

**Untersuchungen zur Viskoelastizität von Tabletten
mittels dynamisch-mechanischer Analyse**

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Cornelia Cuntze

aus Marl

Bonn Juli 2003

angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Referent: Prof. Dr. R. Süverkrüp

2. Referent: Prof. Dr. K.-J. Steffens

Tag der Promotion: 31.07.2003

Inhalt

1	Einleitung	1
2	Theoretischer Teil	5
2.1	Veränderungen von festen Arzneiformen während der Lagerung.....	5
2.2	Viskoelastizität	5
2.2.1	Elastizität (Hooke).....	8
2.2.2	Viskosität (Newton)	9
2.2.3	Plastizität (St. Venant).....	10
2.2.4	Viskoelastisches Fließverhalten (Maxwell).....	11
2.2.5	Viskoelastisches Deformationsverhalten (Kelvin-Voigt)	12
2.2.6	Zusammengesetztes Deformationsverhalten von Feststoffen	14
2.3	Dynamische Messung viskoelastischer Eigenschaften	15
2.4	Viskoelastische Modelle der Kompaktierung.....	19
3	Materialien und Methoden	25
3.1	Versuchsplanung.....	25
3.2	Verwendete Substanzen für selbsthergestellte Tabletten	26
3.2.1	Vorverkleisterte Stärke.....	26
3.2.2	Cellulosepulver.....	26
3.2.3	Mikrokristalline Cellulose.....	27
3.2.4	Lactose	27
3.2.5	Calciumhydrogenphosphatdihydrat.....	28
3.2.6	Magnesiumstearat.....	28
3.2.7	Hochdisperses Siliciumdioxid.....	29
3.3	Tablettierung	29
3.4	Tabletten aus Lagerbeständen.....	29
3.4.1	Gelonida.....	30
3.4.2	Erythrocin 500 Neo	31
3.4.3	Ambacamp 800	32
3.5	Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse	33

3.6	Bruchfestigkeitsuntersuchungen	33
3.7	Messung der Tablettenhöhe.....	34
3.8	Bestimmung der Porosität	34
3.9	Röntgendiffraktometrie	34
3.10	Freisetzungsuntersuchungen	36
3.10.1	Gelonida.....	36
3.10.2	Erythrocin 500 Neo	37
3.10.3	Ambacamp 800	37
3.11	Dynamisch-mechanische Analyse.....	38
3.11.1	Eplexor 100 N	38
3.11.2	Einfluss verschiedener Stempeldurchmesser	41
3.11.3	Massgefertigte Probenhalter aus Stahl	45
3.11.4	Festlegung der Messparameter	46
3.11.5	Messparameter	54
4	Ergebnisse und Diskussion	59
4.1	Abhängigkeit der viskoelastischen Tabletteneigenschaften von der Presskraft.....	59
4.1.1	Starch 1500.....	60
4.1.2	Vivacel 102.....	63
4.1.3	Tablettose 80	66
4.1.4	Emcompress	69
4.1.5	Zusammenfassung.....	72
4.2	Untersuchung gelagerter Tabletten	77
4.2.1	Starch 1500.....	77
4.2.2	Vivacel 102.....	79
4.2.3	Tablettose 80	81
4.2.4	Zusammenfassung.....	83
4.3	Untersuchung von Tabletten mit unterschiedlichen Verhältnis Cellulose- mikrokristalline Cellulose	85
4.3.1	Tablettierung	85
4.3.2	Bruchfestigkeit.....	87
4.3.3	Röntgendiffraktometrie.....	87
4.3.4	Dynamisch-mechanische Analyse	88

4.3.5	Zusammenfassung.....	89
4.4	Untersuchung der gelagerten Fertigarzneimittel	91
4.4.1	Gelonida.....	91
4.4.2	Erythrocin 500 Neo	104
4.4.3	Ambacamp 800	110
5	Zusammenfassung.....	114
6	Anhang.....	117
6.1	Abkürzungen	117
6.2	Daten zur Ermittlung der Vorkraft gemäß Kapitel 3.11.4.....	121
6.3	Röntgendiffraktogramme der Pulvercellulose - mikrokristalline Cellulose-Mischungen.....	122
6.4	Freisetzungsprofile der Gelonida-Tabletten	125
6.5	Freisetzungsprofile der Erythrocin 500 Neo-Tabletten	130
6.6	Freisetzungsprofile der Ambacamp 800 – Tabletten.....	132
7	Literatur.....	134

Warenrechtlich geschützte Handelsnamen werden ohne besondere Kennzeichnung verwendet.

1 Einleitung

Tabletten sind die hinsichtlich der Stückzahl weltweit am häufigsten hergestellte und angewendete Darreichungsform für Arzneimittel. In Deutschland waren die drei im Jahr 2001 am häufigsten verordneten Arzneimittel Tablettenpräparate (Schwabe, Paffrath, 2003). Sie sind einfach und wirtschaftlich herstellbar, präzise dosiert, gut lagerfähig sowie einfach und angenehm einzunehmen, was zu einer guten Patientencompliance führt (Bauer et al., 2002).

Die Arzneibücher schreiben für Tabletten standardisierte Prüfungen vor. Das Europäische Arzneibuch 4 enthält allgemeine Monographien zur Prüfung von Tabletten auf die Einheitlichkeit der Masse (2.9.5) und des Gehaltes (2.9.6), der Zerfallszeit (2.9.1) und der Wirkstofffreisetzung (2.9.3). Mechanische Eigenschaften von Tabletten werden durch die Abriebfestigkeit oder Friabilität (2.9.7) und die Bruchfestigkeit (2.9.8) charakterisiert. Das Arzneibuch der Vereinigten Staaten, die USP 26, macht darüber hinaus für Tabletten mit bestimmten Wirkstoffen genauere Angaben über die durchzuführenden Freisetzungsforschungen und enthält im Gegensatz zur Ph. Eur. 4 auch Spezifikationen.

In der vorliegenden Arbeit sollte die dynamisch-mechanische Analyse (DMA) ursprünglich vor allem zur Untersuchung von Änderungen der inneren Struktur von Tabletten, die während der Lagerung auftreten, verwendet werden. Diese Änderungen können zu veränderten viskoelastischen Eigenschaften führen, die mit einem veränderten Freisetzungsverhalten einhergehen. Hier war es jedoch schwierig ausreichend geeignete Muster zu beschaffen.

Deshalb wurden im ersten Teil der Arbeit Untersuchungen an selbst hergestellten Tabletten durchgeführt. Dabei wurden zum einen Tabletten aus gängigen Tablettierhilfsstoffen mit unterschiedlichen Verformungsverhalten hergestellt. Verwendet wurden vorverkleisterte Stärke mit überwiegend elastischem Verformungsverhalten, mikrokristalline Cellulose mit plastischem Verformungsverhalten sowie Lactose und Calciumhydrogenphosphat, die Sprödebruch zeigen. In diesem Teil der Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen der Presskraft, der Bruchfestigkeit von Tabletten und ihren viskoelastischen

Eigenschaften untersucht. Dazu wurden zunächst geeignete Geräte- und Auswertungsparameter für die Untersuchung von biplanen, runden Tabletten mittels dynamisch-mechanischer Analyse ermittelt. Zudem wurde die Änderung der viskoelastischen Eigenschaften der Tabletten während der Lagerung betrachtet.

Da auch die Kristallinität einen Einfluss sowohl auf die Freisetzung als auch auf die viskoelastischen Parameter haben kann, wurden Tabletten aus verschiedenen Mischungen von Pulvercellulose und mikrokristalliner Cellulose hergestellt und überprüft, ob Beziehungen zwischen der Kristallinität und den DMA-Parametern bestehen.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde die ursprüngliche Fragestellung bearbeitet. Anhand von drei Fertigarzneimitteln (Gelonida, Ambacamp 800 und Erythrocin 500 Neo) wurde getestet, ob ein Zusammenhang zwischen dem Freisetzungverhalten der Tabletten und ihren viskoelastischen Parametern besteht. Dabei wurde eine neue Lösung für das bereits von Pander (1998) aufgegriffene Problem der Ankopplung gewölbter Tabletten an die Stempel der DMA erarbeitet.

Unter normalen Lagerungsbedingungen sind die meisten Tablettenpräparate chemisch und physikalisch relativ stabil. Mit chemisch-analytischen Methoden nachweisbar ist eine Abnahme des Wirkstoffgehaltes durch Zersetzung oder Verflüchtigung. Hinsichtlich des Mechanismus und Verlaufs unübersichtlicher sind Veränderungen der Kristallmodifikation und der Hydratation von Wirk- und Hilfsstoffen sowie des Tablettengefüges, die zu einer Veränderung der Freisetzung und damit zu einer Beeinträchtigung der Wirksamkeit führen können. Sie gehen nicht selten mit Änderungen der mechanischen Eigenschaften einher. Wird die Freisetzung verlangsamt, so kann das zu einer Verringerung der Bioverfügbarkeit führen, bei einer Beschleunigung der Freisetzung aus Retardzubereitungen können unerwünschte Arzneimittelwirkungen gegenüber dem therapeutischen Effekt in den Vordergrund treten.

Für Aussagen über Änderungen des Tablettengefüges sind Friabilität und Bruchfestigkeit wenig aussagekräftig, deshalb gehört die Prüfung der Wirkstofffreisetzung zu den wichtigsten Nachweisen der biopharmazeutischen Qualität von Tabletten.

Dabei erkennt man sowohl die Zersetzung des Wirkstoffes als auch Veränderungen des Freisetzungsvorgangs durch Alterung, zum Beispiel eine Verlangsamung durch Nachhärtung.

Generell nimmt die Härte und Bruchfestigkeit der Tabletten mit steigender Presskraft zu. Je höher Bruchfestigkeit und Härte einer Tablette sind, desto geringer ist ihre Porosität. In der Regel dringt Wasser in Tabletten mit niedrigem Porenvolumen oder schlecht benetzbaren inneren Oberflächen langsamer ein. Dadurch kann der Zerfall verzögert und die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Wirkstofffreisetzung können beeinträchtigt werden. Die Freisetzung und die damit einhergehende Auflösung des Wirkstoffes ist eine Voraussetzung für die Resorption des Arzneistoffes. Freisetzungsforschungen liefern damit wichtige Hinweise auf die biopharmazeutische Qualität der meisten Arzneizubereitungen.

In einer Untersuchung über lagerungsbedingte Veränderungen von Tablettenpräparaten wurde ein auffälliger Zusammenhang zwischen der Nachhärtung von Erythromycin-Tabletten bei erhöhter Temperatur und niedriger Luftfeuchte und einer Abnahme der Freisetzung, die zu einem entsprechenden Rückgang der Bioverfügbarkeit führte, beobachtet (Gerhartz, 1997). Die Ursache konnte nicht abschließend geklärt werden.

Freisetzungsforschungen erfordern einen erheblichen Zeitaufwand. Dabei werden große Mengen an Reagenzien und Lösemitteln verbraucht und die Prüfmuster werden zerstört. Deshalb sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob einige Fragen im Zusammenhang mit der Struktur von Tabletten und ihrer Veränderung während der Lagerung durch eine empfindlichere Methode zur Bestimmung ihrer mechanischen Eigenschaften, die dynamisch-mechanische Analyse, schneller, mit geringerem Einsatz an Verbrauchsmaterial und zerstörungsfrei beantwortet werden können. Ein Zusammenhang zwischen Freisetzungskinetik und den viskoelastischen Eigenschaften einiger Tabletten wurde bereits früher nachgewiesen (Pander, 1998).

Die dynamisch-mechanische Analyse hat in der Kunststoffindustrie bereits weite Verbreitung gefunden, um Veränderungen von Polymeren in Abhängigkeit von Temperatur und Zeit zu untersuchen. Dabei wird eine Probe zunächst eingespannt und mit einer Vorkraft belastet, anschließend wird die Probe oszillierend belastet,

wobei entweder die einwirkende Kraft oder das Ausmaß der Deformation vorgegeben und die jeweils andere Größe gemessen wird. Außerdem werden die Frequenz und die Zahl der Messzyklen vorgegeben. Die Messung erfolgt bei konstanter oder variabler Temperatur.

Führt man die DMA-Messungen bei Raumtemperatur durch und belastet die Prüfmuster nicht zu stark, so hat diese Methode den Vorteil, dass die Proben nicht zerstört und bei geringer Belastung nicht oder nur unwesentlich verändert werden. Zudem sind die Messungen relativ schnell und ohne hohen Materialverbrauch durchführbar. Nachteilig sind die hohen Anschaffungskosten des DMA-Gerätes.

Jones (1999) beschreibt in einem Übersichtsartikel die Anwendungen der dynamisch-mechanischen Analyse in der Pharmazie und Biomedizin. So können temperaturabhängige Sol-Gel-Übergänge in Poloxameren festgestellt werden, die die rheologischen Eigenschaften und somit die Anwendbarkeit beeinflussen. Zudem wurde die Gelbildung in Abhängigkeit der Art und der Konzentration der Gelbildner untersucht. Auch feste polymere Systeme wurden bereits mittels DMA untersucht. Diese finden in der Pharmazie Anwendung als Polymerfolien in Packmaterialien, als Filmüberzüge für feste Darreichungsformen und eingebettet in Transdermalen Therapeutischen Systemen. Zudem bestehen viele Medizinprodukte wie Dentalprothesen und Katheter aus Polymeren. Die mechanischen Eigenschaften dieser Polymere sind oft für die Wirkung mitverantwortlich. Die dynamisch-mechanische thermische Analyse ermöglicht unter anderem Aussagen über die Glasübergangstemperatur der Materialien sowie über die Geschwindigkeit und das Ausmaß von Vernetzungsprozessen bei der Filmherstellung.

2 Theoretischer Teil

2.1 Veränderungen von festen Arzneiformen während der Lagerung

Bei Tabletten kann es während der Lagerung, vor allem bedingt durch den Einfluss von Feuchtigkeit und Wärme zu diversen Veränderungen kommen. Das sind zum einen offensichtliche Veränderungen der Tabletten wie Verfärbungen und Flecken, die häufig durch chemische Reaktionen hervorgerufen werden, Rissbildungen oder Deckeln. Zum anderen treten aber auch weniger offensichtliche Veränderungen auf. Dazu zählen Änderungen der Härte und Druckfestigkeit, sowie Modifikationsumwandlungen der Wirk- oder Hilfsstoffe. Dies führt häufig zu einer veränderten Zerfallszeit und Freisetzung (Schepky, aus Essig et al., 1986). So können zum Beispiel Retardtabletten auf der Basis von Fettalkoholen ihre Retardwirkung verlieren. Gerhartz (1997) beobachtete eine starke Nachhärtung von Tabletten aus Magnesiumoxid, die mit einer Verringerung der Wirkstofffreisetzung auf 13 % einherging.

2.2 Viskoelastizität

Die folgenden Darstellungen orientieren sich im Wesentlichen an dem Lehrbuch von Mezger (2000). Rheologie wurde erstmals 1929 von Bingham und Crawford definiert und beschreibt den Zweig der Wissenschaft, der sich mit der Deformation von Festkörpern und dem Fließen von Flüssigkeiten beschäftigt (Martin et al., 1964). Unter Deformation versteht man die relative Verschiebung der Materialelemente, bei der der Zusammenhalt des Körpers selbst nicht zerstört wird (Pahl, 1983).

Die DIN 1342 unterscheidet die Makrorheologie, die den Stoff als Kontinuum behandelt und seine Mikrostruktur nicht berücksichtigt, wie es in der vorliegenden Arbeit geschieht, und die Mikrorheologie, die Zusammenhänge von Spannungen, Verformungen und Verformungsgeschwindigkeiten unter den Gesichtspunkten der molekularen und dispersen Struktur des Stoffes betrachtet.

Man unterscheidet zwei extreme Fälle, die das Spektrum des Verhaltens realer Materialien begrenzen: zum einen das irreversible Fließen von idealviskosen Flüssigkeiten, zum anderen die reversible Verformung von idealelastischen Festkörpern.

Besonders deutlich wird dieser Unterschied beim Dehnversuch, einer der Grundbelastungsarten der Rheologie. Dabei wird auf einen zylindrischen Körper mit der Ausgangslänge l_0 und der Querschnittsfläche A eine Normalkraft F aufgebracht, wodurch sich die Probe um die Länge Δl verlängert. Darin ist l die Länge der Probe nach aufgebrachtener Kraft.

$$\Delta l = l - l_0 \quad \text{Gl. 2-1}$$

Die Zugspannung σ und die Dehnung ε sind folgendermaßen definiert.

$$\sigma = \frac{F}{A} \text{ [Pa]} \quad \text{Gl. 2-2}$$

$$\varepsilon = \frac{l}{l_0} \quad \text{Gl. 2-3}$$

Bei einem viskoelastischen Festkörper kommt nach Aufbringen der Kraft die Längenänderung zum Stillstand und im Inneren des Körpers entsteht eine Spannung, die dazu führt, dass die Verformung Δl nach der Entlastung der Probe vollständig zurückgeht. Bei einer viskoelastischen Flüssigkeit hingegen vergrößert sich mit der Zeit unter Einwirkung von Kräften die Längenänderung Δl (Gleißle et al., 1990).

In der Praxis jedoch zeigen fast alle Substanzen ein viskoelastisches Verhalten, das heißt, sie besitzen sowohl einen elastischen als auch einen viskosen Anteil.

Der Deformationszustand eines Körpers im dreidimensionalen Raum kann durch einen (3x3)-Tensor beschrieben werden. Die folgende Abbildung verdeutlicht die Richtung der Vektoren.

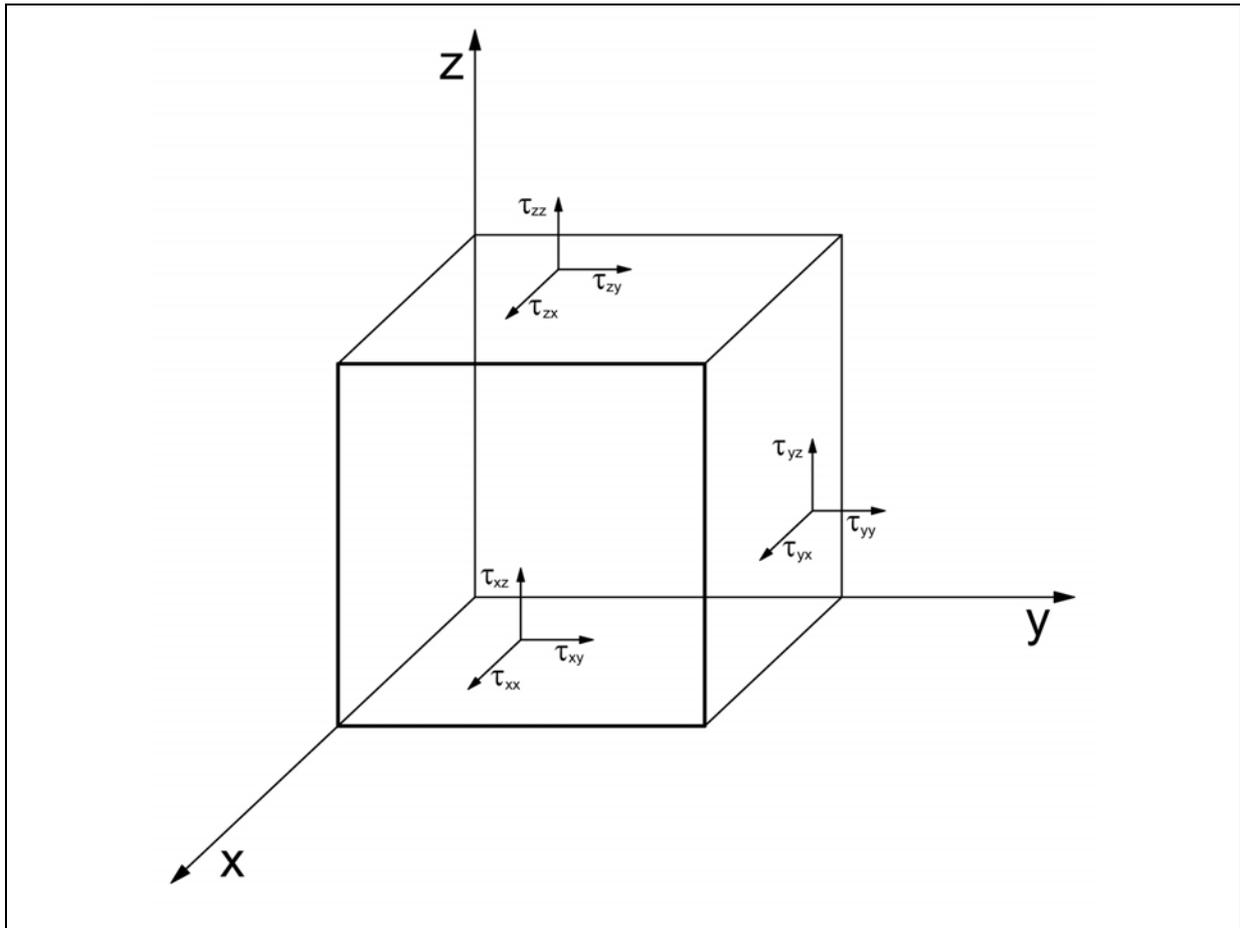


Abbildung 2-1: Spannungsvektoren

Der erste Index gibt jeweils die Fläche an, auf welche die Spannung wirkt, während der zweite Index die Richtung, in die die Spannung wirkt, angibt.

In Richtung der Flächennormalen wirken die Normalspannungen $\tau_{ii} = \sigma_{ii}$, quer dazu die Schubspannungen τ_{ij} .

So lässt sich ein Spannungszustand ganz allgemein als Tensor darstellen.

$$\underline{\underline{\sigma}} = \begin{bmatrix} \sigma_{xx} & \tau_{xy} & \tau_{xz} \\ \tau_{yx} & \sigma_{yy} & \tau_{yz} \\ \tau_{zx} & \tau_{zy} & \sigma_{zz} \end{bmatrix} \quad \text{Gl. 2-4}$$

Die Tensorform ist zwar allgemein gültig, aber nur schwer zu handhaben. Häufig kann die Fragestellung vereinfacht als eindimensionales Problem behandelt werden. Das gilt auch für die hier untersuchten mechanischen Eigenschaften von Tabletten.

2.2.1 Elastizität (Hooke)

Für elastische Festkörper gilt im Scherversuch

$$G = \tau / \gamma \quad \text{Gl. 2-5.}$$

Dies bedeutet, dass im linear-elastischen Bereich, in dem reversible Deformationen stattfinden, das Verhältnis zwischen Schubspannung τ [Pa] und Deformation γ [%] eine Materialkonstante, genannt Schubmodul G , mit der Einheit Pascal ist.

Allgemein wird als Modul das Verhältnis zwischen einer Spannung und der resultierenden Verformung verstanden (Ferry, 1980).

Je größer der Schubmodul, desto größer ist die innere Festigkeit einer Probe.

Bei Zugversuchen lässt sich im linear-elastischen Bereich der Elastizitätsmodul E , ebenfalls mit der Einheit Pascal, ermitteln, wobei σ die Zugspannung [Pa] und ε die Dehnung [%] sind.

$$E = \sigma / \varepsilon \quad \text{Gl. 2-6}$$

Die Längendehnung geht bei einem Zugversuch mit einer Querkontraktion einher. Die Querkontraktionszahl μ ist das Verhältnis der Querdehnung zur Längsdehnung. Es besteht der Zusammenhang

$$\varepsilon_{yy} = \varepsilon_{zz} = -\mu \cdot \varepsilon_{xx} \quad \text{Gl. 2-7.}$$

Bei nichtporösen Körpern mit konstantem Volumen lässt sich der Elastizitätsmodul E mit Hilfe der Querkontraktionszahl μ aus dem Schubmodul G berechnen.

$$E = 2 \cdot G(1 + \mu) \quad \text{Gl. 2-8}$$

Dies gilt für die untersuchten Tabletten nur mit Einschränkungen, da sich der Tablettendurchmesser unter Belastung vermutlich weniger stark verändert als der Formel nach zu erwarten wäre.

Eine Feder gilt als Modell für elastisches Verformungsverhalten.

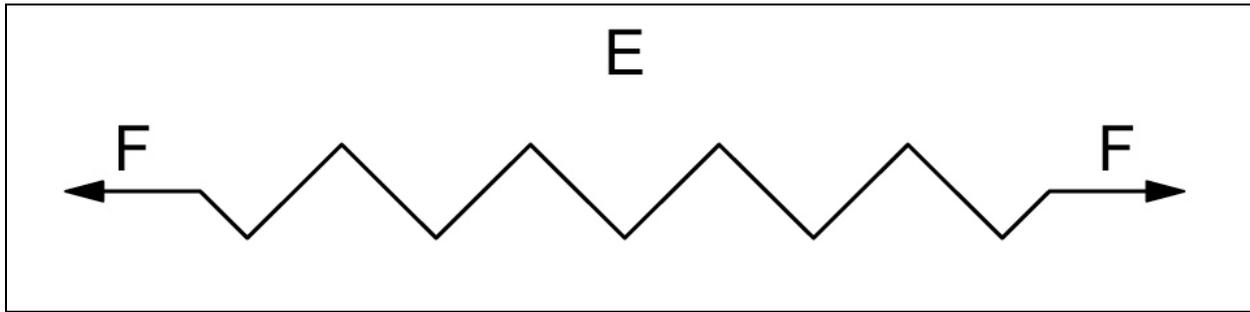


Abbildung 2-2: Feder-Modell nach Hooke für idealelastisches Deformationsverhalten

Wird eine Feder durch Druck oder Zug belastet, verformt sie sich ohne zeitliche Verzögerung und geht nach Entlastung sofort wieder in ihren Ausgangszustand zurück. Die auf die Feder wirkende Kraft τ und die daraus resultierende Verformung γ sind dabei proportional zueinander, wie in dem Gesetz von Hooke deutlich wird.

$$\tau = G \cdot \gamma \quad \text{Gl. 2-9}$$

Bei Zugversuchen gilt entsprechend

$$\sigma = E' \cdot \varepsilon \quad \text{Gl. 2-10}$$

Die der Probe zugeführte Energie wird komplett in der Probe gespeichert und führt bei der Entlastung zu einer vollständigen Rückdeformation des Körpers.

2.2.2 Viskosität (Newton)

Für idealviskose Flüssigkeiten gilt das Newtonsche Gesetz.

$$\tau = \eta \cdot \dot{\gamma} \quad \text{Gl. 2-11}$$

Es besagt, dass die auf die Flüssigkeit wirkende Scherkraft τ und die resultierende Fließgeschwindigkeit $\dot{\gamma}$ proportional sind. Die Viskosität η [Pa·s] ist eine Materialkonstante und unabhängig von der Scherbelastung.

Das Newtonsche idealviskose Fließverhalten kann durch das Modell eines Stossdämpfers veranschaulicht werden.

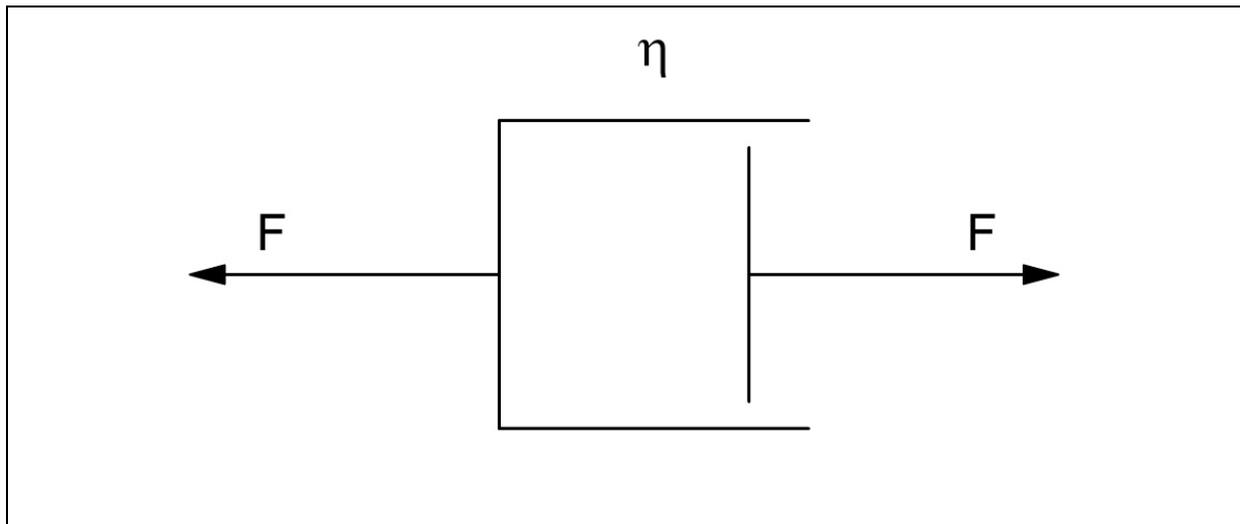


Abbildung 2-3: Stossdämpfer-Modell nach Newton für idealviskoses Fließverhalten

Unter Belastung ändert sich die Länge des Dämpfers mit einer Geschwindigkeit, die der aufbrachten Kraft proportional ist. Der Proportionalitätsfaktor entspricht dem Fließwiderstand des Dämpferfluids.

Die zugeführte Energie wird für die Deformation verwendet und /oder als Wärme an die Umgebung abgegeben. Sie ist nach der Belastung nicht mehr verfügbar. Die Verformung ist also irreversibel und bleibt nach Entlastung des Systems vollständig bestehen.

2.2.3 Plastizität (St. Venant)

Als plastisch werden deformierbare Stoffe bezeichnet, wenn sie sich im unteren Schubspannungsbereich wie elastische oder viskoelastische Festkörper, im oberen Schubspannungsbereich wie eine Flüssigkeit verhalten. Der Übergang vom elastischen Bereich in den Bereich plastischen Fließens bezeichnet man als Fließgrenze.

Betrachtet man das Stoffverhalten sowohl unterhalb wie oberhalb der Fließgrenze, so verhält sich keine Variable, weder der Elastizitätsmodul noch die Viskosität über den ganzen Bereich proportional.

Idealplastisches Verhalten wird durch das St. Venant-Modell eines Reibkörpers verdeutlicht. Es tritt jedoch real nicht auf, da es, wie oben erwähnt, immer mit elastischem Stoffverhalten gekoppelt ist (Pahl, 1983).

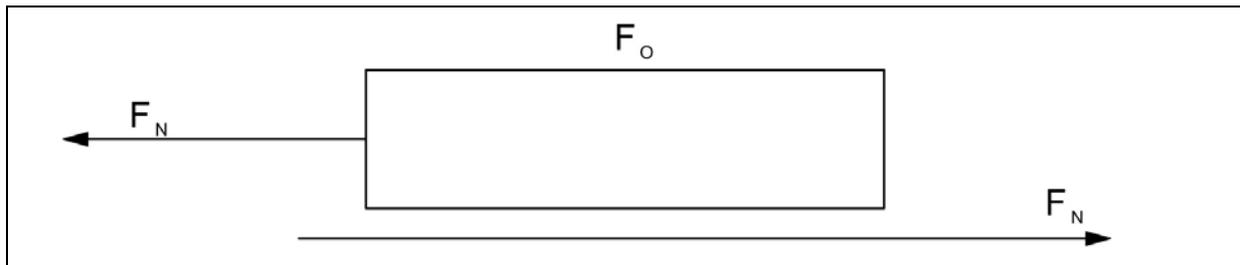


Abbildung 2-4: Reibkörper-Modell nach St. Venant für plastisches Fließen

Das Reibelement beginnt erst dann sich zu bewegen (zu fließen), wenn die Zugkraft F_N an dem Körper größer ist als der Reibungswiderstand F_0 . Vorher treten keine oder nur elastische Verformungen auf.

2.2.4 Viskoelastisches Fließverhalten (Maxwell)

Nach Maxwell gilt als Modell für eine viskoelastische Flüssigkeit eine Feder und ein Stossdämpfer, die in Reihe geschaltet sind.

Viskoelastische Modelle mit einem freien Stossdämpfer werden als Fluide bezeichnet, andernfalls handelt es sich um Festkörper (Müller, 1996).

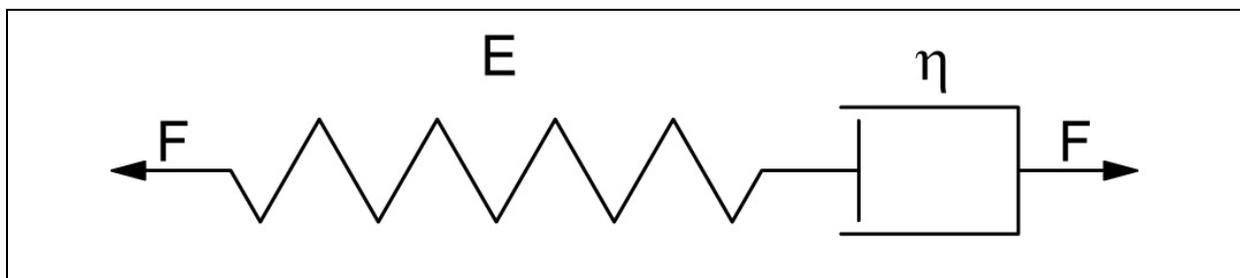


Abbildung 2-5: Modell nach Maxwell für eine viskoelastische Flüssigkeit

Wird dieses Modell mit Kraft belastet zeigt zunächst nur die Feder eine Verformung, die proportional zur aufgebrauchten Kraft ist. Erst danach verformt sich der Stossdämpfer kontinuierlich, solange die Kraftereinwirkung anhält. Wird das Modell entlastet, geht die Feder in ihren Ausgangszustand zurück, während der Stossdämpfer in dem verformten Zustand bleibt.

Eine viskoelastische Flüssigkeit bleibt also nach einem Belastungs-Entlastungs-Zyklus teilweise verformt. Die Rückdehnung entspricht dem elastischen Anteil der Probe, die bleibende Verformung entspricht dem viskosen Anteil.

Aufgrund der Reihenschaltung addieren sich die Deformationen von Feder F und Dämpfer D zur Gesamtdeformation.

$$\gamma = \gamma_D + \gamma_F \quad \text{Gl. 2-12}$$

Dies gilt ebenso für die Scherraten.

$$\dot{\gamma} = \dot{\gamma}_D + \dot{\gamma}_F \quad \text{Gl. 2-13}$$

Auf Feder und Dämpfer wirken die gleichen Schubspannungen, also

$$\tau = \tau_D = \tau_F. \quad \text{Gl. 2-14}$$

Für den Dämpfer gilt das Gesetz von Newton.

$$\dot{\gamma}_D = \tau_D / \eta \quad \text{Gl. 2-15}$$

Für die Feder gilt das Gesetz von Hooke.

$$\gamma_F = \tau_F / G \quad \text{bzw.} \quad \dot{\gamma}_F = \dot{\tau}_F / G \quad \text{Gl. 2-16}$$

Die Summe der Scherraten ergibt die Differentialgleichung nach Maxwell.

$$\dot{\gamma} = \dot{\gamma}_D + \dot{\gamma}_F = \tau_D / \eta + \dot{\tau}_F / G = \tau / \eta + \dot{\tau} / G \quad \text{Gl. 2-17}$$

(Gleißle et al., 1990)

Einige pharmazeutische Zubereitungen wie z. B. Gele, die hier jedoch nicht weiter untersucht wurden, zeigen ein Fließverhalten nach Maxwell.

2.2.5 Viskoelastisches Deformationsverhalten (Kelvin-Voigt)

Das Verhalten eines viskoelastischen Feststoffes wird durch das Kelvin/Voigt-Modell dargestellt, bei dem eine Feder und ein Stossdämpfer parallel geschaltet sind.

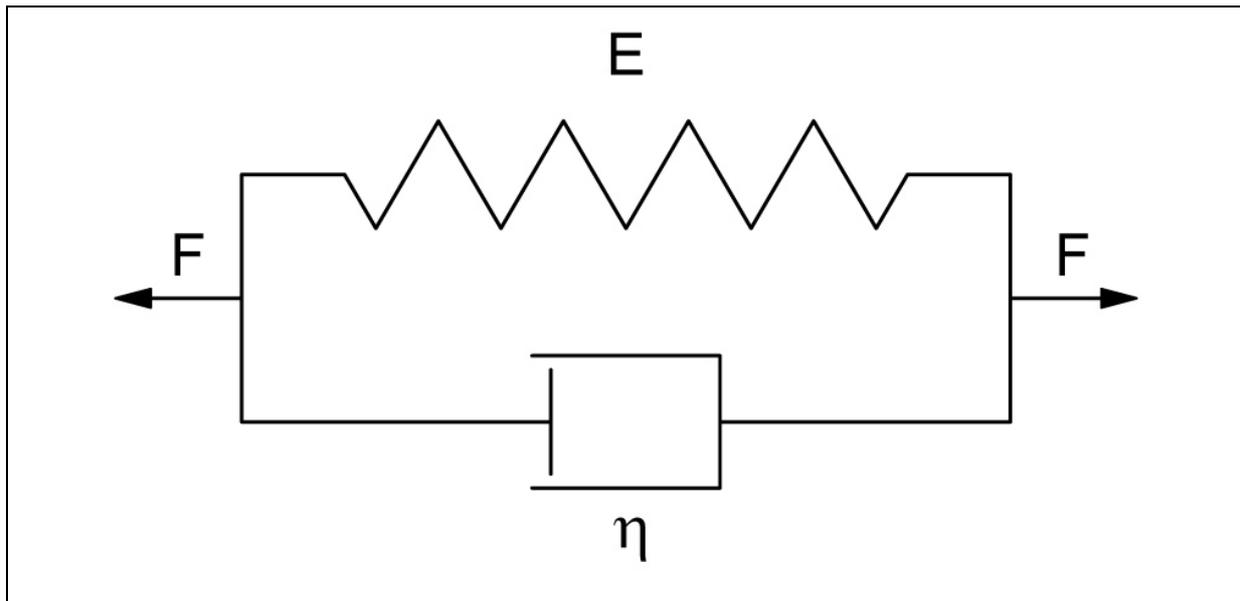


Abbildung 2-6: Modell nach Kelvin und Voigt für einen viskoelastischen Feststoff

Während der Belastung können sich Feder und Stossdämpfer nur gemeinsam bewegen. Die Verformung findet statt, solange die Belastung andauert. Wird das System entlastet, ist die Feder bestrebt, sofort in den Ausgangszustand zurückzugehen. Durch den Dämpfer gelingt dies jedoch nur mit zeitlicher Verzögerung. Jedoch weist das Modell am Ende des Belastungs-Entlastungsvorganges keine Deformation auf.

Die Schubspannungen von Feder und Dämpfer addieren sich zur Gesamtschubspannung.

$$\tau = \tau_D + \tau_F \quad \text{Gl. 2-18}$$

Die Deformationen sowie Scherraten der beiden Modellkomponenten sind gleich groß.

$$\gamma = \gamma_D = \gamma_F \quad \text{und} \quad \dot{\gamma} = \dot{\gamma}_D = \dot{\gamma}_F \quad \text{Gl. 2-19}$$

Für den Dämpfer gilt das Gesetz von Newton.

$$\tau_D = \eta \cdot \dot{\gamma}_D \quad \text{Gl. 2-20}$$

Für die Feder gilt das Gesetz von Hooke.

$$\tau_F = G \cdot \gamma_F \quad \text{Gl. 2-21}$$

Die Summe der Schubspannungen ergibt die Differentialgleichung nach Kelvin/Voigt.

$$\tau = \tau_D + \tau_F = \eta \cdot \dot{\gamma}_D + G \cdot \gamma_F = \eta \cdot \dot{\gamma} + G \cdot \gamma \quad \text{Gl. 2-22}$$

(Gleißle et al., 1990)

Die in dieser Arbeit untersuchten Tabletten zeigen annähernd ein viskoelastisches Deformationsverhalten nach Kelvin/Voigt, sofern nicht kompliziertere, höher zusammengesetzte Modelle das Fließverhalten genauer beschreiben.

2.2.6 Zusammengesetztes Deformationsverhalten von Feststoffen

Die meisten Feststoffe zeigen ein zusammengesetztes viskoelastisches Verhalten entsprechend der folgenden Abbildung.

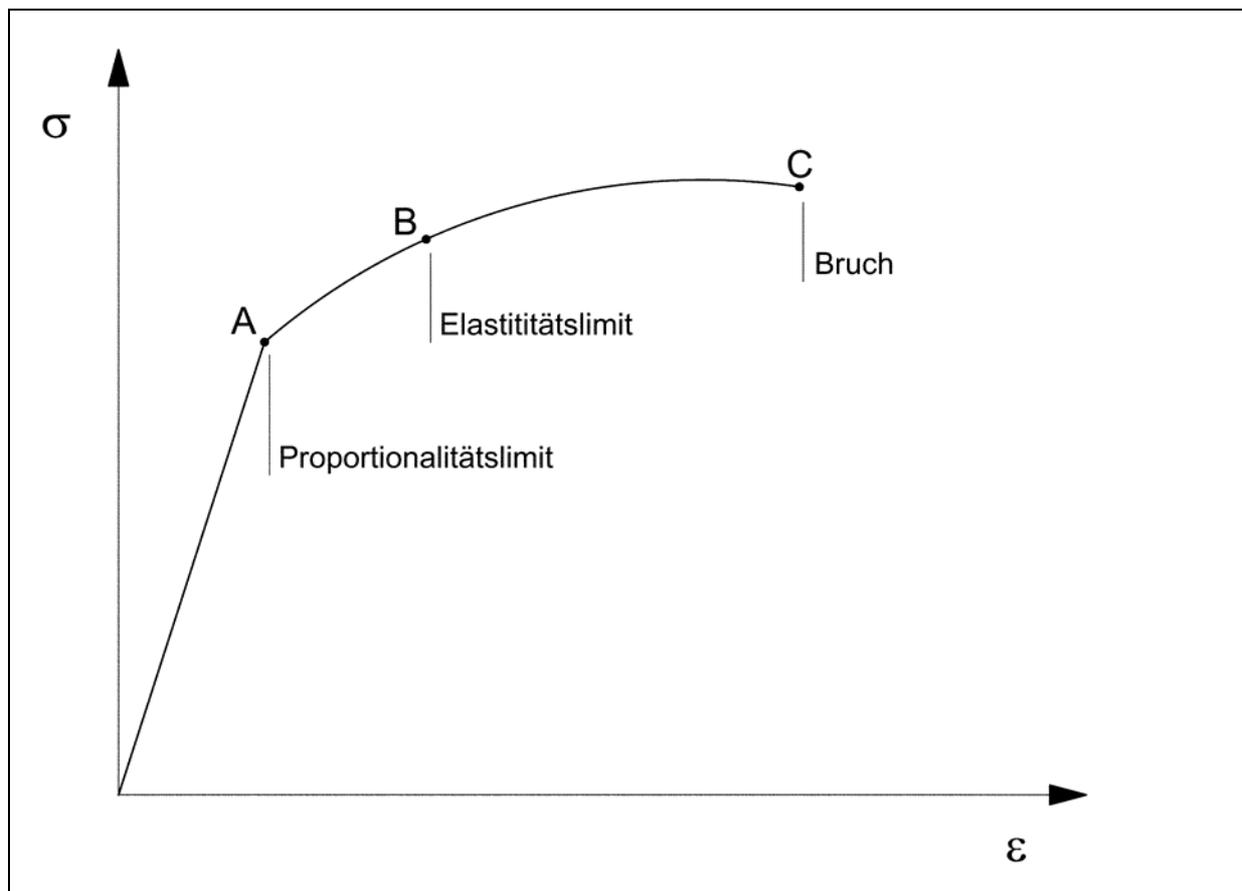


Abbildung 2-7: Spannungs-Dehnungs-Diagramm für einen typischen Feststoff

Bei geringen aufgebrachtten Spannungen σ verformt sich der Festkörper elastisch gemäß dem Hookeschen Gesetz. Ab einer bestimmten Verformung ist der Proportionalitätsbereich überschritten. Das heißt, dass zwar immer noch eine

elastische Verformung auftritt, die Dehnung ε aber nicht mehr proportional zu der aufgetragenen Spannung ist. Erhöht man die Dehnung weiter über das Elastizitätslimit, treten plastische Verformungen auf. Bei sehr großen Kräften kann es zum Bruch des Materials kommen, wie hier durch Punkt C gekennzeichnet (Tipler, 1991).

Diese Prozesse laufen auch während des Tablettiervorganges nacheinander ab. Zunächst können die Feststoffpartikel noch ihre Plätze verändern und sich umorientieren. Unter weiterer Belastung kommt es zur elastischen Verformung der Teilchen. Wird die Substanz weiter verdichtet, treten plastische Verformungen und / oder Bruch der Feststoffteilchen auf, abhängig von den Materialeigenschaften der Ausgangssubstanz (Ritschel, Bauer-Brandl, 2002).

So verbleiben elastische Materialien auch bei höheren Beanspruchungen im Bereich unterhalb des Elastizitätslimits, während dieses bei plastischen und sprödebrüchigen Materialien überschritten wird.

2.3 Dynamische Messung viskoelastischer Eigenschaften

Bei Oszillationsversuchen wird die Probe periodisch be- und entlastet. Die Kraft und damit die Schubspannung σ wird sinusförmig in Abhängigkeit von der Zeit auf die Probe übertragen, in unserem Fall vom Unterstempel des dynamisch-mechanischen Analysators (Kapitel 3.11). Die von der Probe übertragene Kraft und die Dehnung der Probe ε werden erfasst.

Abbildung 2-8 zeigt die auf die Probe aufgetragene Spannung σ und die daraus resultierende Dehnung ε der Probe, beschrieben durch die folgenden Gleichungen.

$$\sigma(t) = \sigma_A \cdot \sin \omega \cdot t \quad \text{Gl. 2-23}$$

$$\varepsilon(t) = \varepsilon_A \cdot \sin(\omega \cdot t + \delta) \quad \text{Gl. 2-24}$$

Hier ist σ_A die Schubspannungsamplitude, ε_A die Dehnungsamplitude und ω bezeichnet die Kreisfrequenz.

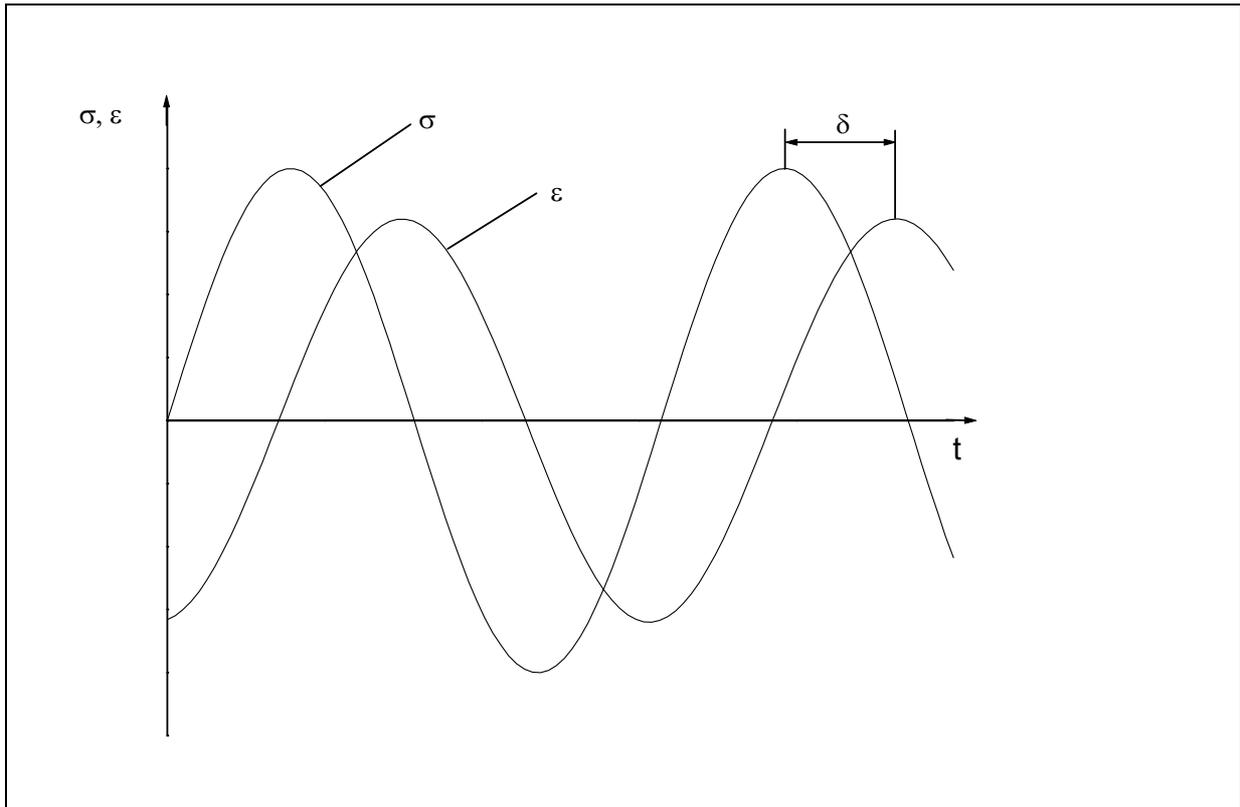


Abbildung 2-8: Phasenverschiebung zwischen Spannung und Dehnung bei einer viskoelastischen Substanz

Bei einer idealelastischen Probe erfolgt die Dehnung der Probe dem Feder-Modell entsprechend zeitgleich mit der Belastung. Die beiden Kurven verlaufen also phasengleich. Der Phasenverschiebungswinkel δ zwischen den Kurven beträgt 0° .

Eine idealviskose Substanz reagiert auf eine Belastung mit zeitlicher Verzögerung, weshalb die Dehnungskurve zur Spannungskurve um einen Phasenverschiebungswinkel δ von genau 90° verschoben ist.

Bei einer viskoelastischen Substanz nimmt der Phasenverschiebungswinkel δ Werte zwischen 0° und 90° an.

Mit diesen Daten lassen sich weitere viskoelastische Parameter bestimmen. Deren Ermittlung ist in der EN ISO 6721-1 auch für technische Zwecke erläutert.

So ist das Verhältnis der maximalen Amplitude der Schubspannung σ_A zur maximalen Amplitude der Dehnung ε_A der komplexe Schubmodul E^* .

$$E^* = \sigma_A / \varepsilon_A = \frac{F / A}{l / l_0} \text{ [Pa]}$$

Gl. 2-25

2 Theoretischer Teil

Der Speichermodul E' lässt sich aus dem komplexen Modul E^* und dem Phasenverschiebungswinkel δ wie folgt bestimmen.

$$E' = E^* \cdot \cos \delta \quad [\text{Pa}] \quad \text{Gl. 2-26}$$

Der Speichermodul ist ein Maß für die während der Verformung in der Probe gespeicherte Energie, die nach der Entlastung vollständig für die Rückdehnung der Probe zur Verfügung steht. Er kennzeichnet das elastische Verhalten der Probe. Entsprechend wird der Verlustmodul E'' berechnet.

$$E'' = E^* \cdot \sin \delta \quad [\text{Pa}] \quad \text{Gl. 2-27}$$

Der Verlustmodul repräsentiert das viskose Verhalten der Probe. Er ist ein Maß für die bei der irreversiblen Deformation verlorene Energie.

Der Verlustfaktor $\tan \delta$ ist der Tangens des Phasenverschiebungswinkels. Er ist der Quotient aus Verlustmodul und Speichermodul, gibt also das Verhältnis von verlorener und gespeicherter Deformationsenergie an.

$$\tan \delta = E'' / E' \quad \text{Gl. 2-28}$$

Der Verlustfaktor macht eine Aussage über das Verhältnis des viskosen und des elastischen Anteils an der Verformung.

Ein Vektordiagramm, Abbildung 2-9, kann die Zusammenhänge zwischen den viskoelastischen Parametern verdeutlichen.

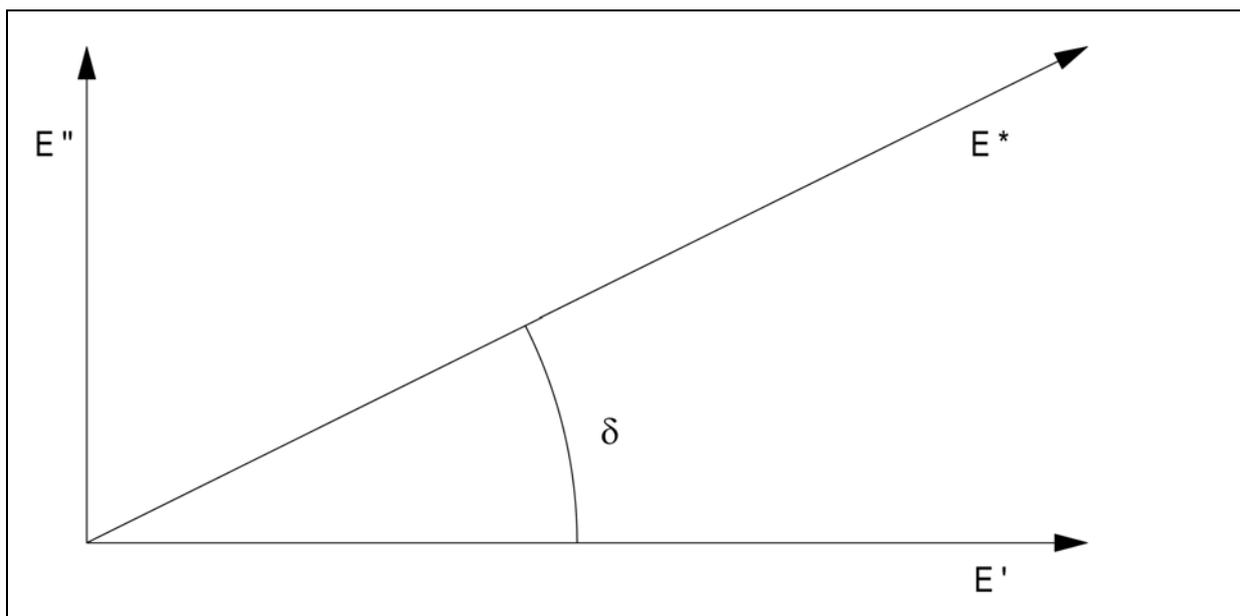


Abbildung 2-9: Vektordiagramm mit Speichermodul E' , Verlustmodul E'' , komplexem Modul E^* und Phasenverschiebungswinkel δ

Der Speichermodul wird auf der x-Achse und der Verlustmodul auf der y-Achse aufgetragen, wobei die Länge des Vektors jeweils dem Betrag des entsprechenden Parameters entspricht. Der komplexe Modul ist die vektorielle Summe der beiden Komponenten und beinhaltet das gesamte viskoelastische Verhalten, zusammengesetzt aus dem elastischen und dem viskosen Anteil. Für die Länge des Vektors gilt:

$$|E^*| = \sqrt{(E')^2 + (E'')^2} \quad \text{Gl. 2-29}$$

Das folgende Diagramm zeigt den Zusammenhang zwischen der auf die Probe aufgebrauchten Spannung und der resultierenden Dehnung.

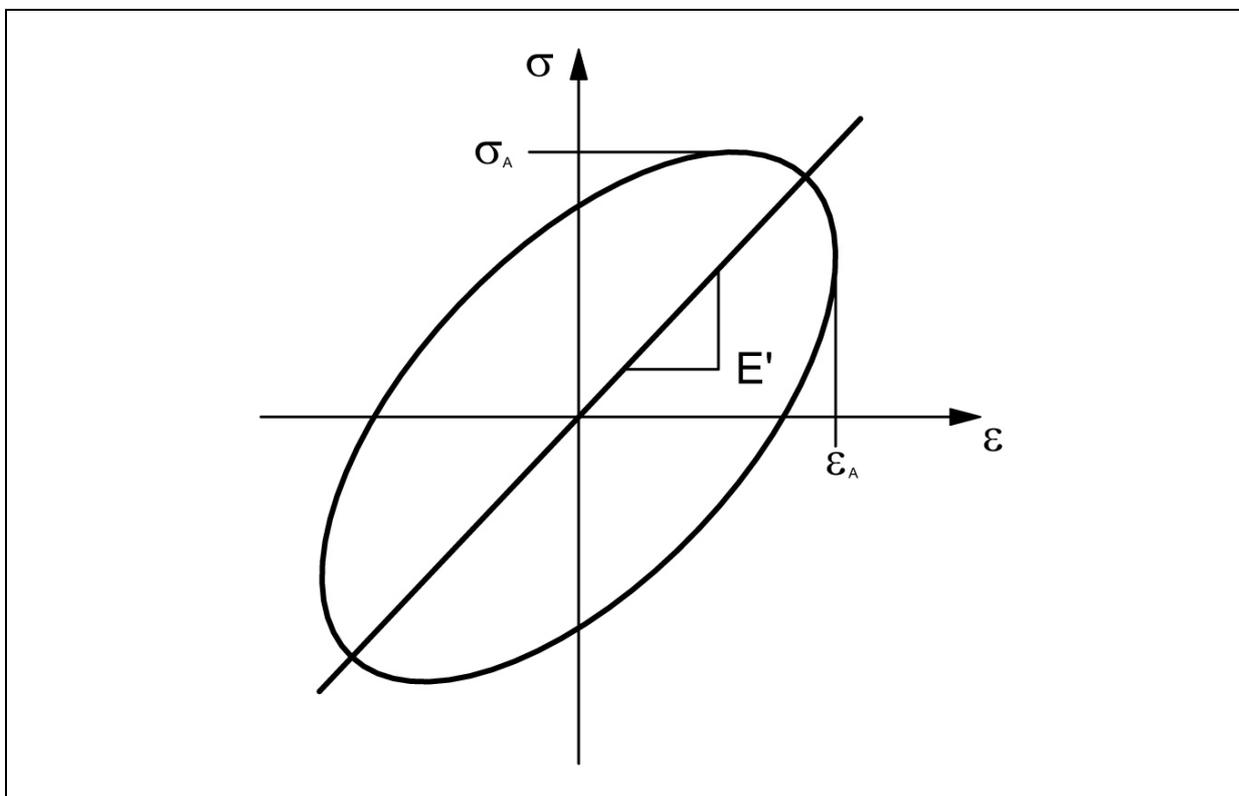


Abbildung 2-10: Spannungs-Dehnungs-Diagramm

Bei linear-viskoelastischem Verhalten ergibt sich im Spannungs-Dehnungs-Diagramm eine Ellipse. Lediglich bei Phasenwinkeln δ von 0° und 180° erhält man eine Gerade, bei einem Winkel von 90° einen Kreis.

Bei der dynamisch-mechanischen Analyse der Tabletten wurde darauf geachtet, dass relativ geringe Kräfte verwendet wurden, so dass ein linearer Zusammenhang

zwischen Spannung und Dehnung besteht, obwohl die Probe sich bei höheren Kräften plastisch verformen würde.

2.4 Viskoelastische Modelle der Kompaktierung

In früheren Arbeiten wurde zunächst meist das viskoelastische Verhalten von pharmazeutischen Hilfsstoffen während der Tablettierung betrachtet. Dieses zu kennen ist wichtig, weil davon bei gegebenem Druck die Festigkeit der Tabletten abhängt (Hiestand, 1997a, b).

Die Anwendung rheologischer Modelle auf Tabletten ist generell problematisch, da Viskositätsmodelle von Proben mit konstantem Volumen ausgehen, Tabletten aber ein makroskopisch variables Volumen aufweisen.

Emschermann beschrieb in seiner Dissertation 1978, dass die Fläche unter der Presskraft-Zeit-Kurve bei der Exzentertablettenpresse Aussagen über das Verformungsverhalten der verpressten Substanz geben kann. Dazu verglich er die Flächenanteile vom Beginn der Verdichtung bis zum Erreichen des Druckmaximums mit denen vom Druckmaximum bis zum Abheben des Oberstempels vom Pulverbett. Die letztgenannte Fläche ist umso größer, je stärker die elastische Verformung der Substanz ist.

Dietrich und Mielck untersuchten 1985 die Verdichtung bei der Tablettierung plastischer und elastische Substanzen und beschrieben den zeitlichen Verlauf der Presskraft mit einer am Mittelwert der Zeitachse gespiegelten Weibull-Dichte-Funktion. Zur Charakterisierung der Elastizität bzw. Plastizität der untersuchten Substanz wurden neben der von Emschermann verwendeten Methode zwei weitere Parameter herangezogen. Zum einen wurde die Zeit gemessen bis am Unterstempel die Kraft auf Null absinkt, nachdem am Oberstempel keine Kraft mehr zu messen war. Auch diese zeitliche Differenz ist ein Maß für die Verformung. Die Autoren untersuchten auch die Rückdehnung der Tabletten nach der Pressung und fanden, dass sie umso stärker ist, je elastischer die Verformung ist.

Eilbracht betrachtete in ihrer Dissertation 2001 das Verformungsverhalten verschiedener Füllstoffe während der Tablettierung an der Rundläuferpresse. Zur Unterscheidung von plastischem und elastischem Verhalten teilte sie das Presskraft-Zeit-Diagramm in vier Flächen A1 bis A4, wobei die Flächen A2 und A3 die Druckhaltezeit darstellen, geteilt zu dem Zeitpunkt, wo sich der Mittelpunkt des Stempelkopfes genau unter dem tiefsten Punkt der oberen Druckrolle befindet. Je geringer der Quotient der Flächen A3 zu A2 ist, desto plastischer verformt sich die Substanz. So konnte für verschiedene Stoffe gezeigt werden, dass mit abnehmendem A3/A2-Quotienten die Bruchfestigkeit zunimmt. Es lässt sich jedoch nicht substanzübergreifend aus dem A3/A2-Quotient ein Rückschluss auf die Bruchfestigkeit ziehen. Dies ist verständlich, da die Bruchfestigkeit neben der Presskraft natürlich auch von den Materialeigenschaften (Kompaktionsverhalten) eines Stoffes abhängt, während die Presskraft-Zeit-Kurve das Kompressionsverhalten, also das Verformungsverhalten unter Druck, beschreibt.

Alle diese Methoden beschreiben jedoch nur das viskoelastische Verformungsverhalten von Pulvern im Moment der Tablettierung. Sie machen keine Aussagen über die viskoelastischen Eigenschaften der fertigen Tabletten und deren Veränderungen während der Lagerung. Dies wird in den nachfolgend aufgeführten Arbeiten untersucht.

Um die Zeitabhängigkeit des viskoelastischen Verhaltens von verschiedenen direkttablettierbaren Substanzen zu charakterisieren, führten Rees und Rue bereits 1978 Versuche an Tabletten durch, bei denen sie Tabletten mehrmals mit einer Kraft von 75 % der Bruchkraft über mehrere Sekunden mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten belasteten und die reversible sowie die Gesamt-Deformation der Tablette beobachteten. Die Substanzen Elcema G 250 und Sta-Rx 1500 werden hier als plastisch beschrieben, zeigen in der vorliegenden Arbeit aber eher elastisches Verhalten. Sie weisen eine größere reversible Verformung bei höheren Geschwindigkeiten der Beanspruchung auf während die sprödebrüchigen Substanzen wasserfreie Lactose und Emcompress relativ unabhängig von der Geschwindigkeit sind.

Auch Tsardaka und Rees (1989) untersuchten Tabletten aus Avicel PH 102, Starch 1500, wasserfreier Lactose und Emcompress hinsichtlich ihrer viskoelastischen Eigenschaften. Dabei verwendeten sie jedoch kein dynamisches Verfahren, wie es in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde, sondern belasteten die Proben mit einer konstanten Kraft über 60 Sekunden und maßen die resultierende Höhenänderung in Abhängigkeit von der Zeit. Sie charakterisierten die Stoffe durch ihre Festigkeit, das plastische Fließverhalten und die verzögerte elastische Deformation. Damit konnten sie die Füllstoffe hinsichtlich ihres Verformungsverhaltens in elastische und sprödebrüchige Materialien einteilen.

Die gleichen Autoren (1994) untersuchten, wiederum im Kriechexperiment, den Einfluss von Feuchtigkeit auf die viskoelastischen Eigenschaften von Starch 1500. Tabletten, die aufgrund hoher Presskräfte geringe Porositäten aufweisen, haben einen größeren Widerstand gegenüber plastischem Fließen. Höhere Dichten gehen mit einem höheren Speichermodul einher. Mit zunehmendem Feuchtigkeitsgehalt sinkt der Speichermodul.

Van der Voort Maarschalk et al. (1996) untersuchten die Abhängigkeit viskoelastischer Eigenschaften von Komprimaten aus vorverkleisterter Stärke (Paselli WA4) von unterschiedlichen Pressgeschwindigkeiten mit dynamisch-mechanischer Analyse. Es wurde festgestellt, dass höhere Geschwindigkeiten bei der Pressung zu höheren Porositäten führen, die Tablettenstruktur sich also in der kürzeren Zeit nicht so vollständig ausbilden kann. Bei geringerer Tablettiergeschwindigkeit ist der Anteil viskoser Verformung größer, während bei hohen Tablettiergeschwindigkeiten die elastische Verformung überwiegt. Zur Bestimmung der viskoelastischen Parameter wurde ein dynamisch-mechanischer Analysator mit einer Biegevorrichtung eingesetzt, mit dem zuvor mit einer Handpresse gefertigte Komprimata untersucht wurden. Die Tablettiergeschwindigkeit wurde durch Veränderungen der Frequenz bei der dynamischen Messung simuliert, indem die Stempelbewegung während des Pressvorganges in eine Frequenz umgerechnet wurde. Eine niedrige Frequenz, entsprechend einer geringen Tablettiergeschwindigkeit, resultierte in einem höheren Verlustfaktor, was bedeutet, dass die Probe sich eher viskos und weniger starr verhält. Höhere Frequenzen

fürten zu einer Erniedrigung des Verlustfaktors. Dies bedeutet ein elastisches, eher starres Verhalten der Probe.

Moe und Rippie (1997) untersuchten Tabletten aus verschiedenen Wirk- und Hilfsstoffen mittels dynamisch-mechanischer Analyse. Die Tabletten wurden axial und radial in das Gerät eingespannt, wobei Unterschiede aufgrund der Anisotropie der Stoffe festgestellt wurden. Alle Tabletten verhielten sich wie ein viskoelastischer Drei-Parameter-Feststoff (Parallelschaltung von Feder und Stossdämpfer + freie Feder).

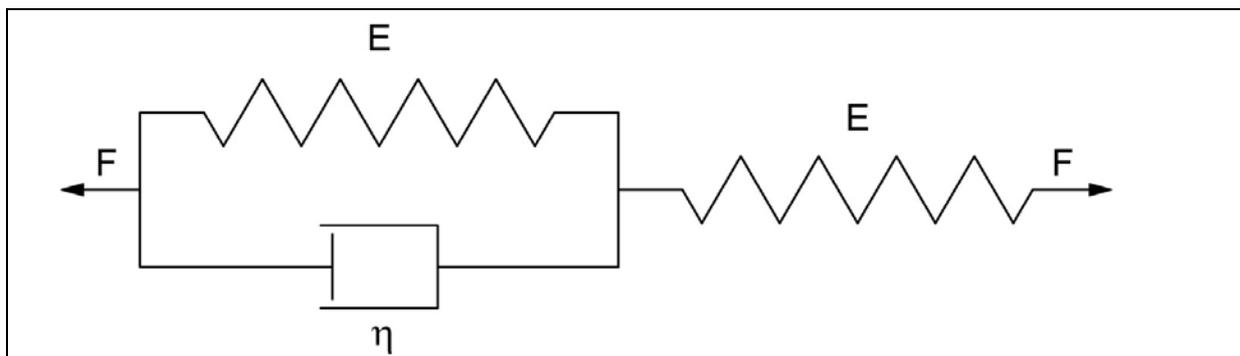


Abbildung 2-11: Modell eines Drei-Parameter-Feststoffes

Auch Müller (1994) verwendete die dynamisch-mechanische Analyse zur Untersuchung von Tabletten. Sie stellte ebenfalls fest, dass sich Tabletten entsprechend einem Modell mit einer freien Feder verhalten, da bei zunehmender Frequenz der Verlustfaktor abnimmt und sich die Tablette somit elastischer verhält. Bei den hier untersuchten Tabletten waren komplizierte, höher zusammengesetzte Modelle dem Drei-Parameter-Modell nicht überlegen.

Radebaugh et. al. (1989) untersuchten rechteckig geformte Komprimata aus mikrokristalliner Cellulose im Torsionsversuch. Sie stellten fest, dass bei kleinen Frequenzen der Speichermodul gering ist, weil die Moleküle ausreichend Zeit haben sich umzulagern. Mit zunehmenden Frequenzen steigt der Speichermodul und nähert sich einem Maximum. Ab dieser Frequenz können die Moleküle der schnellen Wechselbelastung nicht mehr folgen. Zudem wurden die Messungen bei verschiedenen Feuchtigkeitsgehalten der Lactose durchgeführt. Es zeigt sich, dass mit zunehmendem Wassergehalt der Speichermodul sank.

Bassam et al. (1990) untersuchten ebenfalls rechteckige Kompakte aus verschiedenen Hilfsstoffen mittels einer Vier-Punkt-Biegetechnik. Dabei wurde festgestellt, dass bei geringerer Porosität der Speichermodul höherer Werte annimmt. Auch hier zeigt sich am Beispiel der mikrokristallinen Cellulose, dass mit zunehmendem Feuchtigkeitsgehalt der Speichermodul sinkt.

Die verwendeten Materialien konnten anhand des Speichermoduls geordnet werden. Dazu wurde der Speichermodul bei verschiedenen Porositäten gemessen und auf die Porosität Null extrapoliert, um diese Werte zu vergleichen. Die Methode ergab folgende Reihenfolge der Substanzen nach ihrer Steifigkeit: Stärke ($E_0=3,71$ GPa, $n=1$) – mikrokristalline Cellulose ($E_0=7,13-9,43$ GPa, $n=7$) – Zucker (Mannitol u. Lactose $E_0=11,36-17,91$ GPa, $n=4$, Ausnahme: α -Lactosemonohydrat $E_0=3,21$ GPa, $n=1$) – anorganische Füllstoffe (Calciumcarbonat $E_0=88,28$ GPa, $n=1$, Calciumphosphat $E_0=47,79$ GPa, $n=1$).

Um kleinere Muster untersuchen zu können, verglichen Roberts et al. (1989) eine Drei-Punkt-Biege-Technik mit der bis dahin üblichen Vier-Punkt-Biege-Technik und kamen zu vergleichbaren Ergebnissen bezüglich des Elastizitätsmoduls.

Hancock et al. (2000 und 2001) untersuchten sehr kleine Kompakte aus etwa 20 mg mikrokristalliner Cellulose mittels dynamisch-mechanischer Analyse, wobei sowohl Zugversuche als auch Drei-Punkt-Biegungs-Versuche durchgeführt wurden. Auch hier wurde festgestellt, dass mit zunehmender Porosität der Speichermodul, aber auch der Verlustmodul sinkt. Dabei lagen die Werte für den Speichermodul etwa um den Faktor 10 höher, als die des Verlustmoduls, was auf sehr elastische Eigenschaften der Probe hinweist. Durch eine Erhöhung der Feuchte der Proben verhielten diese sich weniger elastisch, was verstärkt bei relativen Feuchten von über 3 % auftrat.

Roberts und Rowe (1999) suchten einen Zusammenhang zwischen dem durch verschiedene Methoden (Drei- und Vier-Punkt-Biegung) bestimmten Elastizitätsmodul und der Zugfestigkeit S_t^1 (Tensile Strength) von Kompakten aus

$$^1 S_t = \frac{2 \cdot F_B}{\pi \cdot h \cdot d} \text{ [Pa]} \quad F_B = \text{Bruchkraft, } h = \text{Tablettenhöhe, } d = \text{Tablettendurchmesser}$$

unterschiedlichen Wirk- und Hilfsstoffen. Es ließ sich ein linearer Zusammenhang feststellen, in den sich jedoch Cellulose-Proben weniger gut einfügten.

Podczeck und Almeida (2002) untersuchten auf verschiedenen Wegen hergestellte Pellets auf der Basis von Paracetamol und mikrokristalliner Cellulose mit dynamisch-mechanischer Analyse. Dabei konnte lediglich ein Zusammenhang zwischen der Porosität der Pellets und dem Speichermodul festgestellt werden. Wie in den bereits zuvor erwähnten Publikationen nahm der Speichermodul höhere Werte an, wenn die Porosität der Pellets geringer war. Zwischen weiteren untersuchten Parametern wie Zugfestigkeit und Phasenverschiebungswinkel konnten keine Zusammenhänge gefunden werden. Ein Überziehen der Pellets mit Ethylcellulose führte zu einer Verringerung der Unterschiede. Dies lässt vermuten, dass hierbei eher der Filmüberzug, denn die Struktur der Pellets vermessen wurde. Das könnte an den sehr geringen verwendeten Kräften von statisch 2000 mN und dynamisch 0-600 mN liegen. Das in dieser Arbeit verwendete Gerät lässt eine Gesamtbelastung von 100 N zu, tatsächlich verwendet wurden statisch 24-50 N und dynamisch 20 N.

Eine weitere Anwendung der dynamisch-mechanischen Analyse in der Pharmazie ist z. B. die Charakterisierung von Filmen (Fetscher et al., 1999). Hier ist häufig die Glasübergangstemperatur, die sich in einem Maximum des Verlustfaktors zeigt, von Bedeutung. Dabei wird vor allem die Temperaturabhängigkeit der viskoelastischen Eigenschaften untersucht, die für die hier untersuchte Fragestellung ohne Bedeutung ist.

3 Materialien und Methoden

3.1 Versuchsplanung

Die vorliegende Arbeit besteht aus zwei Teilen.

Im ersten Teil wurden selbst hergestellte Tabletten untersucht. Die Untersuchungen wurden prospektiv in Form von Faktorenversuchsplänen geplant. So wurden die vier Füllstoffe Starch 1500, Vivacel 102, Tablettose 80 und Emcompress als Niveaus einer qualitativen Variablen eingesetzt. Der quantitative Faktor war die Presskraft bei der Tablettenherstellung, die auf die Niveaus 3, 6, 9, 12 und 15 kN eingestellt wurde. Die Zielgröße bei diesen Versuchen waren die Bruchfestigkeit der Tabletten sowie die viskoelastischen Parameter Verlustfaktor und Speicher- und Verlustmodul (Kapitel 4.1).

Die gleichen Tabletten wurden hinsichtlich Veränderungen während ihrer Lagerung untersucht. Nach festgeschriebenen Zeiträumen (1, 7, 28 und 84 Tage) wurden die Bruchfestigkeit und die viskoelastischen Parameter der Tabletten bestimmt (Kapitel 4.2).

Zum anderen wurde im ersten Teil dieser Arbeit der Zusammenhang zwischen der Kristallinität eines Hilfsstoffes und den viskoelastischen Eigenschaften von Tabletten am Beispiel von Cellulose betrachtet. Dazu wurden Tabletten aus unterschiedlichen Mischungen von mikrokristalliner Cellulose und Pulvercellulose hergestellt und die Kristallinität der Mischungen mittels Röntgendiffraktometrie bestimmt. Zudem wurden die Tabletten dynamisch-mechanisch untersucht (Kapitel 4.3).

Im zweiten Teil der Arbeit (Kapitel 4.4) wurden gelagerte Fertigarzneimittel unterschiedlichen Alters aus den Beständen der Bundeswehr hinsichtlich ihres Freisetzungsverhaltens und ihrer viskoelastischen Parameter untersucht. Sofern ausreichend Prüfmuster vorhanden waren, wurde auch hier die Bruchfestigkeit bestimmt. Eine Versuchsplanung war hier nur schwer möglich, da die Untersuchungen von den zur Verfügung stehenden Mustern abhingen.

3.2 Verwendete Substanzen für selbsthergestellte Tabletten

Für die Herstellung der Tabletten wurden gängige Tablettenfüllstoffe ausgewählt, die sich direkt tablettieren lassen. Wie bereits im vorangegangenen Kapitel erwähnt weisen sie unterschiedliche Verformungsverhalten auf. So verformt sich Stärke weitgehend elastisch, mikrokristalline Cellulose zeigt plastische Verformung und Lactose und Calciumhydrogenphosphat zeigen bei der Tablettierung Spröbruch. Alle Substanzen entsprechen den Monographien des Europäischen Arzneibuches.

3.2.1 Vorverkleisterte Stärke

Starch 1500 (Charge: 8120052, Colorcon GmbH, Idstein) ist eine teilweise vorverkleisterte Maisstärke. Sie wird aus nativer Maisstärke unter dem Einfluss hoher Temperaturen in Gegenwart von Wasser gewonnen. Dadurch kommt es zu einer teilweisen Verkleisterung der Stärkekörner. Das Produkt enthält neben 80 % unveränderten Stärkekörnern freie Amylose (5 %) und Amylopektin (15 %) (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994). Amylopektin verbessert die Bindungseigenschaften und Amylose die Zerfallseigenschaften von Starch 1500 im Vergleich zur nativen Stärke.

Aufgrund des höheren plastischen Anteils gegenüber Maisstärke ist eine Direkttablettierung mit Starch 1500 möglich (Colorcon, 1999). Der elastische Anteil von Starch 1500 durch die ursprünglichen Stärkekörner führt zu einer relativ geringen Bruchfestigkeit der Tabletten (Bolhuis und Chowhan, 1996).

Die Partikelgrößenverteilung liegt bei 30 bis 150 µm mit einem mittleren Durchmesser von 52 µm. Der Wassergehalt der vorverkleisterten Stärke darf entsprechend der Ph. Eur. bei max. 14 % liegen. Fiedler (1996) beschreibt vorverkleisterte Stärke als freifließend.

3.2.2 Cellulosepulver

Für die Untersuchungen der viskoelastischen Eigenschaften in Abhängigkeit von der Kristallinität der Tabletten wurde Elcema G 250 (Charge: 8345, Degussa, Frankfurt) verwendet.

Cellulosepulver wird aus α -Cellulose, die aus einem Pflanzenfaserbrei gewonnen wird, durch Reinigung und mechanische Zerkleinerung hergestellt (Ph. Eur. 4, 2002). Pulvercellulose hat eher schlechte Fließeigenschaften, aber die Kompressibilität ist akzeptabel (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994). Zur besseren Verpressbarkeit ist die hier verwendete Cellulose bereits vorgranuliert. Die Partikelgröße liegt bei 90 - 250 μm . Der Trocknungsverlust von Cellulosepulver darf maximal 6,5 % betragen.

3.2.3 Mikrokristalline Cellulose

Mikrokristalline Cellulose wird ebenfalls aus α -Cellulose durch Hydrolyse mit verdünnten Mineralsäuren, Filtration und Sprühtrocknung gewonnen. Die Cellulose ist so teilweise depolymerisiert. Mikrokristalline Cellulose hat einen höheren kristallinen Anteil als Pulvercellulose, weil bevorzugt der amorphe Anteil hydrolysiert wird.

Mikrokristalline Cellulose weist ein plastisches Verformungsverhalten auf und wird deshalb oft als Trockenbindemittel eingesetzt. Es eignet sich demnach gut zur Direktverpressung (Hüttenrauch, 1976).

Der Trocknungsverlust der mikrokristallinen Cellulose beträgt maximal 6 %.

Für die Untersuchungen bezüglich der Bruchfestigkeit und Lagerung wurde Vivacel 102 (Charge: 2010240811, J. Rettenmaier & Söhne GmbH & Co, Rosenberg) verwendet. Die Zahl 102 bedeutet, dass die mittlere Korngröße des Produktes circa 90 μm beträgt (J. Rettenmaier & Söhne, Produktinformation).

Für die Kristallinitätsuntersuchungen wurde Avicel PH 101 (Charge: 6038 C, FMC International, Cork, Irland) mit einer mittleren Partikelgröße von etwa 50 μm verwendet.

3.2.4 Lactose

Die hier verwendete Tablettose 80 (Charge: L003 A4003 D 103 S0137, Meggle GmbH, Wasserburg) ist gemahlenes α -Lactosemonohydrat, das mittels Dampf zu Agglomeraten granuliert wird. Sie wird aus Molke gewonnen, indem Lactose aus einer gesättigten Lösung unterhalb 93,5 °C kristallisiert (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994). Die Zahl 80 bedeutet einen d_{50} -Wert (Siebdurchgang 50 %) von

80 mesh, entsprechend 180 µm. Tablettose 80 ist zur Direkttablettierung geeignet, da es aufgrund der Agglomeration gut fließt wie eine grobkörnige Lactose, jedoch die Kompressibilität einer feingemahlten Lactose besitzt (Meggle, 2003). Der Wassergehalt liegt entsprechend dem Europäischen Arzneibuch bei 4,5 – 5,5 %.

Bei der Tablettenherstellung brechen die Agglomerate schon bei niedrigen Pressdrücken. Lactose ist in der pharmazeutischen Literatur (Tsadarka et al., 1994) als sprödebrüchig angesehen.

3.2.5 Calciumhydrogenphosphatdihydrat

Verwendet wurde Emcompress (Charge: W27B, Mendell GmbH, Bodenheim), ein Calciumhydrogenphosphatdihydrat. Es wird aus Phosphorsäure durch Zusatz von Calciumhydroxid gefällt. Calciumphosphat ist aufgrund seines relativ geringen Preises und seiner guten Fließ- und Kompressionseigenschaften das in den USA am weitesten verbreitete Füllmittel für die Tablettenherstellung. Die Partikelgröße liegt zwischen 0,1 und 0,2 mm und der Wassergehalt beträgt 2,7 %, wobei es unhygroskopisch ist (Fiedler, 1989).

Emcompress verformt sich sprödebrüchig. Die elastische Rückdehnung nach der Entlastung ist gering (Ritschel, Bauer-Brandl, 2002).

Es eignet sich gut für die Direkttablettierung (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994).

3.2.6 Magnesiumstearat

Der Zusatz von Magnesiumstearat Bärlocher (Charge: 40066, Bärlocher, München) zu dem zu tablettierenden Gut dient der Schmierung. Dadurch wird die Reibung zwischen dem Gut und den Stempelwerkzeugen sowie der Matrize herabgesetzt. Die Lebensdauer des Werkzeuges wird dadurch erhöht. Zudem wird die Reibung zwischen den Partikeln verringert. Da Magnesiumstearat zu den am häufigsten verwendeten Schmiermitteln zählt, wurde es in dieser Arbeit verwendet.

3.2.7 Hochdisperses Siliciumdioxid

Der Einsatz von hochdisperssem Siliciumdioxid bei einer Tablettenrezeptur dient der Fließverbesserung. Hier wurde Aerosil 200 (Charge: 4000 2553/3, Degussa, Frankfurt) verwendet. Die Zahl 200 bedeutet, dass das Pulver eine Oberfläche von 200 m²/g hat. Die Aerosilpartikel sind also sehr klein und lagern sich zwischen den übrigen Pulverpartikeln an. Dadurch wird der Abstand zwischen diesen Pulverpartikeln vergrößert und die van-der-Waals-Kräfte zwischen den Partikeln werden verringert, so dass das Pulver besser fließt.

3.3 Tablettierung

Alle Füllstoffe wurden mit 0,5 % Magnesiumstearat und 0,5 % Aerosil zwei Minuten in einem 1l-Kunststoffgefäß, das jeweils etwa zur Hälfte gefüllt war, mit einem Turbulamischer (Typ 12C, Fa. Bachofen, Basel, CH) gemischt.

Die Tabletten wurden an einer Fette E 1 Exzenterpresse (Fa. Fette, Hamburg) hergestellt. Die Tablettenpresse war mit einem Dehnungsmessstreifen HB 1-XY11-3/350 (Hottinger Baldwin Messtechnik GmbH, Darmstadt) ausgestattet. Es wurde das Brückenverstärker-System 2310 (Vishay Micro-Measurements Messtechnik GmbH, Lochham / München) und ein Oszilloskop HM 205 (Hameg Instruments, Frankfurt a.M.) verwendet. Tablettiert wurde mit biplanen, nicht-facettierten Stempeln mit einem Durchmesser von 11 mm.

Tabletten wurden mit den Presskräften 3, 6, 9, 12 und 15 kN hergestellt, dabei wurde die Fülltiefe nicht verändert, so dass die Tabletten eines Füllstoffes die gleichen Massen aufwiesen.

3.4 Tabletten aus Lagerbeständen

Um Veränderungen an Tabletten, die mit veränderten viskoelastischen Eigenschaften und veränderten Freisetzungseigenschaften einhergehen und die während der Lagerung auftreten, untersuchen zu können, wurden Tabletten aus Bundeswehrbeständen verwendet. Diese haben den Vorteil, dass verschiedene Chargen zu erhalten waren und sie relativ alt sind und so im Handel nicht mehr zu

erhalten waren. Aufgrund des hohen Alters der Tabletten wurde ein stark verändertes Freisetzungverhalten erwartet, was jedoch nicht in allen Fällen zutraf.

3.4.1 *Gelonida*

Die hier untersuchten Gelonida-Tabletten der Firma Gödecke AG, Berlin, wurden zwischen 1977 und 1982 hergestellt. Es handelt sich um ein Analgetikum, das pro Tablette als Wirkstoffe 250 mg Acetylsalicylsäure, 250 mg Phenacetin und 9,58 mg Codeinphosphat enthält. Als Hilfsstoffe sind Weizenstärke, Talkum und Gelatine enthalten.

Die Tabletten sind biplan, facettiert und tragen auf beiden Seiten die Prägung „GELONIDA A“. Der Durchmesser der Tabletten beträgt 13,12 mm. Die Tabletten sind leicht bräunlich verfärbt und zeigen klare, glänzende Kristallablagerungen auf der Oberfläche sowie Kristallrückstände im Blister. Beim Öffnen des Blisters ist ein Geruch von Essigsäure wahrnehmbar. Die Kristalle wurden mittels HPLC als Salicylsäure, ein Zersetzungsprodukt von Acetylsalicylsäure, identifiziert.

Die Tabletten der Charge 0665042, die jüngste der untersuchten Chargen, sind in einem anderen Blister verpackt als die übrigen Chargen. Während die älteren Tabletten in Kunststoffblister, die innen mit Aluminium beschichtet sind, versiegelt sind, wurden für die Charge 0665042 tiefgezogene Kunststoffblister verwendet, wobei lediglich die Deckfolie mit Aluminium beschichtet ist. In der Datenbank AMIS - Öffentlicher Teil konnten keine Zulassungsänderungen bezüglich der Hilfsstoffe für diesen Zeitraum festgestellt werden.

Tabletten der folgenden Chargen und den entsprechenden Herstellungsdaten wurden untersucht.

Chargen-Bezeichnung	Herstellungsdatum	Alter zum Zeitpunkt der Messungen [Monate]
0910057	06/77	294
0869108	10/78	279
0105019	01/79	276
0106019	01/79	276
0301010	01/80	264
0576111	12/81	240
0577111	12/81	240
0665042	04/82	237

Tabelle 3-1: Verwendete Gelonida-Chargen

Es wurden bewusst Tabletten mit schon abgelaufener Haltbarkeit untersucht, weil bei diesen Tabletten eine große Veränderung der Freisetzungsrates und der viskoelastischen Eigenschaften zu erwarten waren. Die Tabletten konnten nicht mit Tabletten aktueller Herstellungsdaten verglichen werden, da sich die Zusammensetzung in der Zwischenzeit verändert hat.

3.4.2 Erythrocin 500 Neo

Die Tabletten Erythrocin 500 Neo des Herstellers Abbott GmbH, Wiesbaden, enthalten pro Tablette 588 mg Erythromycinethylsuccinat, was 500 mg Erythromycin entspricht. Erythromycin ist ein Makrolid-Antibiotikum, das vor allem gegen grampositive Keime wirkt, und durch Hydrolyse aus dem Prodrug Erythromycinethylsuccinat entsteht (Martindale, 2002). Das Ethylsuccinat wird bei oralen Arzneimitteln gegenüber der Base bevorzugt, da es besser resorbierbar und etwas weniger säurelabil ist (Kommentar DAB 1996). Die Filmtabletten enthalten als weitere Inhaltsstoffe Calciumhydrogenphosphat, Polyvinylpyrrolidon, Magnesiumstearat, Macrogole, Sorbinsäure und die Farbstoffe E 171 (Titandioxid) und E 104 (Chinolingelb).

Die Tabletten sind gelb. Die Form ist oblong und gewölbt. Auf einer Seite haben sie das Logo der Firma eingeprägt.

Erythrocin 500 Neo-Tabletten der folgenden Chargen und entsprechenden Haltbarkeits- und Herstellungsdaten wurden untersucht.

Chargen-Bezeichnung	Herstellungsdatum	Haltbarkeitsdatum	Alter zum Zeitpunkt der Messungen [Monate]
69297VA	09/92*	06/95	113
76176VA	04/93	12/95	106
27085VA	03/97	03/00	59
35460VA	11/97	11/00	51

Tabelle 3-2: Verwendete Erythrocin 500 Neo-Chargen, *= entschlüsselt nach den „Haltbarkeits- und Herstellungsdaten deutscher Arzneimittel“ von 2002

Gerhartz (1997) untersuchte in seiner Dissertation Erythrocin 500-Tabletten mit Erythromycinstearat als Wirkstoff. Er stellte nach einer Lagerung der Tabletten bei 40 °C und 20 % rel. Luftfeuchtigkeit einen deutlichen Rückgang der Freisetzung auf 13 % der deklarierten Dosis fest. Die hier verwendeten Erythrocin 500 Neo-Tabletten zeigen eine andere Wirk- und Hilfsstoffzusammensetzung; die Ergebnisse sind deshalb nicht mit den Untersuchungen von Gerhartz vergleichbar.

3.4.3 Ambacamp 800

Die hier untersuchten Tabletten Ambacamp 800, Upjohn GmbH, Heppenheim, enthalten neben 800 mg des Wirkstoffes Bacampicillinhydrochlorid Cellulose, Lactose, Hydroxypropylmethylcellulose, Magnesiumstearat, Paraffin, Polyethylenglykol und Titandioxid. Bacampicillin ist der Ethoxycarbonyloxyethylester des Ampicillins und zerfällt unter der Einwirkung von Esterasen im Körper komplett in Ampicillin, ein Breitspektrumantibiotikum. Bacampicillin wird aufgrund der besseren Resorption nach oraler Applikation eingesetzt (Kommentar Ph. Eur. NT 1999).

Die Tabletten sind weiß, oblong und gewölbt. Sie tragen Prägungen sowohl auf der Oberseite (Bruchkerbe, Prägung 401 auf jeder Hälfte) wie auch auf der Unterseite (UPJOHN). Die ältesten Tabletten, Charge 81L05/GM810, hergestellt 1981, sind gelb verfärbt und riechen süßlich.

Die folgende Tabelle zeigt die verwendeten Chargen und die entsprechenden Herstellungsdaten sowie das Alter der Tabletten zum Zeitpunkt der Untersuchungen.

Chargen-Bezeichnung	Herstellungsdatum	Alter zum Zeitpunkt der Messungen [Monate]
81L05/GM810	1981	252
88J01/0K385	1988	168
91K14/2L391	1991	132

Tabelle 3-3: Verwendete Ambacamp 800-Chargen

3.5 Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse

Bei allen selbst hergestellten Tabletten wurde die Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse nach dem EuAB durchgeführt. Dafür wurden von jeder Charge zwanzig Tabletten gewogen (Waage Typ 1872, Fa. Sartorius GmbH, Göttingen) und deren Durchschnittsmasse berechnet. Es dürfen maximal zwei Massen um mehr als einen vorgegebenen Prozentsatz abweichen, jedoch keine Masse um mehr als das doppelte diesen Wertes. Der Tabellenwert beträgt für Tabletten mit einem Gewicht über 250 mg 5 %.

Alle verwendeten Tablettenchargen entsprechen der Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse.

3.6 Bruchfestigkeitsuntersuchungen

Die Bruchfestigkeit wurde bei allen selbst hergestellten Tabletten und bei den Gelonida-Tabletten bestimmt. Bei den Erythrocin 500 Neo- sowie den

Ambacamp 800-Tabletten war keine ausreichende Anzahl an Prüfmustern vorhanden, um ergänzend zu den Freisetzungsuntersuchungen die Bruchfestigkeit zu bestimmen.

Die Messungen wurden nach Ph. Eur. mit einem Schleuniger Bruchfestigkeitstester E2/205 (Dr. K. Schleuniger & Co., Zürich, CH) durchgeführt. Dabei bewegen sich zwei einander gegenüberstehende Backen aufeinander zu. Die Tablette befindet sich zwischen diesen Backen. Es wird die Kraft in Newton gemessen, die notwendig ist um die Tablette durch den Druck der Backen zu zerbrechen.

Sofern nichts anderes angegeben ist, wurden zehn Tabletten vermessen.

3.7 Messung der Tablettenhöhe

Die Tablettenhöhe wurde mit dem dynamisch-mechanischen Analysator (Kapitel 3.11) gemessen. Dabei wurden die Tabletten zwischen den Stempeln des Gerätes eingespannt und mit 10 N Kraft belastet. Die Tablettenhöhe wurde durch den im Gerät befindlichen Wegaufnehmer gemessen.

3.8 Bestimmung der Porosität

Die Porosität ε wurde entsprechend der folgenden Formel berechnet.

$$\varepsilon = 100 \cdot (1 - D / \rho) [\%] \qquad \text{Gl. 3-1}$$

Hier ist D die scheinbare Dichte, die aus der Masse, der Höhe und dem Durchmesser der Tabletten berechnet wurde. Die wahre Dichte ρ des Pulvers wurde mit einem Heliumpyknometer (Ultrapycnometer 1000, Fa. Quantachrome GmbH, Odelzhausen) bestimmt.

3.9 Röntgendiffraktometrie

Die röntgendiffraktometrischen Messungen wurden mit einem Goniometer PW 1830/40 (Fa. Philips, Kassel) an den Pulvermischungen aus Cellulosepulver und mikrokristalliner Cellulose durchgeführt.

Der Messung liegt zugrunde, dass monochromatische Röntgenstrahlen beim Auftreffen auf Kristalle reflektieren und Interferenzen auftreten. Deren Winkel hängt vom Kristallgitteraufbau der untersuchten Substanz ab.

Die Bragg'sche Reflexionsgleichung beschreibt diesen Zusammenhang.

$$n\lambda = 2d \sin \theta \quad \text{Gl. 3-2}$$

Hierin ist λ die Wellenlänge des monochromatischen Röntgenstrahls und n ist die Beugungsordnung. Der Netzebenenabstand zweier benachbarter Gitterebenen ist als d definiert und θ ist der Beugungswinkel des Röntgenstrahls.

In einem Röntgendiffraktogramm wird der doppelte Beugungswinkel θ gegen die Intensität der Strahlung aufgetragen. Spitze, hohe Peaks zeigen kristalline, breite Peaks amorphe Anteile auf.

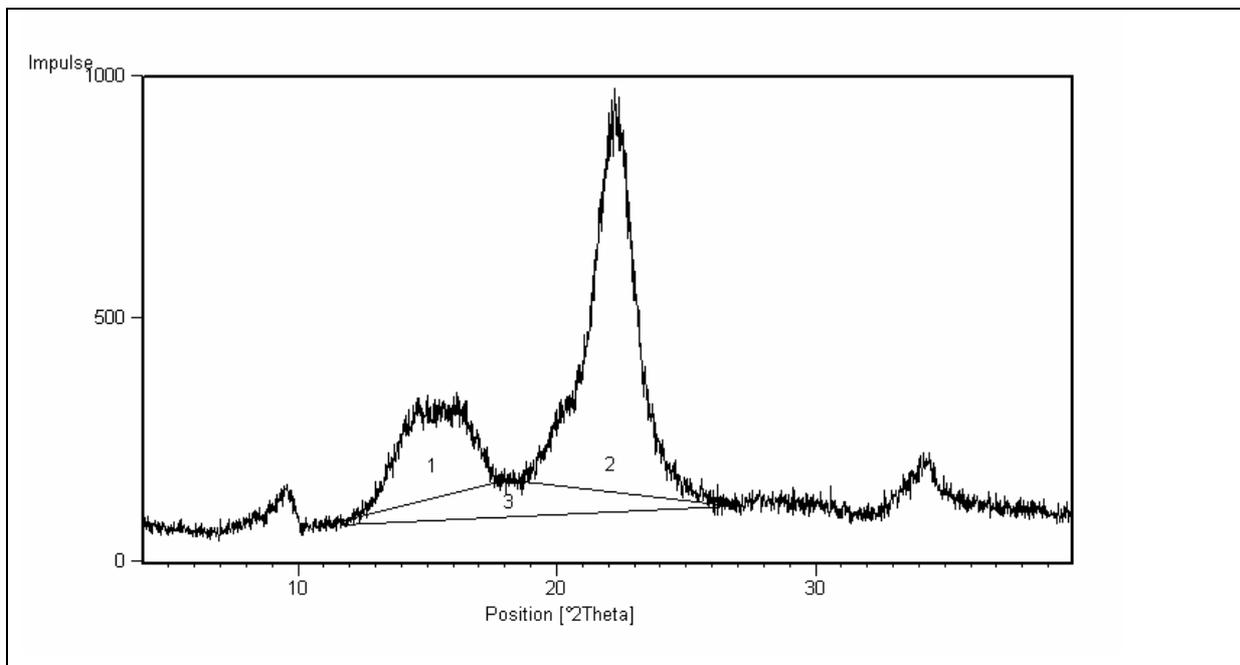


Abbildung 3-1: Röntgendiffraktogramm von mikrokristalliner Cellulose

Zur Berechnung des kristallinen Anteils der Probe, des Kristallinitäts-Indexes KI, werden die Flächen unter der Kurve entsprechend Abbildung 3-1 ermittelt und die Flächen der Kristallpeaks (1+2) durch die Gesamtpeakfläche (1+2+3) geteilt (Rowe et al., 1994, Klein, 1998). Die Peaks bei $9^\circ 2\theta$ und $34^\circ 2\theta$ stammen vom Aluminium des Probenhalters.

3.10 Freisetzungsuntersuchungen

Alle Freisetzungen erfolgten in einer Sechsfach-Blattrührer-Apparatur SR2 Dissolution Test Station (Modell-Nr. 64-700-093) der Firma Hanson Research (Chatsworth, CA, USA) mit automatischer Probenziehung durch SIP Control (Modell-Nr. 89-100-004), ebenfalls von Hanson Research. Die Rührergeschwindigkeit betrug 50 Umdrehungen pro Minute, bei den Ambacamp 800-Tabletten gemäß USP 26 75 Umdrehungen pro Minute. Dabei wurden die 900 ml des Freisetzungsmediums auf 37 °C temperiert (Validata, Modell-Nr. 47-200-024, Hanson Research). Nach 1, 3, 5, 10, 15, 30 und 45 min wurde aus jedem der sechs Gefäße eine Probe gezogen, aus der der Gehalt des freigesetzten Wirkstoffes bestimmt wurde.

3.10.1 Gelonida

Die Freisetzung wurde in 0,01 N Salzsäure durchgeführt.

Die Analytik der Proben erfolgte durch HPLC (Pumpe Modell 2200, Bischoff, Probensammler Modell 830, Midas) mit einer RP-18-Säule (Lichrospher 100, 5 µm, 12,5 cm, Charge L611317, Merck KG, Darmstadt) mit 12,5 cm Länge. Als Fließmittel wurde eine Mischung aus 47 Teilen Methanol (Merck, Darmstadt) und 53 Teilen Phosphatpuffer (1 g Kaliumdihydrogenphosphat (Merck, Darmstadt), 5 ml Phosphorsäure (Riedl-de Haen, Seelze), Wasser ad 1000 ml) verwendet. Die Flussrate betrug 2 ml/min. Je zweimal 10 µl der Probe wurden eingespritzt. Die Dauer der Untersuchung betrug 8 min. Die Bestimmung der Substanzen erfolgte mit einem photometrischen Detektor (Shimadzu, SPD-6A) bei 230 nm. Die Auswertung der Chromatogramme wurde mit der Software Peak Simple durchgeführt.

Zur Kalibrierung wurden Lösungen bekannten Gehaltes von Acetylsalicylsäure (Charge: 9910B044, Synopharm GmbH, Barsbüttel, Konzentrationsbereich 5,79–30,04 mg/100,0 ml), Salicylsäure (Charge: 0106A083, Synopharm GmbH, Barsbüttel, Konzentrationsbereich 3,58–12,24 mg/100,0 ml), Phenacetin (Charge: 0106A040, Synopharm GmbH, Barsbüttel, Konzentrationsbereich 9,62–37,50 mg/100,0 ml) und Codeinphosphat (Charge und Hersteller unbekannt, Konzentrationsbereich 0,97–26,2 mg/100,0 ml) verwendet.

3.10.2 Erythrocin 500 Neo

Die Freisetzungsuntersuchungen erfolgten gemäß USP 2002 entsprechend der Monographie „Erythromycin Ethylsuccinate Tablets“ für die nichtkaubaren Tabletten.

Die Freisetzung wurde in 0,01 N Salzsäure durchgeführt.

Entsprechend der USP-Vorschrift wurden 2 ml der filtrierten Proben für 15 Minuten in ein Eisbad gegeben. Dann wurden 10 ml einer Farbstoff-Lösung, bestehend aus 325 ml Schwefelsäure 96% (Merck, Darmstadt), 173 ml Wasser, 2 ml Eisen-III-chlorid-Lösung (1 g Eisen-III-chlorid (Caesar & Lorenz, Hilden) in 40 g Wasser) und 1 g p-Dimethylaminobenzaldehyd (Sigma Chemical, St. Louis, MO, USA), die am Tag des Gebrauchs frisch hergestellt wurde, zugegeben. Die Mischung wurde geschüttelt und bei Raumtemperatur für genau 30 Minuten stengelassen. Dann wurde die Adsorption bei 480 nm mit einem Photometer (Lambda 12, Perkin Elmer GmbH, Überlingen, Software Vers. 1.31 und UV Win Lab Vers. 2.80.03) gemessen.

Es wurde eine Kalibrierung mit fünf Vergleichslösungen mit bekanntem Erythromycingehalt (Charge: 0103A022, Synopharm, Barsbüttel, Konzentrationsbereich 19,60–61,30 mg/100,0 ml) erstellt.

Aufgrund der genau einzuhaltenen Zeiten bei der Gehaltsbestimmung und der eventuell etwas schwankenden Raumtemperatur ist diese Art der Auswertung unter Umständen leicht fehlerbehaftet. Die sehr hohen Messwerte in Kapitel 4.4.2 lassen sich eventuell darauf zurückführen. Eine geeignetere Methode der Erythromycin-Gehaltsbestimmung stand nicht zur Verfügung.

3.10.3 Ambacamp 800

Die Freisetzung erfolgte nach der USP-Vorschrift für Bacampicillin-Tabletten. Das Freisetzungsmedium war Wasser.

Die Gehaltsbestimmung erfolgte ähnlich der Methode des Europäischen Arzneibuches mittels HPLC.

Es wurde eine RP-18-Säule (Nucleosil 100-5 C-18, Charge 31302011, CS Chromatographie Service) von 60 mm Länge und 4 mm Durchmesser verwendet. Als Fließmittel diente eine Mischung aus 70 Teilen eines Phosphatpuffers mit pH 6,8, versetzt mit 0,06 % Tetrahexylammoniumhydrogensulfat, und 30 Teilen Acetonitril (J.T. Baker, Deventer, NL). Die Flussrate betrug 1,5 ml pro Minute. Es wurden

jeweils 100 µl der Probe eingespritzt. Die Detektion erfolgte mit einem photometrischen Detektor (Shimadzu, SPD-6A) bei 220 nm. Eine Analyse dauerte 10 Minuten. Die Auswertung der Chromatogramme wurde mit der Software Peak Simple durchgeführt.

Zur Kalibrierung wurden jeweils frisch hergestellte Lösungen von Bacampicillin (Charge: No.2, Council of Europe, Strasbourg, F, Konzentrationsbereich 15,12–84,4 mg/100,0 ml) mit bekanntem Gehalt verwendet.

3.11 Dynamisch-mechanische Analyse

3.11.1 Eplexor 100 N

Für die dynamisch-mechanischen Messungen wurde ein Gerät vom Typ Eplexor 100 N der Firma Gabo Qualimeter, Ahlden, verwendet. Die Abbildung 3-2 zeigt den Aufbau des Gerätes (Gabo Qualimeter).

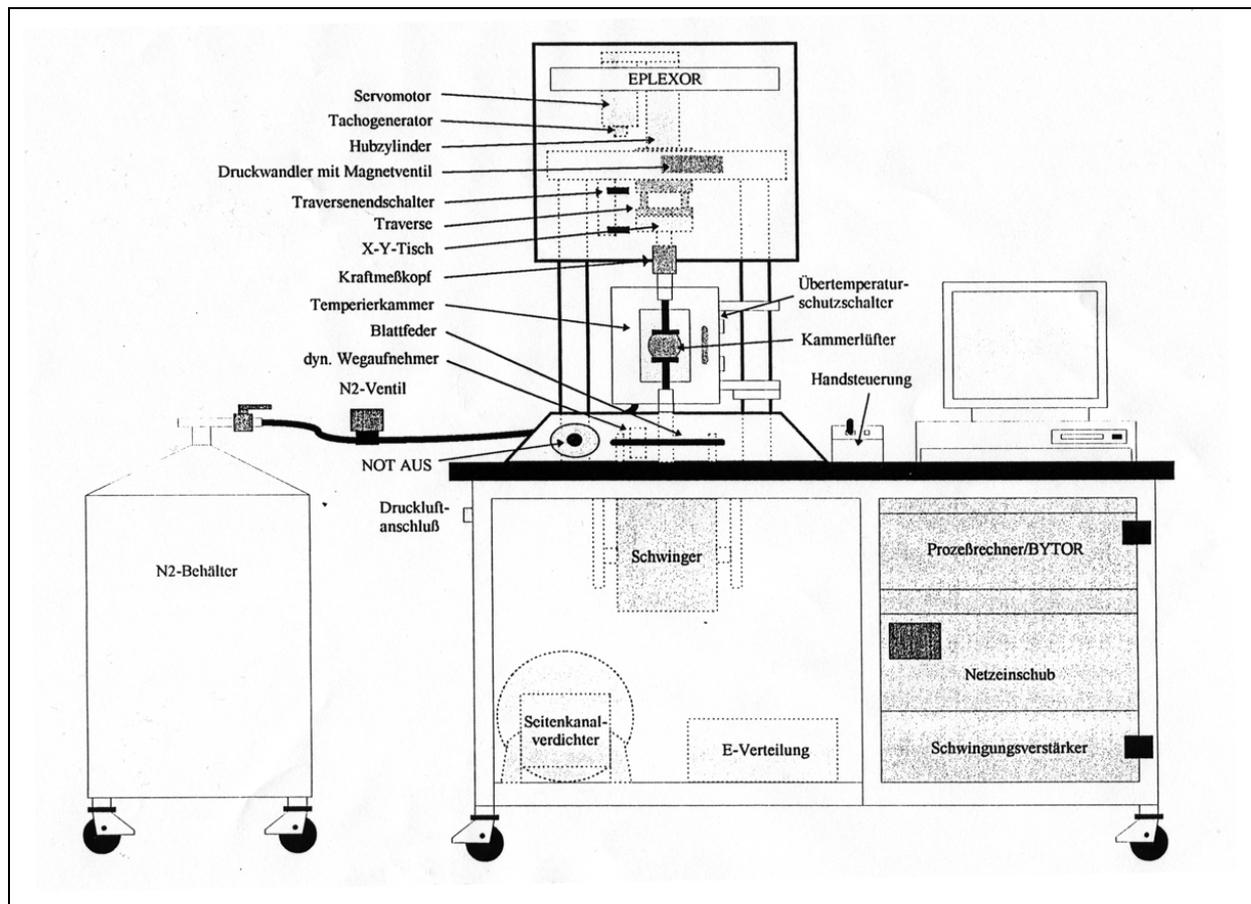


Abbildung 3-2: Schematische Darstellung des Eplexor 100 N

Im Zentrum des Aufbaus auf dem Gerätetisch befindet sich die temperierbare Probenkammer. Mit flüssigem Stickstoff kann auf -50 °C gekühlt werden und auf bis zu 500 °C geheizt werden. Alle Messungen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt, zum einen weil eine Abhängigkeit der Viskoelastizität von der Temperatur bei Tabletten nicht in dem Maße zu erwarten ist, wie es zum Beispiel bei Kunststoffen der Fall wäre, zum anderen damit die Tabletten durch die Untersuchung nicht verändert oder gar zerstört werden.

In diese Temperierkammer ragen die Stempel (oder wahlweise eine Einspann- oder Biegevorrichtung), zwischen die die Tablette gelegt wird. Der Oberstempel wird heruntergefahren, bis die Probe mit einer vorgegebenen Haltekraft zwischen den Stempeln eingespannt ist. Zu Beginn der dynamischen Messung wird die Kraft durch den Oberstempel erhöht, bis die festgelegte Vorkraft erreicht ist. Dann verriegelt im oberen Geräteteil mittels Druckluft eine Traverse, so dass der Oberstempel fest in dieser Position verbleibt.

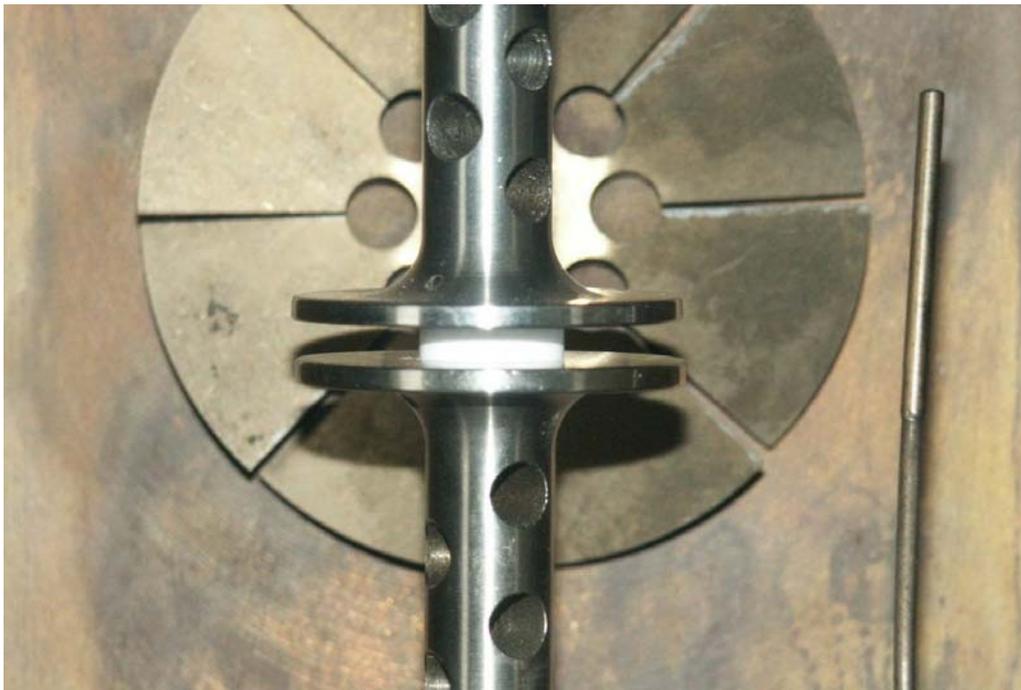


Abbildung 3-3: Tablette zwischen den Stempeln des DMA-Gerätes

Im Gerätetisch befindet sich ein Schwinger, der den Unterstempel oszillierend mit einer bestimmten Frequenz, wahlweise von $0,01$ bis 100 Hz oder mit variabler Frequenz (Frequenzsweep), bewegt. Die Kraft des Unterstempels wird vorgegeben. Vorkraft und dynamische Kraft zusammen dürfen 100 N nicht überschreiten, wobei

die Vorkraft immer größer sein muss als die dynamische Kraft, damit die Probe ausreichend fest zwischen den Stempeln des Gerätes eingespannt bleibt. Die über die Tablette an den Oberstempel übertragene Kraft wird mit einem Kraftmesskopf oberhalb des oberen Stempels gemessen, der einen Dehnungsmessstreifen enthält. Die Bewegung des unteren Stempels und damit die Verformung der Probe wird über einen dynamischen Wegaufnehmer am Unterstempel erfasst. Im rechten Teil des Gerätes befindet sich die Auswertelektronik, die mit einem Computer verbunden ist. Es wurde die Software-Version 7.28 genutzt.

Zwischen der Erfassung der einzelnen Messwerte wurde die Probe weiterhin statisch und dynamisch belastet.

Das Gerät bietet verschiedene Modulformeln zur Auswertung. Hier wurde die Modulformel $L_m^2/(L_0 \cdot A_0)$ verwendet. Dieser liegt zugrunde, dass während der Messung das Volumen der Probe unverändert und die Zylinderform erhalten bleibt (Gabo Qualimeter, 1998b). Es wird davon ausgegangen, dass dies annähernd auch für Tabletten gilt.

Der komplexe Modul E^* wird wie in Kapitel 2 erläutert als Quotient der Spannungsamplitude σ_A und der Dehnungsamplitude ε_A bestimmt.

$$E^* = \sigma_A / \varepsilon_A \text{ [Pa]} \quad \text{Gl. 3-3}$$

Die Spannungsamplitude σ_A wird mittels der Amplitude der dynamischen Kraft F und des Querschnitts der beanspruchten Probe A_0 berechnet.

$$\sigma_A = \frac{F}{A_0} \quad \text{Gl. 3-4}$$

Die Stauchungsamplitude ε_A ergibt sich aus der Amplitude der dynamischen Längenänderung L_a und der Höhe der beanspruchten Probe L_0 .

$$\varepsilon_A = \frac{L_a}{L_0} \quad \text{Gl. 3-5}$$

Somit lässt die Gleichung 3-3 umformen.

$$E^* = \frac{F}{L_a} \cdot \frac{L_0}{A_0} \quad \text{Gl. 3-6}$$

L_0 wird im Folgenden durch L_m ersetzt. L_m ist die Höhe der Probe bei aufgebrachtener statischer Vorlast. Die statische Vorlast ist die Kraft, mit der die Tablette zwischen den Probenhaltern eingespannt ist, bevor die Probe dynamisch belastet wird.

Dementsprechend ändert sich der Probenquerschnitt unter der Belastung. Statt A_0 wird in Gleichung 3-6 deshalb der Querschnitt der durch die Vorkraft belasteten Tablette A_m gesetzt.

Dieser Querschnitt berechnet sich für Körper mit konstantem Volumen folgendermaßen.

$$A_m = A_0 \cdot \frac{L_0}{L_m} \quad \text{Gl. 3-7}$$

Damit ändert sich die Berechnung des Komplexen Moduls zu

$$E^* = \frac{F}{L_a} \cdot \frac{L_m^2}{L_0 \cdot A_0} \quad \text{Gl. 3-8}$$

Für alle Messungen wurde jeweils ein Mittelwert aus 300 Schwingungen zur Bildung eines Messwertes gebildet.

3.11.2 Einfluss verschiedener Stempeldurchmesser

Zu dem Eplexor gehören Stempel mit einem Durchmesser von 30 mm, der deutlich größer ist als der Durchmesser der untersuchten Tabletten. Die angewandte Kraft wird damit auf die gesamte Fläche der Tablette übertragen. Bei facettierten Tabletten muss vom Durchmesser der Tablette der Facettenrand abgezogen werden, weil über diesen die Kraft nicht übertragen wird. Dies ist schwierig zu messen. Es wurden deshalb Eplexor-Oberstempel mit geringeren Durchmessern (4, 6 und 8 mm) aus Aluminium (AlCuMgPb Bohr- und Drehqualität) hergestellt, über die dann die gesamte Kraft auf eine Teilfläche der Tablette übertragen wird. Die Facette kann dann außer Acht gelassen werden.

Jedoch ist auch hier zu beachten, dass sich die Kraft in der Tablette nicht nur senkrecht unter dem oberen Stempel ausbreiten wird, sondern sich auch zur Seite der Tablette hin verteilt. Werden aber, wie in dieser Arbeit, vergleichende Messungen an Tabletten gleichen Durchmessers durchgeführt, muss diese Kraftverteilung nicht ausführlicher betrachtet werden.

Aluminium hat einen deutlich anderen Elastizitätsmodul als die untersuchten Tabletten, so dass es hierdurch nicht zu Messungenauigkeiten kommt (Aluminium $E' = 72.000 \text{ MPa}$ (Mezger, 2000), Tablette $E' = 500\text{-}1000 \text{ MPa}$).

Die kleineren Stempel sind zudem nützlich, wenn die Gesamtkraft des Eplexor von 100 N nicht ausreicht. Weil die maximale Kraft mit den kleineren Stempeln auf eine geringere Oberfläche einwirkt, ist die Kraft pro Flächeneinheit größer. Dies geht in die Berechnung der Module ein, wie in Kapitel 3.11.1 beschrieben.



Abbildung 3-4: Oberstempel mit verschiedenen Durchmessern (4, 6, und 8 mm)

Zur Ermittlung des Einflusses der verschiedenen Stempeldurchmesser wurden Tabletten aus Starch 1500 ohne Zusatz von Schmiermitteln auf einer Kilian S 100–Rundlaufpresse (Fa. Kilian, Köln) mit einer Geschwindigkeit von 7,3 m/s und einem Pressdruck von 20 kN hergestellt. Die Tabletten haben einen Durchmesser von 10 mm und wurden mit allen drei Eplexor-Oberstempeln vermessen. Die Bruchfestigkeit der Tabletten beträgt 44,3 N ($n=12$, $s_{\text{rel}}=5,5 \%$). Bei den Messungen mit dem Eplexor wurden eine Vorkraft von 60 N und eine dynamische Kraft von 30 N bei einer Frequenz von 10 Hz gewählt. Die Versuchsdauer betrug 10 min, wobei alle 30 sec ein Messwert gewonnen wurde. Jeweils aus den letzten 10 Messwerten wurde der Mittelwert gebildet.

Jede Tablette wurde nach dem Schema in Tabelle 3-4 drei Messungen unterworfen.

Tablette	Messung 1	Messung 2	Messung 3
01	4 mm	4 mm	4 mm
02	6 mm	6 mm	6 mm
03	8 mm	8 mm	8 mm
04	4 mm	6 mm	8 mm
05	8 mm	6 mm	4 mm

Tabelle 3-4: Versuchsplan zur Ermittlung des Einflusses der verschiedenen Stempeldurchmesser auf die viskoelastischen Eigenschaften von Tabletten

Bei den Tabletten 01, 02 und 03 wurde der Mittelwert der drei Messungen gebildet.

Die folgende Tabelle zeigt die verwendeten Stempeldurchmesser, die entsprechenden Stempelflächen und die bei einer dynamischen Kraft von 30 N pro mm^2 aufgebrachte Kraft.

Stempeldurchmesser [mm]	Stempelfläche [mm^2]	Kraft pro Fläche [N/mm^2]
4	12,57	2,39
6	28,27	1,06
8	50,27	0,59

Tabelle 3-5: Eplexor-Oberstempeldurchmesser, Stempelfläche und dynamische Kraft pro Fläche bei Verwendung von Stempeln mit unterschiedlichen Durchmessern und einer dynamischen Kraft von 30 N

Nimmt mit verringertem Stempeldurchmesser die Kraft pro Fläche zu, so nimmt nach Gleichung 3-8 auch der komplexe E-Modul einen höheren Wert an. Es ändern sich auch L_a und L_m , jedoch sind diese Änderungen vernachlässigbar gering. Während sich durch die Änderung der Stempelfläche von vier auf sechs bzw. acht mm Durchmesser die Kraft pro Quadratmillimeter etwa halbiert, beträgt die Änderung von L_m weniger als 1 % und die von L_a liegt unter 0,5 %. Durch die Erhöhung des

komplexen E-Moduls müssen nach den Gleichungen 2-26 und 2-27 mit Verringerung der Stempelfläche auch die Werte für den Speicher- und Verlustmodul zunehmen.

Die folgenden Ergebnisse beeinflussen die Wahl des Stempels für weitere Messungen, deshalb werden sie bereits hier und nicht im Ergebnisteil präsentiert.

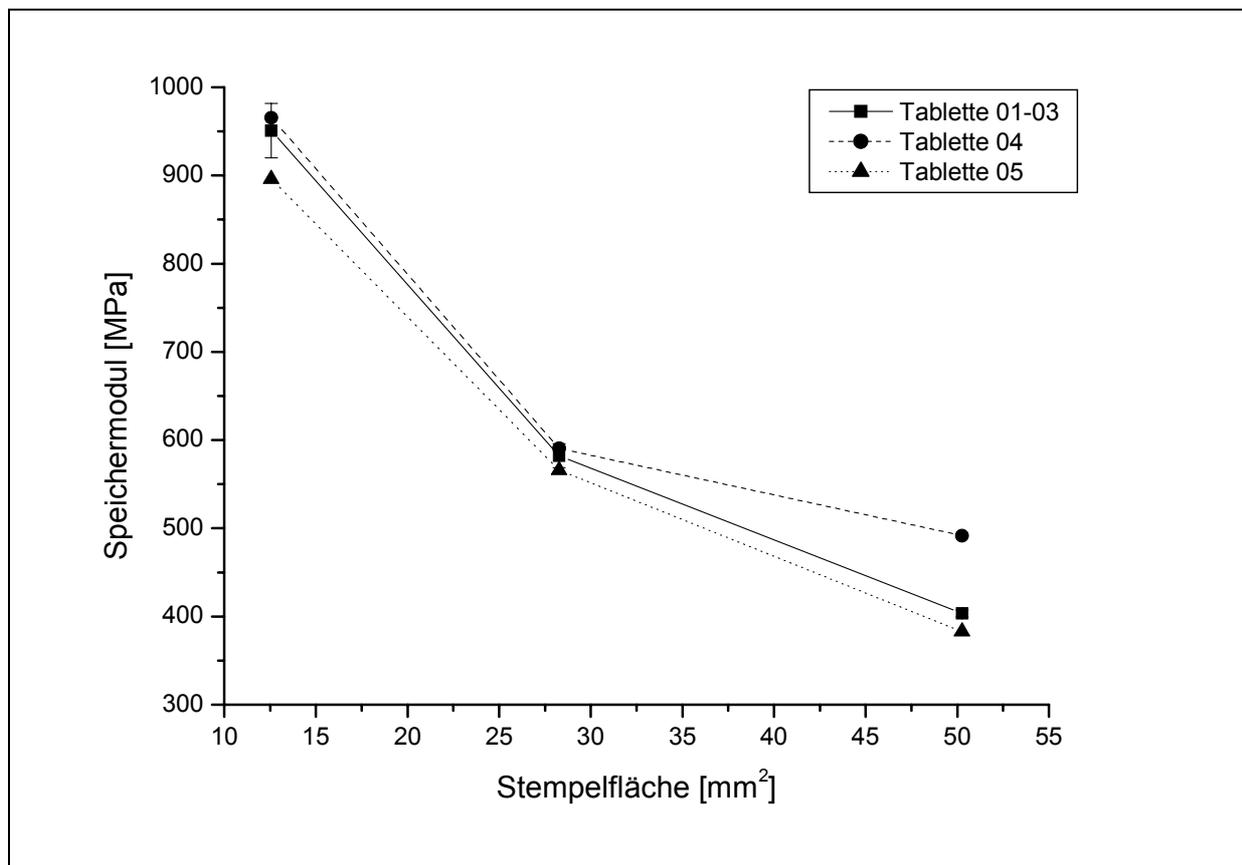


Abbildung 3-5: Speichermodul in Abhängigkeit von der Eplexor-Oberstempel-Fläche

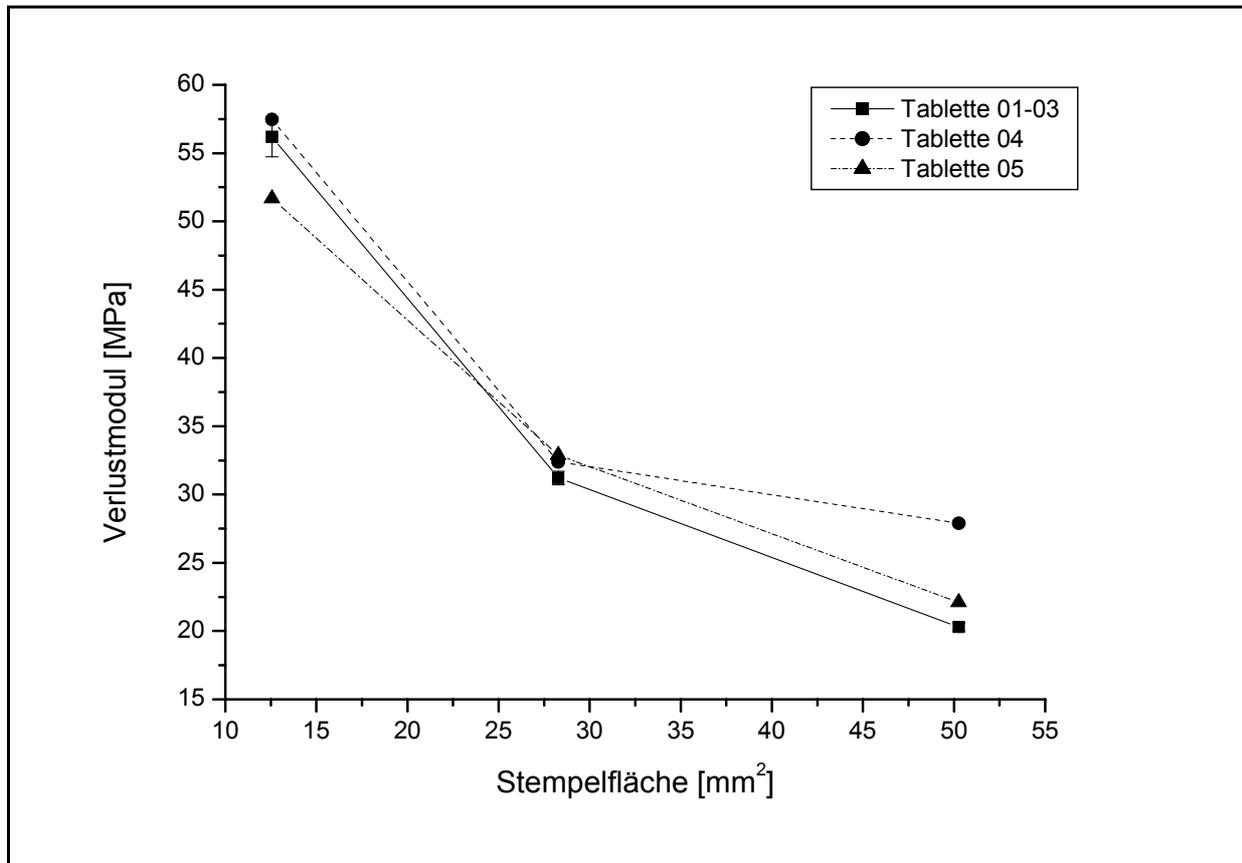


Abbildung 3-6: Verlustmodul in Abhängigkeit von der Eplexor-Oberstempel-Fläche

Die Abbildung 3-5 und Abbildung 3-6 zeigen den oben beschriebenen Zusammenhang.

3.11.3 Massgefertigte Probenhalter aus Stahl

Bereits in vorangegangenen Arbeiten (Pander, 1998) wurde das Problem einer guten Ankopplung der Stempel an die Proben bearbeitet. Es ist kein Problem biplane Tabletten zwischen die mitgelieferten Stempel des Eplexor einzubringen, aber bei bikonvex gewölbten Tabletten treten Probleme auf.

Pander verwendete zum einen Probenhalter aus Polyacrylat. Die Dämpfungseigenschaften des Kunststoffes (Elastizitätsmodul $E' = 100-4000$ MPa für Kunststoffe) (Mezger, 2000) liegen jedoch im Bereich derer der untersuchten Tabletten (Elastizitätsmodul $E' = 500-1000$ MPa), so dass die Messergebnisse dadurch beeinflusst wurden.

Zum anderen wurden von Pander die abgeschnittenen Pressflächen der Stempel aus der Tablettenherstellung verwendet. Die viskoelastischen Eigenschaften des Stahls

unterscheiden sich von denen der Tabletten (Elastizitätsmodul $E' = 210.000 \text{ MPa}$) (Mezger, 2000), aber auch hier war die Passform nicht ideal. Durch die elastische Rückdehnung der Tabletten nach der Pressung waren sie zum Zeitpunkt der DMA-Untersuchung etwas größer als die ursprünglichen Stempel.

Für die dynamisch-mechanischen Messungen der Erythocin 500 Neo- und der Ambacamp 800-Tabletten wurden neue Probenhalter angefertigt. Dazu wurde von einem Zahntechniklabor ein Negativ-Abdruck der Tabletten in medizinischem Stahl hergestellt. Bruchkerben und Prägungen in den Tabletten wurden dabei berücksichtigt. Die Stahlteile wurden planparallel geschliffen und konnten dann zwischen die Stempel des DMA-Gerätes plaziert werden. Die folgende Abbildung zeigt beispielhaft die Probenhalter der Erythrocin 500 Neo-Tabletten.



Abbildung 3-7: Probenhalter für Erythrocin 500 Neo-Tabletten mit Tablette

3.11.4 Festlegung der Messparameter

Hier soll exemplarisch anhand der Ambacamp 800-Tabletten (Ausnahme: Versuche zur statischen Vorkraft mit Gelonida-Tabletten) gezeigt werden, wie die

Messbedingungen bezüglich der dynamischen Kraft, der statischen Vorkraft, der Frequenz und der Zeitdauer einer Messung der dynamisch-mechanischen Analyse durch Vorversuche ermittelt wurden. Die dynamische Kraft muss so gewählt werden, dass der linear-viskoelastischen Bereich der Probe nicht überschritten wird. Die Vorkraft muss ausreichend groß sein, damit die Stempel nicht von der Tablette abheben, andererseits soll die Probe aber auch nicht irreversibel durch die aufgebrauchte Kraft verformt werden. Die Frequenz darf nicht so hoch sein, dass das System den aufgebrauchten Spannungen mit den Deformationen nicht folgen kann. Dieses Vorgehen muss für jede neue Art von Tabletten durchgeführt werden, wobei die Parameter für das „System Tablette“ generell ähnlich sind.

Dynamische Kraft

Um den Bereich festzustellen, in dem sich die Tabletten linear-viskoelastisch verhalten, das heißt auch, dass keine irreversiblen Veränderungen an ihnen auftreten, wurde ein Sweep der dynamischen Kraft bei konstanter Frequenz durchgeführt. Dies wird hier am Beispiel der Ambacamp 800-Tabletten gezeigt.

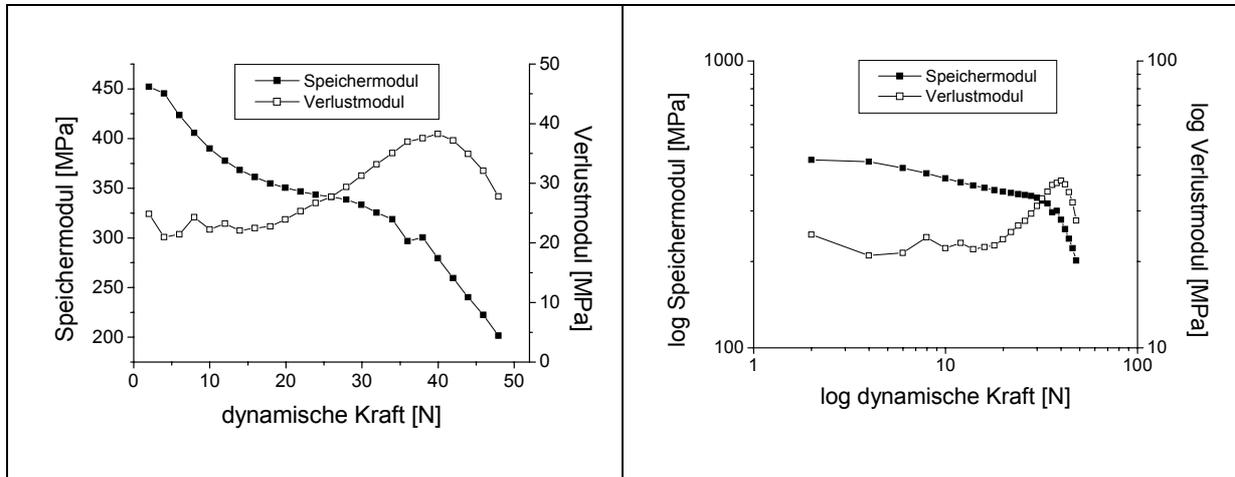


Abbildung 3-8: Speichermodul und Verlustmodul von Ambacamp 800-Tabletten in Abhängigkeit von der dynamischen Kraft, linear und logarithmisch aufgetragen

Der linke Teil der Abbildung 3-8 zeigt alle Parameter linear aufgetragen. In dem Bereich der dynamischen Kraft von 15 bis 30 N verlaufen sowohl der Speicher- als auch der Verlustmodul linear.

In der Literatur wird eine doppelt logarithmische Darstellung, wie im rechten Teil der Abbildung 3-8, empfohlen (Gleißle et al., 1990). Hier erkennt man, dass der

Speichermodul bis zu einer dynamischen Kraft von etwa 30 N annähernd auf einem Plateau verläuft, bevor er, wie in der Literatur beschrieben, deutlich absinkt. Der Verlustmodul verläuft bei kleineren dynamischen Kräften schwankend, bevor er eine kurze Plateau-Phase erreicht und dann ansteigt und wieder stark abfällt. Der Abfall von Speicher- und Verlustmodul kennzeichnet das Verlassen des viskoelastischen Bereiches (Ehrenstein et al., 1998). Für weitere Messungen wurde deshalb eine dynamische Kraft von 20 N gewählt. Um im linear-elastischen Bereich zu liegen, darf die Deformation bei festen Kunststoffen einige Zehntel Prozent nicht übersteigen. Diese Größenordnung wird auch bei allen hier durchgeführten Messungen nicht überschritten.

Statische Vorkraft

Die Vorkraft muss größer als die dynamische Kraft sein, damit die Stempel während der oszillierenden Bewegung nicht den Kontakt zur Probe verlieren, sondern die Probe fest eingespannt bleibt. In Untersuchungen an Tabletten aus Starch 1500 wurde ermittelt, wie sich die viskoelastischen Parameter verhalten, wenn die Vorkraft 20 % über der dynamischen Kraft liegt oder doppelt so groß wie die dynamische Kraft ist.

Gemäß den Gleichungen 2-26 bis 2-28 ändern sich die absoluten Werte der Module und des Verlustfaktors durch die Änderung des komplexen Moduls E^* bei Veränderung der statischen Kraft. Zur besseren Übersicht wird hier Gleichung 3.8 wiederholt.

$$E^* = \frac{F}{L_a} \cdot \frac{L_m^2}{L_0 \cdot A_0} \quad \text{Gl. 3-8}$$

Durch eine Erhöhung der statischen Vorkraft nimmt die Höhe der Probe bei aufgebrachtener statischer Vorlast L_m ab (-2,5 %), was nach Gleichung 3-8 zu einer Verringerung des komplexen E-Moduls E^* führt. Da die Tablette dann aber bereits stärker vorbelastet ist, nimmt auch die dynamische Längenänderung L_a ab (-37,9 %), was wiederum eine Erhöhung von E^* mit sich bringt. Da die Veränderung von L_a größer ist als die von L_m , wird der komplexe Modul E^* letztendlich erhöht, was auch zu einer Erhöhung von Speicher- und Verlustmodul führt. Da es sich hier jedoch um vergleichende Messungen handelt, spielt die Änderung der absoluten Werte keine entscheidende Rolle für die Auswertung.

Des Weiteren wurden die Schwankungen zwischen den letzten zehn Werten, gemittelt aus je 300 Schwingungen, für Speicher- und Verlustmodul sowie für den Verlustfaktor während einer Messung betrachtet. Dabei bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den mit höherer und niedrigerer Vorkraft vermessenen Tabletten. Das heißt, die Anpassung an die Stempel, die mit größeren Änderungen der viskoelastischen Parameter einhergeht, ist bei beiden Vorkräften vergleichbar erfolgt. Zudem wurden die Abweichungen zwischen den mit verschiedenen Vorkräften gemessenen Tabletten analysiert. Hier sind die Abweichungen bei Speicher- und Verlustmodul bei den Untersuchungen mit höherer Vorkraft geringer, die Abweichungen beim Verlustfaktor jedoch bei den Messungen mit niedrigerer Vorkraft. Aufgrund dieser nicht einheitlichen Schwankungen wurden weitere Messungen bei einer Vorkraft 20 % über der dynamischen Kraft durchgeführt um die Proben nicht stärker als notwendig zu belasten. Die Vorkraft betrug bei Messungen mit einer dynamischen Kraft von 20 N also 24 N.

Zur Untersuchung der Gelonida-Tabletten war eine größere Vorkraft erforderlich. Aufgrund der Salicylsäure-Kristalle an der Oberfläche der Tabletten hatten diese schlechten Kontakt zu den Stempeln. Durch Erhöhung der Vorkraft von 24 N auf 50 N wurde der Kontakt zu den Probenhaltern verbessert. Dies zeigt sich in einer Verringerung der Streuung der Messergebnisse zwischen den sechs vermessenen Tabletten innerhalb einer Charge, wie die folgenden drei Abbildungen für Speichermodul, Verlustmodul und Verlustfaktor zeigen. Bis auf die mit gestrichelten Linien und offenen Symbolen gekennzeichneten Chargen, nimmt bei allen übrigen Chargen der Variationskoeffizient mit höherer Vorkraft ab. Die tabellierten Werte, die diesen Grafiken zugrunde liegen, sind im Anhang 6.2 dargestellt.

3 Materialien und Methoden

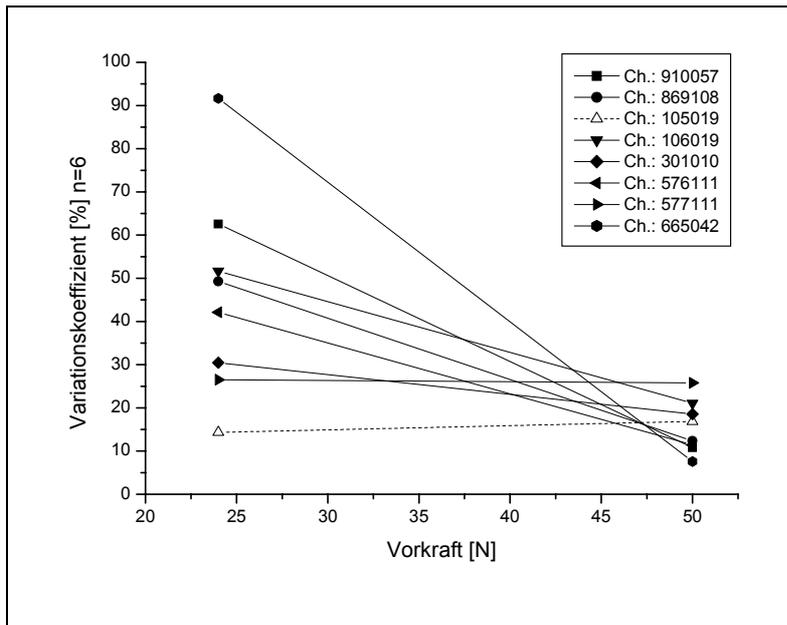


Abbildung 3-9: Variationskoeffizienten der Speichermodule von Gelonida-Tabletten bei verschiedenen Vorkräften

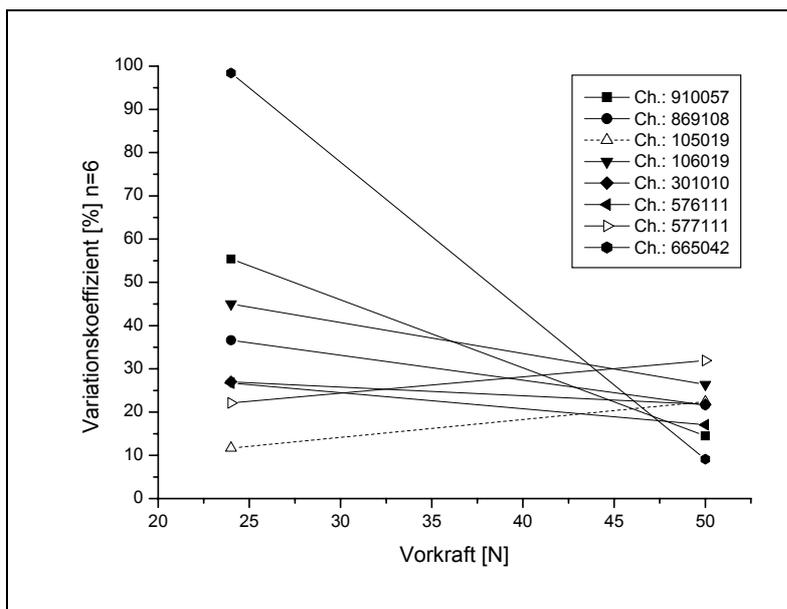


Abbildung 3-10: Variationskoeffizienten der Verlustmodule von Gelonida-Tabletten bei verschiedenen Vorkräften

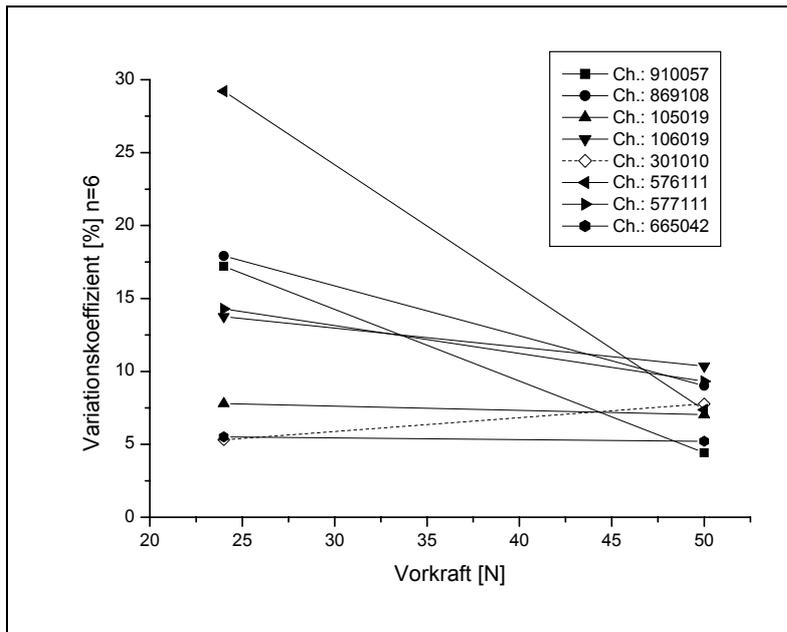


Abbildung 3-11: Variationskoeffizienten der Verlustfaktoren von Gelonida-Tabletten bei verschiedenen Vorkräften

Zur dynamisch-mechanischen Analyse der Erythrocin 500 Neo-Tabletten und der Ambacamp 800-Tabletten mit den speziell angefertigten Probenhaltern für die gewölbten Tabletten wurde ebenfalls eine Vorkraft von 50 N eingestellt um die Anpassung der Tablette in die Probenhalter zu verbessern.

Frequenz

Zudem wurde mit den Tabletten, hier wieder das Beispiel der Ambacamp 800-Tabletten, ein Frequenz-Sweep zur Festlegung der Messparameter für die folgenden Versuche durchgeführt. Dabei wurden die Tabletten mit konstanter Kraft von 50 N statisch und dynamisch mit 20 N belastet, während die Frequenz mit zehn Schritten pro log-Dekade von 0,8 bis 100 Hz erhöht wurde. Der Frequenz-Test muss nach dem Sweep der dynamischen Kraft durchgeführt werden, damit eine Kraft gewählt wird, mit der die Verformung im linear-viskoelastischen Bereich liegt. Abbildung 3-12 zeigt die Abhängigkeit der viskoelastischen Module von der Frequenz.

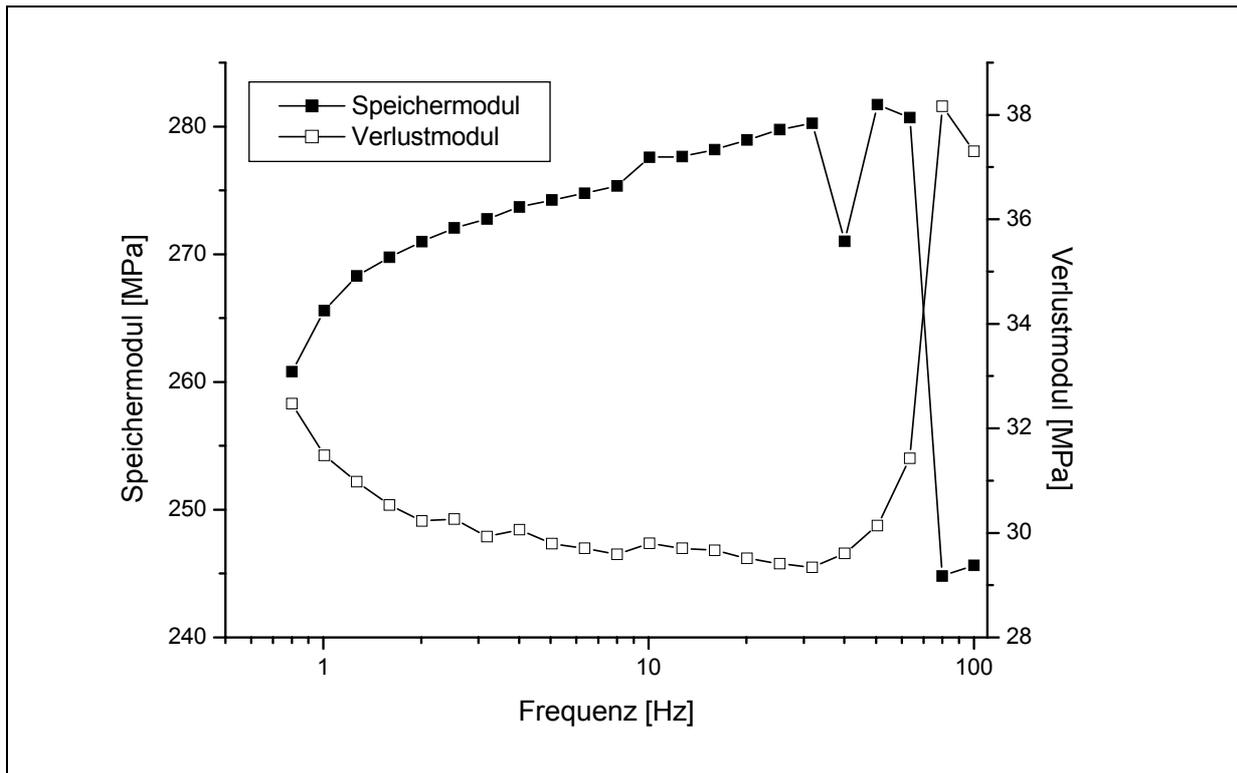


Abbildung 3-12: Abhängigkeit des Speicher- und Verlustmoduls von Ambacamp 800-Tabletten von der Frequenz

Mit Erhöhung der Frequenz vergrößert sich der Speichermodul und der Verlustmodul verringert sich. Durch die Zunahme der Frequenz erscheint die innere Struktur des Probenkörpers inflexibler und damit steifer, weil er der sehr schnellen Wechselbelastung nicht mehr folgen kann. (Mezger, 2000). Daraus resultiert, dass mehr Deformationsenergie in der Probe gespeichert wird und weniger verloren geht, also das elastische Verhalten dominanter wird und das viskose Verhalten zurückgeht. Dieses Verhalten ist für Polymere beschrieben, dürfte aber weitestgehend auch für Tabletten gelten. Bei den kleineren Frequenzen sind die Veränderungen der Module stärker, als im mittleren Bereich der Kurven, weshalb für die weiteren Messungen eine Frequenz von 10 Hz gewählt wurde. Bei den sehr hohen Frequenzen treten starke Schwankungen auf, so dass diese Frequenzen für weitere Versuche nicht in Betracht gezogen wurden.

Die folgende Abbildung zeigt, dass die Messfrequenz von 10 Hz auch für die Erythrocin 500 Neo-Tabletten und für die Gelonida-Tabletten sinnvoll ist.

3 Materialien und Methoden

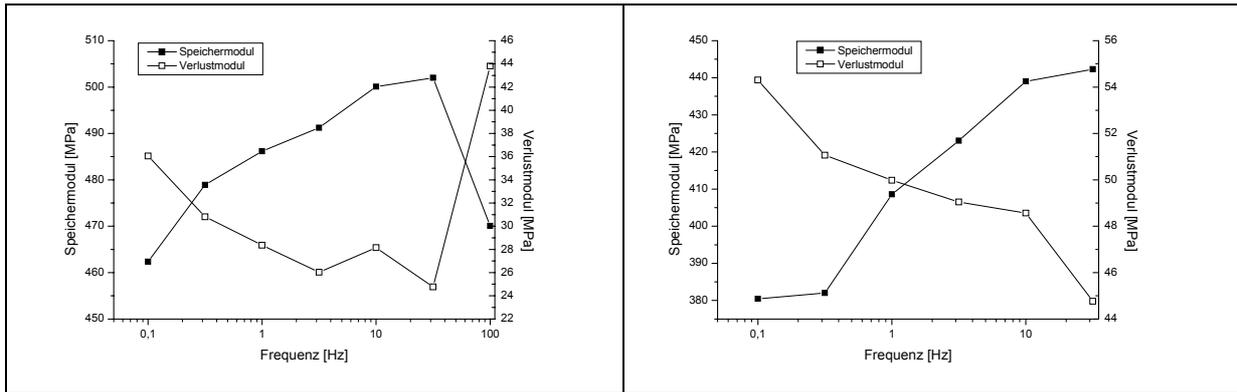


Abbildung 3-13: Abhängigkeit des Speicher- und Verlustmoduls von Erythrocin 500 Neo-Tabletten (links) und Gelonida-Tabletten (rechts) von der Frequenz

Zeit

Rheologische Messungen beanspruchen immer eine gewisse Zeit. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Probe sich nicht hinsichtlich ihrer chemischen Struktur oder ihres inneren Aufbaus verändert (Gleißle, 1990). Um die Zeitabhängigkeit des viskoelastischen Verhaltens abzuschätzen, wurde an Ambacamp 800-Tabletten eine Messung unter konstanten Bedingungen über einen Zeitraum von 30 Minuten durchgeführt.

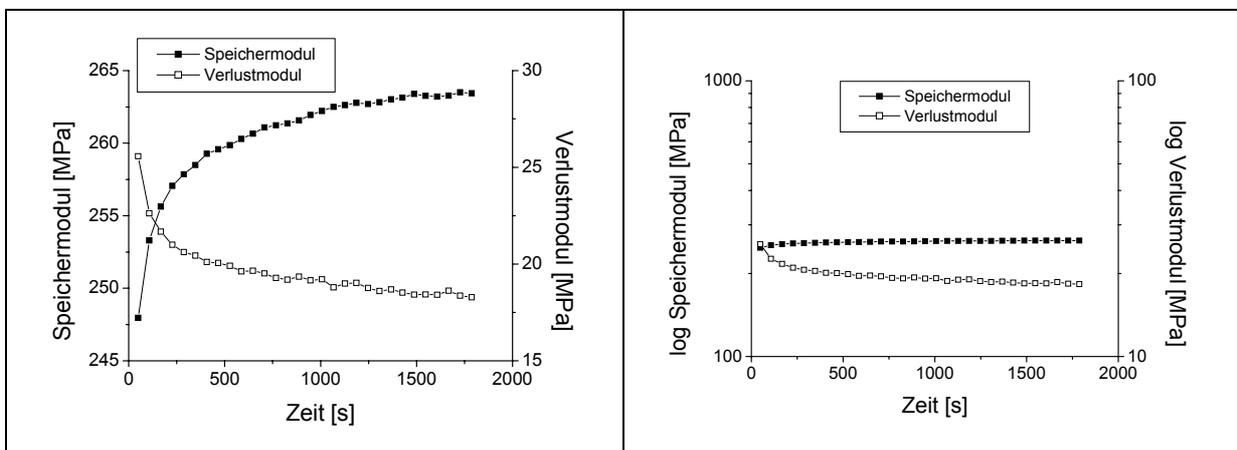


Abbildung 3-14: Speicher- und Verlustmodul von Ambacamp 800-Tabletten in Abhängigkeit von der Zeit, linear (links) und logarithmisch (rechts) aufgetragen

Der linke Teil der Abbildung 3-14 zeigt, dass sich sowohl der Speicher- als auch der Verlustmodul anfangs stärker, dann aber nur noch weniger verändern. Die größere Veränderung zu Beginn lässt sich mit einer Einschwingphase des Systems erklären (Pander, 1998). In dieser Zeit passt sich die Tablette besser in die Probenhalter ein.

Der rechte Teil der Abbildung zeigt die von der Literatur empfohlene logarithmische Auftragung der Module gegen die Zeit. Die geringe Änderung des Speichermoduls deutet hier auf eine zeitunabhängige, stabile Struktur der Probe hin.

Selbst nach einer halben Stunde Messzeit verändern sich die Parameter noch, wenn auch nur geringfügig. Es ist nicht absehbar und lohnt auch nicht den Aufwand festzustellen ob und gegebenenfalls wann ein Grenzwert erreicht wird. Bei porösen Proben kann die Einstellung eines stationären Zustandes sehr lange dauern. In dieser Arbeit sollen verschiedene Proben miteinander verglichen werden. Dafür reicht eine Konventionsmethode aus. Deshalb wurde die Messdauer, wie auch schon von M. Pander 1998, auf 10 Minuten festgelegt. Nach dieser Zeit sind die stärkeren Trends der Parameter aufgrund der Anpassung an die Probenhalter vorüber und die Parameter verändern sich nur noch wenig. So ist hier nach 10 min Messdauer der Wert des Speichermoduls nur noch etwa 1-2 % vom vermuteten Plateauwert des Speichermoduls entfernt, während der Speichermodul zu Beginn der Messung etwa 7 % unterhalb diesen Wertes lag.

3.11.5 Messparameter

Im Folgenden sind die Messparameter der dynamisch-mechanischen Analyse für die verschiedenen untersuchten Tabletten dargestellt.

Im ersten Teil der Arbeit wurden Tabletten aus vorverkleisterter Stärke, mikrokristalliner Cellulose, Lactose und Calciumhydrogenphosphat hinsichtlich der Unterschiede aufgrund der Herstellung mit unterschiedlichen Presskräften (Kap. 4.1) und der Veränderung während der Lagerung (Kap. 4.2) sowie Tabletten aus unterschiedlichen Mischungsverhältnissen Cellulose und mikrokristalliner Cellulose (Kap. 4.3) untersucht. Hier wurden einheitlich die Messparameter in Tabelle 3-6 verwendet.

DMA-Parameter	Verwendete Einstellung
Messtyp	Zeit-Sweep
Belastungsart	Druck
Vorkraft	24 N
Haltekraft	10 N
Dynamische Kraft	20 N
Messfrequenz	10 Hz
Endzeit	600 s
Schrittweite	30 s
Integrationsfaktor	300
Probenquerschnitt	Kreis
Durchmesser	8 mm

Tabelle 3-6: DMA-Messbedingungen für die Tabletten aus vorverkleisterter Stärke, mikrokristalliner Cellulose, Lactose und Calciumhydrogenphosphat sowie für die Tabletten aus Cellulose und mikrokristalliner Cellulose

3 Materialien und Methoden

Tabelle 3-7 zeigt die Messbedingungen für die Gelonida-Tabletten. Die Werte in Klammern geben die Versuchsbedingungen für vergleichende Messungen (Kapitel 3.11.4) an, die jedoch nicht zur Auswertung herangezogen wurden.

DMA-Parameter	Verwendete Einstellung
Messtyp	Zeit-Sweep
Belastungsart	Druck
Vorkraft	50 N (24 N*)
Haltekraft	40 N (10 N*)
Dynamische Kraft	20 N
Messfrequenz	10 Hz
Endzeit	600 s
Schrittweite	30 s
Integrationsfaktor	300
Probenquerschnitt	Kreis
Durchmesser	8 mm

Tabelle 3-7: DMA-Messbedingungen für die Gelonida-Tabletten, * = Messparameter für Versuche zur Festlegung der Vorkraft in Kapitel 3.11.4

3 Materialien und Methoden

Die folgende Tabelle 3-8 zeigt die DMA-Einstellungen für die Erythrocin 500 Neo-Tabletten

DMA-Parameter	Verwendete Einstellung
Messtyp	Zeit-Sweep
Belastungsart	Druck
Vorkraft	60 N
Haltekraft	10 N
Dynamische Kraft	20 N
Messfrequenz	10 Hz
Endzeit	600 s
Schrittweite	30 s
Integrationsfaktor	300
Probenquerschnitt	frei
Probenfläche	165 mm ²

Tabelle 3-8: DMA-Messbedingungen für die Erythrocin 500 Neo-Tabletten

3 Materialien und Methoden

In Tabelle 3-9 werden die Messbedingungen des Eplexor für die Ambacamp 800-Tabletten dargestellt.

DMA-Parameter	Verwendete Einstellung
Messtyp	Zeit-Sweep
Belastungsart	Druck
Vorkraft	50 N
Haltekraft	10 N
Dynamische Kraft	20 N
Messfrequenz	10 Hz
Endzeit	600 s
Schrittweite	30 s
Integrationsfaktor	300
Probenquerschnitt	frei
Probenfläche	163 mm ²

Tabelle 3-9: DMA-Messbedingungen für die Ambacamp 800-Tabletten

4 Ergebnisse und Diskussion

Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit war die Beobachtung, dass sich die mechanischen Eigenschaften und die Wirkstofffreisetzung von Tabletten während der Lagerung ändern können.

Im ersten Teil der Untersuchungen wurden deshalb zum einen Tabletten aus Hilfsstoffen, die verschiedene Verformungsverhalten aufweisen, mit verschiedenen Presskräften hergestellt. Ihre viskoelastischen Parameter und die Bruchfestigkeit wurden am Tag nach der Herstellung und anschließend in festgelegten Zeitintervallen untersucht. Hier sollte untersucht werden, inwieweit unterschiedliche Härten der Tabletten und deren Änderung mittels dynamisch-mechanischer Analyse erkannt werden können (Kapitel 4.1 und 4.2). Zum anderen wurden die viskoelastischen Eigenschaften von Tabletten aus Mischungen von mikrokristalliner Cellulose und Pulvercellulose mit unterschiedlicher Kristallinität untersucht (Kapitel 4.3). Es wurde überprüft, ob Veränderungen in Tabletten, die mit Änderungen der Kristallinität der Wirk- oder Hilfsstoffe einhergehen, mittels dynamisch-mechanischer Analyse aufgezeigt werden können.

Im zweiten Teil (Kapitel 4.4) wurden unterschiedlich lange gelagerte Fertigarzneimittel hinsichtlich der DMA-Parameter betrachtet und ihr Zusammenhang mit der Bruchfestigkeit sowie mit der Wirkstofffreisetzung untersucht.

4.1 Abhängigkeit der viskoelastischen Tabletteneigenschaften von der Presskraft

Im ersten Teil der Arbeit wurde die Viskoelastizität von Tabletten aus verschiedenen Füllstoffen mit unterschiedlichen Verformungsverhalten, die mit unterschiedlichen Presskräften hergestellt worden waren, untersucht.

Die Tabletten bestanden aus reinem Füllstoff unter Zusatz von 0,5 % Magnesiumstearat und 0,5 % Aerosil.

Die Tabletten aus den unterschiedlichen Materialien waren unterschiedlich schwer, weil bei den vorgegebenen Presskräften Tabletten hergestellt wurden, deren Bruchfestigkeit mit den zur Verfügung stehenden Geräten gemessen werden konnte. Dazu durfte die Bruchfestigkeit 200 N nicht übersteigen. Alle Tabletten aus einem

Material haben die gleichen Massen, da die Fülltiefe während der Produktion beibehalten wurde und nur die Presskraft verändert wurde. Daraus resultieren unterschiedliche Höhen der Tabletten, was jedoch bei der DMA in die Messung der viskoelastischen Parameter eingeht (Kapitel 3.11.1).

Neben den viskoelastischen Parametern dieser Tabletten wurde auch die Bruchfestigkeit bestimmt. Um den Einfluss rasch ablaufender Entspannungsvorgänge auszuschalten, wurden die Messungen frühestens eine Woche nach der Herstellung durchgeführt.

4.1.1 Starch 1500

Stärke zeigt elastische Verformungseigenschaften. Deshalb weisen die Tabletten aus Starch 1500 nur eine relativ geringe Bruchfestigkeit auf und stabile Tabletten konnten nur bei Presskräften ab 9 kN hergestellt werden.

Die Tabletten wogen 505,1 mg ($n=60$, $s_{rel}=0,76\%$).

Abbildung 4-1 zeigt den Zusammenhang der zunehmenden Bruchfestigkeit und abnehmender Höhe der Tabletten bei steigender Presskraft.

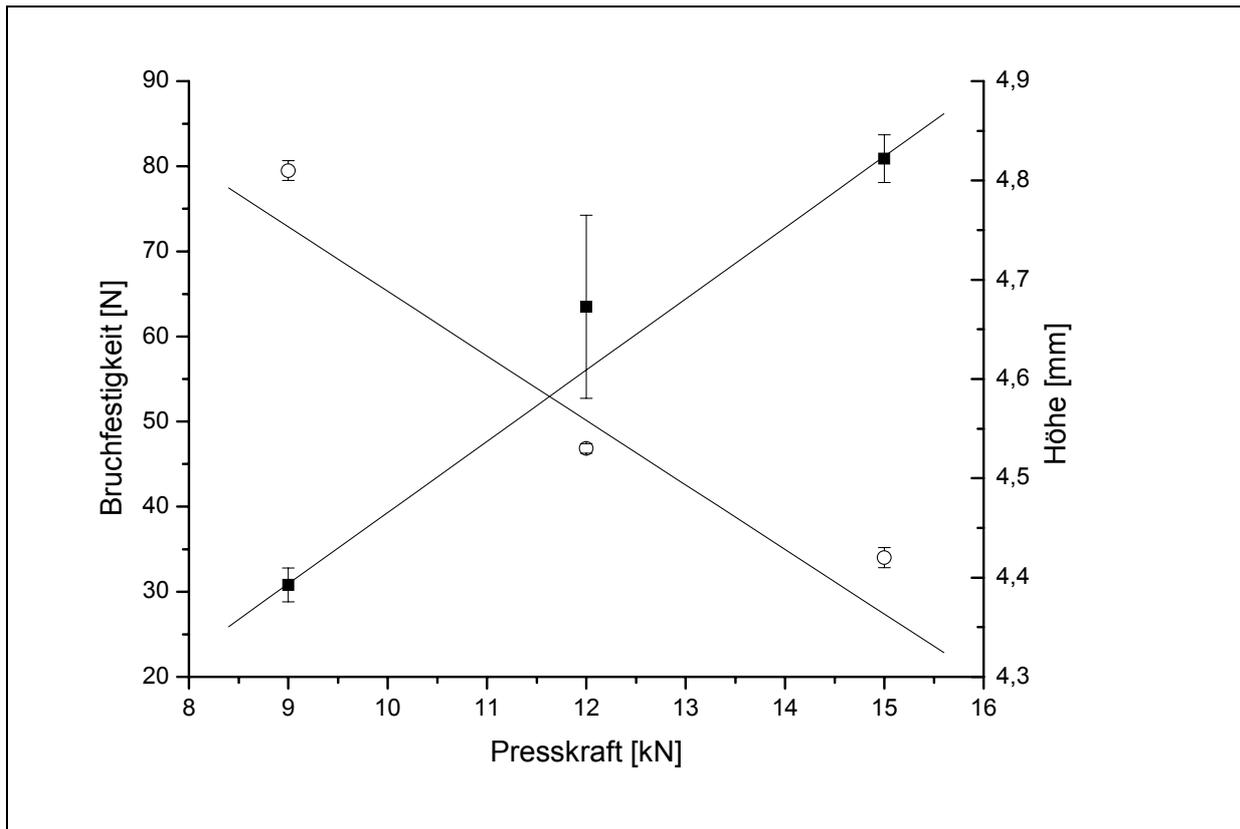


Abbildung 4-1: Abhängigkeit der Bruchfestigkeit (■) und der Tablettenhöhe (○) von der Presskraft bei Tabletten aus vorverkleisterter Stärke (n=10, Streubalken = Standardabweichung)

Mit der Erhöhung der Presskraft und zunehmender Festigkeit steigt auch die Elastizität der Tabletten, deshalb nimmt der Verlustfaktor $\tan \delta$ ab. Zwar nimmt auch der Verlustmodul, der die dauerhafte Verformung der Tabletten quantifiziert, mit steigender Presskraft zu, aber der Speichermodul, der die reversible Deformation kennzeichnet, wächst mit steigender Presskraft viel stärker. Dies zeigt die Abbildung 4-2.

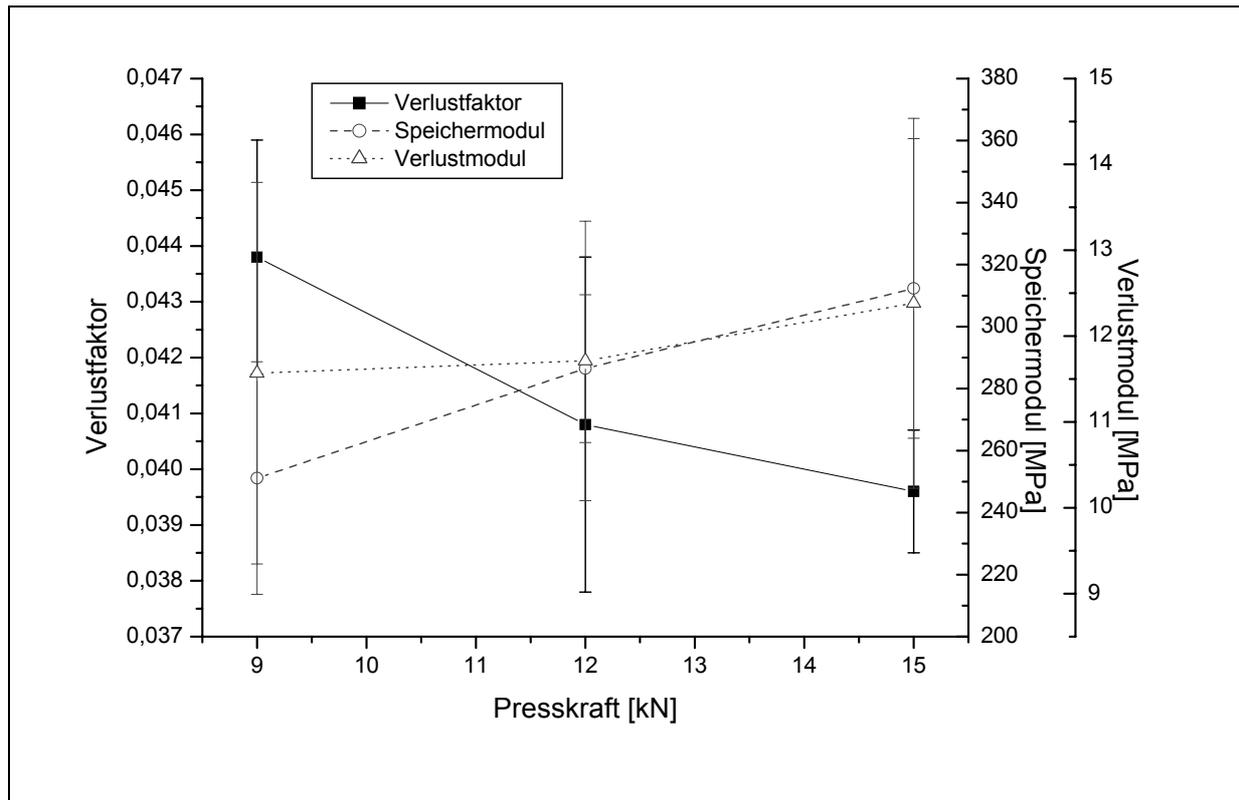


Abbildung 4-2: Verlustfaktor (■), Speichermodul (○) und Verlustmodul (△) in Abhängigkeit von der Bruchfestigkeit bei Starch 1500-Tabletten (n=5, Streubalken = Standardabweichung)

Dies lässt sich bei genauerer Betrachtung mit Gleichung 3-8 erklären. Mit zunehmender Presskraft haben die Tabletten bei gleicher Masse eine geringere Höhe L_0 und somit ebenfalls eine geringere Höhe bei aufgebrachtener statischer Vorlast der DMA, L_m . Je fester die Tabletten verpresst wurden, desto geringer ist die Längenänderung L_a der Tabletten durch die dynamische Belastung der DMA. Dies führt zu einer Erhöhung des komplexen Moduls E^* mit zunehmender Bruchfestigkeit der Tabletten. Eine Erhöhung des komplexen Moduls führt nach den Gleichungen 2-26 und 2-27 zu einer Erhöhung von Speichermodul und Verlustmodul. Gleichzeitig geht aber auch der Cosinus bzw. Sinus des Phasenverschiebungswinkels in die Berechnung von Speicher- und Verlustmodul ein. Aufgrund der oben erwähnten Verringerung des Phasenverschiebungswinkels mit zunehmender Bruchfestigkeit der Tabletten, nimmt der Cosinus höhere Werte an, während der Sinus abnimmt. Dies erklärt die stärkere Erhöhung des Speichermoduls (Cosinus) bei zunehmender Bruchfestigkeit im Vergleich zur Erhöhung des Verlustmoduls (Sinus).

Die folgende Abbildung 4-3 zeigt Rasterelektronenmikroskop-Aufnahmen von Stärke-Tabletten, die mit 9 kN und 15 kN Presskraft hergestellt wurden. Es sind keine deutlichen Unterschiede zwischen den Tabletten erkennbar.

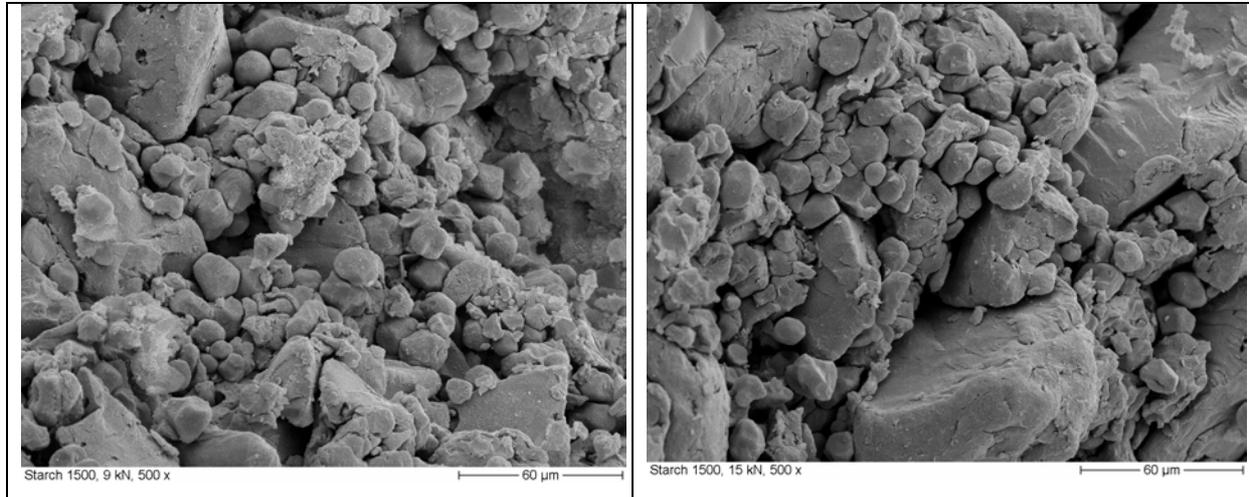


Abbildung 4-3: Rasterelektronenmikroskop-Aufnahmen von Tabletten aus Starch 1500, hergestellt mit 9 kN (links) bzw. 15 kN (rechts) Presskraft, 500-fach vergrößert

4.1.2 *Vivacel 102*

Die Tabletten aus mikrokristalliner Cellulose wogen 222,0 mg ($n=100$, $s_{rel}=1,51\%$) und zeigten bei allen fünf Presskräften eine für die weiteren Untersuchungen ausreichende Bruchfestigkeit, wie Abbildung 4-4 zeigt.

Wie bei Starch 1500 nimmt auch bei Vivacel 102 die Bruchfestigkeit mit steigender Presskraft zu, während die Tablettenhöhe abnimmt.

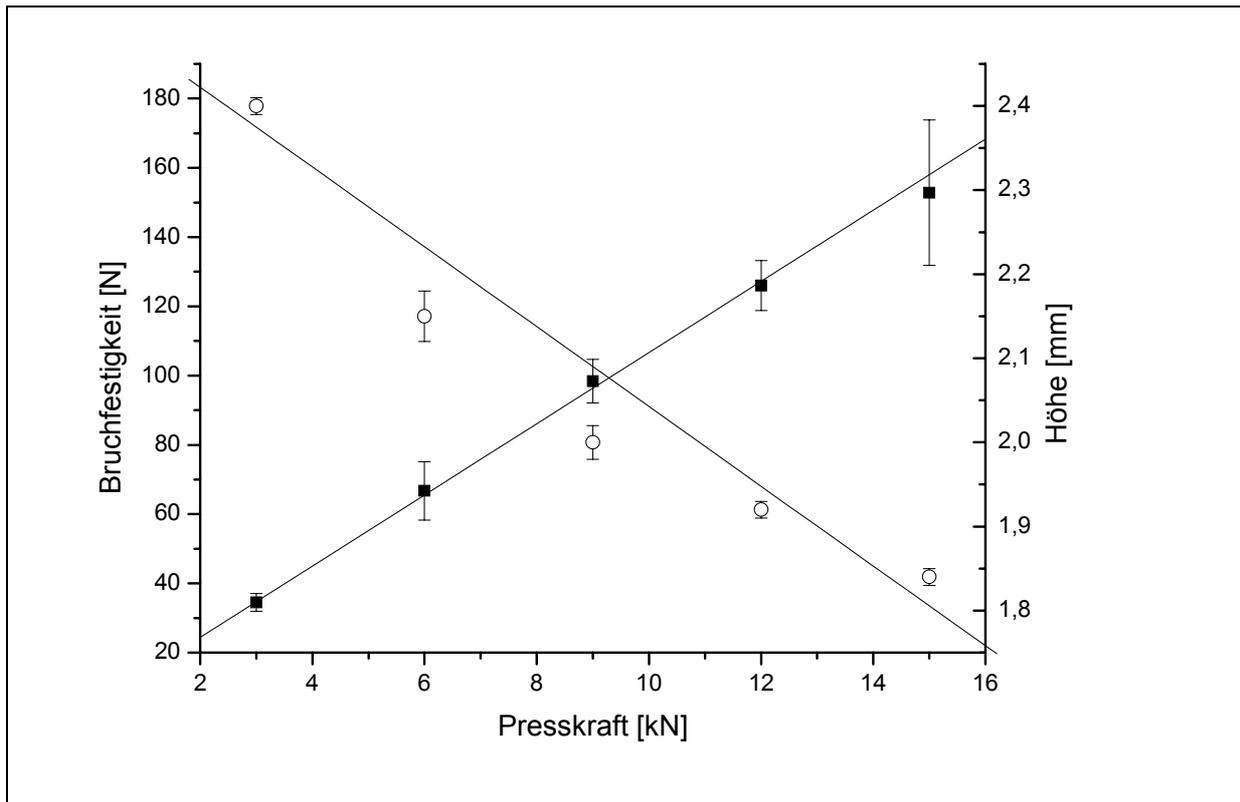


Abbildung 4-4: Abhängigkeit der Bruchfestigkeit (■) und der Tablettenhöhe (○) von der Presskraft bei Tabletten aus mikrokristalliner Cellulose (n=10, Streubalken = Standardabweichung)

Die viskoelastischen Parameter aber verhalten sich anders als bei Stärke. Der Verlustfaktor bleibt, betrachtet man die sehr großen Streuungen, auf einem relativ gleich bleibendem Niveau. Der Speichermodul nimmt deutlich und ein wenig stärker ab als der Verlustmodul, wie aus Abbildung 4-5 ersichtlich, das heißt die Elastizität der Tabletten geht mit steigender Festigkeit zurück.

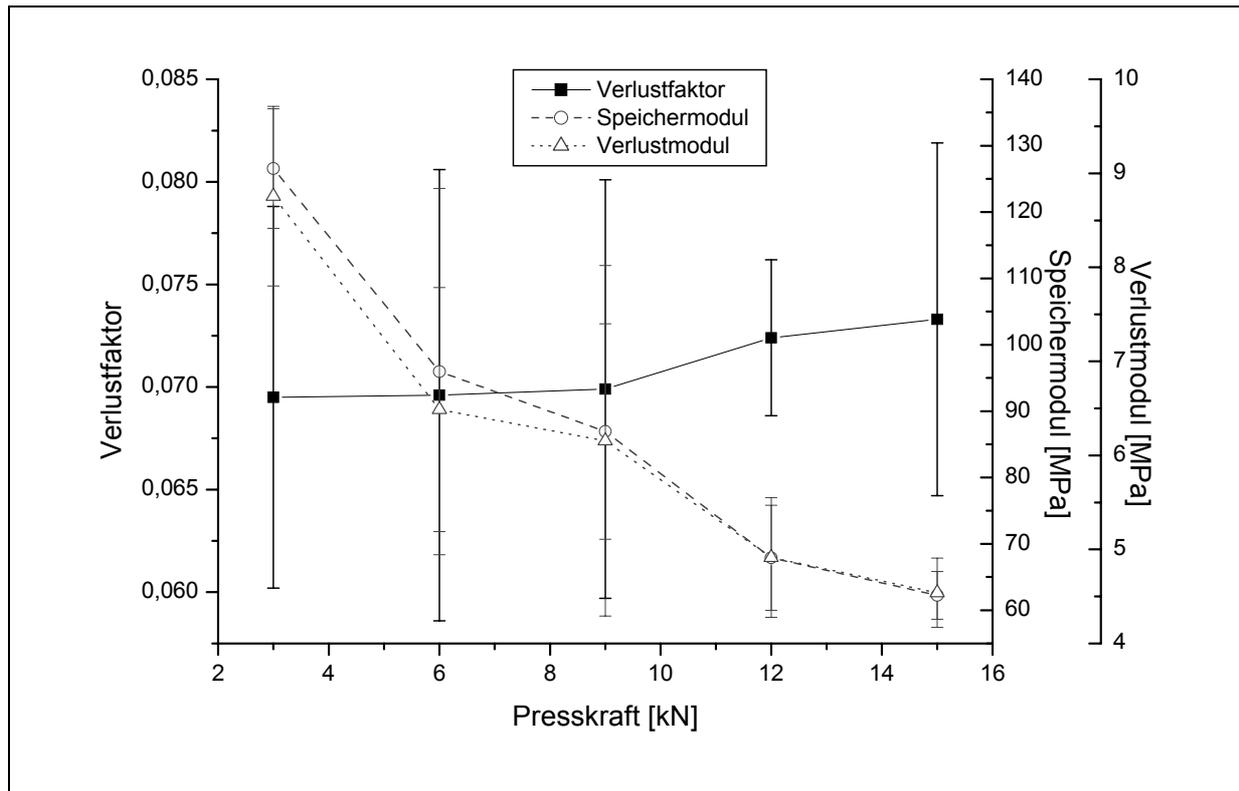


Abbildung 4-5: Verlustfaktor (■), Speichermodul (○) und Verlustmodul (△) in Abhängigkeit von der Bruchfestigkeit bei Vivacel 102-Tabletten (n=5, Streubalken = Standardabweichung)

Die Mittelwerte der Verlustfaktoren aus den fünf Messungen zeigen eine sehr starke Streuung. Die Streuung der berechneten Speicher- und Verlustmodule, die der Berechnung des Verlustfaktors zugrunde liegen, sind jedoch geringer, so dass die Interpretation dieser Messwerte durchaus möglich ist.

Es zeigt sich hier ein anderes Verhalten der Tabletten als bei den Stärke-Tabletten. Auch hier sinkt die Höhe L_0 sowie L_m mit zunehmender Presskraft, jedoch ist die dynamische Längenänderung L_a größer bei den Tabletten mit hoher Bruchfestigkeit als bei denen mit geringerer Bruchfestigkeit. Dies resultiert in einer Verringerung des komplexen Moduls E^* bei zunehmender Bruchfestigkeit der Tabletten. Das führt zur gleichzeitigen Abnahme der Speicher- und Verlustmodule. Da der Phasenverschiebungswinkel hier auf einem relativ gleich bleibenden Niveau liegt, hat er keinen großen Einfluss auf den komplexen Modul.

Abbildung 4-6 zeigt Rasterelektronenmikroskop-Bilder der Vivacel-Tabletten, hergestellt mit 3 kN und 15 kN Presskraft, wobei die härteren Tabletten einen dichteren Aufbau haben als die mit geringerer Kraft hergestellten.

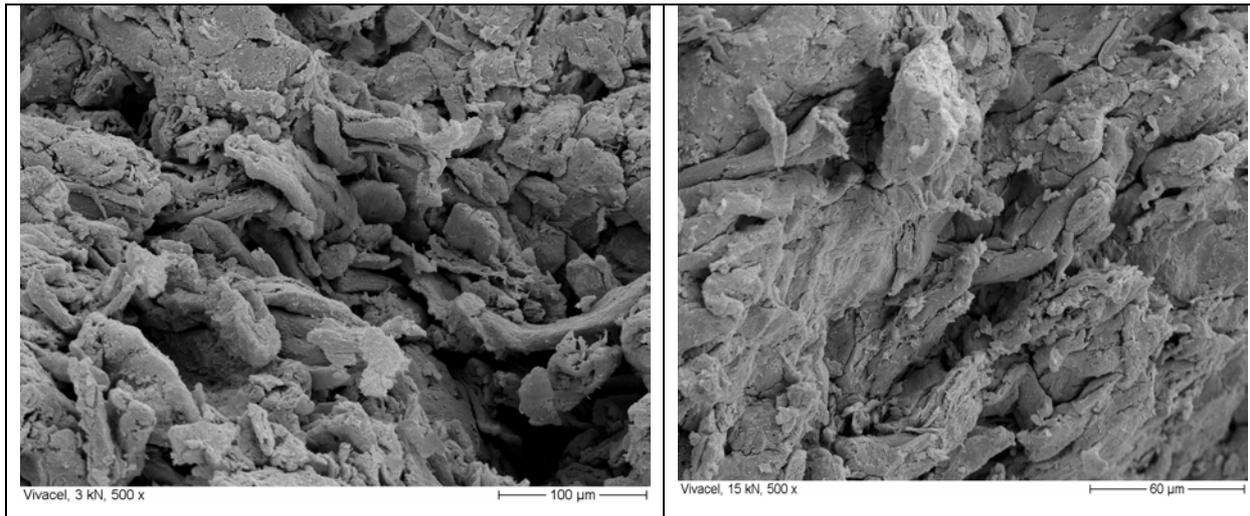


Abbildung 4-6: Rasterelektronenmikroskop-Aufnahmen von Tabletten aus Vivacel 102, hergestellt mit 3 kN (links) bzw. 15 kN (rechts) Presskraft, 500-fach vergrößert

4.1.3 *Tablettose 80*

Die Lactose-Tabletten wogen 526,8 mg ($n=100$, $s_{rel}=0,75\%$) und konnten bei Presskräften von 3 bis 15 kN mit ausreichender Festigkeit hergestellt werden. Die Bruchfestigkeit der Tabletten, hergestellt mit 3 kN, konnte nicht bestimmt werden, da sie sehr niedrig war, aber die viskoelastischen Parameter der Tabletten wurden ermittelt.

Abbildung 4-7 zeigt die Abhängigkeit der Bruchfestigkeit und der Tablettenhöhe von der Presskraft bei den Tablettose 80-Tabletten.

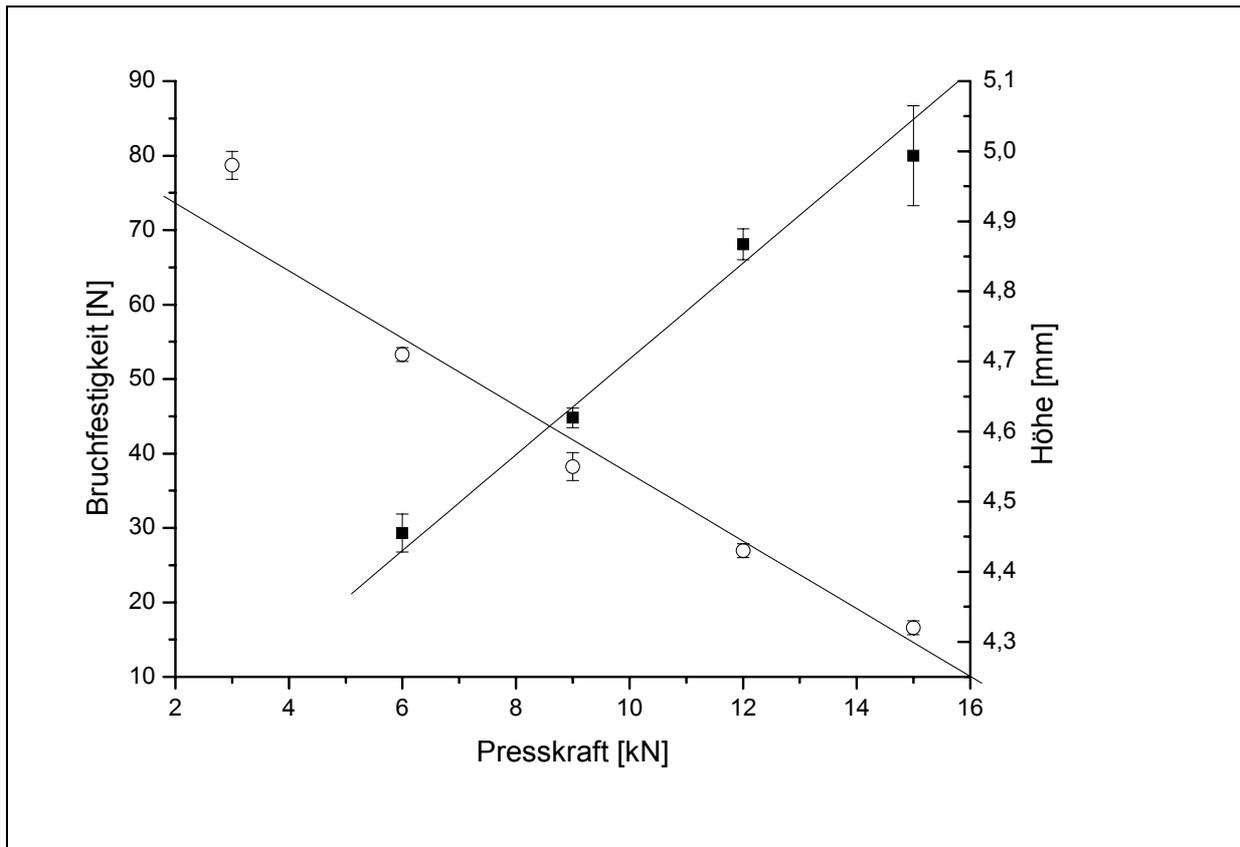


Abbildung 4-7: Abhängigkeit der Bruchfestigkeit (■) und der Tablettehöhe (○) von der Presskraft bei Tabletten aus Lactose (n=10, Streubalken = Standardabweichung)

Man erkennt auch hier einen annähernd linearen Zusammenhang. Die Bruchfestigkeit der mit 15 kN verpressten Tabletten nimmt einen etwas geringeren Wert an, als der Korrelation nach zu erwarten gewesen wäre. Dies könnte auf ein bei noch höheren Presskräften zu erwartendes Deckeln hinweisen, das hier jedoch noch nicht beobachtet werden konnte.

Die Abbildung 4-8 zeigt die Abhängigkeit des Verlustfaktors sowie des Speicher- und Verlustmoduls von der Presskraft der Tabletten.

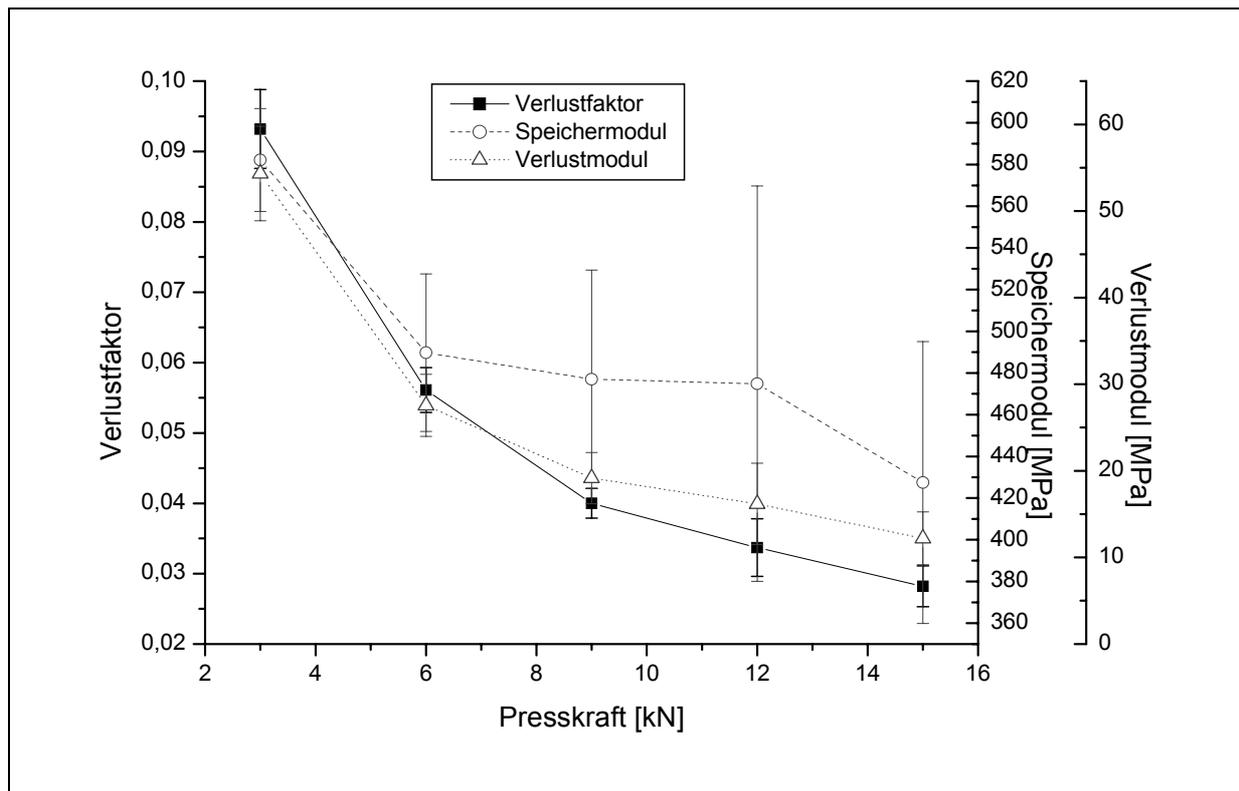


Abbildung 4-8: Verlustfaktor (■), Speichermodul (○) und Verlustmodul (△) in Abhängigkeit von der Bruchfestigkeit bei Tablettose 80-Tabletten (n=5, Streubalken = Standardabweichung)

Wie bei den Stärke-Tabletten verringert sich auch hier der Verlustfaktor mit zunehmender Presskraft. Dies geht einher mit einer Verringerung des Phasenverschiebungswinkels δ , was ein eher elastisches Verhalten der Tabletten mit hoher Bruchfestigkeit aufzeigt.

Ebenfalls ist eine Verringerung der Speicher- und Verlustmodule bei Tabletten mit höheren Bruchfestigkeiten festzustellen, wobei die Veränderung des Verlustmoduls größer ist als die des Speichermoduls. Die viskoelastischen Eigenschaften der Tabletten verschieben sich mit zunehmender Bruchfestigkeit hin zu elastischem Verhalten.

Es zeigt sich, dass auch hier, genau wie bei den Tabletten aus mikrokristalliner Cellulose, die bei höheren Kräften verpressten Tabletten eine niedrigere Höhe L_o und L_m aufweisen. Die dynamische Längenänderung L_a ist gleich bleibend, unabhängig von der Festigkeit der Tabletten. Dies resultiert in einer Verringerung des komplexen Moduls bei zunehmender Bruchfestigkeit der Tabletten, was die gleichzeitige Verringerung der Speicher- und Verlustmodule begründet. Die Verringerung des Phasenverschiebungswinkels resultiert in kleineren Werten für den Sinus und

größeren Werten für den Cosinus des Winkels, womit die größere Veränderung des Verlustmoduls im Vergleich zum Speichermodul erklärt wird.

Auf Abbildung 4-9 sind Rasterelektronenmikroskop-Bilder der Tablettose-Tabletten, die mit 3 kN bzw. 15 kN Presskraft hergestellt wurden, zu sehen. Man erkennt eine lockere Struktur der bei 3 kN hergestellten Tabletten im Gegensatz zu dem dichteren Aufbau der bei 15 kN verpressten Tabletten.

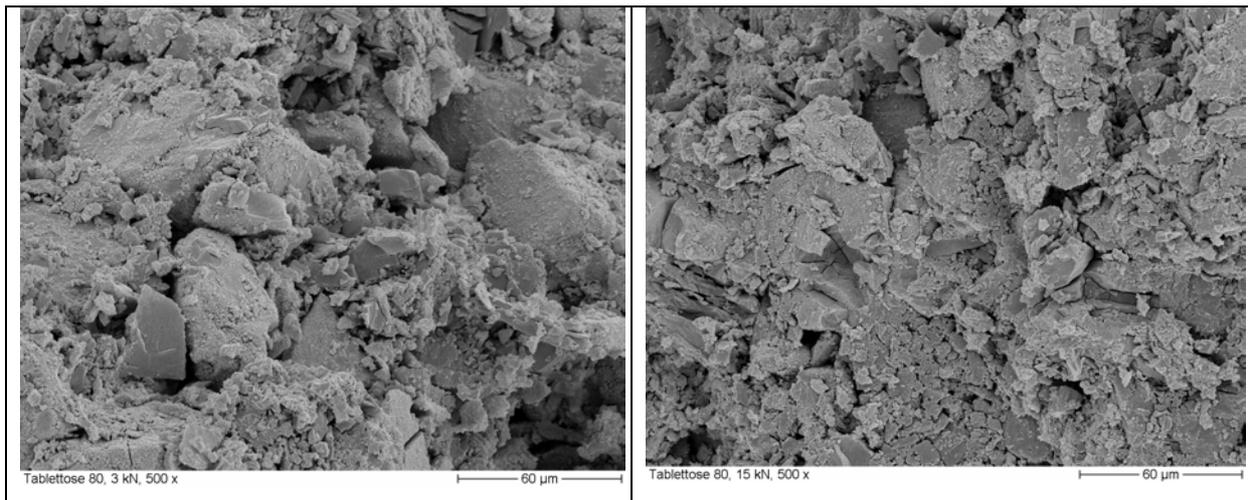


Abbildung 4-9: Rasterelektronenmikroskop-Aufnahmen von Tabletten aus Tablettose 80, hergestellt mit 3 kN (links) bzw. 15 kN (rechts) Presskraft, 500-fach vergrößert

4.1.4 *Emcompress*

Die Tabletten aus Calciumhydrogenphosphatdihydrat wogen 351,7 mg ($n=50$, $s_{rel}=0,55\%$). Sie wurden bei Presskräften von 3 bis 15 kN hergestellt, wobei die Tabletten, hergestellt bei 3 und 6 kN, eine so geringe Bruchfestigkeit aufwiesen, dass sie mit dem verwendeten Bruchfestigkeitstester nicht messbar war. Abbildung 4-10 zeigt deshalb nur die Bruchfestigkeit der Tabletten von 9 bis 15 kN Presskraft, aber die Höhe aller Chargen.

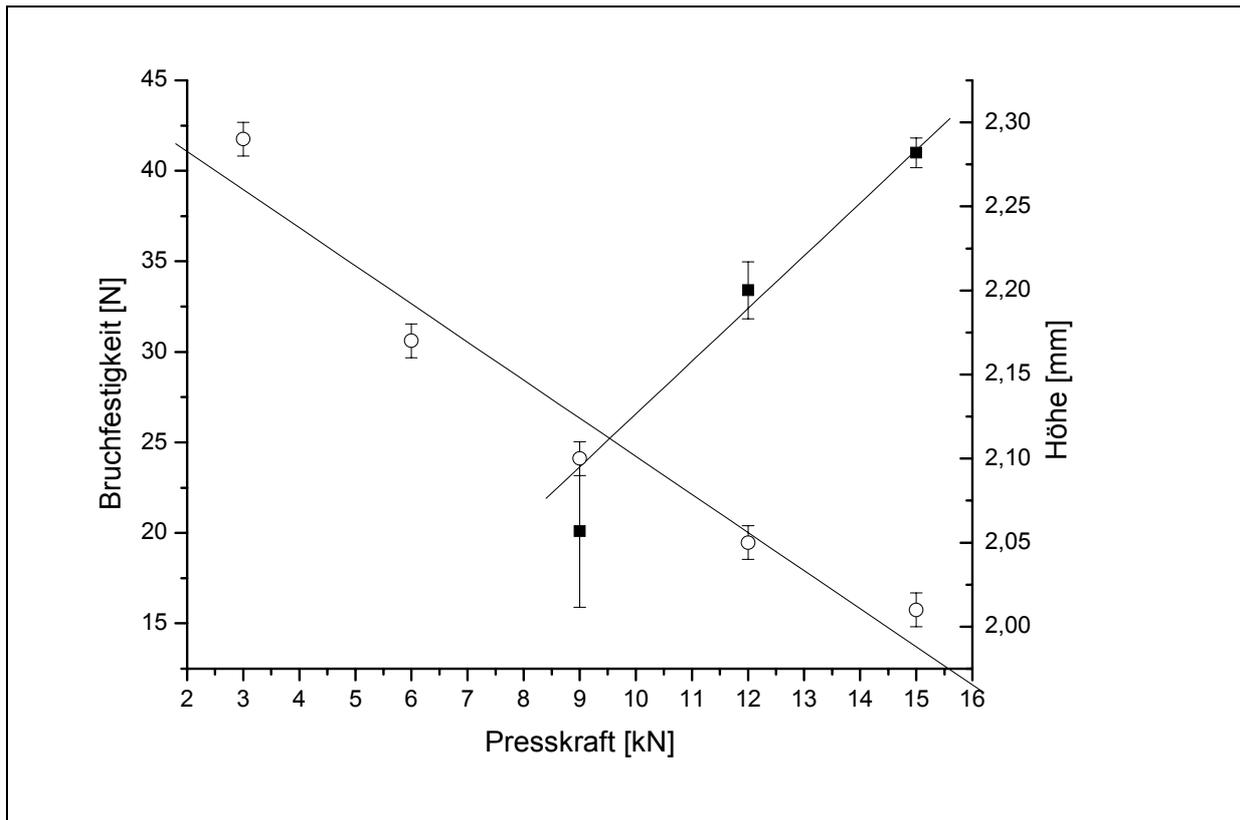


Abbildung 4-10: Abhängigkeit der Bruchfestigkeit (■) und der Tablettenhöhe (○) von der Presskraft bei Tabletten aus Calciumhydrogenphosphatdihydrat (n=10, Streubalken = Standardabweichung)

Auch hier nimmt die Bruchfestigkeit mit steigender Presskraft zu, während die Tablettenhöhe abnimmt.

Da auch die Tabletten, deren Bruchfestigkeit sehr gering war, mittels dynamisch-mechanischer Analyse untersucht wurden, werden im folgenden (Abbildung 4-11) der Verlustfaktor sowie die Speicher- und Verlustmodule der Tabletten aller Presskräfte aufgetragen.

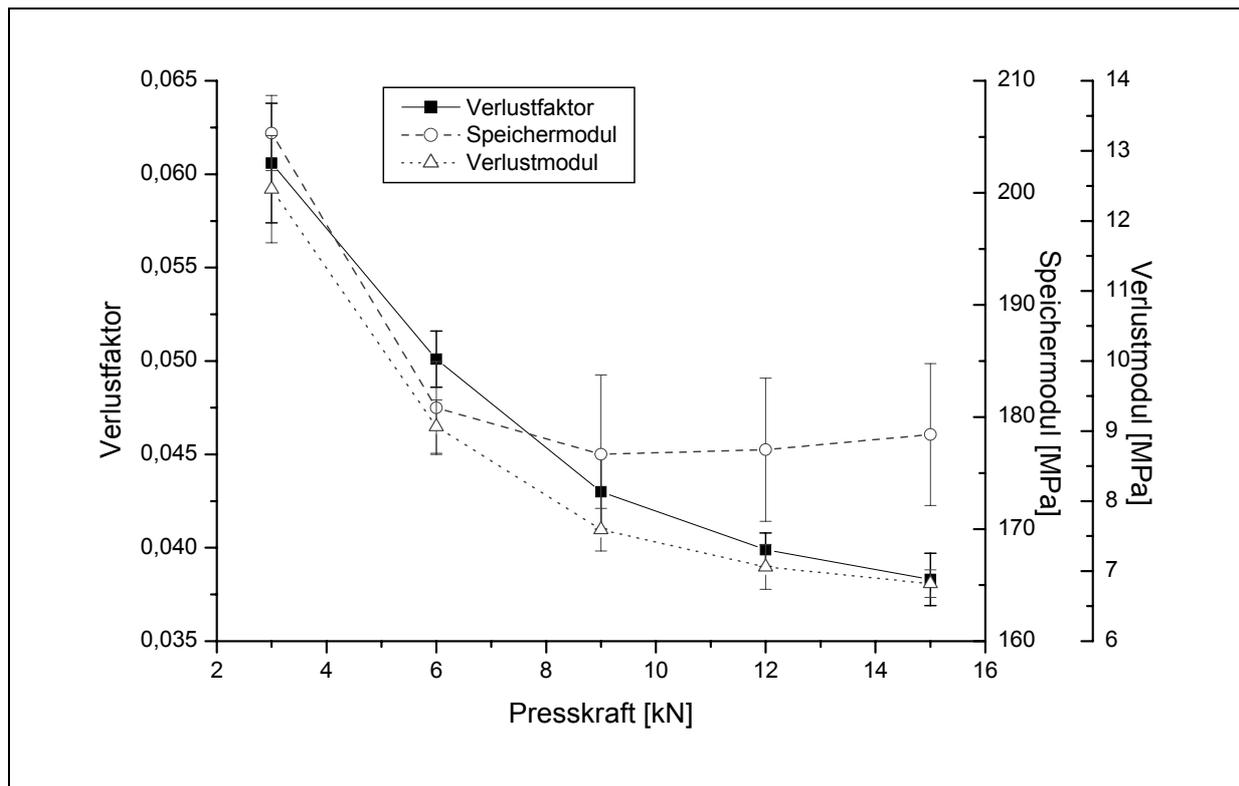


Abbildung 4-11: Verlustfaktor (■), Speichermodul (○) und Verlustmodul (△) in Abhängigkeit von der Bruchfestigkeit bei Emcompress-Tabletten (n=5, Streubalken = Standardabweichung)

Auch hier ist mit zunehmender Festigkeit der Tabletten eine Abnahme des Verlustfaktors festzustellen. Die Abnahme ist jedoch eher exponentiell als linear, was evtl. durch die sehr geringen Bindungen in den bei 3 und 6 kN hergestellten Tabletten erklärt werden kann. Auch hier zeigen die härteren Tabletten ein eher elastisches Verhalten, was durch die Abnahme des Phasenverschiebungswinkels δ festgestellt wurde.

Wie bei den Lactose-Tabletten nehmen hier ebenfalls mit Zunahme der Presskraft der Speicher- und Verlustmodul ab. Die Abnahme des Verlustmoduls ist verhältnismäßig größer als die Verringerung des Speichermoduls. Der elastische Anteil des Deformationsverhaltens nimmt mit steigender Presskraft zu.

Auch hier lässt sich feststellen, dass die fester gepressten Tabletten bei gleicher Masse flacher sind. Die dynamische Längenänderung ist auf einem relativ gleich bleibenden Niveau. Es resultiert wie schon bei den Tabletten aus mikrokristalliner Cellulose und Lactose eine Erniedrigung des komplexen Moduls und damit auch von Speicher- und Verlustmodul bei Erhöhung der Bruchfestigkeit der Tabletten. Die Verringerung des Phasenverschiebungswinkels erklärt auch hier wie schon bei den

Lactose-Tabletten die größere Veränderung des Verlustmoduls im Vergleich zum Speichermodul.

Die folgende Abbildung 4-12 zeigt Rasterelektronenmikroskop-Bilder der Emcompress-Tabletten, die bei 6 kN und 15 kN hergestellt wurden.

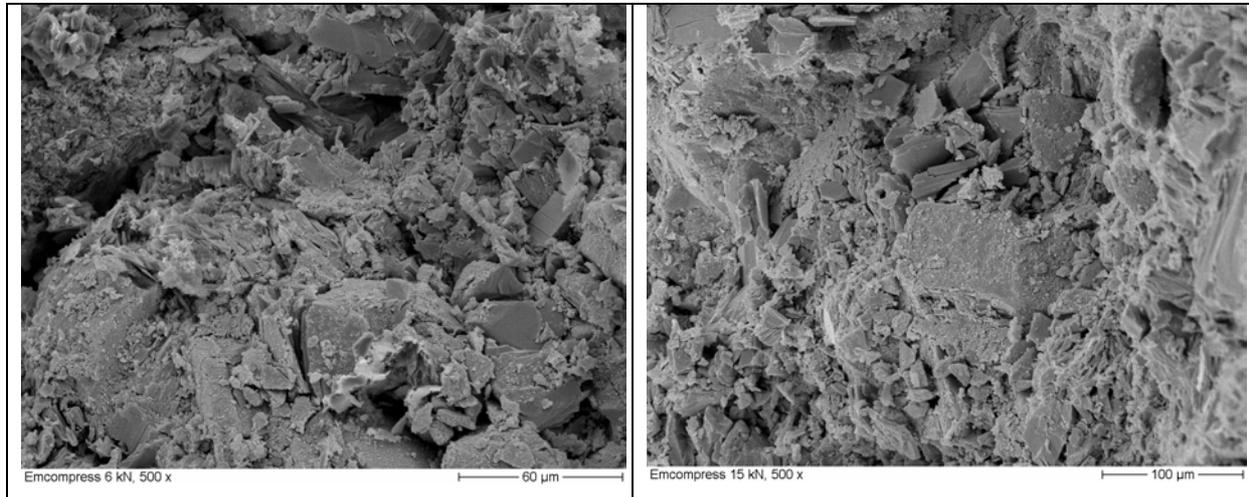


Abbildung 4-12: Rasterelektronenmikroskop-Aufnahmen von Tabletten aus Emcompress, hergestellt mit 6 kN (links) bzw. 15 kN (rechts) Presskraft, 500-fach vergrößert

4.1.5 Zusammenfassung

Betrachtet man den Verlustfaktor als allgemeines Merkmal viskoelastischer Eigenschaften, so gibt es bei allen hier untersuchten Tabletten eine gemeinsame Tendenz: mit steigender Presskraft und damit zunehmender Bruchfestigkeit und abnehmender Porosität nimmt der Verlustfaktor ab, das heißt die Elastizität nimmt zu. Das sehr unterschiedliche Verformungsverhalten der Füllstoffe bei der Tablettierung wird hier nicht deutlich. Dies liegt an den sehr geringen Kräften, die bei der dynamisch-mechanischen Analyse verwendet werden, so dass die Verformung der Tabletten im elastischen Bereich ist (siehe Abbildung 2-7). Somit verhalten sich alle Tabletten, unabhängig vom Ausgangsmaterial, eher elastisch. Mittels dynamisch-mechanischer Analyse werden Phasenverschiebungswinkel von 1° bis 6° ermittelt, wobei ein Winkel von 0° rein elastisches und ein Winkel von 90° rein viskoses Verhalten bedeutet. Zudem wird, wie auch bei Danielson et al. (1983) beschrieben, die gesamte Struktur der Tablette untersucht, die durch die Dichte der Tablette sowie die Porenverteilung beeinflusst wird. Wahre Stoffkonstanten werden nur mit reinen porenfreien Materialien erhalten. Um den Einfluss der Porosität zu

4 Ergebnisse und Diskussion

verdeutlichen, zeigt die folgende Abbildung 4-13 den Verlustfaktor in Abhängigkeit von der Porosität der Tabletten.

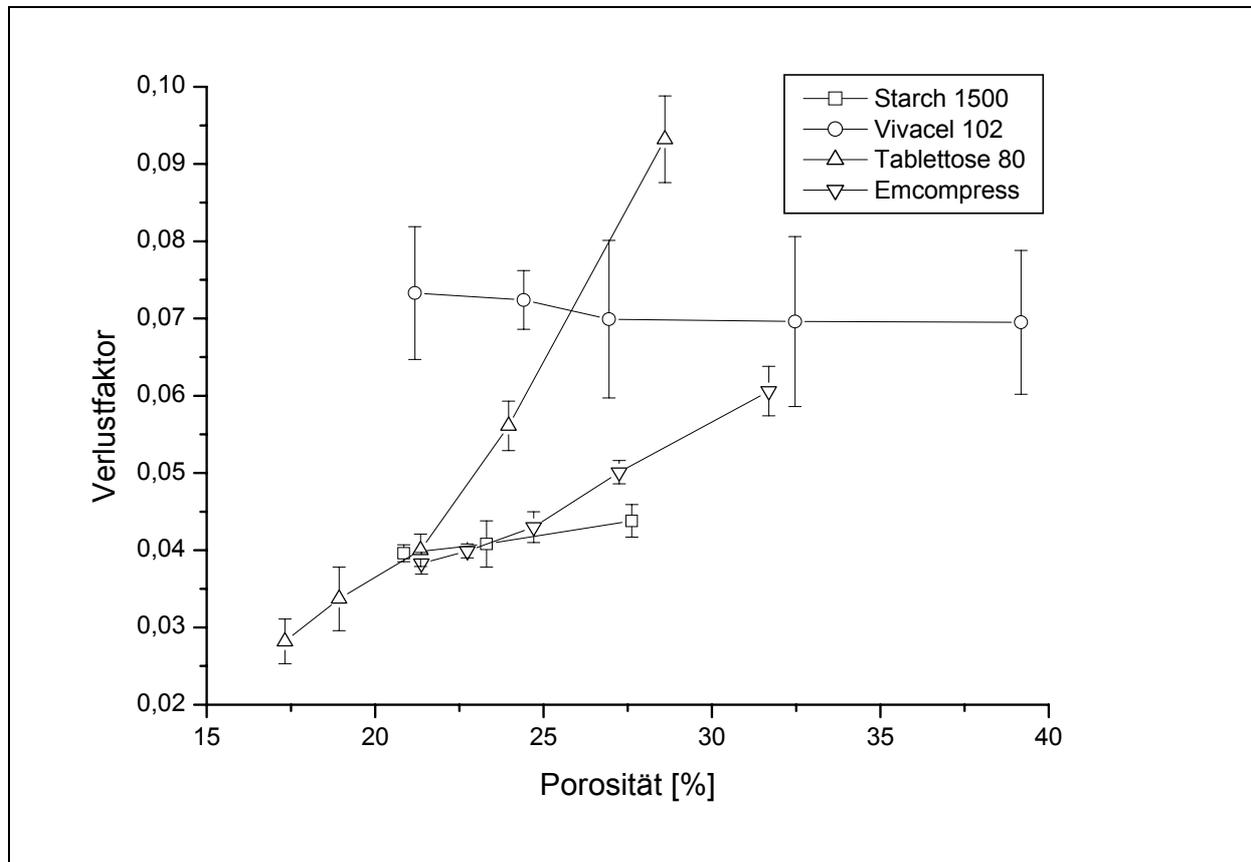


Abbildung 4-13: Verlustfaktor der Tabletten aus verschiedenen Füllstoffen in Abhängigkeit von der Porosität der Tabletten (n=5, Streubalken = Standardabweichung)

Hinsichtlich der Speicher- und Verlustmodule unterscheidet sich die elastische Stärke von den sprödebrüchigen Substanzen Lactose und Calciumphosphat sowie von der plastisch verformbaren mikrokristallinen Cellulose. Mit zunehmender Presskraft und abnehmender Porosität nehmen die Werte des Speicher- und Verlustmoduls der Stärke-Tabletten zu, wobei die Veränderung des Speichermoduls größer ist als die des Verlustmoduls. Bei den Tabletten aus den übrigen Füllstoffen verhält es sich umgekehrt. Speicher- und Verlustmodul nehmen mit zunehmender Härte der Tabletten ab und die Veränderung des Verlustmoduls ist größer als die des Speichermoduls. Dies verdeutlicht die folgende Abbildung noch einmal zusammenfassend für den Speichermodul.

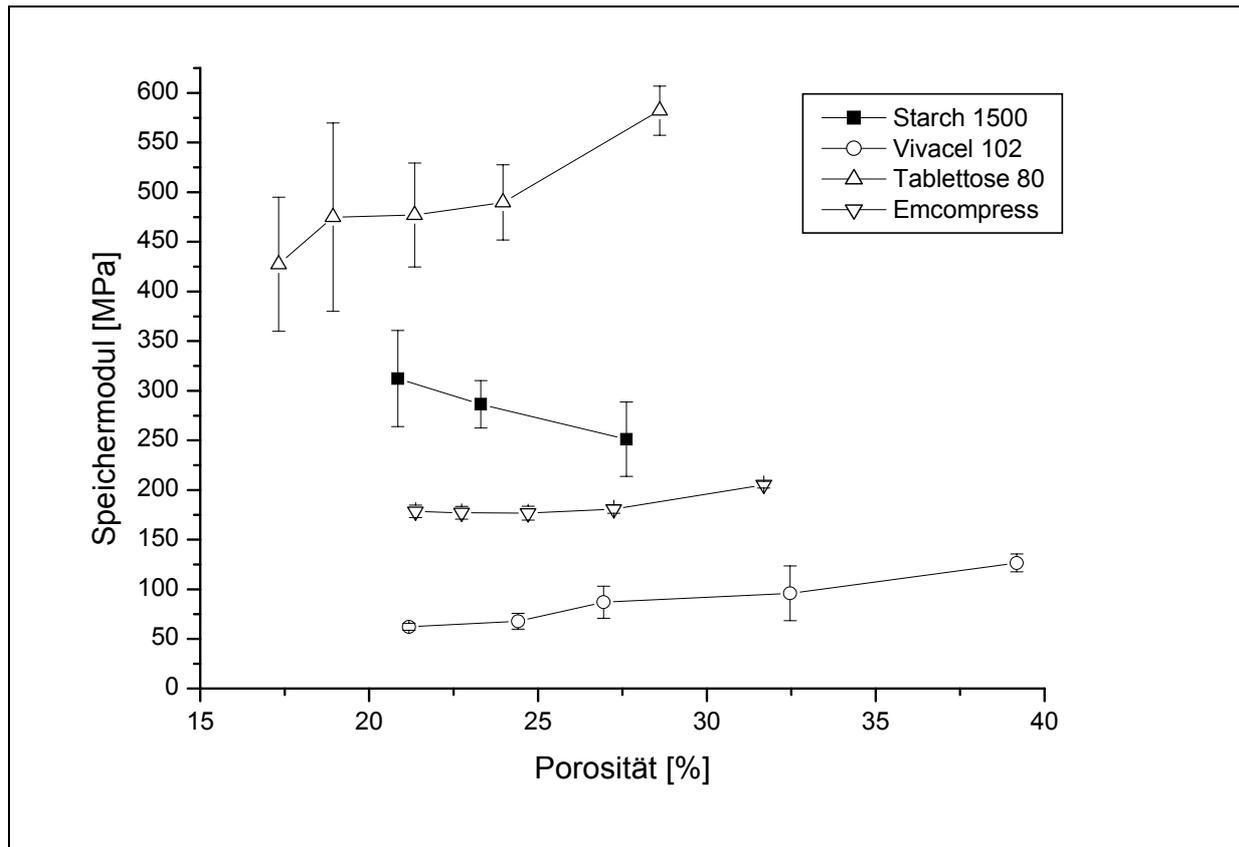


Abbildung 4-14: Speichermodul in Abhängigkeit von der Porosität bei Tabletten aus unterschiedlichen Füllstoffen (n=5, Streubalken = Standardabweichung)

Aus diesem unterschiedlichen Verhalten der Speicher- und Verlustmodule resultiert, dass sich der Verlustfaktor letztendlich bei fast allen Tabletten ähnlich verhält. Lediglich bei den Tabletten aus mikrokristalliner Cellulose ist der Zusammenhang zwischen der Bruchfestigkeit und dem Verlustfaktor nicht so eindeutig wie bei den übrigen Tabletten (Abbildung 4-5).

Betrachtet man die Deformationsamplitude während der dynamischen Belastung als Maß für die Festigkeit der Tabletten, so kann man auf Grund der Abhängigkeit von der Presskraft, das heißt der Steigung der Geraden in Abbildung 4-15, drei Fälle unterscheiden. Bei den Stärke-Tabletten ist die dynamische Längenänderung während der DMA-Messung bei den fester gepressten Tabletten geringer, bei den sprödebrüchigen Lactose- und Calciumphosphat-Tabletten ist sie mit zunehmender Presskraft leicht steigend und bei den plastischen Tabletten aus mikrokristalliner Cellulose deutlich steigend (Abbildung 4-15).

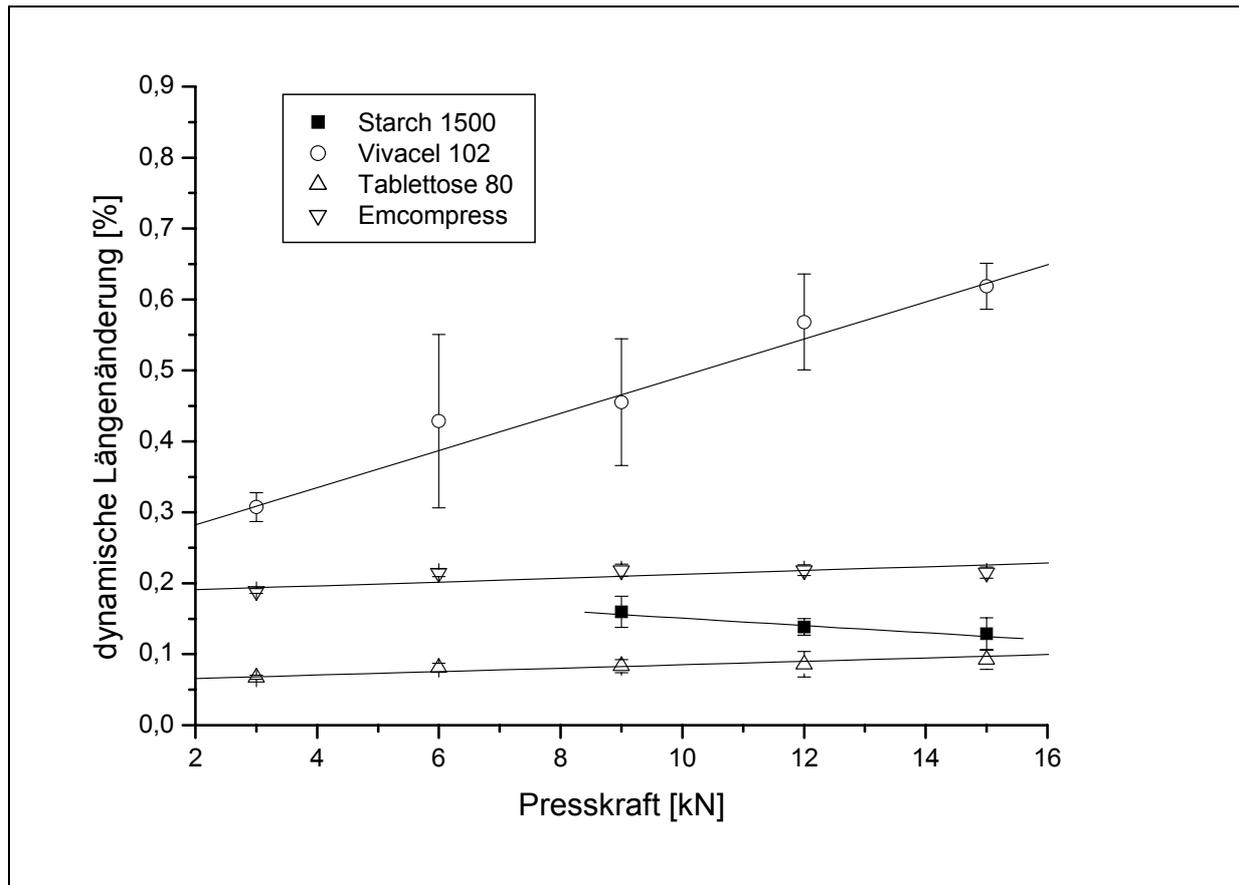


Abbildung 4-15: Dynamische Längenänderung der Tabletten aus verschiedenen Füllstoffen während der DMA-Untersuchung bei 20 kN dynamischer Kraft in Abhängigkeit von der Presskraft (n=5, Streubalken = Standardabweichung)

Durch Rasterelektronenmikroskop-Aufnahmen kann dieser Zusammenhang anschaulich gemacht werden. Die Ausgangsstoffe werden durch die Pressung gebrochen oder/und haben sich plastisch verformt. Dadurch entsteht ein festeres Gebilde mit weniger Poren und Zwischenräumen. Die Stärke-Tabletten zeigen aufgrund ihrer elastischen Eigenschaften diesen Zusammenhang weniger ausgeprägt. Jedoch ist zu beachten, dass die Rasterelektronenmikroskop-Aufnahmen keinen quantitativen Schluss auf die Porosität der Tabletten zulassen.

Wird die dynamische Kraft der DMA auf die Stärke-Tabletten aufgebracht, können sich die Stärkekörner elastisch verformen und in die vorhandenen Poren und Hohlräume ausweichen, wodurch bei den fester gepressten Tabletten die dynamische Längenänderung geringer ist als bei den weicheren Tabletten.

Dagegen zeigt sich bei den übrigen Füllstoffen eine größere dynamische Längenänderung bei den fester verpressten Tabletten. Die Ursache für dieses unerwartete Verhalten konnte nicht geklärt werden.

Aus dieser unterschiedlichen Längenänderung resultiert bei Stärke eine Zunahme des komplexen Moduls E^* mit zunehmender Bruchfestigkeit, während er bei den anderen drei verwendeten Füllstoffen abnimmt.

Die absoluten Werte der einzelnen Tabletten aus den unterschiedlichen Füllstoffen sind nicht miteinander vergleichbar, da die Tabletten aus den oben erwähnten Gründen unterschiedliche Massen und Dichten haben. Zudem ist der Einfluss der Porosität nicht zu vernachlässigen, der zu hohen Dämpfungseigenschaften der Tabletten führt. In der Literatur wird vorgeschlagen, den Speichermodul auf eine Porosität von Null zu extrapolieren und die dann erhaltenen Materialkonstanten zu vergleichen. Dies ist mit den hier untersuchten Tabletten nicht möglich. Hierzu wären Tabletten mit niedrigeren Porositäten und über einen größeren Porositätsbereich notwendig, damit die Extrapolationen aussagekräftig sind und das Ergebnis nicht verfälschen. Tabletten mit niedrigeren Porositäten herzustellen war mit den hier zu Verfügung stehenden Tablettenmaschinen nicht möglich. Bassam et al. (1990) stellten Komprimat mit einer hydraulischen Presse her, die weitaus größere Presskräfte von bis zu 500 kN zuließ und erhielten so Porositäten von bis zu 5 %.

4.2 Untersuchung gelagerter Tabletten

Es wurde untersucht, ob Veränderungen von Tabletten während der ersten Wochen nach der Herstellung mit Änderungen der viskoelastischen Eigenschaften einhergehen. Da einige Tabletten während ihrer Lagerung zum Beispiel durch Wasserverlust nachhärten können, sollte überprüft werden, inwieweit Änderungen der Bruchfestigkeit mittels dynamisch-mechanischer Analyse festgestellt werden können. Dazu wurden die Tabletten aus Kapitel 4.1 mit Ausnahme der Emcompress-Tabletten 1, 7, 28 und 84 Tage nach ihrer Herstellung mittels dynamisch-mechanischer Analyse vermessen sowie ihre Bruchfestigkeit bestimmt.

4.2.1 Starch 1500

Tabletten aus Starch 1500 neigen zur Nachhärtung. Unabhängig von der Presskraft nimmt die Bruchfestigkeit von Tabletten aus vorverkleisterter Stärke nach der Herstellung geringfügig, aber reproduzierbar zu (Abbildung 4-16). Nach sieben Tagen ist die Bruchfestigkeit höher als einen Tag nach der Tablettenherstellung. Im weiteren Verlauf, vier und zwölf Wochen nach der Tablettierung, zeigt sich jedoch keine deutliche Veränderung mehr. Diese Ergebnisse überraschen, da bei der relativ elastischen Stärke Rückdehnungen nach der Produktion zu erwarten waren, die zu einer Verringerung der Bruchfestigkeit führen würden.

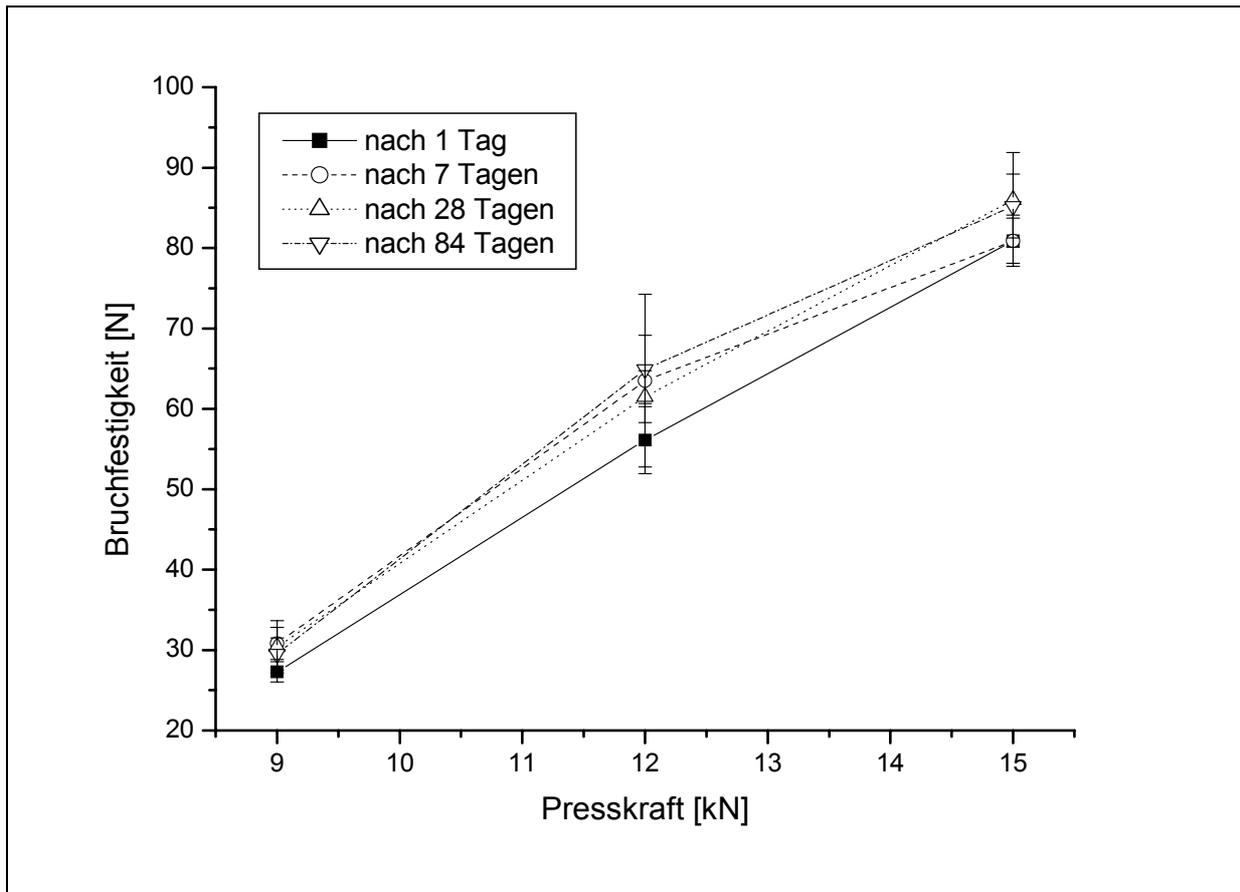


Abbildung 4-16: Zunahme der Bruchfestigkeit in Abhängigkeit von der Presskraft bei der Lagerung von Tabletten aus vorverkleisterter Stärke (n=10, Streubalken = Standardabweichung)

An den gleichen Tagen, an denen die Bruchfestigkeit bestimmt wurde, wurden andere Tabletten der gleichen Charge auch mittels dynamisch-mechanischer Analyse vermessen. Abbildung 4-17 zeigt den Verlustfaktor der Stärketabletten in Abhängigkeit von der Presskraft und Lagerdauer. Wie bereits in Kapitel 4.1 beschrieben wurde, nimmt mit zunehmender Presskraft und damit einhergehend zunehmender Bruchfestigkeit der Verlustfaktors ab. Auch hier erkennt man eine Verringerung des Verlustfaktors in dem Zeitraum von einem bis zu sieben Tage nach der Tabletten-Herstellung, während im weiteren Zeitraum bis hin zu zwölf Wochen keine weiteren Veränderungen erkennbar sind. Die gleiche zunächst rasche und dann langsame Veränderung der Tablettenstruktur wurde bereits bei den Bruchfestigkeitsuntersuchungen beobachtet.

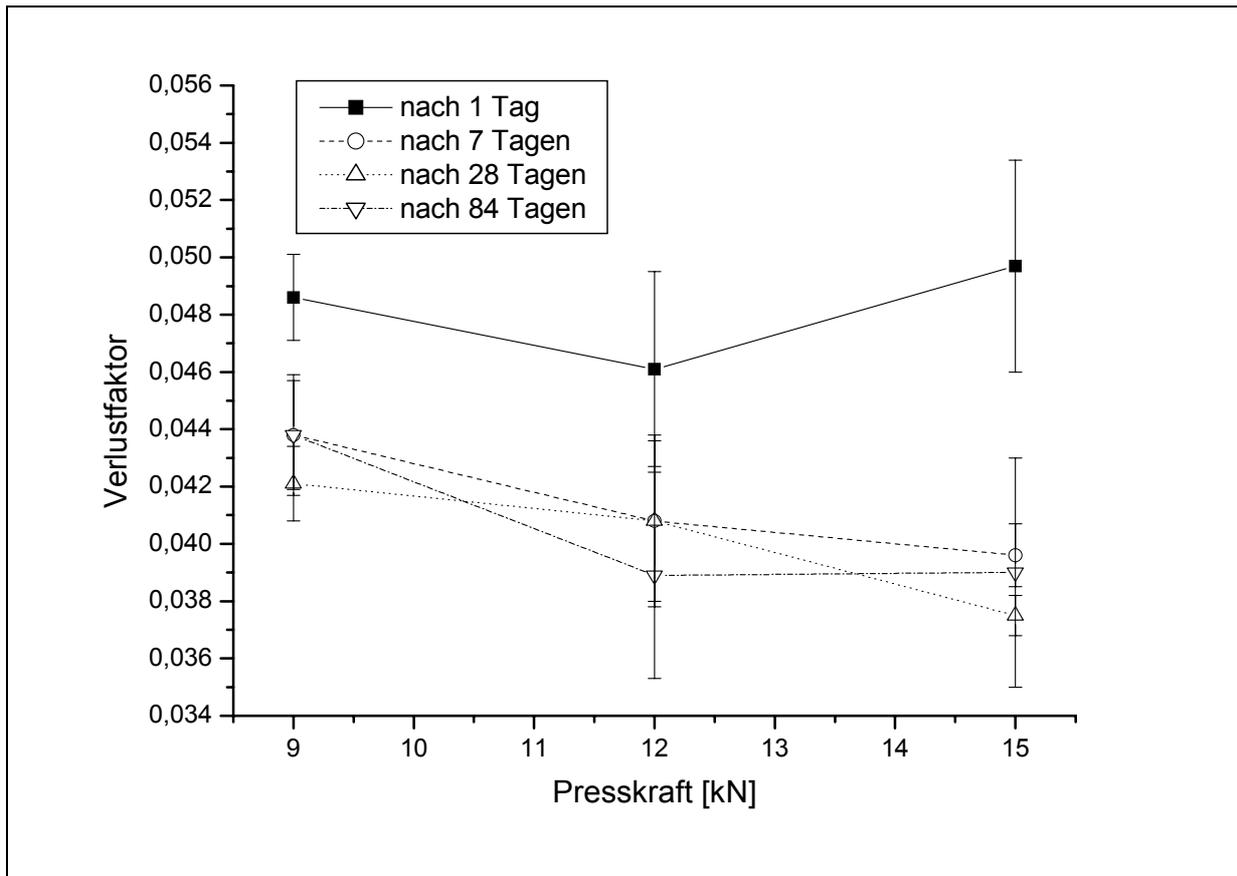


Abbildung 4-17: Verlustfaktor in Abhängigkeit von der Presskraft bei gelagerten Tabletten aus vorverkleisterter Stärke (n=5, Streubalken = Standardabweichung)

4.2.2 Vivacel 102

Anders als bei den Stärke-Tabletten nimmt die Bruchfestigkeit der Tabletten aus mikrokristalliner Cellulose unabhängig von der Presskraft nach der Herstellung ab, wie Abbildung 4-18 zeigt. Innerhalb der ersten Woche nach der Produktion der Tabletten kommt es zu einer Erweichung der Proben. Im Vergleich zu den Messungen einen Tag nach der Tabletten-Herstellung ist die Bruchfestigkeit sieben Tage nach der Herstellung um etwa 10% geringer. Diese Erweichung der Tabletten schreitet im weiteren Verlauf der Lagerung jedoch nicht weiter fort, wie man an den Messungen nach 28 und 84 Tagen erkennt.

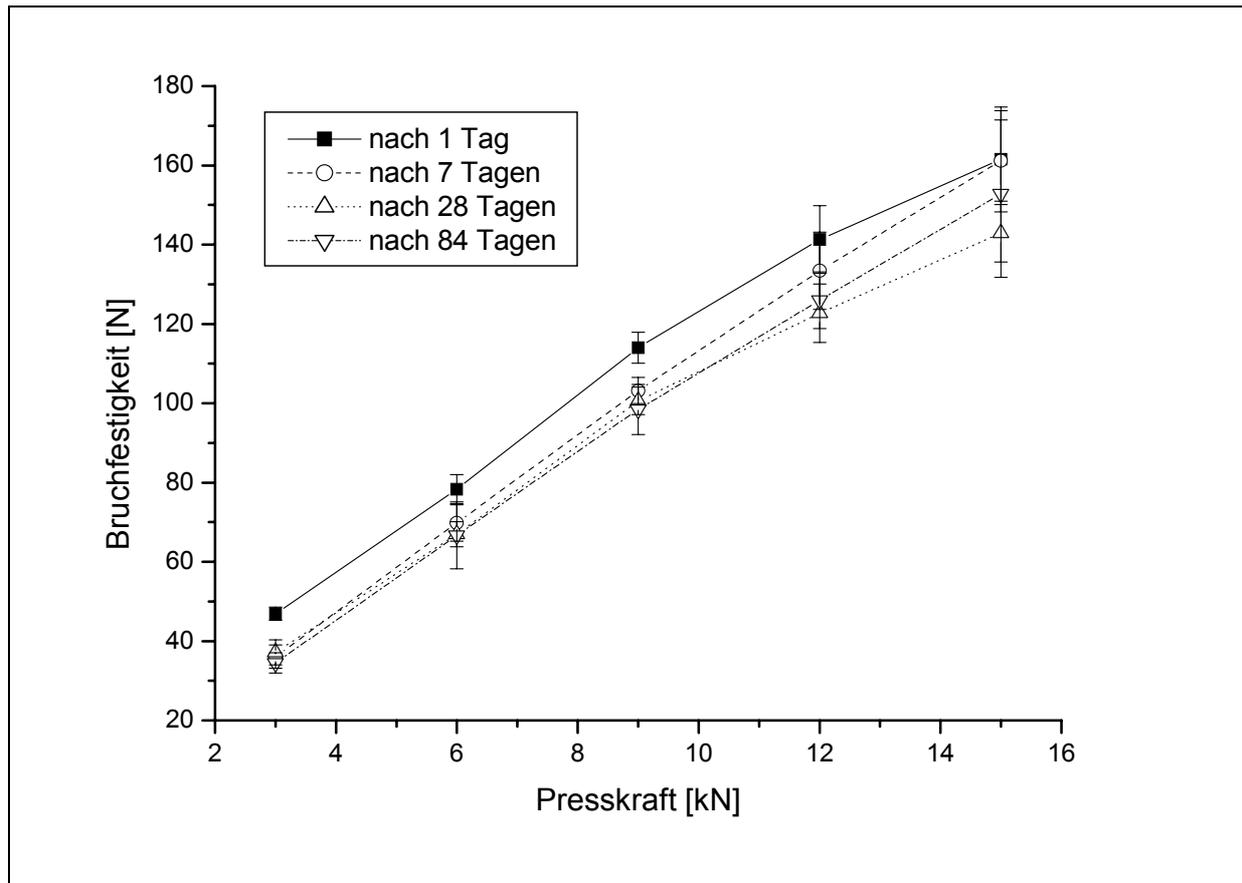


Abbildung 4-18: Abnahme der Bruchfestigkeit in Abhängigkeit von der Presskraft bei der Lagerung von Tabletten aus mikrokristalliner Cellulose (n=10, Streubalken = Standardabweichung)

Abbildung 4-19 zeigt den Verlustfaktor der Vivacel-Tabletten, der an den gleichen Tagen bestimmt wurde wie die Bruchfestigkeit der Tabletten. Die nach sieben, 28 und 84 Tagen gemessenen Verlustfaktoren sind größer als die nach einem Tag bestimmten, unterscheiden sich untereinander aber ebenfalls nicht deutlich. Dies spiegelt die Ergebnisse der Bruchfestigkeitsuntersuchungen wieder.

Der Verlustfaktor der Tabletten, hergestellt bei 9 kN und vermessen einen Tag nach der Herstellung, liegt bei einem höheren Wert als erwartet. Die Streuung dieser Messungen ist sehr groß. Die Untersuchung der gleichen Charge zu einem späteren Zeitpunkt (7, 28 und 84 Tage) zeigt keine Auffälligkeiten besonders bei den mit 9 kN hergestellten Tabletten.

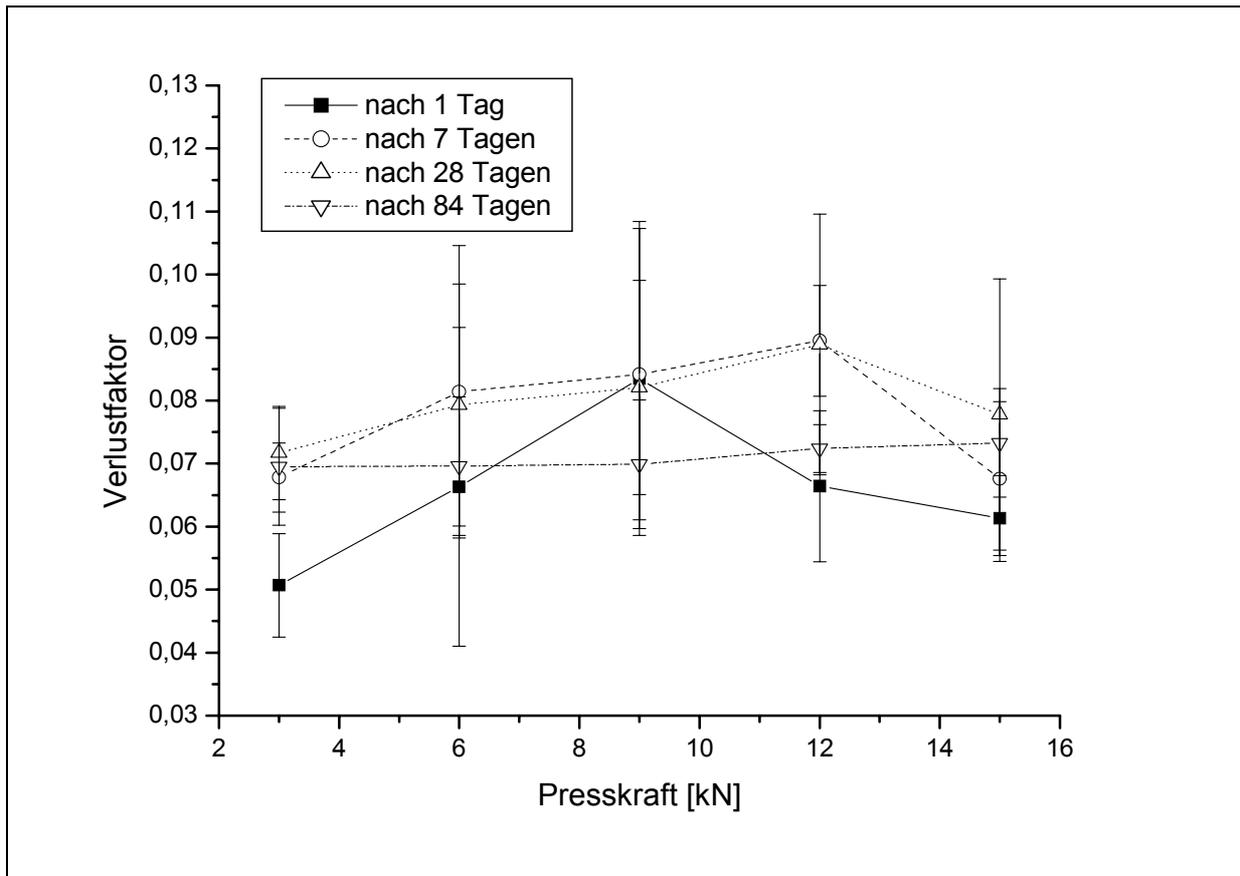


Abbildung 4-19: Verlustfaktor in Abhängigkeit von der Presskraft bei gelagerten Tabletten aus mikrokristalliner Cellulose (n=5, Streubalken = Standardabweichung)

4.2.3 *Tablettose 80*

Die Bruchfestigkeit der Lactose-Tabletten steigt, wie die der Stärke-Tabletten, auch in den ersten Wochen nach der Herstellung an, bleibt dann aber ebenfalls auf einem relativ gleich bleibenden Niveau. Abbildung 4-20 zeigt die 1, 7, 28 und 84 Tage nach der Herstellung der Lactose-Tabletten gemessenen Bruchfestigkeiten.

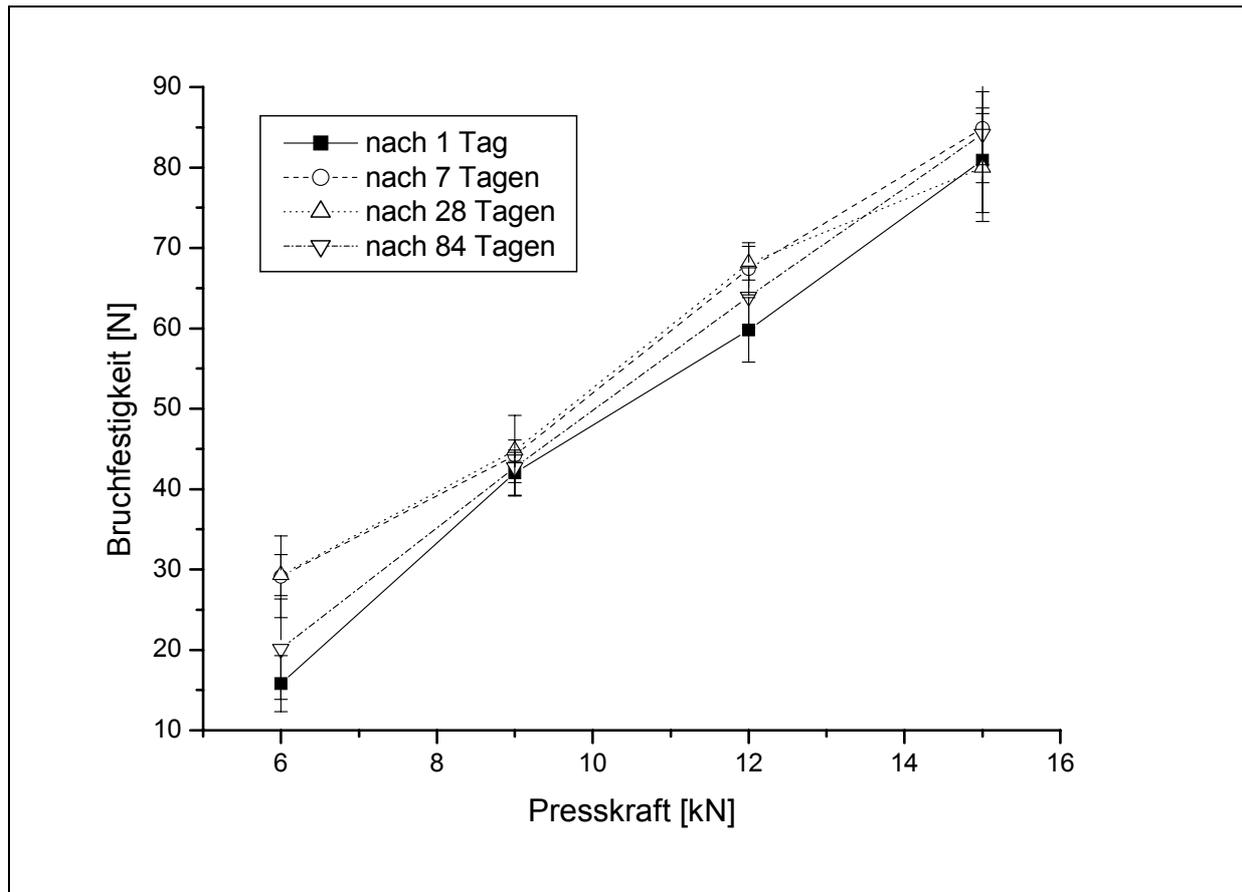


Abbildung 4-20: Zunahme der Bruchfestigkeit in Abhängigkeit von der Presskraft bei der Lagerung von Tabletten aus Lactose (n=10, Streubalken = Standardabweichung)

In Abbildung 4-21 sind die Verlustfaktoren der Lactose-Tabletten, ebenfalls gemessen nach 1, 7, 28 und 84 Tagen, gegen die Presskraft aufgetragen. Die bei 3 kN verpressten Tabletten sind so weich, dass ihre Bruchfestigkeit nicht ermittelt werden konnte. Es war jedoch möglich ihre viskoelastischen Eigenschaften mit dem Eplexor zu bestimmen.

Wie bereits in Kapitel 4.1 beschreiben, ist auch hier eine Abnahme des Verlustfaktors mit zunehmender Presskraft bzw. zunehmender Bruchfestigkeit zu erkennen.

Analog zu den Ergebnissen der Bruchfestigkeitsuntersuchung ist auch hier eine stärkere Abnahme des Verlustfaktors der Tabletten in der ersten Woche nach der Herstellung festzustellen, die im weiteren Verlauf der Lagerung nicht weiter fortschreitet.

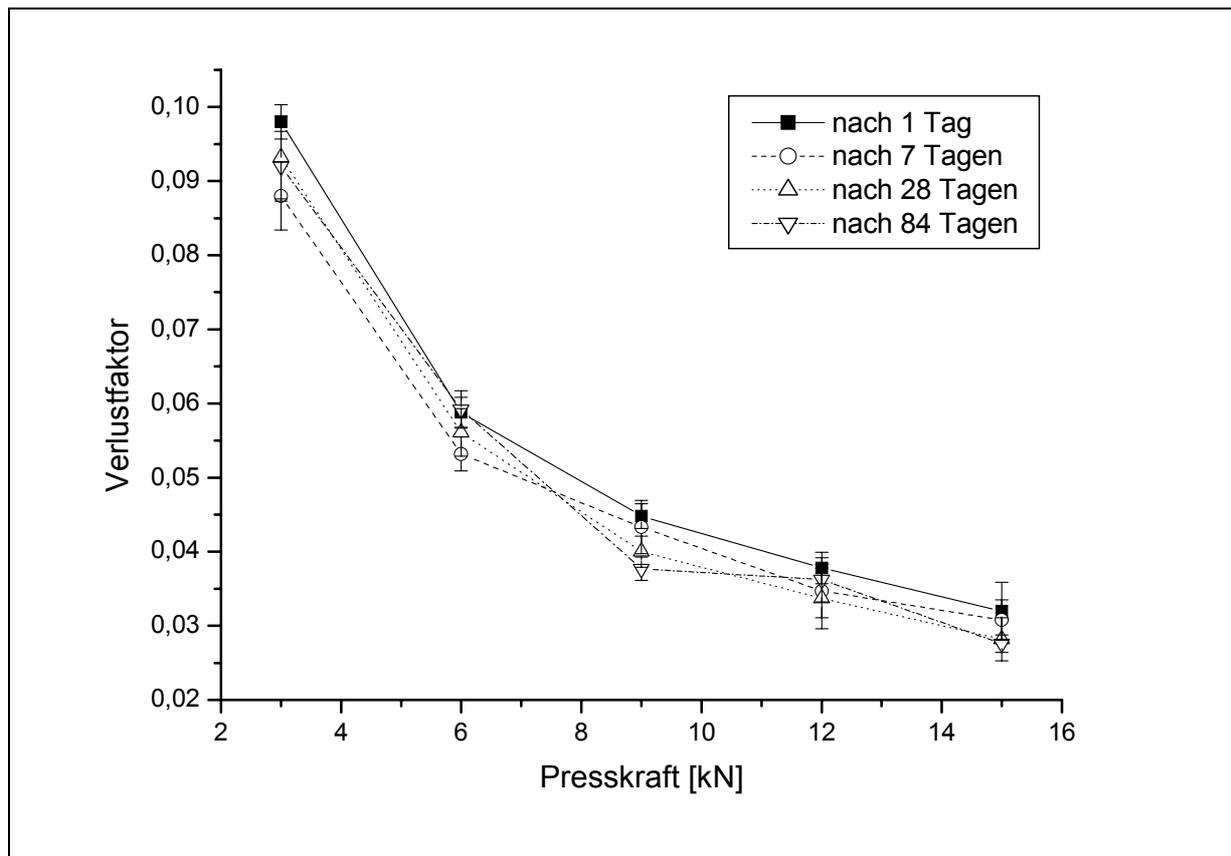


Abbildung 4-21: Verlustfaktor in Abhängigkeit von der Presskraft bei gelagerten Tabletten aus Lactose (n=5, Streubalken = Standardabweichung)

4.2.4 Zusammenfassung

Im vorangegangenen Kapitel 4.1 wurde gezeigt, dass bei allen Tabletten mit zunehmender Presskraft und damit zunehmender Bruchfestigkeit der Verlustfaktor abnimmt. Dieses Verhalten findet man auch hier.

Je nach Füllstoff härten die Tabletten nach, wie bei den Tabletten aus Stärke und Lactose. Entsprechend sinkt der Verlustfaktor dieser Tabletten. Die Tabletten aus mikrokristalliner Cellulose erweichen nach der Herstellung, ihre Bruchfestigkeit sinkt. In diesem Fall steigt der Verlustfaktor der Tabletten an.

Dies zeigt, dass die dynamisch-mechanische Analyse eine Methode ist um alterungsbedingte Veränderungen an Tabletten, sofern sich diese in der Festigkeit der Tabletten widerspiegeln, festzustellen.

Auffallend ist, dass bei Tabletten mit relativ großen Unterschieden in der Bruchfestigkeit, wie Tabletten, die gleichzeitig, aber mit verschiedenen Presskräften hergestellt und zeitgleich vermessen wurden, relativ geringe Änderungen des

Verlustfaktors resultieren, während bei Tabletten, die nach einem Tag und sieben Tagen vermessen wurden, geringe Unterschiede in der Bruchfestigkeit zu deutlichen Veränderungen des Verlustfaktors führen. Dies deutet darauf hin, dass die Bruchfestigkeit nicht das einzige Kriterium ist, das sich bei der Lagerung von Tabletten verändert, und auch nicht alleine für die Änderung des Verlustfaktors verantwortlich ist.

4.3 Untersuchung von Tabletten mit unterschiedlichen Verhältnis Cellulose-mikrokristalline Cellulose

Die Kristallinität einer zu verpressenden Pulvermischung hat einen Einfluss auf die entstehenden Tabletten. So ist bekannt, dass kristalline Stoffe oft härtere Tabletten ergeben, da sich die Moleküle innerhalb des Kristalls entlang Gleitebenen verschieben und so besser verformbar sind. Am Beispiel von Tabletten aus unterschiedlichen Mischungen Cellulose und mikrokristalliner Cellulose (MCC) wurde überprüft, inwieweit unterschiedliche Kristallinitäten einer Pulvermischung einen Einfluss auf die Viskoelastizität von Tabletten haben. Cellulose wurde gewählt, weil es ein gängiger Tablettenfüllstoff ist, der sowohl in einer kristallinen, als auch in einer eher amorphen Form verbreitet ist.

Es wurden Pulvermischungen aus Cellulose (Elcema G 250) und mikrokristalliner Cellulose (Avicel PH 101) in verschiedenen Verhältnissen (0:100, 20:80, 40:60, 60:40, 80:20, 100:0) hergestellt und mit je 0,5 % Aerosil und 0,5 % Magnesiumstearat vermischt.

Alle Pulvermischungen wurden mit einem Röntgendiffraktometer vermessen, um Aussagen bezüglich der Kristallinität treffen zu können.

Tabletten wurden an einer Exzenterpresse (Fette E1) gepresst, wobei die Fülltiefe für alle Mischungen beibehalten wurde und die Presskraft immer 12 kN betrug. Die Bruchfestigkeit der Tabletten wurde bestimmt.

Alle Tabletten wurden mittels dynamisch-mechanischer Analyse hinsichtlich ihrer Viskoelastizität untersucht.

4.3.1 Tablettierung

Unter Beibehaltung der gleichen Fülltiefe wurden alle Chargen bei 12 kN Presskraft hergestellt. Die beiden folgenden Tabellen zeigen die Schütt- und Stampfdichten der Cellulose-Pulvermischungen und die daraus resultierenden unterschiedlichen Massen und Höhen der Tabletten.

4 Ergebnisse und Diskussion

Anteil Cellulose [%]	Anteil MCC [%]	Schüttdichte [g/ml]	Schüttdichte s [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]	Stampfdichte s [g/ml]
0	100	0,352	0,003	0,467	0,016
20	80	0,396	0,005	0,496	0,004
40	60	0,425	0,009	0,539	0,004
60	40	0,430	0,014	0,545	0,003
80	20	0,410	0,008	0,501	0,003
100	0	0,387	0,003	0,467	0,005

Tabelle 4-1: Schütt- und Stampfdichten (n=3) der Pulvermischungen aus Pulvercellulose und mikrokristalliner Cellulose, s = Standardabweichung

Anteil Cellulose [%]	Anteil MCC [%]	Tablettenmasse [g]	Tablettenmasse s [g]	Tablettenhöhe [mm]	Tablettenhöhe s [mm]
0	100	298,15	9,08	2,634	0,023
20	80	336,50	2,61	2,98	0,028
40	60	358,30	5,45	3,178	0,027
60	40	369,70	2,74	3,328	0,02
80	20	368,75	1,86	3,318	0,013
100	0	349,90	1,83	3,202	0,013

Tabelle 4-2: Massen (n=20) und Höhen (n=5) der Tabletten aus Mischungen von Pulvercellulose und mikrokristalliner Cellulose, s = Standardabweichung

Bei größeren Dichten einer Pulvermischung resultieren daraus schwerere Tabletten. Die Tablettenhöhe hängt von der Masse der Tabletten ab, so dass bei größeren Tablettenmassen höhere Tabletten resultieren. Auch das Verformungsverhalten der Pulvermischung beeinflusst die Tablettenhöhe, jedoch ist dieser Effekt hier nicht festzustellen.

4.3.2 Bruchfestigkeit

Mit zunehmendem Anteil an mikrokristalliner Cellulose in den Tabletten nimmt die Bruchfestigkeit der Tabletten linear zu, wie Abbildung 4-22 zeigt. Dies war zu erwarten, da mikrokristalline Cellulose eines der effektivsten Trockenbindemittel ist und bekannt ist, dass die Festigkeit von Tabletten mit zunehmendem Kristallinitätsgrad der Cellulose steigt (Ritschel Bauer-Brandl, 2002).

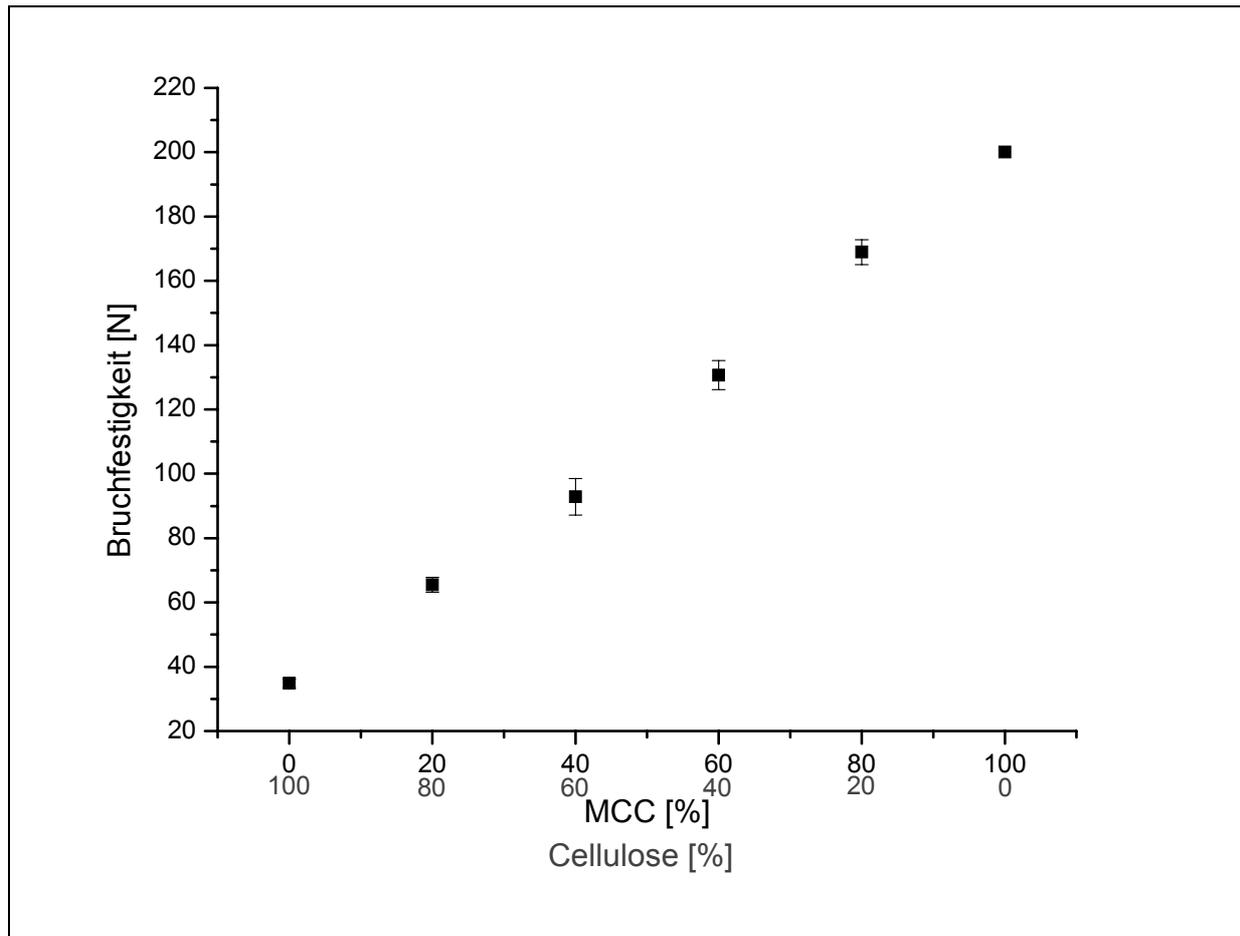


Abbildung 4-22: Bruchfestigkeit in Abhängigkeit vom Verhältnis mikrokristalline Cellulose (MCC) zu Cellulose bei gleich bleibender Presskraft von 12 kN (n=10, Streubalken = Standardabweichung)

4.3.3 Röntgendiffraktometrie

Die Röntgendiffraktogramme (Anhang) zeigen, dass der Erwartung entsprechend mit steigendem Anteil mikrokristalliner Cellulose in der Pulvermischung deren Kristallinität zunimmt. Die folgende Abbildung zeigt die Kristallinitäts-Indices der Cellulose-Mischungen, die entsprechend Kapitel 3.9 ermittelt wurden.

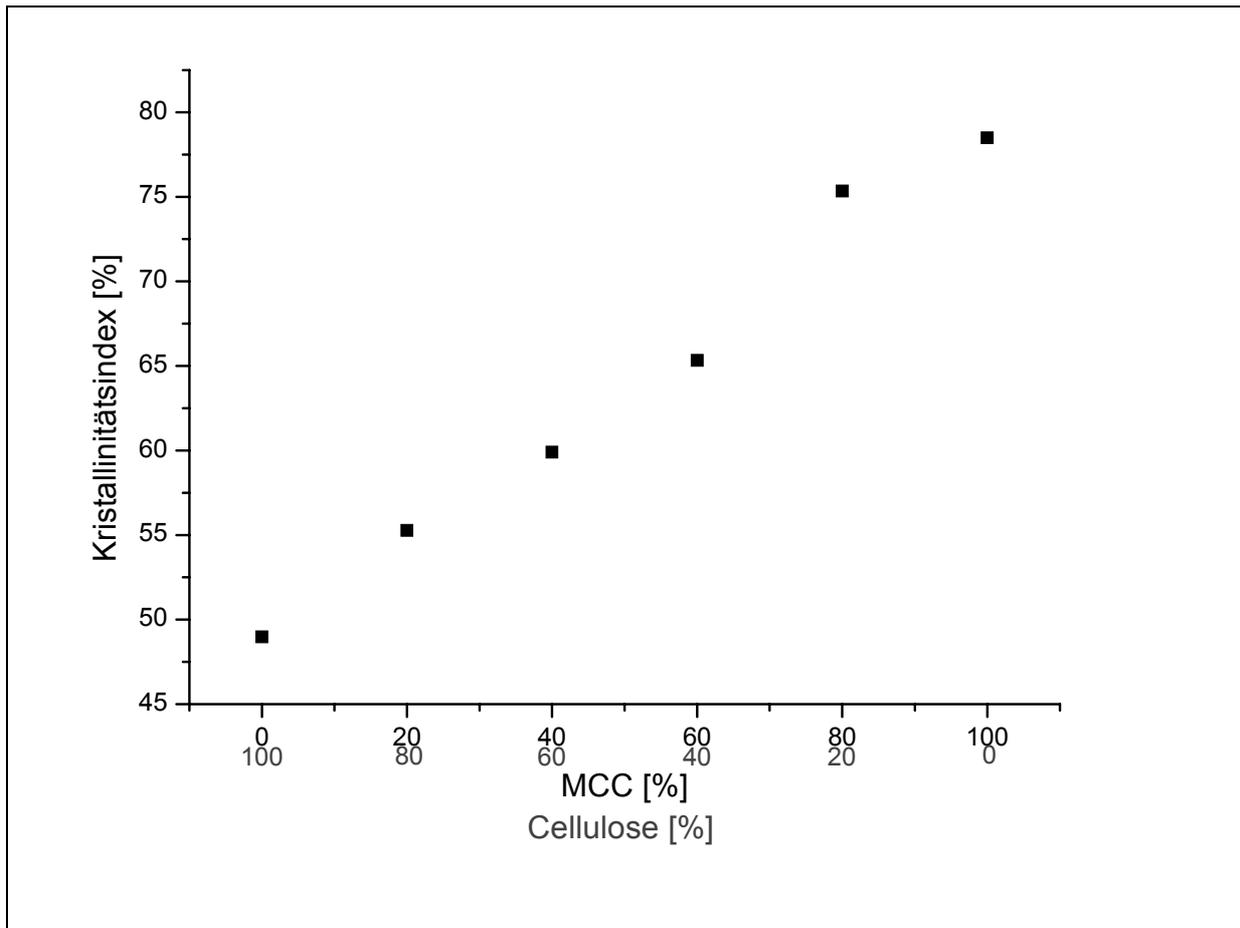


Abbildung 4-23: Kristallinitäts-Index in Abhängigkeit vom Verhältnis mikrokristalline Cellulose (MCC) zu Cellulose

4.3.4 Dynamisch-mechanische Analyse

Die folgende Abbildung 4-24 zeigt den Zusammenhang zwischen den Verlustfaktoren und den Kristallinitäts-Indices der Mischungen aus Cellulose und mikrokristalliner Cellulose. Man erkennt keine deutliche Korrelation, jedoch eine Tendenz zu höheren Verlustfaktoren bei einem höheren kristallinen Anteil in der Mischung. Zudem ist der Zusammenhang zwischen den Speicher- und Verlustmodulen der Tabletten und den Kristallinitäts-Indices der Cellulose-Mischungen zu sehen. Mit zunehmender Kristallinität nehmen beide Module zu.

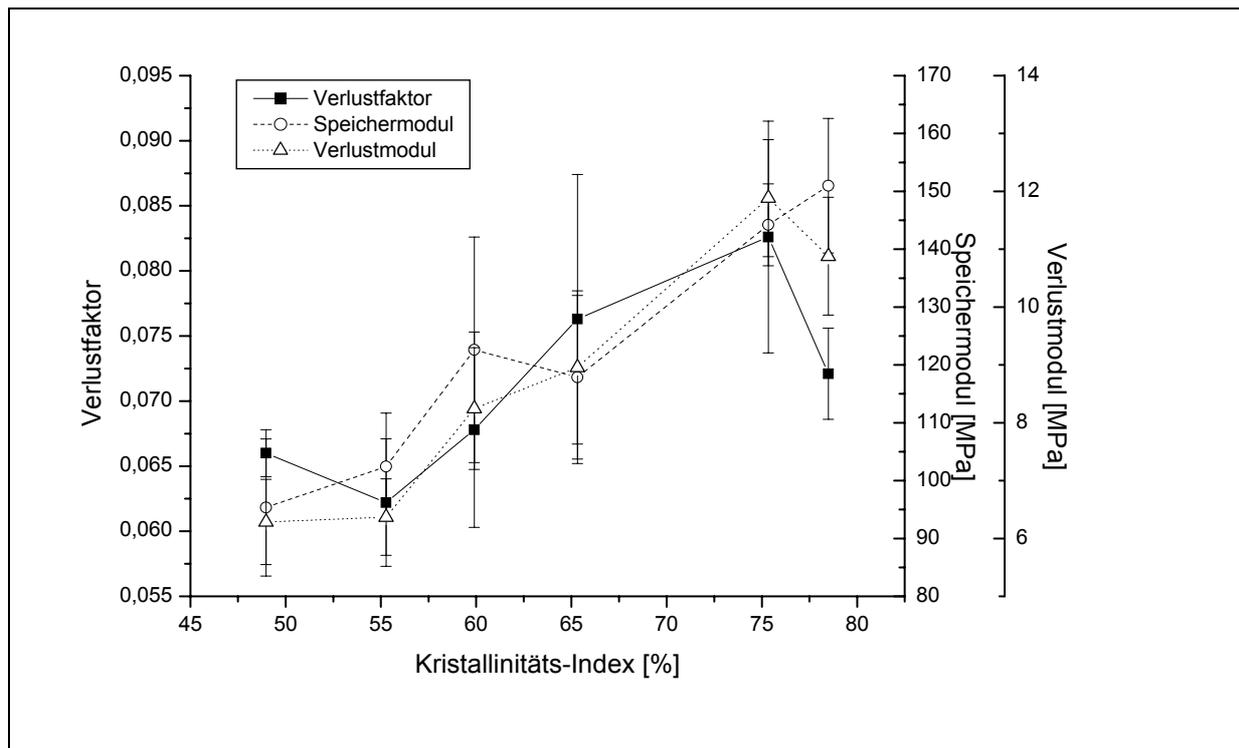


Abbildung 4-24: Verlustfaktor (■), Speichermodul (○) und Verlustmodul (△) in Abhängigkeit vom Kristallinitäts-Index bei Cellulose-MCC-Mischungen (n=5, Streubalken = Standardabweichung)

4.3.5 Zusammenfassung

Mit steigendem Anteil mikrokristalliner Cellulose in der Pulvermischung nimmt deren Kristallinität zu und es resultieren Tabletten mit einer höheren Bruchfestigkeit.

Auch die viskoelastischen Eigenschaften verändern sich mit der Kristallinität der Pressmischung. So nehmen sowohl die Speicher- und Verlustmodule als auch die Verlustfaktoren mit steigender Kristallinität zu.

Die Änderungen der viskoelastischen Parameter sind vermutlich in der veränderten Kristallinität begründet. Die höhere Bruchfestigkeit würde entsprechend Abbildung 4-5 in Kapitel 4.1 zu einem genau entgegengesetzten Verhalten der viskoelastischen Parameter führen. Bei gleichem Ausgangsmaterial nahmen mit steigender Bruchfestigkeit die Speicher- und Verlustmodule ab; der Verlustfaktor blieb auf einem relativ gleich bleibenden Niveau, während hier, wie oben erwähnt, alle diese Parameter zunehmen.

Demnach scheint die dynamisch-mechanische Analyse ein geeignetes Verfahren um an Presslingen Unterschiede hinsichtlich der Kristallinität der Ausgangsstoffe festzustellen. Ob dies auch für andere Stoffe außer Cellulose gilt und welche

weiteren Einflussfaktoren eine Rolle spielen bleibt zu überprüfen. Ein Problem stellen auch hier wieder die relativ starken Streuungen der Messergebnisse dar.

4.4 Untersuchung der gelagerten Fertigarzneimittel

In diesem Teil der Arbeit wird auf die ursprünglich geplante Fragestellung eingegangen. Dabei sollte untersucht werden, ob das Freisetzungsverhalten durch mechanische Veränderungen an Tabletten während der Lagerung verändert wird und ob sich diese Veränderungen mittels dynamisch-mechanischer Analyse feststellen lassen. Da es schwierig war, gelagerte Tabletten aus verschiedenen Chargen in ausreichender Menge zu erhalten, wurde die Auswahl der Fertigarzneimittel hier durch die Verfügbarkeit beeinflusst. Es wurden bewusst sehr alte Chargen untersucht, weil hier mit stärkeren Veränderungen zu rechnen war. Eine prospektive Studienplanung war in diesem Teil der Arbeit nicht möglich, da die Untersuchungen abhängig von den vorhandenen Chargen und Mengen der Tabletten waren.

4.4.1 *Gelonida*

4.4.1.1 *Bruchfestigkeit*

Die Bruchfestigkeit der Gelonida-Tabletten wurde an jeweils sechs Tabletten bestimmt, da dies auch die Anzahl der Tabletten war, die den anderen Prüfungen unterzogen wurde; lediglich bei den Chargen 0301010 und 0910057 konnten aus Ermangelung an Mustern nur vier Tabletten vermessen werden.

Die folgende Tabelle gibt die Mittelwerte der Bruchfestigkeiten sowie deren relative Standardabweichungen für die unterschiedlichen Chargen der Gelonida-Tabletten an. Die Angaben über die Herstellungsdaten der Tabletten finden sich in Kapitel 3.4.1.

Charge	Alter zum Zeitpunkt der Messungen [Monate]	Bruchfestigkeit Mittelwert [N]	Bruchfestigkeit Variationskoeffizient [%]
0665042	237	150,7	12,23
0576111	240	126,0	7,90
0577111	240	140,3	12,47
0301010*	264	104,3	9,15
0106019	276	107,8	13,70
0105019	279	103,5	11,41
0869108	279	103,8	3,25
0910057*	294	104,5	7,87

Tabelle 4-3: Bruchfestigkeit der Gelonida-Tabletten (n=6, *n=4)

4.4.1.2 Freisetzung

Die Freisetzung erfolgte wie in Kapitel 3.10.1 beschrieben aus sechs Tabletten. Acetylsalicylsäure (ASS), Phenacetin (PHE) und Salicylsäure (SS) als Abbauprodukt der ASS wurden mittels HPLC bestimmt. Auf die quantitative Bestimmung von Codeinphosphat wurde verzichtet, da es in der Tablette in deutlich geringerer Konzentration als die übrigen Wirkstoffe eingesetzt wurde. Es konnte aber ausgeschlossen werden, dass Codeinphosphat eine ähnliche Retentionszeit bei der HPLC wie die anderen Substanzen hat und somit deren Auswertung stören würde, wie Abbildung 4-25 zeigt.

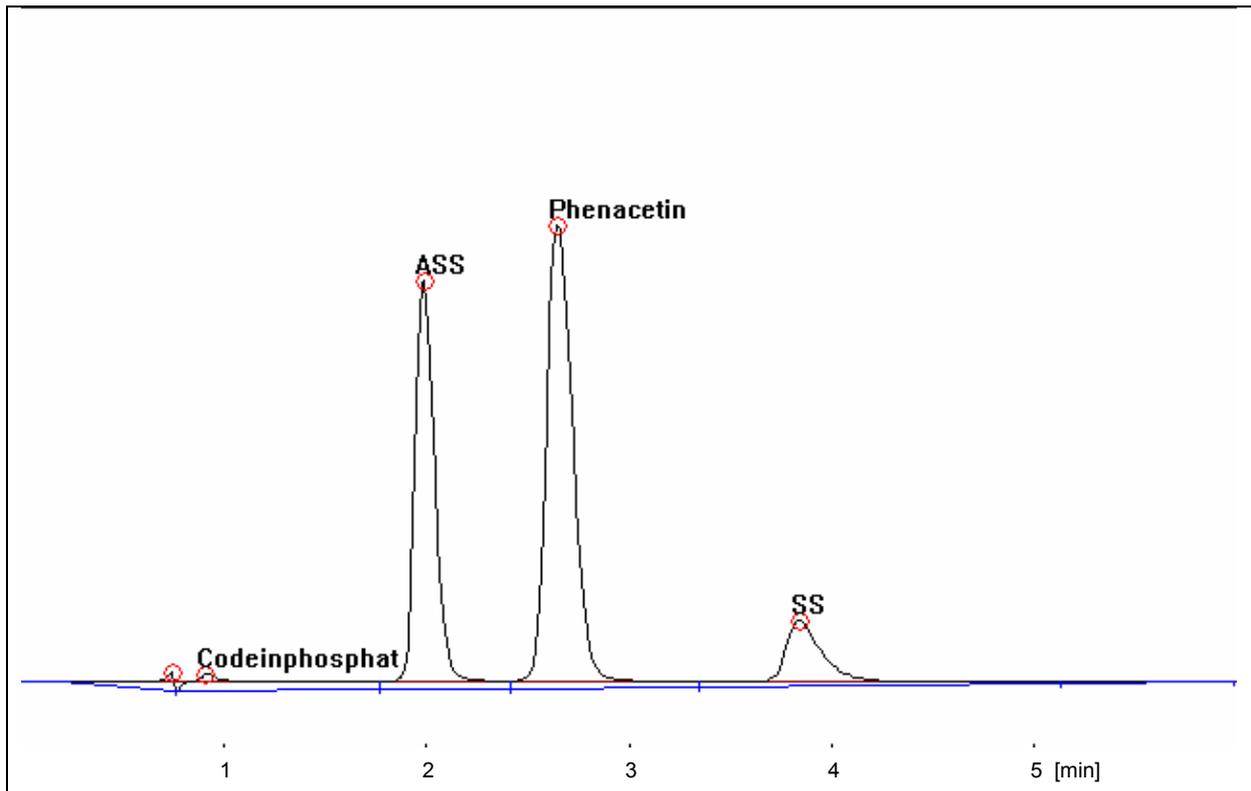


Abbildung 4-25: Beispielhaftes HPLC-Chromatogramm einer nach 45 min freigesetzten Probe einer Gelonida-Tablette Ch. 0869108 (x-Achse Zeit [min], y-Achse Detektorsignal [mV])

Im Folgenden werden die Freisetzungprofile einer typischen Gelonida-Charge, Charge 0869108, sowie der auffälligen Charge 0665042 gezeigt. Dabei wird die freigesetzte Menge in Prozent der in der Tablette ursprünglich vorhandenen Wirkstoffmenge angegeben. Salicylsäure ist in der Tablettenrezeptur nicht enthalten, tritt aber als Zersetzungsprodukt von Acetylsalicylsäure auf. Hier wurden die zur Acetylsalicylsäure äquimolare Menge Salicylsäure als 100 % angesetzt.

Man erkennt die deutlich verringerte Freisetzung aller Wirkstoffe bei Charge 0665042, der jüngsten aller untersuchten Chargen.

Die Freisetzungprofile aller Chargen sind im Anhang aufgeführt.

4 Ergebnisse und Diskussion

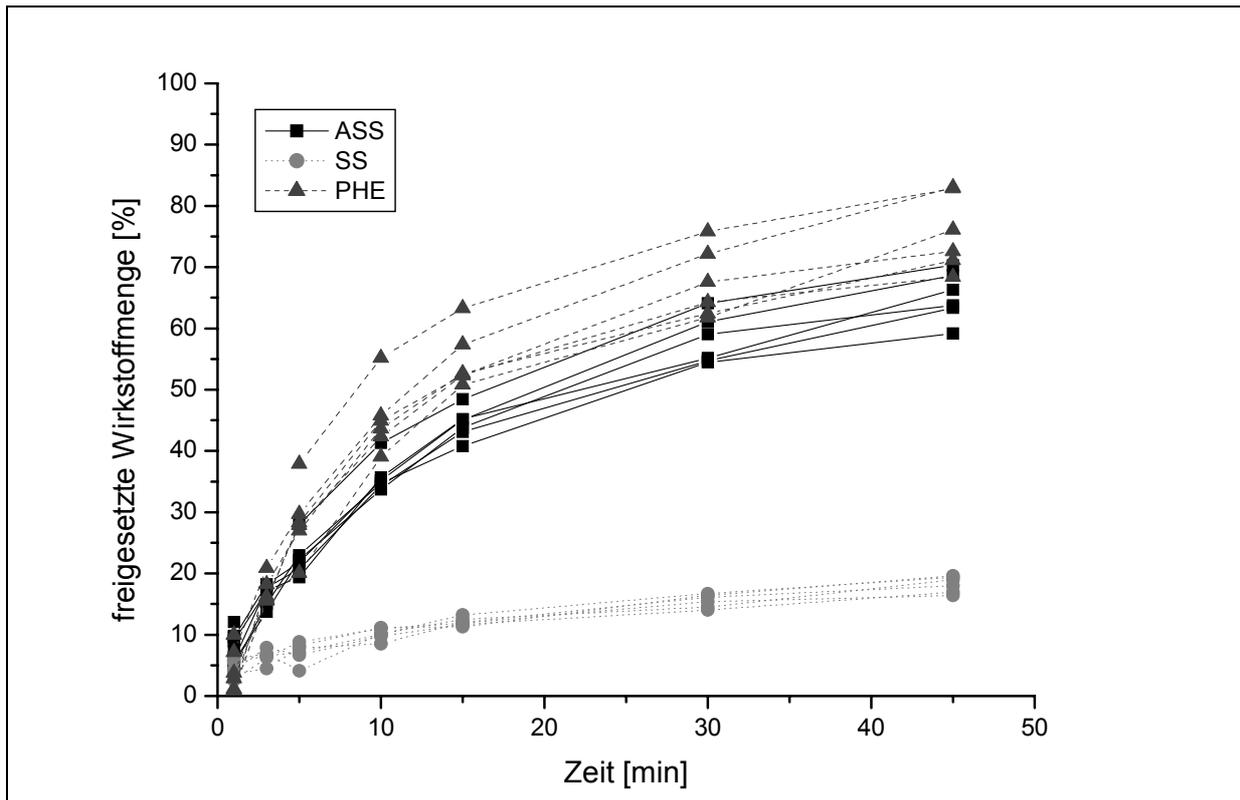


Abbildung 4-26: Freisetzung von Acetylsalicylsäure, Phenacetin und Salicylsäure aus Gelonida-Tabletten Ch.: 0869108; SS = ASS-Äquivalente, da SS Zersetzungsprodukt von ASS

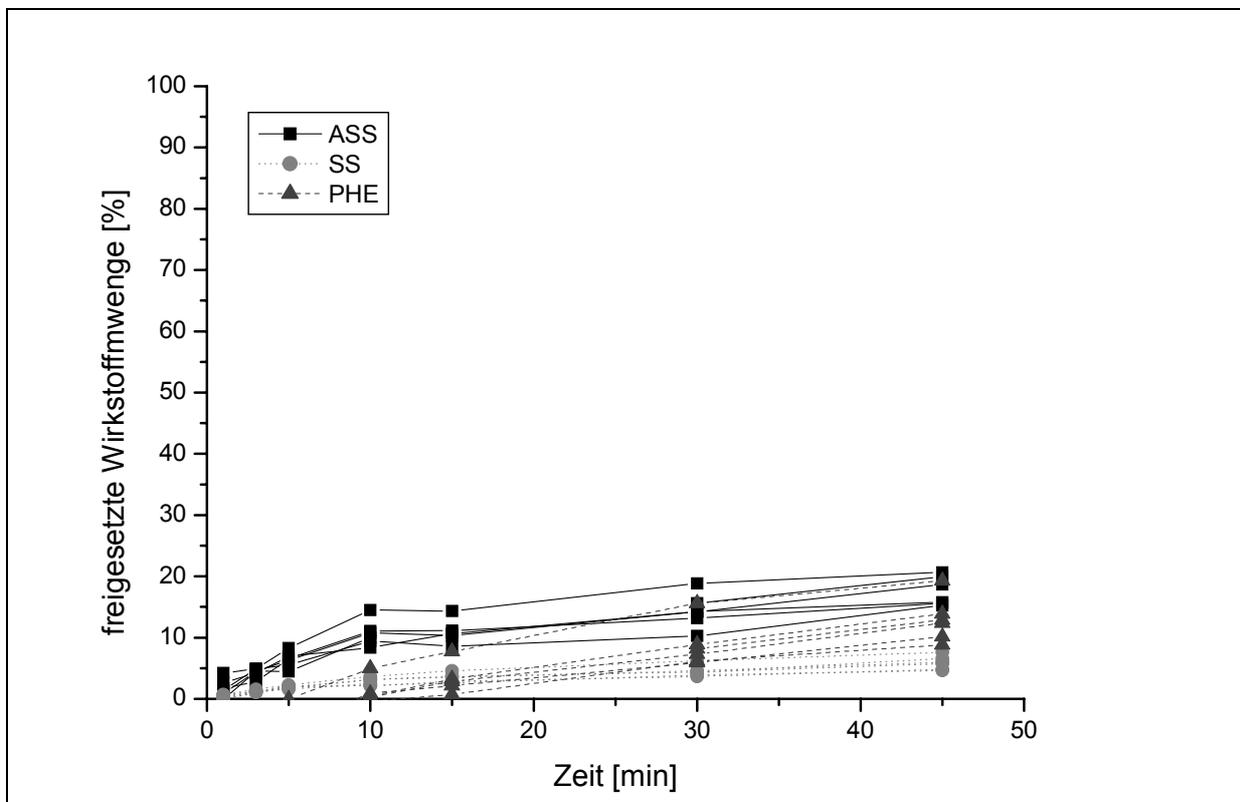


Abbildung 4-27: Freisetzung von Acetylsalicylsäure, Phenacetin und Salicylsäure aus Gelonida-Tabletten Ch.: 0665042, SS = ASS-Äquivalente, da SS Zersetzungsprodukt von ASS

4 Ergebnisse und Diskussion

In Tabelle 4-4 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der nach 45 Minuten freigesetzten Dosisanteile in Prozent des Sollgehaltes angegeben, wobei die Angaben für Salicylsäure wiederum ASS-Äquivalente darstellen. Von jeder Charge wurden sechs Tabletten geprüft. Bei Charge 0910057 standen nur vier Tabletten zur Verfügung.

Charge	0665042	0576111	0577111	0301010	0105019	0106019	0869108	0910057*
Alter [Monate]	237	240	240	264	276	276	279	294
ASS								
\bar{x} [%]	17,65	61,16	59,95	53,80	64,01	52,55	65,25	58,26
s [%]	2,39	2,90	3,80	2,34	3,02	3,76	4,01	2,01
SS								
\bar{x} [%]	5,88	24,70	23,14	18,37	24,06	20,56	18,20	25,21
s [%]	1,11	1,68	1,42	0,89	1,60	1,89	1,33	1,25
PHE								
\bar{x} [%]	12,89	61,82	65,68	68,11	80,33	58,75	75,67	77,30
s [%]	3,64	2,72	4,57	5,06	3,53	5,04	6,15	3,47

Tabelle 4-4: Freigesetzte Menge Wirkstoff nach 45 min (n=6, *n=4)

Man erkennt, dass die nach 45 Minuten freigesetzte Wirkstoffmenge bei allen Chargen ähnlich ist, mit Ausnahme der Charge 0665042. Dies ist die jüngste der untersuchten Chargen und die freigesetzte Menge aller Wirkstoffe ist hier deutlich verringert. Unabhängig davon ist das Ausmaß der chemischen Zersetzung von Acetylsalicylsäure zu Salicylsäure bei allen Chargen einschließlich der Charge 0665042 ungefähr gleich und liegt bei etwa 25 %.

Zudem wurde zur Untersuchung der Freisetzung die mittlere Freisetzungsgeschwindigkeit (MDT, mean dissolution time) ermittelt. Dazu wurde für jede Kurve die Fläche zwischen der Kurve der freigesetzten Wirkstoffmenge und der am Versuchsende freigesetzten Wirkstoffmenge ABC (area between the curve) mittels der Trapezregel bestimmt. Der Quotient aus der ABC und der freigesetzten Wirkstoffmenge ergibt die mittlere Auflösegeschwindigkeit. Dabei ist zu beachten,

dass die Freisetzungskurve am Versuchsende ihr Maximum nicht immer schon erreicht hatte. Die MDT bezieht sich hier also auf den Dosisanteil, der nach 45 Minuten freigesetzt war. Tabelle 4-5 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der MDT für die Freisetzung der drei Arzneistoffe aus den einzelnen Chargen.

Charge	0665042	0576111	0577111	0301010	0105019	0106019	0869108	0910057*
Alter [Monate]	237	240	240	264	276	276	279	294
ASS								
\bar{x} [min]	14,05	12,30	11,98	10,80	12,14	10,87	12,68	12,99
s [min]	2,56	1,15	1,26	0,91	1,22	1,65	0,81	0,54
SS								
\bar{x} [min]	16,14	15,25	13,79	17,31	15,18	15,15	12,68	14,16
s [min]	1,87	1,23	1,88	1,49	1,28	1,97	1,58	1,11
PHE								
\bar{x} [min]	25,34	16,29	16,03	14,45	16,34	16,48	12,02	14,57
s [min]	2,72	1,95	2,04	1,59	2,00	2,53	1,59	1,17

Tabelle 4-5: MDT der einzelnen Wirkstoffe aus Gelonida-Tabletten (n=6, *n=4)

Die Unterschiede, die sich in der freigesetzten Menge zeigen, spiegeln sich teilweise in der mittleren Auflösengeschwindigkeit wider. Hier werden aus der zuvor auffälligen Charge 0665042 die ursprünglich enthaltenen Wirkstoffe Acetylsalicylsäure und Phenacetin schneller freigesetzt als aus den Tabletten der übrigen Chargen.

4.4.1.3 Dynamisch-mechanische Analyse

Im Folgenden wird der Verlustfaktor als Messergebnis der dynamisch-mechanischen Analyse betrachtet. Er ist das Verhältnis von Verlustmodul zu Speichermodul. Da demnach sowohl der viskose als auch der elastische Anteil der Verformung in das Messergebnis eingehen, wurde er hier zur Auswertung herangezogen.

Tabelle 4-6 zeigt zu jeder Charge den Mittelwert aus sechs Messungen des Verlustfaktors sowie den Variationskoeffizienten.

Charge	Alter [Monate]	Verlustfaktor Mittelwert	Verlustfaktor Variationskoeffizient [%]
0665042	237	0,1265	5,214
0576111	240	0,0903	7,376
0577111	240	0,0573	9,315
0301010	264	0,0800	7,780
0105019	276	0,0809	7,035
0106019	276	0,0906	10,356
0869108	279	0,0618	9,022
0910057	294	0,0837	4,424

Tabelle 4-6: Verlustfaktor der Gelonida-Tabletten (n=6)

4.4.1.4 Zusammenhang zwischen der Freisetzung und den mechanischen Eigenschaften

Abbildung 4-28 zeigt den Verlustfaktor der Gelonida-Tabletten in Abhängigkeit von der Bruchfestigkeit.

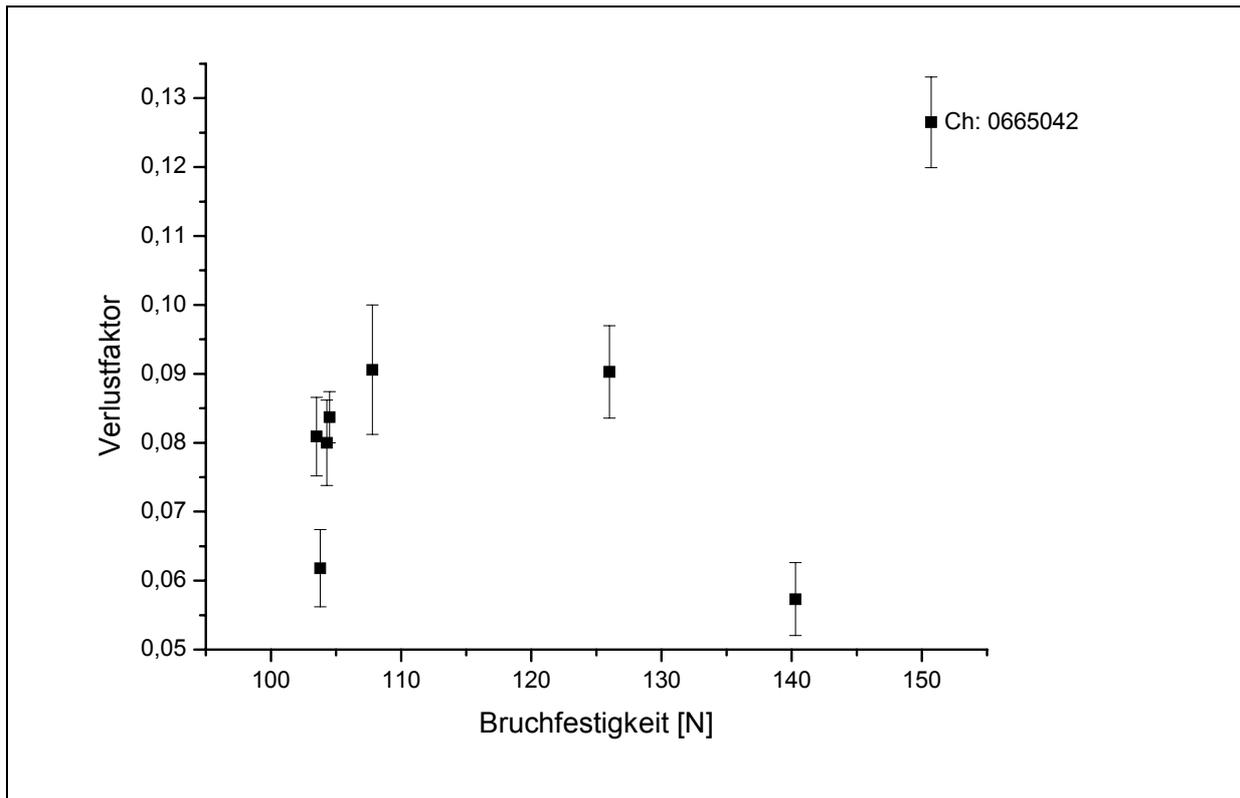


Abbildung 4-28: Zusammenhang zwischen Verlustfaktor und Bruchfestigkeit der Gelonida-Tabletten (n=6, Streubalken = Standardabweichung)

Es ist kein Zusammenhang zwischen der Bruchfestigkeit und viskoelastischen Eigenschaften erkennbar. Fünf der untersuchten Chargen zeigen ähnliche Bruchfestigkeiten, drei Chargen fallen aufgrund ihrer höheren Bruchfestigkeit aus diesem Cluster heraus, wobei zwei dieser Chargen einen Verlustfaktor haben, der im Bereich der übrigen Tabletten liegt. Nur Charge 0665042 hat sowohl eine sehr hohe Bruchfestigkeit als auch einen höheren Verlustfaktor als die übrigen Chargen.

Die nächsten Abbildungen zeigen die Zusammenhänge zwischen den Verlustfaktoren und der prozentuell aus den Tabletten freigesetzten Menge Acetylsalicylsäure, Salicylsäure sowie Phenacetin.

4 Ergebnisse und Diskussion

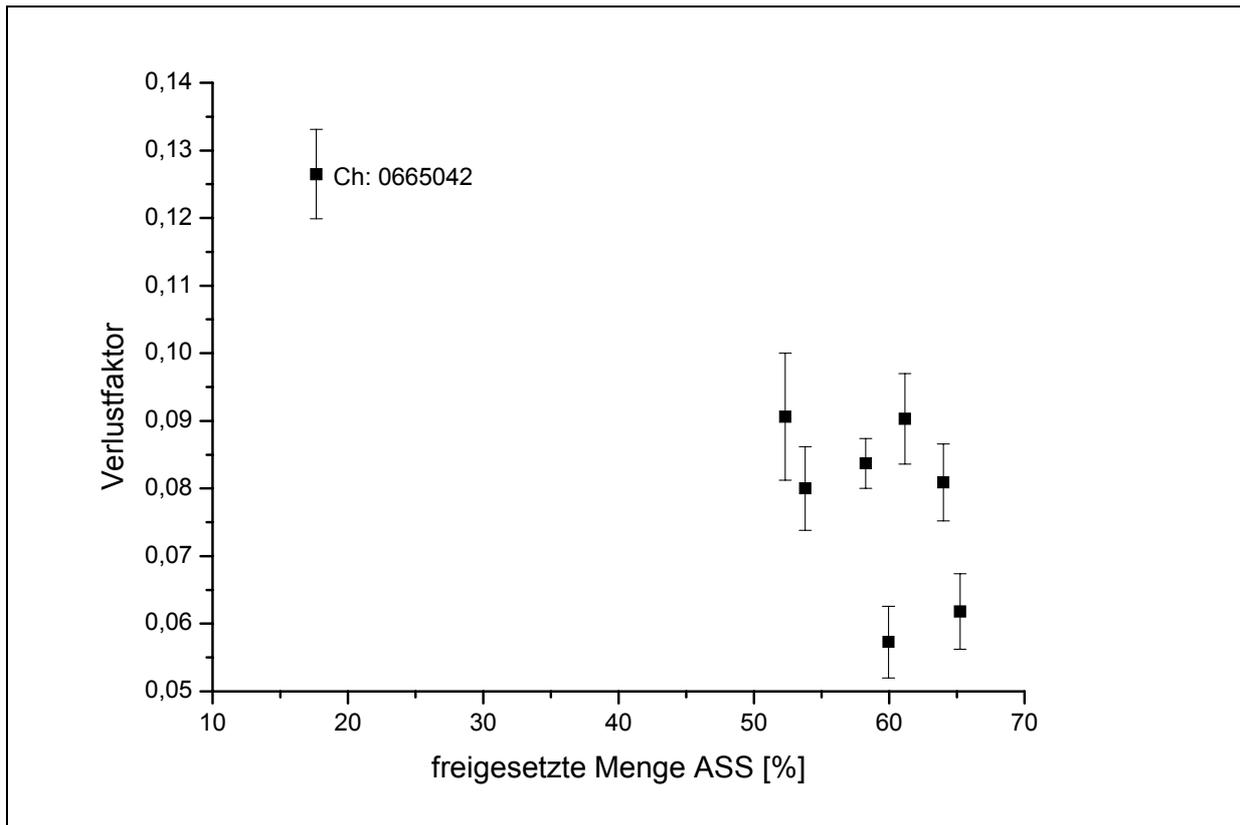


Abbildung 4-29: Zusammenhang zwischen Verlustfaktor und nach 45 min freigesetzter Menge Acetylsalicylsäure (n=6, Streubalken = Standardabweichung)

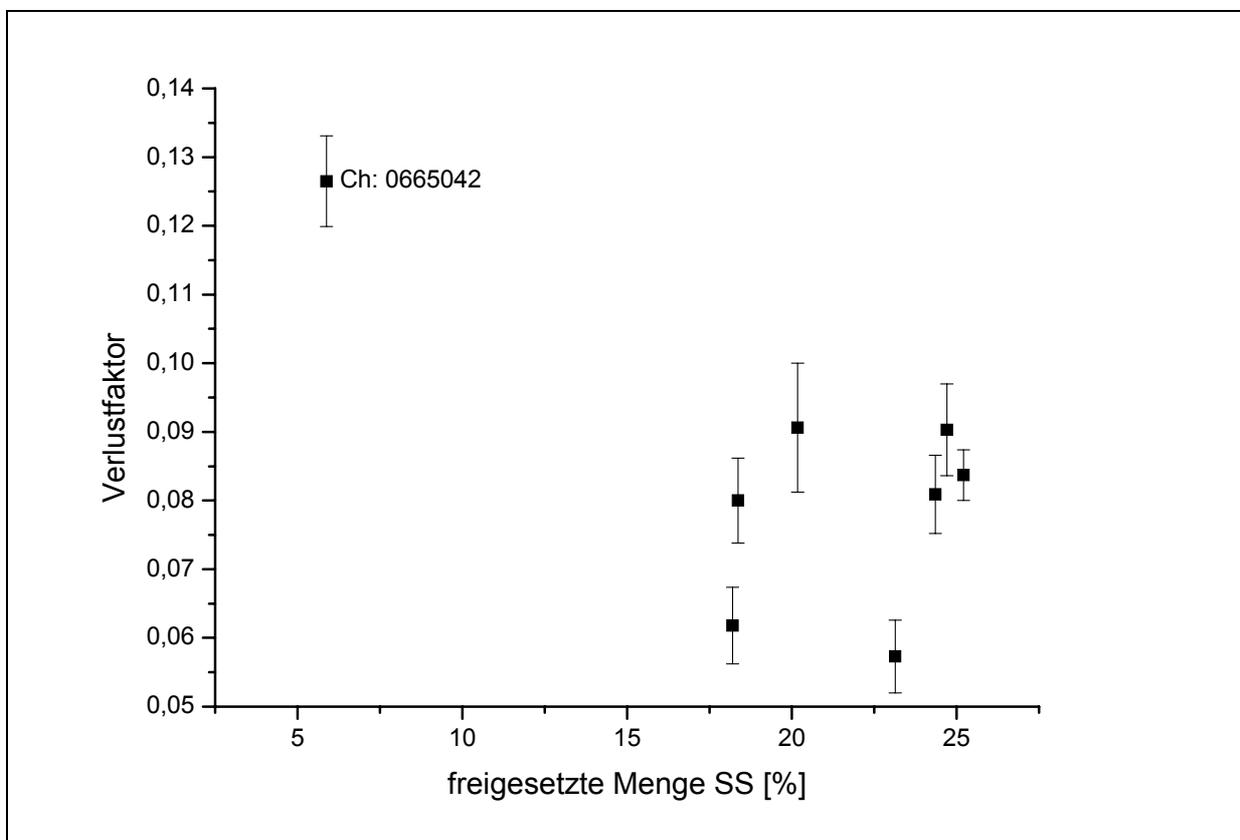


Abbildung 4-30: Zusammenhang zwischen Verlustfaktor und nach 45 min freigesetzter Menge Salicylsäure (n=6, Streubalken = Standardabweichung)

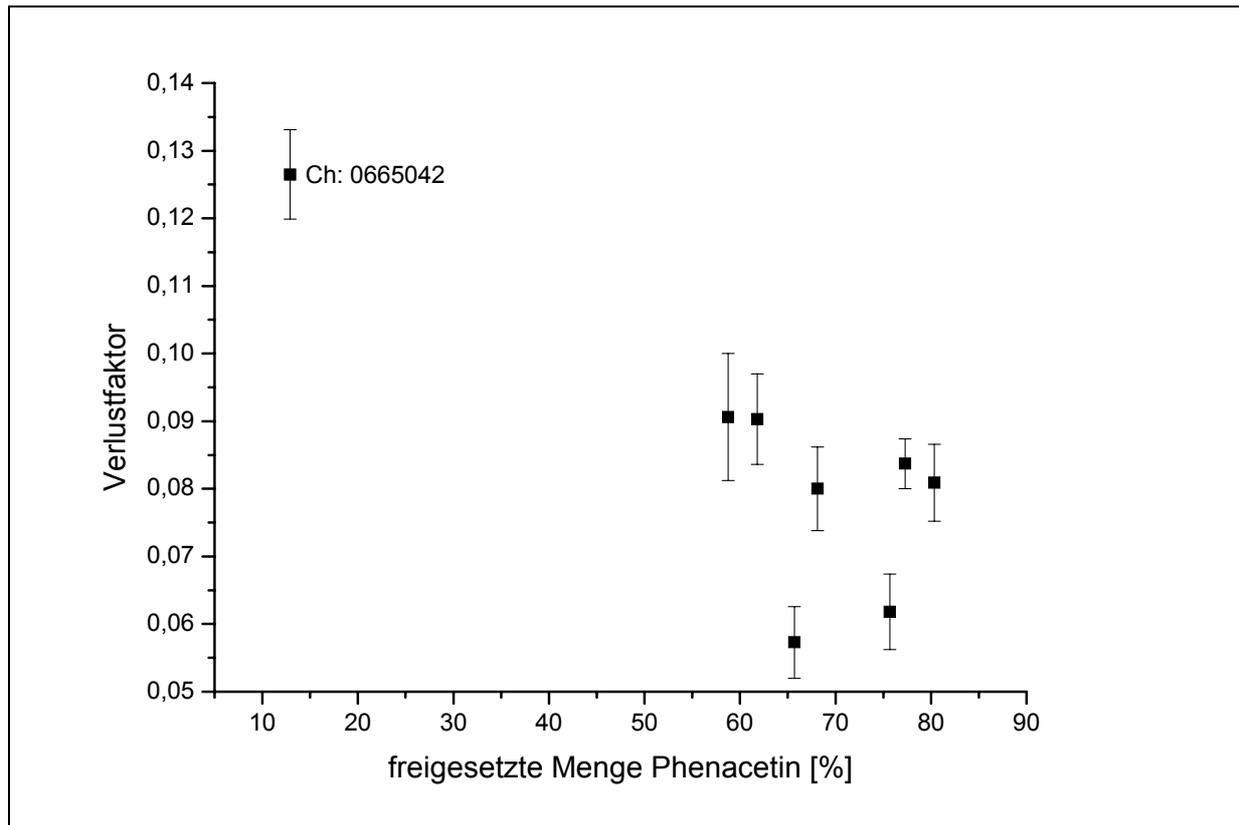


Abbildung 4-31: Zusammenhang zwischen Verlustfaktor und nach 45 min freigesetzter Menge Phenacetin (n=6, Streubalken = Standardabweichung)

Es zeigt sich, dass sich die Charge 0665042 sowohl in den freigesetzten Mengen als auch im Verlustfaktor deutlich von den anderen Tabletten abhebt. Bei einem größeren Verlustfaktor wird sehr viel weniger aller Wirkstoffe freigesetzt. Die übrigen Chargen zeigen keinen linearen Zusammenhang, jedoch sind die Unterschiede zwischen den freigesetzten Mengen und zwischen den Verlustfaktoren gering.

Die folgenden Diagramme zeigen den Verlustfaktor in Abhängigkeit von der mittleren Freisetzungsgeschwindigkeit der einzelnen Wirkstoffe.

4 Ergebnisse und Diskussion

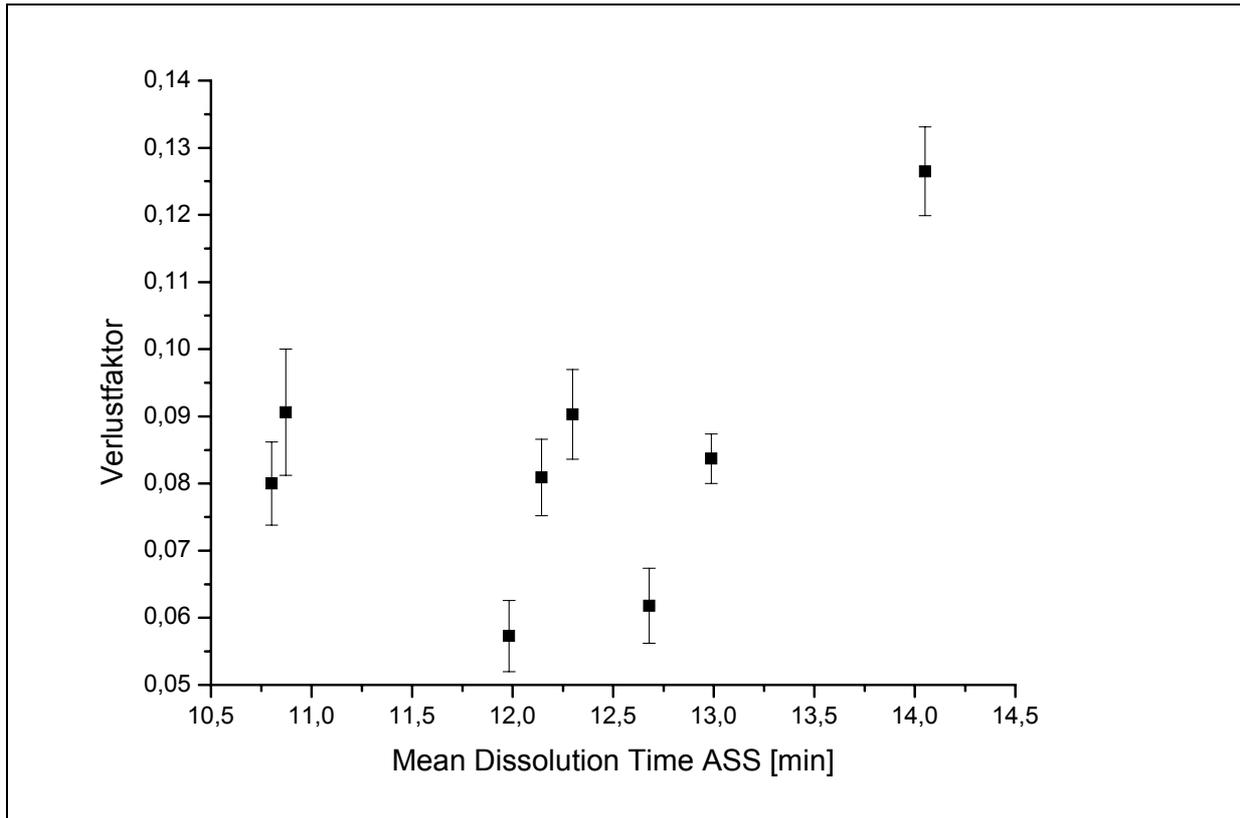


Abbildung 4-32: Verlustfaktor in Abhängigkeit von der MDT von Acetylsalicylsäure (n=6, Streubalken = Standardabweichung)

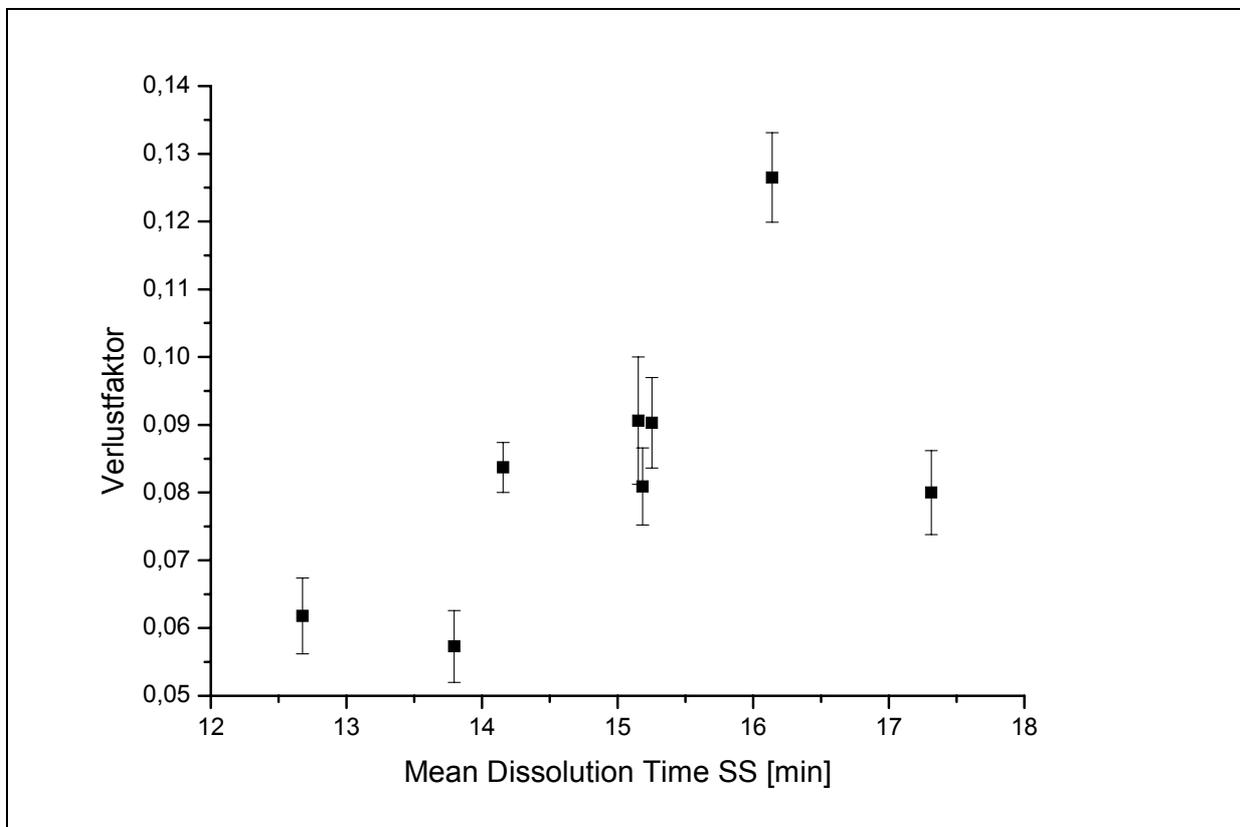


Abbildung 4-33: Verlustfaktor in Abhängigkeit von der MDT von Salicylsäure (n=6, Streubalken = Standardabweichung)

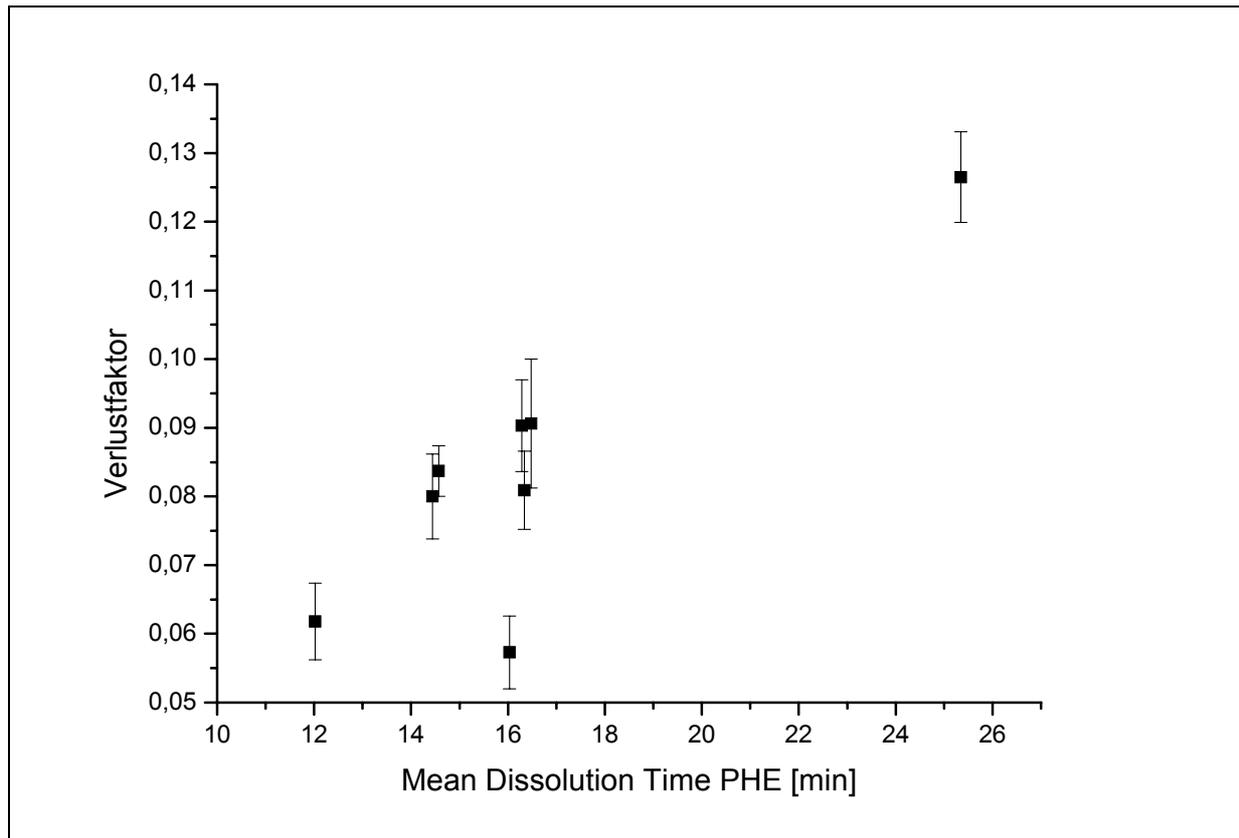


Abbildung 4-34: Verlustfaktor in Abhängigkeit von der MDT von Phenacetin (n=6, Streubalken = Standardabweichung)

Auch hier fällt Charge 0665042 schon wegen des erhöhten Verlustfaktors aus den anderen Chargen heraus. Bei Acetylsalicylsäure und Phenacetin, den beiden ursprünglich in der Tablette enthaltenen Substanzen, ist die mittlere Freisetzungsgeschwindigkeit etwas erhöht. Bei allen anderen Tabletten ist kein Zusammenhang zwischen der Mean Dissolution Time und den viskoelastischen Eigenschaften erkennbar. Da die Streuung der mittleren Freisetzungsgeschwindigkeit zwischen allen Chargen gering ist, scheint sie hier als Freisetzungsparemeter wenig geeignet um Unterschiede zwischen den Chargen festzustellen.

Zwischen der Mean Dissolution Time und der Bruchfestigkeit ist ebenfalls kein Zusammenhang erkennbar.

Wie zu erwarten zeigt die Bruchfestigkeit von der freigesetzten Wirkstoffmenge eine negative Abhängigkeit. Mit zunehmender Bruchfestigkeit nimmt die Wirkstofffreisetzung ab. Dies liegt daran, dass härtere Tabletten weniger Poren

haben, in das Freisetzungsmedium eindringen kann und die Auflösung deshalb langsamer voranschreitet.

Abbildung 4-35 zeigt die Abhängigkeit des Verlustfaktors von dem Herstellungsdatum der Gelonida-Tabletten.

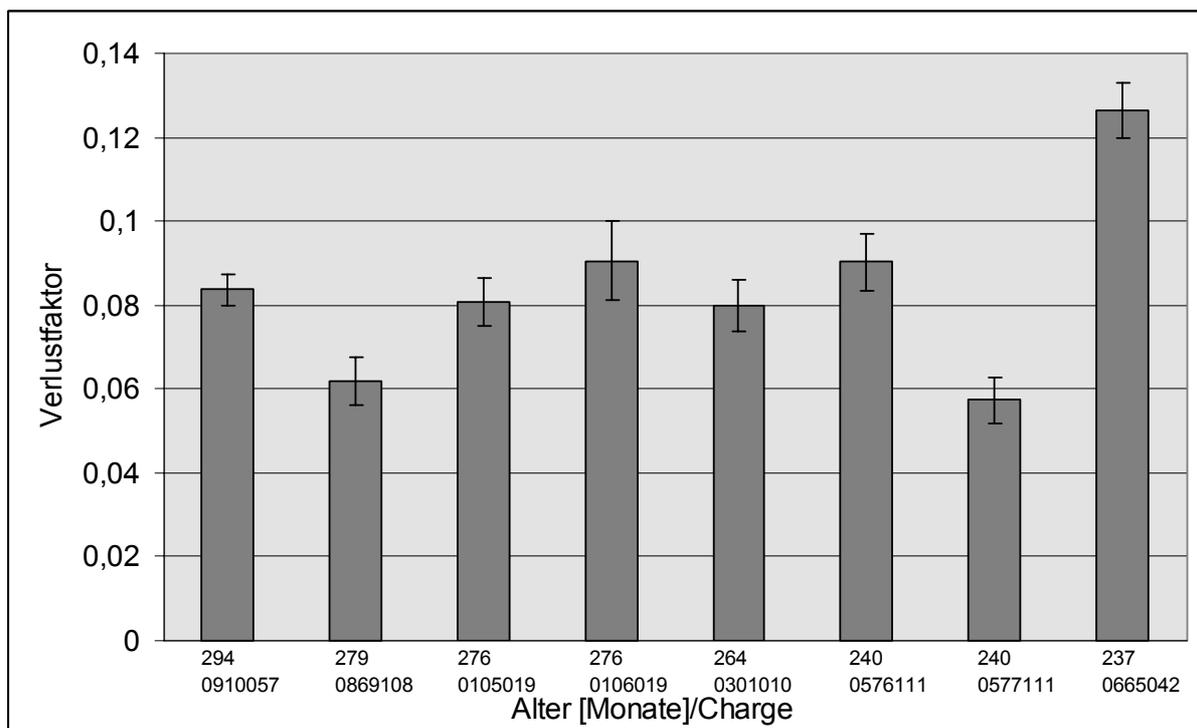


Abbildung 4-35: Verlustfaktor in Abhängigkeit vom Alter der Gelonida-Tabletten (n=6, Streubalken = Standardabweichung)

Man erkennt, dass für die meisten Chargen keine Abhängigkeit zwischen dem Alter der Tabletten und den viskoelastischen Parametern besteht. Lediglich die neuesten Tabletten, hergestellt im April 1982 mit der Charge 0665042 zeigen einen deutlich höheren Verlustfaktor als die übrigen Tabletten.

4.4.1.5 Zusammenfassung

Bei allen Untersuchungen fällt auf, dass sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen den gemessenen Parametern herstellen lässt. Alle Chargen schwanken sowohl bei der Bruchfestigkeit, als auch bei den Freisetzungsparametern und den viskoelastischen Eigenschaften. Es lässt sich nur in wenigen Fällen eine Linearität signifikant nachweisen.

Wie zuvor bereits erwähnt, nimmt mit zunehmender Bruchfestigkeit der Gelonida-Tabletten die Freisetzung aller Wirkstoffe ab. Die zunehmende Härte führt zu einem verlangsamten Auflösen der Proben. Die verringerte Wirkstofffreisetzung geht mit einer Erhöhung des Verlustfaktors einher, was bedeutet, dass die Tabletten sich viskoser und weniger elastisch verhalten.

Mit zunehmendem Verlustfaktor nimmt sowohl die freigesetzte Menge an Acetylsalicylsäure als auch die an Salicylsäure ab. Dies zeigt, dass eine Änderung der viskoelastischen Eigenschaften nicht mit der chemischen Umsetzung der Acetylsalicylsäure einhergeht. Vielmehr wird durch die Änderung der Viskoelastizität die Freisetzung beider Substanzen beeinflusst.

Die Charge 0665042 fällt bei allen Messungen heraus. Sie zeigt eine höhere Bruchfestigkeit und einen höheren Verlustfaktor als die übrigen Tabletten. Die Freisetzung dieser Charge ist sehr gering, denn die Tabletten zerfallen kaum während der 45 Minuten dauernden Freisetzung.

Dies lässt sich vermutlich auf die andere Art der Verblisterung zurückführen. Hier scheinen die Tabletten sich stärker verändert zu haben als in den älteren Blistern, die komplett mit Aluminium beschichtet waren. Während die Umsetzung von Acetylsalicylsäure zu Salicylsäure ähnlich wie bei den übrigen Tabletten ist, härten diese Tabletten stärker nach. Diese veränderte Struktur zeigt sich deutlich in einem erhöhten Verlustfaktor.

Die übrigen Tabletten zeigen in allen untersuchten Parametern nur geringe Streuungen und lassen sich nicht korrelieren.

Die dynamisch-mechanische Analyse ist in diesem Fall ein geeignetes Verfahren, um starke Veränderungen an Tabletten, die mit einem verringerten Freisetzungsverhalten einhergehen, festzustellen.

4.4.2 Erythrocin 500 Neo

4.4.2.1 Freisetzung

Der Wirkstoff wurde aus sechs Tabletten jeder Charge freigesetzt. Die Freisetzungsprofile der einzelnen Chargen sind im Anhang dargestellt.

4 Ergebnisse und Diskussion

Die folgende Grafik zeigt die Freisetzung der vier untersuchten Chargen im Vergleich.

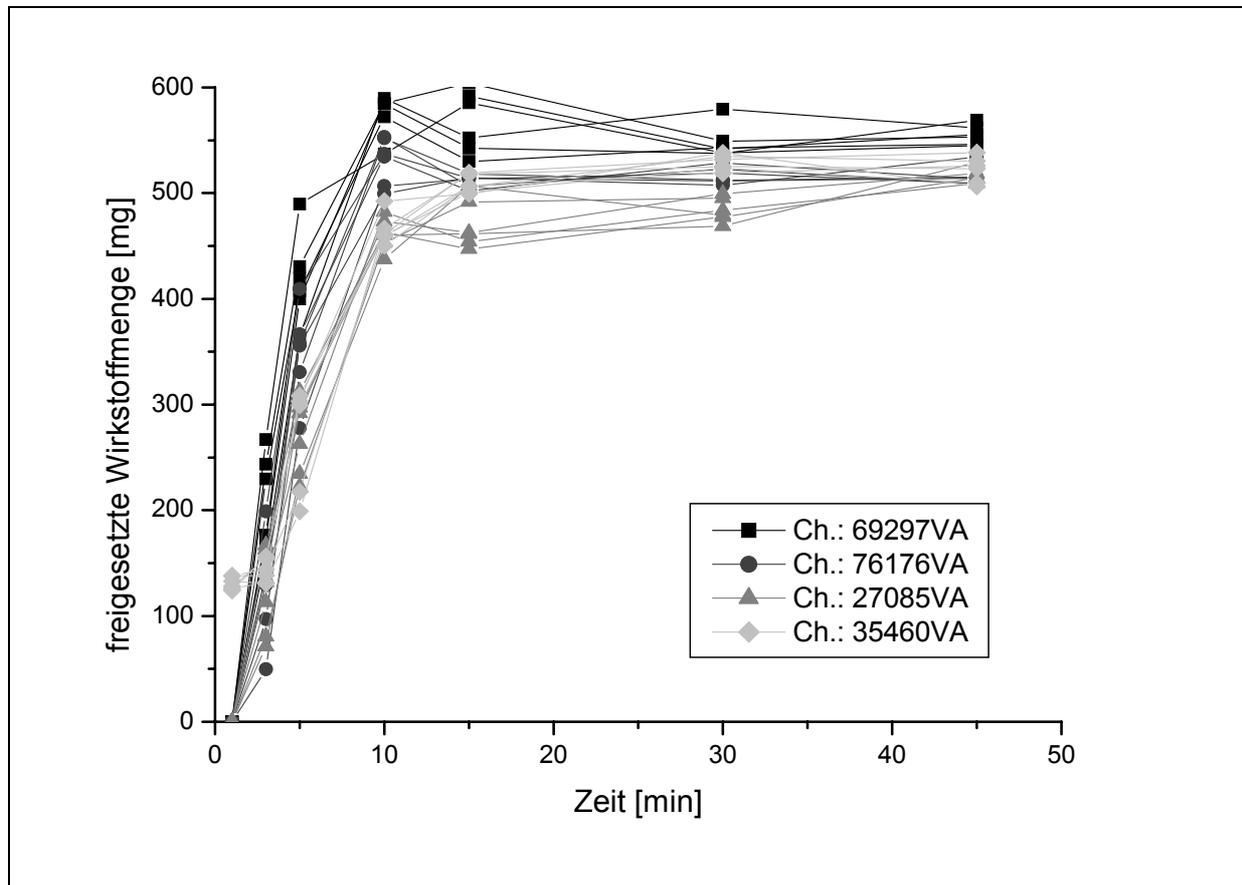


Abbildung 4-36: Freisetzung aus Erythrocin 500 Neo-Tabletten

Tabelle 4-7 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des pro Charge in 45 Minuten freigesetzten Wirkstoffes.

Charge	Alter zum Zeitpunkt der Messungen [Monate]	Freigesetzte Menge Erythromycin Mittelwert [%]	Freigesetzte Menge Erythromycin Standardabweichung [%]
69297VA	113	111,0058	1,8435
76176VA	106	103,1458	1,8819
27085VA*	59	103,5664	1,7186
35460VA	51	104,4462	2,4568

Tabelle 4-7: Nach 45 Minuten freigesetzte Menge Erythromycin [%], (n=6, *n=4)

Die USP 26 verlangt, dass 75 % des Wirkstoffes innerhalb von 45 Minuten freigesetzt werden müssen. Dies war bei allen Chargen der Fall.

Man erkennt keine großen Unterschiede in den Freisetzungprofilen der verschiedenen Chargen. Es lässt sich jedoch sagen, dass die beiden älteren Chargen mehr Wirkstoff und diesen etwas schneller freisetzen, als die jüngeren Chargen.

Zudem wurde zur Untersuchung der Freisetzungsgeschwindigkeit die Mean Dissolution Time MDT ermittelt. Dazu wurde für jede Freisetzung die Fläche ABC (area between the curve) zwischen der Freisetzungskurve und der maximal freigesetzten Wirkstoffmenge mittels der Trapezregel bestimmt. Der Quotient aus der ABC und der maximal freigesetzten Wirkstoffmenge ergibt die Mean Dissolution Time. Tabelle 4-8 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der MDT für die Freisetzung des Arzneistoffes aus den einzelnen Chargen.

Charge	Alter zum Zeitpunkt der Messungen [Monate]	Mean Dissolution Time Mittelwert [min]	Mean Dissolution Time Standardabweichung [min]
69297VA	113	6,2944	0,4137
76176VA	106	6,2312	0,7263
27085VA*	59	7,6520	0,7870
35460VA	51	6,1281	0,2910

Tabelle 4-8: Mean Dissolution Time der Erythrocin 500 Neo-Tabletten (n=6, *n=4)

Es zeigt sich, dass die mittlere Freisetzungsgeschwindigkeit, wie auch bei den Gelonida-Tabletten, nicht vom Alter der Tabletten abhängig ist.

4.4.2.2 Dynamisch-mechanische Analyse

Zur Auswertung der DMA-Messungen wurde der Verlustfaktor herangezogen, der das Verhältnis von Verlustmodul zu Speichermodul, also vom plastischen zum elastischen Anteil der Verformung, darstellt. Den Verlustfaktor der verschiedenen Chargen zeigt Abbildung 4-37.

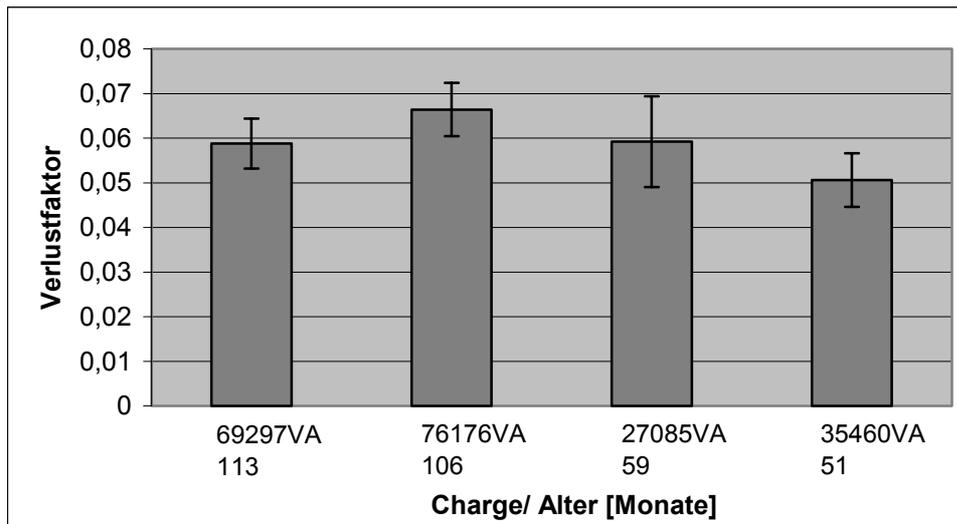


Abbildung 4-37: Verlustfaktor in Abhängigkeit vom Alter der Erythrocin 500 Neo-Tabletten (n=6/4, Streubalken = Standardabweichung)

Die Tabletten der Charge 69297VA, die bei den Messungen bereits 113 Monate alt waren, haben eine etwas andere Wölbung als die Tabletten der übrigen Chargen und zeigen deshalb keine optimale Anpassung in die Probenhalter. Die Werte des Verlustfaktors für diese Tabletten sind also nicht mit den anderen vergleichbar.

Die übrigen Chargen zeigen eine Verringerung des Verlustfaktors je neuer die Tabletten sind, jedoch sind die auftretenden Unterschiede nur marginal.

Es fällt auf, dass der Unterschied des Verlustfaktors zwischen den Tabletten, die 106 und 59 Monate alt waren, also ein Altersunterschied von etwa vier Jahren, und zwischen den Tabletten, die 59 und 51 Monate alt waren, ein Altersunterschied von acht Monaten, etwa gleich groß ist. Dies würde bedeuten, dass eine Änderung der viskoelastischen Eigenschaften dieser Tabletten mit zunehmender Lagerungsdauer langsamer verläuft. Da jedoch nur wenige Chargen und nur wenige Tabletten aus einer Charge zur Verfügung standen, kann diese Aussage nicht mit Sicherheit getroffen werden.

Auch hier sind die Schwankungen zwischen den gemessenen Verlustfaktoren innerhalb einer Charge relativ groß, so dass keine eindeutige Aussage über einen Zusammenhang zwischen Verlustfaktor und Lagerungszeit getroffen werden kann.

4.4.2.3 Zusammenhang zwischen der Freisetzung und den viskoelastischen Eigenschaften

Abbildung 4-38 zeigt den Verlustfaktor in Abhängigkeit von der nach 45 Minuten freigesetzten Menge Erythromycin.

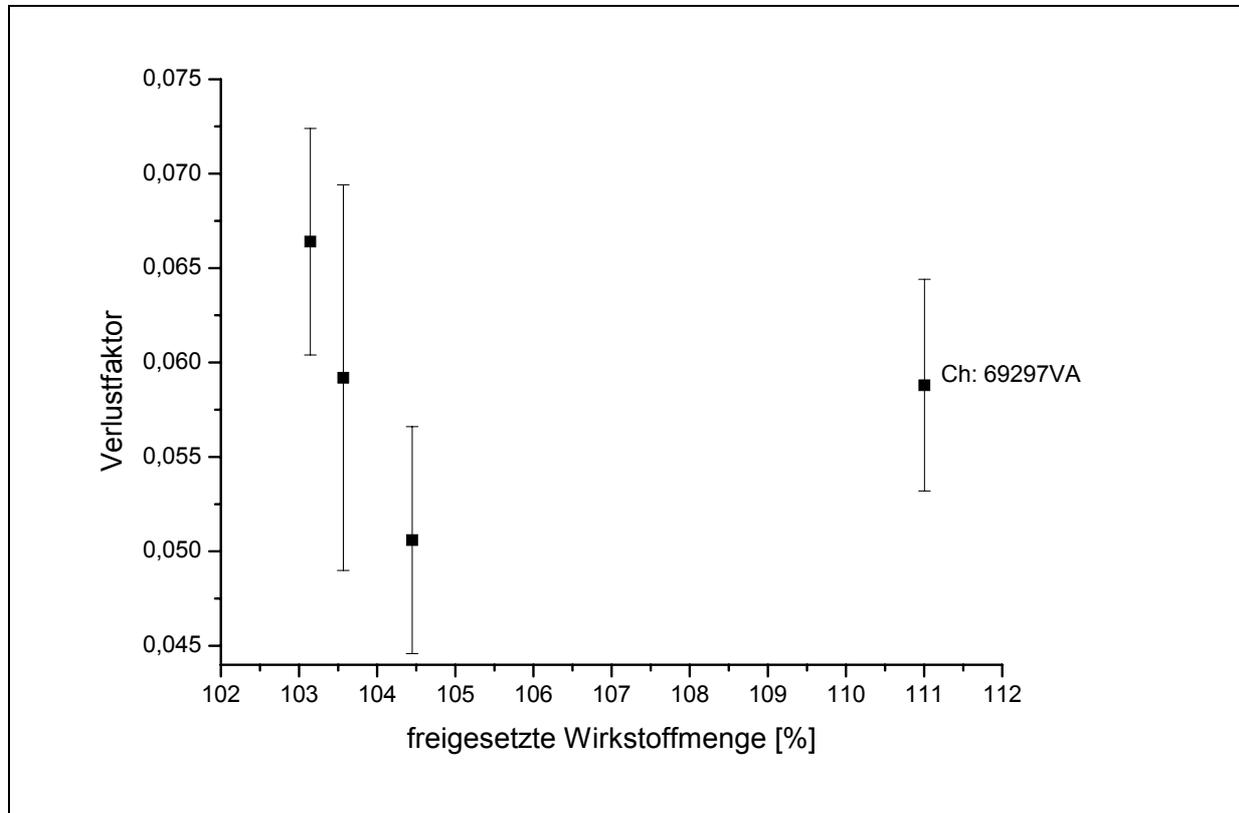


Abbildung 4-38: Verlustfaktor in Abhängigkeit von der nach 45 Minuten freigesetzten Menge Erythromycin [%] (n=6, Streubalken = Standardabweichung)

Man erkennt bei den drei jüngeren Chargen einen Zusammenhang zwischen der Freisetzung und den viskoelastischen Eigenschaften. Je geringer der Verlustfaktor ist, desto mehr Wirkstoff wurde nach 45 Minuten freigesetzt. Allerdings sind auch hier die Schwankungen zwischen den Messungen innerhalb einer Charge relativ groß, so dass es sich auch um ein Zufallsergebnis handeln kann. Wie bereits im Kapitel 4.4.3.2 erwähnt, müssten mehr Chargen und mehr Tabletten untersucht werden, um eindeutigere Aussagen machen zu können.

Charge 69297VA passt nicht in diesen Zusammenhang, was wie bereits zuvor erwähnt an den nicht zuverlässigen Ergebnissen der dynamisch-mechanischen Untersuchungen liegt.

Abbildung 4-39 zeigt den Zusammenhang zwischen dem Verlustfaktor und der mittleren Freisetzungsgeschwindigkeit der Erythrocin 500 Neo-Tabletten.

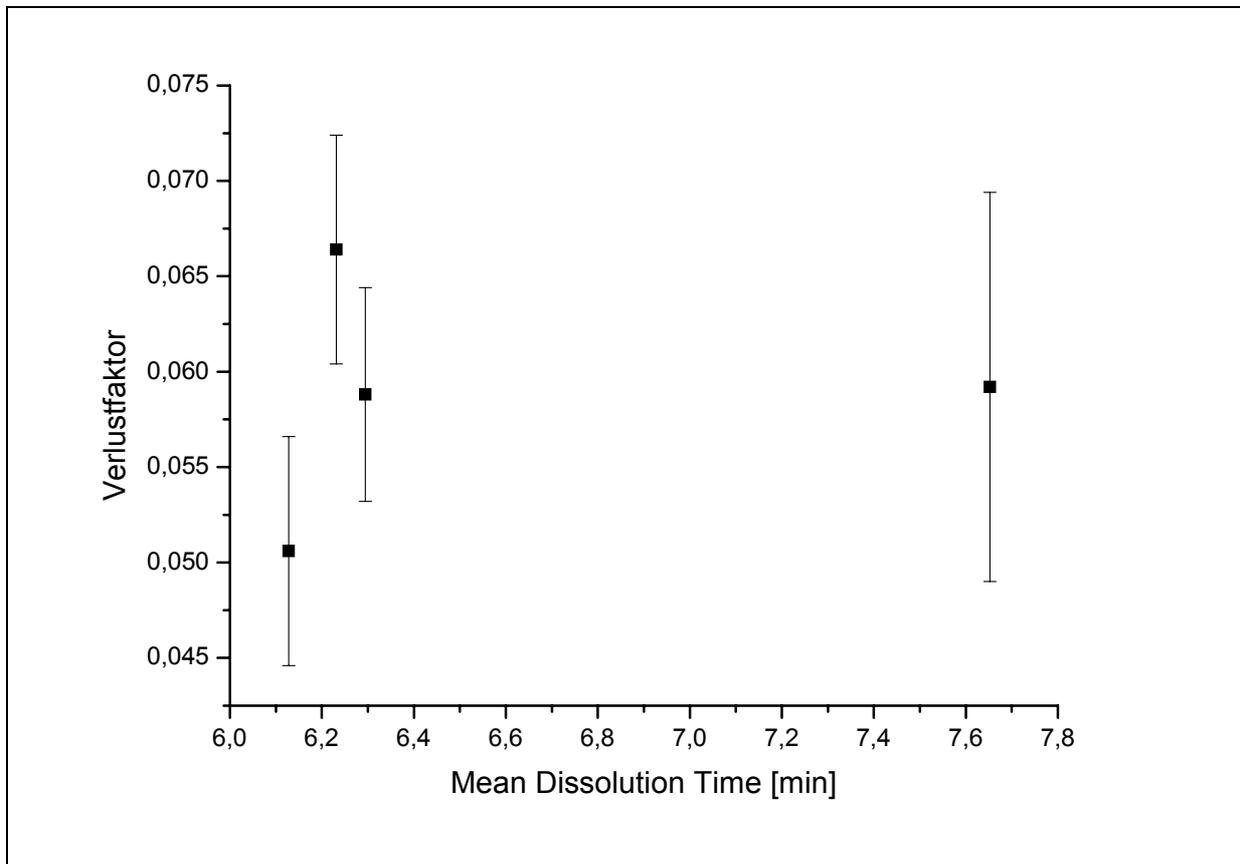


Abbildung 4-39: Zusammenhang zwischen dem Verlustfaktor und der Mean Dissolution Time der Erythrocin 500 Neo-Tabletten (n=6, Streubalken = Standardabweichung)

Es ist kein Zusammenhang zwischen dem Verlustfaktor und der Mean Dissolution Time erkennbar.

4.4.2.4 Zusammenfassung

Da nur wenige Tabletten der einzelnen Chargen zur Verfügung standen, konnten mit den Erythrocin 500 Neo-Tabletten keine Bruchfestigkeitsuntersuchungen durchgeführt werden.

Charge 69297VA kann nicht direkt mit den anderen Chargen verglichen werden, weil die Tabletten wie bereits zuvor erwähnt nicht optimal in die Probenhalter des DMA-Gerätes passen und die viskoelastischen Parameter somit nicht aussagekräftig sind.

Die übrigen Chargen zeigen mit zunehmendem Alter eine Erhöhung des Verlustfaktors, der mit einer verringerten Freisetzung einhergeht. Ein Zusammenhang zur Mean Dissolution Time konnte nicht festgestellt werden.

Problematisch bei den Messungen sind die relativ geringen Unterschiede zwischen den Chargen sowohl bei der Freisetzung als auch hinsichtlich des Verlustfaktors und die dennoch recht hohen Streuungen dieser Werte innerhalb einer Charge.

4.4.3 Ambacamp 800

Je sechs Tabletten der beiden älteren Chargen, 81L05/GM810, hergestellt 1981, und 88J01/OK385, hergestellt 1988, wurden für die Freisetzungsforschungen und die dynamisch-mechanische Analyse verwendet. Von der 1991 produzierten Charge 91K14/RL391 standen nur drei Tabletten für die Untersuchungen zur Verfügung.

4.4.3.1 Freisetzung

Abbildung 4-40 zeigt die Freisetzungprofile der untersuchten Tabletten.

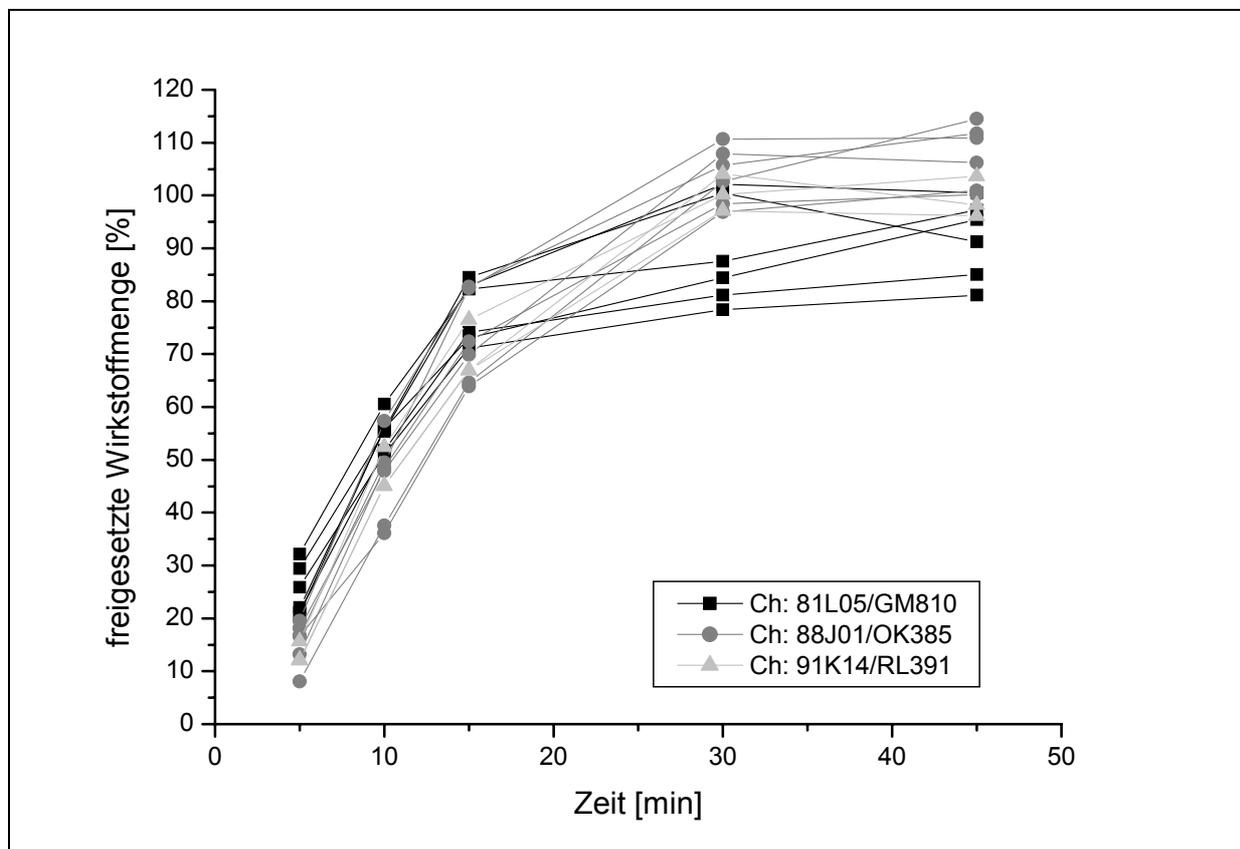


Abbildung 4-40: Freisetzung von Bacampicillin aus Ambacamp 800-Tabletten

4 Ergebnisse und Diskussion

Nach USP 26 müssen in 30 Minuten mindestens 85 % der deklarierten Wirkstoffmenge freigesetzt werden. Dies wird bei der ältesten, 1981 hergestellten Charge, Charge 81L05/GM810, von der Hälfte der sechs Tabletten nicht erfüllt. Die übrigen beiden Chargen erfüllen diese Anforderung deutlich.

Die folgende Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der freigesetzten Wirkstoffmenge nach 45 Minuten in % je Charge.

Chargen- Bezeichnung	Alter [Monate]	Freigesetzte Menge Bacampicillin Mittelwert[%]	Freigesetzte Menge Bacampicillin Standardabweichung [%]
81L05/GM810	252	91,7648	7,4592
88J01/0K385	168	107,3980	5,9557
91K14/RL391*	132	99,3403	3,8922

Tabelle 4-9: Mittelwerte und Standardabweichungen der nach 45 Minuten freigesetzten Menge Bacampicillin [%] (n=6, *n=3)

4.4.3.2 Dynamisch-mechanische Analyse

Abbildung 4-41 zeigt die Mittelwerte der Verlustfaktoren in Abhängigkeit vom Herstellungsjahr der Tabletten.

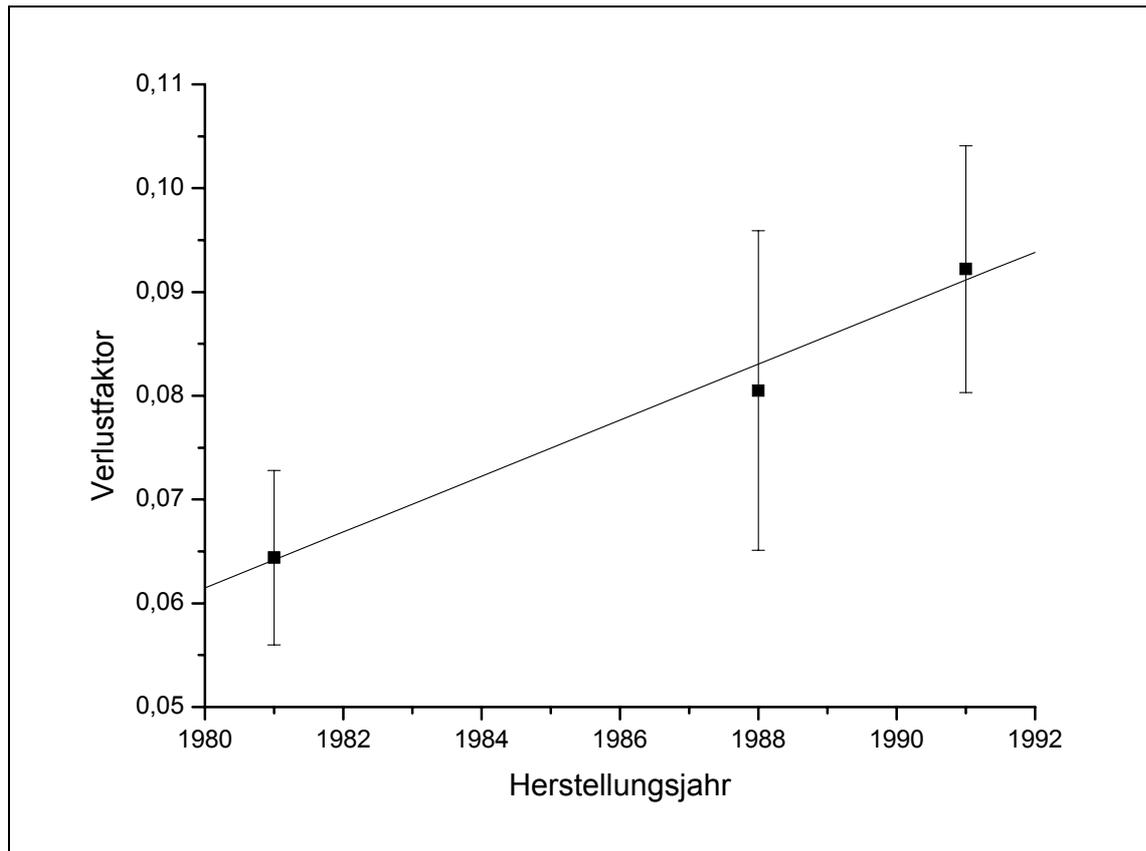


Abbildung 4-41: Zusammenhang zwischen Verlustfaktor und Herstellungsjahr der Ambicamp 800-Tabletten (n=6/3, Streubalken = Standardabweichung)

Das Diagramm zeigt eine Abnahme des Verlustfaktors je älter die Tabletten sind. Auch hier ist wieder eine große Streuung der Messergebnisse festzustellen, so dass weitere Chargen und mehr Tabletten je Charge untersucht werden müssten, um diese Ergebnisse zu manifestieren.

4.4.3.3 Zusammenhang zwischen der Freisetzung und den viskoelastischen Eigenschaften

Abbildung 4-42 zeigt den Verlustfaktor der Bacampicillin-Tabletten aufgetragen gegen die freigesetzte Menge Wirkstoff. Es ist keine Abhängigkeit zwischen dem viskoelastischen Parameter und dem Freisetzungparameter zu erkennen.

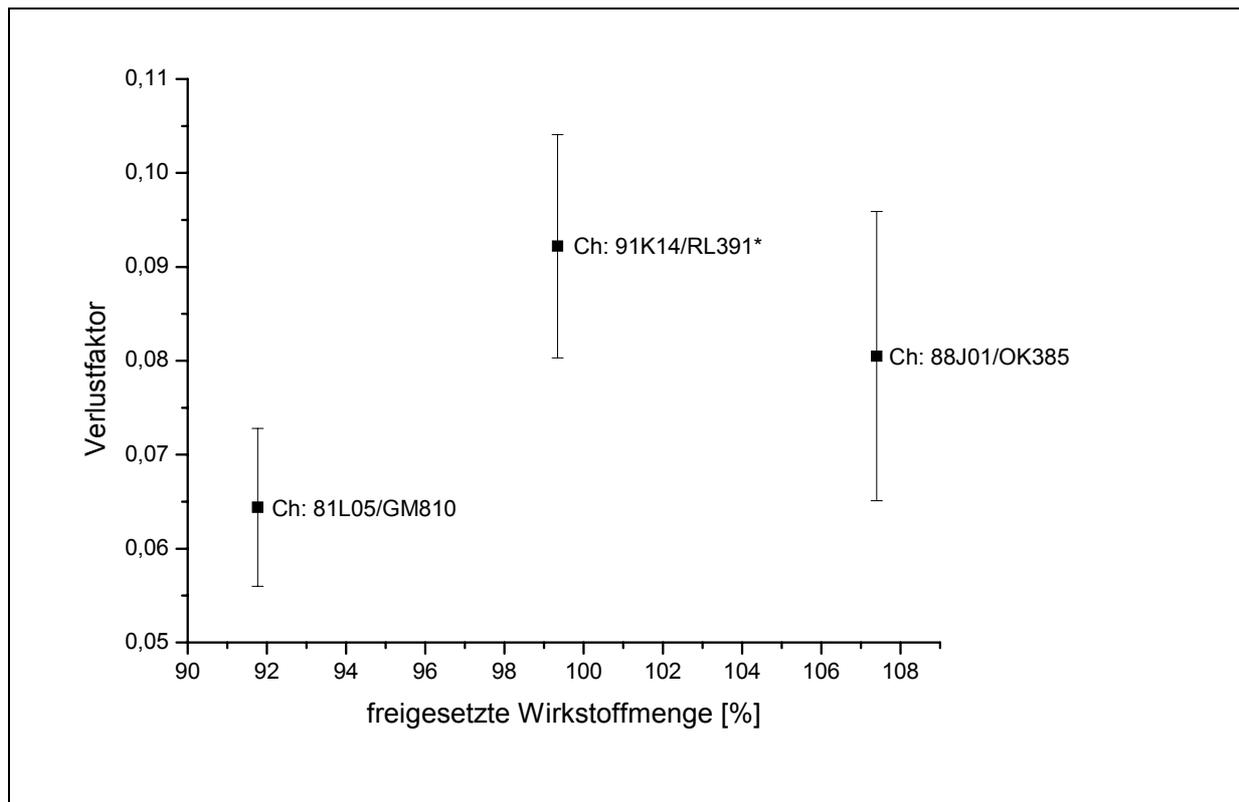


Abbildung 4-42: Zusammenhang zwischen Verlustfaktor und der nach 45 Minuten freigesetzten Menge Bacampicillin (n=6, *n=3, Streubalken = Standardabweichung)

4.4.3.4 Zusammenfassung

Bei allen Untersuchungen fällt auf, dass sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den gemessenen Parametern herstellen lässt. Alle Chargen schwanken sowohl bei den Freisetzungparametern als auch den viskoelastischen Eigenschaften. Es lässt sich keine Linearität feststellen.

Zwar ist eine Abnahme des Verlustfaktors im Laufe der Lagerung zu erkennen, was hier bedeutet, dass die Tabletten elastischer werden, jedoch steht dies nicht in Zusammenhang mit verändertem Freisetzungverhalten.

Die dynamisch-mechanische Analyse eignet sich nur bedingt, um Veränderungen von Tabletten während der Lagerung festzustellen. Im Falle der Ambacamp 800-Tabletten konnten veränderte Freisetzungsergebnisse nicht mit Ergebnissen der dynamisch-mechanischen Analyse korreliert werden.

5 Zusammenfassung

Die dynamisch-mechanische Analyse ist ein in der Kunststoffindustrie sehr weit verbreitetes Verfahren, das auch erste Anwendungen in die Pharmazie gefunden hat. Mit ihr lassen sich die viskoelastischen Eigenschaften von Substanzen und Stoffsystemen bzw. ihre Änderung in Abhängigkeit von der Frequenz der Belastung oder der Temperatur ermitteln.

Führt man die dynamisch-mechanischen Messungen bei Raumtemperatur und mit geringen Kräften durch, bietet das Verfahren den Vorteil, dass es die Prüfmuster nur wenig oder gar nicht verändert. Zudem ist eine Messung relativ schnell in etwa zehn Minuten durchführbar. Für Freisetzungsuntersuchungen werden große Mengen Lösemittel und häufig weitere Chemikalien benötigt, nicht so jedoch bei der dynamisch-mechanischen Analyse.

Die Arbeit ist in zwei Teile gegliedert.

Im ersten Teil wurden zunächst die Bruchfestigkeit und die viskoelastischen Eigenschaften von Tabletten aus Füllstoffen mit unterschiedlichen Verformungsverhalten, hergestellt bei verschiedenen Presskräften, sowie deren Veränderung bei der Lagerung untersucht. Zudem wurde anhand von verschiedenen Mischungen aus Cellulose und mikrokristalliner Cellulose der Einfluss der Kristallinität auf die Ergebnisse der dynamisch-mechanischen Analyse ermittelt.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde an gelagerten Fertigarzneimitteln aus Bundeswehrbeständen versucht, Zusammenhänge zwischen den viskoelastischen Parametern, dem Freisetzungsverhalten und der Lagerungszeit nachzuweisen.

Die Ergebnisse lassen eine allgemeine Tendenz erkennen. So geht bei Tabletten aus fast allen Füllstoffen eine Erhöhung der Bruchfestigkeit mit einer Verringerung des Verlustfaktors einher. Betrachtet man jedoch die Speicher- und Verlustmodule, so zeigt sich ein unterschiedliches Verhalten bei der eher elastischen Stärke und den plastisch bzw. sprödebrüchigen Substanzen. Während bei Stärke mit steigender Presskraft der Speicher- und Verlustmodul zunimmt, wobei die Veränderung des Speichermoduls größer als die des Verlustmoduls ist, nehmen bei Lactose, mikrokristalliner Cellulose und Calciumphosphat beide Module ab. Hier ist die

Verringerung des Verlustmoduls größer als die des Speichermoduls. Somit lassen sich die hier untersuchten elastischen und nicht-elastischen Substanzen über die Module unterscheiden, während der Verlustfaktor für alle Tabletten eine ähnliche Abhängigkeit von der Bruchfestigkeit zeigt.

Dieser Zusammenhang zwischen Verlustfaktor und Tablettenhärte zeigt sich auch bei der Untersuchung der Tabletten über einen längeren Zeitraum. Die Lagerung von Stärke- und Lactose-Tabletten führt zu einer Erhöhung der Bruchfestigkeit und gleichzeitig zu einer Abnahme des Verlustfaktors. Dagegen erweichen Tabletten aus mikrokristalliner Cellulose und die viskoelastischen Eigenschaften ändern sich in umgekehrter Richtung.

Mit einer größeren Kristallinität der Probe nahmen sowohl die Bruchfestigkeit, als auch der Verlustfaktor höhere Werte an. Der Zusammenhang zwischen Bruchfestigkeit und Verlustfaktor widerspricht den oben erwähnten Erkenntnissen, nach denen der Verlustfaktor mit zunehmender Bruchfestigkeit der Tabletten abnimmt oder auf einem gleich bleibenden Niveau liegt. Dies deutet darauf hin, dass die Kristallinität einen stärkeren Einfluss als die Härte auf die viskoelastischen Eigenschaften einer Tablette hat.

Wegen der erheblichen Streuung der DMA-Messwerte waren die Unterschiede zwischen den Chargen bei allen durchgeführten Messungen häufig wenig ausgeprägt.

Das gilt auch mit einer Ausnahme für die Untersuchungen an Fertigarzneimitteln, bei denen die Korrelation der viskoelastischen Eigenschaften mit der Wirkstofffreisetzung überprüft wurde. Generalisierbare Trends waren für die Erythrocin 500 Neo-Tabletten sowie für die Ambacamp 800-Tabletten nicht erkennbar, da sich die zur Verfügung stehenden Tabletten nicht sehr im Freisetzungsverhalten unterschieden. Jedoch zeigt bei den Gelonida-Tabletten eine Charge (Ch.: 0665042) ein deutlich verändertes Freisetzungsverhalten, welches auch mit großen Veränderungen der viskoelastischen Parameter einhergeht. Das Ausmaß der chemischen Zersetzung eines der Wirkstoffe (Acetylsalicylsäure) war bei allen untersuchten Chargen vergleichbar. Auch aus der Bruchfestigkeit allein

wäre diese Verlangsamung des Auflösungsverhaltens nicht erkennbar gewesen. Mögliche Ursachen für diese große Veränderung sind eine geänderte Zusammensetzung der Tablette oder das bei dieser Charge von den anderen Tabletten abweichende Packmaterial. In diesem Teil der Arbeit musste auf verfügbare Fertigarzneimittel und Chargen zurückgegriffen werden. Es wäre wünschenswert, weitere Untersuchungen mit lagerinstabilen Tabletten und einer großen Anzahl Chargen durchzuführen.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich sowohl die Festigkeit als auch die Kristallinität der Proben in den viskoelastischen Parametern durch eine Änderung des Verlustfaktors wiederfinden. Auch weitere Einflüsse wie die Feuchtigkeit (Danjo et al., 1993) und die Partikelgröße (Esezobo et al., 1987) verändern die normierte Bruchfestigkeit der Tabletten und finden sich somit in den viskoelastischen Eigenschaften wieder. Da es schwierig sein dürfte diese Einflußgrößen aus den Ergebnissen der DMA herauszufiltern, lassen sich keine konkreten Aussagen über die eigentlichen Veränderungen in der Tablette, die letztendlich in einer Änderung der Viskoelastizität resultieren, machen.

Die dynamisch-mechanische Analyse ist demnach als nichtzerstörendes Analysenverfahren für Tabletten nur geeignet, wenn relativ starke Veränderungen zu großen Unterschieden zwischen den untersuchten Mustern führen. Angesichts des hohen apparativen Aufwands für die DMA und der begrenzten Aussagekraft der Ergebnisse scheint dieses Verfahren für den ursprünglich vorgesehenen Einsatzzweck weniger geeignet zu sein.

6 Anhang

6.1 Abkürzungen

A	Fläche
A_0	Querschnittsfläche der unbeanspruchten Probe
ABC	area between the curves
A_m	Querschnitt der Probe bei aufgebrachtener statischer Vorlast
ASS	Acetylsalicylsäure
°C	Grad Celsius
Ch.	Charge
cm	Zentimeter
cos	Cosinus
D	Dämpfer
D	scheinbare Dichte
DAB	Deutsches Arzneibuch
DMA	Dynamisch-Mechanische Analyse
E	Elastizitätsmodul
E^*	Komplexer Modul
E'	Speichermodul, Elastizitätsmodul
E''	Verlustmodul
et al.	et alii
EuAB	Europäisches Arzneibuch
F	Kraft
F	Feder
F_0	Reibungswiderstand

Fa.	Firma
F_N	Zugkraft
g	Gramm
G	Schubmodul
HPLC	high pressure liquid chromatography
Hz	Hertz
KI	Kristallinitäts-Index
kN	Kilonewton
l	Länge
l_0 / L_0	Ausgangslänge der unbeanspruchten Probe
L_a	Amplitude der dynamischen Längenänderung
L_m	Höhe der Probe bei aufgebrachtener statischer Vorlast
log	Logarithmus
m	Meter
MCC	mikrokristalline Cellulose
MDT	mean dissolution time
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mN	Millinewton
MPa	Megapascal
n	Anzahl der Stichproben
N	Normalität
N	Newton
nm	Nanometer

Nr.	Nummer
NT	Nachtrag
Pa	Pascal
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch
PHE	Phenacetin
RP	reversed phase
s	Sekunde
s	Standardabweichung
sin	Sinus
SM	Speichermodul
s_{rel}	relative Standardabweichung, Variationskoeffizient
SS	Salicylsäure
t	Zeit
tan	Tangens
$\tan \delta$	Verlustfaktor
USP	United States Pharmacopeia
Vers.	Version
VF	Verlustfaktor
VM	Verlustmodul
\bar{x}	Mittelwert
γ	Verformung
$\dot{\gamma}$	Verformungsgeschwindigkeit, Scherrate
δ	Phasenverschiebungswinkel
Δl	Längenänderung
ε	Dehnung
ε_A	maximale Amplitude der Dehnung

η	Viskosität
μ	Querkontraktionszahl
μl	Mikroliter
μm	Mikrometer
ρ	wahre Dichte
σ	Zugspannung bzw. Schubspannung, Normalspannung
σ_A	maximale Amplitude der Schubspannung
τ	Schubspannung, Scherkraft

6.2 Daten zur Ermittlung der Vorkraft gemäß Kapitel 3.11.4

Charge	Parameter	Vorkraft 24 N			Vorkraft 50 N		
		\bar{x}	s	S _{rel}	\bar{x}	s	S _{rel}
910057	SM	219,975	137,660	62,580	953,789	103,122	10,812
869108	SM	155,125	76,454	49,285	721,876	89,311	12,372
105019	SM	307,453	44,010	14,314	858,471	144,626	16,847
106019	SM	204,380	105,528	51,634	801,405	168,761	21,058
301010	SM	131,843	40,157	30,458	1130,754	209,92	18,565
576111	SM	326,274	137,450	42,127	1179,485	134,644	11,416
577111	SM	350,225	92,869	26,517	1129,483	291,030	25,767
665042	SM	226,083	207,239	91,665	2039,784	154,334	7,566
910057	VM	23,393	12,96	55,400	80,123	11,620	14,502
869108	VM	14,755	5,400	36,600	44,983	9,715	21,596
105019	VM	22,699	2,655	11,697	71,314	15,986	22,416
106019	VM	19,396	8,730	45,009	72,791	19,202	26,380
301010	VM	16,785	4,535	27,016	91,031	19,803	21,754
576111	VM	29,968	8,010	26,727	107,006	18,242	17,048
577111	VM	28,858	6,379	22,103	65,562	20,914	31,900
665042	VM	43,116	42,430	98,411	258,069	23,566	9,132
910057	VF	0,1139	0,0196	17,208	0,0837	0,0037	4,424
869108	VF	0,1019	0,0183	17,918	0,0618	0,0056	9,022
105019	VF	0,0742	0,0058	7,797	0,0809	0,0057	7,035
106019	VF	0,1001	0,0138	13,756	0,0906	0,0094	10,356
301010	VF	0,1283	0,0068	5,309	0,0800	0,0062	7,780
576111	VF	0,1019	0,0298	29,205	0,0903	0,0067	7,376
577111	VF	0,0837	0,0120	14,286	0,0573	0,0053	9,315
665042	VF	0,1844	0,0102	5,513	0,1265	0,0066	5,214

Tabelle 6-1: Mittelwert \bar{x} , Standardabweichung s und relative Standardabweichung s_{rel} von Speichermodul SM [MPa], Verlustmodul VM [MPa] und Verlustfaktor VF in Abhängigkeit von der Vorkraft bei Gelonida-Tabletten (n=6)

6.3 Röntgendiffraktogramme der Pulvercellulose - mikrokristalline Cellulose-Mischungen

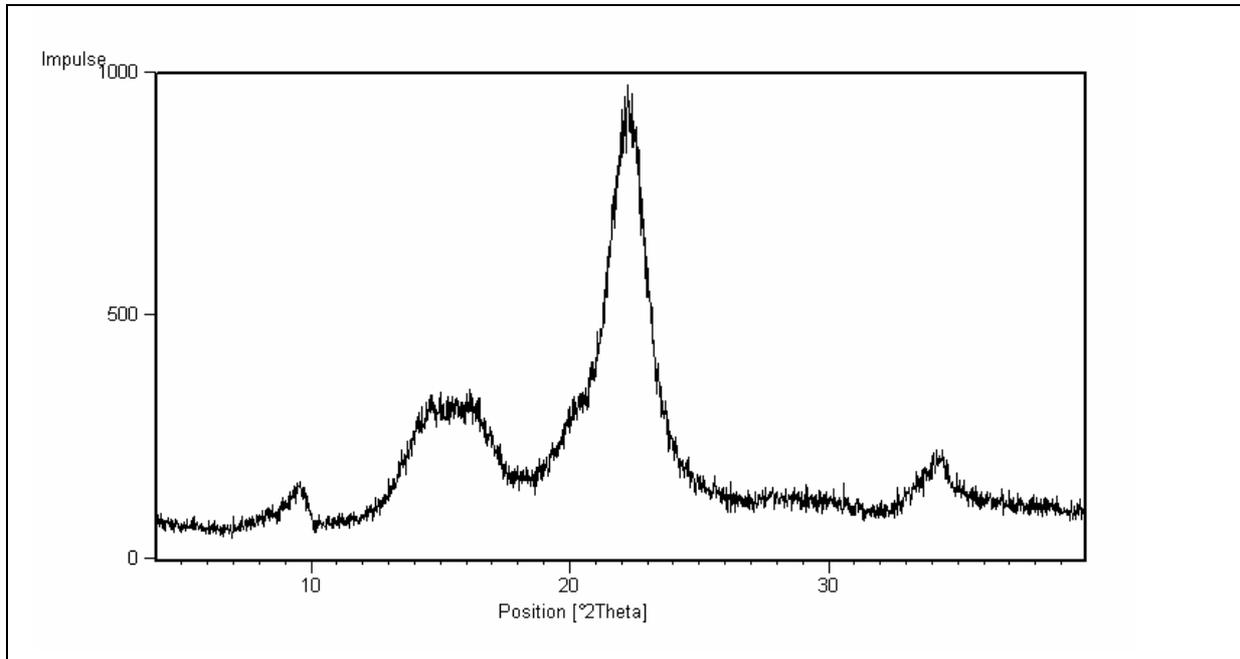


Abbildung 6-1: Röntgendiffraktogramm von 100 % mikrokristalliner Cellulose

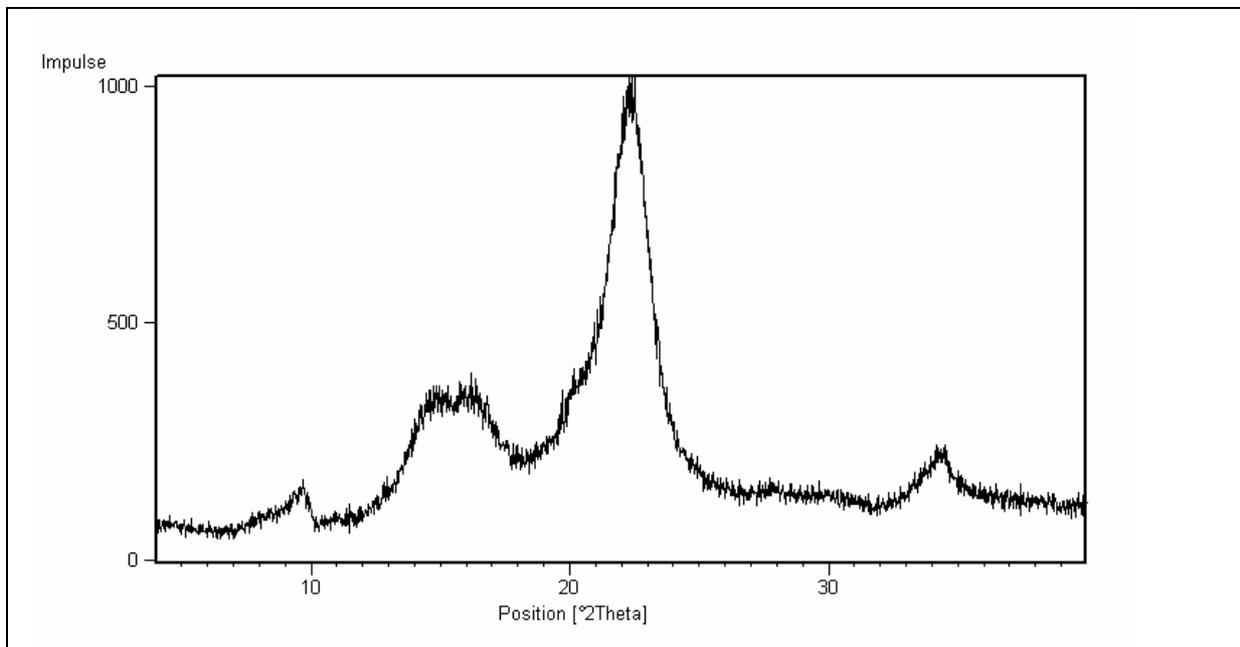


Abbildung 6-2: Röntgendiffraktogramm der Mischung mit 80 % mikrokristalliner Cellulose und 20 % Pulvercellulose

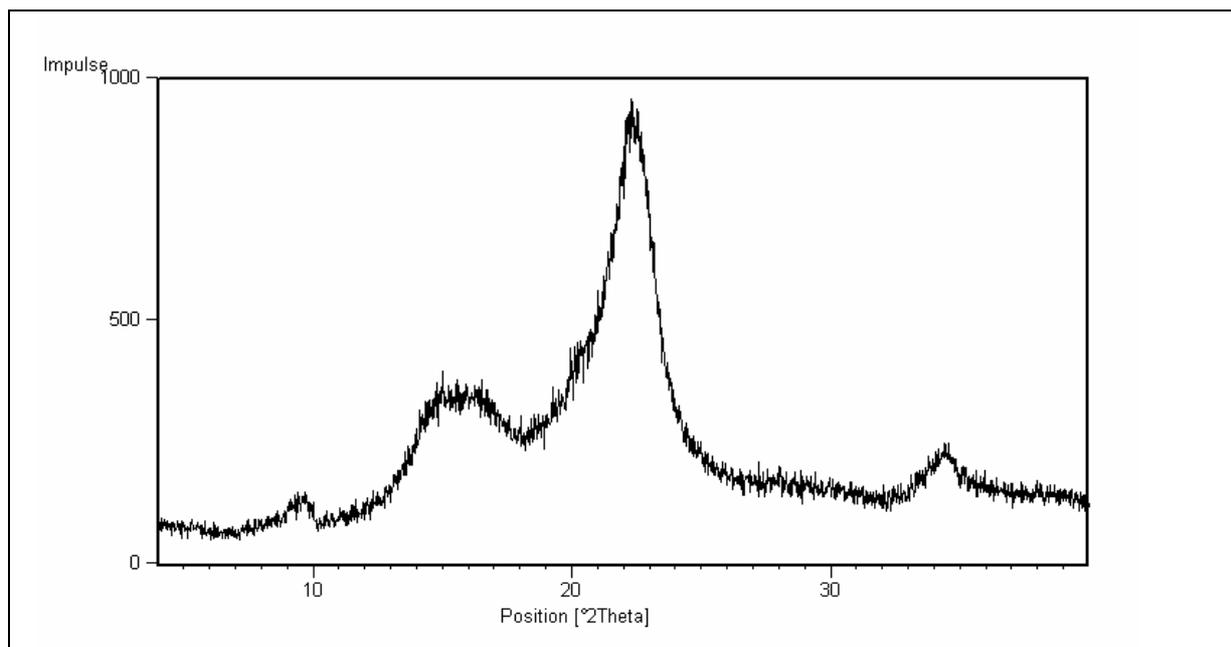


Abbildung 6-3: Röntgendiffraktogramm der Mischung mit 60 % mikrokristalliner Cellulose und 40 % Pulvercellulose

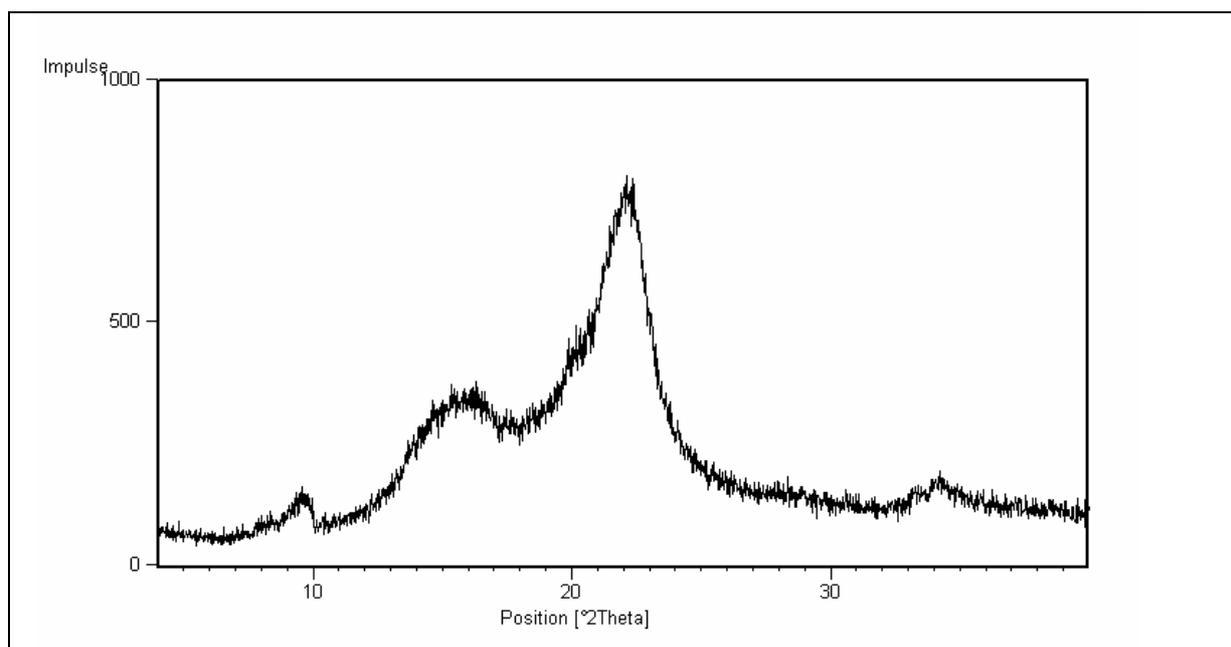


Abbildung 6-4: Röntgendiffraktogramm der Mischung mit 40 % mikrokristalliner Cellulose und 60 % Pulvercellulose

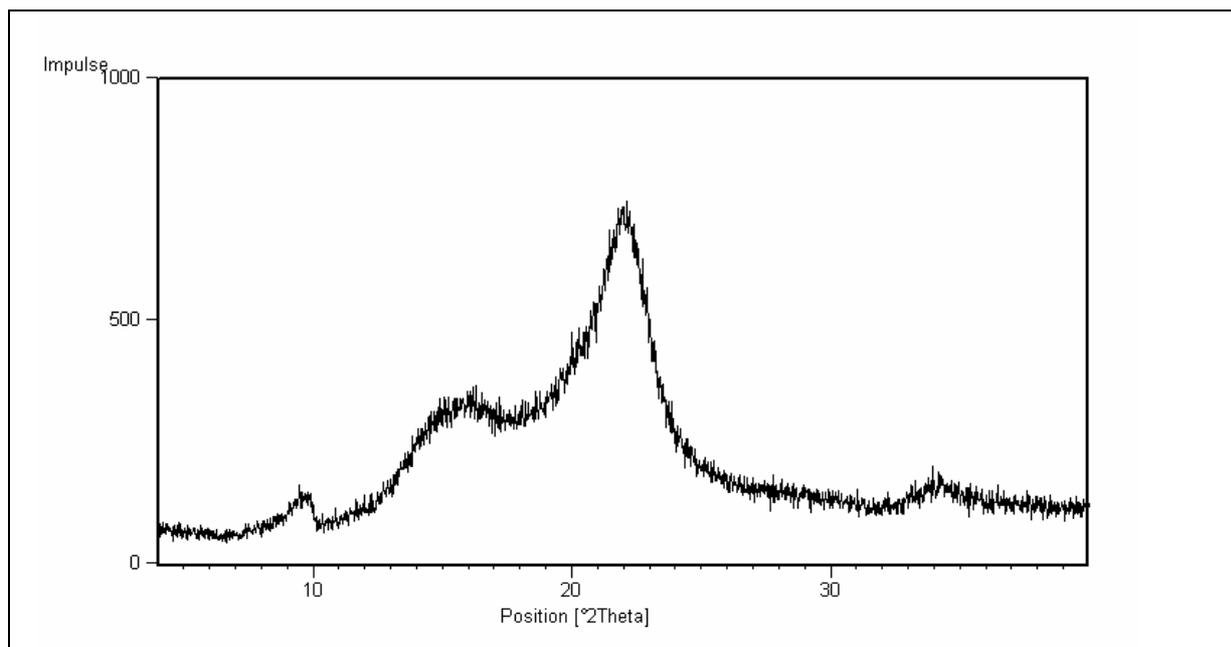


Abbildung 6-5: Röntgendiffraktogramm der Mischung mit 20 % mikrokristalliner Cellulose und 80 % Pulvercellulose

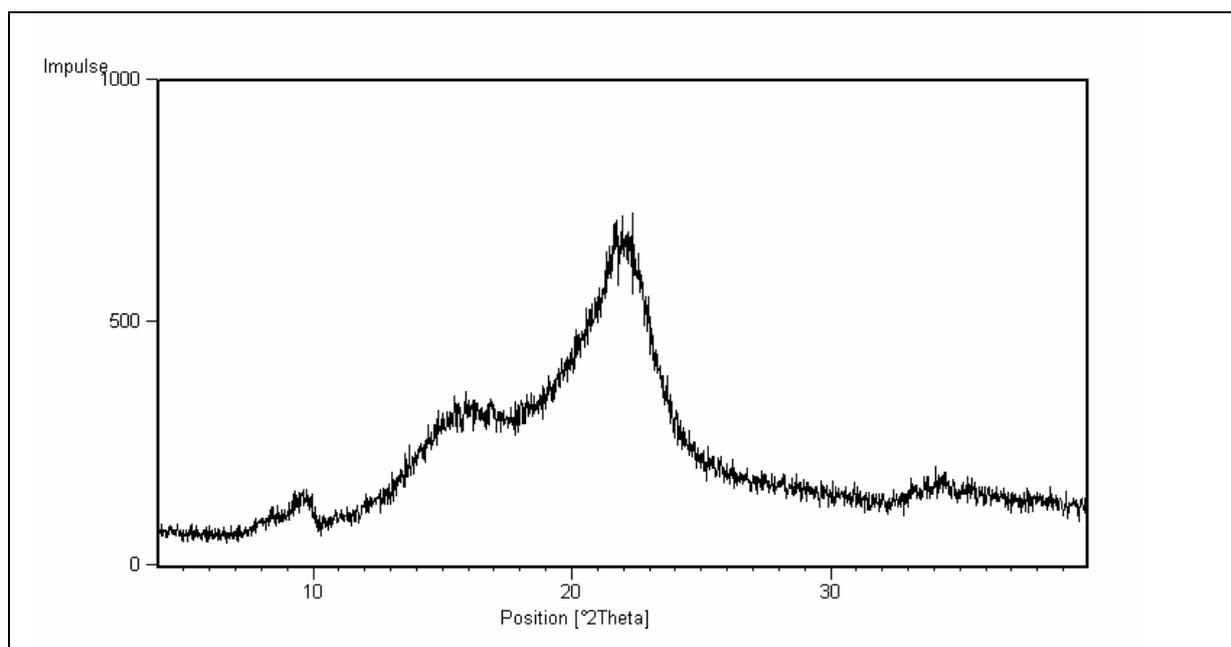


Abbildung 6-6: Röntgendiffraktogramm von 100 % Pulvercellulose

6.4 Freisetzungsprofile der Gelonida-Tabletten

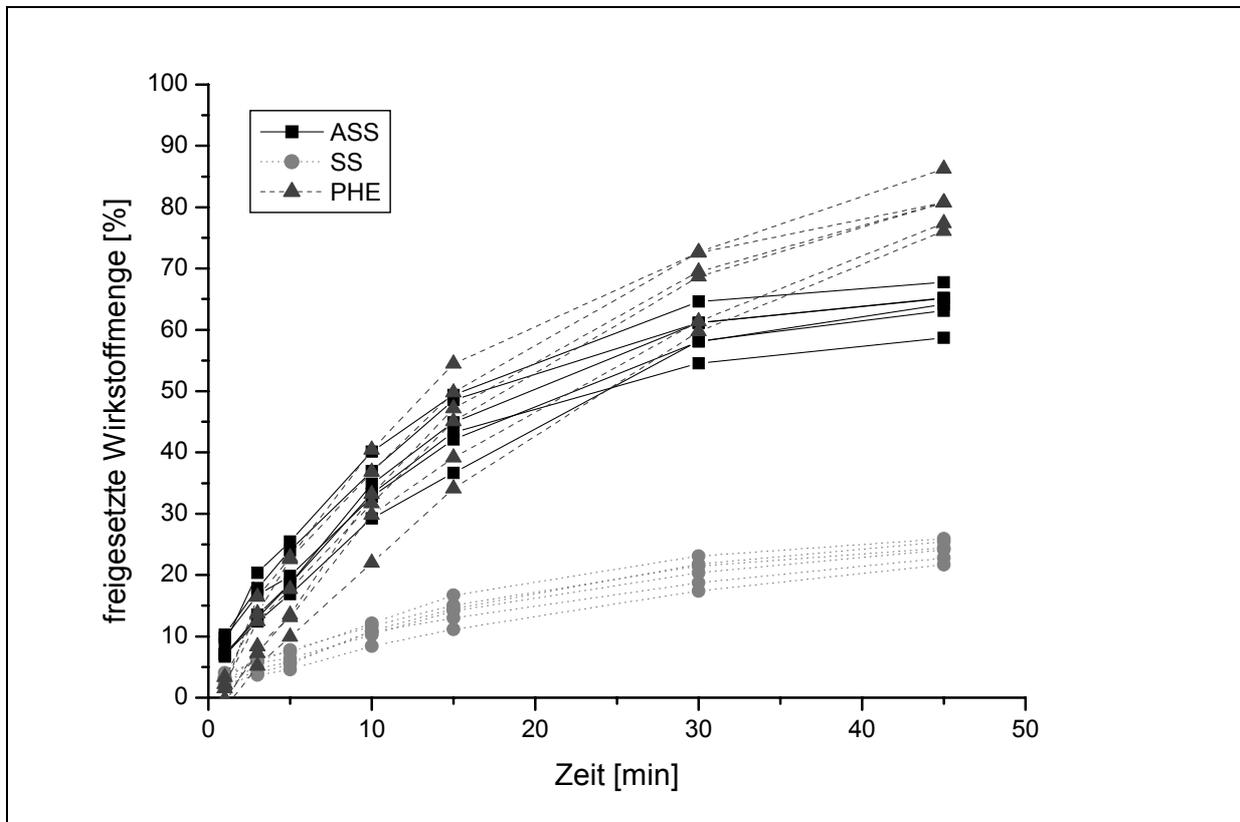


Abbildung 6-7: Freisetzung von Acetylsalicylsäure (ASS), Phenacetin (PHE) und Salicylsäure (SS) aus Gelonida, Charge 0105019; SS = ASS-Äquivalente, da SS Zersetzungsprodukt von ASS

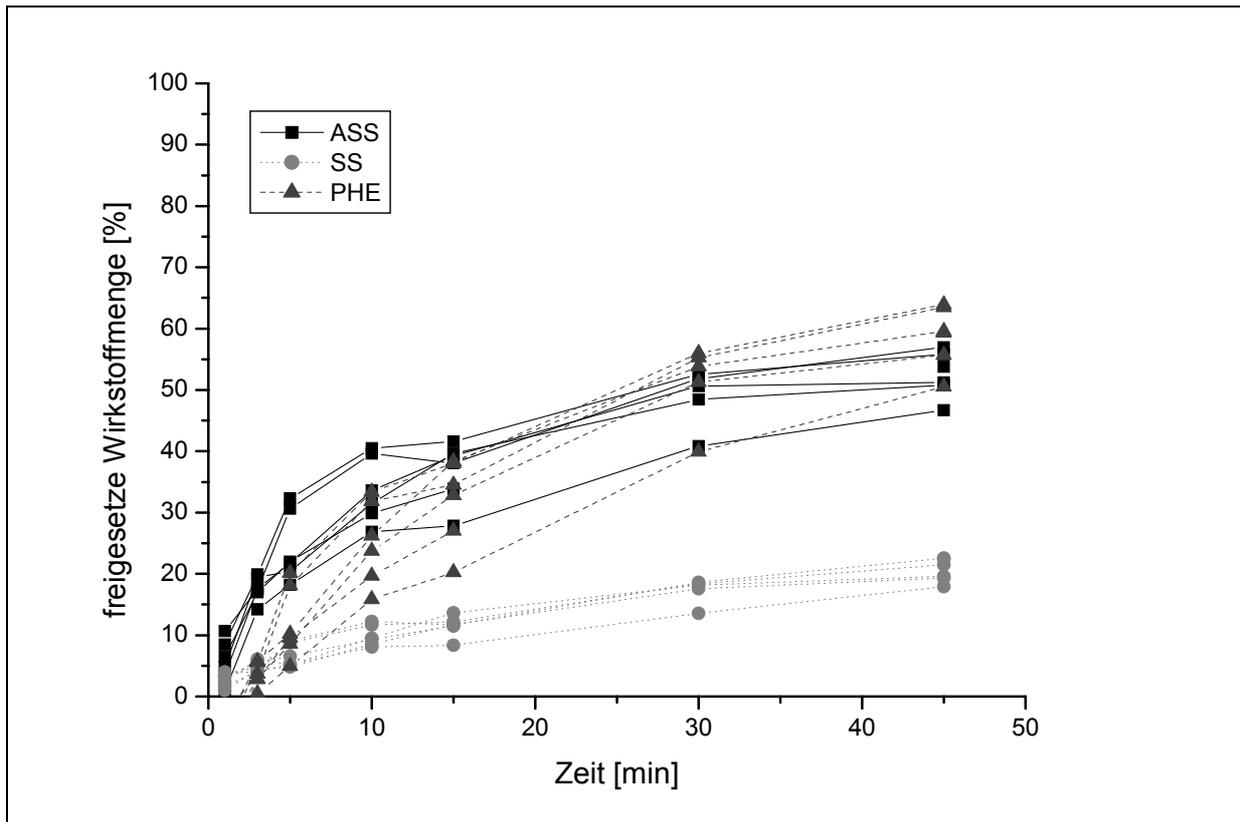


Abbildung 6-8: Freisetzung von Acetylsalicylsäure (ASS), Phenacetin (PHE) und Salicylsäure (SS) aus Gelonida, Charge 0106019; SS = ASS-Äquivalente, da SS Zersetzungsprodukt von ASS

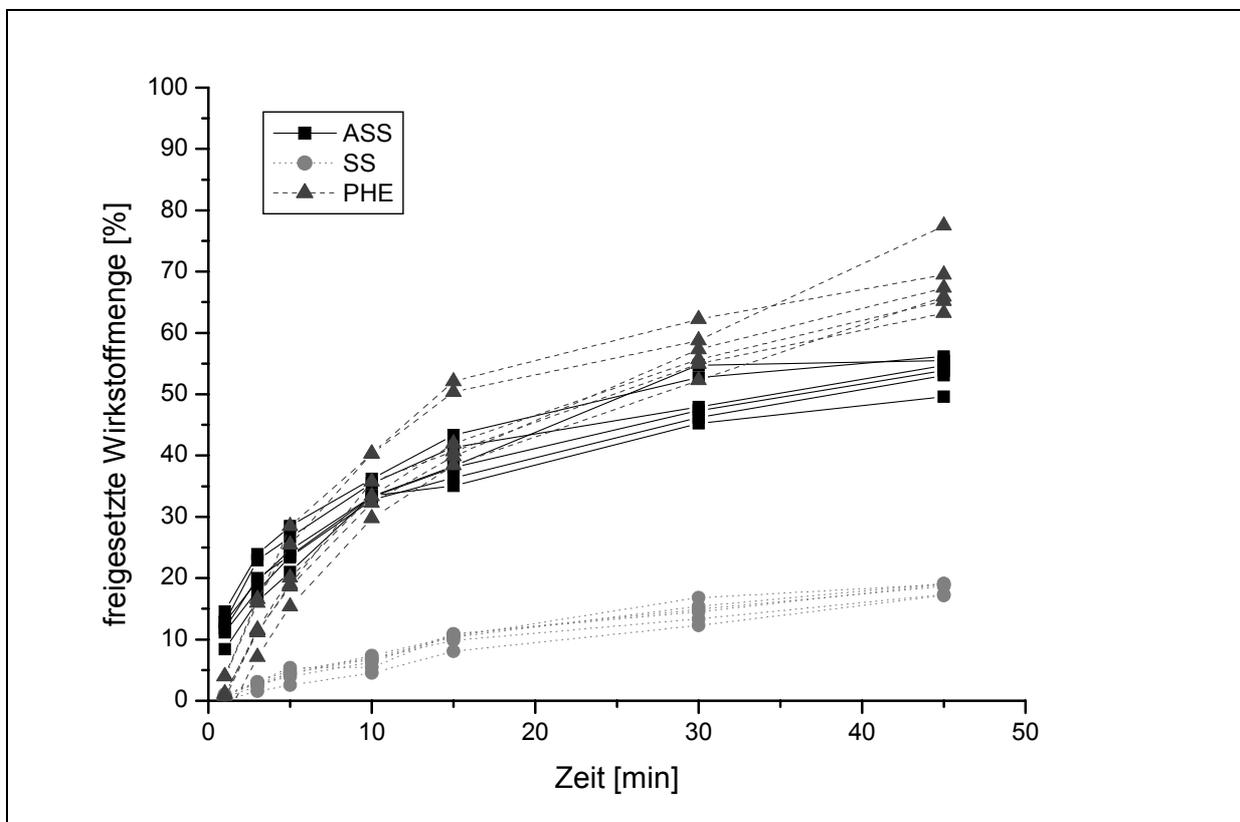


Abbildung 6-9: Freisetzung von Acetylsalicylsäure (ASS), Phenacetin (PHE) und Salicylsäure (SS) aus Gelonida, Charge 0301010; SS = ASS-Äquivalente, da SS Zersetzungsprodukt von ASS

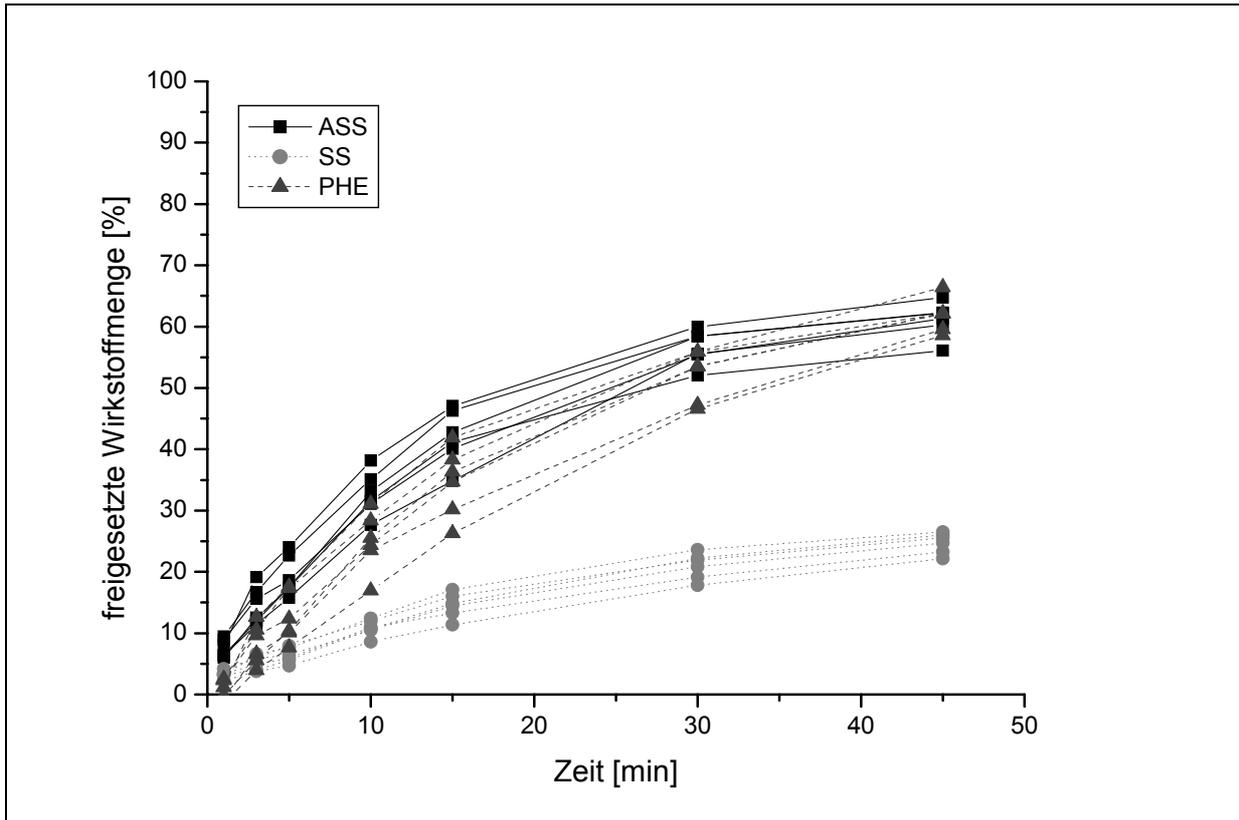


Abbildung 6-10: Freisetzung von Acetylsalicylsäure (ASS), Phenacetin (PHE) und Salicylsäure (SS) aus Gelonida, Charge 0576111; SS = ASS-Äquivalente, da SS Zersetzungsprodukt von ASS

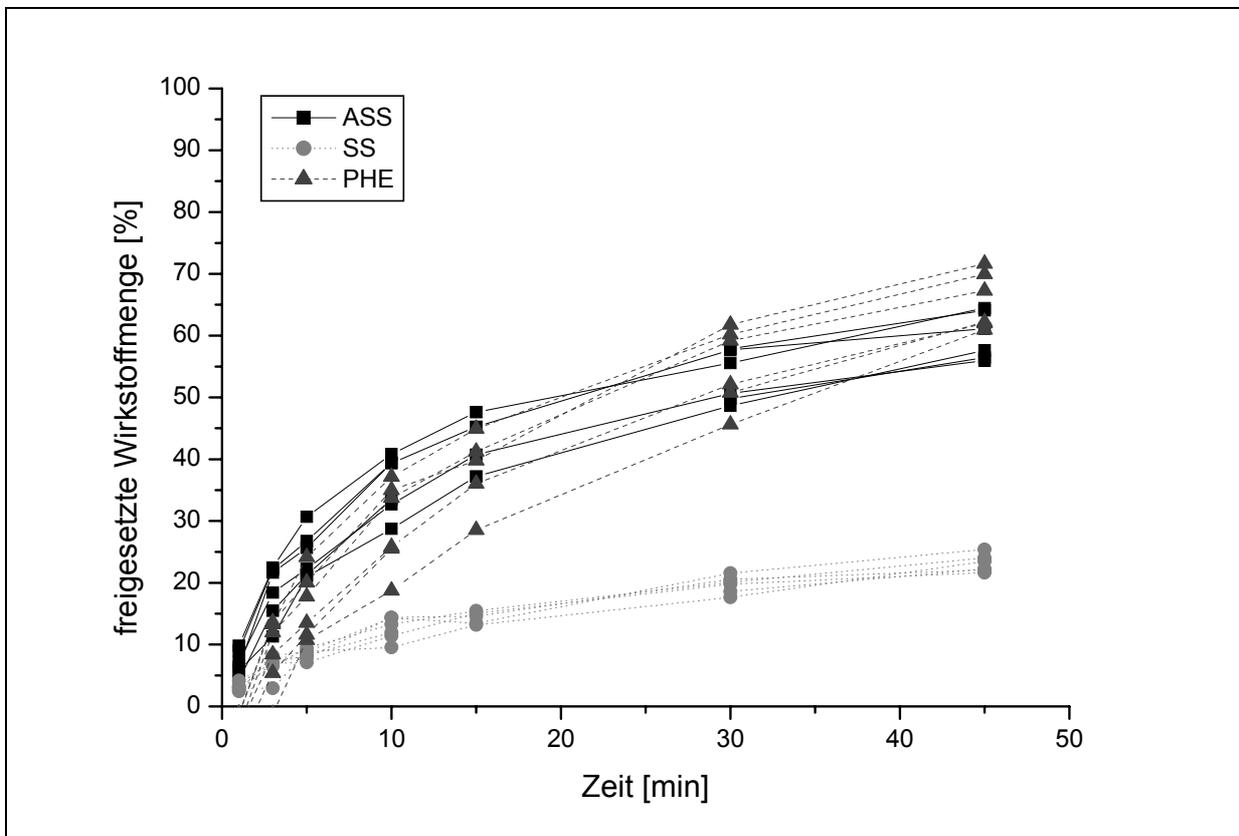
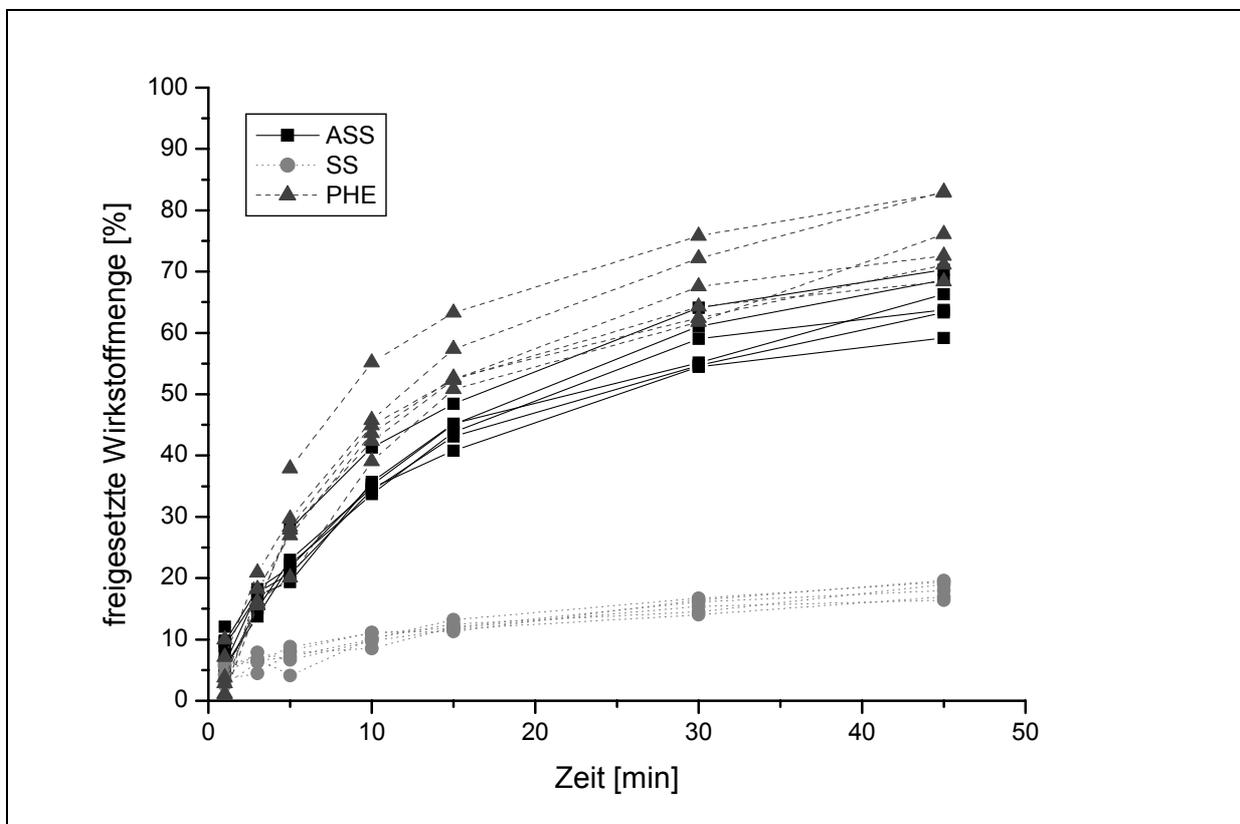
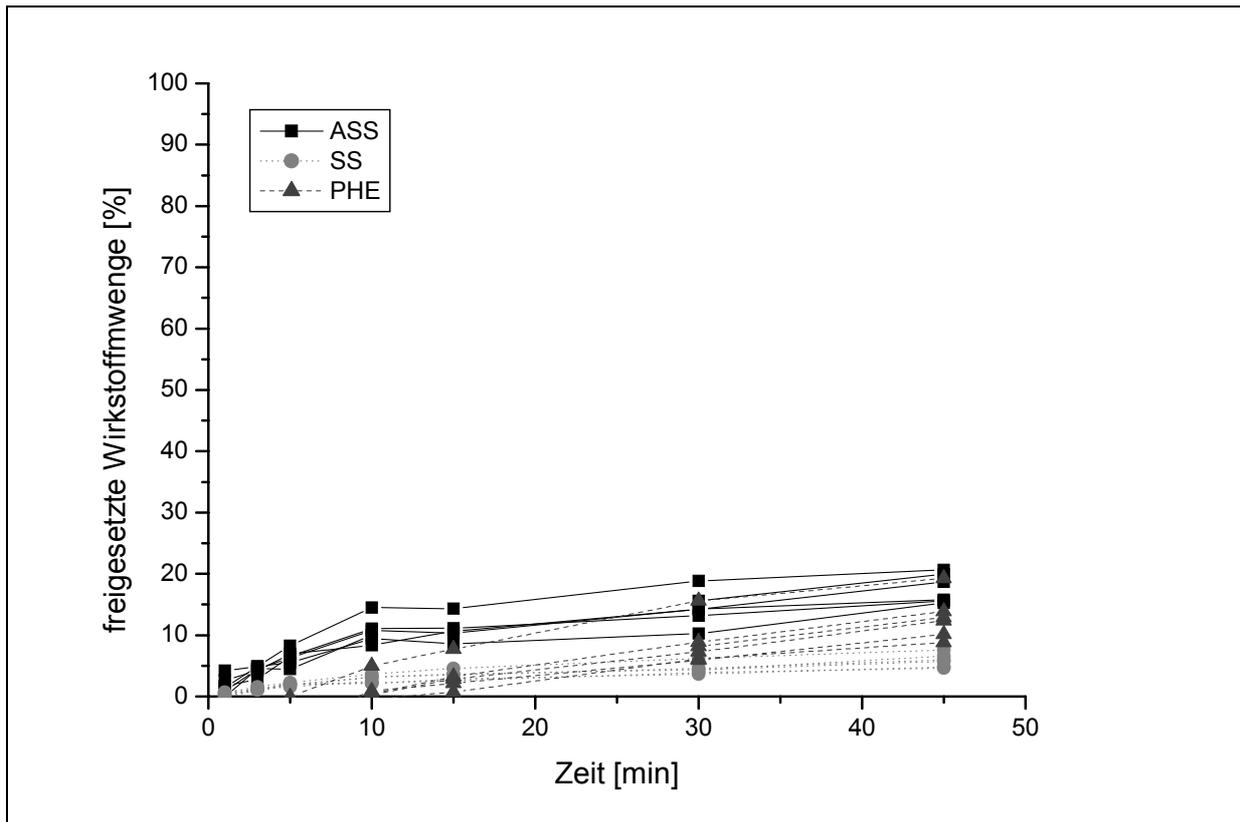


Abbildung 6-11: Freisetzung von Acetylsalicylsäure (ASS), Phenacetin (PHE) und Salicylsäure (SS) aus Gelonida, Charge 0577111; SS = ASS-Äquivalente, da SS Zersetzungsprodukt von ASS



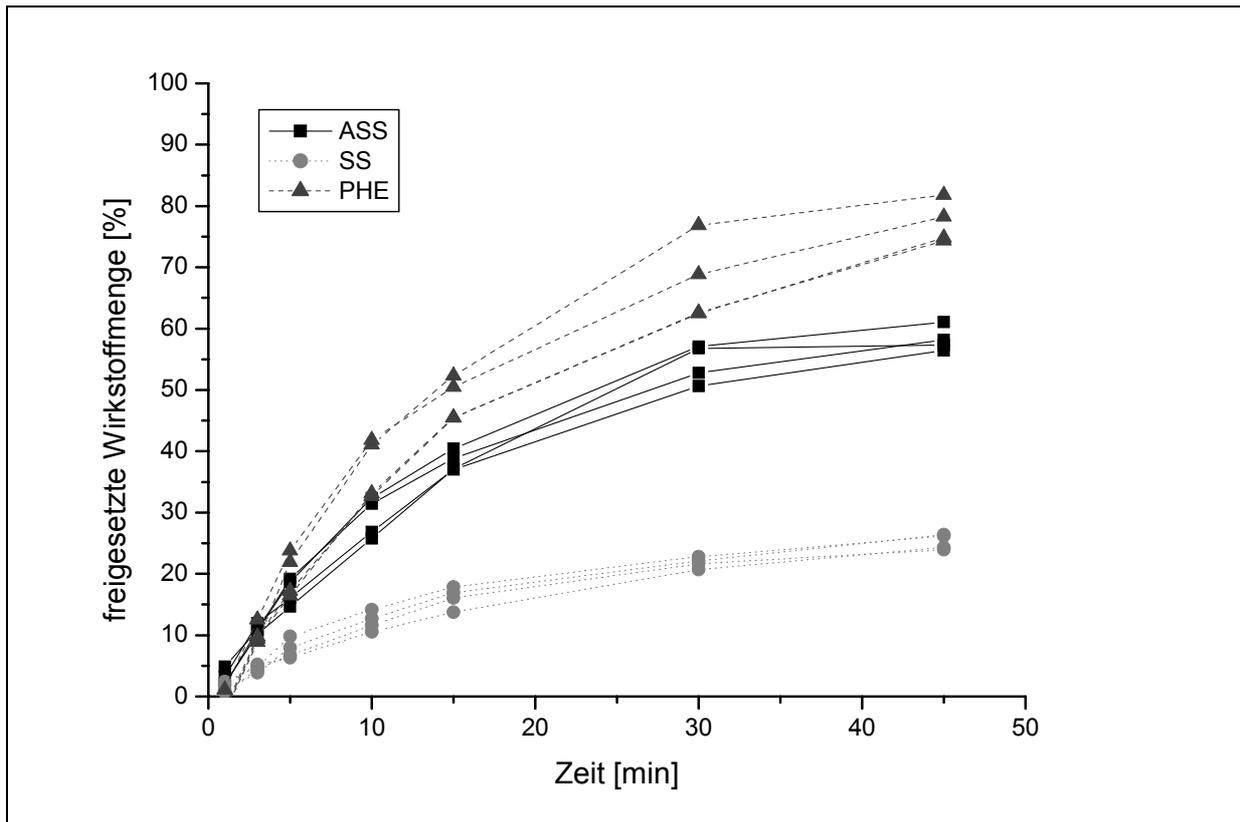


Abbildung 6-14: Freisetzung von Acetylsalicylsäure (ASS), Phenacetin (PHE) und Salicylsäure (SS) aus Gelonida, Charge 0910057; SS = ASS-Äquivalente, da SS Zersetzungsprodukt von ASS

6.5 Freisetzungsprofile der Erythrocin 500 Neo-Tabletten

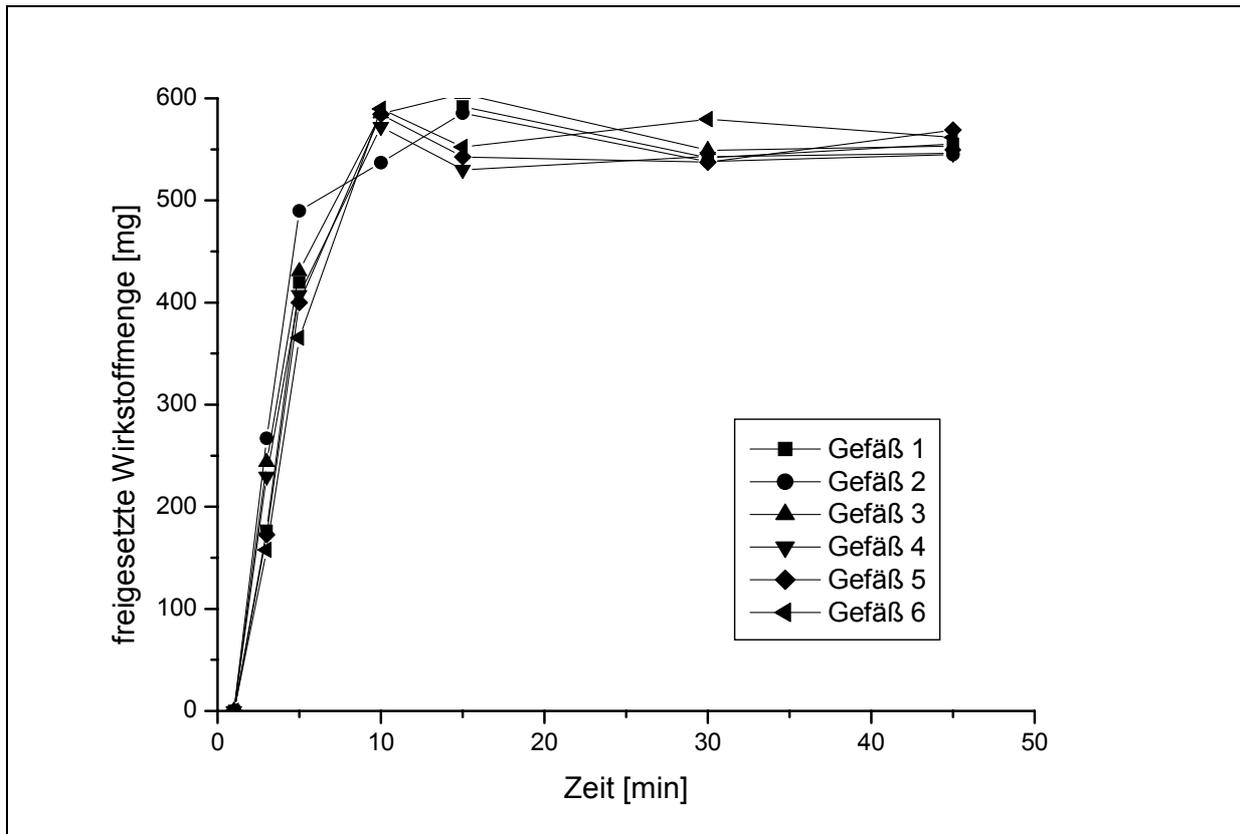


Abbildung 6-15 Freisetzung aus Erythrocin 500 Neo, Charge 69297VA

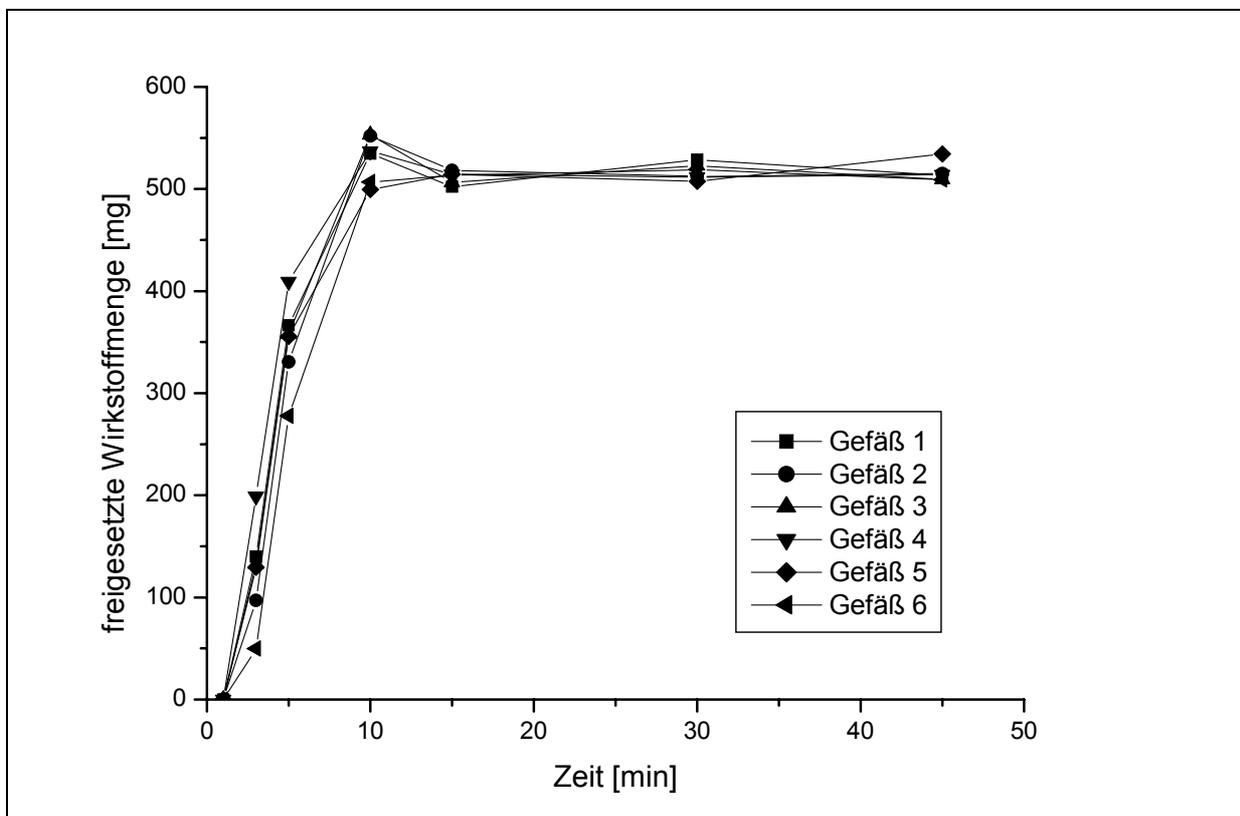


Abbildung 6-16: Freisetzung aus Erythrocin 500 Neo, Charge 76176VA

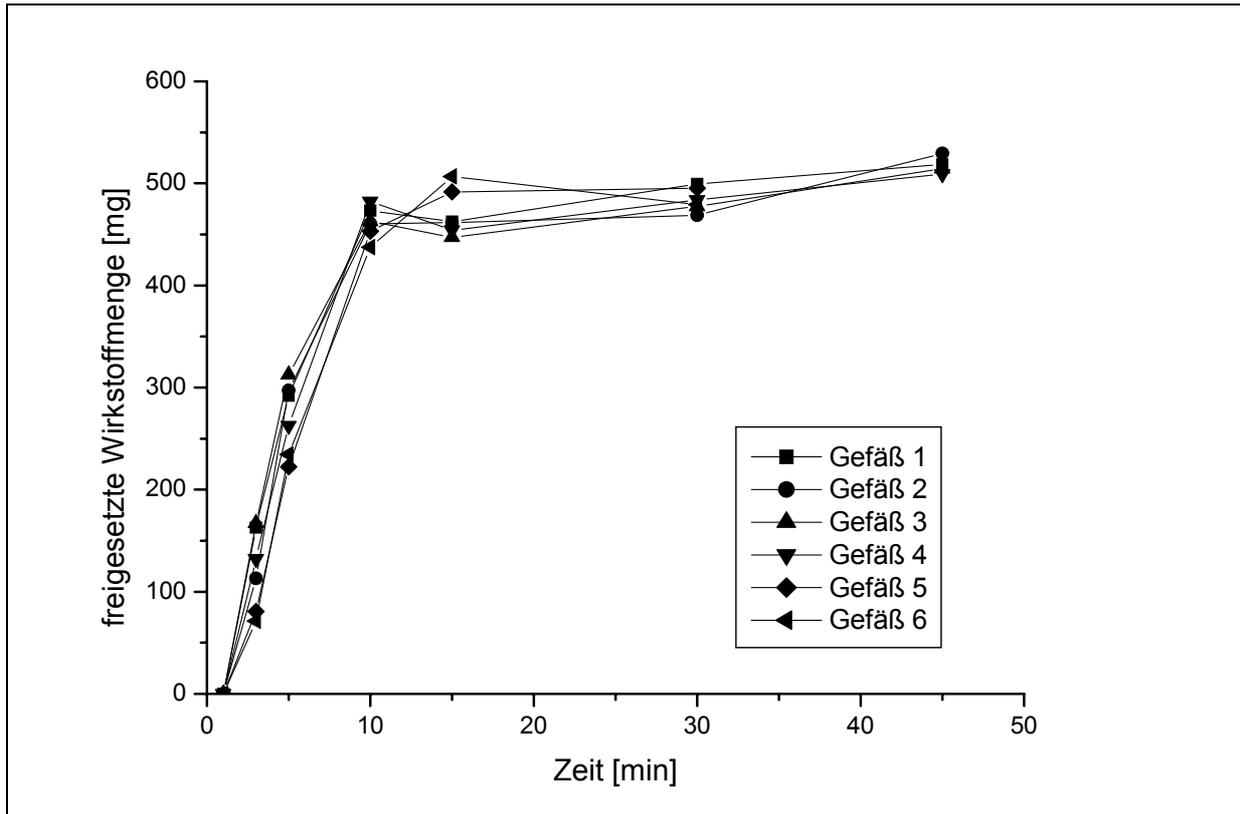


Abbildung 6-17: Freisetzung aus Erythrocin 500 Neo, Charge 27085VA

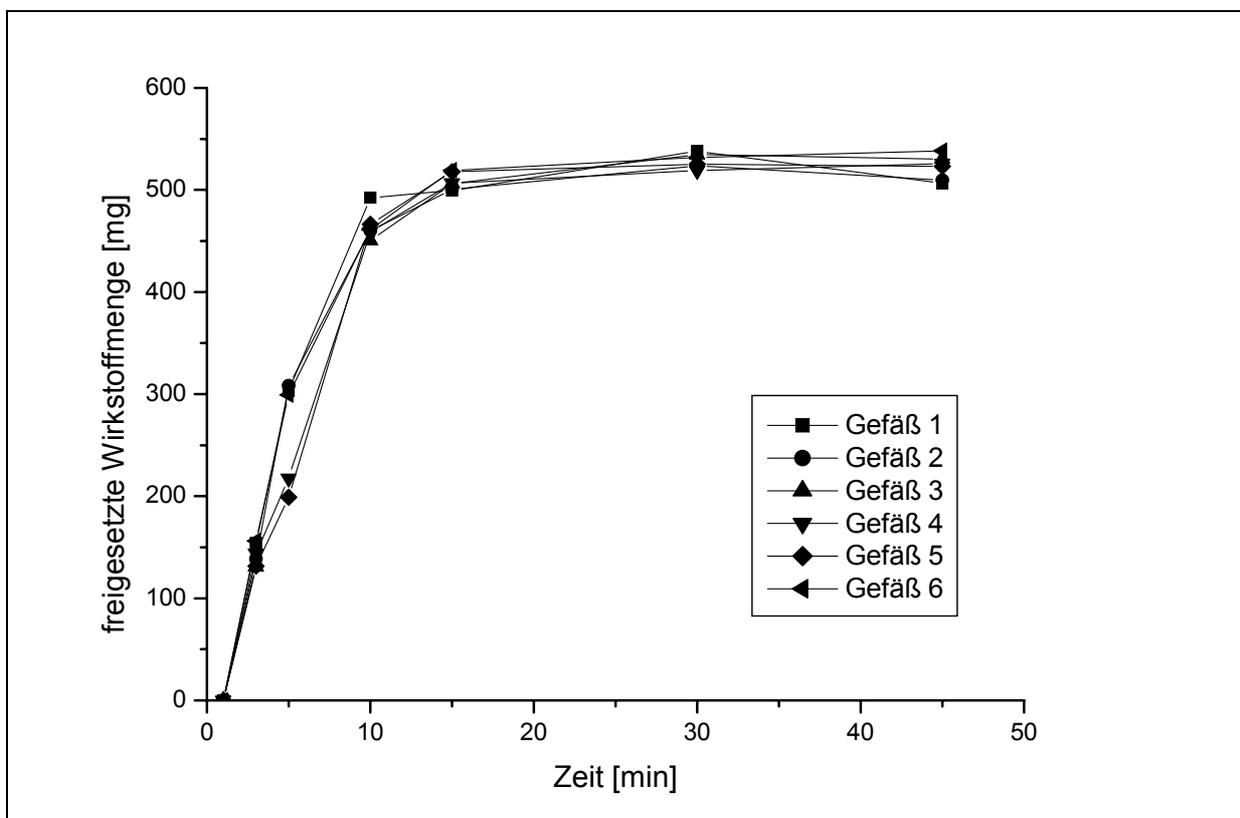


Abbildung 6-18: Freisetzung aus Erythrocin 500 Neo, Charge 35460VA

6.6 Freisetzungprofile der Ambacamp 800 – Tabletten

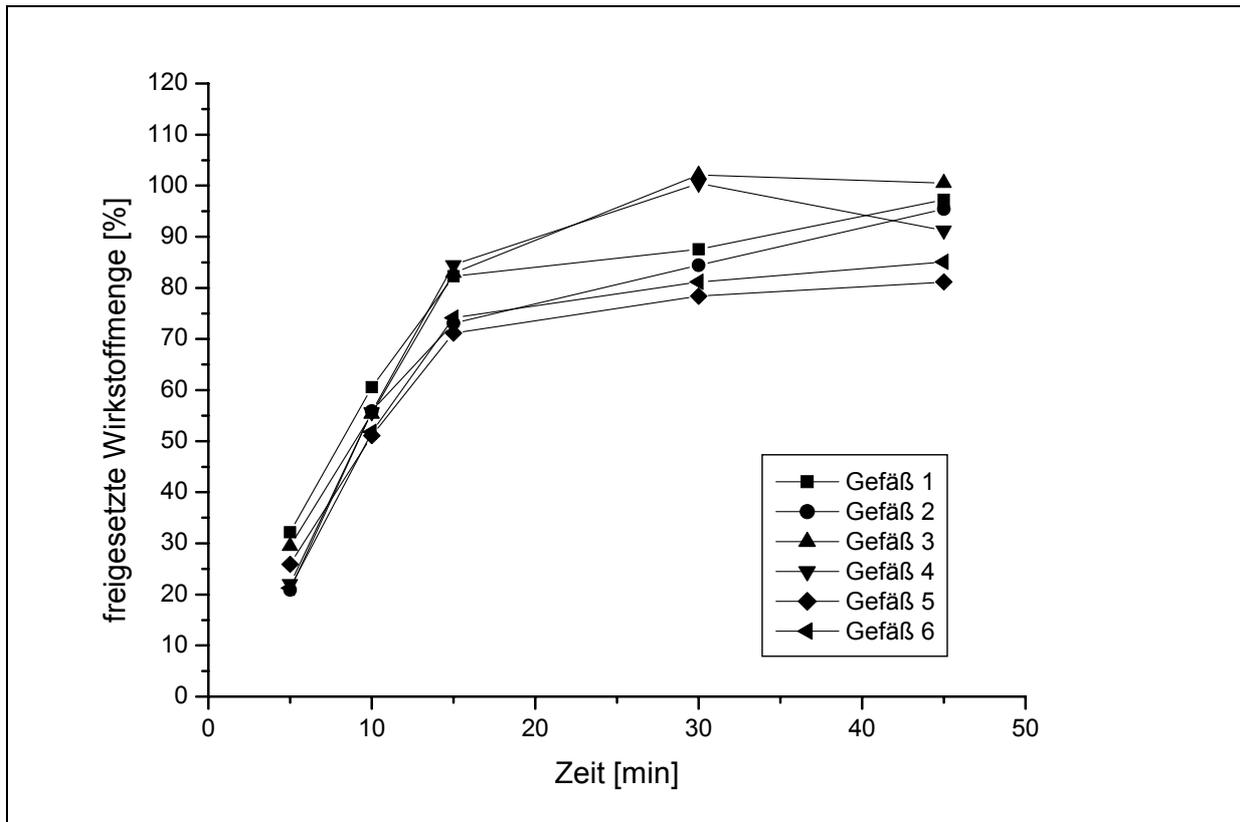


Abbildung 6-19: Freisetzung aus Ambacamp 800, Charge 81L05/GM810

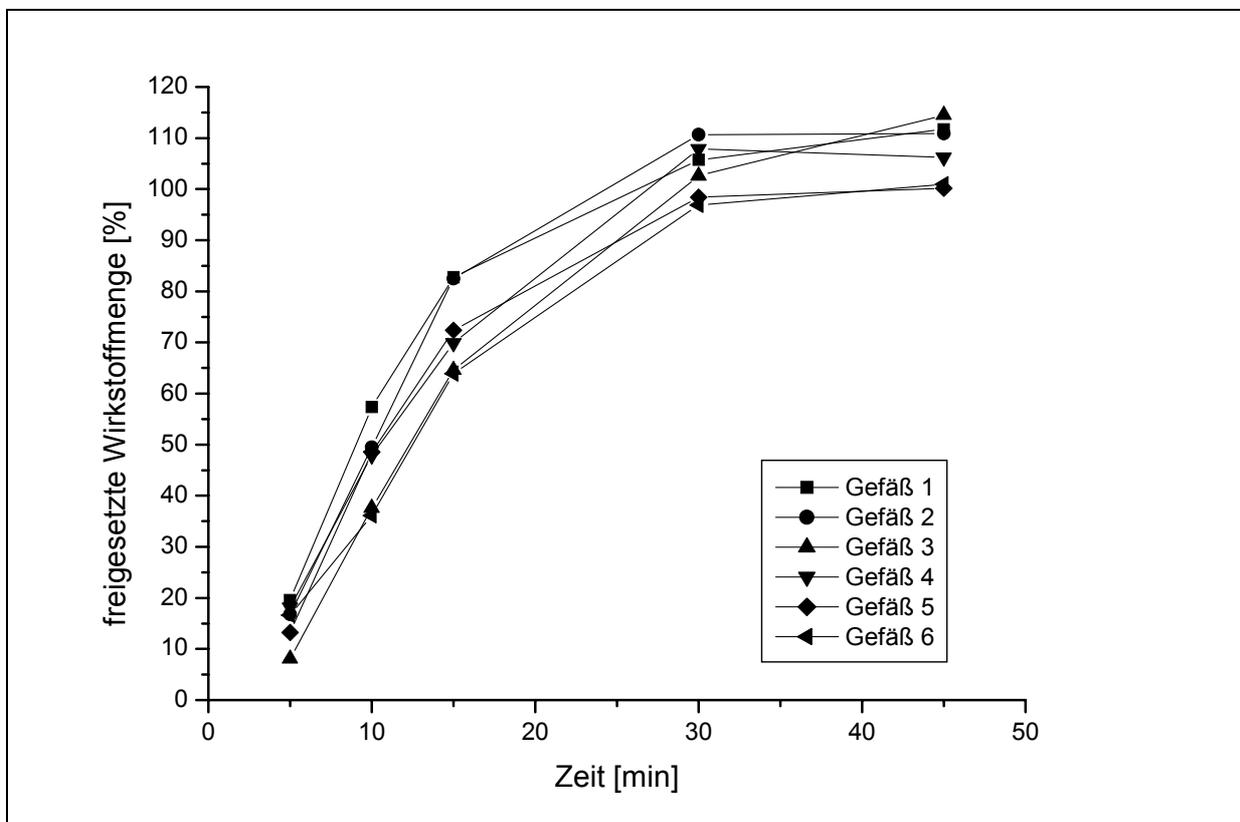


Abbildung 6-20: Freisetzung aus Ambacamp 800, Charge 88J01/OK385

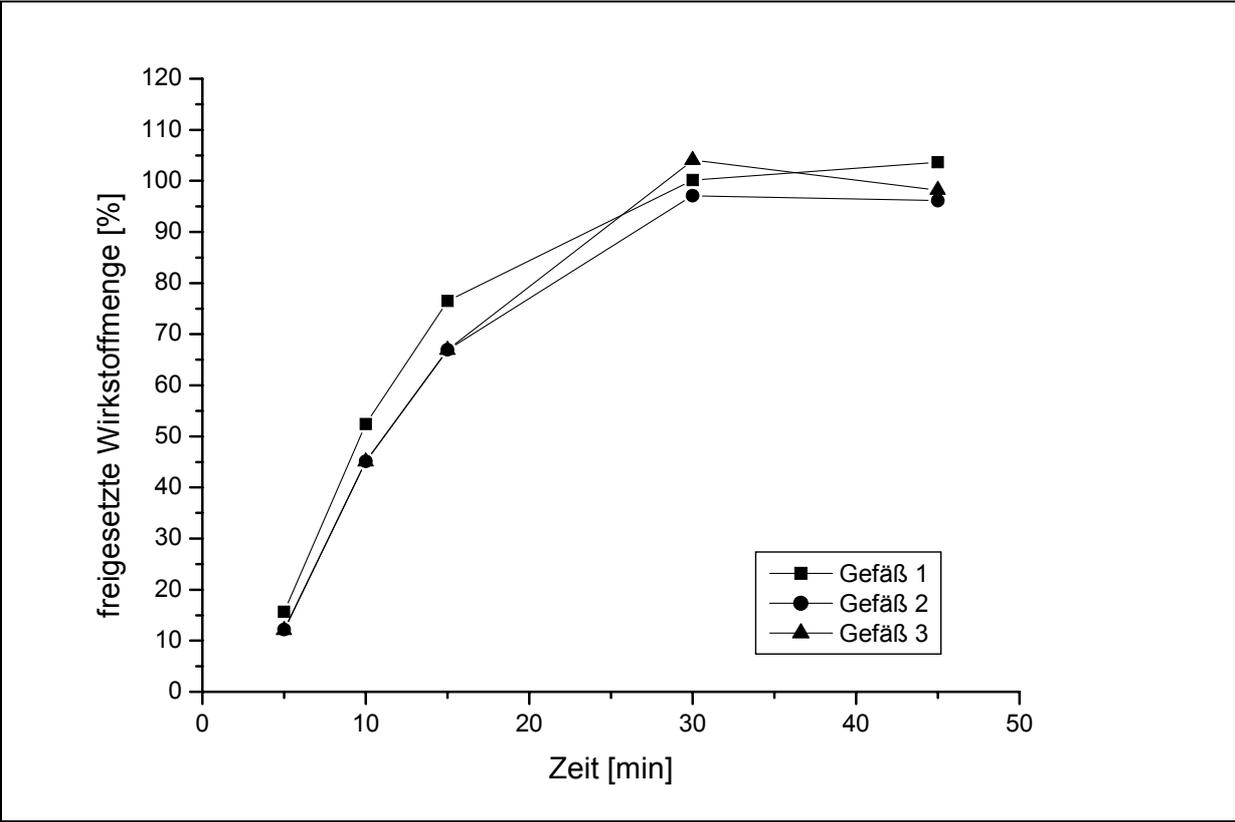


Abbildung 6-21: Freisetzung aus Ambacamp 800, Charge 91K14/RL391

7 Literatur

Bassam F., York P., Rowe R.C., Roberts R.J., Young's Modulus of powders used as pharmaceutical excipients, *Int. J. Pharm.* 64 (1990) 55-60

Bauer K.H., Frömring K.H., Führer C., *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 7. Auflage, 2002

Bolhuis G.K., Chowhan Z.T., *Materials for Direct Compression*, in Alderborn G., Nyström C., *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcel Dekker Inc., New York, 1996

www.colorcon.com, Produktinformation Starch 1500, 1999

Danjo K., Kato H., Otsuka A., Wakimoto T., Influence of Moisture Adsorption on Volume Shrinkage and Diametral Tensile Strength of Sucrose Tablets, *Chem. Pharm. Bull.* 41 (12) (1993) 2147-2150

Danielson D.W., Morehead W.T., Rippie E.G., Unloading and Postcompression Viscoelastic Stress versus Strain Behaviour of Pharmaceutical Solids, *J. Pharm. Sci.* 72 (1983) 342-345

Dietrich R., Mielck J.B., Parametrisierung des zeitlichen Verlaufs der Verdichtung bei der Tablettierung mit Hilfe der modifizierten Weibull-Funktion, *Pharm. Ind.* 47 (1985) 216-220

DIN 1342, aus DIN-Taschenbuch 117, Rohstoffe für Lacke und ähnliche Beschichtungsstoffe (Bindemittel, Lösemittel, Weichmacher); Prüfnormen zur Bestimmung physikalisch-chemischer Kenndaten, 4. Auflage, Hrsg.: Deutsches Institut für Normung e.V., Beuth Verlag Berlin, Wien, Zürich, 1998

Ehrenstein G.W., Riedel G, Trawiel P., *Praxis der thermischen Analyse von Kunststoffen*, Carl Hanser Verlag München Wien, 1998

Eilbracht M., Instrumentierung von Rundlauftablettenpressen: Untersuchungen zur Relevanz für Entwicklungs- und Produktionsprozesse, Dissertation, Bonn, 2001

Emschermann B., Korrelation zwischen Presskraft und Tabletteneigenschaften, Dissertation, Bonn, 1978

EN ISO 6721-1, aus DIN-Taschenbuch 18, Kunststoffe, Mechanische und thermische Eigenschaften, Hrsg.: Deutsches Institut für Normung e.V., BeuthVerlag Berlin, Wien, Zürich, 1997

Esezobo S., Pilpel N., Effects of applied load and particle size on the plastoelasticity and tablet strength of some directly compressible powders, *J. Pharm. Pharmacol.* 39 (1987) 303-304

Europäisches Arzneibuch, 4. Ausgabe, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2002

Ferry J.D., Viscoelastic Properties of Polymers, 3rd Edition, John Wiley & Sons Inc., 1980

Fetscher A., Schmidt P.C., Einfluß von wasserlöslichen und wasserunlöslichen Weichmachern auf die thermomechanischen Eigenschaften von magensaftresistenten Filmüberzügen, Pharm. Ind. 61 (1999) 69-73

Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Verlag Editio Cantor, Aulendorf, 4. Auflage, 1996

Gabo Qualimeter Eplexor®, Aufbau und Funktionsweise, Ahlden, 1998a

Gabo Qualimeter Eplexor®, Bedienungsanleitung Eplexor®-Software, Ahlden, 1998b

Geißle W., Laun H.M., Pahl M., Praktische Rheologie der Kunststoffe und Elastomere, VDI Gesellschaft Kunststofftechnik, Düsseldorf, 1990

Gerhartz M., Lagerungsbedingte Veränderungen der Wirkstofffreisetzung von Erythromycin-Filmtabletten und ihre Bedeutung für die Bioverfügbarkeit, Dissertation, Bonn, 1997

Hancock B.C., Dalton C.R., Clas S.-D., Micro-scale measurement of the mechanical properties of compressed pharmaceutical powders. 1: the elasticity and fracture behaviour of microcrystalline cellulose, Int. J. Pharm. 209 (2000) 27-35

Hancock B.C., Dalton C.R., Clas S.-D., Micro-scale measurement of the mechanical properties of compressed pharmaceutical powders. 2: The dynamic moduli of microcrystalline cellulose, Int. J. Pharm. 228 (2001) 139-145

Handbook of Pharmaceutical Excipients, Second Edition 1994, Edited by Ainley Wade and Paul J. Weller, American Pharmaceutical Association Washington, The Pharmaceutical Press London

Hiestand E.N., Mechanical Properties of Compacts and Particles that Control Tableting Success, J. Pharm. Sci. 86, No 9 (1997a), 985-990

Hiestand E.N., Principles, tenets and notions of tablet bonding and measurements of strength, Eur. J. Pharm. Biopharm. 44 (1997b) 229-242

Hüttenrauch R., Keiner I., Wie kristallin sind "mikrokristalline" Cellulosen?, Pharmazie 31, H.3 (1976) 183-187

J. Rettenmaier & Söhne, Produktinformation Vivapur, 2002

Jones D.S., Dynamic-mechanical analysis of polymeric systems of pharmaceutical and biomedical significance, Int. J. Pharm. 179 (1999) 167-178

Klein M., Untersuchungen zu Mikrokristalliner Cellulose als Tablettierhilfsstoff, Dissertation, Bonn, 1998

Kommentar zum Europäischen Arzneibuch 2001, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2002

Martin A.N., Banker G.S., Chun A.H.C., in *Advances in Pharmaceutical Sciences*, Vol.1, Academic Press, London, New York, 1964

Martindale, *The complete drug reference*, 33. Auflage, edited by S. C. Sweetman, Pharmaceutical Press, London, 2002

Meggle, Produktinformation Tablettose 80, www.meggle-pharma.de, Mai 2003

Mezger T., *Das Rheologie-Handbuch*, Vincentz Verlag, Hannover, 2000

Moe D.V., Rippie E.G., *Nondestructive Viscoelastic Analysis of Anisotropy in Compressed Tablets*, *J. Pharm. Sci* 86 (1997) 26-32

Müller A., *Probleme bei der Auswertung von Weg-Spannungs-Daten anhand viskoelastischer Modelle bei der Tablettierung*, Dissertation, Bonn, 1994

Müller F., *Viscoelastic Models*, in Alderborn G., Nyström C., *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcel Dekker Inc., New York, 1996

Pahl M.H., *Praktische Rheologie der Kunststoffschmelzen und Lösungen*, VDI-Verlag, Düsseldorf, 1983

Pander M., *Zerstörungsfreie Prüfung mechanischer Tabletteneigenschaften durch dynamisch-mechanische Analyse*, Dissertation, Bonn, 1998

Podczeck F., Almeida S. M., *Determination of the mechanical properties of pellets and film coated pellets using Dynamic Mechanical Analysis (DMA)*, *Eur. J. Pharm. Sci.* 16 (2002) 209-214

Radebaugh G.W., Babu S.R., Bondi J.N., *Characterization of the viscoelastic properties of compacted pharmaceutical powders by a novel non-destructive technique*, *Int. J. Pharm.* 57 (1989) 95-105

Rees J.E., Rue P.J., *Time-dependent deformation of some direct compression excipients*, *J. Pharm. Pharmac.* 30 (1978) 601-607

Rees J.E., Tsardaka K.D., *Some Effects of Moisture on the Viscoelastic Behaviour of Modified Starch during Powder Compaction*, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 40 (4) (1994) 193-197

Ritschel W.A., Bauer-Brandl A., *Die Tablette*, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2002

Roberts R.J., Rowe R.C., *Relationship Between the Modulus of Elasticity and Tensile Strength for Pharmaceutical Drugs and Excipients*, *J. Pharm. Pharmacol.* 51 (1999) 975

Roberts R.J., Rowe R.C., York P., A Dynamic Mechanical Method for the Determination of the Young's Modulus of Powdered Drugs and Excipients, *J. Pharm. Pharmacol.* 41 (1989) 30P

Rowe R.C., McKillop A.G., Bray D., The effect of source variation on the crystallinity of microcrystalline cellulose, *Int. J. Pharm.* 101 (1994) 169-172

Schepky G., aus Essig D., Hofer J., Schmidt P.C., Stumpf H., *Stabilisierungstechnologie – Wege zu haltbaren Arzneiformen*, Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1986

Schwabe U., Paffrath D., *Arzneiverordnungsreport 2002*, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, 2003

Schwendinger J., Schaaf D., Marschall-Kunz B., Walz-Schreiber B., *Haltbarkeits- und Herstellungsdaten deutscher Arzneimittel*, 22. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2002

Tipler P.A., *Physics for Scientists and Engineers*, 3. Auflage, Worth Publishers Inc., New York, 1991

Tsardaka K.D., Rees J.E., Plastic deformation and retarded elastic deformation of particulate solids using creep experiments, *J. Pharm. Pharmacol.* 41 (1989) 28P

United States Pharmacopoeia 26, United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD, 2003

Van der Voort Maarschalk K., Vromans H., Bolhuis G.K., Lerk C.F., The Effect of Viscoelasticity and Tableting Speed on Consolidation and Relaxation of a Viscoelastic Material, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 42 (1) (1996) 49-55

Voigt R., *Pharmazeutische Technologie*, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 2000