

Versuchsprotokoll Versuch Fest T2

Einfluß der Mischzeit auf die Bruchfestigkeit und Tablettenmasse

1. Stichworte

- Direkttablettierung (*Hilfsstoffe, Ekzenterpresse, Kräfte, Messtechnik*)
- Mischen (*Gerätetypen, Entmischung, Verdichtung, Homogenität*)
- Anforderungen des Arzneibuches (*Gleichförmigkeit von Masse und Gehalt, Friabilität, Bruchfestigkeit, Zerfall*)

2. Einleitung

Die Bruchfestigkeit soll in Abhängigkeit von der Mischzeit und dem Pressdruck ermittelt werden. Untersucht wird eine einfache Tablettengrundlage, die mit einer Ekzenterpresse verpresst wird.

3. Versuchsdurchführung

Nach Angabe des Assistenten und den Anweisungen des Praktikumsskriptes¹ wurde eine Mischung aus Calciumphosphat, Aerosil und Magnesiumstearat hergestellt. Nach den vorgeschriebenen Zeiten wurden Proben aus dem Turbulamischer entnommen und bei zwei verschiedenen Pressdrücken auf einer Ekzenterpresse tablettiert. Die so gewonnenen Tabletten wurden im Anschluß nach den Anforderungen des Arzneibuches geprüft – äußeres Erscheinungsbild, Abmessungen, Gleichförmigkeit der Masse, Bruchfestigkeit, Friabilität und Zerfallszeit. Die ermittelten Daten wurden durch Division durch den jeweils vorliegenden Pressdrucks normiert und anhand einer graphischen Darstellung interpretiert.

3.1 Benutzte Geräte

Ekzenterpresse *Fette E1*

Turbulamischer

Bruchfestigkeitstester *Erweka*

Friabilitätstester *Roché*

Klassiersieb Nr. 5

4. Messdaten

4.1 Einwaagen

Rezeptur			
Stoff	Solleinwaage [g]	Isteinwaage [g]	Chargenbezeichnung
Aerosil 200	6,0	6,1	0111A213
Dicalciumphosphat · 2 H ₂ O	591,0	591,5	k.A.
Magnesiumstearat	3,0	3,0	1399I-01834

4.2 Primäre Messdaten

Mischzeit 0,5 Minuten											
		Pressdruck 8,8 kN – Tablettenhöhe 1,7 mm					Pressdruck 12,6 kN – Tablettenhöhe 1,5 mm				
Masse [mg]	242,6	241,7	248,0	243,7	244,9	243,1	240,1	241,3	241,1	233,4	
	242,4	241,0	243,1	242,0	254,6	242,1	247,6	239,9	242,4	250,4	
	243,8	243,5	243,4	242,7	242,6	237,6	251,7	235,3	276,8	237,6	
	242,1	242,6	242,4	238,0	244,9	238,1	238,2	240,4	246,3	240,1	
Bruch [N]	10	8	10	11	9	11	9	10	9	17	
	11	6	9	10	9	13	10	10	–	–	

Mischzeit 1,0 Minuten											
		Pressdruck 11,9 kN – Tablettenhöhe 1,8 mm					Pressdruck 15,0 kN – Tablettenhöhe 1,7 mm				
Masse [mg]	256,7	256,1	256,5	256,0	257,1	257,3	256,6	252,0	255,7	255,4	
	251,5	257,7	257,0	253,4	257,2	254,5	254,3	256,5	252,1	250,7	
	254,8	254,5	258,2	256,1	257,4	254,6	257,1	253,0	253,7	249,5	
	255,5	252,9	256,3	256,2	255,4	255,9	257,1	252,5	251,3	256,3	
Bruch [N]	11	10	9	10	9	14	12	16	17	13	
	9	10	9	10	13	14	11	13	13	13	

Mischzeit 2,0 Minuten											
		Pressdruck 6,8 kN – Tablettenhöhe 2,0 mm					Pressdruck 12,2 kN – Tablettenhöhe 1,9 mm				
Masse [mg]		274,1	274,7	278,8	280,0	281,4	273,6	272,8	273,8	274,8	273,9
		277,8	280,2	277,3	278,4	278,7	270,2	275,1	274,8	277,8	272,3
		279,3	277,5	278,8	278,8	273,7	275,1	273,3	271,2	277,2	271,1
		278,2	281,7	276,7	278,6	274,6	274,1	275,2	273,5	289,8	272,6
Bruch [N]		7	9	8	8	8	11	11	11	10	11
		9	9	9	9	8	10	10	11	10	11

Mischzeit 5,0 Minuten											
		Pressdruck 12,6 kN – Tablettenhöhe 2,1 mm					Pressdruck 13,3 kN – Tablettenhöhe 1,9 mm				
Masse [mg]		305,6	305,8	305,8	309,9	310,5	291,3	300,3	297,4	298,4	303,8
		308,4	306,0	305,3	309,8	306,6	296,1	298,7	303,3	305,2	306,0
		306,2	310,4	306,4	308,3	305,8	306,0	303,4	302,8	287,8	303,8
		304,5	306,9	306,4	306,2	310,4	304,2	299,4	303,2	299,4	297,5
Bruch [N]		14	14	13	13	14	15	16	14	15	14
		14	11	14	13	13	14	13	17	14	15

Mischzeit 10,0 Minuten											
		Pressdruck 8,2 kN – Tablettenhöhe 2,2 mm					Pressdruck 15,3 kN – Tablettenhöhe 2,2 mm				
Masse [mg]		293,3	317,7	316,5	313,2	319,2	321,5	323,3	318,9	319,5	317,9
		313,9	313,2	316,4	305,7	316,9	321,3	317,5	320,6	318,3	318,6
		317,0	316,7	310,8	311,4	302,2	321,0	318,2	321,6	320,7	320,4
		313,2	314,7	300,7	317,5	316,2	322,0	324,7	317,7	320,2	321,5
Bruch [N]		9	8	9	9	10	18	16	16	18	16
		9	10	11	10	9	18	16	16	16	16

Mischzeit 15,0 Minuten											
		Pressdruck 9,5 kN – Tablettenhöhe 2,2 mm					Pressdruck 12,2 kN – Tablettenhöhe 2,2 mm				
Masse [mg]		326,4	323,6	320,4	323,5	323,4	328,8	327,8	319,2	319,4	317,4
		327,3	325,4	326,6	330,3	328,6	322,0	319,9	317,2	310,9	320,5
		324,7	324,1	323,1	322,1	329,6	319,3	321,1	321,8	320,3	318,7
		322,6	330,8	324,7	327,1	322,4	320,3	324,0	322,7	321,0	318,1
Bruch [N]		11	10	11	9	11	13	13	12	13	14
		11	9	9	9	11	12	11	13	13	11

Mischzeit 30,0 Minuten										
	Pressdruck 8,2 kN – Tablettenhöhe 2,3 mm					Pressdruck 10,2 kN – Tablettenhöhe 2,2 mm				
Masse [mg]	321,2	334,1	325,2	334,4	328,6	326,5	328,6	328,7	328,5	328,8
	334,0	329,1	338,8	334,0	325,7	324,9	326,6	328,6	335,2	331,4
	331,4	340,0	345,9	327,9	327,9	329,3	329,8	327,3	325,7	325,3
	331,4	328,7	332,4	336,5	328,5	329,4	331,7	325,7	328,4	327,2
Bruch [N]	11	9	8	9	9	10	9	11	10	11
	8	9	8	10	10	10	10	10	10	11

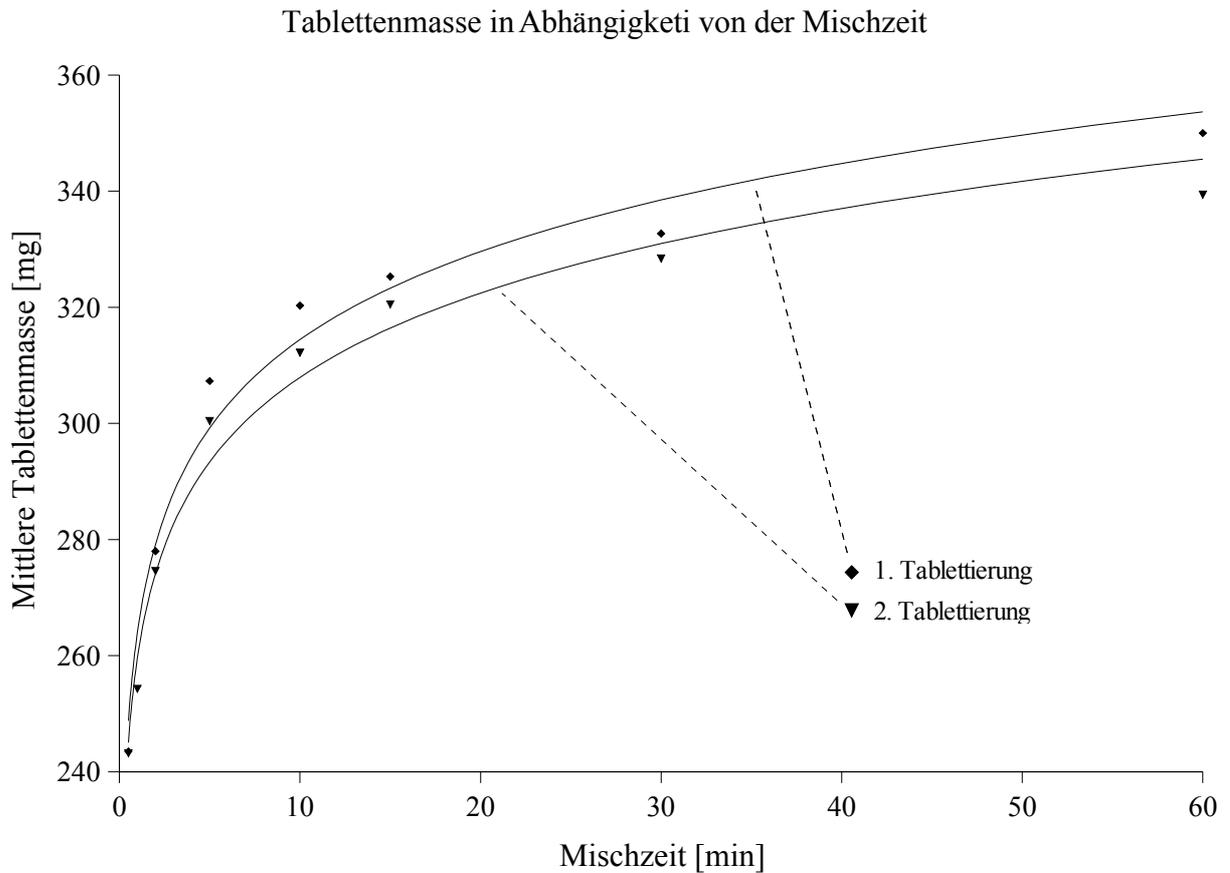
Mischzeit 60,0 Minuten										
	Pressdruck 11,2 kN – Tablettenhöhe 2,2 mm					Pressdruck 12,6 kN – Tablettenhöhe 2,3 mm				
Masse [mg]	344,6	346,0	343,7	366,9	365,9	338,9	341,3	340,6	345,3	337,3
	344,6	360,1	343,9	344,6	356,1	342,5	334,8	338,4	338,9	334,8
	345,0	344,1	344,7	362,2	344,1	334,9	334,1	338,9	353,5	334,3
	343,9	349,7	362,3	343,7	344,4	339,2	346,2	336,8	342,5	335,4
Bruch [N]	11	9	18	13	16	10	13	11	9	9
	9	10	9	18	15	10	9	11	11	10

5. Auswertung der Messdaten

5.1 Statistische Auswertung

Mischzeit [min]	Tiefer Pressdruck						Hoher Pressdruck					
	Masse			Bruchfestigkeit Presskraft			Masse			Bruchfestigkeit Presskraft		
	\bar{x}_M [mg]	s_M [mg]	$s_{M(rel)}$ [%]	\bar{x}_B	s_B [· 10 ⁻²]	$s_{B(rel)}$ [%]	\bar{x}_M [mg]	s_M [mg]	$s_{M(rel)}$ [%]	\bar{x}_B	s_B [· 10 ⁻²]	$s_{B(rel)}$ [%]
0,5	243,5	3,221	1,32	1,06	16,9	16,07	243,2	9,182	3,78	0,88	21,4	24,23
1,0	255,8	1,683	0,66	0,84	10,5	12,47	254,3	2,311	0,91	0,91	11,9	13,06
2,0	278,0	2,267	0,82	1,24	10,3	8,32	274,6	4,039	1,47	0,87	4,21	4,87
5,0	307,3	1,954	0,64	1,06	7,5	7,13	300,4	4,816	1,60	1,12	8,75	7,89
10,0	312,2	6,771	2,17	1,15	10,3	8,97	320,3	1,944	0,61	1,08	6,31	5,82
15,0	325,3	2,915	0,90	1,06	10,4	9,85	320,5	3,771	1,18	1,02	7,94	7,77
30,0	332,7	4,956	1,49	1,12	12,2	10,93	328,4	2,473	0,75	1,00	6,20	6,20
60,0	350,0	8,551	2,44	1,14	33,0	28,95	339,4	4,865	1,43	0,82	9,95	12,15

5.2 Graphische Auswertung



5.3 Statistische Auswertung der Tablettenmasse

5.3.1 F-Test³ und t-Test (zweiseitig)²

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2} = \frac{\frac{1}{n_1 - 1} \cdot \sum_{i=1}^{n_1} (x_{1i} - \bar{x}_1)^2}{\frac{1}{n_2 - 1} \cdot \sum_{i=1}^{n_2} (x_{2i} - \bar{x}_2)^2} \quad \text{mit } f_1 = f_2 = 19 \text{ und } \alpha = 0,05 \rightarrow F_{krit} = 2,1683$$

$$t_b = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{s_1^2 \cdot (n_1 - 1) + s_2^2 \cdot (n_2 - 1)}{n_1 + n_2 - 2}}} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}} \quad \text{mit } f = n_1 + n_2 - 2 = 38 \text{ und } \alpha = 0,05 \rightarrow t_{krit} = 2,024$$

Mischzeit [min]	F-Test	Signifikanter Unterschied	t-Test	Signifikanter Unterschied
0,5	8,13	ja	0,061	nein
1,0	1,89	nein	0,631	nein
2,0	3,17	ja	1,045	nein
5,0	6,07	ja	2,379	ja
10,0	12,10	ja	0,867	nein
15,0	1,67	nein	1,170	nein
30,0	4,02	ja	0,627	nein
60,0	3,09	ja	0,896	nein

6. Diskussion der Versuchsergebnisse

In Anbetracht der geringen Bruchfestigkeiten wurden die „härtesten“ Tabletten einem Friabilitäts- und Zerfallstest unterzogen, wobei sich wie erwartet zeigte, dass die Tabletten vollständig zerbrachen und innerhalb weniger Sekunden zerfallen waren. Infolgedessen wurde in Absprache mit dem Assistenten auf eine weitere Prüfung der restlichen Tabletten in dieser Hinsicht verzichtet. Aufgrund der schlechten Tablettiereigenschaften der hergestellten Rezeptur, die sich in geringen Bruchfestigkeiten, einem totalen Abrieb und einem äußerst raschen Zerfall widerspiegeln, konnte kein Zusammenhang zwischen der Mischzeit und der resultierenden Bruchfestigkeit gefunden werden. Eine graphische Darstellung der mittleren Tablettenmasse gegen die Mischzeit unter Berücksichtigung des Tablettierablaufes – erste respektive zweite Pressung – zeigt, dass mit zunehmender Mischzeit die mittlere Tablettenmasse zunimmt, was durch ein Verdichten der Tablettiergrundlage im Turbulamischer erklärt werden kann. Weiterhin erkennt man, dass es eine nach F-Test signifikante Abnahme der Tablettenmasse zwischen dem ersten und zweiten Tablettiervorgang gibt – es sei jedoch angemerkt, dass der t-Test dem F-Test in fast allen Fällen widerspricht, was auf eine relativ breite Streuung zurückzuführen ist. Wir erklären dies durch eine niedrigere Pulversäule im Füllschuh, da nur ca. 40 Gramm pro Mischzeit entnommen werden konnten, und deren geringeres Gewicht etwas weniger Pulver in die Matrize drückt.

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 63 – 64
- 3 <http://barolo.ipc.uni-tuebingen.de/pharma>