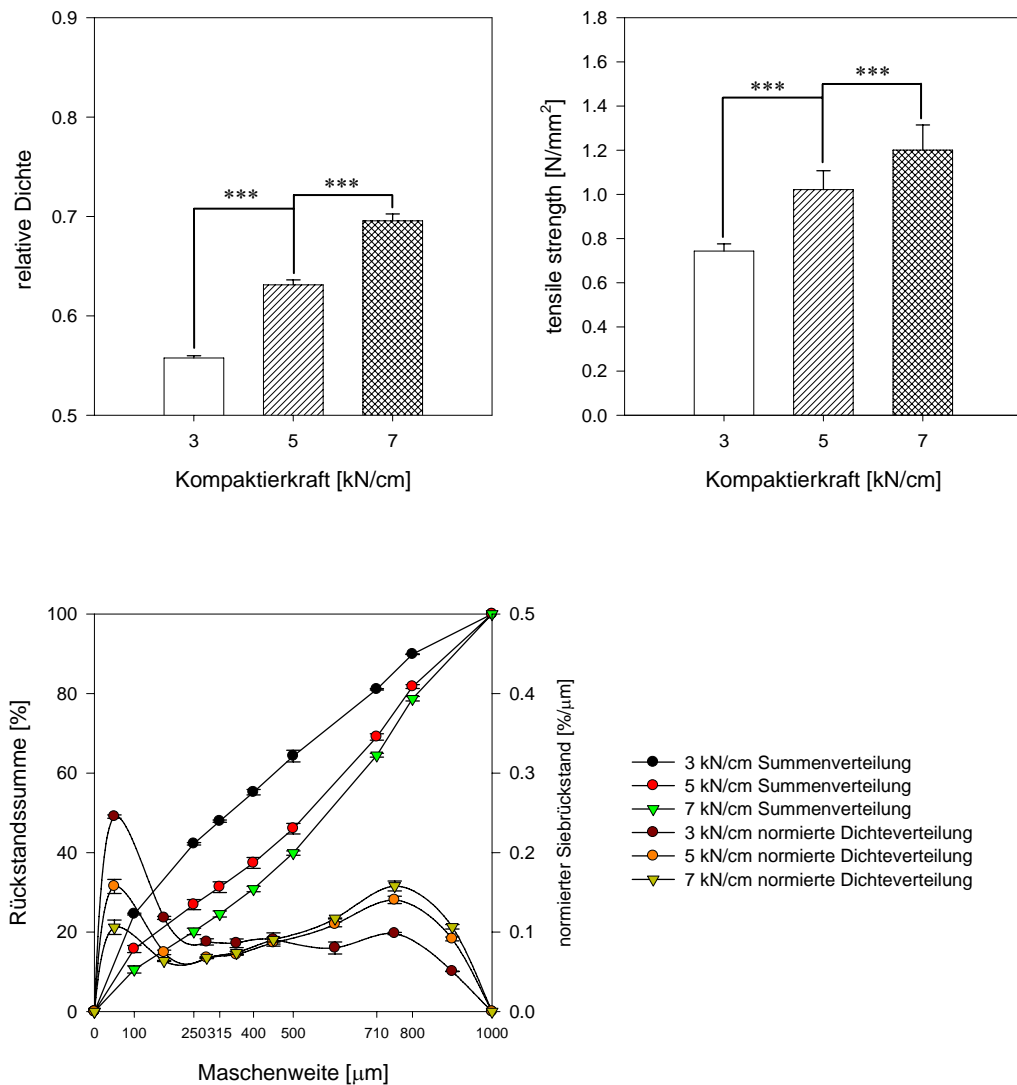


Abbildung 5-13: Kollidon VA 64: Relative Schülpendichte, Schülpenbruchfestigkeit und Partikelgrößenverteilung des Granulates in Abhängigkeit der Walzenkompaktierkraft ($p < 0,001$; ***)

Die erhaltenen Schülpfen waren sehr weich und instabil. Es haftete sehr viel Staub an den Schülpfen und die Oberflächen waren stumpf. Alle Metallteile des Kompaktors waren mit feinem Kollidonstaub belegt und alle Gegenstände klebten nach kürzester Zeit. Es wurden sehr große, hoch signifikante Anstiege ($p < 0,001$; ***) in der Dichte zwischen den Kompaktierkräften erhalten.

Das gleiche Bild ergab sich für die Schülpfenbruchfestigkeit, es wurden sehr große, hoch signifikante Anstiege ($p < 0,001$; ***) in der Bruchfestigkeiten mit zunehmender Kompaktierkraft erhalten.

Bei der Partikelgrößenverteilung sah man eine deutliche Zunahme des Grobanteils und Abnahme des Feinanteils mit größerer Kompaktierkraft. Ferner war der Anteil der Granulatpartikel, die größer als 500 µm sind, sehr hoch und es war ein geringer Feinanteil zu verzeichnen.

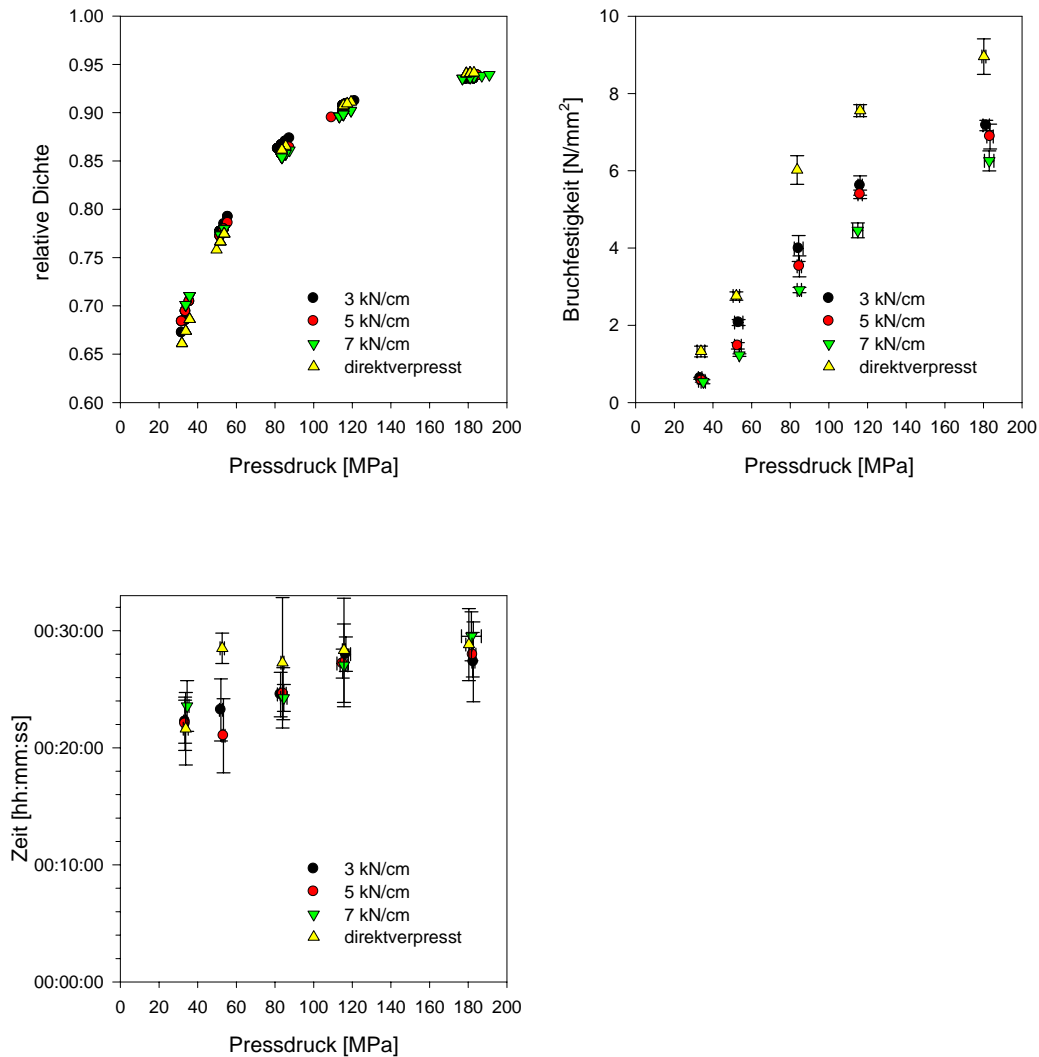


Abbildung 5-14: Kollidon VA 64: relative Tablettdichte, Tablettenbruchfestigkeit und Zerfallszeit in Abhängigkeit von der Walzenkompaktierkraft; zum Vergleich sind die Tabletteneigenschaften des direktverpressten Ausgangspulvers aufgeführt

Die Pressdruck-Dichte Kurven für die verschiedenen Kompaktierkräfte und die Direktverpressung zeigten alle einen sehr ähnlichen Verlauf, man sah keinen Einfluss der

Vorbehandlung. Die Anfangsdichten waren sehr niedrig und die Enddichten sehr hoch, d.h. die Dichte erfährt einen steilen Anstieg mit zunehmendem Pressdruck.

Die Bruchfestigkeit stieg mit zunehmendem Pressdruck stark an. Die Tabletten aus direkttablettierte Kollidon VA 64 zeigten die höchste Bruchfestigkeit. Der Unterschied zwischen der Bruchfestigkeit der direkttablettierte Tabletten und den Tabletten aus den jeweiligen Granulaten war sehr groß. Die Bruchfestigkeit der aus den Granulaten hergestellten Tabletten nahm mit zunehmender Kompaktierkraft beim ersten Verpressen ab.

Der Zerfall lag zwischen 20 und 30 min und war unabhängig von der vorherigen Behandlung des Hilfsstoffes. Außerdem war die Zerfallszeit der Tabletten fast unabhängig vom eingesetzten Tablettierdruck, nur bei niedrigen Drücken stieg die Zeit noch an, um dann irgendwann eine Art Plateau zu erreichen.

Auf den ersten Blick scheint Kollidon VA 64 aufgrund der erhaltenen Ergebnisse bei der Untersuchung der Reinsubstanz für die Walzenkompaktierung recht gut geeignet zu sein. Die Schülpenbruchfestigkeit ist zwar nicht sehr hoch, dafür ist aber der Feinanteil des Granulates sehr niedrig. Für die Bruchfestigkeit der Tabletten ergeben sich trotz des negativen Einflusses der Wiederverpressung exzellente Werte. Die Zerfallszeiten liegen jedoch mit Werten zwischen 20 und 30 min viel zu hoch. Außerdem ist Kollidon VA 64 sehr elektrostatisch und adhäsiv. Der bei der Verarbeitung entstehende feine Staub verklebt aufgrund der Hygroskopizität und Klebrigkeit des Kollidon VA 64 alle Gegenstände in Sekundenschnelle. Zusammengefasst lässt sich somit sagen, dass Kollidon VA 64 als Monosubstanz bei der Walzenkompaktierung nicht zu empfehlen ist, und möglichst in Mischung mit anderen Hilfsstoffen eingesetzt werden sollte.

5.2.1.6 PEG 6000

Polyethylenglykol wird wegen seiner hervorragenden plastischen Eigenschaften in der Direkttablettierung als Trockenbindemittel eingesetzt. Auch lässt es sich als Beimischung in einigen auf dem Markt befindlichen schnellfreisetzenden Ibuprofen-Tablettenformulierungen mit Filmüberzug wiederfinden, meist wurde hier dann das PEG 4000 oder 6000 verwendet. Interessant waren auch hier wieder der Aspekt der Wiederverpressbarkeit und der sich ergebende Feinanteil nach erfolgter Walzenkompaktierung.

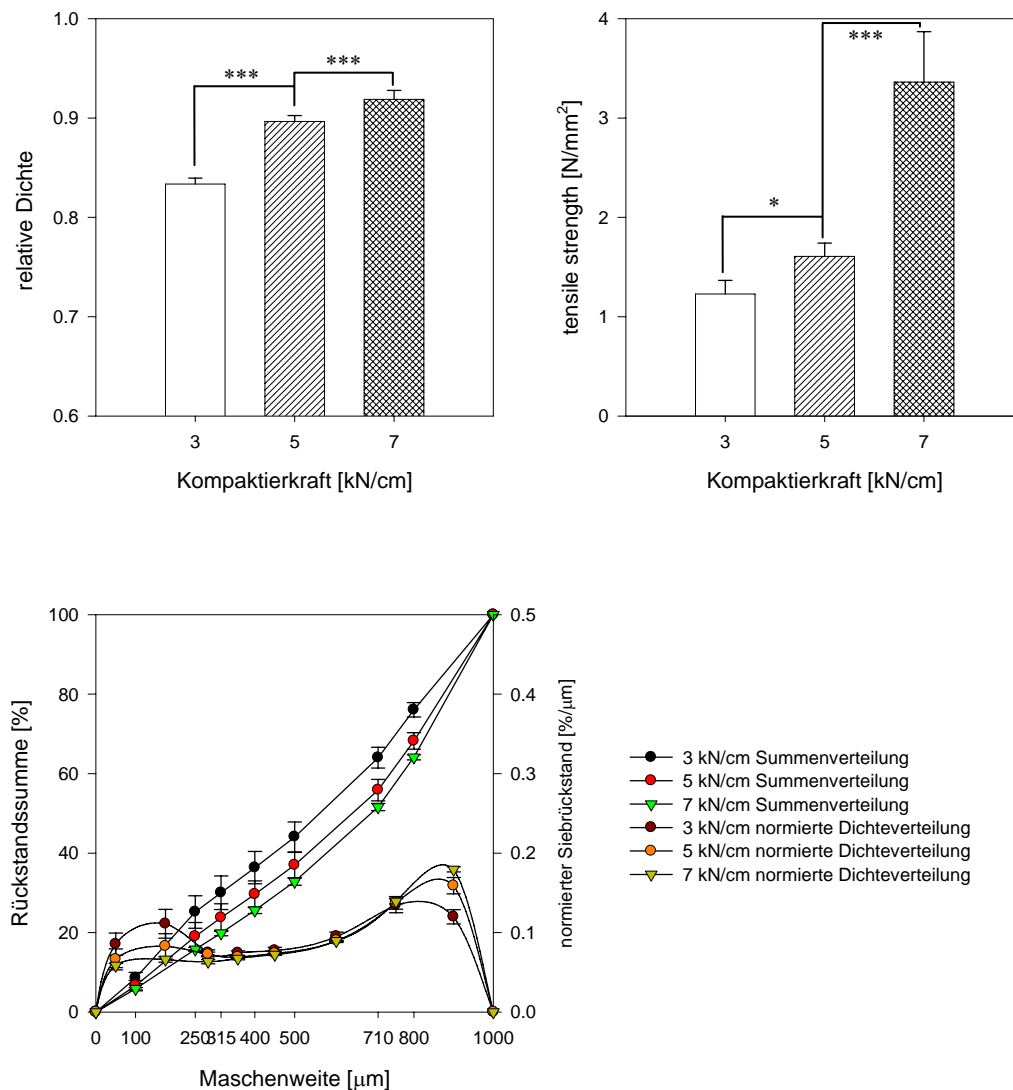


Abbildung 5-15: PEG 6000: Relative Schülpendichte, Schülpenbruchfestigkeit und Partikelgrößenverteilung des Granulates in Abhängigkeit der Walzenkompaktierkraft ($p < 0,05$; *, $p < 0,001$; ***)

Schon bei einer Kraft von 3 kN/cm war die relative Schülpendichte sehr hoch (0,83). Eine Erhöhung auf 5 kN/cm brachte noch einen größeren Anstieg in der Dichte ($p < 0,001$; ***), aber schon die Erhöhung von 5 auf 7 kN/cm resultierte nur noch in einem geringen Dichtezuwachs ($p < 0,001$; ***). Die relative Schülpendichte bei 7 kN/cm betrug schon 0,92, d.h. das PEG war hier schon sehr stark verdichtet.

Es war ein Anstieg der tensile strength mit zunehmender Kompaktierkraft zu verzeichnen, wobei derjenige von 3 zu 5 kN/cm recht klein war ($p < 0,05$; *) und der zwischen 5 und 7 kN/cm sehr groß ausfiel ($p < 0,001$; ***). Die Schülpenoberfläche war bei allen Schülpfen sehr glatt und

ohne anhaftenden Staub. Die Schülpen begannen bei 5 kN/cm glasige Stellen zu bekommen und bei 7 kN/cm wurde der Rand fast komplett glasig. Beide Beobachtungen deuten daraufhin, dass es wahrscheinlich zu einem Anschmelzen bzw. Sintern der Substanz kam, daher auch der starke Anstieg in der Schülpenbruchfestigkeit bei der Krafterhöhung von 5 auf 7 kN/cm.

Es ergab sich ferner ein extrem hoher und großkörniger Grobanteil, so betrug der Anteil größer 710 μm je nach Kraft zwischen 36 bis 48 %. Der Feinanteil war dementsprechend für alle Kräfte sehr gering. Im Bereich zwischen 250 μm und 710 μm war die Verteilung unabhängig von der angewandten Kompaktierkraft.

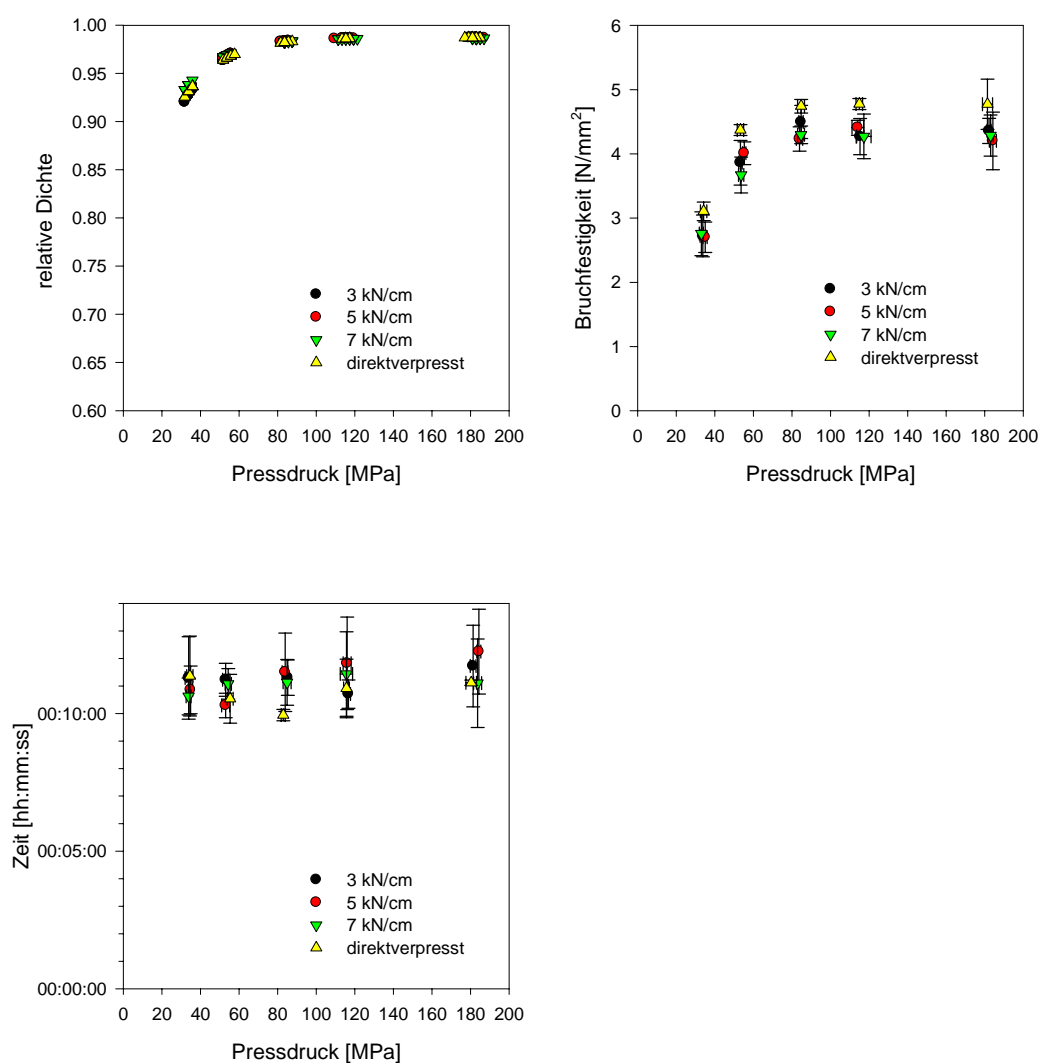


Abbildung 5-16: PEG 6000: relative Tablettendichte, Tablettenbruchfestigkeit und Zerfallszeit in Abhängigkeit von der Walzenkompaktierkraft; zum Vergleich sind die Tabletteneigenschaften des direktverpressten Ausgangspulvers aufgeführt

Die Pressdruck-Dichte Kurven für die verschiedenen Kompaktierkräfte und die Direktverpressung zeigten alle einen sehr ähnlichen Verlauf und man konnte keinen Einfluss der Vorbehandlung sehen. Die relative Dichte erreichte schon bei Pressdrücken von 80 MPa ein Plateau und veränderte sich bei weiterer Drückerhöhung nur noch sehr wenig. Bei einem Tablettierdruck von 183 MPa betrug die erreichte relative Dichte ungefähr 0,99, d.h. die Tabletten waren fast bis auf die wahre Dichte des Polyethylenglykols verdichtet und besaßen quasi keine Restporosität mehr.

Die Bruchfestigkeit der Tabletten stieg bis zu einem Pressdruck von 84 MPa an, danach blieb sie konstant. Das direktverpresste PEG zeigte dabei eine leicht höhere Bruchfestigkeit als die aus den Granulaten hergestellten Tabletten.

Der Zerfall der Tabletten war unabhängig vom Pressdruck und der Vorbehandlung und lag ungefähr bei 11-12 Minuten.

Aufgrund der erhaltenen Resultate kann geschlossen werden, dass auch das PEG sehr gut geeignet ist für die Walzenkompaktierung. Wegen der zerfallsverlängernden Eigenschaften des PEG gilt aber die gleiche Einschränkung wie bei Kollidon VA 64: es sollte nur in Verbindung mit anderen Hilfsstoffen eingesetzt werden. Der Feinanteil ist extrem niedrig und bestätigt die Eignung von PEG als Trockenbindemittel. Die Schülpenbruchfestigkeit ist vor allem für die höheren Kompaktierkräfte sehr gut. Bezüglich der Wiederverpressbarkeit der Granulate bei der Tablettierung kann man sagen, dass das Polyethylenglykol recht unempfindlich gegenüber dem Einfluss der Kompaktierkraft bei der ersten Verpressung ist. Es ergeben sich quasi keine Unterschiede in der Bruchfestigkeit in Abhängigkeit von der Vorbehandlung.

5.2.1.7 Vergleich der Füllstoffe und Trockenbindemittel untereinander

Die oben aufgelisteten Substanzen sollen an dieser Stelle exemplarisch für die im weiteren Verlauf der Arbeit verwendete Kraft von 5 kN/cm gegenseitig verglichen werden. Der Übersichtlichkeit halber werden als Eigenschaften nur die Schülpenbruchfestigkeit, der Feinanteil < 100 µm, der Granulatanteil < 250 µm, die Tablettenbruchfestigkeit und der Tablettenzerfall betrachtet.

Ergebnisse

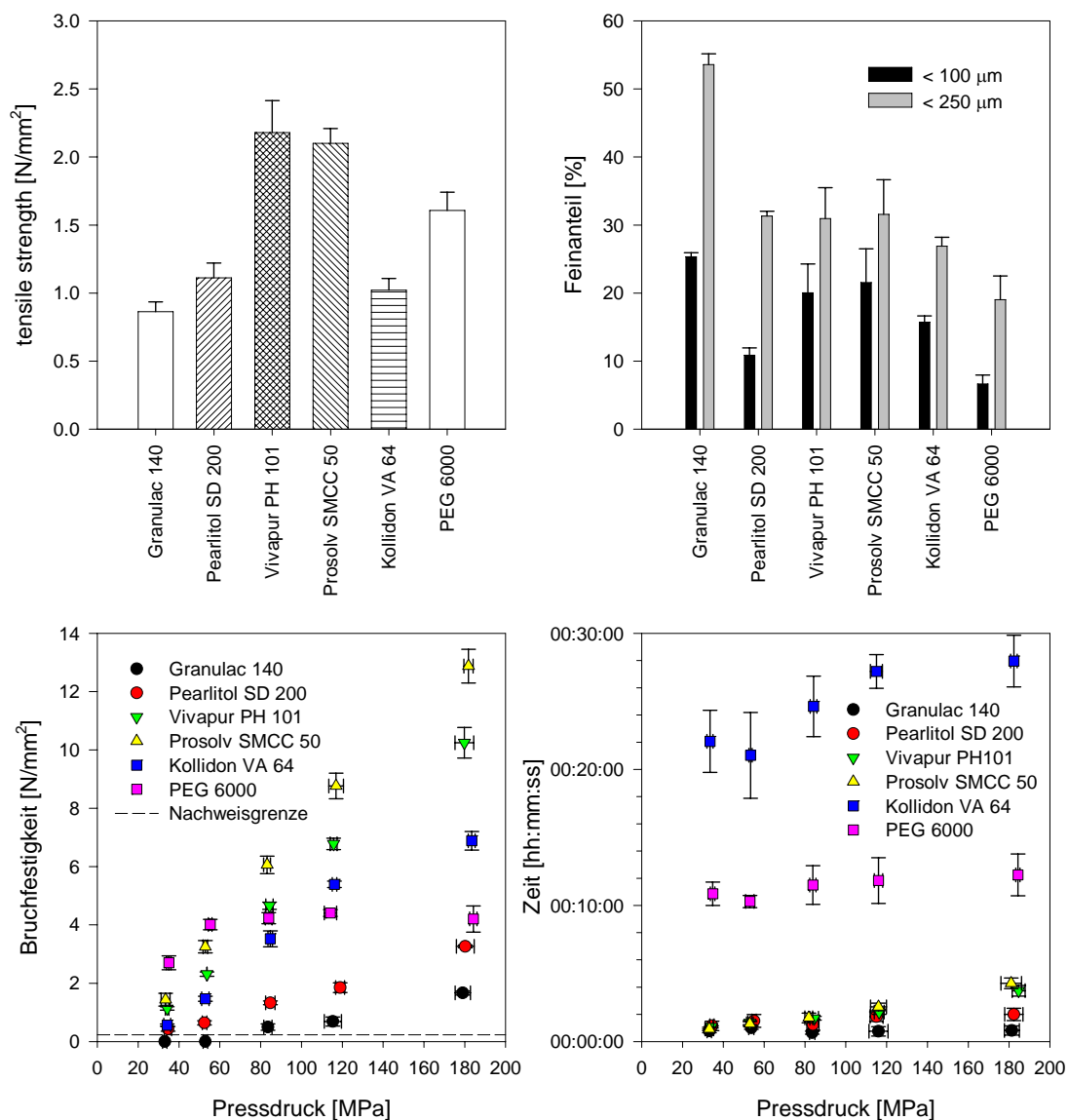


Abbildung 5-17: Vergleich der untersuchten Füllstoffe und Trockenbindemittel hinsichtlich der Schülpenbruchfestigkeit, des Feinanteils des Granulats, der Tablettenbruchfestigkeit und des Tablettenzerfalls bei einer Walzenkompaktierkraft von 5 kN/cm

Für die Bruchfestigkeit der Schülpen ergab sich folgendes Bild: Die höchste Schülpenbruchfestigkeit zeigten Vivapur PH 101 und Prosolv SMCC 50, die niedrigste Granulac 140. Der Unterschied der tensile strength zwischen Prosolv SMCC 50 und Vivapur PH 101 war nicht signifikant.

Von den untersuchten Hilfsstoffen zeigten Pearlitol SD 200 und PEG 6000 den geringsten Granulatanteil unter 100 μm, den geringsten unter 250 μm zeigten die Trockenbindemittel Kollidon VA 64 und PEG 6000. Den höchsten Anteil zeigte jeweils Granulac 140. Der sehr

geringe Anteil kleiner 100 μm von Pearlitol SD 200 liegt, wie oben bereits erwähnt, einerseits in der größeren durchschnittlichen Partikelgröße des Ausgangsmaterials begründet, andererseits ist Pearlitol sehr adhäsiv und bleibt an allen Arten von Metalloberflächen haften.

Bei der Bruchfestigkeit der Tabletten zeigten alle Substanzen bis auf Kollidon VA 64 und PEG 6000 in dem untersuchten Druckbereich einen mehr oder weniger ausgeprägten linearen Anstieg der Bruchfestigkeit mit dem Pressdruck. Die Bruchfestigkeit von PEG 6000 zeigte ab einem Pressdruck von ca. 54 MPa Pressdruck ein Plateau. Auch bei Kollidon zeigte sich ein Abflachen der Kurve oberhalb von 115 MPa. Bemerkenswert ist die hohe Bruchfestigkeit von PEG bei niedrigen Pressdrücken im Vergleich mit den anderen Substanzen, die dann aber ab 54 MPa kaum mehr zunimmt. Dieses Verhalten liegt im niedrigen Schmelzpunkt des Polyethylenglykols begründet, so kommt es schon bei niederen Pressdrücken zu einem Sintern der Tabletten und in der Konsequenz zu stabileren, festeren Tabletten. Die höchste Bruchfestigkeit insgesamt zeigten Prosolv SMCC 50 und Vivapur PH 101, wobei die von Prosolv immer einen Tick höher lag. Die niedrigste Tablettenbruchfestigkeit überhaupt wies Granulac 140 auf.

Der Zerfall lag für alle Substanzen bis auf Kollidon VA 64 unterhalb der vom EuAB geforderten 15 min. Am schnellsten zerfallen die Tabletten aus Granulac 140 und Pearlitol SD 200 (alle schneller als 2 Minuten). Der Zerfall von reinem PEG 6000 ist mit um die 11-12 Minuten zwar noch Arzneibuchkonform, eigentlich aber schon zu lang.

Auf Basis der erhaltenen Resultate erschienen Kombinationen aus Vivapur PH 101 und Kollidon VA 64 bzw. aus Pearlitol SD 200 und Vivapur PH 101 recht vielversprechend hinsichtlich der weiteren Untersuchung im Rahmen der binären Mischungen. Dennoch sollten alle Kombinationen von den Füllstoffen untereinander und auch alle Kombinationen von den Füllstoffen mit den Trockenbindemitteln im Rahmen der binären Mischungen betrachtet werden. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um einerseits eine gewisse Systematik zu gewährleisten und andererseits eventuelle positive oder negative gegenseitige Beeinflussungen der Substanzen aufzudecken. Ziel war es, eine breitere Basis für die Entscheidungsfindung bezüglich der weiteren Verwendung der untersuchten Hilfsstoffe zu haben.

5.2.2 Betrachtung der binären Mischungen

Bei den binären Mischungen wurden jeweils Mischungen aus den Füllstoffen im Verhältnis (Masse/Masse) 65/35 und 35/65 untersucht. Für die Untersuchung der Trockenbindemittel als Beimischung zu den Füllstoffen wurden Mischungen im Verhältnis Füllstoff/Trockenbindemittel

(Masse/Masse) von 65/35 und 90/10 herangezogen. Als Füllstoffe und Trockenbindemittel dienten die schon im vorigen Abschnitt untersuchten Substanzen. Einzig und allein die Substanz Prosolv SMCC 50 wurde nicht mehr weiterverwendet, da sie sich, wie im vorigen Abschnitt aufgezeigt, fast identisch wie das Vivapur PH 101 verhielt. Das Prosolv wies zwar eine leicht höhere Bruchfestigkeit als das Vivapur PH 101 auf, verhielt sich aber ansonsten gleich wie das Vivapur PH 101. Als Eigenschaften wurden bei den Mischungen die Schülpendichte, die Schülpenbruchfestigkeit, der Feinanteil $< 100 \mu\text{m}$, der Granulatanteil $< 250 \mu\text{m}$, der mittlere Granulatdurchmesser d_{50} , die Tablettendichte, die Tablettenbruchfestigkeit und die Zerfallszeit der Tabletten betrachtet. Auf den Feinanteil $< 100 \mu\text{m}$ und den mittleren Granulatdurchmesser d_{50} wird in diesem Kapitel nicht näher eingegangen. Die Ergebnisse befinden sich tabellarisch im Anhang und wurden zum Aufstellen der mathematischen Modelle und der Neuronalen Netze herangezogen. Von den Granulateigenschaften wird exemplarisch an dieser Stelle der Anteil $< 250 \mu\text{m}$ besprochen.

Im Rahmen der systematischen Rezeptentwicklung war es sehr wichtig zu sehen, wie sich die Einzelsubstanzen in Mischung verhalten und ob sie ein lineares additives Verhalten entsprechend den Anteilen zeigen oder nicht. In der Literatur (siehe Abschnitt 2.3) sind viele verschiedene Abweichungsmuster von einem linearen additiven Verhalten der Eigenschaften der Einzelsubstanzen beschrieben, so sind negative Abweichungen, positive Abweichungen und auch sigmoide Zusammenhänge bekannt. Ziel dieses Abschnittes war es, die Eigenschaften der binären Mischungen zu bestimmen und das Verhalten der Mischungen in Abhängigkeit vom jeweiligen Mischungsverhältnis zu charakterisieren. Aufgrund der gewonnenen Ergebnisse sollte eine geeignete binäre Mischung für die weiteren Versuche mit dem Modellarzneistoff Ibuprofen ausgewählt werden.

5.2.2.1 Füllstoff-Füllstoff Mischungen

5.2.2.1.1 Granulac 140-Pearlitol SD 200

Im Folgenden seien die Ergebnisse der binären Mischungen im Verhältnis von 65/35 und 35/65 von Granulac 140 und Pearlitol SD 200 wiedergegeben. Aus Vergleichsgründen sind die Ergebnisse der jeweiligen Reinstoffe ebenfalls mit angegeben. Basierend auf den Ergebnissen der Untersuchung der Einzelsubstanzen wurden unter Annahme eines linearen additiven Verhaltens die Eigenschaften für das jeweilige Mischungsverhältnis errechnet. Diese Eigenschaftsprognosen sind in den Graphen durch eine gepunktete Linie wiedergegeben.

Ergebnisse

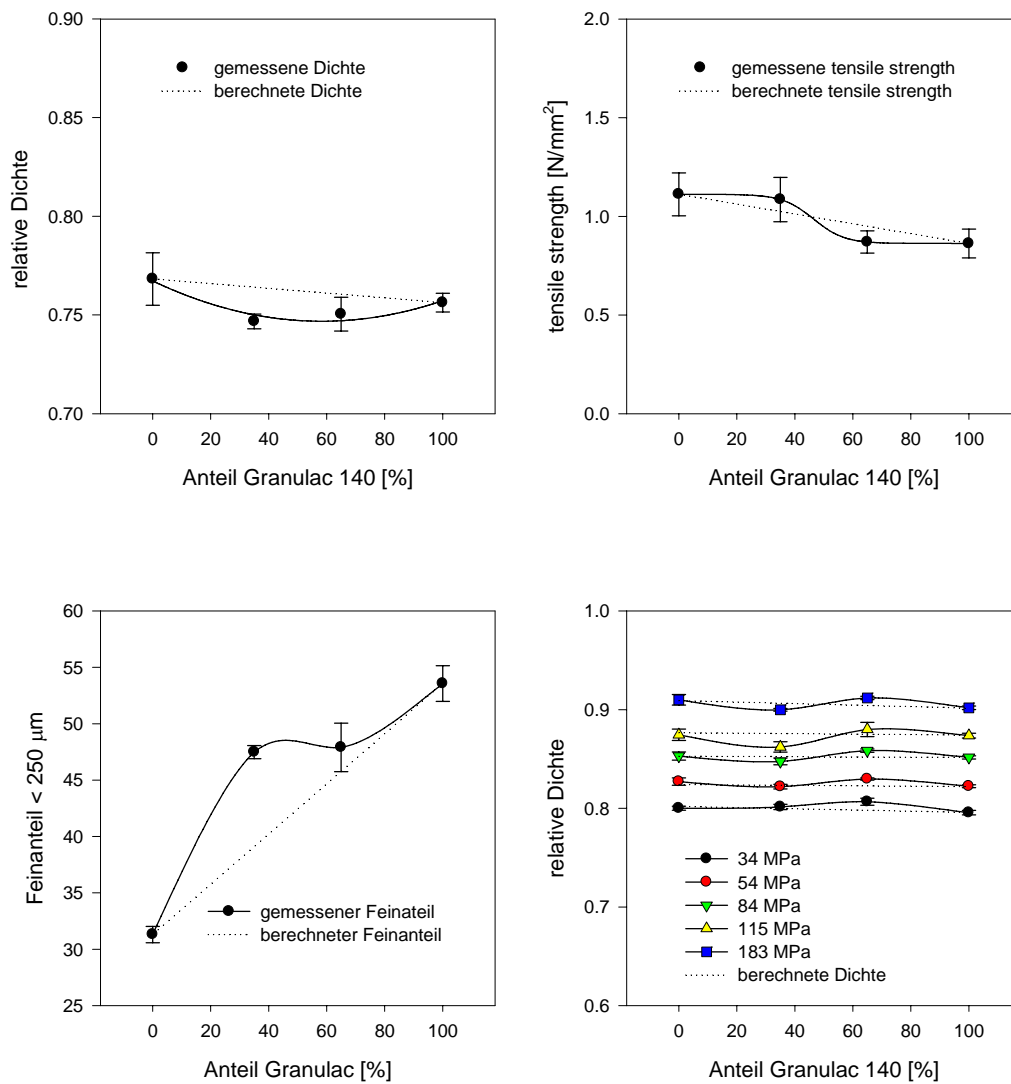


Abbildung 5-18: Vergleich der binären Mischungen aus Granulac 140 und Pearlitol SD 200 hinsichtlich der Schülpendichte, der Schülpenbruchfestigkeit, des Granulatanteils < 250 µm und der Tablettendichte. Die gepunkteten Linien stellen die Eigenschaftsprognosen auf Basis eines linearen additiven Verhaltens der Eigenschaften der Einzelsubstanzen dar

Die beiden Mischungen von Granulac 140 und Pearlitol SD 200 zeigten eine negative Abweichung von der erwarteten Schülpendichte. Der negative Bauch war zwar nicht besonders groß, aber doch deutlich ausgeprägt.

Der Verlauf der tensile strength Kurve gegen die Konzentration an Granulac 140 war sigmoidal: Bei niedrigen Konzentrationen von Granulac 140 dominierte noch der Einfluss von Pearlitol SD 200, ab ca. 65 % Zumischung dominierte jedoch der Einfluss von Granulac 140.

Beim Granulatanteil < 250 µm ergab sich folgendes Bild: Der Zusatz von Granulac 140 zu Pearlitol SD 200 führte zu einem viel höheren Anteil als dem rein rechnerisch erwarteten. Vermutlich störte der Zusatz von Granulac 140 den Zusammenhalt der Primärpartikel in den Granulatkörnern und führte bei der Zerkleinerung im Granulator zu einem höheren Granulatanteil. Der Anteil bei Zusatz von 65 % Granulac 140 war nur mehr leicht erhöht und entsprach fast dem erwarteten.

Die relativen Dichten der Tabletten aus den binären Mischungen entsprachen mehr oder weniger den rechnerisch erwarteten.

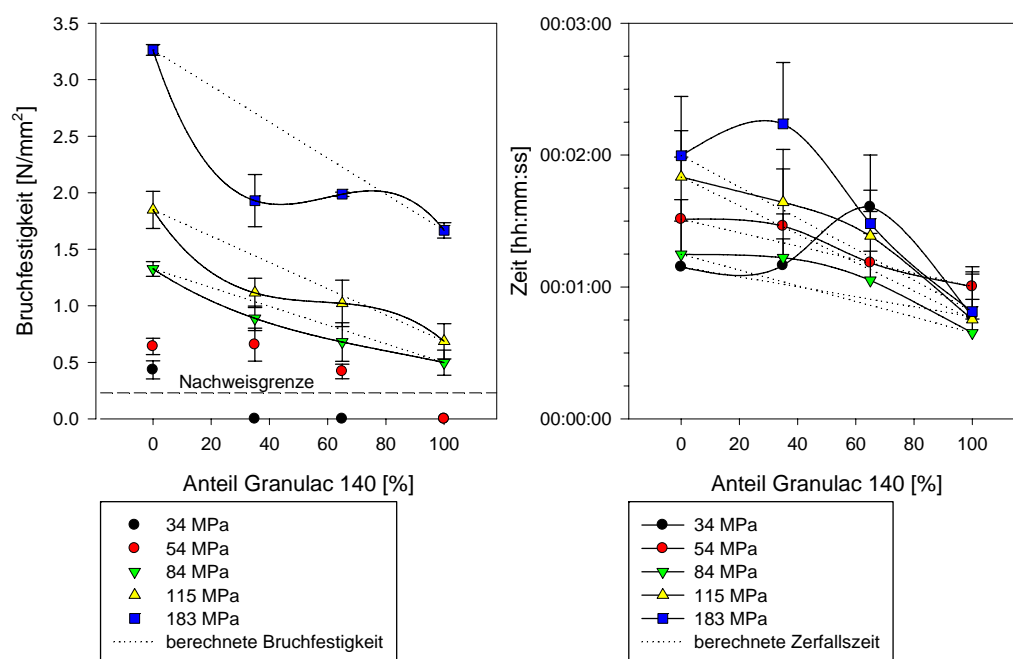


Abbildung 5-19: Vergleich der binären Mischungen aus Granulac 140 und Pearlitol SD 200 hinsichtlich der Bruchfestigkeit und des Zerfalls der Tabletten. Die gepunkteten Linien stellen die Eigenschaftsprognosen auf Basis eines linearen additiven Verhaltens der Eigenschaften der Einzelsubstanzen dar

Der Zusatz von 35 % Granulac 140 zeigte einen starken negativen Einfluss auf die Tablettenbruchfestigkeit, der Abfall fiel weitaus stärker aus als rechnerisch erwartet. Der negative Einfluss war umso stärker ausgeprägt, je höher der Pressdruck war. Bei einer Beimischung von 65 % Granulac 140 fiel die negative Abweichung vom erwarteten Bruchfestigkeitswert wesentlich geringer aus und entsprach schon wieder fast dem vorhergesagten Wert.

Aufgrund der hohen Standardabweichungen der Zerfallszeiten der untersuchten Tabletten war keine eindeutige Aussage hinsichtlich des Einflusses der Beimischung von Granulac 140 zu Pearlitol SD 200 möglich. Der Zerfall schien aber recht unbeeinflusst durch den Zusatz von Granulac140 zu sein.

Ingesamt lässt sich aus den obigen Ergebnissen schließen, dass binäre Mischungen aus Granulac 140 und Pearlitol SD 200 wenig geeignet sind für die Walzenkompaktierung. Mischungen der beiden Hilfsstoffe bringen gegenüber den reinen Einzelsubstanzen keine Vorteile, sondern beeinflussen fast alle Eigenschaften der Zwischen- und Endprodukte negativ. Hervorzuheben sind hier vor allem der überproportional starke Anstieg des Granulatanteils $< 250 \mu\text{m}$ und der stark negative Einfluss auf die Tablettenbruchfestigkeit. Vor allem der extrem hohe Granulatanteil $< 250 \mu\text{m}$ ist inakzeptabel und stellt ein Ausschlusskriterium für die Verwendung in der Walzenkompaktierung dar.

5.2.2.1.2 Granulac 140-Vivapur PH 101

Vivapur PH 101 bzw. mikrokristalline Cellulose wird sehr häufig in der Walzenkompaktierung verwendet. Auf Grund seines relativ hohen Preises ist man jedoch meist bestrebt eine andere, kostengünstigere Substanz beizumischen. Dies wurde in diesem Abschnitt untersucht, dafür wurden zwei Mischungen aus Granulac 140 und Vivapur PH 101 betrachtet, nämlich im Verhältnis 65/35 und 35/65.

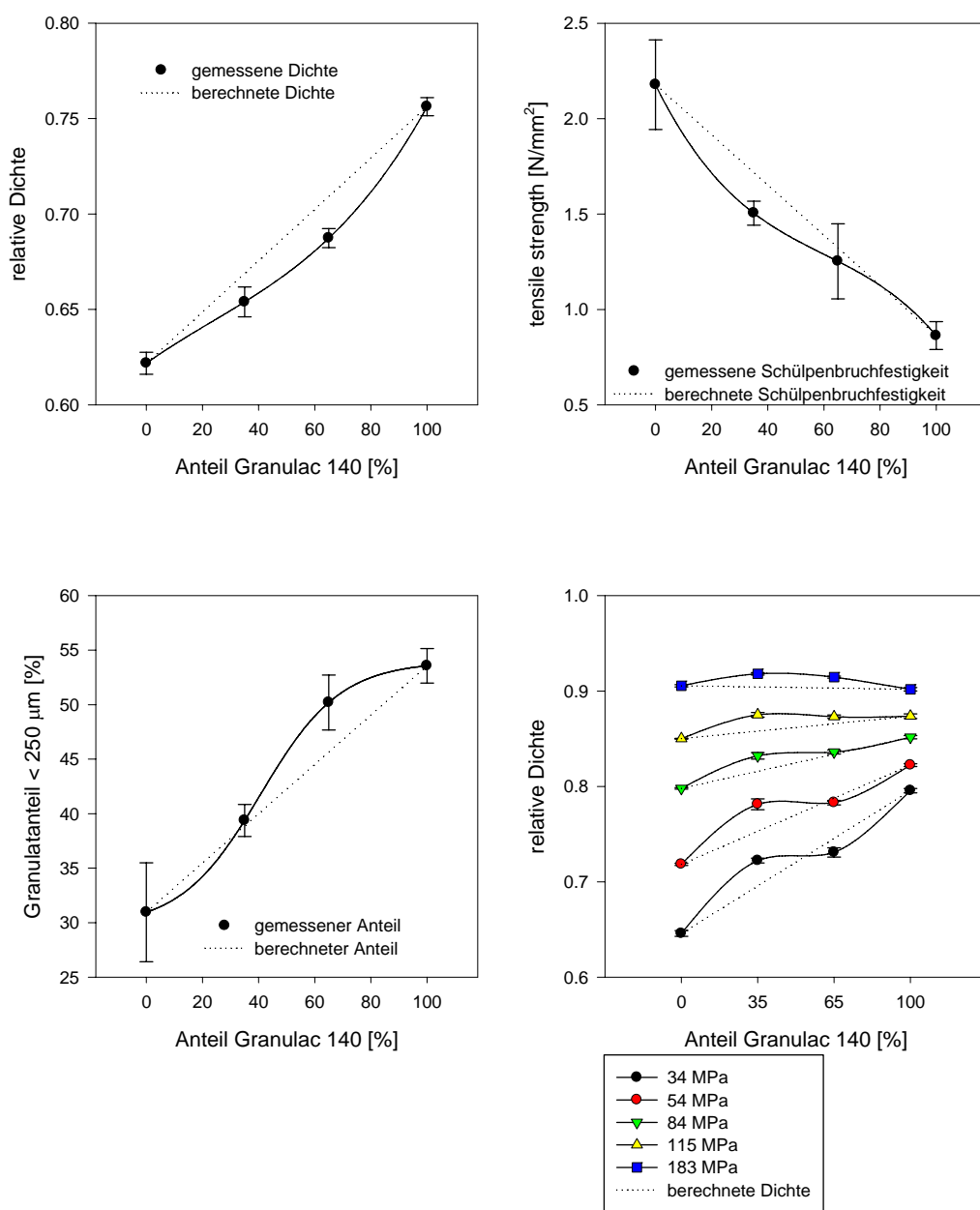


Abbildung 5-20: Vergleich der binären Mischungen aus Granulac 140 und Vivapur PH 101 hinsichtlich der Schülpendichte, der Schülpenbruchfestigkeit, des Granulatanteils < 250 µm und der Tablettendichte. Die gepunkteten Linien stellen die Eigenschaftsprognosen auf Basis eines linearen additiven Verhaltens der Eigenschaften der Einzelsubstanzen dar

Die Beimischung von 35 % und 65 % Granulac 140 zu Vivapur PH 101 führte zu einer niedrigeren Schülpendichte als der vorhergesagten.

Auch bei der Schülpenbruchfestigkeit konnte man eine negative Abweichung von der errechneten Bruchfestigkeit erkennen. Aufgrund der generell und hier speziell sehr hohen

Standardabweichungen bei der Bestimmung der Bruchfestigkeit ist eine sichere Aussage aber sehr schwer möglich.

Beim Granulatanteil < 250 µm entsprachen die gemessenen Werte für Zusatz von 35 % Granulac 140 den errechneten, für 65 % Zusatz war der Anteil etwas höher als der vorhergesagte. Der Verlauf des Anteils gegenüber der Konzentration an Granulac 140 scheint sigmoid zu sein, aber auch hier ist eine Aussage aufgrund der hohen Standardabweichungen nur unter Vorbehalt möglich.

Der Zusatz von 35 % Granulac 140 zu Vivapur PH 101 wirkte sich in einer überproportionalen Steigerung der relativen Dichte aus. Für die Beimischung von 65 % Granulac 140 ergaben sich je nach verwendetem Tablettierdruck unterschiedliche Ergebnisse. Für 34 MPa war die Dichte niedriger als erwartet, für 54 und 84 MPa entsprach sie dem erwarteten Wert und für 115 und 183 MPa war sie größer als der erwartete Wert.

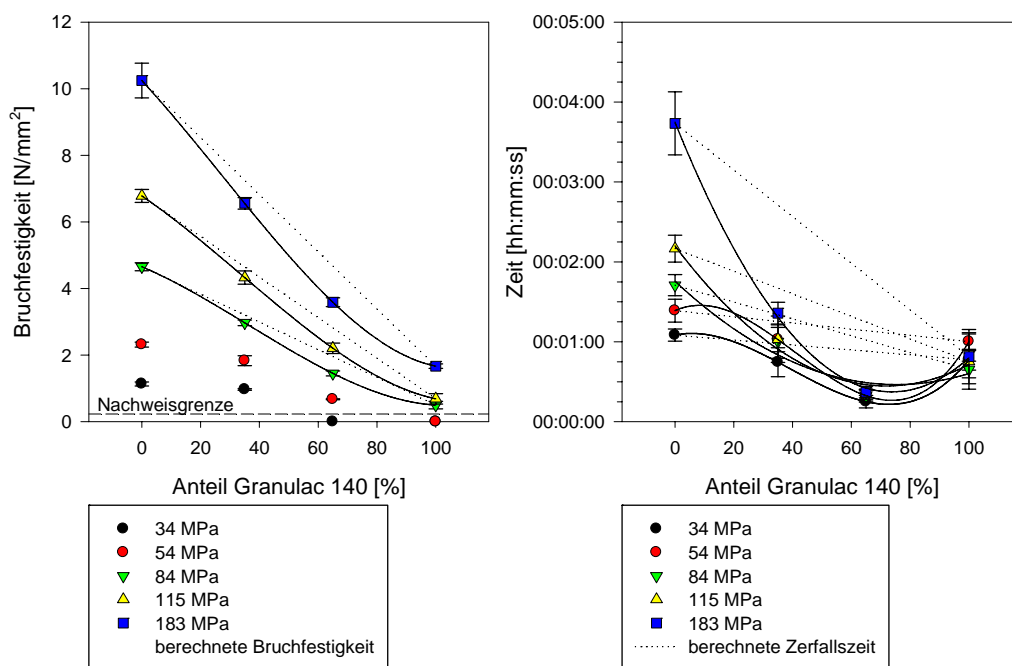


Abbildung 5-21: Vergleich der binären Mischungen aus Granulac 140 und Vivapur PH 101 hinsichtlich der Bruchfestigkeit und des Zerfalls der Tabletten. Die gepunkteten Linien stellen die Eigenschaftsprognosen auf Basis eines linearen additiven Verhaltens der Eigenschaften der Einzelsubstanzen dar

Für den Zusatz von 35 und 65 % Granulac 140 ergaben sich für die Tablettenbruchfestigkeit niedrigere Werte als errechnet, d. h. die Lactose störte den guten Zusammenhalt der Cellulosepartikel. Die Wechselwirkungen zwischen Lactose und Cellulose sind somit schwächer

als zwischen Cellulose und Cellulose. Auf die zwei niedrigsten Drücke von 34 und 54 MPa wurde nicht näher eingegangen, da hier großteils Daten für die Bruchfestigkeit fehlten, da sie unter der Nachweisgrenze des verwendeten Gerätes lagen.

Die Zeit, die die Tabletten für den Zerfall brauchten, wurde stark beeinflusst durch den Zusatz von Lactose. So nahm die Zerfallszeit sowohl bei einem Anteil von 35 %, als auch bei einem von 65 % Lactose dramatisch ab und lag deutlich unter der jeweils erwarteten. Die beiden binären Mischungen zeigten somit einen deutlich schnelleren Zerfall als die Reinsubstanzen. Dies ist erklärbar durch die Dochtwirkung der mikrokristallinen Cellulose und die gute Löslichkeit der Lactose. Durch die Dochtwirkung der MCC kann das Wasser sehr schnell in die Tablette eindringen und die Lactose an vielen Stellen gleichzeitig anlösen. Diese beiden Effekte tragen synergistisch zu einem schnellen Zerfall der Tablette bei.

Abschließend kann man sagen, dass Mischungen aus Granulac 140 und Vivapur PH 101 durchaus für die Walzenkompaktierung geeignet sind. Die Mischungen besitzen zwar eine schlechtere Schülpenbruchfestigkeit, einen höheren Granulatanteil $< 250 \mu\text{m}$ und eine geringere Tablettenbruchfestigkeit als reines Vivapur PH 101, trotzdem sind die einzelnen Werte aber sehr gut, ferner weisen die Mischungen einen schnellen Zerfall auf.

5.2.2.1.3 Pearlitol SD 200-Vivapur PH 101

Mannitol (Pearlitol SD 200) und mikrokristalline Cellulose (Vivapur PH 101) sind beides Substanzen, die sehr häufig aufgrund ihrer guten plastischen Verformbarkeit in der Direkttablettierung eingesetzt werden. Auch bei der Untersuchung der Eigenschaften der Einzelsubstanzen hatten beide Hilfsstoffe sehr gut abgeschnitten. Bei Mannitol als Reinsubstanz fiel jedoch das Anhaften an jeglicher Art von Metalloberflächen negativ auf. Diese Tendenz sollte jedoch in Mischungen nicht so stark ausgeprägt sein. In diesem Abschnitt wurden die Eigenschaften von Mischungen der beiden Substanzen betrachtet.

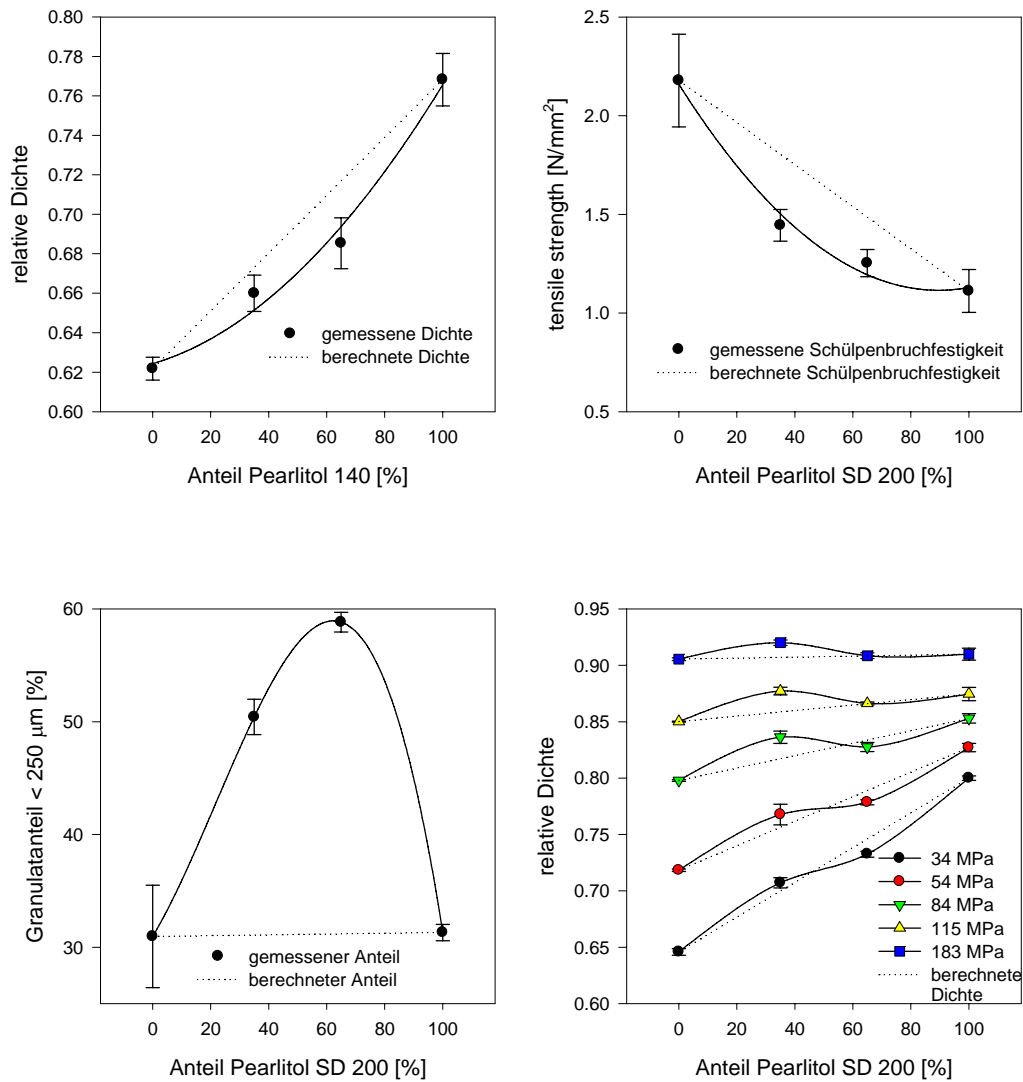


Abbildung 5-22: Vergleich der binären Mischungen aus Pearlitol SD 200 und Vivapur PH 101 hinsichtlich der Schülpendichte, der Schülpenbruchfestigkeit, des Granulatanteils < 250 µm und der Tablettendichte. Die gepunkteten Linien stellen die Eigenschaftsprognosen auf Basis eines linearen additiven Verhaltens der Eigenschaften der Einzelsubstanzen dar

Die relativen Dichten der beiden betrachteten binären Mischungen aus Pearlitol SD 200 und Vivapur PH 101 lagen unter den berechneten.

Auch die Schülpenbruchfestigkeit zeigte für die binären Mischungen eine deutliche negative Abweichung von der linearen Funktion, die die Werte der Reinsubstanzen beschreiben.

Am stärksten von allen betrachteten Eigenschaften wurde der Granulatanteil < 250 µm durch den Zusatz von Pearlitol SD 200 zu Vivapur PH 101, oder auch umgekehrt, beeinflusst. Beide Hilfsstoffe wiesen für sich alleine einen sehr niedrigen Feinanteil auf, der bei ca. 31 % lag. In

Mischung schnellte der Anteil auf 50 % für 35 % Pearlitol SD 200 und auf 59 % für 65 % Pearlitol SD 200 hoch. Schon der Zusatz von geringen Mengen des jeweilig anderen Stoffes muss den Zusammenhalt der Schülpfen nachhaltig stören und bei der Granulierung den Feinanteil in die Höhe treiben. Das bedeutet, dass gar keine oder nur extrem schwache Wechselwirkungen zwischen Mannitol und Cellulose vorhanden sein können.

Bei der relativen Dichte zeigte sich für den Zusatz von 35 % Pearlitol SD 200 eine positive Abweichung von der berechneten Tablettendichte, für 65 % Pearlitol konnte eine negative Abweichung beobachtet werden, die mit zunehmendem Pressdruck abnahm und schließlich bei 115 und 183 MPa ganz verschwand.

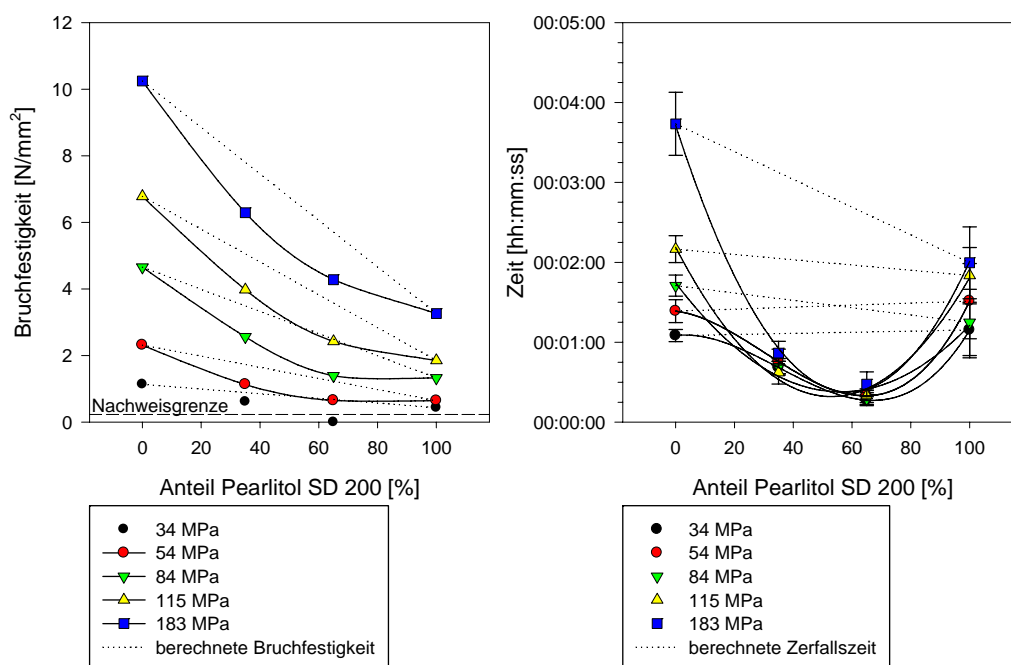


Abbildung 5-23: Vergleich der binären Mischungen aus Pearlitol SD 200 und Vivapur PH 101 hinsichtlich der Bruchfestigkeit und des Zerfalls der Tabletten. Die gepunkteten Linien stellen die Eigenschaftsprognosen auf Basis eines linearen additiven Verhaltens der Eigenschaften der Einzelsubstanzen dar

Bei der Bruchfestigkeit der Tabletten wirkte sich die Beimischung von Pearlitol SD 200 negativ aus, die erzielten Bruchfestigkeiten lagen alle unter den berechneten.

Positiv wirkte sich die Beimischung von Pearlitol SD 200 auf den Zerfall aus, die Zerfallszeiten der Mischungen waren sehr viel kürzer als die theoretisch erwarteten. Diese Beobachtung lässt sich auf jeden Fall zum Teil durch den höheren Granulatanteil < 250 µm und die geringe Tablettenbruchfestigkeit der Mischungen gegenüber den Reinsubstanzen erklären: das Wasser

kann sehr schnell die schwachen Bindungen zwischen den Partikeln aufheben, die Tablette zerfällt in sehr kleine Granulatpartikel, die sich wiederum sehr schnell auflösen.

Die Ergebnisse noch einmal zusammengefasst, lässt sich sagen, dass Mischungen aus Pearlitol SD 200 und Vivapur PH 101 nicht so gut geeignet sind für die Walzenkompaktierung, da schon ein geringer Zusatz der jeweilig anderen Substanz den Zusammenhalt der Schülpfen, Granulate und Tabletten stört und zu einem extremen Anstieg des Feinanteils führt. Außerdem stellte sich heraus, dass auch die Mischungen Tendenzen zum Anhaften an Metalloberflächen zeigten und zusätzlich die Randrierung bei längerem Kompaktierbetrieb zusetzten (Daten hier nicht gezeigt). Vor allem das Zusetzen der Randrierung ist für einen konstanten Kompaktierbetrieb problematisch. Die Steuerung der Pulverzufuhr erfolgt über einen PID Regler, der permanent die Spaltbreite misst und über eine Anpassung der Schneckengeschwindigkeiten versucht, die Spaltbreite konstant zu halten. Sobald aber Beläge auf der Walze anhaften, bekommt der Regler Fehlinformationen und die Regeleffizienz wird deutlich negativ beeinflusst.

5.2.2.2 Füllstoff-Trockenbindemittel Mischungen

5.2.2.2.1 Granulac 140-PEG 6000

Da die Eigenschaften von Granulac 140 bei der Walzenkompaktierung für sich alleine recht schlecht waren, wurde durch einen Zusatz von PEG eine Verbesserung erwartet, vor allem bei der Schülpfenbruchfestigkeit, dem Granulatanteil $< 250 \mu\text{m}$ und der Bruchfestigkeit der Tabletten.

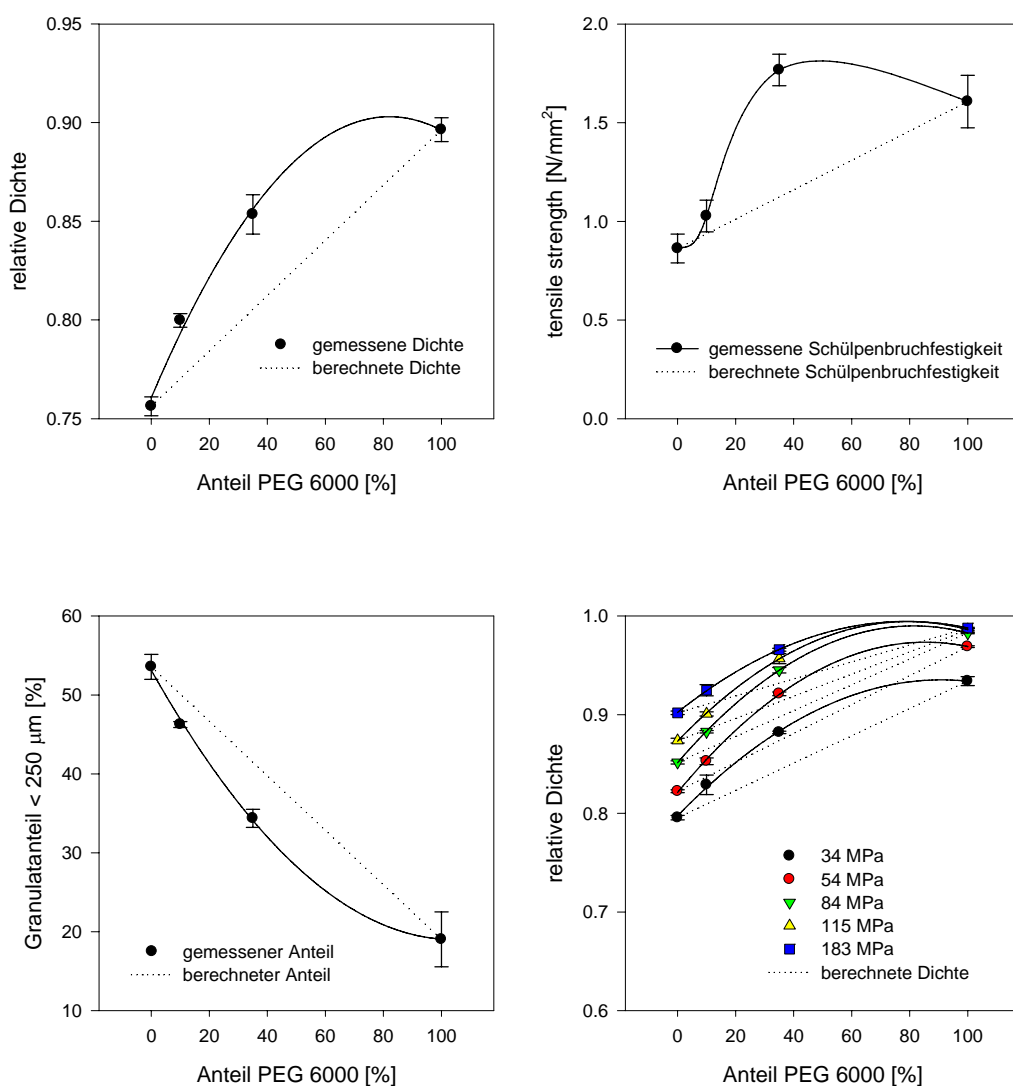


Abbildung 5-24: Vergleich der binären Mischungen aus Granulac 140 und PEG 6000 hinsichtlich der Schülpendichte, der Schülpenbruchfestigkeit, des Granulatanteils < 250 μm und der Tablettendichte. Die gepunkteten Linien stellen die Eigenschaftsprognosen auf Basis eines linearen additiven Verhaltens der Eigenschaften der Einzelsubstanzen dar

Wie man oben stehender Abbildung entnehmen kann, zeigte sich für die Beimischung von PEG 6000 ein deutlich überadditiver Effekt bezüglich der relativen Dichte der Schülpen.

Hinsichtlich der Bruchfestigkeit der Schülpen zeigte sich folgendes Bild: Bei einer Konzentration von 10 % PEG 6000 entsprach die ermittelte Schülpenbruchfestigkeit der erwarteten, erst bei einer höheren Konzentration ergab sich ein ausgeprägter überadditiver Effekt. So beobachtete man für den Zusatz von 35 % PEG 6000 sogar eine Bruchfestigkeit, die über der von reinem PEG 6000 lag.

Auch auf den Granulatanteil < 250 µm wirkte sich die Beimischung von PEG 6000 positiv aus, für beide Konzentrationen konnte gezeigt werden, dass der Anteil signifikant abnahm.

Bei der relativen Dichte konnte man beobachten, dass die erhaltenen Dichten beider Mischungsverhältnisse oberhalb der berechneten Dichten lagen.

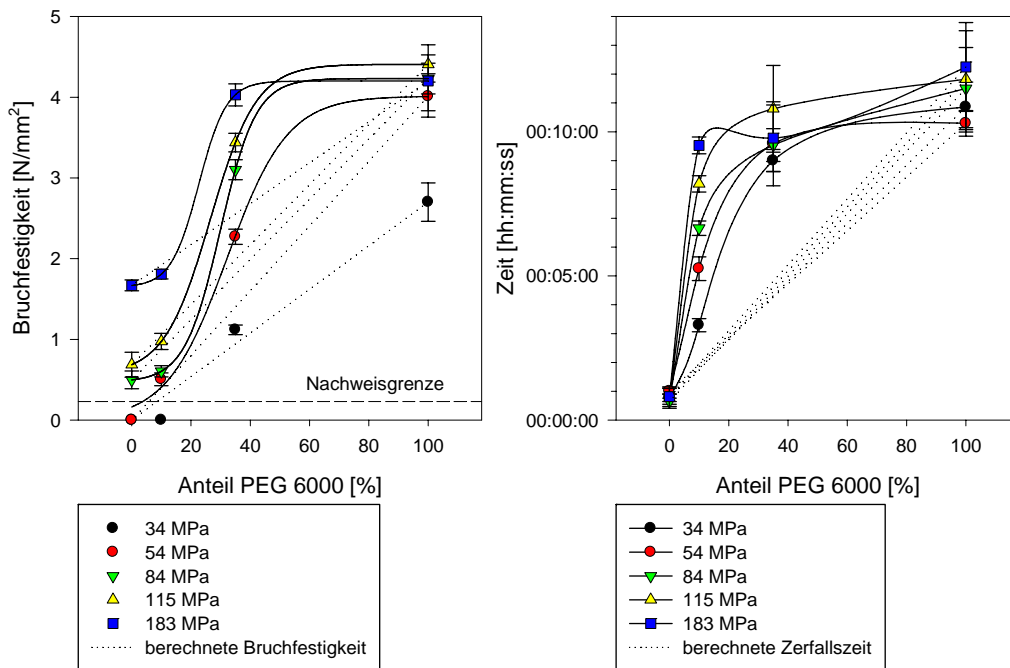


Abbildung 5-25: Vergleich der binären Mischungen aus Granulac 140 und PEG 6000 hinsichtlich der Bruchfestigkeit und des Zerfalls der Tabletten. Die gepunkteten Linien stellen die Eigenschaftsprognosen auf Basis eines linearen additiven Verhaltens der Eigenschaften der Einzelsubstanzen dar

Beim Verlauf der Bruchfestigkeit gegen die zugesetzte Konzentration an PEG 6000 ergab sich ein sigmoider Kurvenverlauf. So dominierte für den Zusatz von 10 % PEG 6000 noch das Verhalten von Granulac 140 und die Tablettenbruchfestigkeit war sogar noch etwas unter der vorhergesagten. Bei einer Konzentration von 35 % PEG 6000 ergab sich ein starker überadditiver Effekt und es dominierte weitgehend das Verhalten von PEG 6000.

Durch den Zusatz von PEG 6000 zu Granulac 140 wurden die Zerfallszeiten extrem verlängert. Dieses Verhalten war auch schon für die niedrigere Konzentration von 10 % PEG stark ausgeprägt. Außerdem zeigte sich für die Mischung mit 10 % PEG eine starke Abhängigkeit der Zerfallszeit vom eingesetzten Tablettierdruck. Die Zerfallszeit nahm mit steigendem Druck sehr stark zu.

Beurteilt man die erhaltenen Ergebnisse hinsichtlich der Eignung der Gemische für die Walzenkompaktierung, so fällt als erstes die massive Verlängerung der Zerfallszeiten durch den Zusatz von PEG auf. Die Zerfallszeiten lagen für die reine Lactose bei unter 1 Minute und verlängerten sich je nach eingesetztem Pressdruck schon bei einem Zusatz von 10 % PEG 6000 auf 3 bis 10 Minuten. Andererseits zeigte sich der gewünschte positive Effekt der Beimischung von PEG 6000 auf die Schülpenbruchfestigkeit und die Tablettenbruchfestigkeit erst bei höheren Konzentrationen als derjenigen von 10 %. Der Einsatz von Mischungen, die nur aus Granulac 140 und PEG 6000 bestehen, ist nicht sehr vielversprechend und scheint nur Sinn zu machen in Verbindung mit weiteren Additiven. So bietet sich der Einsatz von Sprengmittel an. Diese könnten je nachdem die negativen Auswirkungen der Beimischung von PEG 6000 zu Granulac 140 aufheben bzw. umkehren.

5.2.2.2.2 Pearlitol SD 200-PEG 6000

Mannitol hatte sich bei der Untersuchung der Einzelsubstanzen aufgrund des Anhaftens und Belegens von Metalloberflächen als problematisch erwiesen. Durch den Zusatz von Polyethylenglykol sollte dieses Problem in den Hintergrund treten, da PEG auch schmierende Eigenschaften besitzt. Außerdem wurde ein positiver Einfluss des PEG Zusatzes auf die Schülpenbruchfestigkeit, den Granulatanteil $< 250 \mu\text{m}$ und die Bruchfestigkeit der Tabletten erwartet.

Ergebnisse

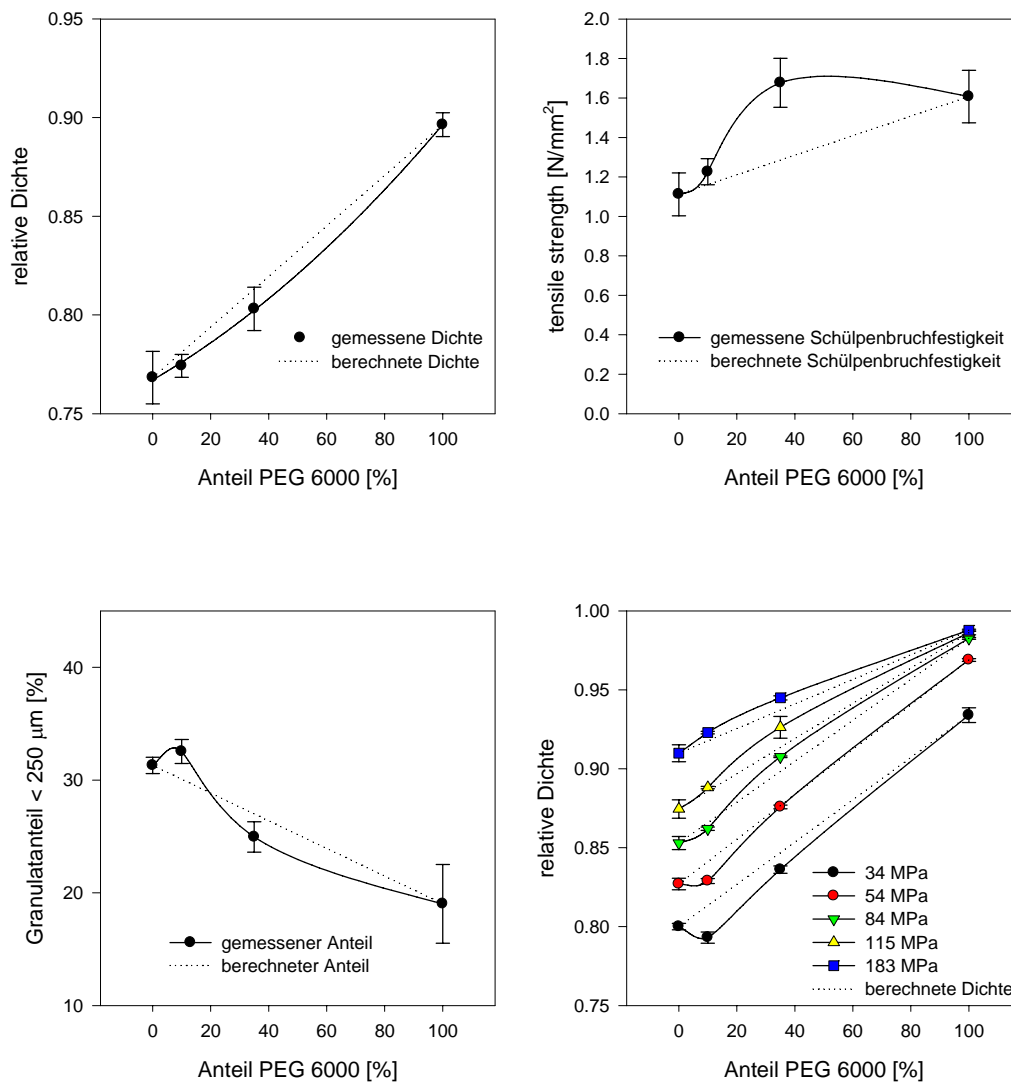


Abbildung 5-26: Vergleich der binären Mischungen aus Pearlitol SD 200 und PEG 6000 hinsichtlich der Schülpendichte, der Schülpenbruchfestigkeit, des Granulatanteils < 250 µm und der Tablettendichte. Die gepunkteten Linien stellen die Eigenschaftsprognosen auf Basis eines linearen additiven Verhaltens der Eigenschaften der Einzelsubstanzen dar

Die beobachtete Schülpendichte zeigte eine schwach ausgeprägte negative Abweichung von der erwarteten Dichte, wobei eine Aussage aufgrund der hohen Standardabweichungen schwierig ist.

Für die Schülpenbruchfestigkeit ergab sich folgendes Bild: Bei einem Zusatz von 10 % PEG 6000 dominierte noch der Einfluss von Pearlitol SD 200 und die gefundene Bruchfestigkeit entsprach weitgehend der berechneten. Bei einem Zusatz von 35 % konnte man einen starken

überadditiven Effekt sehen und die beobachtete Bruchfestigkeit war sogar höher als diejenige für reines PEG 6000.

Der Granulatanteil < 250 µm wurde nur in geringem Maße durch den Zusatz von PEG 6000 beeinflusst und entsprach unter Berücksichtigung der hohen Standardabweichung mehr oder weniger dem erwarteten.

Bei der Betrachtung der Tablettendichten ergab sich je nach Konzentration an PEG und je nach eingesetztem Druck ein unterschiedliches Bild: Für den Zusatz von 10 % PEG erhielt man eine negative Abweichung von den vorhergesagten Werten, die für den niedrigsten Druck am stärksten ausgeprägt war und mit zunehmendem Druck abnahm und sich für den höchsten Druck sogar ins Gegenteil umwandelte. Der Zusatz von 35 % PEG 6000 resultierte für einen Druck von 34 MPa in einer negativen Abweichung von der Vorhersage, die sich aber schon für Drücke von 84 MPa und größer in eine positive Abweichung umkehrte.

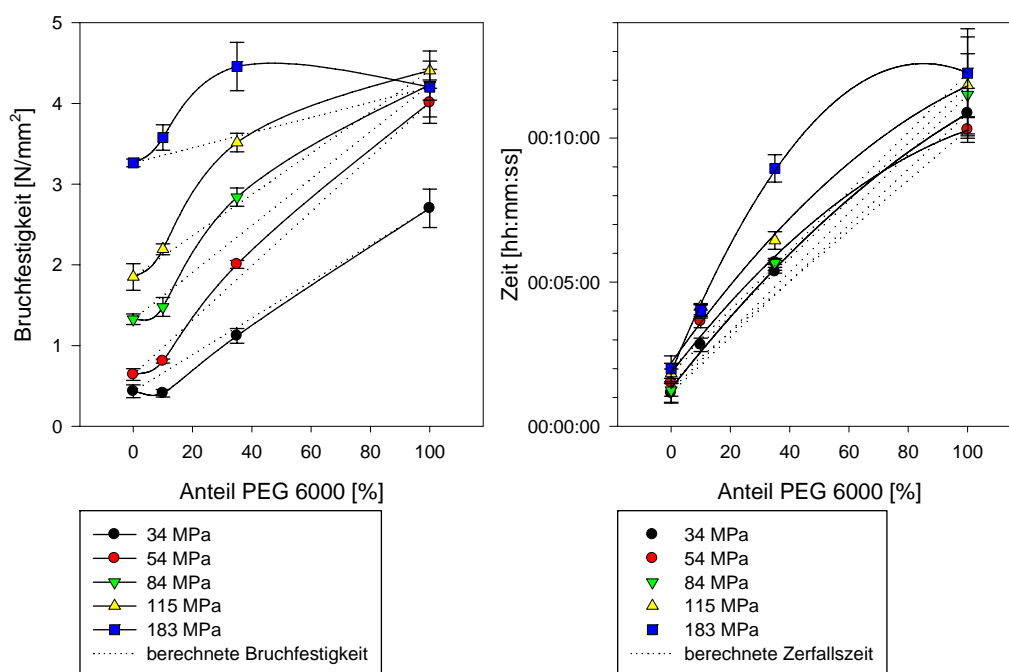


Abbildung 5-27: Vergleich der binären Mischungen aus Pearlitol SD 200 und PEG 6000 hinsichtlich der Bruchfestigkeit und des Zerfalls der Tabletten. Die gepunkteten Linien stellen die Eigenschaftsprognosen auf Basis eines linearen additiven Verhaltens der Eigenschaften der Einzelsubstanzen dar

Auch bei der Bruchfestigkeit gab sich je nach Tablettierdruck und Konzentration an PEG 6000 ein unterschiedliches Verhalten. Der Zusatz von 10 % PEG 6000 führte bei Drücken von 84 MPa und kleiner zu einer negativen Abweichung von den vorhergesagten Werten, für 115

und 183 MPa ergab sich eine positive Abweichung. Bei der Beimischung von 35 % PEG 6000 ergab sich nur noch für den niedrigsten Pressdruck ein negativer Effekt und für alle anderen Pressdrücke ein überadditives Verhalten, das mit steigendem Pressdruck umso stärker ausgeprägt war. Für den höchsten Pressdruck von 183 MPa wurde sogar eine Bruchfestigkeit erreicht, die höher als die von reinem PEG 6000 war.

Der Zusatz von PEG 6000 machte sich in einer Verlängerung der Zerfallszeiten bemerkbar. Dieser überadditive Effekt war vor allem für höhere Pressdrücke und die Versuche mit 35 % PEG 6000 stärker ausgeprägt.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass der Zusatz von PEG 6000 erst oberhalb von Konzentrationen von 10 % den gewollten positiven Einfluss auf die Schülpenbruchfestigkeit und die Tablettenbruchfestigkeit hat. Bei einem Zusatz von 10 % PEG kommen die positiven Effekte noch nicht zum Tragen, sehr wohl aber die negativen Auswirkungen in Form einer starken (unerwünschten) Verlängerung der Zerfallszeit der Tabletten. Bei Zusätzen größer 10 % verlängert sich die Zerfallszeit der Tabletten noch einmal erheblich und schließt somit eigentlich den Einsatz einer Mischung aus Pearlitol und PEG ohne weitere Zusätze aus. Der Zusatz eines Sprengmittels könnte eventuell die negativen Effekte des PEG Zusatzes auf die Zerfallszeit aufheben. Positiv zu vermerken ist die bessere Verarbeitbarkeit der Mannitol-PEG Mischungen auf dem Walzenkompaktor gegenüber reinem Mannitol. Es kam bei den Mischungen zu keinem Belegen oder Zusetzen der Metalloberflächen. Das PEG konnte somit seine schmierenden Eigenschaften zur Geltung bringen.

5.2.2.2.3 Vivapur PH 101-PEG 6000

Der Zusatz von PEG 6000 zu Vivapur PH 101 erschien besonders hinsichtlich einer Reduktion des Granulatanteils < 250 µm vielversprechend, da reines PEG den geringsten Feinanteil von allen untersuchten Substanzen aufwies. Hinsichtlich der anderen Parameter war die Erwartungshaltung nicht so hoch, da MCC schon für sich allein exzellente Eigenschaften zeigte.

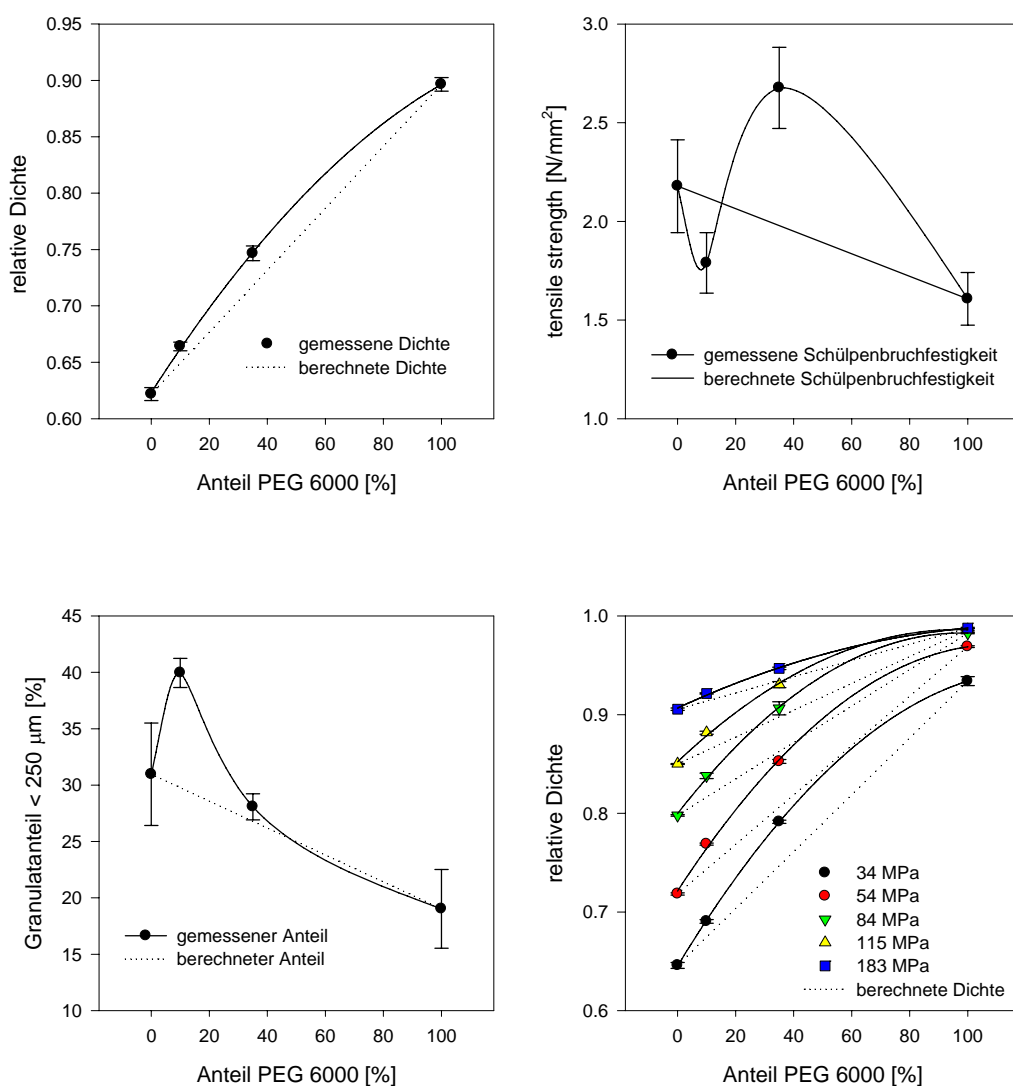


Abbildung 5-28: Vergleich der binären Mischungen aus Vivapur PH 101 und PEG 6000 hinsichtlich der Schülpendichte, der Schülpenbruchfestigkeit, des Granulatanteils < 250 μm und der Tablettendichte. Die gepunkteten Linien stellen die Eigenschaftsprognosen auf Basis eines linearen additiven Verhaltens der Eigenschaften der Einzelsubstanzen dar

Für die relative Dichte der Schülpen konnte ein überadditiver Effekt für die Zugabe von PEG 6000 festgestellt werden.

Der Zusatz von 10 % PEG 6000 zu Vivapur PH 101 störte den Zusammenhalt der Pulverpartikel und führte zu einer geringeren Bruchfestigkeit als erwartet. Erst die Beimischung von 35 % PEG 6000 ergab einen deutlichen überadditiven Effekt bezüglich der Bruchfestigkeit der Schülpen.

Die Störung des Zusammenhaltes der Pulverpartikel bei geringem Zusatz von PEG 6000 zu Vivapur PH 101 konnte auch beim Granulatanteil < 250 µm beobachtet werden: So fiel der Anteil bei Zusatz von 10 % PEG weitaus größer aus, als erwartet. Für den Zusatz von 35 % PEG entsprach er dem erwarteten Wert.

Die relativen Dichten zeigten für beide Konzentrationen an PEG und für alle Pressdrücke einen überadditiven Effekt. Dieser Effekt war für niedrigere Drücke stärker ausgeprägt als für höhere.

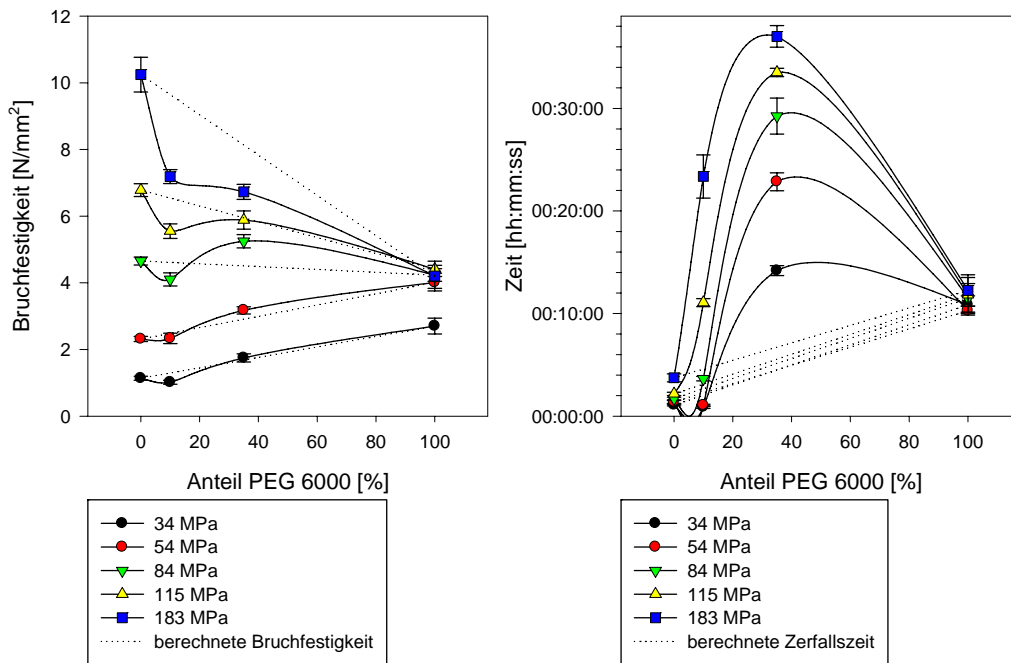


Abbildung 5-29: Vergleich der binären Mischungen aus Vivapur PH 101 und PEG 6000 hinsichtlich der Bruchfestigkeit und des Zerfalls der Tabletten. Die gepunkteten Linien stellen die Eigenschaftsprognosen auf Basis eines linearen additiven Verhaltens der Eigenschaften der Einzelsubstanzen dar

Hinsichtlich der Bruchfestigkeiten der Tabletten ergab sich ein differenziertes Bild in Abhängigkeit vom eingesetzten Tablettierdruck und der zugesetzten Konzentration an PEG. Der Zusatz von 10 % PEG wirkte sich für alle Drücke negativ auf die Tablettenbruchfestigkeit aus, wobei die negativen Abweichungen vom erwarteten Wert für höhere Tablettierdrücke größer waren als für kleine. Bei Zusatz von 35 % PEG ergab sich folgendes Bild: Für 34 MPa entsprach die gemessene Bruchfestigkeit der berechneten, für 54 MPa lag sie leicht darüber und für 84 MPa lag sie sogar weit darüber. Für 115 MPa entsprach sie wieder dem berechneten Wert und für 183 MPa lag sie sogar weit unter dem erwarteten Wert. Dieses Verhaltensmuster kann durch den niedrigen Schmelzpunkt von PEG und die Neigung zum Sintern unter Druck erklärt

werden. Der Zusatz von PEG zu Vivapur PH 101 stört den guten Zusammenhalt der MCC Partikel nachhaltig. Für niedrige Konzentration kann dieser Verlust an Zusammenhalt noch nicht durch das Sintern der PEG Partikel ausgeglichen werden. Bei einer Konzentration von 35 % PEG kommt es vermehrt zu einem Schmelzen der PEG Partikel, die Schülpfen werden glasig und durchscheinend. Durch das Schmelzen verklebt das PEG quasi die MCC Partikel. Dieser Effekt kommt aber erst ab einem Druck von ca. 84 MPa zum tragen. Bei 84 MPa ist dieser überadditive Effekt am stärksten sichtbar. Wie oben bei der Untersuchung der einzelnen Substanzen aufgezeigt wurde, erreicht PEG sehr schnell ein Plateau bezüglich der Bruchfestigkeit in Abhängigkeit vom eingesetzten Tablettierdruck: Für die Mischung mit 35 % PEG bedeutet das konsequenterweise, dass die Bruchfestigkeit oberhalb eines bestimmten Pressdruckes nicht mehr groß steigen kann. So ist der Anstieg der Bruchfestigkeit von 84 MPa zu 183 MPa nur noch sehr gering. MCC erreicht in dem untersuchten Druckbereich noch lange kein Plateau und die Bruchfestigkeit nimmt noch sehr stark mit zunehmendem Druck zu. Deswegen ergibt sich auch für die Mischung mit 35 % PEG und einem Pressdruck von 183 MPa eine so deutliche negative Abweichung vom erwarteten Wert.

Die Tablettenzerfallszeit für Mischungen aus PEG 6000 und Vivapur PH 101 wurde sowohl vom eingesetzten Tablettierdruck, als auch von der Menge an zugesetztem PEG sehr stark beeinflusst. Schon der Zusatz von 10 % PEG verlängerte für die beiden höchsten Drücke von 115 MPa und 183 MPa die Zerfallszeit um ein Vielfaches. Bei der Beimischung von 35 % PEG stieg der Bereich der Zerfallszeit gegenüber reinem Vivapur von 1-4 Minuten auf 14-37 Minuten an. Mit zunehmendem Tablettierdruck nahm auch die Zerfallszeit sehr stark zu. Die Steigerung der Zerfallszeiten durch Zusatz von PEG kann durch das Schmelzen und Sintern der PEG Partikel unter Druck erklärt werden. Die Partikel verkleben förmlich die rauen Cellulosepartikel miteinander und fließen in die Hohlräume zwischen ihnen ein und füllen sie auf. Diese Erklärung begründet ebenso die beobachtete überproportionale Zunahme der Tablettendichte bei Zusatz von PEG.

Abschließend kann man sagen, dass der Zusatz von PEG zu Vivapur keine erkennbaren Vorteile gegenüber reinem Vivapur PH 101 bringt. Der Feinanteil steigt bei Zusatz von PEG sogar stark an. Die anderen Eigenschaften wie Schülpfen- und Tablettenbruchfestigkeit werden wie erwartet negativ beeinflusst. Ferner steigt die Zerfallszeit durch die Zugabe von PEG 6000 enorm an. Dieses Problem sollte aber durch den Zusatz eines geeigneten Sprengmittels behebbar sein.

5.2.2.2.4 Mischungen der Füllstoffe mit Kollidon VA 64

Des Weiteren wurden Mischungen im Verhältnis 90/10 und 65/35 von den Füllstoffen Granulac 140, Pearlitol SD 200 und Vivapur PH 101 mit dem Trockenbindemittel Kollidon VA 64 betrachtet. Im Rahmen dieser Arbeit war Ibuprofen als Modellarzneistoff ausgewählt worden, auf Grundlage von Empfehlungen des Herstellers BASF [164] und der Analyse von Marktpräparaten waren zwei Trockenbindemittel für die weitere Analyse herangezogen worden, nämlich PEG 6000 und Kollidon VA 64. Neuere Veröffentlichungen des Herstellers [165] und andere neuere Publikationen [166-168] vermehrten aber die Hinweise auf eine physikochemische Unverträglichkeit von gewöhnlichem Kollidon (Polyvinylpyrrolidon) und in geringerem Umfang auch von Kollidon VA 64 (Copolymerisat aus Vinylpyrrolidon und Vinylacetat) mit dem Arzneistoff Ibuprofen. Das Ibuprofen ging in physikalischen Mischungen mit Polyvinylpyrrolidon vom kristallinen in den amorphen Zustand über und bildete feste Lösungen aus. Der Kristallinitätsgrad nahm ab und die Freisetzungsrates wurde herabgesetzt. Der Effekt war vor allem bei längerer Lagerung stark ausgeprägt und führte zu einer dramatischen Abnahme der Freisetzung des Wirkstoffes innerhalb der ersten drei Monate. Deswegen wurde auf eine weitere Untersuchung von Kollidon VA 64 im Rahmen der ternären Mischungen zu Gunsten von PEG 6000 verzichtet. Der Vollständigkeit halber seien an dieser Stelle die Ergebnisse der binären Mischungen von Kollidon VA 64 mit den verschiedenen Hilfsstoffen erwähnt, die graphische Darstellung der Ergebnisse befindet sich im Anhang dieser Arbeit. Im Folgenden werden noch einmal die Parameter Granulatanteil < 250 µm, Schülpenbruchfestigkeit und Tablettenbruchfestigkeit der verschiedenen Mischungen etwas näher beleuchtet und die Mischungen hinsichtlich ihrer Eignung bei der Walzenkompaktierung beurteilt.

Insgesamt ergab sich ein ähnliches Bild wie bei der oben beschriebenen Zugabe von PEG. Durch den Zusatz von Kollidon VA 64 zu Granulac 140 konnten die Schülpenbruchfestigkeit und die Tablettenbruchfestigkeit überproportional erhöht werden, außerdem ging der Granulatanteil < 250 µm überproportional zurück. Wie auch bei Zusatz von PEG zu Granulac 140 war der Effekt für den Zusatz von 10 % Kollidon VA 64 recht schwach ausgeprägt, bei der Schülpenbruchfestigkeit und der Tablettenbruchfestigkeit war praktisch kein Einfluss feststellbar, nur der Rückgang des Granulatanteils < 250 µm war sehr ausgeprägt. Die Zerfallszeit fiel bei Zusatz von 10 % Kollidon VA 64 höher aus als erwartet, für den Zusatz von 35 % entsprach sie den berechneten Werten.

Für den Zusatz von Kollidon VA 64 zu Pearlitol SD 200 ergab sich ein recht schlechtes Bild. Die Zugabe des Kollidon VA 64 reduzierte die Bruchfestigkeit der Schülpen und Tabletten überproportional. Nur für einen Pressdruck von 183 MPa und die Zugabe von 35 % Kollidon VA 64 ergab sich ein überadditiver Effekt. Außerdem lag der Granulatanteil $< 250 \mu\text{m}$ der beiden Mischungen über dem der einzelnen Reinstoffe. Der Zerfall entsprach im Großen und Ganzen den Erwartungen.

Der Zusatz von Kollidon VA 64 zu Vivapur PH 101 führte zu einer Schwächung der Schülpen, die Werte lagen unter den erwarteten. Bei der Bruchfestigkeit der Tabletten zeigte sich ein ausgeprägter überadditiver Effekt vor allem bei der Zugabe von 10 % Kollidon VA 64. Das Kollidon VA 64 verklebt wohl ähnlich dem PEG die einzelnen Pulver- bzw. Granulatpartikel aus MCC miteinander und sorgt im Endeffekt für einen besseren Zusammenhalt der Granulate in der Tablette. Der Granulatanteil $< 250 \mu\text{m}$ wurde durch die Zugabe des Kollidon VA 64 praktisch nicht beeinflusst. Die Zerfallszeit der Tabletten erfuhr durch die Zugabe von Kollidon VA 64 eine enorme Verlängerung, so lag sie etwa bei dem höchsten Tablettierdruck von 183 MPa bei Zusatz von 10 % Kollidon VA 64 bei 1 h 07 min und bei Zusatz von 35 % bei 47 min. Der Zerfall war außerdem für die Mischungen sehr stark abhängig vom verwendeten Pressdruck.

Der Zusatz von Kollidon VA 64 zu den einzelnen Füllstoffen brachte keine nennenswerten Vorteile und es ergaben sich eher Nachteile dadurch. Aufgrund dieser Tatsache und der Unverträglichkeit mit Ibuprofen wurde auf die weitere Untersuchung von Kollidon VA 64 im Rahmen der ternären Mischungen verzichtet.

5.2.2.3 Zusammenfassung und Auswahl einer geeigneten Hilfsstoffkombination für die ternären Versuche

Bei den untersuchten Kombinationen der Füllstoffe untereinander stellte sich die Kombination aus 65 % Vivapur PH 101 und 35 % Granulac als diejenige mit den besten Über-Alles-Eigenschaften heraus. Die Mischung hatte den geringsten Feinanteil ($< 100 \mu\text{m}$, $< 250 \mu\text{m}$), den größten mittleren Granulatdurchmesser d_{50} , die höchste Schülpenbruchfestigkeit und die höchste Tablettenbruchfestigkeit von allen Füllstoff-Füllstoff Kombinationen. Die Zerfallszeiten betragen zwischen 45 s und 1 min 21 s und waren somit auch sehr gut. Diese Mischung vereinte die Vorteile der beiden Hilfsstoffe Granulac 140 und Vivapur PH 101: Den guten Zerfall der Lactose und den guten Zusammenhalt der mikrokristallinen Cellulose, der sich im geringen Feinanteil und der hohen Bruchfestigkeit der Schülpen und Tabletten niederschlug. Tabletten aus reinem MCC besitzen zwar noch einen besseren Zusammenhalt, dafür aber einen

schlechteren Zerfall. Ein schneller Tablettenzerfall ist aber gemeinhin eine Grundvoraussetzung für die schnelle Freisetzung des Arzneistoffes aus einer Tablette. Die Freisetzung des Wirkstoffes hängt einerseits vom Zerfall der Tablette andererseits von der Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffes ab. Die Lösungsgeschwindigkeit hängt unter anderem wiederum von der Oberfläche bzw. Partikelgröße des Arzneistoffes ab. Zerfällt also eine Tablette nicht rasch in kleinere Bestandteile bleibt nur eine geringe Partikeloberfläche zum Angriff des Lösungsmittels und es kann pro Zeiteinheit nur ein geringer Arzneistoffanteil in Lösung gehen. Der im Rahmen der ternären Mischungen zu untersuchende Arzneistoff Ibuprofen besitzt eine schlechte Löslichkeit und zeigt eine stark von der Partikelgröße abhängige Lösungsgeschwindigkeit (in Vorversuchen ermittelt, Daten hier nicht gezeigt). Da eine schnell freisetzende Arzneiform angestrebt wurde, war somit ein guter Zerfall der Tabletten in kleinste Bestandteile von elementarer Bedeutung, um eine möglichst hohe Lösungsgeschwindigkeit und somit Freisetzung des Wirkstoffs zu erzielen. Für die weiteren Versuche mit dem Modellarzneistoff Ibuprofen wurde deswegen die Hilfsstoffkombination aus Vivapur PH 101 und Granulac 140 im Verhältnis 65/35 ausgewählt. Aus systematischen und rechnerischen Gründen zwecks einer späteren Modellierung wurde auch das umgekehrte Hilfsstoffverhältnis 35/65 in der Auswahl berücksichtigt, obwohl es vielleicht schlechtere Eigenschaften als andere Füllstoff-Füllstoff Kombinationen hatte.

Die Beimischung von Trockenbindemitteln zu den Füllstoffen konnte nicht die in sie gesetzten Erwartungen erfüllen. Die erwünschten Effekte wie eine Reduktion des Feinanteils und eine Erhöhung der Bruchfestigkeit von Schülpen und Tabletten stellten sich, wenn überhaupt, erst bei Trockenbindemittelkonzentration von über 10 % ein. Die negativen Auswirkungen, wie der verlängerte Zerfall, traten hingegen schon bei Konzentrationen von 10 % auf. Diese ausgeprägte Verlängerung der Zerfallszeit schließt eigentlich eine Beimischung dieser Trockenbindemittel zu Formulierungen für schnell freisetzende Tabletten fast aus oder macht sie zumindest sehr problematisch. Dennoch sollte eines der Trockenbindemittel weiterhin bezüglich seines Einflusses auf die Eigenschaften der ternären Mischungen, hier vor allem auch auf die Wirkstofffreisetzung, analysiert werden. Da der Zusatz von Kollidon VA 64 keine nennenswerten Vorteile brachte und außerdem, wie bereits oben erwähnt, die Gefahr einer Unverträglichkeit mit dem Modellarzneistoff Ibuprofen bestand, fiel die Wahl auf das PEG 6000. Es sollte den Hilfsstoffmischungen aus Granulac 140 und Vivapur PH 101 in verschiedenen Konzentrationen hinzugesetzt werden.

5.2.3 Betrachtung der ternären Mischungen

Aufgrund des guten Abschneidens bezüglich der verschiedenen technologischen Eigenschaften bei der Untersuchung der binären Mischungen, wurde entschieden, Hilfsstoffmischungen aus Vivapur PH 101 und Granulac 140 bei der Betrachtung der ternären Mischungen zu verwenden. Bezüglich der dritten Substanz, dem Modellarzneistoff wurde sich für Ibuprofen 90 entschieden. Das Verhältnis der beiden Füllstoffe zueinander war das gleiche wie bei den binären Mischungen, nämlich 65/35 und 35/65. Das Ibuprofen wurde in drei verschiedenen Anteilen hinzugesetzt, nämlich 33, 66 und 85 %. Die untersuchten Parameter waren die gleichen wie bei den binären Mischungen, also Schülpendichte, Schülpenbruchfestigkeit, Feinanteil < 100 µm, Granulatanteil < 250 µm, mittlerer Granulatdurchmesser d₅₀, Tablettendichte, Tablettenbruchfestigkeit, Tablettenzerfall. Zusätzlich kam aber noch die Freisetzung des Modellarzneistoffes Ibuprofen hinzu. Ein weiterer Unterschied zu den Reinstoffen und binären Mischungen war der Zusatz von 2 % Kollidon als Sprengmittel.

In diesem Kapitel werden der qualitative Verlauf und die Modellierung der einzelnen Eigenschaften besprochen. Bei den Granulateigenschaften in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der ternären Mischungen wurde auf die Besprechung des Feinanteils verzichtet, da der Verlauf fast identisch mit dem des Granulatanteils < 250 µm gewesen war. Die Daten zum Feinanteil sind dafür im Anhang wiedergegeben.

5.2.3.1 Modellierung

Ziel dieser Arbeit war eine systematische Rezepturentwicklung. Um diese zu ermöglichen, wurden geeignete Vorhersagemodelle für die Eigenschaften der Zwischen- und Endprodukte benötigt. Für die Modellierung wurden sowohl die Daten der ternären Mischungen, als auch die in den vorherigen Abschnitten gewonnenen Daten herangezogen. Die Ergebnisse der ternären Mischungen, der binären Mischungen aus Vivapur PH 101 und Granulac 140 und der reinen Hilfsstoffe Vivapur PH 101 und Granulac 140 wurden für jede Eigenschaft, mit Ausnahme des Zerfalls und der Freisetzung, auf zwei verschiedene Arten ausgewertet und modelliert: Einmal mit klassischen statistischen Methoden über das Erstellen von Antwortflächen („response surfaces“) bzw. polynomischen Gleichungen und auf der anderen Seite über das Erstellen von Neuronalen Netzen.

Bei der Modellierung der Eigenschaften mit Hilfe der Antwortflächen wurden als erstes quadratische Gleichungen aufgestellt. Bei diesen Gleichungen wurden also nicht nur die Effekte der Einzelsubstanzen (Ibuprofen (A), Vivapur PH 101 (B), Granulac 140 (C)), sondern auch die

Effekte der Substanzen untereinander (AB, AC, BC) auf die Outputparameter berücksichtigt. Mit diesen Gleichungen lassen sich folglich auch gekrümmte Antwortflächen darstellen und man erhält in der Regel eine bessere Vorhersage als mit einem rein linearen Modell. Nichtsdestotrotz wurden dort, wo es die Vorhersagequalität zuließ, zusätzlich auch lineare Modelle aufgestellt. Dieses Vorgehen erfolgte vor allem hinsichtlich des späteren Einbaus in ein Expertensystem, aber auch hinsichtlich einer in die Zukunft gedachten systematischen Rezeptentwicklung nach dem Baukastenprinzip. Bei linearen Vorhersagemodellen ist der Einfluss der jeweiligen Substanzen in Mischung auf die zu betrachtende Eigenschaft über einen einzigen substanzspezifischen Faktor charakterisiert, d.h. eine Dreikomponentenmischung wird über nur drei Faktoren definiert. In diesem Fall lässt sich eine Komponente leicht durch eine andere Komponente ersetzen, es muss nur der jeweilige substanz- und eigenschaftsspezifische Faktor bekannt sein. Die benötigten Faktoren lassen sich leicht experimentell über die Untersuchung weniger ternärer und/oder binärer Mischungen bestimmen. Nach diesem Prinzip kann man eine Datenbank mit den Faktoren der Einzelsubstanzen aufbauen, der man modulartig nach und nach immer mehr Substanzen hinzufügt. Diese einfache Bauweise gilt aber, wie gesagt, nur für Substanzen, die sich gegenseitig nicht nennenswert in ihren Eigenschaften beeinflussen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein gewisser Verlust an Vorhersagegenauigkeit für ein einfacheres Modell in Kauf genommen (siehe unten stehende Tabelle) mit dem erwähnten Vorteil der besseren Allgemeingültigkeit und Erweiterbarkeit. Nur dort wo es nicht anders ging, und die Antwortoberfläche eine starke Krümmung aufwies wurde auch für das Expertensystem auf eine quadratische Ebenengleichung zurückgegriffen, so geschehen bei der Vorhersage des Feinanteils, des Granulatanteils $< 250 \mu\text{m}$ und des mittleren Granulatdurchmessers d_{50} . Ein Sonderfall stellte die Freisetzung dar, sie konnte wegen der geringen Anzahl an Datenpunkten nicht zufriedenstellend mit einem quadratischen Modell dargestellt werden und wurde deswegen nur mit einem Neuronalen Netz modelliert.

Eigenschaft	R ² Quadratisches Modell	R ² Lineares Modell	R ² Neuronales Netz STATISTICA	R ² Neuronales Netz ANNe
Schülpendichte	0,9929	0,9815	0,9933	0,9870
Schülpenbruchfestigkeit	0,8579	0,7983	0,9104	0,9091
Feinanteil < 100 µm	0,9360	-	0,9543	0,9646
Granulatanteil < 250 µm	0,9546	-	0,9706	0,9727
Mittlerer Granulat-durchmesser d50	0,9443	-	0,9760	0,9782
	R ² Quadratisches Modell kombiniert mit Ausgleichsfunktionen für den Pressdruck	R ² Lineares Modell kombiniert mit Ausgleichsfunktionen für den Pressdruck		
Tablettendichte	0,9941	0,9871	0,9976	0,9873
Tablettenbruchfestigkeit	0,9765	0,9643	0,9911	0,9910
Freisetzung t ₈₀ %	-	-	0,9439	0,9401

Tabelle 5-1: Bestimmtheitsmaße der Vorhersagemodelle

Zur Erstellung der Neuronalen Netze wurde sich zweier verschiedener Softwarepakete bedient, einerseits des an der Universität Heidelberg entwickelten Programms ANNe [162] und andererseits der Neuronalen Netz Software von STATISTICA [141]. Für jede Eigenschaft wurden immer zwei Neuronale Netze aufgestellt, eines mit ANNe und eines mit STATISTICA. Für den Aufbau und die Struktur der verschiedenen Neuronalen Netze sei auf das Kapitel „Material und Methoden“ und die dortige Tabelle verwiesen. Die Ergebnisse der verschiedenen Modellierungen sind oben stehender Tabelle zu entnehmen.

5.2.3.2 Relative Schülpendichte

Die Schülpendichte zeigte ein fast lineares Verhalten in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der ternären Mischungen. In unten stehender Abbildung ist die quadratische Antwortfläche wiedergegeben. Für das Expertenmodell wurde zusätzlich eine lineare Antwortfläche ermittelt, die dazugehörige Gleichung ist dem Anhang zu entnehmen. Die quadratische Fläche ist kaum gekrümmt, schon dies deutet auf eine geringe gegenseitige Beeinflussung der Substanzen hin. Dieser Verdacht wird durch das wiedergegebene Paretdiagramm bestätigt. Nur die drei Substanzen zeigen einen deutlichen Einfluss, der Effekt der Interaktionen ist zwar gerade noch signifikant, kann aber guten Gewissens ohne großen Verlust an Vorhersagegenauigkeit vernachlässigt werden. Dies wird deutlich, wenn man sich die

Ergebnisse

Bestimmtheitsmaße der quadratischen Antwortfläche ($r^2 = 0,9929$) und der linearen Antwortfläche ($r^2 = 0,9815$) anschaut: sie unterscheiden sich kaum.

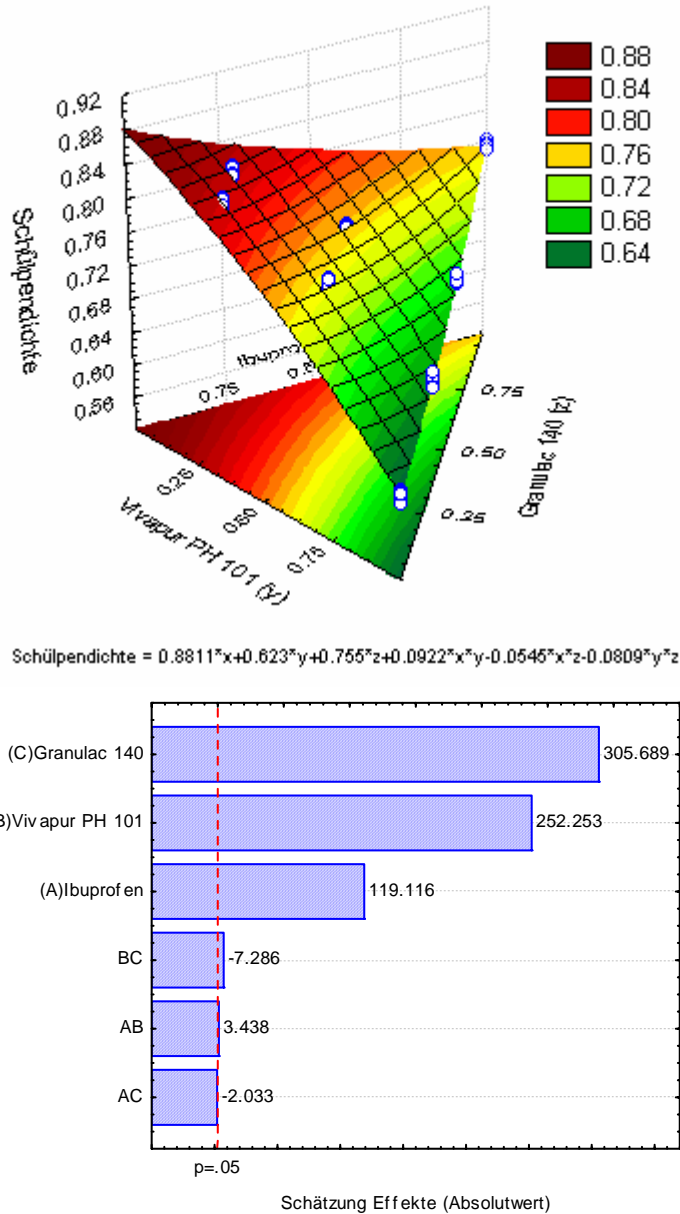


Abbildung 5-30: Darstellung der relativen Schülpdichte in Abhängigkeit der Zusammensetzung der ternären Mischung ($r^2 = 0,9929$) und das Paretdiagramm mit den dazugehörigen linearen und quadratischen Effekten

Die Schülpdichte nahm ausgehend von reinem Vivapur PH 101 bei Zumischung von Ibuprofen oder Granulac 140 zu. Diese Zunahme verlief, wie oben gezeigt werden konnte, additiv ab und ließ sich aus den Anteilen der drei Substanzen mit Hilfe einer linearen Gleichung

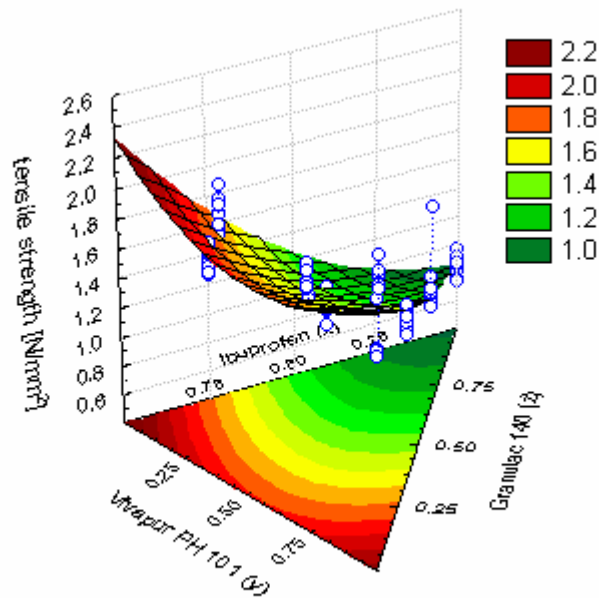
berechnen. Auffallend waren die hohen relativen Dichtewerte hin zu größeren Anteilen Ibuprofen. Dieses Verhalten kann eventuell durch ein Schmelzen bzw. Sintern des Ibuprofens - der Schmelzbereich liegt laut Literatur [165] bei Normaldruck zwischen 75-77°C- trotz der milden Pressbedingungen des Kompaktors erklärt werden. Ansonsten entsprach das Verhalten den Erwartungen.

Die Schülpendichte in Abhängigkeit der Zusammensetzung der Mischungen und des Tablettierdruckes konnte auch ohne weiteres durch die Neuronalen Netze dargestellt werden, so ergaben sich ein Bestimmtheitsmaß von $r^2 = 0,9870$ ($n_{\text{hidden}} = 6$) für die ANNe Software und eines von $r^2 = 0,9933$ ($n_{\text{hidden}} = 4$) für die STATISTICA Software.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Schülpendichte von allen vier Modellen sehr gut dargestellt werden konnte und sich die Modelle in ihrem Bestimmtheitsmaß nur geringfügig unterschieden. Für das Expertenmodell wurde bezüglich der Vorhersage der Schülpendichte auf das einfachere lineare Modell zurückgegriffen. Es war dem quadratischen Modell in Punkto Vorhersagekraft nur geringfügig unterlegen und war daher vorzuziehen. Bei den neuronalen Netzen wies das Netz der STATISTICA Software die einfachere Struktur auf und zeigte zusätzlich noch ein geringfügig höheres r^2 als das ANNe Netz. Nichtsdestotrotz wurde für den Einbau in das Expertensystem das ANNe Netz ausgewählt, da es eine Schnittstelle zur InSilico MAX Software besaß.

5.2.3.3 Schülpenbruchfestigkeit

Die quadratische Antwortfläche zeigte für die Schülpenbruchfestigkeit eine starke Krümmung hin zu höheren Anteilen an Ibuprofen, das dazugehörige Bestimmtheitsmaß errechnete sich zu $r^2 = 0,8579$. Das gleichzeitig aufgestellte lineare Modell hatte ein Bestimmtheitsmaß von $r^2 = 0,7983$. Obwohl das quadratische Modell eine Krümmung aufwies und auf Wechselwirkungen zwischen den Substanzen hinwies, zeigte eine Analyse mit einem Paretdiagramm einen sehr starken signifikanten Einfluss der Einzelsubstanzen und nur einen geringen, gerade noch signifikanten Effekt der quadratischen Wechselwirkungen. Das für beide Modelle nicht ganz so hohe Bestimmtheitsmaß lässt sich durch die hohen Standardabweichungen bei der Bestimmung der Schülpenbruchfestigkeit erklären. Die Schülpen neigen dazu, kleine nicht sichtbare Mikrorisse zu haben, je nachdem ob man eine Schülpe mit oder ohne Haarriss vermisst, erhält man unterschiedliche Werte. Dies kann man auch in unten stehender Abbildung recht gut an der großen Streuung der einzelnen Werte erkennen.



$$\text{tensile strength [N/mm}^2\text{]} = 2.3476 \cdot x^2 + 2.1692 \cdot y + 0.8715 \cdot z - 1.7404 \cdot x \cdot y - 1.3551 \cdot x \cdot z - 0.6238 \cdot y \cdot z$$

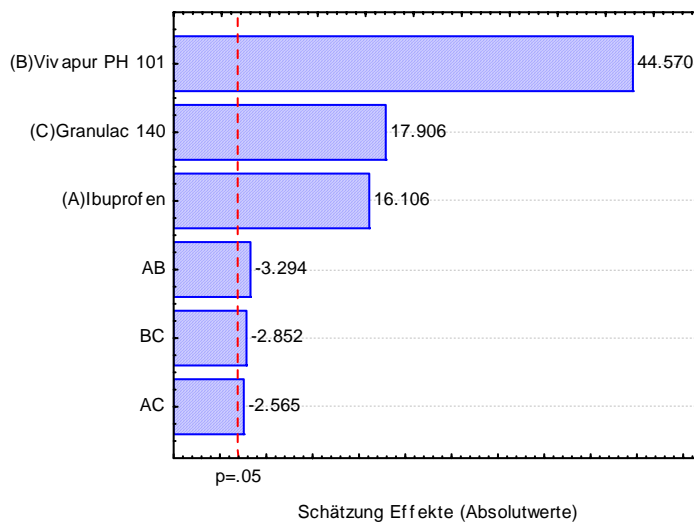


Abbildung 5-31: Darstellung der Schülpenbruchfestigkeit in Abhängigkeit der Zusammensetzung der ternären Mischung ($r^2 = 0,8579$) und das Paretdiagramm mit den dazugehörigen linearen und quadratischen Effekten

Die zu verzeichnende Krümmung der Ebene bei höheren Ibuprofen Konzentrationen ist durch einen überadditiven Beitrag des Ibuprofens zur Schülpenbruchfestigkeit zu erklären und bedingt durch ein Schmelzen der Ibuprofenpartikel, zu erklären. Schon bei der Auswertung der Schülpendichte im vorherigen Kapitel gab es Anzeichen für ein Sintern bzw. Schmelzen des Ibuprofens bei der Walzenkompaktierung. Der Einfluss des Sinterns lässt sich deutlich erkennen, wenn man das Gesamtverhalten der ternären Mischungen bezüglich der

Schülpenbruchfestigkeit betrachtet: Granulac 140 ist eine sprödebrüchige Substanz und weist generell einen geringen Zusammenhalt, dies ist auch hier erkennbar an der niedrigen Schülpenbruchfestigkeit hin zu hohen Anteilen an Granulac. Vivapur PH 101 ist dahingegen eine gut bindende plastische Substanz, wahrnehmbar an der starken Zunahme der Schülpenbruchfestigkeit hin zu größeren Anteilen an Vivapur. Die guten Bindungseigenschaften der MCC kommen aber, wie bei der Untersuchung der Reinsubstanzen gezeigt werden konnte, erst richtig bei höheren Kompaktierkräften zum Tragen. Bei Ibuprofen verhält es sich gerade umgekehrt: da es schon bei geringen Pressdrücken zu sintern beginnt, kann es schon bei niedrigen Kompaktierkräften stabile Schülpen ausbilden. Der Einfluss des Sinterns macht sich erst ab einer bestimmten Konzentration an Ibuprofen bemerkbar, im Schaubild ist dies an der beginnenden Abweichung vom linearen Verhalten erkennbar. Dieses Verhalten kann dadurch erklärt werden, dass sich erst ein kohärentes System ausbilden muss, erst dann trägt das Sintern überproportional viel zu der Bruchfestigkeit bei.

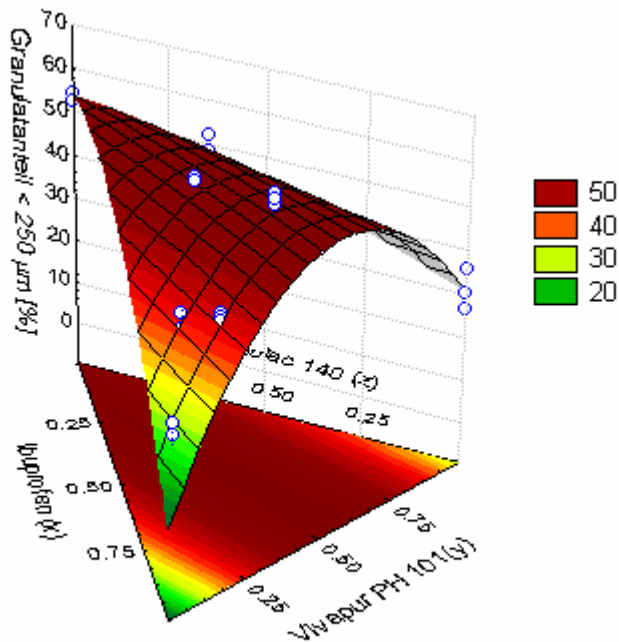
Die Modellierung der Daten mit den Neuronalen Netzen lieferte ein gleichwertiges Ergebnis für die beiden verwendeten Programme. Das Neuronale Netz von STATISTICA wies ein r^2 von 0,9104 auf, das von ANNe eines von 0,9091. Die Anzahl der Neuronen in der hidden layer war in beiden Fällen gleich ($n_{\text{hidden}} = 6$).

Beim Vergleich der vier insgesamt aufgestellten Modelle ergab sich folgendes Bild: Die Neuronalen Netze ($r^2 = 0,9104$ bzw. 0,9091) konnten die Bruchfestigkeit etwas besser vorhersagen als die rechnerischen Modelle ($r^2 = 0,8579$ bzw. 0,7983). Trotzdem besaßen alle Modelle eine recht gute Vorhersagekraft. Die Neuronalen Netze unterschieden sich in sich nicht und es wurde das ANNe Netz für den Einbau in das Expertensystem verwendet. Bei den rechnerischen Modellen wurde für das Expertensystem trotz des etwas schlechteren Bestimmtheitsmaßes ($r^2 = 0,7983$) das einfachere lineare Vorhersagemodell favorisiert, einerseits wegen der besseren Allgemeingültigkeit und andererseits wegen der Unsicherheit der Modelle aufgrund der großen Streuung der Werte bei der Bestimmung der Schülpenbruchfestigkeit.

5.2.3.4 Granulatanteil < 250 μm

Bei der Modellierung des Granulatanteils < 250 μm mit einer quadratischen Antwortfläche ergab sich eine sehr stark gekrümmte Fläche. Ein lineares Model machte daher wenig Sinn und es wurde darauf verzichtet, eines zu erstellen. Die drei stärksten Effekte zeigten laut dem Paretodiagramm das Granulac 140, das Vivapur PH 101 und die quadratische Wechselwirkung zwischen Ibuprofen und Vivapur PH 101. Das Ibuprofen und die Wechselwirkung

Ibuprofen-Granulac 140 zeigten auch noch einen signifikanten Einfluss, aber schon in einem wesentlich geringeren Umfang. Die Interaktion zwischen Vivapur PH 101 und Granulac 140 hatte keinen signifikanten Einfluss auf den Granulatanteil < 250 µm.



$$\text{Granulatanteil } < 250 \mu\text{m} [\%] = 11.2841 \cdot x + 30.5559 \cdot y + 54.1633 \cdot z + 140.5137 \cdot x \cdot y + 65.4467 \cdot x \cdot z + 13.0021 \cdot y \cdot z$$

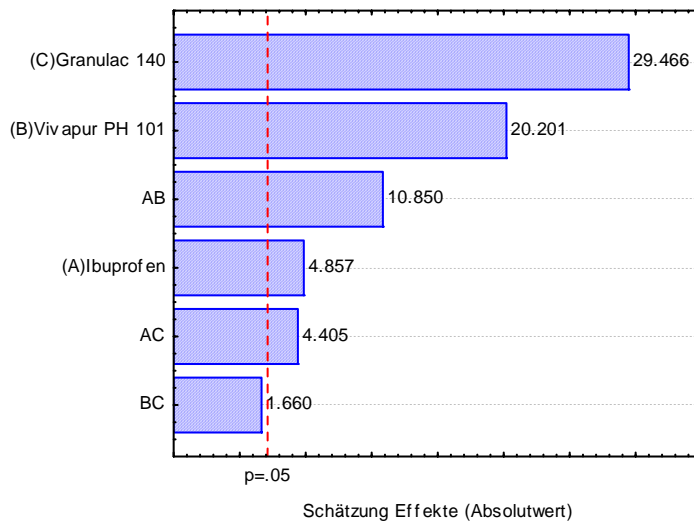


Abbildung 5-32: Darstellung des Granulatanteils < 250 µm in Abhängigkeit der Zusammensetzung der ternären Mischung ($r^2 = 0,9546$) und das Paretodiagramm mit den dazugehörigen linearen und quadratischen Effekten

Vom qualitativen Verlauf des Granulatanteils < 250 µm zeigte sich folgendes Bild: Für hohe Anteile an Granulac 140 ergab sich ein hoher prozentualer Granulatanteil < 250 µm, für hohe

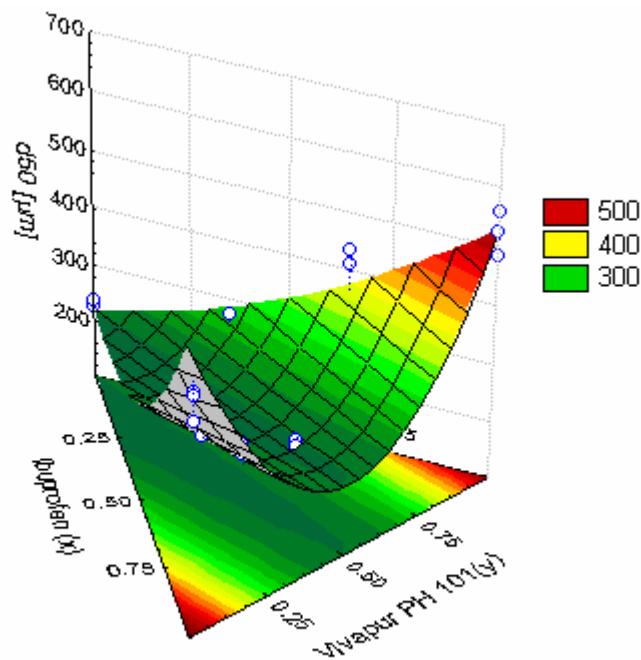
Anteile an Ibuprofen bzw. an Vivapur PH 101 ergaben sich jeweils niedrige Granulatanteile $< 250 \mu\text{m}$. Für ein Verhältnis von um die 50/50 von Ibuprofen zu Vivapur PH 101 bildete sich ein Plateau bei einem sehr hohen Granulatanteil $< 250 \mu\text{m}$ aus, d.h. dieses Verhältnis sollte möglichst bei der Rezepturentwicklung vermieden werden und entweder ein höherer Anteil an Vivapur PH 101 oder an Ibuprofen gewählt werden, um den Granulatanteil $< 250 \mu\text{m}$ zu reduzieren. Für die Praxis von Bedeutung ist vor allem der abnehmende Granulatanteil $< 250 \mu\text{m}$ mit zunehmenden Massenanteilen an Ibuprofen, d.h. das problemlos auch Granulate mit höheren Gehalten an Ibuprofen trockengranuliert werden können. Der höchste betrachtete Gehalt in dieser Arbeit war 85 %, bei diesem Wert lag der Granulatanteil $< 250 \mu\text{m}$ bei nur 27,6 % und die Verarbeitbarkeit auf dem Walzenkompaktor war noch mühelos gegeben. Bei höheren Gehalten an Ibuprofen könnte es aber evtl. passieren, dass die Mischungen zu adhäsiv werden und zu sehr dazu neigen aufgrund des vermehrten Schmelzens an den Metallflächen anzuhaften, mit der Konsequenz, dass die Steuerung des Walzenkompaktors die effektive Spaltbreite nicht mehr konstant halten kann.

Auch die Neuronalen Netze waren in der Lage den Granulatanteil $< 250 \mu\text{m}$ zu modellieren, so ergab die ANNe Software ein Netz mit einem r^2 von 0,9727 und die STATISTICA Software von 0,9706. Die beiden erhaltenen Netze waren vom Bestimmtheitsmaß gleichwertig und auch die Anzahl Neuronen in der hidden layer war gleich groß ($n_{\text{hidden}} = 6$).

Kurz zusammengefasst kann man sagen, dass alle Modelle ein sehr gutes Bestimmtheitsmaß aufwiesen und dass das rechnerische Modell ($r^2 = 0,9546$) etwas schlechter abschnitt als die beiden Neuronalen Netze ($r^2 = 0,9706$ bzw. 0,9727). Der Unterschied fällt in der Praxis aber nicht ins Gewicht, da der Granulatanteil $< 250 \mu\text{m}$ gewissen Schwankungen unterworfen ist. Für das Expertensystem wurden, wie bereits oben erwähnt, sowohl das rechnerische, als auch das ANNe Modell weiter verwendet.

5.2.3.5 Mittlerer Granulatdurchmesser d50

Für den mittleren Granulatdurchmesser d50 ergab sich das umgekehrte Bild wie für den Granulatanteil $< 250 \mu\text{m}$. Ein hoher Anteil an Ibuprofen oder an Vivapur PH 101 führte zu einem großen mittleren Granulatdurchmesser d50. Ähnlich wie beim Granulatanteil $< 250 \mu\text{m}$ zeigte sich ein Plateau für ein Verhältnis von 50/50 von Ibuprofen zu Vivapur PH 101, dieses Mal aber für einen niedrigen mittleren Granulatdurchmesser.



$$d_{50} [\mu\text{m}] = 587.6129 \cdot x + 529.5953 \cdot y + 220.5254 \cdot z - 1353.6507 \cdot x \cdot y - 531.7153 \cdot x \cdot z - 187.1277 \cdot y \cdot z$$

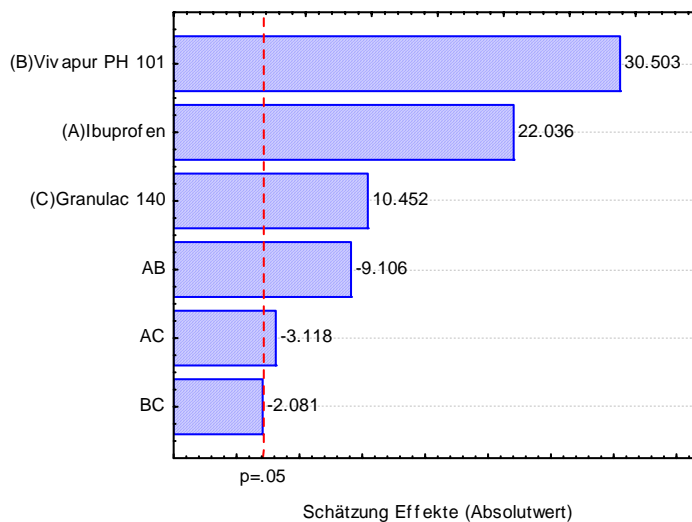


Abbildung 5-33: Darstellung des mittleren Granulatdurchmessers in Abhängigkeit der Zusammensetzung der ternären Mischung ($r^2 = 0,9443$) und das Paretdiagramm mit den dazugehörigen linearen und quadratischen Effekten

Das Bestimmtheitsmaß des quadratischen Modells lag bei $r^2 = 0,9443$. Der Einfluss der Substanzen und ihrer quadratischen Effekte unterschied sich ein klein wenig vom Bild beim Granulatanteil $< 250 \mu\text{m}$. Den stärksten Effekt zeigte Vivapur, den zweitstärksten Ibuprofen und den drittstärksten Granulac. Die quadratische Wechselwirkung Ibuprofen-Vivapur zeigte auch noch einen deutlichen Effekt, wohingegen die Wechselwirkung Ibuprofen-Granulac gerade noch signifikant war und die zwischen Vivapur-Granulac gerade nicht mehr. In der Praxis sollte man

ein Verhältnis in der Nähe von 50/50 Ibuprofen zu Vivapur vermeiden, da dies zu einem sehr geringen d_{50} führt, und entweder einen höheren Anteil an Ibuprofen oder an Vivapur wählen. Allgemein wird man wohl eher den Anteil Ibuprofen erhöhen, da Ibuprofen meist in höheren Dosen bzw. Konzentrationen eingesetzt wird. Das wichtigste Fazit bezüglich der Rezepturentwicklung ist, dass sich im Rahmen der hier durchgeführten Wirkstoff-Hilfsstoff-Kombinationen eine Erhöhung des Ibuprofenanteils positiv auf die Granulateigenschaften auswirkt und zu einem höheren mittleren Granulatdurchmesser führt.

Bei der Modellierung des mittleren Granulatdurchmessers d_{50} erhielt man mit dem ANNe Programm ein Neuronales Netz mit einem r^2 von 0,9782 und mit dem STATISTICA Programm eines mit einem r^2 von 0,9760. Die beiden Netze waren somit sowohl von ihrer Struktur, beide wiesen in der hidden layer sechs Neuronen auf, als auch von ihrer Vorhersagekraft gleichwertig.

Die Ergebnisse zusammengefasst, ergab sich bezüglich des Bestimmtheitsmaßes ein kleiner Vorteil der Neuronalen Netze ($r^2 = 0,9766$ bzw. 0,9782) gegenüber dem rechnerischen quadratischen Modell ($r^2 = 0,9443$). Nichtsdestotrotz konnten alle Modelle den mittleren Granulatdurchmesser d_{50} gut vorhersagen. Der Unterschied ist für die Praxis aber nicht so relevant, da der mittlere Granulatdurchmesser d_{50} prozessbedingt gewissen Schwankungen unterworfen ist. Für das Expertensystem wurden, wie bereits oben erwähnt, sowohl das rechnerische, als auch das ANNe Modell weiter verwendet.

5.2.3.6 Relative Tablettendichte

Komplizierter gestaltete sich die Modellierung der relativen Tablettendichte und der Tablettenbruchfestigkeit, da man einerseits die drei Substanzen als Inputfaktoren hatte und andererseits aber auch den Tablettierdruck als zusätzlichen vierten Input. In diesem Fall konnte nicht mehr mit der klassischen Antwortfläche-Methode gearbeitet werden, da diese auf drei Einflussfaktoren limitiert ist. Für die relative Dichte der Tabletten wurde daher folgende Vorgehensweise eingeschlagen, um doch noch ein rechnerisches Modell aufstellen zu können: Als erstes wurden, um sich einen Überblick über das Verhalten der Mischungen zu verschaffen quadratische Antwortflächen mit den zugehörigen Ebenengleichungen separat für jeden verwendeten Tablettierdruck (34, 54, 84, 115, 183 MPa) erstellt (Faktoren und Bestimmtheitsmaß s.u.). Graphisch sei beispielhaft die Antwortfläche für die Tablettendichte bei einem Druck von 115 MPa wiedergegeben.

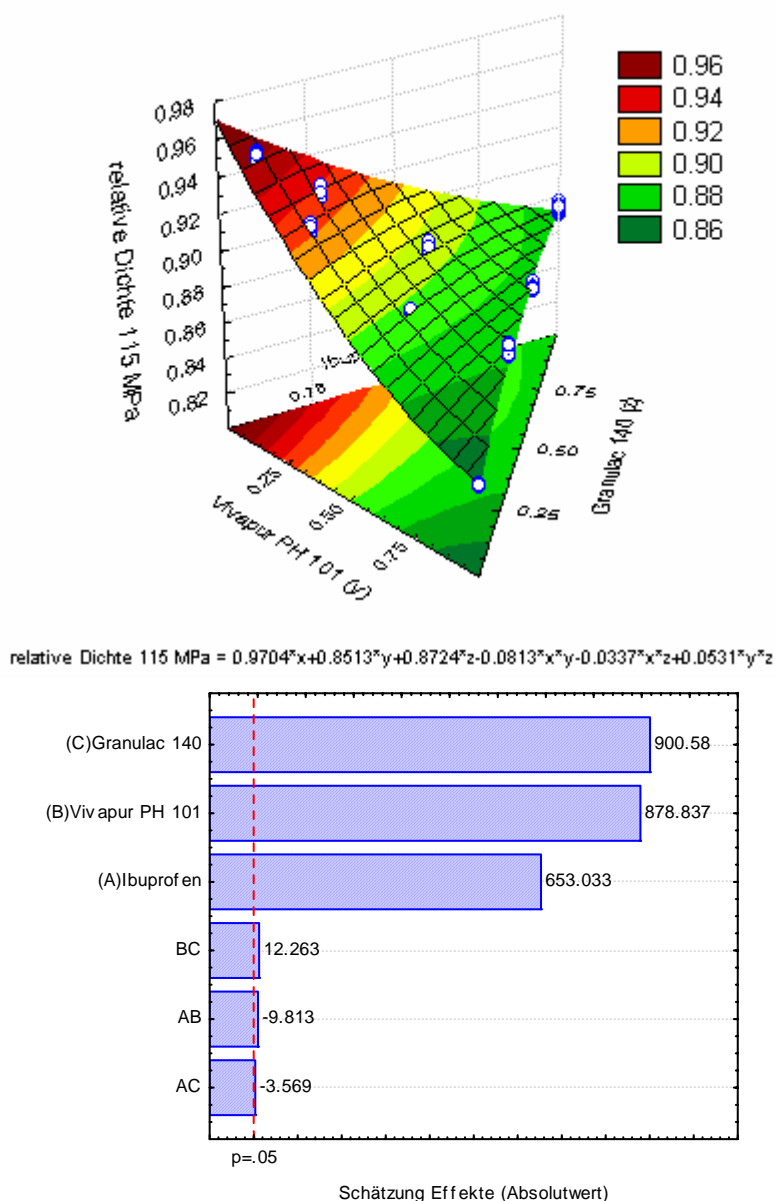


Abbildung 5-34: Darstellung der relativen Tablettendichte für einen Tablettierdruck von 115 MPa in Abhängigkeit der Zusammensetzung der ternären Mischung ($r^2 = 0,9891$) und das Paretodiagramm mit den dazugehörigen linearen und quadratischen Effekten

Ergebnisse

Tablettierdruck [MPa]	Faktor Ibuprofen (A)	Faktor Vivapur PH 101 (B)	Faktor Granulac 140 (C)	Faktor AB	Faktor AC	Faktor BC	R ²
34	0.9108	0.6510	0.7904	-0.0131	-0.0402	0.0235	0,9845
54	0.9305	0.7223	0.8182	-0.0468	0.0124	0.0518	0,9837
84	0.9543	0.7995	0.8500	-0.0619	-0.0083	0.0413	0,9930
115	0.9704	0.8513	0.8724	-0.0813	-0.0337	0.0531	0,9891
183	0.9850	0.9058	0.9016	-0.1194	-0.0468	0.0543	0,9923

Tabelle 5-2: Faktoren und Bestimmtheitsmaße der quadratischen Antwortflächen für die relative Tablettendichte bei verschiedenen Tablettierdrücken

Vom qualitativen Verlauf ergab sich für alle Drücke ein ähnliches Bild: Die niedrigsten Dichten erhielt man für einen hohen Anteil an Vivapur PH 101 und die höchsten Dichten für einen hohen Anteil an Ibuprofen. Für höhere Anteile an Granulac 140 ergaben sich mittlere Dichten. Die Antwortfläche zeigte nur eine geringe Krümmung, was auf einen geringen Einfluss der quadratischen Substanzeffekte hindeutete. Der gleiche Verlauf konnte auch für die anderen Tablettierdrücke beobachtet werden. Wie man dem Paretodiagramm entnehmen kann, hatten nur die Einzelsubstanzen einen signifikanten Einfluss auf die Tablettendichte, die Effekte der Substanzen untereinander konnten somit vernachlässigt werden. Das gleiche Bild zeigte sich bei der Analyse der Paretodiagramme der restlichen Drücke. Aufgrund der kaum vorhandenen quadratischen Einflüsse wurde beschlossen die Dichten im nächsten Schritt für die verschiedenen Drücke mit linearen Ebenen zu modellieren.

Tablettierdruck [MPa]	Faktor Ibuprofen (A)	Faktor Vivapur PH 101 (B)	Faktor Granulac 140 (C)	R ²
34	0.9033	0.6530	0.7921	0,9833
54	0.9259	0.7273	0.8244	0,9779
84	0.9450	0.8026	0.8542	0,9830
115	0.9550	0.8550	0.8771	0,9548
183	0.9629	0.9084	0.9058	0,8584
Ausgleichsfunktion	$A = a_1 * (1 - PD^{-b_1})$	$B = 1 - \frac{1}{1 + a_2 \cdot PD^{b_2}}$	$C = a_3 \cdot PD^{b_3}$	

Tabelle 5-3: Faktoren und Bestimmtheitsmaße der linearen Antwortflächen für die relative Tablettendichte bei verschiedenen Tablettierdrücken. Zusätzlich sind die Ausgleichsfunktionen, die die Faktoren in Abhängigkeit vom Pressdruck (PD) darstellen, wiedergegeben. a_1 , a_2 , a_3 , b_1 , b_2 , b_3 sind Konstanten.

Die erhaltenen substanzspezifischen Faktoren der linearen Ebenengleichungen wurden für jede Substanz gegen den Pressdruck graphisch aufgetragen. Je Substanz machte das also fünf Punkte. Für diese fünf Punkte wurde jeweils die bestmögliche Ausgleichsfunktion gesucht, wobei auch hier ein Augenmerk auf möglichst einfache Funktionen gelegt wurde. Als am besten

geeignet dafür stellten sich Funktionen aus der Gruppe der Potenzfunktionen heraus. Die genauen Funktionen sind in oben stehender Tabelle aufgelistet. Im nächsten Schritt wurde eine einzige empirische Gleichung aufgestellt, die sowohl den Einfluss des Pressdruckes über die verschiedenen Potenzfunktionen berücksichtigte, als auch den Einfluss der drei Substanzen über die lineare Ebenengleichung. Die erhaltene Gleichung hatte folgende Form:

$$\text{rel.Dichte} = (a_1 \cdot (1 - PD^{-b_1})) \cdot x_{Ibu} + (1 - \frac{1}{1 + a_2 \cdot PD^{b_2}}) \cdot y_{VP101} + (a_3 \cdot PD^{b_3}) \cdot z_{Granu}$$

$$\text{rel.Dichte} = (a_1 \cdot (1 - PD^{-b_1}) \cdot x_{Ibu} + (1 - \frac{1}{1 + a_2 \cdot PD^{b_2}}) \cdot y_{VP101} + (a_3 \cdot PD^{b_3}) \cdot z_{Granu}$$

rel.Dichte	= relative Tablettendichte
a ₁ , a ₂ , a ₃ , b ₁ , b ₂ , b ₃	= Konstanten
PD	= Tablettierdruck [MPa]
x _{Ibu}	= Massenanteil Ibuprofen
y _{VP101}	= Massenanteil Vivapur PH 101
z _{Granu}	= Massenanteil Granulac 140

Die sechs Koeffizienten der oben stehenden Gleichung wurden mit Hilfe des Levenberg-Marquardt Algorithmus berechnet [138,139]. Dieser Algorithmus bestimmt die Werte für die Koeffizienten über eine Minimierung der Summe der Abweichungsquadrate zwischen den beobachteten und vorhergesagten Werten. Bei der Regression ergab sich ein sehr gutes Bestimmtheitsmaß von $r^2 = 0,9871$ und auch die Analyse der Residuen zeigte keinerlei systematische Abweichung und bestätigte das Modell. Das vorgeschlagene rechnerische Modell konnte also sehr gut die relative Tablettendichte vorhersagen.

Zu Vergleichszwecken wurde auch ein vollquadratisches Modell unter Einbeziehung des Pressdruckes erstellt, das Bestimmtheitsmaß ergab sich zu $r^2 = 0,9941$. Für die Modellierung mussten 21 Koeffizienten berechnet werden. Diese hohe Zahl an Koeffizienten birgt aber die große Gefahr eines „Overfitting“ der Daten in sich. Aus diesem Grunde wurde das einfachere Modell aus linearer Ebenengleichung kombiniert mit Potenzfunktionen für die Abhängigkeit vom Pressdruck eindeutig favorisiert und für den Einbau in das Expertensystem herangezogen.

Die Modelle, die mit den beiden Neuronalen Netz Programmen aufgestellt worden waren, ergaben ein Bestimmtheitsmaß von $r^2 = 0,9976$ (STATISTICA) und von $r^2 = 0,9873$ (ANNe).

Die Anzahl der Neuronen in der hidden layer betrug bei dem Netz von STATISTICA nur sechs und bei dem Netz von ANNe sieben.

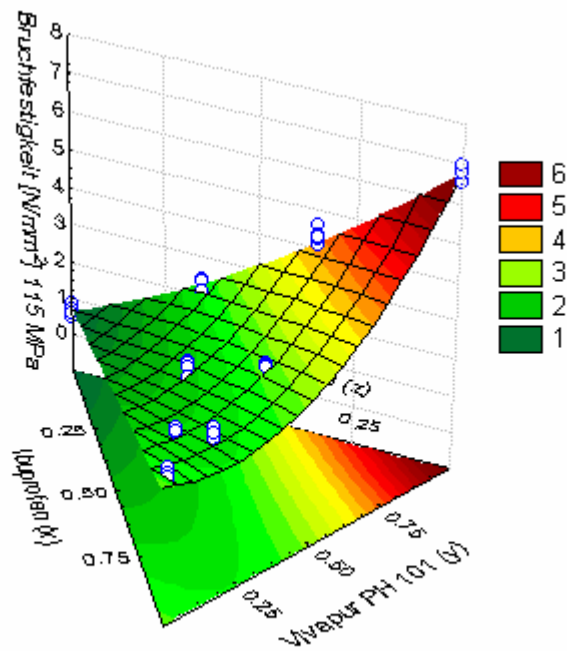
Die Ergebnisse der verschiedenen Modellierungen vergleichend, ergab sich folgendes Bild: Die rechnerischen Modelle und die Neuronalen Netze waren bezüglich der Vorhersagekraft alle gleichwertig und ergaben allesamt exzellente Vorhersagemodelle für den untersuchten Bereich. Es war kaum ein Unterschied zwischen dem vollquadratischen Modell mit Berücksichtigung des Pressdruckes ($r^2 = 0,9941$) und dem linearen Modell mit Berücksichtigung des Pressdruckes ($r^2 = 0,9871$) vorhanden. Für die Implementierung in das Expertensystem wurde deswegen das einfachere rechnerische Modell genommen, da ein einfaches Modell im Allgemeinen besser in der Lage ist zu generalisieren und auch unbekannte Daten außerhalb des untersuchten Datenbereiches vorherzusagen als ein komplexeres. Bei den Neuronalen Netzen wurde, aufgrund der vorhandenen Schnittstelle für den Einbau in das InSilico MAX Programm, auf das ANNe Netz zurückgegriffen.

5.2.3.7 Tablettenbruchfestigkeit

Eine ähnliche Vorgehensweise wie bei der Modellierung der Tablettendichte wurde zur Aufstellung eines rechnerischen Modells für die Tablettenbruchfestigkeit herangezogen. Auch hier wurden für die einzelnen Tablettierdrücke zuerst quadratische Antwortflächen aufgestellt und der Einfluss der verschiedenen Inputparameter (Substanzen, Pressdruck) auf die Tablettenbruchfestigkeit analysiert. Exemplarisch sei an dieser Stelle die quadratische Antwortfläche bei einem Tablettierdruck von 115 MPa wiedergegeben.

Tablettier- druck [MPa]	Faktor Ibuprofen (A)	Faktor Vivapur PH 101 (B)	Faktor Granulac 140 (C)	Faktor AB	Faktor AC	Faktor BC	R ²
54	1.6768	2.3769	-0.0647	-4.0390	0.1256	0.4521	0.9571
84	2.2385	4.6950	0.4572	-6.4250	0.7695	-1.7243	0.9845
115	2.6168	6.8160	0.6499	-7.4681	-0.0741	-2.2043	0.9870
183	2.7407	10.2878	1.6242	-11.1635	0.8347	-4.0776	0.9900

Tabelle 5-4: Faktoren und Bestimmtheitsmaße der quadratischen Antwortflächen für die Tablettenbruchfestigkeit bei verschiedenen Tablettierdrücken



$$\text{Bruchfestigkeit [N/mm}^2\text{] 115 MPa} = 2.6168 \cdot x + 6.816 \cdot y + 0.6499 \cdot z - 7.4681 \cdot x \cdot y - 0.0741 \cdot x \cdot z - 2.2043 \cdot y \cdot z$$

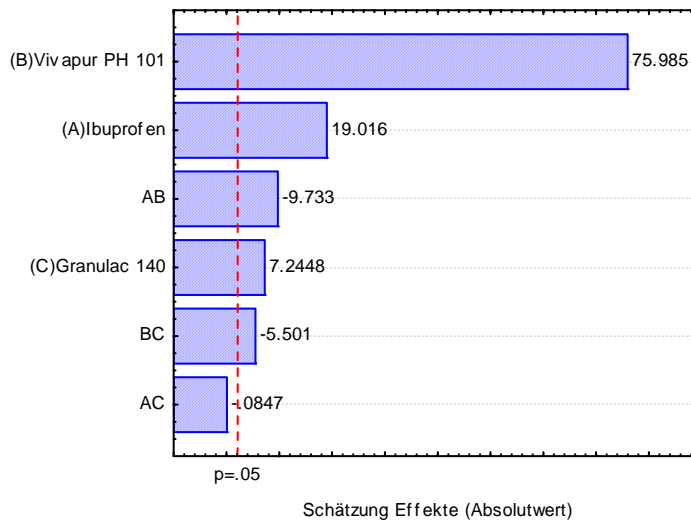


Abbildung 5-35: Darstellung der Tablettenbruchfestigkeit für einen Tablettierdruck von 115 MPa in Abhängigkeit der Zusammensetzung der ternären Mischung und das Paretodiagramm mit den dazugehörigen linearen und quadratischen Effekten

Die Diskussion der Ergebnisse erfolgt für einen Tablettierdruck von 115 MPa, der qualitative Verlauf war aber für alle Drücke sehr ähnlich und wird deshalb nur einmal diskutiert. Die quadratische Antwortfläche der Tablettenbruchfestigkeit wies eine deutliche Krümmung auf und deutete auf quadratische Effekte zwischen den verschiedenen Substanzen hin. Diese Vermutung wurde durch die Analyse der Einflussfaktoren mit Hilfe eines Paretodiagramms bestätigt. Im Gegensatz zur Tablettendichte zeigten hier nicht nur die Einzelsubstanzen einen signifikanten

Effekt, sondern auch Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen und Vivapur und zu einem geringeren Anteil auch zwischen Granulac und Vivapur. Vom allgemeinen Verlauf der Bruchfestigkeit ergab sich folgendes Bild: Die Tablettenbruchfestigkeit nahm hin zu größeren Anteilen an Vivapur PH 101 sehr stark zu und hin zu größeren Anteilen an Ibuprofen und Granulac 140 sehr stark ab, wobei die Abnahme am Anfang sehr steil verlief und gegen Ende abflachte. Die Bruchfestigkeit für sehr hohe Anteile an Ibuprofen lag etwas höher als die für sehr hohe Anteile an Granulac. Wie man dem Schaubild entnehmen kann, nahm die Bruchfestigkeit ab einem bestimmten Punkt hin zu höheren Konzentrationen an Ibuprofen zu. Dieses Phänomen kann durch den niedrigen Schmelzpunkt von Ibuprofen (75-77 °C [165]) leicht erklärt werden. Bei hohen Anteilen an Ibuprofen kommt es zu einem Schmelzen der Ibuprofenpartikel, dies führt zu einem Verkleben der Partikel und in Folge zu einem besseren Zusammenhalt und einer höheren Bruchfestigkeit der Tabletten als theoretisch erwartet. Dieser Effekt kommt vor allem bei niedrigen Pressdrücken und hohen Anteilen an Ibuprofen zum Tragen. Ibuprofen sintert schon bei so niedrigen Pressdrücken und bildet ein kohärentes System aus, bei denen andere Substanzen, wie z.B. Granulac, noch gar nicht in der Lage sind, richtig zu binden und stabile Tabletten auszubilden und trägt hier überproportional viel zur Bruchfestigkeit bei. Mit zunehmender Konzentration der anderen Substanzen können die geschmolzenen Partikel kein kohärentes System mehr ausbilden und der positive Beitrag des Ibuprofenanteils zur Bruchfestigkeit nimmt überproportional ab. In Abhängigkeit vom Pressdruck zeigten die Mischungen mit hohem Ibuprofenanteil schnell eine Plateauphase, d.h. eine weitere Steigerung des Pressdruckes brachte keine nennenswerte Erhöhung der Bruchfestigkeit mehr. Granulac und Vivapur weisen dahingegen, wie im Rahmen der Untersuchung der Einzelsubstanzen dargelegt wurde, noch kein Plateau bei den verwendeten Drücken auf. Für die ternären Mischungen bedeutet dies, dass je höher der Anteil an Ibuprofen ist, umso früher eine Plateauphase bei der Bruchfestigkeit erreicht wird, und eine Erhöhung des Pressdruckes bei hohen Anteilen an Ibuprofen nur zu einer geringen Steigerung der Bruchfestigkeit führt.

Für die Modellierung der Bruchfestigkeit wurde nun folgender Ansatz verfolgt: Als Basismodell wurde ein modifiziertes lineares Modell postuliert, bei dem der lineare Anteil des Ibuprofens an der Ebenengleichung durch einen exponentiellen Term der Form

$$f(x) = y_0 + e^{-b \cdot x_{Ibu}}$$

y_0, b = Konstanten

x_{Ibu} = Massenanteil an Ibuprofen

ersetzt wurde. Als nächstes wurden mit diesem Modell für die vier höchsten Pressdrücke Ebenengleichungen berechnet und die jeweiligen Koeffizienten ermittelt. Der Pressdruck von 34 MPa wurde weggelassen, da hier die Bruchfestigkeit von einigen Mischungen unter der Nachweisgrenze gelegen war. Die ermittelten Koeffizienten wurden gegen den Pressdruck aufgetragen und es wurden jeweils geeignete Ausgleichskurven bestimmt. Auch hier war das Ziel, möglichst einfache Korrelationen zu finden, in diesem Fall konnten die Koeffizienten in Abhängigkeit vom Tablettierdruck durch lineare Geradengleichungen dargestellt werden.

Tablettierdruck [MPa]	y ₀	Faktor b Ibuprofen	Faktor Vivapur PH 101	Faktor Granulac 140	R ²
54	1.6413	37.5601	-0.1959	-2.5656	0,8384
84	2.0141	50.0886	1.4246	-2.6838	0,9556
115	2.1463	49.7759	3.3175	-2.7118	0,9684
183	1.9519	64.2599	6.6595	-1.7800	0,9596

Tabelle 5-5: Faktoren und Bestimmtheitsmaße der modifizierten linearen Antwortflächen für die Tablettenbruchfestigkeit bei verschiedenen Tablettierdrücken

Als nächstes wurde eine einzige empirische Gleichung aufgestellt, die sowohl den Einfluss der Substanzen über die modifizierte lineare Ebenengleichung einkalkulierte, als auch den Einfluss des Pressdrucks über die verschiedenen linearen Geradengleichungen. Im Endeffekt wurde eine Gleichung folgender Form erhalten:

$$BF = y_1 + a_1 \cdot PD + e^{-(y_2 + a_2 \cdot PD)x_{Ibu}} + (y_3 + a_3 \cdot PD) \cdot y_{VP101} + (y_4 + a_4 \cdot PD) \cdot z_{Granu}$$

BF = Tablettenbruchfestigkeit [N/mm²]

a₁, a₂, a₃, a₄, y₁, y₂, y₃, y₄ = Konstanten

PD = Tablettierdruck [MPa]

x_{Ibu} = Massenanteil Ibuprofen

y_{VP101} = Massenanteil Vivapur PH 101

z_{Granu} = Massenanteil Granulac 140

Die acht Koeffizienten der Gleichung wurden mit dem Levenberg-Marquardt Algorithmus über eine Minimierung der Abweichungsquadrate zwischen gemessenen und vorhergesagten Werten berechnet. Bei der Modellierung ergab sich ein sehr gutes Bestimmtheitsmaß von r² = 0,9643, eine Analyse der Residuen bestätigte das Modell. Zu Vergleichszwecken bezüglich des Bestimmtheitsmaßes eines bestmöglichen rechnerischen Modells wurde auch ein vollquadratisches Modells unter Einbeziehung des Pressdruckes erstellt. Das Bestimmtheitsmaß lag erwartungsgemäß mit r² = 0,9765 etwas höher, wobei bei diesem Modell 16 Koeffizienten zur Modellierung benötigt wurden. Durch die hohe Anzahl an Koeffizienten wird ein

„Overfitting“ der Daten sehr wahrscheinlich, das Modell verliert an Vorhersagekraft. Das Modell ist somit nicht mehr allgemeingültig und kann neue unpräsentierte Daten wesentlich schlechter vorhersagen. Das selbstentwickelte kombinierte Modell aus linearem und exponentiellem Anteil zeigte ein nur unwesentlich schlechteres Bestimmtheitsmaß, kam mit nur acht Koeffizienten aus und ermöglichte zusätzlich eine einfache Implementierung in das Expertensystem. Aus all diesen Gründen wurde das einfachere Modell klar favorisiert.

Bei der Auswertung der Tablettenbruchfestigkeit mit den Neuronalen Netzen ergaben sich ein Bestimmtheitsmaß von $r^2 = 0,9911$ für die STATISTICA Software und eines von $r^2 = 0,9910$ für die ANNe Software. Die Zahl der Neuronen in der hidden layer betrug in beiden Fällen sieben.

Beim Vergleich der Bestimmtheitsmaße der rechnerischen Modelle ($r^2 = 0,9765$ bzw. $0,9643$) und denen der Neuronalen Netze ($r^2 = 0,9911$ bzw. $0,9910$) schnitten die Neuronalen Netze leicht besser ab. Nichtsdestotrotz waren alle vier Modelle in der Lage die Bruchfestigkeit der Tabletten im untersuchten Bereich exzellent vorherzusagen. Bei den rechnerischen Modellen wurde aufgrund der besseren Fähigkeit zu generalisieren und Daten auch außerhalb des betrachteten Bereiches vorherzusagen das einfachere Modell für die Implementierung in das Expertensystem ausgewählt. Die Neuronalen Netze waren untereinander gleichwertig und es wurde aus den schon beschriebenen Gründen das ANNe Netz für die Vernetzung mit dem Expertensystem ausgesucht.

5.2.3.8 Tablettenzerfall

Bei der Auswertung der Zerfallszeiten der reinen Hilfsstoffe, der binären Mischungen und der ternären Mischungen stellte sich folgende Problematik: Die Zerfallszeiten der Reinstoffe und der binären Mischungen waren ohne Zusatz eines Sprengmittels bestimmt worden, wohingegen die Zerfallszeiten der ternären Mischungen unter Zusatz von 2 % Kollidon CL als Sprengmittel ermittelt worden waren. Folglich wiesen die Tabletten, die aus den ternären Mischungen hergestellt wurden, einen wesentlich schnelleren Zerfall auf, als die aus den Reinstoffen und binären Mischung hergestellten. Die Daten der ternären Mischungen waren somit nicht mit den restlichen Daten vergleichbar und es konnte kein rechnerisches Modell oder Neuronales Netz zur Modellierung des Zerfalls erstellt werden. Dennoch war es ausgehend von den gewonnenen Daten möglich, gewisse allgemeingültige Faustregeln aufzustellen und diese in das Expertensystem zu implementieren. Zur Erstellung der Faustregeln wurde in einem bestimmten Druckbereich die höchste beobachtete Zerfallszeit für alle analysierten Mischungen ermittelt und auf diese noch ein großzügiger Sicherheitszuschlag aufaddiert. So hatte sich gezeigt, dass die Zerfallszeit der Tabletten für einen Tablettierdruck zwischen 30 und 80 MPa

im schlechtesten Fall bei 2 Minuten lag, unabhängig von der Zusammensetzung der ternären Mischung. Des Weiteren ergab sich, egal wie die Zusammensetzung der Mischung war, dass die Zerfallszeit für einen Pressdruck zwischen 80 und 115 MPa zwischen 2 und 4 Minuten lag. Für einen Pressdruck zwischen 115 und 200 MPa wurde ermittelt, dass die Zerfallszeit unabhängig von den Anteilen der verschiedenen Stoffe an der ternären Mischung größer oder gleich 4 Minuten war, aber niemals größer als 5 Minuten war.

Da die Zerfallszeiten der Reinstoffe und binären Mischungen ohne Zusatz eines Sprengmittels ermittelt worden waren, war die höchste beobachtete Zerfallszeit in einer Pressdruckklasse, meist einer Reinsubstanz zuzuordnen. Da bei der späteren Präsentation der Faustregeln im Rahmen des aufgestellten Expertensystems grundsätzlich ein Zusatz von 2 % Kollidon CL als Sprengmittel vorausgesetzt wurde, stellen die aufgestellten Faustregeln ein „worst case“ Szenario dar. Bei der Formulierungsentwicklung mit dem Expertensystem wird der Anwender nach einer Wunschzerfallszeit zwischen 0 und 5 Minuten gefragt und bekommt in Abhängigkeit von der eingegebenen Zerfallszeit einen empfohlenen Pressdruckbereich angezeigt, in dem diese Vorgabe auf jeden Fall erfüllt wird. Es handelt sich also um eine konservative Empfehlung und die in der Realität beobachtete Zerfallszeit dürfte in der Regel weit unter der eingegebenen Wunschzerfallszeit liegen.

5.2.3.9 Freisetzung

Die Durchführung der Freisetzungsversuche erfolgte entsprechend dem USP 28 [160] in einem Phosphatpuffer pH 7,2. Für jede Mischung wurden für je drei Tablettierdrücke (34, 115, 183 MPa) Freisetzungsprofile bestimmt. Es wurden drei verschiedene Arzneistoffniveaus betrachtet: 33, 66 und 85 %. Für einen genauen Überblick über die verschiedenen untersuchten Mischungen siehe Kapitel 4.3. Bei Ibuprofen handelt es sich um eine schwache Säure mit einem pKs Wert zwischen 4,4 und 5,2 [169-171]. Ibuprofen zeigt eine pH abhängige Löslichkeit, die Löslichkeit nimmt sehr stark vom Sauren zum Neutralen bzw. Alkalischen hin zu. So beträgt die Löslichkeit bei pH 1 zwischen 0,027-0,038 mg/ml, wohingegen sie bei pH 6,8 schon zwischen 2,472-3,37 mg/ml liegt [169]. Nach dem Biopharmazeutischen Klassifizierungssystem (BCS) wird Ibuprofen der Klasse 2 zugerechnet [169,170]. Zu der Klasse 2 werden Wirkstoffe gerechnet, die eine hohe Permeabilität zeigen und schwerlöslich sind. Die Freisetzungsversuche wurden, wie oben erwähnt, bei pH 7,2 durchgeführt, bei diesem pH sollte das Ibuprofen laut Literatur eine recht hohe Löslichkeit zeigen. Dies konnte auch durch eigene Vorversuche bestätigt werden. Bei der Freisetzung eines Arzneistoffes kommt es aber nicht nur auf seine absolute Löslichkeit an, sondern auch auf die Lösungsgeschwindigkeit. In den Vorversuchen

hatte sich gezeigt, dass die Freisetzung des Ibuprofens enorm von den Zerfallseigenschaften der Tabletten abhängig war. So setzte eine Tablette aus reinem Ibuprofen, das eigentlich bei pH 7,2 gut löslich sein müsste, über Stunden hinweg kaum frei, während sich unkomprimiertes Ibuprofenpulver in Minutenschnelle auflöste. Für die Formulierungsentwicklung bedeutete dies, dass die Arzneiform in möglichst kurzer Zeit in möglichst kleine Partikel zerfallen sollte, um eine möglichst große Gesamtpartikeloberfläche zu schaffen, an der der Arzneistoff freigesetzt werden kann. Bei allen Mischungen wurde deswegen 2 % Kollidon CL als Sprengmittel hinzugesetzt, um einen schnellen Zerfall und somit auch eine schnelle Freisetzung des Arzneistoffes zu ermöglichen. Die $t_{80\%}$ Werte für die einzelnen Mischungen und Drücke sind in unten stehender Tabelle wiedergegeben.

Bei der Modellierung wurden als erstes quadratische Antwortflächen für die drei Tablettierdrücke erstellt. Da alle drei Flächen stark gekrümmt waren und die Paretdiagramme alle einen starken Effekt der quadratischen Interaktionen aufzeigten, wurde auf die Erstellung linearer Modelle verzichtet. Im Folgenden sei beispielhaft die quadratische Antwortfläche für einen Pressdruck von 115 MPa wiedergegeben. Die Freisetzung wurde mit einem vereinfachten quadratischen Modell ($r^2 = 0,9834$) modelliert, bei dem die quadratische Wechselwirkung zwischen Vivapur und Granulac nicht berücksichtigt wurde, da sich in statistischen Tests gezeigt hatte, dass sie keinen signifikanten Einfluss auf die Freisetzung hat. Ferner gilt zu beachten, dass der Ibuprofengehalt zur besseren Darstellung normiert wurde. Die ursprünglichen Konzentrationen lagen zwischen 33 und 85 % und wurden auf Werte zwischen 0 und 1 umgerechnet.

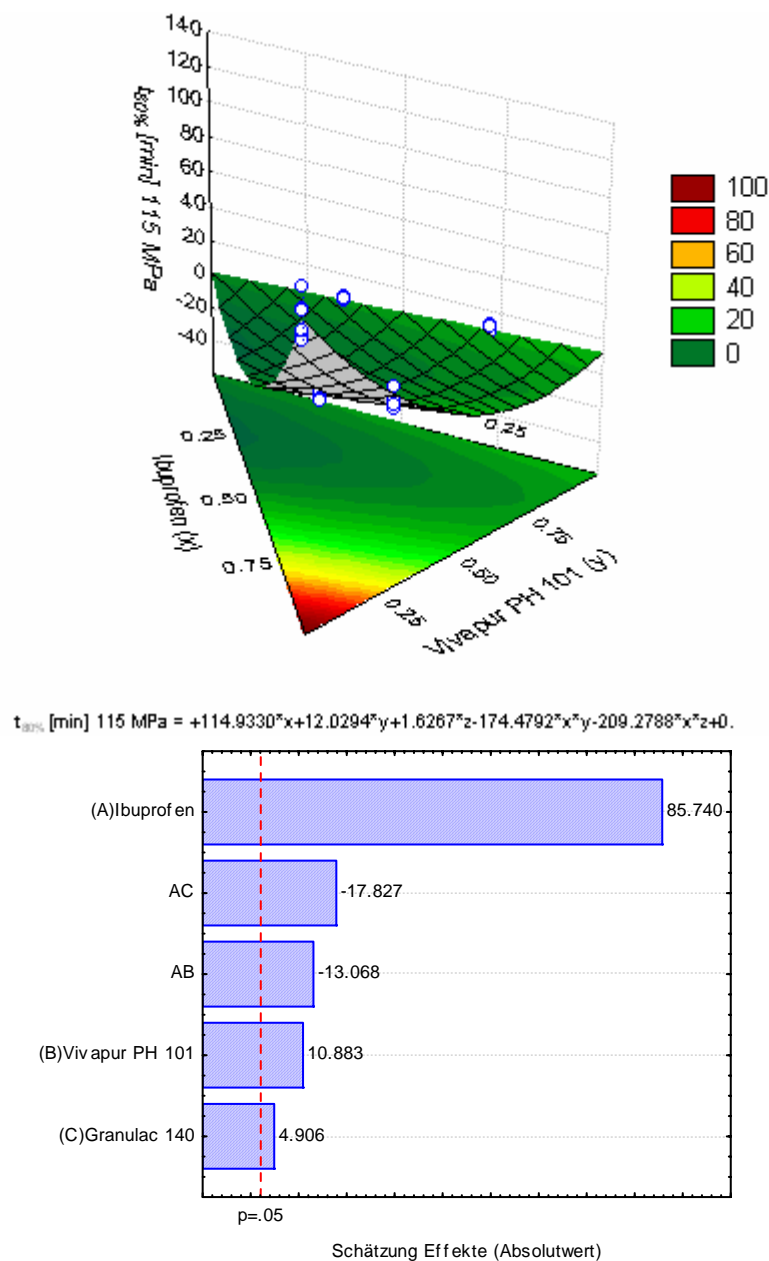


Abbildung 5-36: Darstellung der Freisetzung von Ibuprofen für einen Tablettierdruck von 115 MPa in Abhängigkeit der Zusammensetzung der ternären Mischung und das Paretdiagramm mit den dazugehörigen linearen und quadratischen Effekten. Anmerkung: Der Arzneistoffgehalt von 33 bis 85 % ist in den Grafiken normiert von 0 bis 1 dargestellt.

Die Freisetzung wurde, wie man den Diagrammen entnehmen kann, bei weitem am stärksten durch den Arzneistoffgehalt beeinflusst, je größer die Ibuprofenkonzentration war, umso größer wurde der $t_{80\%}$ Wert. Die quadratischen Effekte von Ibuprofen mit Vivapur PH 101 und Granulac 140 zeigten den zweit- und drittstärksten Einfluss auf die Freisetzung. Die Effekte von

den Reinstoffen Vivapur waren signifikant, aber im Verhältnis zu den anderen nicht mehr sehr groß und hatten kaum einen Einfluss auf die Freisetzung.

Für die Praxis relevant war die starke Verlängerung der Freisetzungzeiten mit zunehmender Ibuprofenbeladung. Die Verlängerung verlief nicht linear, sondern nahm fast exponentiell für größere Ibuprofenkonzentrationen zu. So ergab sich für einen Massenanteil von 85 % Ibuprofen eine $t_{80\%}$ von 115 Minuten. Diese starke Verlängerung war für alle drei beobachteten Pressdrücke zu sehen, wobei die Absolutwerte für 34 MPa noch nicht so hoch waren. Dahingegen ergab sich für eine Konzentration von 85 % Ibuprofen bei einem Pressdruck von 183 MPa eine $t_{80\%}$ von 294 Minuten.

Die Freisetzung der Tabletten war entsprechend der Monographie Ibuprofentabletten des Amerikanischen Arzneibuchs USP 28 [160] bestimmt worden. Das USP fordert für schnell freisetzende Ibuprofentabletten, dass innerhalb von 60 Minuten mindestens 80 % des deklarierten Arzneistoffgehalts freigesetzt sein müssen [160]. Diese Forderung war bei dem höchsten betrachteten Arzneistoffgehalt von 85 % Ibuprofen nur noch für den niedrigsten untersuchten Pressdruck von 34 MPa erfüllt. Bei einer Konzentration von 33 % Ibuprofen war die Freisetzung auch für den höchsten verwendeten Druck von 183 MPa noch unter 23 Minuten. Somit entsprachen alle Mischungen mit 33 % Ibuprofen der Anforderung des USP. Für einen Gehalt von 66 % Ibuprofen entsprach nur noch die Mischung mit dem Hilfsstoffverhältnis Vivapur/Granulac von 35/65 für alle Pressdrücke der Forderung des Arzneibuchs. Bei einem Gehalt von 66 % Ibuprofen und einem Verhältnis von 65/35 erfüllten nur noch die bei 34 und 115 MPa gepressten Tabletten die Anforderungen des USP, die bei 183 MPa hergestellten Tabletten lagen mit $t_{80\%} = 73,1$ min außerhalb des geforderten Rahmens.

Ergebnisse

Ibuprofen [%]	Vivapur PH 101 [%]	Granulac 140 [%]	Tablettier- druck [MPa]	t _{80%} [min]	R ² Quadratisches Modell	R ² Neuronales Netz	
						ANNe	STATISTICA
33	22,575	41,925	34	3.8	0,9929	0,9401	0,9439
33	41,925	22,575		4.9			
66	11,025	20,475		7.3			
66	20,475	11,025		9.9			
85	4,375	8,125		23.3			
33	22,575	41,925	115	5.3	0,9834		
33	41,925	22,575		9.1			
66	11,025	20,475		29.2			
66	20,475	11,025		35.1			
85	4,375	8,125		114.9			
33	22,575	41,925	183	7.2	0,9258		
33	41,925	22,575		22.8			
66	11,025	20,475		49.3			
66	20,475	11,025		73.1			
85	4,375	8,125		294.2			

Tabelle 5-6: Übersicht über die benötigte Zeit t_{80%} für eine 80 % ige Freisetzung des Arzneistoffes und die Bestimmtheitsmaße für die aufgestellten Modelle zur Vorhersage der t_{80%}. Zusätzlich zu den o.g. Substanzen wurden jeweils 2 % Kollidon CL und 0,5 % Magnesiumstearat hinzugefügt

Eine Modellierung der Freisetzung in Abhängigkeit vom Tablettierdruck mit einem rechnerischen Modell wurde nicht durchgeführt, da zwischen 15-20 Koeffizienten hätten berechnet werden müssen und dafür zu wenig Datensätze vorlagen. Eine Auswertung der Daten mit den beiden Neuronalen Netz Programmen war aber trotzdem möglich. Dabei ergaben sich für das Neuronale Netz der ANNe Software ein Bestimmtheitsmaß von $r^2 = 0,9401$ und für das Neuronale Netz der STATISTICA Software eines von $r^2 = 0,9439$. Die Zahl der Neuronen in der hidden layer betrug bei dem Netz von STATISTICA nur vier, bei dem Netz mit der ANNe Software sieben. Da beide Bestimmtheitsmaße ungefähr gleich gut waren, würde man in der Praxis normalerweise auf das vom Aufbau einfachere Neuronale Netz (STATISTICA) zurückgreifen. Da die Implementierung des STATISTICA Programms in das Expertensystem nicht ohne weiteres möglich war, wurde trotz des komplexeren Aufbaus das ANNe Netz für die Verknüpfung mit dem Expertensystem ausgewählt.

5.2.3.10 Zusammenfassung

Mit den Ergebnissen der ternären Mischungen konnten die Ergebnisse der reinen Hilfsstoffe Granulac und Vivapur, und ihrer binären Mischungen zu einem schlüssigen Gesamtbild zusammengefügt werden. Ziel dieser Arbeit war die systematische Entwicklung einer Formulierung für die Walzenkompaktierung. Um dies zu erreichen, mussten die wichtigsten Eigenschaften der Zwischen- und Endprodukte zuerst der Reinstoffe, dann der binären Mischungen und schließlich der ternären Mischungen analysiert und anschließend modelliert

werden. In dieser Arbeit gelang es, alle Eigenschaften bis auf die Freisetzung und den Zerfall sowohl rechnerisch, als auch über ein Neuronales Netz zu modellieren. Die Freisetzung konnte mit einem Neuronalen Netz und der Zerfall mit Faustregeln dargestellt werden. Die aufgestellten Modelle zeigten alle durchwegs ein gutes Bestimmtheitsmaß und konnten die untersuchten Eigenschaften exzellent vorherzusagen.

Im Rahmen der rechnerischen Modellierung wurden quadratische, und dort wo es die Vorhersagegenauigkeit zuließ auch lineare Antwortflächen aufgestellt. Ziel war es, möglichst einfache rechnerische Modelle für den Einbau in das Expertensystem zu finden. Für die untersuchten Parameter Schülpendichte und Schülpenbruchfestigkeit konnten sowohl ein quadratisches als auch ein lineares Modell aufgestellt werden. Die linearen Modelle waren erwartungsgemäß etwas ungenauer in der Vorhersage und wiesen ein geringfügig kleineres r^2 als die quadratischen Modelle auf. Das wichtigste Ergebnis der Modellierung aber war, dass einfache lineare Antwortflächen, trotz der Vielzahl an prozessbedingten und substanzspezifischen Einflussmöglichkeiten und der Vielzahl an Interaktionsmöglichkeiten der Substanzen untereinander, sehr gut in der Lage waren, die Bruchfestigkeit und die relative Dichte der Schülpen zu beschreiben und vorherzusagen. Bei der Modellierung der Granulateigenschaften ergaben sich dahingegen starke quadratische Interaktionen der Substanzen und es musste auf quadratische Modelle zurückgegriffen werden. Die Modellierung der relativen Dichte und der Bruchfestigkeit der Tabletten gestaltete sich etwas aufwendiger, da als zusätzlicher Inputparameter der Tablettierdruck zu berücksichtigen war. Das favorisierte Modell bei der Darstellung der relativen Dichte war eine Kombination aus einer linearen Ebenengleichung und Potenzfunktionen für die Abhängigkeit vom Pressdruck. Dieses Modell kam mit nur sechs substanzspezifischen Koeffizienten aus und konnte trotzdem die Tablettendichte sehr gut vorherzusagen, es ergab sich ein r^2 von 0,9871. Ein ähnliches Modell wurde für die Bruchfestigkeit der Tabletten erstellt. In diesem Fall wurde eine lineare Ebenengleichung verwendet, bei der ein exponentieller Korrekturterm für den Einfluss des Ibuprofens eingeführt wurde. Mit diesem Modell gelang es die Bruchfestigkeit exzellent vorherzusagen, es ergab sich ein Bestimmtheitsmaß von $r^2 = 0,9643$. Zur Darstellung der beiden Tabletteneigenschaften waren auch quadratische Modelle aufgestellt worden, diese wurden aber verworfen, da die Modelle zu komplex waren und zu viele zu berechnende Koeffizienten aufwiesen. Die einzigen zwei Eigenschaften, die nicht mit einem rechnerischen Modell dargestellt werden konnten, waren die Zerfallszeit und die Freisetzung der Tabletten. In diesen beiden Fällen reichte die Anzahl an Datensätzen nicht zur Berechnung der Koeffizienten der rechnerischen Modelle aus. Der Zerfall konnte aber über einen Satz einfacher Faustregeln

beschrieben werden und die Freisetzung lies sich über ein Neuronales Netz darstellen. Insgesamt konnten somit bis auf die Freisetzung und den Zerfall der Tabletten für alle Eigenschaften ein rechnerisches Modell erstellt werden. Die Bestimmtheitsmaße waren dabei, mit Ausnahme der Modellierung der Schülpenbruchfestigkeit ($r^2 = 0,7983$), durchwegs sehr gut und lagen zwischen $r^2 = 0,7983$ und $0,9941$.

Bei der Modellierung mit den Neuronalen Netzen wurden zwei verschiedene Programme betrachtet, eine handelsübliche, kommerziell erhältliche Software von STATISTICA und eine an der Universität Heidelberg selbstentwickelte Neuronale Netz Software namens ANNe. Das Netz von STATISTICA hatte Zugriff auf verschiedenste Rechenalgorithmen, war von der Netzwerkarchitektur sehr flexibel, bot eine Vielzahl an Einteilungsmöglichkeiten der Testdatensätze und an Auswertemöglichkeiten der Ergebnisse. Die ANNe Software erlaubte nur einen einzigen Trainingsalgorithmus und auch die Einteilung der Testdatensätze konnte nicht so flexibel gehandhabt werden wie bei dem Netz von STATISTICA. Bei der ANNe Software konnte in einem Durchgang immer nur für eine Netzwerkstruktur ein Modell aufgestellt werden, und es musste manuell in mehreren Durchgängen die optimale Netzwerkstruktur bestimmt werden. Dies war insgesamt ein zeitraubender und mühsamer Prozess. Bei dem Programm von STATISTICA wurden hingegen zur gleichen Zeit verschiedene Netzwerkstrukturen (unterschiedliche Anzahl an Inputparametern oder an Neuronen in der hidden layer) analysiert und automatisch diejenigen Netze mit der besten Vorhersagegüte ausgesucht und dem Anwender präsentiert. Dies alles erledigte das Programm aufgrund eines guten Suchalgorithmus in Sekundenschnelle, somit konnte die jeweils beste Netzwerkstruktur innerhalb kürzester Zeit bestimmt werden. Dafür ist das ANNe Programm, da es weniger Optionen für die Auswertung und Einflussmöglichkeiten auf die Struktur des Neuronalen Netzes hat, von der Benutzerfreundlichkeit wesentlich besser geeignet für den unerfahrenen Laien. Das deutlich komplexere Programm von STATISTICA bedarf einer größeren Einarbeitungszeit, bietet dafür aber eben mehr Einflussmöglichkeiten. Erstaunlich war, dass beide Programme bezüglich der Vorhersagequalität gleich gut abschnitten, da man im Vorfeld angenommen hatte, dass die kommerzielle Software hier gewisse Vorteile ausspielen könnte. Ein kleiner Vorteil ergab sich jedoch trotzdem für die STATISTICA Software, teilweise konnte hier auf einfachere und damit allgemeingültigere Neuronale Netze zurückgegriffen werden. Insgesamt ergaben sich für die einzelnen Eigenschaften mit beiden Programmen sehr gute bis exzellente Bestimmtheitsmaße für die erstellten Neuronalen Netze, so lagen die Bestimmtheitsmaße zwischen $r^2 = 0,9091$ und $0,9976$.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sowohl gewöhnliche statistische Auswertemethoden, wie das Erstellen von linearen oder quadratischen Antwortflächen, als auch Neuronale Netze erfolgreich zur Modellierung der wichtigsten Schülpen-, Granulat- und Tabletteneigenschaften eingesetzt werden können. Die Neuronalen Netze waren in der Regel den rechnerischen Modellen von der Vorhersagekraft etwas überlegen. In der Praxis wird dieser kleine Unterschied aber eher selten eine Rolle spielen. Auf welche Art der Modellierung man nun bei der Auswertung der Daten zurückgreift, bleibt der Vorliebe des Anwenders überlassen, beide Arten haben Vor- und Nachteile. Ein rechnerisches Modell ist klar nachvollziehbar, beruht auf einer klar definierten mathematischen Beziehung und kann häufig zusätzlich graphisch dargestellt werden, außerdem lassen sich die Einflüsse der verschiedenen Inputparameter leicht statistisch bestimmen, z.B. mit einem Pareodiagramm. Falls lineare Modelle aufgestellt werden, kommt noch ein anderer großer Vorteil hinzu, die einfache Erweiterbarkeit des Modells bzw. das einfache Austauschen einer Substanz gegen eine andere. Die Neuronalen Netze hingegen funktionieren nach dem Prinzip einer „black box“, sie sind zwar sehr gut in der Lage Korrelationen zwischen Input- und Outputparametern herzustellen, die dahinter stehenden mathematische Verbindungen bleiben aber im Allgemeinen für den Anwender unsichtbar oder sind nur sehr schwer zugänglich. Die Vorhersage eines Outputparameters lässt sich somit nur schwer nachvollziehen. Neue Substanzen und Datensätze lassen sich einfach einpflegen, dennoch müssen bei jedem Einpflegevorgang die Neuronalen Netze neu berechnet und trainiert werden. Der Hauptvorteil der neuronalen Netze liegt in der Darstellung sehr komplexer Vorgänge mit vielen Input- und Outputparametern, bei denen rechnerische Modelle an ihre Grenzen stoßen bzw. das Aufstellen eines geeigneten Modells sehr viel Zeit in Anspruch nimmt. Dies konnte man schon ansatzweise bei der Darstellung der relativen Tablettendichte und der Tablettenbruchfestigkeit in Abhängigkeit vom Tablettierdruck erkennen. So war es ein recht langwieriger und komplizierter Prozess ein geeignetes rechnerisches Modell für die Vorhersage der beiden Eigenschaften zu finden und die gefundenen mathematischen Beziehungen waren schon sehr komplex. Wenn man sich also vorstellt, dass noch ein oder mehrere Einflussfaktoren hinzukommen, so wird das System fast unüberschaubar und es bietet sich immer mehr der Einsatz eines Neuronalen Netzes an.

Bezüglich des Expertensystems wurde entschieden für die Eigenschaftsprognosen von Schülpendichte, Schülpenbruchfestigkeit, Feinanteil $< 100 \mu\text{m}$, Granulatanteil $< 250 \mu\text{m}$, mittlerer Granulatdurchmesser d_{50} , Tablettendichte, Tablettenbruchfestigkeit, sowohl auf das jeweils einfachste rechnerische Modell zurückzugreifen als auch auf das entsprechende ANNe Modell. Zur Vorhersage der Zerfallszeit wurde ein Satz Faustregeln herangezogen und in das

Expertensystem integriert. Für die Eigenschaftsprognosen der Freisetzung wurde das entsprechende ANNe Netz in das Expertensystem implementiert. Ein rechnerisches Modell zur Vorhersage der Freisetzung konnte nicht implementiert werden, da für eine rechnerische Modellierung zu wenig Datensätze vorhanden waren.

5.2.4 Mehrdimensionale Mischungen: Ternäre Mischungen plus Trockenbindemittel

Bei den binären Mischungen und den Reinstoffen waren zwei Trockenbindemittel näher untersucht worden, PEG 6000 und Kollidon VA 64. Da das Kollidon VA 64 eine Unverträglichkeit mit dem verwendeten Arzneistoff Ibuprofen aufwies [165-168], wurde das PEG 6000 für die weiteren Versuche ausgewählt. Das Polyethylenglykol wurde den ternären Mischungen mit 33 % Ibuprofen in Mengen von 2,5 % zugesetzt und den Mischungen mit 66 % Ibuprofen in Mengen von 2,5 und 5,0 %. Erhofft wurde sich von dem Zusatz hauptsächlich ein geringerer Feinanteil bzw. Granulatanteil $< 250 \mu\text{m}$, aber auch eine höhere Schülpen- und Tablettenbruchfestigkeit. Diese positive Beeinflussung der genannten Eigenschaften sollte möglichst ohne eine allzu große Verlängerung der Zerfallszeit geschehen.

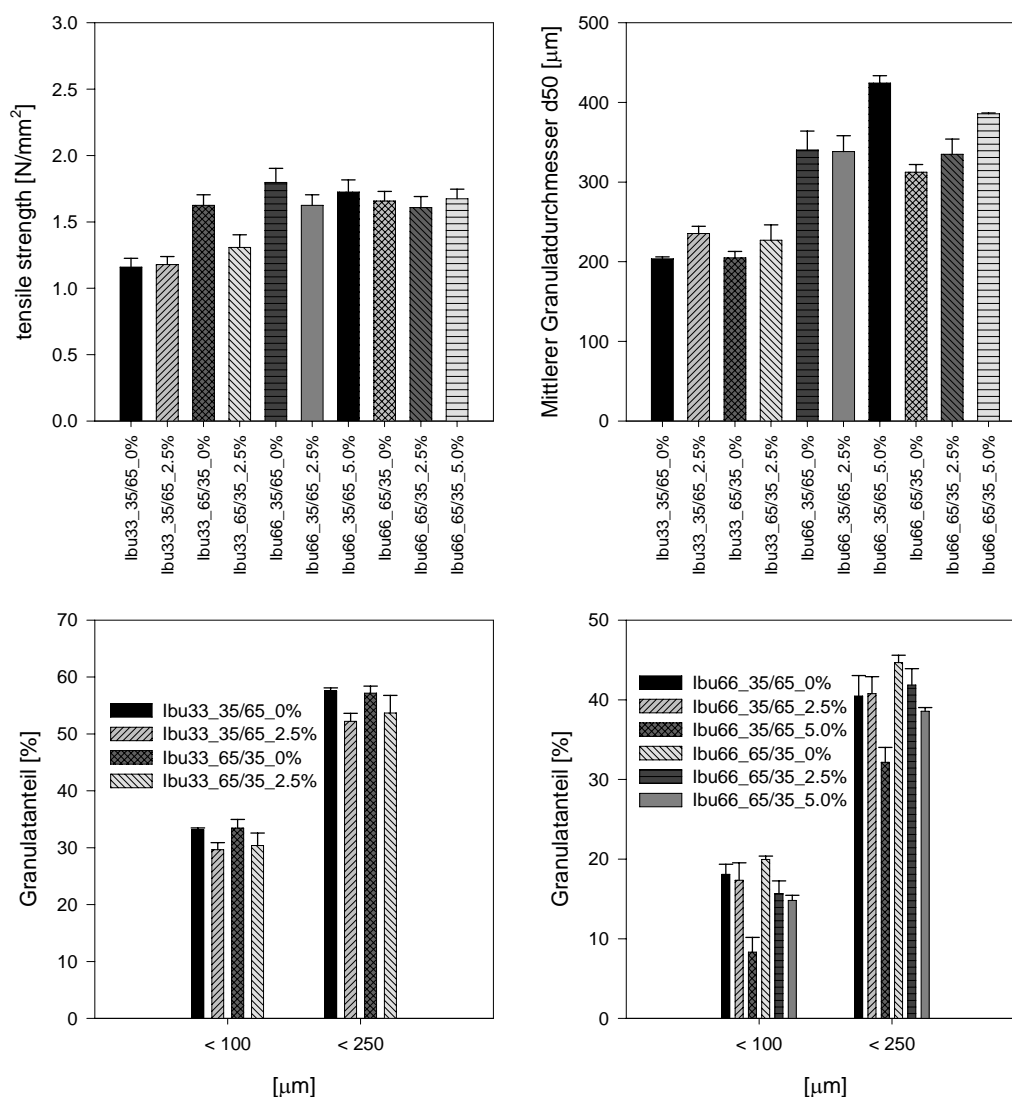


Abbildung 5-37: Einfluss des Zusatzes von 2,5 oder 5,0 % PEG 6000 zu ternären Mischungen aus Ibuprofen, Vivapur und Granulac auf die Schülpenbruchfestigkeit und die Granulateigenschaften. Der Ibuprofenanteil betrug 33 bzw. 66 % Ibuprofen, das Hilfsstoffverhältnis Vivapur zu Granulac 65/35 bzw. 35/65.

Bei der Schülpenbruchfestigkeit ergab sich durch die Beimischung von 2,5 bzw. 5,0 % PEG 6000 kein positiver Einfluss auf die Bruchfestigkeit. Die Bruchfestigkeiten blieben entweder unverändert oder verschlechterten sich sogar etwas. Statistisch signifikant waren einzig und allein der Rückgang der Bruchfestigkeit bei Zusatz von 2,5 % PEG zu der Mischung mit 33 % Ibuprofen und dem Hilfsstoffverhältnis 65/35 ($p < 0,001$) bzw. zu der Mischung mit 66 % Ibuprofen und dem Hilfsstoffverhältnis 35/65 ($p < 0,001$).

Der Zusatz des PEG 6000 machte sich bei den Granulateigenschaften positiv bemerkbar und konnte den Feinanteil bzw. den Granulatanteil $< 250 \mu\text{m}$ signifikant verkleinern und den d50 vergrößern. Rein vom Zahlenwert konnte man schon in den meisten Fällen einen Einfluss bei Zugabe von 2,5 % PEG sehen, dieser Einfluss war aber in allen Fällen nicht signifikant. Erst bei Zusatz von 5,0 % PEG ergab sich für alle Mischungen eine deutliche Erniedrigung der beiden untersuchten Granulatanteile und eine deutliche Erhöhung des d50 gegenüber den Mischungen ohne PEG 6000. Für den d50 war die Erhöhung hoch signifikant ($p < 0,001$). Die Erniedrigung der Granulatanteile der Mischungen mit 66 % Ibuprofen war für das Hilfsstoffverhältnis 35/65 hoch signifikant ($p < 0,001$) und für das Hilfsstoffverhältnis 65/35 signifikant ($p < 0,05$).

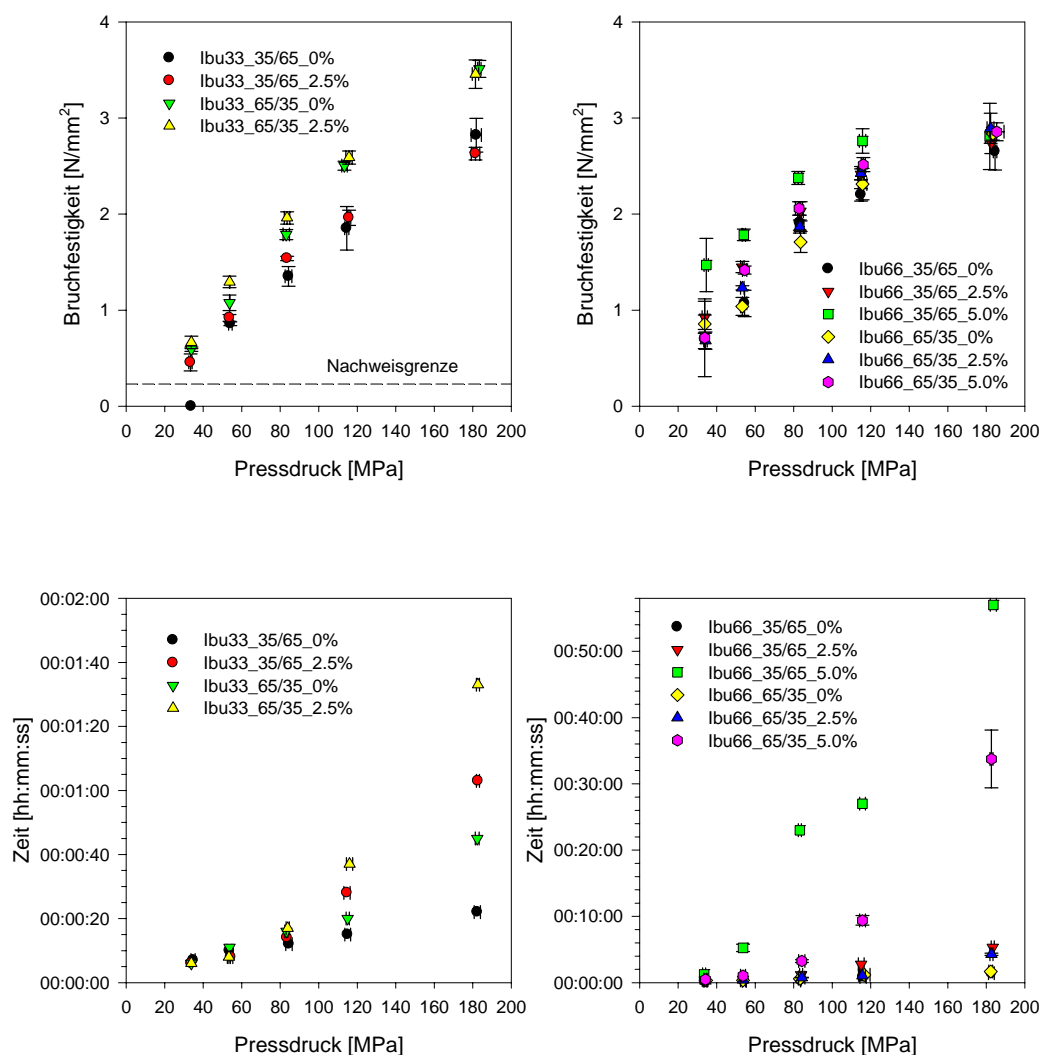


Abbildung 5-38: Einfluss des Zusatzes von 2,5 oder 5,0 % PEG 6000 zu ternären Mischungen aus Ibuprofen, Vivapur und Granulac auf die Tablettenbruchfestigkeit und -zerfall. Der Ibuprofenanteil betrug 33 bzw. 66 % Ibuprofen, das Hilfsstoffverhältnis Vivapur zu Granulac 65/35 bzw. 35/65.

Für die Tablettenbruchfestigkeit ergab sich folgendes Bild: Bei einem Arzneistoffgehalt von 33 % erhöhte der Zusatz von 2,5 % PEG 6000 die Bruchfestigkeit leicht bis zu einem Tablettierdruck von 115 MPa, wohingegen er die Bruchfestigkeit bei einem Druck von 183 MPa leicht erniedrigte. Bei einem Arzneistoffgehalt von 66 % wirkte sich der Zusatz von PEG 6000 vor allem auf die Mischungen mit dem Hilfsstoffverhältnis Vivapur zu Granulac 35/65 positiv aus. Aber auch hier zeigte sich eine Druckabhängigkeit, vor allem bei den niedrigen bis mittleren Pressdrücken (34-115 MPa) erhöhte der Zusatz von 2,5 bzw. 5,0 % PEG 6000 die Bruchfestigkeit, bei einem Pressdruck von 183 MPa zeigten alle Mischungen die gleiche

Bruchfestigkeit. Bei der Mischung mit 66 % Ibuprofen und einem Verhältnis Vivapur zu Granulac von 65/35 ergab sich nur eine Erhöhung für die Pressdrücke 54 und 84 MPa und diese war auch nicht so stark ausgeprägt, wie bei dem Verhältnis 35/65. Für die beiden höchsten Drücke 115 und 183 MPa ergaben sich unabhängig vom PEG Zusatz fast identische Bruchfestigkeiten. Die gemachten Beobachtungen bestätigten die Ergebnisse der binären Mischungen mit PEG. Ein Zusatz von PEG macht sich vor allem bei niederen bis mittleren Pressdrücken positiv bemerkbar. Das Ausmaß der positiven Beeinflussung hängt zusätzlich noch vom Verhältnis der Hilfsstoffe zueinander ab.

Die Zerfallszeit der Tabletten bei Zusatz von PEG hing stark vom Arzneistoffanteil ab, so zerfielen die Tabletten mit 33 % Ibuprofen und 2,5 % PEG trotz des PEG Zusatzes sehr schnell. Der Zusatz von PEG verlängerte zwar die Zerfallszeit, nichtsdestotrotz lag sie aber in allen Fällen unter zwei Minuten. Bei einem Arzneistoffanteil von 66 % ergab sich ein ganz anderes Bild, der Zusatz von 2,5 % PEG erhöhte schon die Zerfallszeit in stärkerem Ausmaß, aber der Zusatz von 5,0 % PEG führte zu einer enorm starken Verlängerung der Zerfallszeit. Ferner war die Zerfallszeit bei einem Zusatz von 5,0 % PEG 6000 auch sehr stark vom Tablettierdruck und dem Hilfsstoffverhältnis abhängig. Eine Erhöhung des Pressdruckes führte zu einer überproportionalen Verlängerung der Zerfallszeit, so ergaben sich bei einem Zusatz von 5,0 % PEG beim höchsten Pressdruck von 183 MPa Zerfallszeiten von 34 Minuten (65/35) und 57 Minuten (35/65).

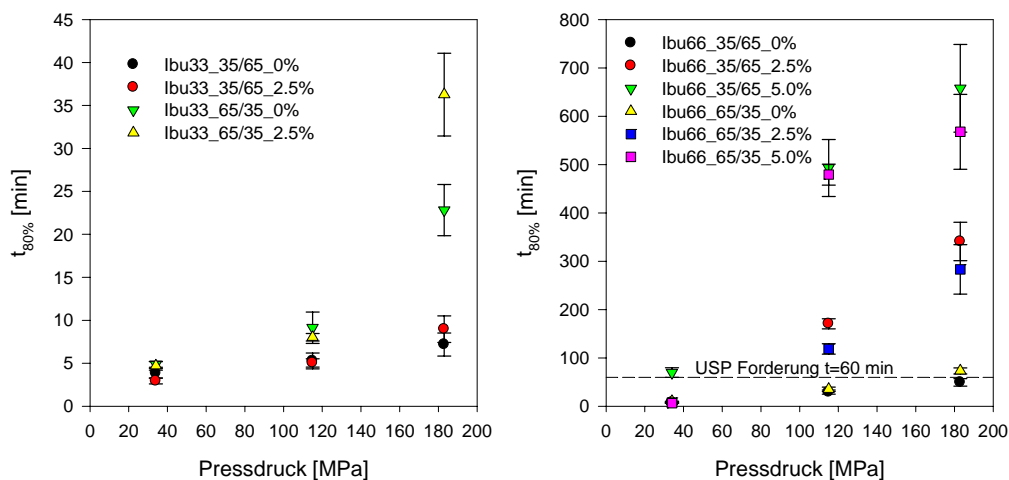


Abbildung 5-39: Einfluss des Zusatzes von 2,5 oder 5,0 % PEG 6000 zu ternären Mischungen aus Ibuprofen, Vivapur und Granulac auf die Arzneistofffreisetzung. Wiedergegeben ist die Zeit $t_{80\%}$ bei der 80 % des Soll Gehaltes freigesetzt sind. Das USP fordert für schnell freisetzende Ibuprofentabletten eine Zeit von 60 Minuten. Der Ibuprofenanteil betrug 33 bzw. 66 % Ibuprofen, das Hilfsstoffverhältnis Vivapur zu Granulac 65/35 bzw. 35/65.

Bei der Freisetzung des Arzneistoffs Ibuprofen ergab sich ein ähnliches Bild wie beim Zerfall. Die Auswertung der Freisetzungsdaten erfolgte auch hier wieder hinsichtlich der Entwicklung schnell freisetzender Tabletten, als Richtgröße hierfür diente die USP Forderung, dass schnell freisetzende Ibuprofentabletten innerhalb von 60 Minuten mindestens 80 % des deklarierten Arzneistoffgehaltes freigesetzt haben müssen [160]. Die Mischungen mit 33 % Ibuprofen setzten in weniger als 40 Minuten 80% des Sollgehaltes an Ibuprofen frei und erfüllten somit trotz des Zusatzes von 2,5 % PEG die USP Forderung. Betrachtet man sich aber die Ergebnisse der Mischungen mit 33 % Ibuprofen näher, so kann man doch eine deutliche Verlängerung der $t_{80\%}$ für einen Zusatz von 2,5 % PEG erkennen. Diese Verlängerung nahm hin zu hohen Pressdrücken überproportional zu. Die Freisetzung der Mischungen mit 66 % Arzneistoff wurde in wesentlich größerem Ausmaß durch den Zusatz von PEG beeinflusst. Die $t_{80\%}$ Werte verlängerten sich extrem, und es fand eine Veränderung des Freisetzungsverhaltens hin zu einer verzögerten Wirkstofffreisetzung statt. So ergaben sich beispielsweise je nach Hilfsstoffverhältnis für einen Zusatz von 5,0 PEG und einen Pressdruck von 183 MPa $t_{80\%}$ Zeiten von 658 bzw. 568 Minuten. Allein für den niedrigsten Pressdruck von 34 MPa konnten die Mischungen die Anforderung des USP erfüllen. Eine Ausnahme gab es aber auch hier, der $t_{80\%}$ Wert für die Mischung mit dem Hilfsstoffverhältnis 35/65 und 5 % PEG Zusatz lag schon jenseits der geforderten 60 Minuten. Bei dem 65/35 Verhältnis von Vivapur zu Granulac wirkte

sich die Beimischung von PEG nicht ganz so negativ aus, wie bei dem 35/65 Verhältnis, nichtsdestotrotz lagen die Werte, wie man in oben stehender Abbildung erkennen kann, weit jenseits der geforderten 60 Minuten.

Die Ergebnisse noch einmal zusammengefasst, kann man sagen, dass der Zusatz von PEG 6000 zu den ternären Mischungen nicht die gewünschten positiven Effekte brachte. So zeigten sich bei Beimischung von 2,5 % PEG weder eine signifikante Erhöhung des d_{50} , der Schülpenbruchfestigkeit oder der Tablettenbruchfestigkeit noch eine signifikante Erniedrigung der verschiedenen Granulatanteile. Dafür zeigte sich aber schon in dieser niedrigen Konzentration eine deutliche Verlängerung der Zerfallszeiten und der $t_{80\%}$ Zeiten. Der Zusatz von 5,0 % PEG konnte zwar dann den d_{50} und die Tablettenbruchfestigkeit signifikant erhöhen und die beiden Granulatanteile signifikant reduzieren, führte aber zu einer extrem starken Verlängerung der Zerfallszeit und einer totalen Änderung der Freisetzungskarakteristik hin zu lang freisetzenden Tabletten. Der Zusatz von PEG 6000 als Trockenbindemittel zu den ternären Mischungen ist also abschließend negativ zu bewerten. Der Zusatz von 5,0 % PEG oder mehr bietet sich eher für die Rezepturentwicklung von langsam freisetzenden Tabletten an, hier könnte er wertvolle Dienste leisten. Will man auf den Zusatz von PEG 6000 als Trockenbindemittel nicht verzichten, so sollte man deutlich mehr Sprengmittel z.B. 4 % Kollidon CL zu der Mischung hinzufügen, um die negativen Effekte des PEG auf den Zerfall und die Freisetzung zu kompensieren.

5.2.5 Expertensysteme

Mit Hilfe der gewonnenen Daten aus der Analyse der reinen Hilfsstoffe, der binären Mischungen und der ternären Mischungen wurden insgesamt zwei Expertensysteme für eine Dreikomponentenmischung aus Ibuprofen, Vivapur PH 101 und Granulac 140 erstellt: Eines für die Rezepturentwicklung selbst und das andere zur Problemlösung („Troubleshooting“) bei der Rezepturentwicklung. Die vollständige Struktur der beiden Expertensysteme ist im Anhang aufgeführt.

5.2.5.1 Rezepturentwicklung

Als erstes kann sich der Anwender entscheiden, ob er sich über das Benutzerhandbuch mit dem Programm vertraut machen will oder ob er eine Entwicklung starten möchte. Es ist möglich, eine Entwicklung für bereits eingepflegte oder für neu einzugebende Substanzen zu starten. Der Benutzer kann dabei sowohl neue Hilfsstoffe als auch neue Arzneistoffe eingeben. Die Eingabe erfolgt über eine Serie von Fragen seitens des Systems, die der Benutzer, soweit ihm die Daten

dafür vorliegen beantworten sollte, aber nicht muss, es sind auch Lücken erlaubt. Die eigentliche Entwicklung läuft für neue und eingepflegte Substanzen gleich ab, im ersten Schritt wird der Benutzer dazu aufgefordert einen Arzneistoff und zwei Hilfsstoffe auszuwählen und die dazugehörigen Massen pro einzeldosierte Arzneiform anzugeben. Im nächsten Schritt wird er darum gebeten eine Wunschzerfallszeit der Tabletten einzugeben, daraufhin bekommt er einen empfohlenen Pressdruckbereich für die Tablettierung angezeigt und wird zur Eingabe des Pressdruckes aufgefordert. Der Entwickler muss der Empfehlung dabei nicht folgen und kann jeden beliebigen Pressdruck zwischen 0 und 200 MPa eingeben, letzten Endes bleibt es also dem Anwender überlassen, ob er diese Empfehlung berücksichtigt oder nicht. Im nun folgenden Schritt berechnet das Expertensystem automatisch die auszugebenden Parameter und generiert ein RTF-Dokument. Das Dokument beinhaltet als Information die Zusammensetzung der ausgewählten Formulierung, die einzustellenden Maschinenparameter und als wichtigstes die Eigenschaftsprognosen für die fertige Tablette. In unten stehender Abbildung sei beispielhaft für eine Modellformulierung das ausgegebene RTF-Dokument wiedergegeben. Die Prognose der Eigenschaften erfolgt parallel auf zwei verschiedenen Wegen, einmal mit einem rechnerischen Modell und einmal mit einem Neuronalen Netz. Eine Ausnahme hiervon bilden die Freisetzung und der Tablettenzerfall. Die Freisetzung wird nur von einem Neuronalen Netz vorhergesagt und die Zerfallszeit wird selbst vom Anwender vorgegeben.

Expertensystem Dissertation Jörg Brudy

Dreikomponentengemisch Ibuprofen, Vivapur PH 101, Granulac 140

19.Mrz.2007

Formulierung

Zusammensetzung

#	Funktion	Name	Masse [mg]	Massenanteil % [m/m]
1	Arzneistoff	Ibuprofen 90	120	60
2	Hilfsstoff 1	Vivapur PH 101	40	20
3	Hilfsstoff 2	Granulac 140	35	17.5
4	Sprengmittel	Kollidon CL	4	2
5	Schmiermittel	Magnesiumstearat	1	.5
Total			200	100

Herstellungparameter

Kompaktierkraft [kN/cm]	5
Tablettendurchmesser [mm]	8
Tablettierdruck [MPa]	110

Eigenschaftsprognosen

Eigenschaft	Rechnerisches Modell	Neuronales Netz
Relative Schülpendichte	.81	.81
Schülpenbruchfestigkeit [N/mm ²]	1.7	1.7
Feinanteil Granulat < 100 µm [%]	24	24
Anteil Granulat < 250 µm [%]	48	49
Mittlerer Granulatdurchmesser d 50 [µm]	273	280
Relative Tablettendichte	.92	.92
Tablettenbruchfestigkeit [N/mm ²]	2	2.1
Freisetzung t ₈₀ % [min]	-	13.5
Tablettenhöhe [mm]	3.38	3.37
Tablettenzerfall [min]	<i>Entsprechend eigener Auswahl</i>	
	< 3	

Hinweise

Die Eigenschaftsprognosen erfolgen unter der Annahme eines Zusatzes von 0.5 % Magnesiumstearat als Schmiermittel und von 2 % Kollidon CL als Zerfallsbeschleuniger zu der oben genannten Formulierung.

Abbildung 5-40: Struktur und Aufbau des ausgegebenen RTF-Dokumentes, exemplarisch wiedergegeben für eine Modellformulierung

5.2.5.2 Troubleshooting

Das Troubleshooting-Expertensystem sollte es auch dem unerfahrenen Formulierer ermöglichen, ausgehend von einer einmal generierten Startformulierung, die Rezeptur in Kürze zu optimieren. Das Programm erkundigt sich als erstes, ob der Formulierer ein Problem mit den Schülpen-, Granulat- oder Tabletteneigenschaften hatte, dann wird der Formulierer gebeten sein Problem näher zu spezifizieren. Hatte er z.B. ein Problem mit den Tabletteneigenschaften, so wird er gefragt, ob er unzufrieden mit der Bruchfestigkeit, dem Zerfall oder der Freisetzung war. Über einen Satz von Fragen und Auswahlmöglichkeiten wird das Problem konkretisiert und das Expertensystem gibt für jeden Fall konkrete Handlungsanweisungen. Um das Vorgehen zu verdeutlichen seien hier zwei Beispiele wiedergegeben: Handelt es sich z.B. bei dem zu behobenden Problem darum, dass die: „Zeit t 80 % zu hoch?“ war, dann gibt das Expertensystem die Handlungsanweisung: „Erniedrige Pressdruck oder Gehalt an Ibuprofen, falls nicht möglich, füge 4 % Kollidon CL hinzu“. War z.B. die „Tablettenbruchfestigkeit zu niedrig?“ dann erfolgt die Handlungsanweisung „Wähle einen höheren Pressdruck oder eine höhere Konzentration an Vivapur PH 101“. Der Formulierer wird in allen Fällen in wenigen Schritten zum Ziel geführt und kann so schnell eine Optimierung der einzelnen Produktparameter vornehmen.

5.2.5.3 Zusammenfassung

Die beiden entwickelten Expertensysteme präsentieren das gewonnene Wissen aus den praktischen Versuchen in übersichtlicher Form. Die erworbenen Erkenntnisse und gefundenen Beziehung werden durch das Expertensystem derart strukturiert und aufbereitet, dass es auch einem Anwender ohne Vorwissen in der Entwicklung von Rezepturen für die Walzenkompaktierung möglich ist, eine für seine Bedürfnisse maßgeschneiderte Formulierung zu finden.

6 Diskussion

In der pharmazeutischen Praxis ist Ibuprofen sowohl in Form von schnell freisetzenden als auch langsam freisetzenden Tabletten auf dem Markt. Für schnell freisetzende Tabletten, die Gegenstand der Betrachtung dieser Arbeit waren, liegt die Dosis Ibuprofen pro einzeldosierte Arzneiform bei den Markpräparaten zwischen 200-400 mg. Da die fertigen Tabletten von den Dimensionen nicht zu groß werden dürfen, bedeutet dies für die Formulierungsentwicklung, dass Formulierungen mit einem hohen Arzneistoffanteil und einem geringen Hilfsstoffanteil angestrebt werden müssen. Bei den untersuchten ternären Mischungen dürften also vor allem die Mischungen mit einem höheren Anteil an Ibuprofen (66 %, 85 %) für die Praxis interessant sein. Die ermittelten Werte für die einzelnen Eigenschaften der Mischungen mit 66 und 85 % Ibuprofen waren mit Ausnahme der Freisetzung alle sehr gut. Der Feinanteil und der Granulatanteil < 250 µm waren schon für 66 % Arzneistoffanteil sehr klein und reduzierten sich sogar zu höheren Gehalten hin. Die Bruchfestigkeit der Tabletten lag für Arzneistoffkonzentrationen größer 60 % und einen mittleren Tablettierdruck von 115 MPa innerhalb des allgemein üblichen Normwertes von 1,5 – 2,5 N/mm². Auch der Zerfall der Tabletten war mit unter 5 Minuten durchwegs sehr gut und erfüllte die Anforderungen des EuAB [158]. Einzig und allein die Freisetzungzeiten waren für hohe Ibuprofenkonzentrationen nicht zufriedenstellend und entsprachen teilweise nicht mehr den Anforderungen des USP 28 [160].

An dieser Stelle sollen deswegen einerseits die Zusammensetzung der Mischung und andererseits die Testbedingungen kritisch hinterfragt werden. Um einen guten Zerfall und eine schnelle Freisetzung des Ibuprofens zu ermöglichen, wurde den ternären Mischungen 2 % Kollidon CL als Sprengmittel hinzugesetzt. Bei Ibuprofen handelt es sich nach dem Biopharmazeutischen Klassifizierungssystem um einen Wirkstoff der Klasse 2, der zwar eine hohe Permeabilität zeigt, dafür aber schwerlöslich ist. Zusätzlich hatte sich in den Vorversuchen herausgestellt, dass das Ibuprofen auch eine geringe Lösungsgeschwindigkeit besitzt. Für die fertige Tablette bedeutet dies, dass sie möglichst schnell in möglichst kleine Partikel zerfallen muss, damit das Lösungsmittel an vielen Stellen gleichzeitig angreifen kann. Da aber sowohl die Zerfalls- als auch die Freisetzungsmessung Konventionenmethoden sind, stellen die ermittelten Werte keine Absolutwerte dar, sondern sind von den jeweiligen Versuchsbedingungen abhängig. So ergaben sich für die Mischungen ohne PEG Zerfallszeiten von unter 5 Minuten, währenddessen sich für die Freisetzung $t_{80\%}$ Werte von bis zu 294 Minuten ergaben. Die Zerfallszeiten waren somit sehr gut und die Freisetzungswerte sehr

schlecht. Dieses Ergebnis lässt sich einfach über die unterschiedlichen Versuchsbedingungen bei den beiden Methoden erklären. So herrschen bei der Zerfallsmessung nach EuAB [158] eher schroffe Bedingungen: Durch die ständige Auf- und Abbewegung des Körbchens (40 Hübe/min) und durch die eingebrachten Disks werden sehr starke Verwirbelungen erzeugt. Ferner bringen die Disks durch Berührung mit den Tabletten zusätzlich mechanische Energie ein und zerschlagen die Tabletten regelrecht. Bei der Freisetzung nach dem USP 28 [160] sind die Bedingungen eher mild: Die Tablette liegt auf dem Boden eines Glasgefäßes direkt unter einem Blattrührer, der mit 50 UpM rotiert. Durch die niedrige Geschwindigkeit des Rührers ergeben sich fast keine Verwirbelungen. Außerdem ergibt sich in dem Bereich direkt unter dem Rührer eine Art Totzone, in der fast keine Konvektion stattfindet. Ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Methoden liegt darin, dass beim Zerfall unlösliche, aber schon zerfallene Bestandteile durch das Gitternetz des Drehkorbes hindurch auf den Gefäßboden absinken können, während sie bei der Freisetzung eine Art Schutzschicht um den verbleibenden Rest der Tablette legen. So konnte man in der Praxis beobachten, dass sich die schon zerfallene, aber unlösliche MCC um den noch intakten Tablettenkern ansammelte und durch den Rotor nicht mehr aufgewirbelt werden konnte. Dieses Phänomen im Angelsächsischen auch „coning“ [172-174] bezeichnet führt im Endeffekt dazu, dass sich kein richtiger Konzentrationsgradient mehr um die Tablette ausbilden kann, da das gelöste Ibuprofen nicht mehr abtransportiert wird. Das Ganze resultiert dann in einer niedrigeren Freisetzungsgeschwindigkeit. Somit dürfte es sich bei den hohen Freisetzungzeiten um durch die Versuchsbedingungen hervorgebrachte Artefakte handeln. Solche Artefakte sind auch in der Literatur beschrieben und es werden deswegen vom USP 28 abweichende Versuchsbedingungen vorgeschlagen [172-174]. So schlägt die World Health Organisation (WHO) vor, eine Blattrührergeschwindigkeit von 75 UpM zu verwenden und nur 500 ml Puffer pH 6,8 einzusetzen. Für unseren konkreten Fall bedeutet dies die Rührgeschwindigkeit auf 75-100 UpM einzustellen. Dies würde laut Literatur auch mehr den Bedingungen im Körper entsprechen. Die ermittelten Freisetzungzeiten dürften sich dabei erheblich verkürzen. Ein anderer Weg die schlechte Freisetzung in den Griff zu bekommen, führt über eine Erhöhung des Sprengmittelanteils. In dieser Arbeit wurde ein Anteil von 2 % Kollidon CL verwendet, in der Literatur sind aber auch durchaus Konzentrationen zwischen 4-5 % [77,164] beschrieben. Eine Verdopplung des Sprengmittelanteils von 2 auf 4 % sollte eine wesentlich schnellere Freisetzung für die Mischungen mit und ohne PEG erlauben. In Kombination mit den oben vorgeschlagenen Änderungen der Freisetzungbedingungen sollten sich zumindest für die Mischungen ohne PEG $t_{80\%}$ Werte ergeben, die unterhalb von 60 Minuten liegen. Ob die $t_{80\%}$ Werte für die Mischungen mit PEG unter die 60 Minuten-Grenze fallen ist

fraglich. Wie auch immer, um auf Nummer sicher zu gehen, müssten in beiden Fällen die Freisetzungsversuche wiederholt werden, und die jeweiligen $t_{80\%}$ Werte bestimmt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zum ersten Mal eine große Anzahl relevanter Größen für die Formulierung einer Tablette aus Trockengranulaten zusammenhängend und systematisch analysiert und zur Optimierung einer Modellformulierung genutzt. Es gelang für alle Eigenschaften Vorhersagemodelle basierend auf einfachen rechnerischen Modellen und Neuronalen Netzen aufzustellen und diese in ein selbstentwickeltes Expertensystem zu implementieren. Manche Eigenschaften zeigten ein lineares Verhalten, andere ein quadratisches oder ein zusammengesetztes Verhalten. Wie schon eingangs in der Einführung erwähnt und in der Literatur beschrieben [89], gibt es bisher noch keine einfachen allgemeingültigen Regeln zur Vorhersage von Eigenschaften von Substanzen in Mischung. Auch in dieser Arbeit konnten keine allgemeingültigen Regeln gefunden werden. Es gelang aber sehr wohl einfache Modelle aufzustellen, deren Gültigkeit im Moment noch auf ein Dreikomponentengemisch aus Ibuprofen, Vivapur und Granulac beschränkt ist. Diese Modelle können aber jederzeit erweitert werden und eine breitere Geltung erlangen. Die drei untersuchten Substanzen beeinflussten sich gegenseitig teilweise recht wenig in ihren Eigenschaften. Andere Substanzen und Substanzkombinationen können sich jedoch sehr viel stärker gegenseitig beeinflussen. Dies wird offensichtlich, wenn man sich die Ergebnisse der binären Mischungen näher betrachtet. Hier wurden bauchartige positive oder negative Abweichungen von einem linearen Eigenschaftsverhalten beobachtet. Die Eigenschaften zeigten zum Teil aber auch sigmoide Verläufe und Verläufe, die scheinbar keiner Gesetzmäßigkeit folgten.

Aufgrund der Vielzahl an möglichen Eigenschaftsverläufen für Substanzen in Mischung muss bei einer zukünftigen Erweiterung der Modelle und Expertensysteme jede neu einzupflgende Substanz in Kombination mit den alten hinterlegten Substanzen analysiert werden. Wird z.B. ein neues Dreikomponentengemisch aus zwei bekannten Substanzen und einer unbekanntem Substanz angestrebt, so empfiehlt es sich, um ein hinreichend genaues Modell zu erhalten, zumindest zwei binäre Mischungen und eine ternäre Mischung zu untersuchen. Falls möglich, sollte zusätzlich der neue Stoff allein analysiert werden. Generell gilt, umso mehr Datenpunkte zur Modellierung zur Verfügung stehen, umso genauer werden die Vorhersagemodelle.

In dieser Arbeit wurden verschiedene Techniken, wie ein Basis-Expertensystem, Neuronale Netze und rechnerische Modelle zur Datenauswertung miteinander vernetzt und zu einem einzigen Computerprogramm bzw. Expertensystem zusammengefasst. Eine derartige Kombination stellt ein Hilfsmittel von unschätzbarem Wert in der Formulierungsentwicklung dar, da sich die verschiedenen Ansätze ideal ergänzen und synergistisch wirken. So kann mit

dem Expertensystem im Idealfall das gesamte gewonnene Wissen gesammelt und für die Zukunft gesichert werden. Mit den neuronalen Netzen können komplexe nicht lineare Zusammenhänge schnell und leicht ausgewertet werden, und Vorhersagemodelle erstellt werden. Die rechnerischen Modelle haben den Vorteil, dass sie einfach nachvollziehbar und erweiterbar sind. Sie können ihre Vorteile vor allem bei linearen, nicht zu komplexen Zusammenhängen ausspielen. Ein Computerprogramm dieser Art stellt einen wichtigen Schritt weg von der in der Formulierung gängigen „trial and error“ Praxis hin zu einer systematischen, nachvollziehbaren, auf Fakten fußenden Formulierungsentwicklung dar. Das für die Formulierung entwickelte Expertensystem erhebt keinen Anspruch auf Endgültigkeit oder Vollständigkeit und stellt im Prinzip einen Prototyp dar, der als Grundlage für ein weitergehendes größeres Expertensystem dienen kann. So kann das vorliegende Expertensystem jederzeit in einfachster Weise erweitert werden, sei es um neue Substanzen oder aber auch um neue Eigenschaften. Einmal entwickelt und im Formulierungsprozess etabliert, stellt ein solches Expertensystem ein unschlagbares Hilfsmittel bei der galenischen Entwicklung dar und ermöglicht eine schnelle, zielgerichtete und effektive Vorgehensweise. Es reduziert die Entwicklungszeit immens und setzt somit Entwicklerkapazitäten frei. Dadurch können einerseits Personal und Kosten gespart werden, andererseits können sich die Entwickler wieder neuen, innovativen Ansätzen widmen und müssen nicht mehr so viel Zeit mit der Routineentwicklung verbringen.

7 Zusammenfassung

Die systematische Entwicklung und Untersuchung von Formulierungen für die Walzenkompaktierung war Gegenstand dieser Arbeit.

Zuerst wurde eine geometrische Methode zur Untersuchung der relativen Dichte der Zwischenprodukte bei der Walzenkompaktierung, den Schülpen, entwickelt. Das Neue an dieser Methode war, dass durch die Einführung eines Korrekturterms auch die Dichte von randrierten Schülpen, d.h. von Schülpen mit einem eingepprägten Oberflächenmuster, untersucht werden konnte. Bei dem Vergleich mit zwei etablierten Methoden (Quecksilberporosimetrie, Pulverpyknometrie) schnitt die selbstentwickelte Methode exzellent ab und war den beiden anderen Verfahren überlegen oder zumindest ebenbürtig.

Gegenstand der Betrachtung war auch der Einfluss der Herstellungsparameter Kompaktierkraft, Spaltbreite und Walzengeschwindigkeit bei der Walzenkompaktierung. Für diese Untersuchung wurde die relative Dichte von Schülpen aus mikrokristalliner Cellulose analysiert. Hierbei ergab sich, dass die Kompaktierkraft bei weitem den stärksten Einfluss auf die Schülpendichte hatte, die Dichte nahm mit steigender Kraft stark zu. Auch eine Änderung der Spaltbreite wirkte sich auf die Schülpendichte aus. Eine Erhöhung der Spaltbreite führte zu einem signifikanten Abfall der Schülpendichte. Die Größenordnung der Änderung war aber wesentlich kleiner als bei der Kompaktierkraft. Der Einfluss der Walzengeschwindigkeit auf die Schülpendichte war nur schwach ausgeprägt, eine Steigerung der Walzengeschwindigkeit führte nur zu einer minimalen Abnahme der Schülpendichte. Auf Basis der gewonnenen Ergebnisse wurden die Herstellungsparameter für die weiteren Untersuchungen festgelegt, so fiel die Wahl auf eine Kompaktierkraft von 5 kN/cm, eine Spaltbreite von 3 mm und eine Walzengeschwindigkeit von 2 UpM.

Bei der eigentlichen Formulierungsentwicklung wurde eine Auswahl in der Direkttablettierung üblicher Hilfsstoffe zuerst alleine und dann in Mischung walzenkompaktiert, granuliert und auf einer Tablettenpresse verpresst. Um die Eignung für die Walzenkompaktierung beurteilen zu können, wurde eine ganze Serie von Eigenschaften analysiert, so die Schülpendichte, Schülpenbruchfestigkeit, Partikelgrößenverteilung der Granulate, Tablettendichte, Tablettenbruchfestigkeit und Tablettenzerfall. Bei den Einzelsubstanzen zeigte Vivapur PH 101, eine mikrokristalline Cellulose, die besten Gesamteigenschaften für die Walzenkompaktierung. So war die Bruchfestigkeit der Schülpen sehr hoch, der Feinanteil des Granulates sehr niedrig und auch die Zerfallszeit der Tabletten war ausgezeichnet. Das Vivapur PH 101 war jedoch sehr empfindlich gegenüber einer zweimaligen Verpressung und verlor durch die Walzen-

kompaktierung einen großen Teil der exzellenten Bindungseigenschaften. So zeigten Tabletten aus wiederverpresstem Granulat eine deutlich niedrigere Bruchfestigkeit als Tabletten aus direktverpresstem Vivapur PH 101. Dennoch lagen die Bruchfestigkeiten weit über denen der anderen Hilfsstoffe, wenn man einmal von Prosolv SMCC 50 absieht, bei dem es sich ja selbst um eine modifizierte MCC handelt.

Im Rahmen der Analyse der binären Mischungen stellte sich eine Mischung aus 65 % Vivapur PH 101 und 35 % Granulac 140 als am besten geeignet für die Walzenkompaktierung heraus. Die Mischung vereinte die Vorteile der beiden Einzelsubstanzen, d.h. die guten Bindungseigenschaften der mikrokristallinen Cellulose, die sich in einem geringen Feinanteil und Granulatanteil $< 250 \mu\text{m}$ und in einer hohen Schülpen- und Tablettenbruchfestigkeit bemerkbar machten, und die guten Zerfallseigenschaften der Lactose. Bezüglich des Verhaltens und der gegenseitigen Beeinflussung der Substanzen in Mischung ergab sich kein einheitliches Bild. Es wurden je nachdem positive oder negative Abweichungen von einem linearen additiven Verhalten der Einzelsubstanzen beobachtet. Die Abweichungen waren von der Form her sehr verschieden, es wurde z.B. eine Art positiver oder negativer Bauch beobachtet oder ein sigmoider Verlauf, bei dem zuerst die Überschusskomponente das Verhalten der Mischung dominierte und ab einer bestimmten Konzentration der zweiten Substanz sich das Verhalten sprunghaft änderte.

Des Weiteren wurden ternäre Mischungen aus Ibuprofen und Hilfsstoffmischungen aus Vivapur PH 101 und Granulac 140 untersucht. Dabei wurde sowohl der Arzneistoffanteil als auch der Hilfsstoffanteil variiert. Bei den ternären Mischungen wurde zusätzlich zu den oben genannten Eigenschaften die Freisetzung analysiert. Mit Hilfe der Daten der ternären Mischungen und der Daten aus den Versuchen mit den Einzelsubstanzen und den binären Mischungen gelang es die Eigenschaften der Schülpen, Granulate und Tabletten zu modellieren und für jede Eigenschaft ein geeignetes Vorhersagemodell zu erstellen. Mit Ausnahme des Zerfalls und der Freisetzung wurden für jede Eigenschaft ein rechnerisches Modell und ein Neuronales Netz aufgestellt. Für den Zerfall wurde ein Satz Faustregeln erstellt, und die Freisetzung ließ sich nur über ein Neuronales Netz vorhersagen. Der rechnerische Weg ging über das Erstellen von linearen oder quadratischen Antwortflächen. Falls erforderlich wurden die Antwortflächen modifiziert, um den Einfluss einer vierten Einflussgröße, in diesem Fall dem Tablettierdruck, Rechnung zu tragen oder um den überadditiven Einfluss einer bestimmten Substanz zu berücksichtigen, hier der des Ibuprofens. Im Endeffekt gelang es für alle Eigenschaften mit Ausnahme der Zerfallszeit und der Freisetzung ein einfaches rechnerisches Modell mit einer guten bis exzellenten Vorhersagequalität zu finden. Beim Erstellen der Neuronalen Netze wurde auf zwei

verschiedene Programme zurückgegriffen, einerseits auf das an der Universität Heidelberg entwickelte ANNe und andererseits auf ein Programm von STATISTICA. Die beiden Programme wurden bezüglich ihrer Eignung zur Modellierung der verschiedenen Eigenschaften untersucht. Mit beiden Programmen konnten Modelle mit sehr guten bis ausgezeichneten Bestimmtheitsmaßen erstellt werden, so lagen die Werte für r^2 zwischen $r^2 = 0,9091$ und $0,9976$. Die Neuronalen Netze waren von ihrer Vorhersagegüte fast gleich. Der einzige Unterschied war, dass die handelsübliche Software von STATISTICA für die gleiche Vorhersagegüte in manchen Fällen auf einfachere Netzwerkstrukturen zurückgriff. Insgesamt wiesen die Neuronalen Netze ein geringfügig besseres Bestimmtheitsmaß als die rechnerischen Modelle auf. Der Unterschied war aber nur schwach ausgeprägt und spielt in der Praxis der Formulierungsentwicklung keine Rolle.

In dieser Dissertation wurden auch zwei Substanzen, nämlich Kollidon VA 64 und PEG 6000, bezüglich ihrer Eignung als Trockenbindemittel in der Walzenkompaktierung geprüft. Zu diesem Zweck wurden erst die verschiedenen Eigenschaften der reinen Trockenbindemittel, dann die der binären Mischungen mit den verschiedenen Füllstoffen untersucht. Bei der Untersuchung der Reinstoffe ergab sich ein durchaus positives Bild, die Trockenbindemittel zeigten einen sehr geringen Feinanteil und Granulatanteil $< 250 \mu\text{m}$, eine sehr hohe Bruchfestigkeit für Schülpen und Tabletten. Einzig und allein der Zerfall der Tabletten war sehr schlecht. Dies war bei reinen Trockenbindemitteln aber auch nicht anders zu erwarten. In den Mischungen konnten die Trockenbindemittel ihre positiven Eigenschaften nicht richtig ausspielen, so brachte eine 10 % ige Beimischung keine nennenswerten Vorteile, dafür aber eine überproportional starke Verlängerung der Zerfallszeit mit sich. Eine Zumischung von 35 % Trockenbindemittel konnte die Schülpen-, Granulat-, und Tabletteneigenschaften positiv beeinflussen, führte aber zu einer nicht mehr akzeptablen Verlängerung der Tablettenzerfallszeit. Aufgrund einer möglichen physikochemischen Unverträglichkeit von Kollidon VA 64 und Ibuprofen, wurde bei den ternären Mischungen nur der Zusatz von PEG getestet. Der Zusatz von 2,5 % PEG zu den ternären Mischungen bewirkte keine positive Änderung der Eigenschaften, führte aber zu einer extremen Verlängerung der Zerfallszeit und der Freisetzung. Bei Zusatz von 5,0 % PEG ergab sich zwar der gewünschte positive Einfluss auf die Schülpen-, Granulat- und Tabletteneigenschaften, dafür war die Verlängerung der Zerfallszeiten und der Freisetzung so stark ausgeprägt, dass sich eine Änderung des Freisetzungsprofils hin zu langsam freisetzenden Tabletten ergab.

Abschließend wurde das gesammelte Wissen strukturiert, aufbereitet und in einem selbstentwickelten Expertensystem hinterlegt. In das Expertensystem wurden die jeweils

einfachsten rechnerischen Modelle und die entsprechenden ANNe Netze integriert. Das Expertensystem ist somit in der Lage die Eigenschaften einer beliebigen Formulierung aus den drei Substanzen Ibuprofen, Vivapur PH 101 und Granulac 140 vorherzusagen. Zum Erstellen einer Rezeptur muss der Benutzer nur ein paar Fragen beantworten und bekommt als Ausgabe im Endeffekt ein elektronisches Dokument mit allen wichtigen Daten und Eigenschaftsprognosen für seine ausgewählte Formulierung.

Für den Fall, dass der Anwender mit den vorhergesagten Eigenschaften nicht zufrieden ist, wurde ein zweites Expertensystem für die Fehlerbehebung und Rezepturoptimierung geschaffen. Auch hier wird der Formulierer über wenige Fragen hin zu einer Problemlösung geleitet. Die Problemlösung besteht dabei aus einer konkreten Handlungsanweisung.

8 Ausblick

Die Formulierungsentwicklung von Rezepturen für die Walzenkompaktierung bietet noch sehr viele unerforschte Aspekte. An dieser Stelle seien ein paar Gesichtspunkte genannt, deren weitere Erforschung in Zusammenhang mit dieser Arbeit lohnenswert wäre.

In Zukunft sollten noch weitere Arznei- und Hilfsstoffe allein und in Kombination bei der Walzenkompaktierung und der anschließenden Tablettierung untersucht werden, um das aufgestellte Expertensystem erweitern zu können. Ziel sollte es sein, eine Datenbank mit den in der Direkttablettierung und Walzenkompaktierung gängigsten Hilfsstoffen zu schaffen. Wichtig ist es dabei auf die Diversifikation zu achten und Hilfsstoffe aus verschiedenen Substanzklassen zu betrachten. Insgesamt sollten nicht zu viele Hilfsstoffe in das Modell mit aufgenommen werden, da es sonst zu komplex und unüberschaubar würde. Stattdessen sollte versucht werden, die unterschiedlichen Hilfsstoffe durch spezifische Parameter zu charakterisieren. Diese Parameter sollten dann –losgelöst von dem zugehörigen Hilfsstoff- für das weitere Vorgehen betrachtet werden. Im Allgemeinen wird eine Zahl von acht Standardhilfsstoffen ausreichend sein, um den Großteil aller Formulierungsprobleme zu lösen. Nach und nach könnte man dann die wichtigsten generischen Arzneistoffe aufnehmen oder, falls gewünscht, auch neue Forschungssubstanzen. Solch ein Entwicklungsprogramm dürfte daher sowohl für die Generikahersteller als auch für die forschenden Hersteller von großem Interesse sein, einerseits wegen der möglichen Zeit- und Kostenersparnis bei der Routineentwicklung und andererseits wegen dem hohen Durchsatz bei der Walzenkompaktierung.

Wie bereits in der Diskussion erwähnt, sollten die Freisetzungsversuche der ternären Mischungen ohne und mit Polyethylenglykol unter anderen Testbedingungen wiederholt werden. Außerdem sollte dabei der Sprengmittelanteil von 2 auf 4 % erhöht werden, um eine schnellere Freisetzung zu ermöglichen. Vorstellbar wäre auch, andere Sprengmittel hinsichtlich ihrer Effektivität bei der Verbesserung der Freisetzungzeiten auszutesten. Hier böten sich z.B. Stärkederivate (quervernetzte Natriumcarboxymethylstärke) oder Cellulosederivate (quervernetzte Natriumcarboxymethylcellulose, quervernetzte Carboxymethylcellulose) an.

Ein anderer Punkt wäre die Erforschung der Eigenschaften der untersuchten ternären Mischungen in Abhängigkeit verschiedener Walzenkompaktierkräfte. In der vorliegenden Arbeit wurde für die Rezepturentwicklung eine spezifische Kompaktierkraft von 5 kN/cm verwendet. Von Interesse wären aber auch höhere und niedrigere Kompaktierkräfte, um den ganzen gebräuchlichen Herstellungsbereich abzudecken.

In dieser Arbeit wurde zur Herstellung der Tabletten eine pneumatische Tablettenpresse mit einem Matrizendurchmesser von 8 mm verwendet. Ein wichtiger Punkt, der auch der Klärung bedürfte, wäre die Übertragbarkeit der Ergebnisse von der Laborpresse auf einen schnell laufenden Rundläufer, wie er üblicherweise in der pharmazeutischen Herstellung verwendet wird. Außerdem käme bei dieser Art Tablettenpressen ein neuer Aspekt hinzu, der bisher außen vor gelassen wurde, nämlich die Fließfähigkeit des Granulates. Moderne Rundläuferpressen bedürfen aufgrund ihrer hohen linearen Geschwindigkeiten im Produktionsmodus einer Rezeptur mit sehr guten Fließeigenschaften. Es böte sich zukünftig an, die Fließfähigkeit der Granulate gleich im Rahmen der systematischen Rezepturentwicklung mit zu bestimmen und in das Expertensystem zu integrieren. Für die Charakterisierung des Fließverhaltens kämen vor allem moderne Ringscherzellen in Frage.

Hinsichtlich der Eignung von Trockenbindemitteln für die Walzenkompaktierung wäre die Erforschung weiterer Substanzen erstrebenswert. So kämen hierfür Polyethylenglykole mit einer geringeren mittleren Molmasse (PEG 4000, PEG 3000) oder aber auch quervernetzte Polyacrylsäurederivate (Carbomer, Carbopol 971P NF, Carbopol 974P NF) in Frage. Der Vorteil des Zusatzes von PEG wäre, dass wegen seiner Schmierwirkung auf den Zusatz von Magnesiumstearat verzichtet werden könnte. Auch die Untersuchung von Cellulosederivaten (Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose, Ethylcellulose), oder modifizierter Stärke (Starch 1500) böte sich an. Der Einsatz modifizierter Stärke wäre speziell wegen der zusätzlichen Sprengwirkung interessant.

9 Anhang

9.1 Relative Schülpendichte: Einfluss Kompaktorparameter und Methodenvergleich

Kompaktorparameter			Relative Dichte					
Spezifische Kompaktierkraft	Spalt	Walzengeschwindigkeit	Modifizierte geometrische Methode (n = 10)		Pulverpyknometrie (n = 8)		Quecksilberporosimetrie (n = 3)	
[kN/cm]	[mm]	[UpM]	MW	RSD (%)	MW	RSD (%)	MW	RSD (%)
3	3	2	0,539	0,76	0,552	1,61	0,518	1,35
5	3	2	0,611	1,05	0,635	2,07	0,602	1,23
7	3	2	0,666	1,04	0,677	0,87	0,666	0,27
10	3	2	0,746	1,53	0,757	2,46	0,718	0,67
3	2	2	0,562	1,06	0,594	2,10		
3	4	2	0,515	1,29	0,537	0,66		
3	5	2	0,504	1,36	0,522	1,59		
3	6	2	0,489	0,98	0,511	1,07		
3	3	1	0,540	1,05	0,580	1,95		
3	3	5	0,533	0,75	0,552	0,95		
3	3	10	0,531	1,04	0,548	2,07		

Tabelle 9-1: Relative Dichte von Schülpen aus mikrokristalliner Cellulose bei verschiedenen Kompaktoreinstellungen, gemessen mit drei verschiedenen Methoden: modifizierte geometrische Methode, Pulverpyknometrie und Quecksilberporosimetrie

Anhang

Spezifische Kompaktierkraft [kN/cm]	ANOVA; Paarweiser Vergleich	Test-ergebnisse ANOVA	Ergebnisse Paarweiser Vergleich	Pulverpyknometrie vs. Quecksilberporosimetrie	Pulverpyknometrie vs. Modifizierte geometrische Methode	Modifizierte geometrische Methode vs. Quecksilberporosimetrie
3	One Way ANOVA; Holm-Sidak Methode	< 0,001	Signifikant? Unadjusted P Critical Level	Ja 7,68E-07 0,017	Ja 6,91E-04 0,050	Ja 2,05E-04 0,025
5	One Way ANOVA; Holm-Sidak Methode	< 0,001	Signifikant? Unadjusted P Critical Level	Ja 8,40 E-05 0,025	Ja 5,15E-05 0,017	Nein 0,181 0,050
7	One Way ANOVA; Holm-Sidak Methode	= 0,002	Signifikant? Unadjusted P Critical Level	Ja 1,13E-02 0,025	Ja 1,03E-03 0,017	Ja 0,935 0,050
10	Kruskal-Wallis One Way ANOVA on Ranks; Dunn's Methode	= 0,027	Signifikant? Diff. of Ranks Q	Ja 12,250 2,619	Nein 4,050 1,443	Nein 8,200 1,789

Tabelle 9-2: Statistischer Vergleich der modifizierten geometrischen Methode, der Pulverpyknometrie und der Quecksilberporosimetrie

9.2 Binäre Mischungen

9.2.1 Feinanteil < 100 µm und d50

Hilfsstoff 1	Hilfsstoff 2	Feinanteil [%]	STABW [%]	d50 [µm]	STABW [µm]
Granulac 140 35 %	Pearlitol SD 200 35 %	24.91	0.27	313.5	49.1
Granulac 140 65 %	Pearlitol SD 200 65 %	26.65	0.28	287.7	42.6
Granulac 140 35 %	Vivapur PH 101 35 %	25.12	2.29	422.7	17.7
Granulac 140 65 %	Vivapur PH 101 65 %	31.51	1.98	254.3	28.1
Pearlitol SD 200 35 %	Vivapur PH 101 35 %	30.28	1.81	248.9	14.7
Pearlitol SD 200 65 %	Vivapur PH 101 65 %	31.82	2.21	200.8	7.3
Granulac 140 90 %	PEG 6000 10 %	27.09	0.29	299.6	4.0
Granulac 140 65 %	PEG 6000 35 %	18.72	1.07	451.4	11.5
Pearlitol SD 200 90 %	PEG 6000 10 %	16.06	0.26	459.6	13.6
Pearlitol SD 200 65 %	PEG 6000 35 %	11.86	1.00	525.3	12.0
Vivapur PH 101 90 %	PEG 6000 10 %	27.40	1.11	404.7	14.7
Vivapur PH 101 65 %	PEG 6000 35 %	16.26	1.09	543.4	26.2
Granulac 140 90 %	Kollidon VA 64 10 %	26.27	1.58	317.7	22.1
Granulac 140 65 %	Kollidon VA 64 35 %	25.67	3.05	410.5	65.0
Pearlitol SD 200 90 %	Kollidon VA 64 10 %	15.29	0.96	384.6	20.1
Pearlitol SD 200 65 %	Kollidon VA 64 35 %	18.76	2.42	397.2	63.6
Vivapur PH 101 90 %	Kollidon VA 64 10 %	20.61	1.27	482.7	10.9
Vivapur PH 101 65 %	Kollidon VA 64 35 %	14.01	1.42	540.9	7.1

Tabelle 9-3: Binäre Mischungen: Feinanteil < 100 µm und mittlerer Granulatdurchmesser d50

9.2.2 Mischungen Füllstoffe mit Kollidon VA 64

9.2.2.1 Granulac 140-Kollidon VA 64

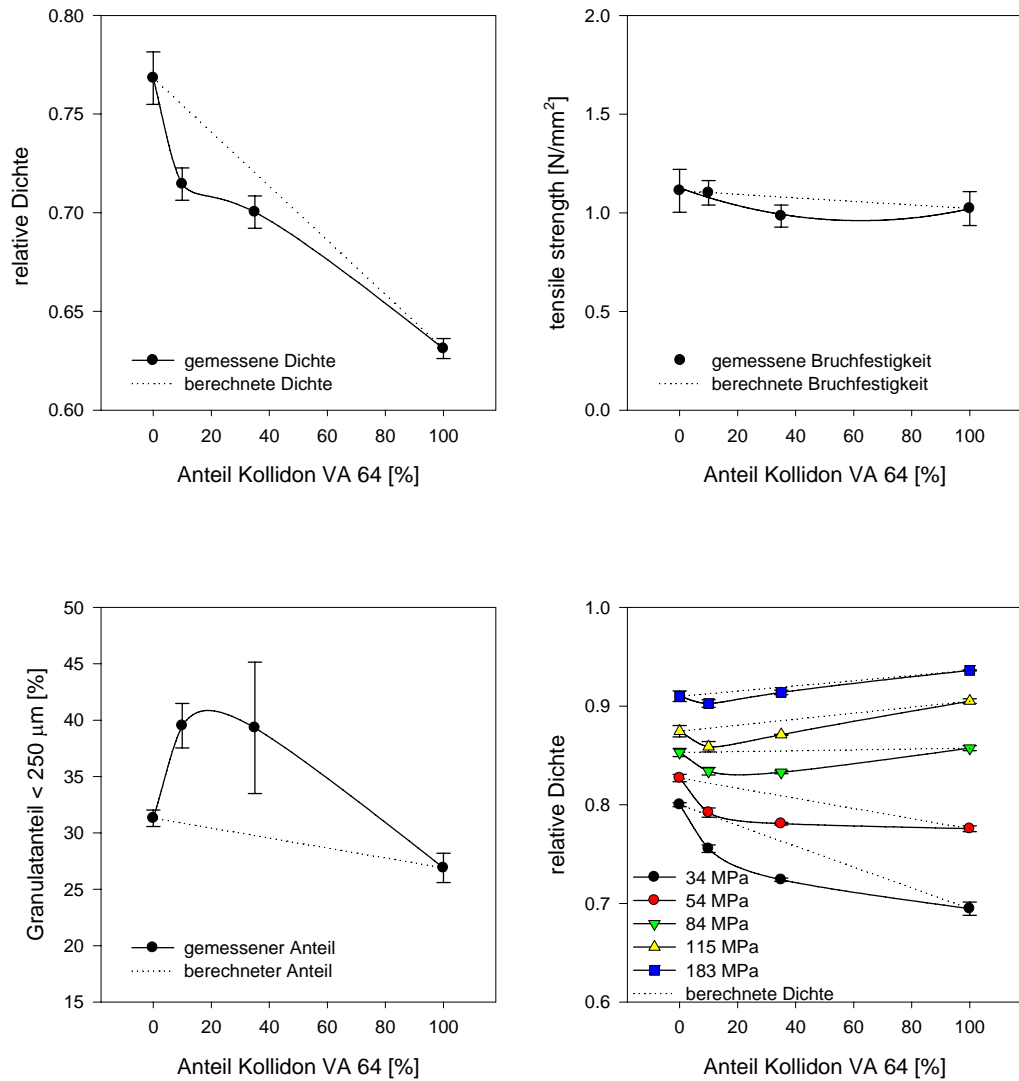


Abbildung 9-1: Vergleich der binären Mischungen aus Granulac 140 und Kollidon VA 64 hinsichtlich der Schülpendichte, der Schülpenbruchfestigkeit, des Granulatanteils < 250 µm und der Tablettendichte. Die gepunkteten Linien stellen die Eigenschaftsprognosen auf Basis eines linearen additiven Verhaltens der Eigenschaften der Einzelsubstanzen dar

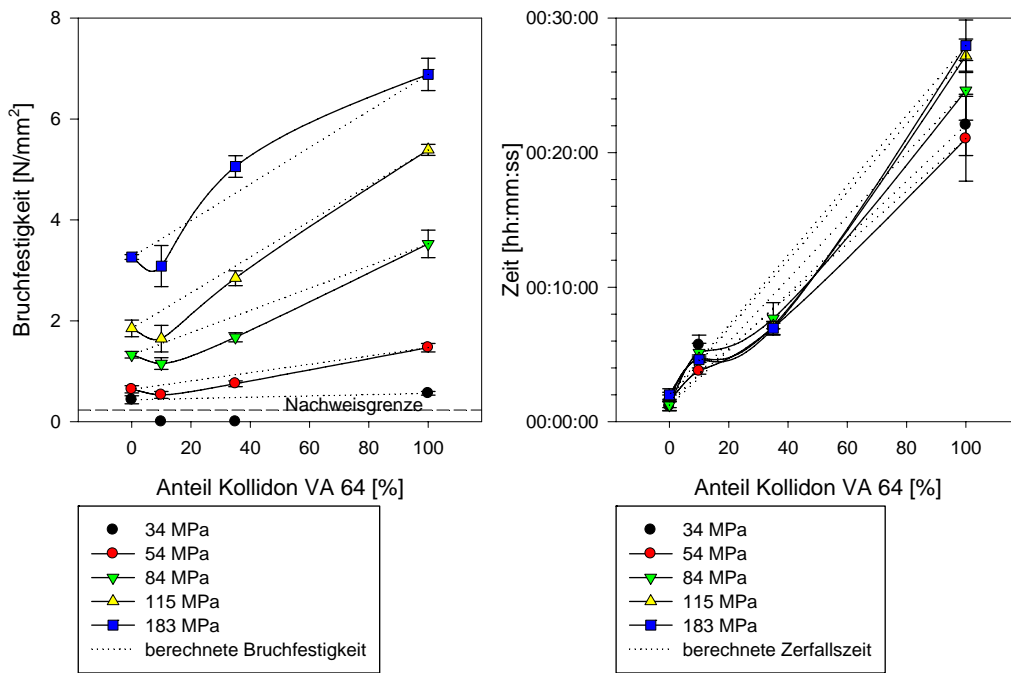


Abbildung 9-2: Vergleich der binären Mischungen aus Granulac 140 und Kollidon VA 64 hinsichtlich der Bruchfestigkeit und des Zerfalls der Tabletten. Die gepunkteten Linien stellen die Eigenschaftsprognosen auf Basis eines linearen additiven Verhaltens der Eigenschaften der Einzelsubstanzen dar

9.2.2.2 Pearlitol SD 200-Kollidon VA 64

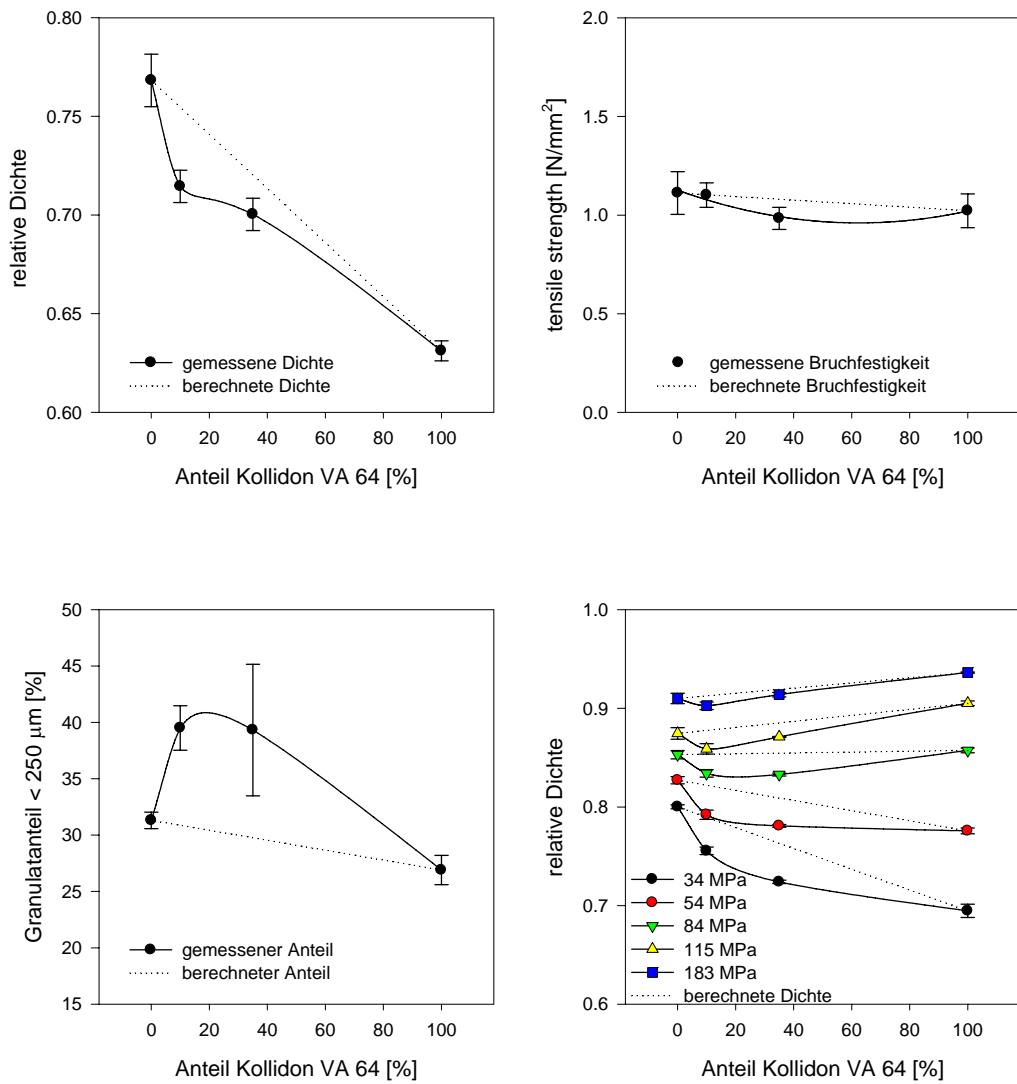


Abbildung 9-3: Vergleich der binären Mischungen aus Pearlitol SD 200 und Kollidon VA 64 hinsichtlich der Schülpendichte, der Schülpenbruchfestigkeit, des Granulatanteils < 250 µm und der Tablettendichte. Die gepunkteten Linien stellen die Eigenschaftsprognosen auf Basis eines linearen additiven Verhaltens der Eigenschaften der Einzelsubstanzen dar

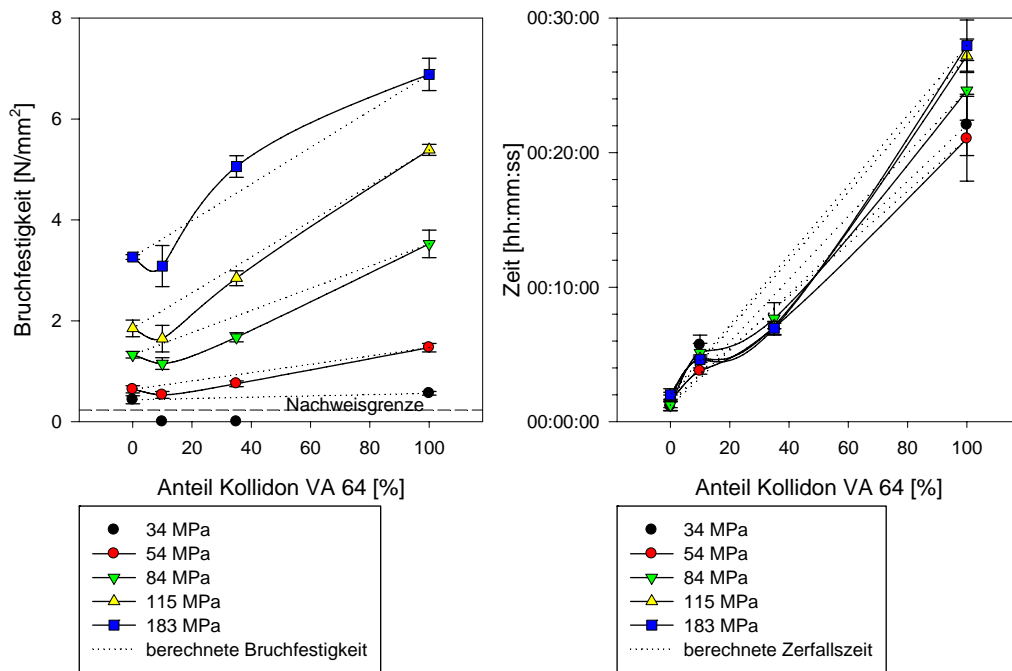


Abbildung 9-4: Vergleich der binären Mischungen aus Pearlitol SD 200 und Kollidon VA 64 hinsichtlich der Bruchfestigkeit und des Zerfalls der Tabletten. Die gepunkteten Linien stellen die Eigenschaftsprognosen auf Basis eines linearen additiven Verhaltens der Eigenschaften der Einzelsubstanzen dar

9.2.2.3 Vivapur PH 101-Kollidon VA 64

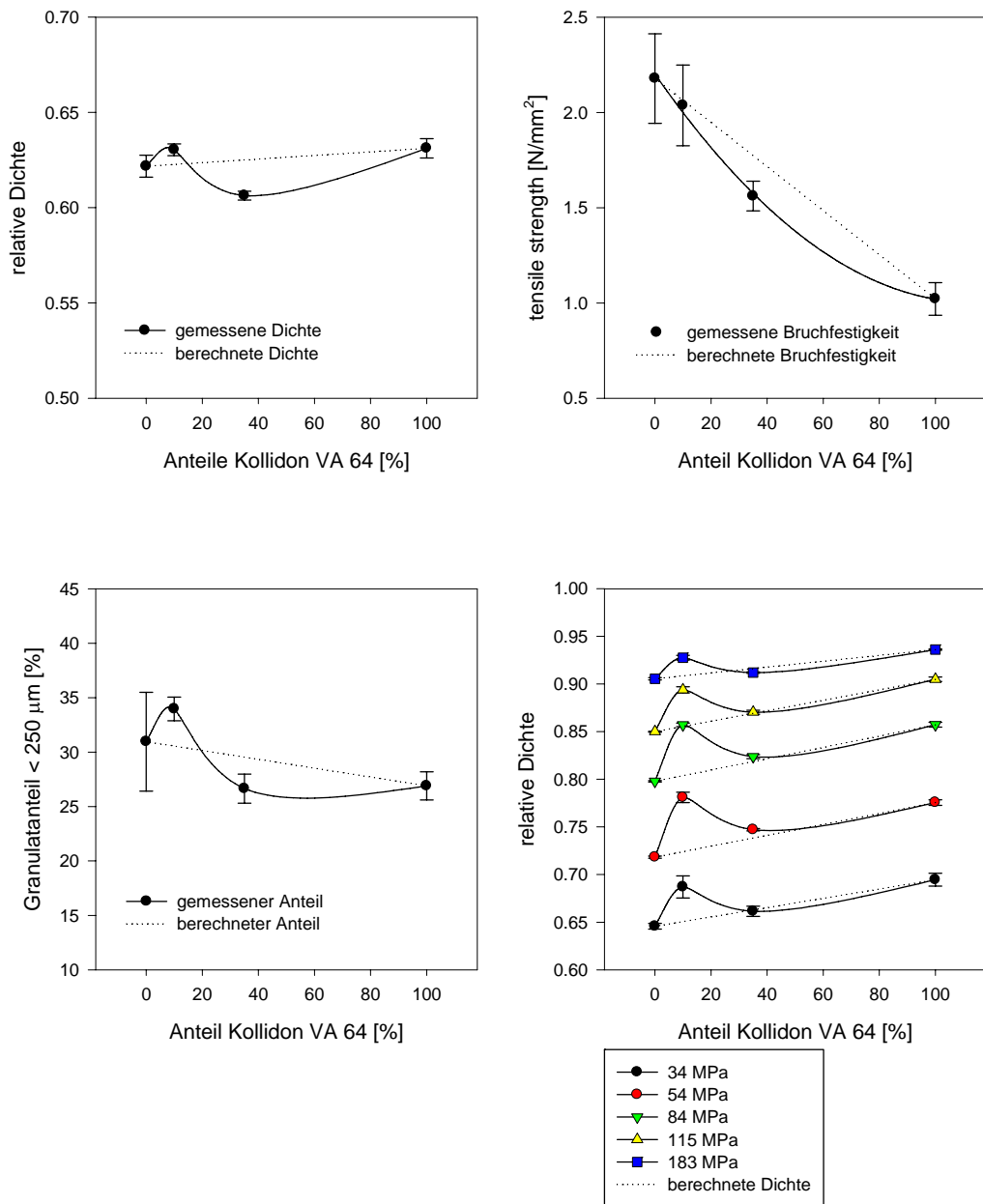


Abbildung 9-5: Vergleich der binären Mischungen aus Vivapur PH 101 und Kollidon VA 64 hinsichtlich der Schülpendichte, der Schülpbruchfestigkeit, des Granulatanteils < 250 µm und der Tablettendichte. Die gepunkteten Linien stellen die Eigenschaftsprognosen auf Basis eines linearen additiven Verhaltens der Eigenschaften der Einzelsubstanzen dar

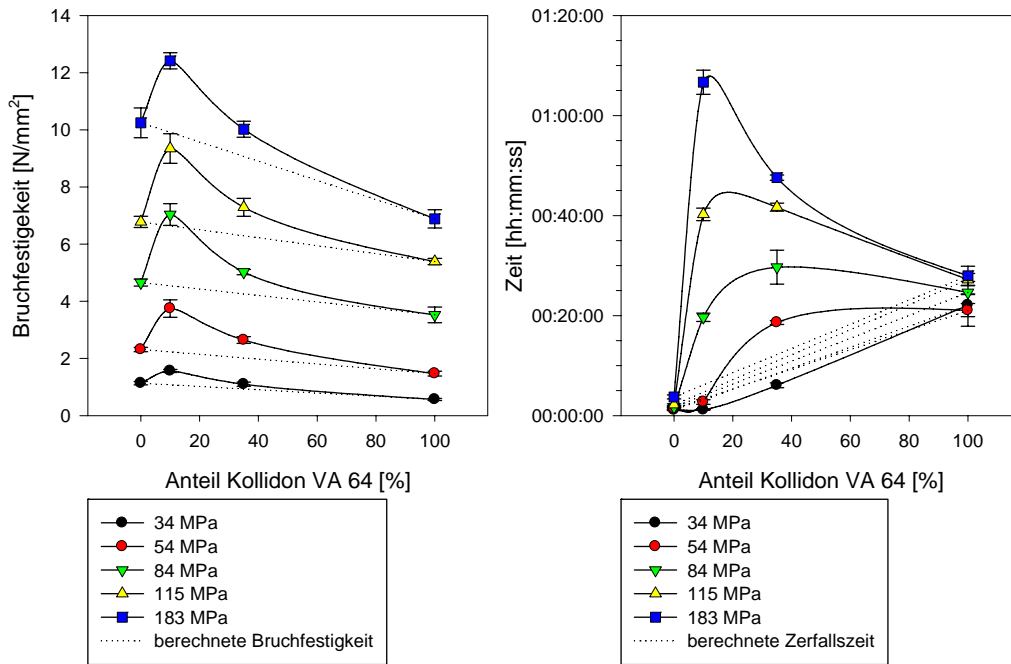


Abbildung 9-6: Vergleich der binären Mischungen aus Vivapur PH 101 und Kollidon VA 64 hinsichtlich der Bruchfestigkeit und des Zerfalls der Tabletten. Die gepunkteten Linien stellen die Eigenschaftsprognosen auf Basis eines linearen additiven Verhaltens der Eigenschaften der Einzelsubstanzen dar

9.3 Ternäre Mischungen: Feinanteil < 100 µm

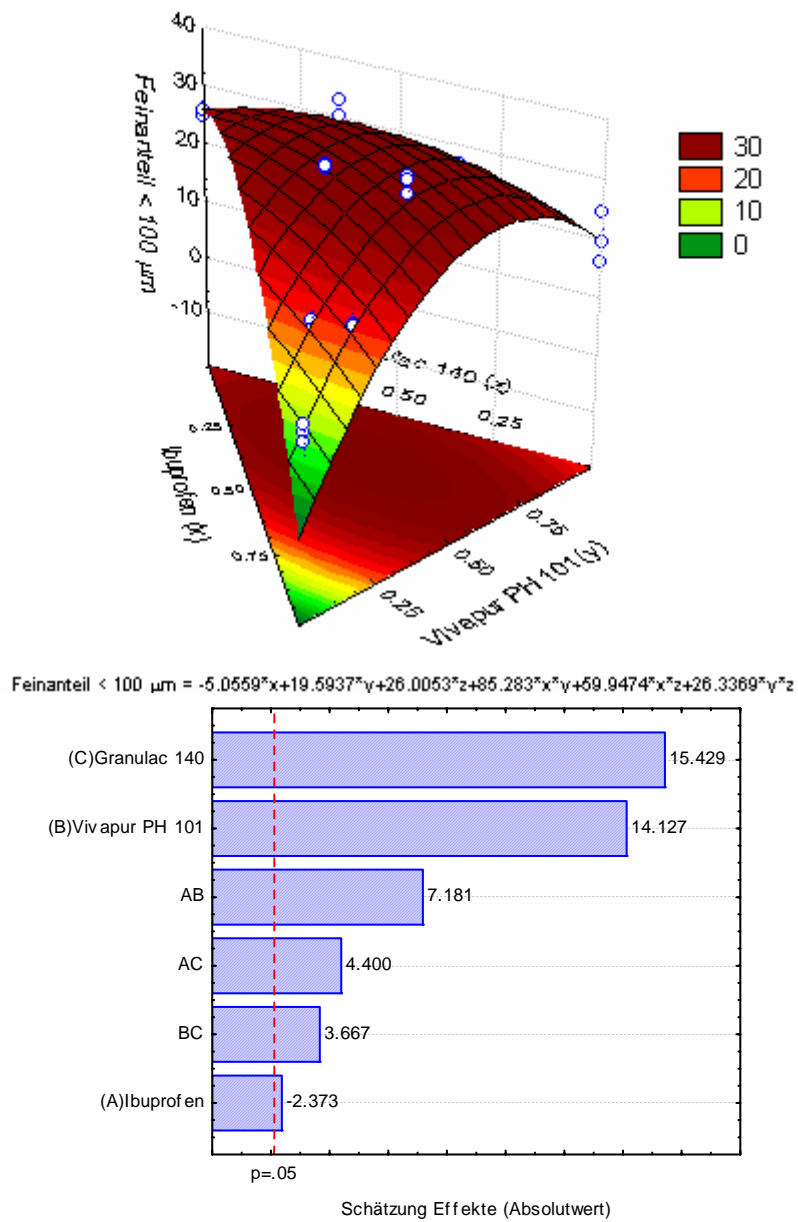


Abbildung 9-7: Darstellung des Feinanteils < 100 µm des Granulates in Abhängigkeit der Zusammensetzung der ternären Mischung ($r^2 = 0,9360$) und das Pareto-Diagramm mit den dazugehörigen linearen und quadratischen Effekten

9.4 Vollständige Expertensysteme

9.4.1 Expertensystem für die Rezepturentwicklung

No: 1

Root:

Question:

Möchten Sie eine neue Entwicklung starten oder einen Blick in das Benutzerhandbuch werfen?

Comment:

KEYTEXT "Neue Entwicklung\Benutzerhandbuch"

Branches:

Key: **N** branch to cell nr. 2

Key: **B** branch to cell nr. 3

No: 2

Root: 1

Question:

Möchten Sie eine Entwicklung für bereits eingepflegte Substanzen oder für neue Substanzen starten?

Comment:

KEYTEXT "Eingepflegte Substanzen\ Neue Substanzen"

Branches:

Key: **E** branch to cell nr. 4

Key: **N** branch to cell nr. 5

No: 3

Root: 1

Question:

Benutzerhandbuch

Branches:

Key: branch to cell nr. 1

Commandfile:

rtfload "Benutzerhandbuch.rtf"

rtfview

gotocell 1

No: 4

Root: 8

Question:

Wählen Sie bitte den Arzneistoff und die Hilfsstoffe aus

Branches:

Key: branch to cell nr. 8

Commandfile:

message "Soll-Tablettenmasse", "Soll-Tablettenmasse sollte im Bereich 150-250 mg liegen. Bitte bedenken Sie das bei der nachfolgenden Auswahl der Rezeptur."

tablechoosefrom "Arzneistoff", "data.txt", "api", api.name\$, api.sname\$, n

askfor "Dosis", "Dosis pro einzeldosierte Arzneiform [mg]", api.dose

concat sect\$, api.sname\$, ":api"

tablereadvariables "data.txt", sect\$

tablechoosefrom "Hilfsstoff 1", "data.txt", "HS1", HS1.name\$, HS1.sname\$, n

```
askfor "Masse", "Masse Hilfsstoff 1 pro einzeldosierte Arzneiform [mg]", HS1.mass
concat sect$, HS1.sname$, "-HS1"
tablereadvariables "data.txt", sect$
```

```
tablechoosefrom "Hilfsstoff 2", "data.txt", "HS2", HS2.name$, HS2.sname$, n
askfor "Masse", "Masse Hilfsstoff 2 pro einzeldosierte Arzneiform [mg]", HS2.mass
concat sect$, HS2.sname$, "-HS2"
tablereadvariables "data.txt", sect$
```

```
tablereadvariables "data.txt", "Kolli:desint"
```

```
tablereadvariables "data.txt", "MgSt:lub"
```

```
tbl.mass = ( HS1.mass + HS2.mass + api.dose )
```

```
tbl.emass = ( HS1.mass + HS2.mass + api.dose ) / ( 1 - desint.ex / 100 - lub.ex / 100 )
```

```
desint.mass = desint.ex / 100 * tbl.emass
```

```
lub.mass = lub.ex / 100 * tbl.emass
```

```
api.ex = api.dose / tbl.emass * 100
```

```
HS1.ex = HS1.mass / tbl.emass * 100
```

```
HS2.ex = HS2.mass / tbl.emass * 100
```

```
askfor "Zerfallszeit", "Zerfallszeit der Tabletten in [min] (0 - 5)", tbl.desint
```

```
if tbl.desint <= 2 then
```

```
  message "Tablettierdruck", "Empfohlener Pressdruckbereich 30 - 80 MPa"
```

```
  askfor "Tablettierdruck", "Wählen Sie einen beliebigen Tablettierdruck zwischen 30 - 80 MPa", tbl.PD
```

```
else
```

```
if tbl.desint < 4 then
```

```
  message "Tablettierdruck", "Empfohlener Pressdruckbereich 80 - 115 MPa"
```

```
  askfor "Tablettierdruck", "Wählen Sie einen beliebigen Tablettierdruck zwischen 80 - 115 MPa", tbl.PD
```

```
else
```

```
if tbl.desint >= 4 then
```

```
  message "Tablettierdruck", "Empfohlener Pressdruckbereich 115 - 200 MPa"
```

```
  askfor "Tablettierdruck", "Wählen Sie einen beliebigen Tablettierdruck zwischen 115 - 200 MPa", tbl.PD
```

```
endif
```

```
endif
```

```
endif
```

```
gotocell 8
```

No: 5

Root: 2

Question:

Soll ein neuer Arzneistoff oder ein neuer Hilfsstoff eingegeben werden?

Comment:

KEYTEXT "Arzneistoff\Hilfsstoff"

Branches:

Key: **A** branch to cell nr. 6

Key: **H** branch to cell nr. 7

No: 6

Root: 5

Question:

Soll eine weitere Substanz eingegeben werden oder möchten Sie mit der Entwicklung starten?

Comment:

KEYTEXT " Weitere Substanz\Entwicklung starten"

Bitte geben Sie die erforderlichen Daten ein. Liegen nicht für alle Eigenschaften die entsprechenden Daten vor, lassen Sie die entsprechenden Felder leer

Branches:

Key: **W** branch to cell nr. 5

Key: **E** branch to cell nr. 4

Commandfile:

```
askfor "api.name", "Arzneistoffname", api.name$
```

```
askfor "api.sname", "Kurzname Arzneistoff", api.sname$
```

askfor "api.hersteller", "Hersteller", api.hersteller\$
askfor "api.rho", "Wahre Dichte [g/cm3]", api.rho
askfor "api.fSD", "Faktor f zur Berechnung der Schülpendichte", api.fSD
askfor "api.fSBF", "Faktor f zur Berechnung der Schülpenbruchfestigkeit", api.fSBF
askfor "api.fx100", "Faktor f zur Berechnung der Feinanteils < 100 Mikrometer", api.fx100
askfor "api.fx250", "Faktor f zur Berechnung des Granulatanteils < 250 Mikrometer", api.fx250
askfor "api.fd50", "Faktor f zur Berechnung des mittleren Granulatdurchmessers", api.fd50
askfor "api.aTbID", "Faktor a zur Berechnung der relativen Tablettendichte", api.aTbID
askfor "api.bTbID", "Faktor b zur Berechnung der relativen Tablettendichte", api.bTbID
askfor "api.y0TbIBF", "Faktor y0 zur Berechnung der Tablettenbruchfestigkeit", api.y0TbIBF
askfor "api.aTbIBF", "Faktor a zur Berechnung der Tablettenbruchfestigkeit", api.aTbIBF

No: 7
Root: 5

Question:

Soll eine weitere Substanz eingepflegt werden oder möchten Sie mit der Entwicklung starten?

Comment:

KEYTEXT " Weitere Substanz\Entwicklung starten"
Bitte geben Sie die erforderlichen Daten ein. Liegen nicht für alle Eigenschaften die entsprechenden Daten vor,
lassen Sie die entsprechenden Felder leer

Branches:

Key: **W** branch to cell nr. 5
Key: **E** branch to cell nr. 4

Commandfile:

askfor "HS1.name", "Hilfsstoffname", HS1.name\$
askfor "HS1.sname", "Kurzname Arzneistoff", HS1.sname\$
askfor "HS1.hersteller", "Hersteller", HS1.hersteller\$
askfor "HS1.rho", "Wahre Dichte [g/cm3]", HS1.rho
askfor "HS1.fSD", "Faktor f zur Berechnung der Schülpendichte", HS1.fSD
askfor "HS1.fSBF", "Faktor f zur Berechnung der Schülpenbruchfestigkeit", HS1.fSBF
askfor "HS1.fx100", "Faktor f zur Berechnung der Feinanteils < 100 Mikrometer", HS1.fx100
askfor "HS1.fx250", "Faktor f zur Berechnung des Granulatanteils < 250 Mikrometer", HS1.fx250
askfor "HS1.fd50", "Faktor f zur Berechnung des mittleren Granulatdurchmessers", HS1.fd50
askfor "HS1.aTbID", "Faktor a zur Berechnung der relativen Tablettendichte", HS1.aTbID
askfor "HS1.bTbID", "Faktor b zur Berechnung der relativen Tablettendichte", HS1.bTbID
askfor "HS1.y0TbIBF", "Faktor y0 zur Berechnung der Tablettenbruchfestigkeit", HS1.y0TbIBF
askfor "HS1.aTbIBF", "Faktor a zur Berechnung der Tablettenbruchfestigkeit", HS1.aTbIBF

No: 8
Root: 4

Question:

Eigenschaftsberechnungen

Branches:

Key: branch to cell nr. 9

Commandfile:

tablereadvariables "data.txt", "IbuVP101:AB"
tablereadvariables "data.txt", "IbuGranu:AC"
tablereadvariables "data.txt", "VP101Granu:BC"

form.SD = (api.fSD * api.dose + HS1.fSD * HS1.mass + HS2.fSD * HS2.mass) / tbl.mass
form.SBF = (api.fSBF * api.dose + HS1.fSBF * HS1.mass + HS2.fSBF * HS2.mass) / tbl.mass
form.x100 = (api.fx100 * api.dose + HS1.fx100 * HS1.mass + HS2.fx100 * HS2.mass + AB.fx100 * api.dose *
HS1.mass / tbl.mass + AC.fx100 * api.dose * HS2.mass / tbl.mass + BC.fx100 * HS1.mass * HS2.mass /
tbl.mass) / tbl.mass
form.x250 = (api.fx250 * api.dose + HS1.fx250 * HS1.mass + HS2.fx250 * HS2.mass + AB.fx250 * api.dose *
HS1.mass / tbl.mass + AC.fx250 * api.dose * HS2.mass / tbl.mass + BC.fx250 * HS1.mass * HS2.mass /
tbl.mass) / tbl.mass
form.d50 = (api.fd50 * api.dose + HS1.fd50 * HS1.mass + HS2.fd50 * HS2.mass + AB.fd50 * api.dose *
HS1.mass / tbl.mass + AC.fd50 * api.dose * HS2.mass / tbl.mass + BC.fd50 * HS1.mass * HS2.mass / tbl.mass
) / tbl.mass
form.TbID = (api.aTbID * (1 - tbl.PD ^ neg(api.bTbID)) * api.dose + (1 - 1 / ((1 + HS1.aTbID * tbl.PD) ^
HS1.bTbID)) * HS1.mass + (HS2.aTbID * (tbl.PD ^ HS2.bTbID)) * HS2.mass) / tbl.mass

Anhang

```
form.TblBF = api.cTblBF + api.mTblBF * tbl.PD + exp( neg( api.y0TblBF + api.aTblBF * tbl.PD ) * api.dose /
tbl.mass ) + ( HS1.y0TblBF + HS1.aTblBF * tbl.PD ) * HS1.mass / tbl.mass + ( HS2.y0TblBF + HS2.aTblBF *
tbl.PD ) * HS2.mass / tbl.mass
mix.rho = ( api.ex * api.rho + HS1.ex * HS1.rho + HS2.ex * HS2.rho + desint.ex * desint.rho + lub.ex * lub.rho ) /
100
form.TblH = tbl.emass / ( 100 * pi * ( ( 0.8 / 2 ) ^ 2 ) * form.TblD * mix.rho )
```

```
relativeSchülpendichte = form.SD
Schülpbruchfestigkeit = form.SBF
Feinanteil<100 = form.x100
Granulatanteil<250 = form.x250
d50 = form.d50
relativeTablettendichte = form.TblD
Tablettenbruchfestigkeit = form.TblBF
```

```
api.x = api.dose / tbl.mass * 100
HS1.x = HS1.mass / tbl.mass * 100
HS2.x = HS2.mass / tbl.mass * 100
```

```
nnload "Schülpendichte.ann"
nnclearinputs
nni = api.dose / tbl.mass * 100
nnsetinput api.annname$, nni
nni = HS1.mass / tbl.mass * 100
nnsetinput HS1.annname$, nni
nni = HS2.mass / tbl.mass * 100
nnsetinput HS2.annname$, nni
nngetoutput "Schülpendichte", ann.relativeSchülpendichte
```

```
nnload "Schülpbruchfestigkeit.ann"
nnclearinputs
nni = api.dose / tbl.mass * 100
nnsetinput api.annname$, nni
nni = HS1.mass / tbl.mass * 100
nnsetinput HS1.annname$, nni
nni = HS2.mass / tbl.mass * 100
nnsetinput HS2.annname$, nni
nngetoutput "Schülpbruchfestigkeit", ann.Schülpbruchfestigkeit
```

```
nnload "Feinanteil100.ann"
nnclearinputs
nni = api.dose / tbl.mass * 100
nnsetinput api.annname$, nni
nni = HS1.mass / tbl.mass * 100
nnsetinput HS1.annname$, nni
nni = HS2.mass / tbl.mass * 100
nnsetinput HS2.annname$, nni
nngetoutput "Feinanteil < 100 mm", ann.Feinanteil<100
```

```
nnload "Feinanteil250.ann"
nnclearinputs
nni = api.dose / tbl.mass * 100
nnsetinput api.annname$, nni
nni = HS1.mass / tbl.mass * 100
nnsetinput HS1.annname$, nni
nni = HS2.mass / tbl.mass * 100
nnsetinput HS2.annname$, nni
nngetoutput "Feinanteil < 250 mm", ann.Granulatanteil<250
```

```
nnload "d50.ann"
nnclearinputs
nni = api.dose / tbl.mass * 100
nnsetinput api.annname$, nni
nni = HS1.mass / tbl.mass * 100
nnsetinput HS1.annname$, nni
nni = HS2.mass / tbl.mass * 100
nnsetinput HS2.annname$, nni
nngetoutput "d50", ann.d50
```

```
nnload "Tablettendichte.ann"
nnclearinputs
nni = api.dose / tbl.mass * 100
```

```
nnsetinput api.anname$, nni
nni = HS1.mass / tbl.mass * 100
nnsetinput HS1.anname$, nni
nni = HS2.mass / tbl.mass * 100
nnsetinput HS2.anname$, nni
nnsetinput "Tablettierdruck", tbl.PD
nngetoutput "rel. Dichte", ann.relativeTablettendichte
```

```
nnload "Tablettenbruchfestigkeit.ann"
nnclearinputs
nni = api.dose / tbl.mass * 100
nnsetinput api.anname$, nni
nni = HS1.mass / tbl.mass * 100
nnsetinput HS1.anname$, nni
nni = HS2.mass / tbl.mass * 100
nnsetinput HS2.anname$, nni
nnsetinput "Tablettierdruck", tbl.PD
nngetoutput "Tablettenbruchfestigkeit", ann.Tablettenbruchfestigkeit
```

```
nnload "t80.ann"
nnclearinputs
nni = api.dose / tbl.mass * 100
nnsetinput api.anname$, nni
nni = HS1.mass / tbl.mass * 100
nnsetinput HS1.anname$, nni
nni = HS2.mass / tbl.mass * 100
nnsetinput HS2.anname$, nni
nnsetinput "Tablettierdruck", tbl.PD
nngetoutput "Freisetzung", ann.t80
```

```
ann.form.TblH = tbl.emass / ( 100 * pi * ( ( 0.8 / 2 ) ^ 2 ) * ann.relativeTablettendichte * mix.rho )
ann.Tablettenhöhe = ann.form.TblH
Tablettenhöhe = form.TblH
```

gotocell 9

No: 9
Root: 8

Answer:
Generierung des RTF Dokumentes

Commandfile:
rtfload "Formulierung.rtf"

rtfvarreplace
rtfview

END

No: 10
Root: 3

Answer:

9.4.2 Expertensystem für die Rezepturoptimierung

No: 1
Root: 0

Question:

Hatten Sie Probleme mit den Eigenschaften der Schülpfen, des Granulats oder der Tabletten?

Comment:

KEYTEXT "Schülpfen\Granulat\Tabletten"

Branches:

Key: **S** branch to cell nr. 2

Key: **G** branch to cell nr. 3

Key: **T** branch to cell nr. 4

No: 2
Root: 1

Question:

Schülpfenbruchfestigkeit zu niedrig

Comment:

KEYTEXT "Änderung Hilfsstoffanteil\Änderung Arzneistoffanteil"

Branches:

Key: **H** branch to cell nr. 5

Key: **A** branch to cell nr. 6

No: 3
Root: 1

Question:

Feinanteil oder Anteil < 250 Mikrometer zu groß bzw. Durchmesser d50 zu klein?

Reduziere den Anteil Granulac 140

Comment:

KEYTEXT "Zielwert erreicht\Zielwert nicht erreicht"

Branches:

Key: **E** branch to cell nr. 1

Key: **N** branch to cell nr. 7

No: 4
Root: 1

Question:

Mit welcher der folgenden drei Tabletteneigenschaften waren Sie unzufrieden?

Comment:

KEYTEXT "Tablettenbruchfestigkeit\Zerfallszeit\Freisetzung"

Branches:

Key: **T** branch to cell nr. 12

Key: **Z** branch to cell nr. 16

Key: **F** branch to cell nr. 17

No: 5
Root: 2

Question:

Reduziere den Anteil an Granulac 140 und erhöhe den Anteil an Vivapur PH 101

Comment:

KEYTEXT "Zielwert erreicht\Zielwert nicht erreicht"

Branches:

Key: **E** branch to cell nr. **1**
Key: **N** branch to cell nr. **6**

No: **6**
Root: 2

Question:

Erhöhe den Anteil an Ibuprofen

Comment:

KEYTEXT "Zielwert erreicht\Zielwert nicht erreicht"

Branches:

Key: **E** branch to cell nr. **1**
Key: **N** branch to cell nr. **5**

No: **7**
Root: 3

Question:

Wie hoch ist der Anteil an Ibuprofen in Massenprozent?

Comment:

Keytext "Möglichkeit A > 33 %\ Möglichkeit B < 33 %"

Branches:

Key: **A** branch to cell nr. **8**
Key: **B** branch to cell nr. **9**

No: **8**
Root: 7

Question:

Erhöhe den Anteil Ibuprofen

Comment:

KEYTEXT "Zielwert erreicht\Zielwert nicht erreicht"

Branches:

Key: **E** branch to cell nr. **1**
Key: **N** branch to cell nr. **10**

No: **9**
Root: 8

Question:

Erhöhe den Anteil an Vivapur PH 101

Comment:

KEYTEXT "Zielwert erreicht\Zielwert nicht erreicht"

Branches:

Key: **E** branch to cell nr. **1**
Key: **N** branch to cell nr. **11**

No: **10**
Root: 8

Answer:

Erhöhe den Anteil an Ibuprofen so lange bis Zielwert erreicht ist

No: 11
Root: 9

Answer:

Erhöhe den Anteil an Vivapur PH 101 so lange bis Zielwert erreicht ist

No: 12
Root: 4

Question:

Tablettenbruchfestigkeit zu niedrig? Wie hoch war der verwendete Tablettierdruck bei der Herstellung?

Comment:

KEYTEXT "30-85 MPa\86-200 MPa"

Branches:

Key: **A** branch to cell nr. 13
Key: **B** branch to cell nr. 14

No: 13
Root: 12

Answer:

Wähle einen höheren Pressdruck

No: 14
Root: 12

Answer:

Wähle einen höheren Pressdruck oder eine höhere Konzentration an Vivapur PH 101

No: 15
Root: 13

Answer:

Comment:

No: 16
Root: 4

Answer:

Zerfallszeit zu hoch?

Erniedrige den Pressdruck, falls das nicht möglich ist, füge als Sprengmittel 4 % Kollidon CL hinzu

No: 17
Root: 4

Answer:

Zeit t 80 % zu hoch?

Erniedrige Pressdruck oder Gehalt an Ibuprofen, falls nicht möglich, füge 4 % Kollidon CL hinzu

10 Literaturverzeichnis

- [1] W. A. Ritschel and A. Bauer-Brandl, Trockene Granulation, Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung, ECV, Aulendorf, 2002, 260-266.
- [2] W. Pietsch, Agglomeration Processes - Phenomena, Technologies, Equipment, Wiley - VCH Verlag GmbH, Weinheim 2002.
- [3] Y.A. Yusof, A.C. Smith, B.J. Briscoe, Roll compaction of maize powder, Chem. Eng. Sci. 60 (2005) 3919-3931.
- [4] V.P. Katashinskii, M.B. Shtern, Stress-strain state of powder being rolled in the densification zone. Part 1, Soviet Powder Metallurgy and Metal Ceramics 22 (1983) 882-885.
- [5] V.P. Katashinskii, M.B. Shtern, Stress-strain state of powder being rolled in the densification zone. Part 2, Soviet Powder Metallurgy and Metal Ceramics 22 (1983) 972-976.
- [6] R.T. Dec, A. Zavaliangos, J.C. Cunningham, Comparison of various modeling methods for analysis of powder compaction in roller press, Powder Technol. 130 (2003) 265-271.
- [7] A. Zavaliangos, R.T. Dec, R.K. Komarek, Analysis Of Powder Processing In The Roller Press Using Finite Element Modeling, XXII International Mineral Processing Congress will be held from 28 September - 3 October 2003 in Cape Town, S. Africa., XXII International Mineral Processing Congress from 28 September - 3 October 2003 in Cape Town, South Africa (2003).
- [8] J. R. Johanson, Factors influencing the design of roll-type briquetting presses., 1965, 17-31.
- [9] J.R. Johanson, A rolling theory for granular solids Transactions of the ASME Dec., Journal of Applied Mechanics 32 (1965) 842-848.
- [10] G. Bindhumadhavan, Experimental investigation on the roll compaction of powders, 5th UK Particle Technology Forum 24th-25th July 2003 University of Sheffield (2003).
- [11] T. Lecompte, P. Doremus, G. Thomas, L. Perier-Camby, J.C. Le Thiesse, J.C. Masteau, L. Debove, Dry granulation of organic powders - dependence of pressure 2D-distribution on different process parameters, Chem. Eng. Sci. 60 (2005) 3933-3940.
- [12] U. Sander, K. Schonert, Operational conditions of a screw-feeder-equipped high-pressure roller mill, Powder Technol. 105 (1999) 282-287.
- [13] P. Kleinebudde, Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications, Eur. J. Pharm. Biopharm 58 (2004) 317-326.

- [14] B.C. Hancock, J.T. Colvin, M.P. Mullarney, A.V. Zinchuk, Pharmaceutical powders, blends, dry granulations, and immediate-release tablets, *Pharm. Tech.* (2003) 64-80.
- [15] C. Führer, Interparticulate Attraction Mechanisms, in: G. Alderborn and C. Nyström (Eds.), *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcel Dekker, New York, 1996, 1-15.
- [16] R. W. Miller, Roller Compaction Theory, in: D. M. Parikh (Ed.), *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, Marcel Dekker, New York, 1997, 99-148.
- [17] E. L. Parrott, *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker, New York 1990.
- [18] W. A. Ritschel and A. Bauer-Brandl, Mahlen (Zerkleinern, Brechen), *Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung*, ECV, Aulendorf, 2002, 207-230.
- [19] J.M. Bultmann, Influence of sieve size and rotor-sieve distance in the roller compaction process on granule size distribution, *Proc. 4th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology Florence 8th to 11th April 2002* (2002) 175-176.
- [20] Y. Funakoshi, T. Asogawa, E. Satake, The use of a novel roller compactor with a concavo-convex roller pair to obtain uniform compaction pressure, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 3 (1977) 555-573.
- [21] E.L. Parrott, Densification of powders by concavo-convex roller compactor, *J. Pharm. Sci.* 70 (1981) 288-291.
- [22] H. Busies, Dichteverteilung in Schülpen, Dissertation, Universität Bonn, Bonn, 2006
- [23] P. Guigon, O. Simon, Roll press design--influence of force feed systems on compaction, *Powder Technol.* 130 (2003) 41-48.
- [24] O. Simon, P. Guigon, Correlation between powder-packing properties and roll press compact heterogeneity, *Powder Technol.* 130 (2003) 257-264.
- [25] R.W. Miller, Instrumentation, and Key Design Advances of Pharmaceutical Roller Compactors, 2003 AAPS Annual Meeting and Exposition October 26-30, 2003 Salt Lake City, Utah (2003).
- [26] J.R. Johanson, Reducing air entrainment problems in your roll press, *Powder Bulk Eng.* 2 (1989) 43-46.
- [27] J.R. Johanson, B.D. Cox, Fluid entrainment effects in roll press compaction, *Proceedings of the 20th Biennial Conference of the Institute for Briquetting and Agglomeration, IBA.* (1987) 251-263.
- [28] J.M. Bultmann, Multiple compaction of microcrystalline cellulose in a roller compactor, *Eur. J. Pharm. Biopharm* 54 (2002) 59-64.

- [29] W. Habib, S. Takka, A. Sakr, Effect of roller compaction on nisin raw material Lot-to-lot variations, *Pharm. Ind.* 62 (2000) 914-918.
- [30] S. Inghelbrecht, J.P. Remon, Reducing dust and improving granule and tablet quality in the roller compaction process, *Int. J. Pharm.* 171 (1998) 195-206.
- [31] F. Freitag, P. Kleinebudde, Roll compaction / dry granulation of magnesium carbonate: Investigation of two binding agents, *Jahrestagung Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft Würzburg* 8. -11. Oktober 2003 (2003) 89.
- [32] P.J. Sheskey, T.P. Dasbach, Evaluation of various polymers as dry binders in the preparation of an immediate-release tablet formulation by roller compaction, *Pharm. Tech.* 9 (1995) 98-112.
- [33] G. Shlieout, Influence of different modes of operation and the addition of copolyvidone, *Proc. 3rd World Meeting on Pharmaceutics Biopharmaceutics Pharmaceutical Technology Berlin* 3rd to 6th April 2000 (2000) 67-68.
- [34] P.W. Heng, L.W. Chan, C.V. Liew, S.N. Chee, J.L. Soh, S.M. Ooi, Roller compaction of crude plant material: influence of process variables, polyvinylpyrrolidone, and co-milling, *Pharm. Dev. Technol.* 9 (2004) 135-144.
- [35] K.A. Khan, P. Musikabhumma, Effect of slugging pressure on the properties of granules and tablets prepared from potassium phenethicillin, *J Pharm. Pharmacol.* 33 (1981) 627-631.
- [36] S. Malkowska, K.A. Khan, Effect of re-compression on the properties of tablets prepared by dry granulation, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 9 (1983) 331-347.
- [37] S.K. Kochhar, M.H. Rubinstein, Barnes David, The effects of slugging and recompression on pharmaceutical excipients, *Int. J. Pharm.* 115 (1995) 35-43.
- [38] S. Kumar Kochhar, M.H. Rubinstein, D. Barnes, Slugging and recompression characterisation of some blends of pharmaceutical excipients, *Int. J. Pharm.* 112 (1994) 225-231.
- [39] L.C. Li, G.E. Peck, The effect of agglomeration methods on the micromeritic properties of a maltodextrin product, *Maltrin 150TM*, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 16 (1990) 1491-1503.
- [40] F. Freitag, P. Kleinebudde, How do roll compaction/dry granulation affect the tableting behaviour of inorganic materials? Comparison of four magnesium carbonates, *Eur. J. Pharm. Sci.* 19 (2003) 281-289.
- [41] B. Rambali, L. Baert, E. Jans, D.L. Massart, Influence of the roll compactor parameter settings and the compression pressure on the buccal bio-adhesive tablet properties, *Int. J. Pharm.* 220 (2001) 129-140.
- [42] G.W. Gereg, M.L. Cappola, Roller Compaction Feasibility for New Drug Candidates: Laboratory to Production Scale, *Pharm. Tech.* (2002).

- [43] P.J. Sheskey, J. Hendren, The effects of roll compaction equipment variables, granulation technique and HPMC polymer level on a controlled release matrix model drug formulation, *Pharm. Tech. Europe* 13 (1999) 90-106.
- [44] C.Q. Sun, M.W. Himmelspach, Reduced tableability of roller compacted granules as a result of granule size enlargement, *J. Pharm. Sci.* 95 (2006) 200-206.
- [45] D.B. Beten, N. Yüksel, T. Baykara, The changes in the mechanic properties of a direct tableting agent microcrystalline cellulose by precompression, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 20 (1994) 2323-2331.
- [46] R. C. Rowe, C. Owen, and P. J. Sheskey, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association, 2005.
- [47] G. Alderborn, P.O. Lang, A. Sagstrom, A. Kristensen, Compression characteristics of granulated materials. I. Fragmentation propensity and compactibility of some granulations of a high dosage drug, *Int. J. Pharm.* 37 (1987) 155-161.
- [48] M. Wikberg, G. Alderborn, Compression characteristics of granulated materials II. Evaluation of granule fragmentation during compression by tablet permeability and porosity measurements, *Int. J. Pharm.* 62 (1990) 229-241.
- [49] M. Wikberg, G. Alderborn, Compression characteristics of granulated materials. III. The relationship between air permeability and mechanical strength of tablets of some lactose granulations, *Int. J. Pharm.* 63 (1990) 23-27.
- [50] M. Wikberg, G. Alderborn, Compression characteristics of granulated materials. IV. The effect of granule porosity on the fragmentation propensity and the compatibility of some granulations, *Int. J. Pharm.* 69 (1991) 239-253.
- [51] M. Wikberg, G. Alderborn, Compression characteristics of granulated materials. V. Mechanical properties of individual granules, assessed by diametral compression, in granulations with different volume reduction behavior, *S. T. P. Pharma Sciences* 2 (1992) 313-319.
- [52] M. Wikberg, G. Alderborn, Compression characteristics of granulated materials: VI. Pore size distributions, assessed by mercury penetration, of compacts of two lactose granulations with different fragmentation propensities, *Int. J. Pharm.* 84 (1992) 191-195.
- [53] M. Wikberg, G. Alderborn, Compression characteristics of granulated materials. VII. The effect of intragranular binder distribution on the compatibility of some lactose granulations, *Pharm. Res.* 10 (1993) 88-94.
- [54] G. Alderborn and M. Wikberg, Granule Properties, in: G. Alderborn and C. Nyström (Eds.), *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcel Dekker, New York, 1996, 323-373.

- [55] H. Seager, P.J. Rue, I. Burt, J. Ryder, J.K. Warrack, M.J. Gamlen, Choice of method for the manufacture of tablets suitable for film coating, *International Journal of Pharmaceutical Technology & Product Manufacture* 6 (1985) 1-20.
- [56] H. Seager, P.J. Rue, I. Burt, J. Ryder, J.K. Warrack, M.J. Gamlen, Choice of method for the manufacture of tablets suitable for film coating, *Journal of Powder & Bulk Solids Technology* 6 (1982) 1-20.
- [57] H. Seager, P.J. Rue, I. Burt, J. Ryder, J.K. Warrack, The relationship between granule structure, process of manufacture and the tableting properties of a granulated product. Part III. Tablet structure and biopharmaceutical properties, *International Journal of Pharmaceutical Technology & Product Manufacture* 2 (1981) 41-50.
- [58] H. Seager, I. Burt, J. Ryder, P. Rue, S. Murray, N. Beal, J.K. Warrack, The relationship between granule structure, process of manufacture and the tableting properties of a granulated product. Part I. Granule structure, *International Journal of Pharmaceutical Technology & Product Manufacture* 1 (1979) 36-44.
- [59] A.V. Zinchuk, M.P. Mullarney, B.C. Hancock, Simulation of roller compaction using a laboratory scale compaction simulator, *Int. J. Pharm.* 269 (2004) 403-415.
- [60] S. Inghelbrecht, J. Paul Remon, The roller compaction of different types of lactose, *Int. J. Pharm.* 166 (1998) 135-144.
- [61] S. Inghelbrecht, J.P. Remon, P. Fernandes de Aguiar, B. Walczak, D. Massart, F. Van De Velde, P. De Baets, H. Vermeersch, P. De Backer, Instrumentation of a roll compactor and the evaluation of the parameter settings by neural networks, *Int. J. Pharm.* 148 (1997) 103-115.
- [62] G.W. Skinner, W.W. Harcum, P.E. Barnum, J.H. Guo, The evaluation of fine-particle hydroxypropylcellulose as a roller compaction binder in pharmaceutical applications, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 25 (1999) 1121-1128.
- [63] S.A. Mitchell, T.D. Reynolds, T.P. Dasbach, A compaction process to enhance dissolution of poorly water-soluble drugs using hydroxypropyl methylcellulose, *Int. J. Pharm.* 250 (2003) 3-11.
- [64] A.M. Falzone, G.E. Peck, G.P. McCabe, Effects of changes in roller compactor parameters on granulations produced by compaction, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18 (1992) 469-489.
- [65] P.J. Sheskey, K. Pacholke, G. Sackett, L. Maher, J. Polli, Roll compaction granulation of a controlled-release matrix tablet formulation containing HPMC. Effect of process scale-up on robustness of tablets, tablet stability, and predicted in vivo performance, *Pharm. Tech.* 14 (2000) 30-52.
- [66] A.B. Selkirk, D. Ganderton, The influence of wet and dry granulation methods on the pore structure of lactose tablets, *J Pharm. Pharmacol.* (1970) Suppl.

- [67] K.A. Riepma, H. Vromans, K. Zuurman, C.F. Lerk, The effect of dry granulation on the consolidation and compaction of crystalline lactose, *Int. J. Pharm.* 97 (1993) 29-38.
- [68] F. Freitag, K. Reincke, J. Runge, W. Grellmann, P. Kleinebudde, How do roll compaction/dry granulation affect the tableting behaviour of inorganic materials? Microhardness of ribbons and mercury porosimetry measurements of tablets, *Eur. J. Pharm. Sci.* 22 (2004) 325-333.
- [69] H. Busies, Trockengranulation mit Hilfe der Walzenkompaktierung
Diplomarbeit Universität Bonn 2001, 2001
- [70] A. Gupta, G.E. Peck, R.W. Miller, K.R. Morris, Nondestructive measurements of the compact strength and the particle-size distribution after milling of roller compacted powders by near-infrared spectroscopy, *J. Pharm. Sci.* 93 (2004) 1047-1053.
- [71] A. Gupta, G.E. Peck, R.W. Miller, K.R. Morris, Influence of ambient moisture on the compaction behavior of microcrystalline cellulose powder undergoing uni-axial compression and roller-compaction: A comparative study using near-infrared spectroscopy, *J. Pharm. Sci.* 94 (2005) 2301-2313.
- [72] A. Gupta, G.E. Peck, R.W. Miller, K.R. Morris, Real-time near-infrared monitoring of content uniformity, moisture content, compact density, tensile strength, and Young's modulus of roller compacted powder blends, *J. Pharm. Sci.* 94 (2005) 1589-1597.
- [73] A. Gupta, G.E. Peck, R.W. Miller, K.R. Morris, Effect of the variation in the ambient moisture on the compaction behavior of powder undergoing roller-compaction and on the characteristics of tablets produced from the post-milled granules, *J. Pharm. Sci.* 94 (2005) 2314-2326.
- [74] J.A. Ryan, S.R. Brown, A.J. Mills, Evaluation of roller compacted ribbons by 3-point beam bending, *J Pharm. Pharmacol.* 51 (1999) 271.
- [75] F. Wöll, Entwicklung von Methoden zur Charakterisierung von Schülpen, Dissertation, Halle-Wittenberg, 2002
- [76] F. Wöll, G. Shlieout, P. Kleinebudde, Influence of production mode and compaction force of a roller compactor on the properties of ribbons and tablets, *Proc. 3rd World Meeting on Pharmaceutics Biopharmaceutics Pharmaceutical Technology Berlin 3rd to 6th April 2000* (2000) 81-82.
- [77] W. A. Ritschel and A. Bauer-Brandl, Tablettenbestandteile, *Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung*, ECV, Aulendorf, 2002, 60-206.
- [78] A.B. Selkirk, D. Ganderton, An investigation of the pore structure of tablets of sucrose and lactose by mercury porosimetry, *J Pharm. Pharmacol.* (1970) Suppl.
- [79] C. Nyström and P.-G. Karehill, The Importance of Intermolecular Bonding Forces and the Concept of Bonding Surface Area, in: G. Alderborn and C. Nyström (Eds.), *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcel Dekker, New York, 1996, 17-53.

- [80] D. Ganderton, A.B. Selkirk, The effect of granule properties on the pore structure of tablets of sucrose and lactose, *J Pharm. Pharmacol.* 22 (1970) 344-353.
- [81] A.B. Selkirk, D. Ganderton, The influence of wet and dry granulation methods on the pore structure of lactose tablets, *J Pharm. Pharmacol.* 22 (1970) 86 S-94 S.
- [82] W. A. Ritschel and A. Bauer-Brandl, *Komprimieren, Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung*, ECV, Aulendorf, 2002, 375-462.
- [83] P. Paronen and J. Iikka, Porosity-Pressure Functions, in: G. Alderborn and C. Nyström (Eds.), *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcel Dekker, New York, 1996, 55-75.
- [84] S. Schmitt, *Systematische Rezepturentwicklung von Tabletten aus Lyophilisaten - Grundlage für ein wissensbasiertes System*, Dissertation, Universität Heidelberg, Heidelberg, 2005
- [85] E. Ryshkewitch, Compression strength of porous sintered alumina and zirconia, *J. Am. Ceram. Soc.* 36 (1953) 65-68.
- [86] J.W. Duckworth, Discussion of Ryshkewitch paper by Winston Duckworth, *J. Am. Ceram. Soc.* 36 (1953) 68.
- [87] M.C. Amin, J.T. Fell, Tensile strength and bonding in compacts: a comparison of diametral compression and three-point bending for plastically deforming materials, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 28 (2002) 809-813.
- [88] V. Busignies, P. Tchoreloff, B. Leclerc, C. Hersen, G. Keller, G. Couarraze, Compaction of crystallographic forms of pharmaceutical granular lactoses. II. Compacts mechanical properties, *Eur. J. Pharm. Biopharm* 58 (2004) 577-586.
- [89] J. T. Fell, Compaction Properties of Binary Mixtures, in: G. Alderborn and C. Nyström (Eds.), *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcel Dekker, New York, 1996, 501-515.
- [90] C.Y. Wu, S.M. Best, A.C. Bentham, B.C. Hancock, W. Bonfield, A simple predictive model for the tensile strength of binary tablets, *Eur. J. Pharm. Sci.* 25 (2005) 331-336.
- [91] C.Y. Wu, S.M. Best, A.C. Bentham, B.C. Hancock, W. Bonfield, Predicting the Tensile Strength of Compacted Multi-Component Mixtures of Pharmaceutical Powders, *Pharm. Res.* 23 (2006) 1898-1905.
- [92] H. Leuenberger, The compressibility and compactibility of powder systems, *Int. J. Pharm.* 12 (1982) 41-55.
- [93] W.E. Jetzer, Compaction characteristics of binary mixtures, *Int. J. Pharm.* 31 (1986) 201-207.

- [94] J.M. Newton, D.T. Cook, C.E. Hollebon, The strength of tablets of mixed components, *J Pharm. Pharmacol.* 29 (1997) 247-248.
- [95] H. Leuenberger, Compression of binary powder mixtures and solubility parameters of solids, *Int. J. Pharm.* 27 (1985) 127-138.
- [96] S. Wiegel, Systematik der Entwicklung direktverpresster Tabletten, Dissertation, Universität Heidelberg, Heidelberg, 1996
- [97] J.M. Bultmann, Wissensbasierte Entwicklung von Tabletten aus Granulaten, Dissertation, Universität Heidelberg, Heidelberg, 1998
- [98] R.C. Rowe, R.J. Roberts, Artificial intelligence in pharmaceutical product formulation: knowledge-based and expert systems, *Pharmaceutical Science & Technology Today* 1 (1998) 153-159.
- [99] P. S. Sell, *Expert systems - A Practical Introduction*, Camelot Press, 1985.
- [100] D. Partridge and K. M. Hussain, *Knowledge-Based Information Systems*, McGraw Hill, 1994.
- [101] R.C. Rowe, Expert systems in solid dosage development, *Pharmazeutische Industrie* 55 (1993) 1040-1045.
- [102] H. Stricker, S. Fuchs, R. Haux, R. Rossler, B. Rupprecht, V. Schmelmer, S. Wiegel, The Galenic Development System Heidelberg. Systematic development of dosage forms, *Pharmazeutische Industrie* 56 (1994) 641-647.
- [103] H. Stricker, R. Haux, T. Wetter, G. Mann, L. Oberhammer, J. Flister, S. Fuchs, V. Schmelmer, The 'Galenical Development System Heidelberg', *Pharmazeutische Industrie* 53 (1991) 571-578.
- [104] K.V. Ramani, M.R. Patel, S.K. Patel, An expert system for drug preformulation in a pharmaceutical company, *Interfaces* 22 (1992) 101-108.
- [105] S. Lai, An expert system to aid the development of capsule formulations, *Pharm. Tech. Europe* 8 (1996) 60-68.
- [106] Capsugel, Expert system, Homepage Capsugel (2007).
- [107] J. Turner, Product formulation expert system, *DTI Manufacturing Intelligence Newsletter* 8 (1991) 12-14.
- [108] S.D. Bateman, J. Verlin, M. Russo, M. Guillot, S.M. Laughlin, The Development and Validation of a Capsule Formulation Knowledge-Based System, *Pharm. Tech.* 20 (1996) 174-184.
- [109] R.C. Rowe, J. Hall, R.J. Roberts, Film coating formulation using an expert system, *Pharm. Tech. Europe* 10 (1998) 72-82.

- [110] R.C. Rowe, Intelligent software systems for pharmaceutical product formulation, Pharm. Tech. 21 (1997) 178-188.
- [111] R.C. Rowe, N.G. Upjohn, An expert system for the identification and solution of film-coating defects, Pharm. Tech. 17 (1993) 130, 132, 136, 138.
- [112] J.M. Bultmann, AXS, www.jmbnet.de/AXSde.html (2007).
- [113] J. M. Bultmann, S. Schmitt, and F. C. Lintz, Use of the self learning expert system "AXS" in roller compaction troubleshooting, 2002, 81-82.
- [114] F.C. Lintz, J.M. Bultmann, Use of the self learning expert system "AXS" for the optimization of nebuliser formulations, Proc. 4th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology Florence 8th to 11th April 2002 (2002) 1045.
- [115] J.M. Bultmann, MAX, www.jmbnet.de/MAXde.html (2007).
- [116] J.M. Bultmann, J. Farrenkopf, Experts In The Palm Of Your Hand, 2005 AAPS Annual Meeting and Exposition November 6-10, 2005 Nashville, TN (2005).
- [117] A. Raposo, Systematic Development Of Nebuliser Formulations, Dissertation, Universität Heidelberg, Heidelberg, 2006
- [118] A.S. Hussain, P. Shivanand, R.D. Johnson, Application of neural computing in pharmaceutical product development: computer-aided formulation design, Drug Dev. Ind. Pharm. 20 (1994) 1739-1752.
- [119] E. Murtoniemi, P. Merkkü, P. Kinnunen, K. Leiviska, J. Yliruusi, Effect of neural network topology and training end point in modelling the fluidized bed granulation process, Int. J. Pharm. 110 (1994) 101-108.
- [120] E. Murtoniemi, J. Yliruusi, P. Kinnunen, P. Merkkü, K. Leiviska, The advantages by the use of neural networks in modelling the fluidized bed granulation process, Int. J. Pharm. 108 (1994) 155-164.
- [121] J. Bourquin, H. Schmidli, P. Van Hoogevest, H. Leuenberger, Application of Artificial Neural Networks (ANN) in the development of solid dosage forms, Pharmaceutical Development and Technology 2 (1997) 111-121.
- [122] J. Bourquin, H. Schmidli, P. Van Hoogevest, H. Leuenberger, Comparison of artificial neural networks (ANN) with classical modelling techniques using different experimental designs and data from a galenical study on a solid dosage form, Eur. J. Pharm. Sci. 6 (1998) 287-300.
- [123] J. Bourquin, H. Schmidli, P. van Hoogevest, H. Leuenberger, Pitfalls of artificial neural networks (ANN) modeling technique for data sets containing outlier measurements using a study on mixture properties of a direct compressed dosage form, Eur. J. Pharm. Sci. 7 (1998) 17-28.

- [124] J. Bourquin, H. Schmidli, P. van Hoogevest, H. Leuenberger, Advantages of Artificial Neural Networks (ANNs) as alternative modeling technique for data sets showing non-linear relationships using data from a galenical study on a solid dosage form, *Eur. J. Pharm. Sci.* 7 (1998) 5-16.
- [125] A.S. Hussain, X. Yu, R.D. Johnson, Application of neural computing in pharmaceutical product development, *Pharm. Res.* 8 (1991) 1248-1252.
- [126] K. Takayama, M. Fujikawa, T. Nagai, Artificial neural network as a novel method to optimize pharmaceutical formulations, *Pharm. Res.* 16 (1999) 1-6.
- [127] S. Agatonovic-Kustrin, R. Beresford, Basic concepts of artificial neural network (ANN) modeling and its application in pharmaceutical research, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 22 (2000) 717-727.
- [128] R.C. Rowe, R.J. Roberts, Artificial intelligence in pharmaceutical product formulation: neural computing and emerging technologies, *Pharmaceutical Science & Technology Today* 1 (1998) 200-205.
- [129] K. Rocksloh, F.R. Rapp, A.S. Abu, W. Muller, M. Reher, G. Gauglitz, P.C. Schmidt, Optimization of crushing strength and disintegration time of a high-dose plant extract tablet by neural networks, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 25 (1999) 1015-1025.
- [130] R.J. Erb, Introduction to backpropagation neural network computation, *Pharm. Res.* 10 (1993) 165-170.
- [131] Y. Sun, Y. Peng, Y. Chen, A.J. Shukla, Application of artificial neural networks in the design of controlled release drug delivery systems, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 55 (2003) 1201-1215.
- [132] A.P. Plumb, R.C. Rowe, P. York, M. Brown, Optimisation of the predictive ability of artificial neural network (ANN) models: A comparison of three ANN programs and four classes of training algorithm, *Eur. J. Pharm. Sci.* 25 (2005) 395-405.
- [133] Q. Shao, R.C. Rowe, P. York, Comparison of neurofuzzy logic and neural networks in modelling experimental data of an immediate release tablet formulation, *Eur. J. Pharm. Sci.* 28 (2006) 394-404.
- [134] L. Fausett, *Fundamentals of Neural Networks*, Prentice Hall, New York 1994.
- [135] D. Patterson, *Artificial Neural Networks*, Prentice Hall, Singapore 1996.
- [136] C. Bishop, *Neural Networks for Pattern Recognition*, University Press, Oxford 1995.
- [137] A. J. Shepherd, *Second-Order Methods for Neural Networks*, Springer, New York 1997.
- [138] K. Levenberg, A method for the solution of certain non-linear problems in least squares, *Quarterly Journal of Applied Mathematics* 2 (1944) 164-168.

- [139] D.W. Marquardt, An algorithm for least-squares estimation of non-linear parameters, *Journal of the Society of Industrial and Applied Mathematics* 11 (1963) 431-441.
- [140] W. H. Press, S. A. Teukolsky, W. T. Vetterling, and B. P. Flannery, *Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing* (Second ed.), University Press, Cambridge 1992.
- [141] STATISTICA Neural Network, Electronic Manual, StatSoft Europe GmbH, Hamburg 2007.
- [142] M. Turkoglu, R. Ozarslan, A. Sakr, Artificial neural network analysis of a direct compression tableting study, *Eur. J. Pharm. Biopharm* 41 (1995) 315-322.
- [143] M. Turkoglu, I. Aydin, M. Murray, A. Sakr, Modeling of a roller-compaction process using neural networks and genetic algorithms, *Eur. J. Pharm. Biopharm* 48 (1999) 239-245.
- [144] R.F. Lammens, C. Pörtner, Control of product quality during dry granulation with roll compactors, *Proc. 3rd World Meeting on Pharmaceutics Biopharmaceutics Pharmaceutical Technology Berlin 3rd to 6th April 2000* (2000) 69-70.
- [145] R.F. Lammens, Control of roll compaction during dry granulation. Need for and benefits of (a complete) instrumentation, *Proc. 20th Pharmaceutical Technology Conference, Liverpool 2001* (2001) 52.
- [146] G. Shlieout, R.F. Lammens, P. Kleinebudde, Dry granulation with a roller compactor Part I: The functional units and operation modes, *Pharm. Tech. Europe* 12 (2000) 24-35.
- [147] G. Shlieout, R.F. Lammens, P. Kleinebudde, J.M. Bultmann, Dry granulation with a roller compactor Part II: Evaluating the operation modes, *Pharm. Tech. Europe* 14 (2002) 32-39.
- [148] G. Shlieout, R.F. Lammens, P. Kleinebudde, J.M. Bultmann, Dry granulation with a Gerteis 3-W-Polygran roll compactor. Evaluation of different operation modes, *Proc. 4th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology Florence 8th to 11th April 2002* (2002) 51-52.
- [149] F. Freitag, J. Runge, P. Kleinebudde, Coprocessing of powdered cellulose and magnesium carbonate: Direct tableting versus tableting after roll compaction/dry granulation, *Pharmaceutical Development and Technology* 10 (2005) 353-362.
- [150] P. N. Davies and J. M. Newton, Mechanical Strength, in: G. Alderborn and C. Nyström (Eds.), *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcel Dekker, New York, 1996, 165-191.
- [151] R. C. Rowe and R. J. Roberts, Mechanical Properties, in: G. Alderborn and C. Nyström (Eds.), *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcel Dekker, New York, 1996, 283-322.

- [152] F.F.L. Carneiro, A. Barcellos, Tensile strength of concrete, RILEM Bull. 18 (1953) 99-107.
- [153] J.T. Fell, J.M. Newton, The tensile strength of lactose tablets, Journal of Pharmacy and Pharmacology 20 (1968) 657-659.
- [154] J.T. Fell, J.M. Newton, Determination of tablet strength by the diametral-compression test, J. Pharm. Sci. 59 (1970) 688-691.
- [155] J.T. Fell, J.M. Newton, Prediction of the tensile strength of tablets, Journal of Pharmacy and Pharmacology 22 (1970) 247-248.
- [156] J.M. Newton, G. Rowley, J.T. Fell, D.G. Peacock, K. Ridgway, Computer analysis of the relation between tablet strength and compaction pressure, Journal of Pharmacy and Pharmacology 23 (1971) 195S-201S.
- [157] P. Stanley, Mechanical strength testing of compacted powders, Int. J. Pharm. 227 (2001) 27-38.
- [158] Ph.Eur., Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln, Europäisches Arzneibuch 5. Ausgabe, Grundwerk 2005, Band 1, 2005, 283-284.
- [159] Ph.Eur., Tabletten, Europäisches Arzneibuch 5. Ausgabe, Grundwerk 2005, Band 1, 2005, 857-861.
- [160] USP 28-NF 23, United States Pharmacopeia - National Formulary, 2005.
- [161] H. Aronson, Correction factors for dissolution profile calculations, J. Pharm. Sci. 82 (1993) 1190.
- [162] J.M. Bultmann, ANNe, www.jmbnet.de/ANNe_de.html (2007).
- [163] V.B. van, G.K. Bolhuis, Y.S. Wu, K. Zuurman, H.W. Frijlink, Compaction mechanism and tablet strength of unlubricated and lubricated (silicified) microcrystalline cellulose, Eur. J. Pharm. Biopharm 59 (2005) 133-138.
- [164] V. Bühler, Generic Drug Formulations, BASF, 2001.
- [165] BASF Pharma Solutions, Technical Information Ibuprofen, BASF, 2006.
- [166] S. Bogdanova, I. Pajeva, P. Nikolova, I. Tsakovska, B. Mueller, Interactions of poly(vinylpyrrolidone) with ibuprofen and naproxen: Experimental and modeling studies, Pharm. Res. 22 (2005) 806-815.
- [167] H. Sekiazaki, K. Danjo, H. Eguchi, Y. Yonezawa, H. Sunada, A. Otsuka, Solid-state interaction of ibuprofen with poly(vinylpyrrolidone), Chemical & Pharmaceutical Bulletin 43 (1995) 988-993.

- [168] G.A.G. Novoa, J. Heinaemaeki, S. Mirza, O. Antikainen, A. Iraizoz Colarte, A. Suzarte Paz, J. Yliruusi, Physical solid-state properties and dissolution of sustained-release matrices of polyvinylacetate, *Eur. J. Pharm. Biopharm* 59 (2005) 343-350.
- [169] H. Potthast, J.B. Dressman, H.E. Junginger, K.K. Midha, H. Oeser, V.P. Shah, H. Vogelpoel, D.M. Barends, Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Ibuprofen, *J. Pharm. Sci.* 94 (2005) 2121-2131.
- [170] H. Potthast, S. Winter, B. Bastian, H. Möller, Comparison of ibuprofen containing preparations, *Pharmazeutische Zeitung* 147 (2002) 26-28,30.
- [171] C.D. Herzfeldt, R. Kuemmel, Dissociation constants, solubilities and dissolution rates of some selected nonsteroidal antiinflammatories, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 9 (1983) 767-793.
- [172] C.C. Collins, R.R. Nair, Comparative evaluation of mixing dynamics in USP Apparatus 2 using standard USP vessels and PEAK vessels, *Dissolution Technologies* 5 (1998) 17-21.
- [173] A.H. Beckett, T.T. Quach, G.S. Kurs, Improved Hydrodynamics for USP Apparatus 2, *Dissolution Technologies* 3 (1996) 7-18.
- [174] P.G. King, Altered Dynamics for USP Apparatus 2, *Dissolution Technologies* 3 (1996) 8-13.

11 Stichwortverzeichnis

Abbaugranulation	6	binär	21, 94, 115
Algorithmus		mehrdimensional	21, 144
back propagation	62	ternär	21, 117, 140
conjugate gradient descent	62	Modellierung	117
Levenberg-Marquardt	62	Antwortflächen	117
Antwortfläche	37	Neuronale Netze	117
binäre Mischungen	94	Neuronale Netze	28, 117
Bindemittel	16	Aufbau	29
Bruchfestigkeit		Formulierungsentwicklung	32
Schülpen	54	Funktionsweise	29
Tabletten	58	Struktur	61
Direktverpressung	18	NIR-Spektroskopie	13
Expertensysteme	24, 150	Partikelgrößenverteilung	56
Aufbau	60	Pearlitol SD 200	
Formulierungsentwicklung	26	binär	95, 101, 107
InSilico MAX	27	Reinstoff	75
Rezepturenentwicklung	150	PEG 6000	16
Troubleshooting	153	binär	104, 107, 110
Feinanteil	7	mehrdimensional	144
Freisetzung	117, 136	Reinstoff	89
mehrdimensional	144	Polyethylenglykol	<i>Siehe</i> PEG 6000
Trockenbindemittel	144	Prosolv SMCC 50	
FST-Komplex	<i>Siehe Gleitmittel</i>	Reinstoff	82
Füllstoffe	16, 38, 92	Pulverpyknometrie	13, 38, 52, 64, 69
binäre Mischungen	95	DryFlo	38, 52
Gleitmittel	17	Geopyc	39, 52
Granulac 140		Quecksilberporosimetrie	51, 64
binär	95, 98, 104	response surface	<i>Siehe</i> Antwortfläche
mehrdimensional	144	Rezepturenentwicklung	72
Reinstoff	72	Ryshkewitch-Duckworth Gleichung	21
ternär	117	Schmiermittel	17, 38
Granulate	43	Schülpen	43
Herstellung	55	Analytik	13
mehrdimensional	144	Herstellung	46
Siebanalyse	56	Schülpenbruchfestigkeit	13, 54
ternär	123, 125	mehrdimensional	144
Heckel Gleichung	20, 66	ternär	121
Heliumpyknometrie	43	Schülpendichte	5, 13, 48, 64
Hilfsstoffe	15	Auftriebsmethode	14
Ibuprofen	117, 136	Kompaktierkraft	69
Kollidon VA 64	144,	modifizierte geometrische Methode	48,
binär	114	64, 69	
Reinstoff	86	NIR-Spektroskopie	14
Lactose	<i>Siehe</i> Granulac 140	Pulverpyknometrie	52, 64, 69
Mannitol	<i>Siehe</i> Pearlitol SD 200	Quecksilberporosimetrie	51, 64
Mikrokristalline Cellulose	<i>Siehe</i> Vivapur PH	Spaltbreite	69
101		ternär	119
SiO ₂ beschichtet	<i>Siehe</i> Prosolv SMCC 50	Walzengeschwindigkeit	69
Mischungen		Sprengmittel	16, 38

Tabletten	56	Trockenbindemittel	16, 38, 86, 92
Bruchfestigkeit	58	binär	94, 104
Freisetzung	59	mehrdimensional	144
Herstellung	56	Trockene Granulation	4
relative Dichte	57	Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-	
Zerfall	59	Copolymerisate	<i>Siehe</i> Kollidon VA 64
Tablettenbruchfestigkeit		Vivapur PH 101	
mehrdimensional	144	binär	98, 101, 110
ternär	131	mehrdimensional	144
Tablettendichte		Reinstoff	79
ternär	127	ternär	117
Tablettenzerfall		wahre Dichte	43
mehrdimensional	144	Walzenkompaktierung	4
ternär	135	Feinanteil	7
tensile strength	<i>Siehe</i>	Maschinenparameter	47, 64, 69
Schulpenbruchfestigkeit		Wiederverpressbarkeit	9
three point-beam bending	<i>Siehe</i>	Wiederverpressbarkeit	9
Schulpenbruchfestigkeit		Zerfallsbeschleuniger	<i>Siehe</i> Sprengmittel
Trainingsalgorithmus	62		