

## Versuchsprotokoll Versuch Fest P1, P2, P4, T5

# Tablettierung

### 1. Stichworte

- Pulver und Pulveranalytik (*Mischverfahren, Fließverhalten, Bulkdichten*)
- Granulate und Granulation (*Herstellungsverfahren, Vorteile, Analytik insb. Siebanalytik*)
- Tablettierung (*Hilfsstoffe, Pressverfahren,  $\bar{x}$ -R-Karte, Analytik*)

### 2. Einleitung

Eine Pulvermischung soll zunächst auf ihre Eigenschaften im Rahmen der Schüttgutmechanik untersucht werden. Ein daraus hergestelltes Granulat soll denselben Prüfungen zuzüglich einer Siebanalyse unterzogen und anschließend das Anfertigen einer  $\bar{x}$ -R-Karte anhand der Tablettierung dieses Granulates geübt werden. Wir konnten die Fließfähigkeit unseres Pulvers durch Granulierung deutlich verbessern und die  $\bar{x}$ -R-Karten erstellen, wobei sich das Einhalten der Regelgrenzen als schwierig erwies.

### 3. Versuchsdurchführung

Nach Angabe des Assistenten und den Anweisungen des Praktikumsskriptes<sup>1</sup> wurde eine Mischung aus Calciumphosphat, vorverkleisterter Maisstärke und quervernetztem Polyvinylpyrrolidon hergestellt. Die Mischung wurde für 5 Minuten im Freifallmischer gemischt und anschließend auf ihre Schütt- und Stampfdichte hin untersucht. Parallel erfolgte die Messung des Böschungswinkels zur Charakterisierung des Fließverhaltens unter Zusatz von Fumarsäure unterschiedlicher Konzentration.

Zur Granulierung wurde ein Planetenmischer genutzt wobei die Granulierflüssigkeit, eine 15%ige Gelatinelösung, bei regelmäßiger, organoleptischer Kontrolle der Granulatfeuchte hinzutropft wurde. Das so gewonnene Granulat wurde mithilfe des *Erweka*-Granulators bei einer Maschenweite von einem Millimeter klassiert und im Anschluß daran auf Horden circa 20 Stunden bei 50°C getrocknet. Schütt- und Stampfdichte sowie das Fließverhalten des getrockneten Granulates wurden mit und ohne Zusatz der äußeren Tablettierphase, Aerosil und Magnesiumstearat im Verhältnis 1:1, bestimmt. Die Siebanalyse zur Ermittlung der Korngrößenverteilung des reinen Granulates wurde an einem Siebturm durchgeführt.

Gemäß den Angaben des Praktikumsskriptes<sup>1</sup> wurde anschließend tablettiert und eine  $\bar{x}$ -R-Karte erstellt. Die vorgegebenen Prüfungen zur Konformität der Tabletten mit den Anforderungen des Arzneibuches wurden unternommen.

### 3.1 Benutzte Geräte

Freifallmischer

Stampfvolumeter *Erweka*

Apparatur zur Bestimmung des Böschungswinkels

Planetenmischer *Coulette*

Granulator *Erweka*

Turbulamischer

Siebturm *Retsch*

Rundläuferpresse *Fette PI*

Bruchfestigkeitstester *Erweka*

Friabilitätstester *Roché*

### 4. Messdaten

#### 4.1 Einwaagen

Rezeptur			
Stoff	Solleinwaage [g]	Isteinwaage [g]	Chargenbezeichnung
Dicalciumphosphat · 2 H <sub>2</sub> O	1500,0	1500,0	k.A.
Maisstärke, vorverkleistert	350,0	350,0	k.A.
Polyplastone	150,0	150,0	k.A.
Gelatine	90,0	90,0	k.A.
Wasser	ad 600,0	ad 600,0	040115-PJ
Aerosil 200	30,0	30,0	0111A213
Magnesiumstearat	30,0	30,0	1399I-01834
Fumarsäure	q.s.	q.s.	k.A.

#### 4.2 Messdaten Böschungswinkel

	Pulver	Granulat	
		ohne äußere Phase	mit äußerer Phase
Kegeldurchmesser [mm]	105	100	100
Kegelhöhe [mm]	39	49	34
Durchflußzeit [s]	11	2	2

### 4.3 Messdaten Schütt- und Stampfvolumina [ml]

		Pulver mit Fumarsäurezusatz												Granulat					
		0 %			0,5 %			1 %			2 %			ohne ä. Phase			mit ä. Phase		
DAC-Methode	V <sub>0</sub>	168	172	170	168	160	165	162	168	168	162	166	168	162	152	153	134	134	134
	V <sub>10</sub>	164	166	164	160	155	159	156	160	161	156	158	158	154	148	148	132	130	132
	V <sub>500</sub>	134	136	134	128	130	131	132	133	132	131	132	131	142	140	137	122	120	120
	V <sub>1250</sub>	134	135	134	128	129	130	131	132	131	130	130	130	141	139	136	121	120	120
Labormethode	V <sub>0</sub>	40,0			40,0			40,0			41,0			29,0			29,0		
	V <sub>50</sub>	39,0			38,0			38,0			39,0			27,0			26,0		
	V <sub>100</sub>	35,5			34,0			34,5			34,5			26,0			25,0		
	V <sub>150</sub>	34,5			34,0			34,0			34,0			26,0			25,0		

### 4.3 Siebanalyse

Sieb	Massenrückstand [g]		
	5 Minuten	10 Minuten	15 Minuten
2,0	–	–	–
1,4	0,1	0,1	0,1
1,0	12,5	11,7	11,0
0,5	28,3	27,5	27,3
0,25	36,3	36,1	35,7
0,063	23,4	25,1	26,3
0	0,1	0,2	0,2
Σ	100,7	100,7	100,6

### 4.4 Tablettenanalytik

Tablettenmasse [mg]									
854,5	757,1	887,4	844,1	924,9	729,6	824,4	831,3	887,7	822,6
744,9	913,7	755,9	845,8	850,7	741,3	842,2	698,3	775,0	778,8
887,4	863,9	743,5	890,3	797,5	787,5	939,9	847,2	758,2	783,7

Tablettenbruchfestigkeit [N]									
78	58	76	64	116	56	85	87	109	83
73	60	50	32	78	41	141	53	56	105

#### 4.6 $\bar{x}$ -R-Karte

Zeit [s]	Masse [mg]	Bruchfestigkeit [N]
15	656,9	19
	672,0	24
	670,0	21
30	677,7	23
	699,8	31
	678,8	29
45	784,5	60
	776,9	54
	745,6	43
60	802,2	67
	769,8	56
	771,5	52
75	877,1	98
	835,8	85
	863,9	104
90	714,4	36
	738,7	43
	742,2	43
105	732,2	39
	771,7	56
	766,0	53
120	746,6	49
	702,2	31
	760,2	56

Zeit [s]	Masse [mg]	Bruchfestigkeit [N]
135	791,4	73
	752,0	55
	751,7	48
150	775,6	63
	767,6	63
	749,9	51
165	715,3	36
	744,7	48
	800,5	48
180	681,2	29
	682,1	28
	757,2	56
195	700,3	32
	703,7	39
	724,4	39
210	694,6	33
	701,6	35
	710,2	35
225	910,3	138
	800,2	63
	853,8	103
240	847,5	87
	910,8	129
	852,5	96

### 5. Auswertung der Messdaten

#### 5.1 Auswertung Böschungswinkel

$$\alpha = \arctan \frac{h}{0,5 \cdot d}$$

Pulver:	36,6°
Granulat:	44,4°
Granulat mit äußerer Phase:	34,2°

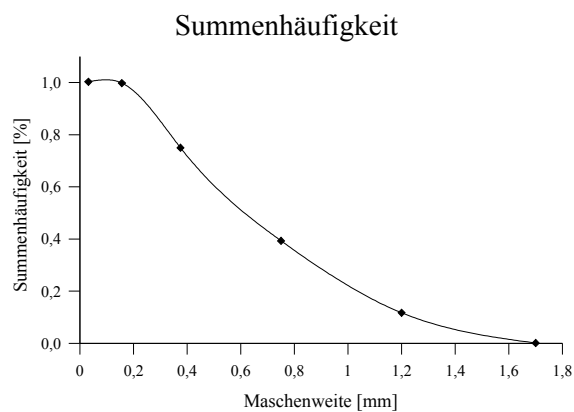
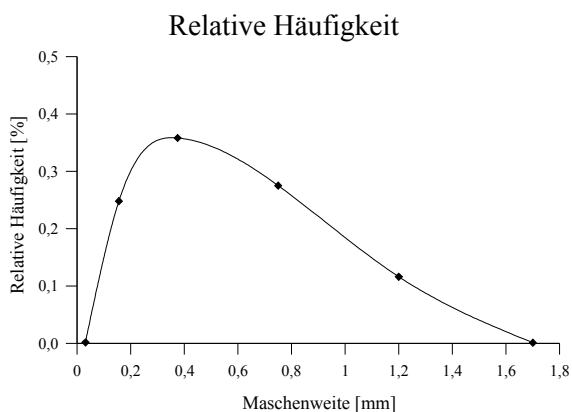
## 5.2 Auswertung Schütt- und Stampfdichte

DAC-Methode	Pulver mit Fumarsäurezusatz [Einwaage 150,0g]				Granulat [Einwaage 100,0g]	
	0 %	0,5 %	1 %	2 %	ohne ä. Phase	mit ä. Phase
Mittl. Schüttvolumen [ml]	170	164	166	165	156	134
Mittl. Stampfvolumen [ml]	134	129	131	130	139	120
Schüttdichte [g/ml]	0,88	0,91	0,90	0,91	0,64	0,75
Stampfdichte [g/ml]	1,12	1,16	1,15	1,15	0,72	0,83
Hausnerfaktor	1,27	1,27	1,28	1,26	1,13	1,11

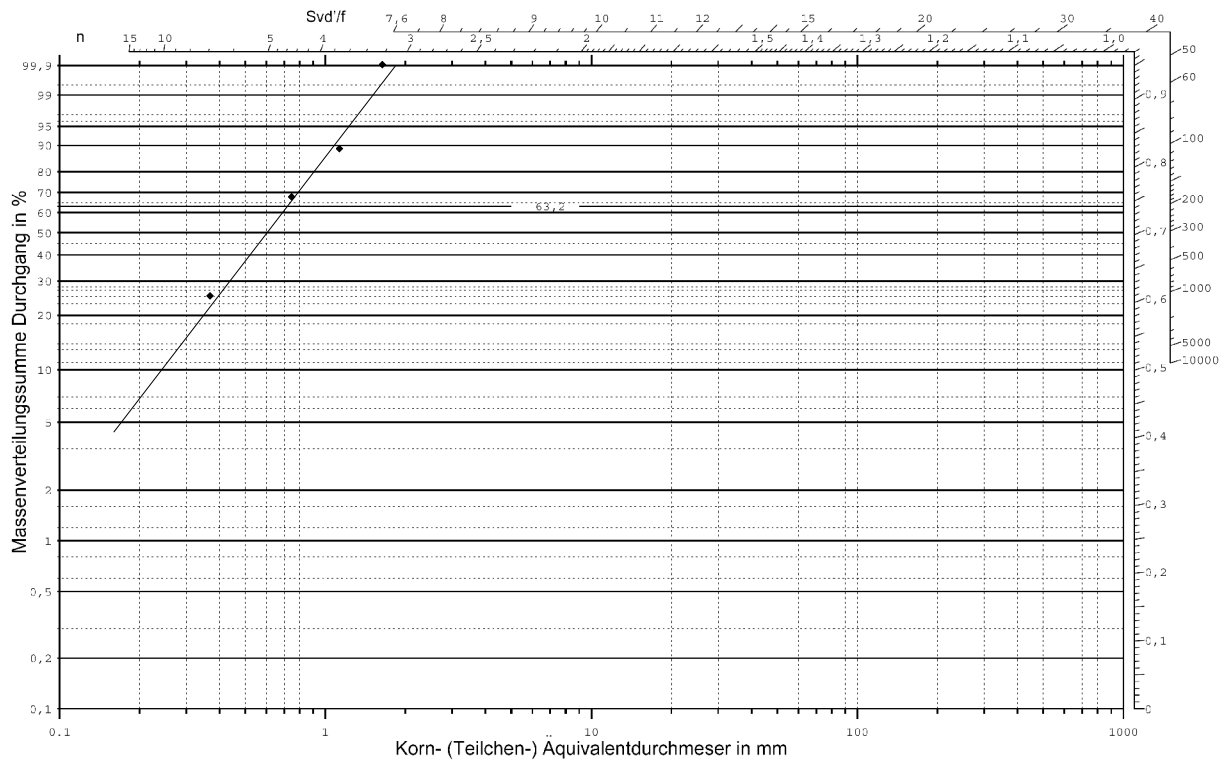
Labormethode	Pulver mit Fumarsäurezusatz [Einwaage 35,0g]				Granulat [Einwaage 20,0g]	
	0 %	0,5 %	1 %	2 %	ohne ä. Phase	mit ä. Phase
Schüttvolumen [ml]	40,0	40,0	40,0	41,0	29,0	29,0
Stampfvolumen [ml]	34,5	34,0	34,0	34,0	26,0	25,0
Schüttdichte [g/ml]	0,88	0,88	0,88	0,85	0,69	0,69
Stampfdichte [g/ml]	1,01	1,03	1,03	1,03	0,77	0,80
Hausnerfaktor	1,15	1,17	1,17	1,21	1,12	1,16

## 5.3 Auswertung Siebanalyse

Sieb	Mittlerer Massenrückstand [g]	Relative Häufigkeit [%]	Summenhäufigkeit [%]
2,0	–	–	–
1,4	0,1	0,1	0,1
1,0	11,7	11,6	11,7
0,5	27,7	27,5	39,3
0,25	36,0	35,8	75,0
0,063	24,9	24,8	99,8
0	0,17	0,17	100,0



RRSB - Körnungsnetz nach DIN 66145



Der anzahlbezogene mittlere Teilchendurchmesser beträgt nach der Weibull-Verteilung circa 0,75 Millimeter. Der massenbezogene Teilchendurchmesser, der sich aus dem Maximum der graphischen Darstellung der relativen Häufigkeit ergibt beläuft sich auf etwa 0,4 Millimeter.

5.4 Auswertung Tablettenanalytik

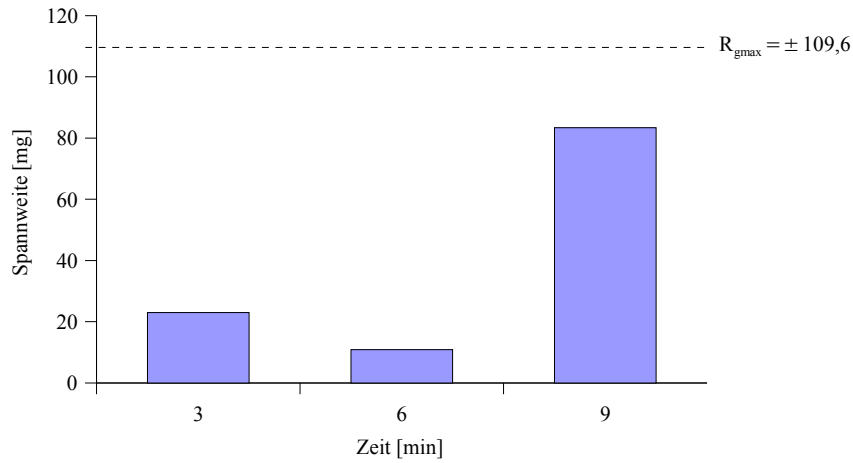
	$\bar{x}$	s	$\bar{x} \pm 2 \cdot s$	$\bar{x} \pm 3 \cdot s$	$S_{rel}$
Tablettenmasse	820,3 mg	64,0 mg	692,3 – 948,3 mg	628,3 – 1012,3 mg	7,80 %
Tablettenbruchfestigkeit	75 N	27 N	21 – 129 N	0 – 156 N	36,0%
Friabilität (10 Tabletten)	0,71 %				

5.5 Auswertung  $\bar{x}$ -R-Karte

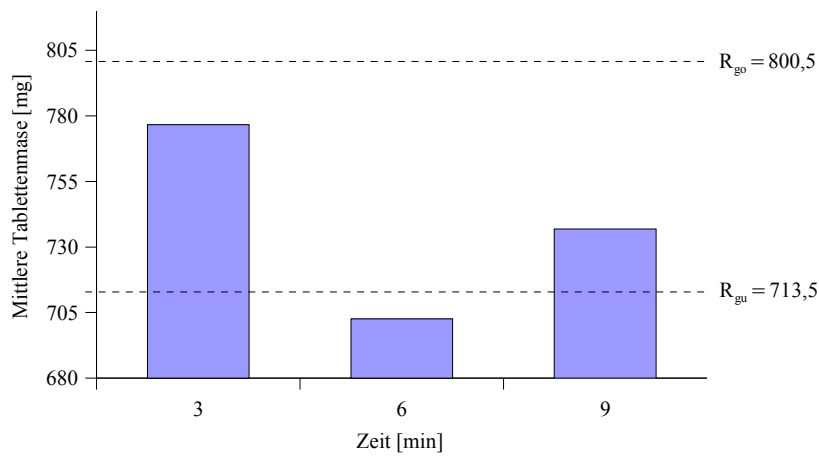
Spannweiten							
Tablettenmasse [mg]				Tablettenbruchfestigkeit [N]			
15,1	41,3	39,7	24,1	5	19	25	7
22,1	27,8	25,7	15,0	8	7	12	2
38,9	5,7	85,2	110,1	17	17	12	75
32,4	58,0	76,0	63,3	15	7	28	42

Tablettenmasse [mg]	Tablettenbruchfestigkeit [N]
$\bar{g}_{\text{soll}} = 757,0$ $\bar{s}_g = 42,6$ $R_{g\text{max}} = \pm 109,6$ $R_{g\text{o}} = 800,5$ $R_{g\text{u}} = 713,5$	$k_{\text{soll}} = 54$ $\bar{s}_k = 19$ $R_{k\text{max}} = \pm 48$ $R_{k\text{o}} = 73$ $R_{k\text{u}} = 35$

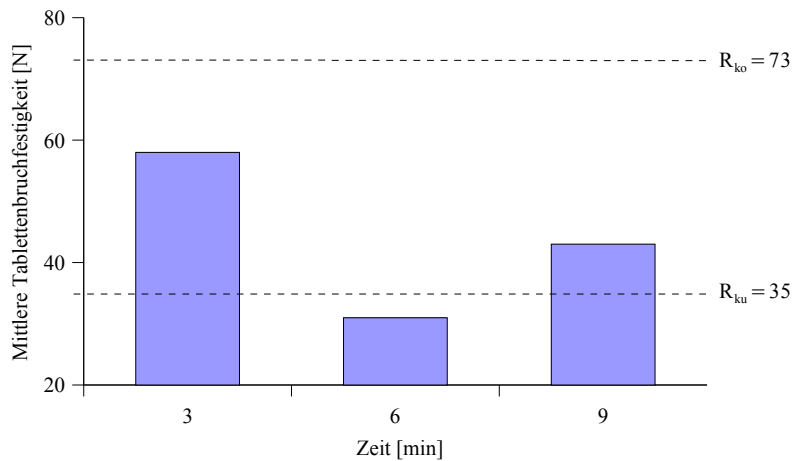
x-R-Karte Spannweite der Tablettenmasse



x-R-Karte Mittlere Tablettenmasse



x-R-Karte der Tablettenbruchfestigkeit



## 6. Diskussion der Versuchsergebnisse

Die Untersuchung der Schütt- respektive Stampfdichten zeigte eine deutliche Verbesserung der Porosität durch die Granulation, die in gewissen Grenzen auch mechanischer Belastung standhielt. So konnten wir die Schütt- und Stampfdichte unseres Pulvers um den Faktor 1,5 verbessern.

Die Fließfähigkeit des Granulates zeigte sich zunächst etwas schlechter als die des Pulvers, was sich in einem um knapp  $10^\circ$  erhöhten Böschungswinkel niederschlug. Die Zugabe eines Fließregulierungsmittels in Form der äußeren Phase verbesserte dies allerdings derart, dass Werte unterhalb des Pulverböschungswinkels erzielt werden konnten.

Durch graphische Darstellung der Ergebnisse der Siebanalyse in einem RRSB-Körnungsnetz konnten wir zeigen, dass die Korngrößenverteilung des von uns hergestellten Granulates wie erwartet der Weibull-Verteilung folgt. Die unterschiedlich ermittelten Teilchendurchmesser sind auf das jeweils zugrunde liegende Verfahren zurückzuführen. Während die Weibull-Verteilung einen anzahlbezogenen Teilchendurchmesser angibt, liefert die graphische Darstellung der relativen Häufigkeit (Maximum) oder der Summenhäufigkeit (Wendepunkt) einen massenbezogenen Durchmesser.

Die hergestellten Tabletten entsprachen den Anforderungen des Arzneibuches. Die Zerfallsprüfung wurde in Absprache mit dem Assistenten abgekürzt, da Zerfallszeiten unterhalb einer Minute erzielt wurden. Die Gleichförmigkeit der Masse konnte gezeigt werden, wobei kein Messwert außerhalb des 15%-Intervalls lag. Auch die Friabilität liegt mit 0,71% unter dem Grenzwert von 1% des Arzneibuches. Wie aus den Messdaten hervorgeht zeigen die Tabletten eine breite Streuung, besonders in ihrer Bruchfestigkeit. Gründe hierfür sind vor allem in der benutzten Rundläuferpresse zu suchen, die über einen in mancherlei Hinsicht unzulänglichen Füllschuh verfügt. So ist es schwierig einen konstanten Pulverzustrom zu gewährleisten und aufgrund von Aufstauungen kommt es regelmäßig zu „Überdosierungen“ der Matrizen. Nichtsdestotrotz konnten die  $\bar{x}$ -R-Karten erstellt und angewandt werden.

## 7. Quellen

- 1     Arbeitsvorschriften für das Praktikum Arzneiformenlehre II, Pharmazeutische Technologie Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 14. Nachdruck der 4. Auflage Sep. 1996
- 2     Bauer, Frömmling, Führer: Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 7. Auflage, 2002, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Seite 302 – 304
- 3     <http://www.ilt.uni-bonn.de/download/vt/RRSB-Netz2.pdf>