

Untersuchungen zur Wirkungsweise nanoskaliger Fließregulierungsmittel in der Tablettierung

Dissertation zur Erlangung des
naturwissenschaftlichen Doktorgrades der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg



vorgelegt von
Margit Jaser
aus
Bobingen

Würzburg 2006

eingereicht bei der Fakultät für
Chemie und Pharmazie am:

1. Gutachter der Dissertation:

2. Gutachter der Dissertation:

1. Prüfer:

2. Prüfer:

3. Prüfer:

des öffentlichen Promotionskolloquiums

Datum des öffentlichen Promotionskolloquiums:

Datum der Aushändigung der Doktorurkunde:

Meinen Eltern

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und Anleitung von Prof. Dr. Ingfried Zimmermann am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

Danken möchte ich allen, die während der drei Jahre am Lehrstuhl meinen Weg kreuzten und auf unterschiedlichste Weise einen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit leisteten.

Besonderer Dank gilt:

- meinem Doktorvater Herrn Prof. Zimmermann für die Stellung des interessanten Themas und seine Unterstützung während der Promotion. Vor allem möchte ich ihm danken für die mir überlassene Freiheit in der Gestaltung der Arbeit. Konstruktive Diskussionen und das jederzeit offene Ohr für große und kleine Probleme waren eine große Hilfe.
- allen meinen Kolleginnen und Kollegen im Arbeitskreis für die stets freundliche und kollegiale Atmosphäre.
- der Firma Cerestar und der Degussa AG für die Überlassung der Maisstärke und der Nanomaterialien.
- der Heumann PCS GmbH für das zur Verfügung gestellte Ibuprofen.
- Herrn Dr. Bernd Reyer für die Lösung von Computerproblemen jeglicher Art, vor allem für das „Retten“ des PMA-Programms.
- Herrn Dr. Holger Böse und Herrn Peter Löschke vom Fraunhofer-Institut für Silikatforschung Würzburg für die Möglichkeit zur Messung am He-Pycnometer sowie für die freundliche Einführung und Hilfestellung.
- Herrn Prof. Georg Krohne, Herrn Dr. Rainer Wolf und Frau Elisabeth Meyer-Natus vom Theodor-Boveri-Institut für Biologie der Universität Würzburg für die Einführung ins Rasterelektronenmikroskop sowie die Unterstützung bei den REM-Aufnahmen.
- den Mitarbeitern der Korsch AG für die „Fern“-Hilfe bei allen Fragen rund um die Tablettenpresse.
- den Mitarbeitern der Werkstatt für die jederzeit schnelle Hilfe bei technischen Problemen im Praktikum und besonders Herrn Georg Walter für konstruktionstechnische und bauliche Maßnahmen an der Tablettenpresse.

Im privaten Bereich möchte ich meiner Familie danken, vor allem meinen Eltern, die mir ermöglicht haben, dorthin zu kommen, wo ich heute stehe. Meinen Geschwistern und ihren Familien sowie allen Freunden sei gedankt für ihre Unterstützung und ihr Verständnis, mit dem sie mich begleitet haben. Besonderer Dank gilt auch Barbara, die mir das alltägliche Leben sehr erleichtert hat.

Last but not least möchte ich meinem Freund Henning danken für seine fortwährende Motivation und Geduld, vor allem in den letzten Monaten der Arbeit.

Publikationen

- I. **Jaser M., Zimmermann I.** *Tableting properties of binary mixtures of excipients and nanoscalic glidants: The influence of mixing time.* Proc. 1st European Congress on Life Science Process Technology, Nuremberg (Germany).

- II. **Jaser M., Zimmermann I.** *The significance of mixing time for corn starch mixtures with nanoscalic glidants in respect of Ph. Eur. Requirements.* Proc. 5th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Geneva (Switzerland).

1	Einleitung	1
2	Theorie und Stand der Forschung	3
2.1	Fließfähigkeit von Pulvern	3
2.1.1	Definition der Fließfähigkeit	3
2.1.2	Methoden zur Bestimmung der Fließfähigkeit	3
2.1.3	Einfluss von Gravitationskräften auf Haftkräfte	6
2.2	Interpartikuläre Haftkräfte in Schüttgütern	7
2.2.1	Van der Waals Kräfte	8
2.2.2	Elektrostatische Kräfte	9
2.2.3	Wasserstoffbrückenbindungen	10
2.2.4	Vergleich der interpartikulären Kräfte	11
2.3	Einfluss von Oberflächenrauigkeiten auf interpartikuläre Haftkräfte	12
2.3.1	Rauigkeitsmodell nach Rumpf (Verringerung der Zugspannung in Granulatkörnern)	12
2.3.2	Modifiziertes Rauigkeitsmodell nach Rumpf (Verbesserung der Fließeigenschaften von Pulvern)	13
2.3.3	Wirkungsweise von nanoskaligen Fließregulierungsmitteln	14
2.3.3.1	Oberflächenbelegung durch Nanomaterialien	14
2.3.3.2	Drei-Punkt-Modell nach Meyer	15
2.4	Tablettierung	18
2.4.1	Kompressibilität	18
2.4.1.1	Porosität	18
2.4.1.2	Porositäts-Pressdruck-Gleichungen	19
2.4.2	Kompaktibilität	23
2.4.2.1	Bindungsbildung innerhalb der Tablette	23
2.4.2.2	Modelle zur Beschreibung der mechanischen Festigkeit	26
2.4.2.3	Einfluss von Fließregulierungsmitteln	30
3	Arbeitshypothese	34
4	Materialien und Methoden	36
4.1	Materialien	36
4.1.1	Schüttgut Maisstärke Cerestar® GL 03406	36
4.1.2	Nanoskalige Fließregulierungsmittel	37
4.1.2.1	Aerosil® 200	38
4.1.2.2	Aerosil® R 805	39
4.1.2.3	Printex® 95	40
4.1.2.4	Aeroxide® TiO ₂ P 25	41

4.1.3	Wirkstoff Ibuprofen	41
4.1.4	Sonstige Materialien	43
4.1.4.1	Magnesiumstearat	43
4.1.4.2	Aceton	43
4.1.4.3	Kaliumcarbonat	43
4.2	Methoden	44
4.2.1	Herstellung und Konditionierung der binären Mischungen	44
4.2.1.1	Binäre Mischungen aus Maisstärke und Fließregulierungsmittel	44
4.2.1.2	Binäre Mischungen aus Maisstärke und Ibuprofen	44
4.2.1.3	Ternäre Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Fließregulierungsmittel	44
4.2.2	Charakterisierung der Substanzen und Mischungen	45
4.2.2.1	Bestimmung der wahren Dichte mittels Helium-Pycnometrie	45
4.2.2.2	Schütt- und Stampfdichte	46
4.2.2.3	Kompressibilität	46
4.2.2.4	Oberflächenbestimmung nach BET	46
4.2.2.5	Luftstrahlsieb Alpine	47
4.2.3	Rasterelektronenmikroskopie	47
4.2.4	Tablettenpresse EK 0, Korsch	47
4.2.4.1	Aufbau und Funktionsprinzip	47
4.2.4.2	Instrumentierung	47
4.2.4.2.1	Kraftmessung mittels Dehnmessstreifen	48
4.2.4.2.2	Induktive Wegmessung	49
4.2.4.3	Kalibrierung	49
4.2.4.3.1	Durchführung und Auswertung der Kalibrierung	49
4.2.4.3.2	Ergebnisse	52
4.2.5	Herstellung der Tabletten	53
4.2.6	Prüfung der Tabletten	54
4.2.6.1	Elektronischer Dickenmesser	54
4.2.6.2	Bruchkrafttester Schleuniger 8M	54
4.2.6.3	Berechnung der Bruchfestigkeit	55
4.2.6.4	Prüfung auf Massenkonstanz bei Füllschuhbetrieb	55
4.2.6.5	Prüfung auf Zerfall	55
4.2.6.6	Prüfung auf Abrieb	56
4.3	Statistische Auswertung der Messreihen	56

5	Ergebnisse und Diskussion	57
5.1	Charakterisierung der Einzelsubstanzen (Trägermaterialien)	57
5.1.1	Partikelgröße des Ibuprofens	57
5.1.2	Spezifische Oberfläche des Ibuprofens	57
5.1.3	Rasterelektronische Aufnahmen des Ibuprofens	57
5.1.4	Schütt- und Stampfdichte	58
5.2	Wahre Dichte der Mischungen	59
5.2.1	Binäre Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial	59
5.2.2	Ternäre Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial	60
5.2.3	Veränderung der Dichte in Abhängigkeit von Oberflächenbelegung und chemischer Natur der Nanomaterialien	61
5.3	Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der ternären Mischungen	62
5.3.1	Belegung der Maisstärke	62
5.3.1.1	Aerosil® 200	62
5.3.1.2	Aerosil® R 805	63
5.3.1.3	Aeroxide® TiO ₂ P 25	65
5.3.1.4	Printex® 95	66
5.3.2	Belegung des Ibuprofens	67
5.3.2.1	Aerosil® 200	68
5.3.2.2	Aerosil® R 805	70
5.3.2.3	Aeroxide® TiO ₂ P 25	71
5.3.2.4	Printex® 95	72
5.3.3	Vergleich der Belegungen	73
5.4	Fließverhalten der Mischungen	76
5.4.1	Schütt-/Stampfdichte	76
5.4.1.1	Binäre Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial	76
5.4.1.2	Binäre Mischungen aus Maisstärke und Ibuprofen	78
5.4.1.3	Ternäre Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial	79
5.4.2	Kompressibilität	80
5.4.2.1	Binäre Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial	80
5.4.2.2	Binäre Mischungen aus Maisstärke und Ibuprofen	81
5.4.2.3	Ternäre Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial	82
5.4.3	Einfluss der Mischzeit bei binären Mischungen ohne Nanomaterial	83
5.4.4	Einfluss der Oberflächenbelegung	84
5.4.5	Korrelation mit Oberflächenbelegung	87
5.4.6	Korrelation mit Zugspannung	88

5.5	Parameter zur Charakterisierung der Pulvermischungen während des Pressvorgangs	90
5.5.1	Heckel-Diagramme	90
5.5.2	Relative Dichte D_0	91
5.5.2.1	Binäre Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial	92
5.5.2.2	Ternäre Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial	93
5.5.2.3	Einfluss der Oberflächenbelegung	94
5.5.2.4	Korrelation mit Schüttdichte	94
5.5.3	Relative Dichte D_b	96
5.5.3.1	Binäre Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial	96
5.5.3.2	Ternäre Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial	97
5.5.3.3	Einfluss der Oberflächenbelegung	98
5.5.3.4	Korrelation mit Hausner-Faktor	98
5.5.4	Fließdruck P_y	99
5.6	Charakterisierung der Tabletten	102
5.6.1	Bruchfestigkeit der Tabletten bei 150 MPa	102
5.6.1.1	Binäre Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial	102
5.6.1.2	Binäre Mischungen aus Maisstärke und Ibuprofen	103
5.6.1.3	Ternäre Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial	104
5.6.1.4	Einfluss des Wirkstoffes	105
5.6.1.5	Einfluss der chemischen Natur des Nanomaterials	105
5.6.1.6	Einfluss der Oberflächenbelegung	107
5.6.1.7	Einfluss der relativen Dichte	108
5.6.2	Verlauf nach Leuenberger	109
5.6.2.1	Abhängigkeit der Bruchfestigkeit vom Pressdruck	109
5.6.2.2	Abhängigkeit der Kompaktierfähigkeit von der Oberflächenbelegung	110
5.6.2.2.1	Binäre Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial	110
5.6.2.2.2	Ternäre Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial	113
5.6.2.2.2.1	Aerosil® 200	113
5.6.2.2.2.2	Aerosil® R 805	114
5.6.2.2.2.3	Aeroxide® TiO ₂ P 25	116
5.6.2.2.2.4	Printex® 95	117
5.6.2.3	Maximale Bruchfestigkeit σ_{max} und Kompressibilitätsparameter γ	119
5.7	Arzneibuchprüfungen	121
5.7.1	Gleichförmigkeit der Masse	121
5.7.1.1	Binäre Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial	121
5.7.1.2	Ternäre Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial	122
5.7.1.3	Einfluss der Oberflächenbelegung	123

5.7.1.4	Korrelation Tablettenmasse – Schüttdichte	124
5.7.1.5	Korrelation Abweichung des Tablettengewichts – Schüttdichte	125
5.7.2	Abrieb: Binäre Mischungen aus Maisstärke und Aerosilen	127
5.7.3	Zerfall: Binäre Mischungen aus Maisstärke und Aerosilen	128
5.7.4	Einfluss des Zumischens von Mg-Stearat	129
5.7.4.1	Tablettenmasse bei konstanter Fülltiefeinstellung	130
5.7.4.2	Friabilität	131
5.7.4.3	Zerfall	132
5.7.4.4	Bruchfestigkeit	133
5.8	Potenz hochdispenser Fließregulierungsmittel	134
5.8.1	Binäre Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial	135
5.8.2	Ternäre Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial	138
5.8.3	Vergleichende Bewertung	140
6	Zusammenfassung	141
7	Summary	147
8	Literaturverzeichnis	152
9	Anhang	163
9.1	Berechnung des Füllungsgrades der Mischungen aus Maisstärke und Ibuprofen	163
9.2	Berechnung der theoretischen maximalen Oberflächenbelegung der Maisstärke-/Ibuprofen-Mischungen mit Aerosil® 200	163
9.2.1	Mischung aus 0.2% Aerosil 200 und Maisstärke	163
9.2.2	50%ige Mischung aus Ibuprofen, Maisstärke und 0.2% Aerosil® 200	164
9.3	Berechnung der tatsächlichen Steghöhe und des tatsächlichen Volumens der facettierten Tabletten	165
9.3.1	Berechnung der tatsächlichen Steghöhe	165
9.3.2	Berechnung des tatsächlichen Volumens der Tablette	167
9.3.3	Beispielrechnung zur Bestimmung der relativen Dichte aus den Pressdaten	168
9.4	Rohdaten	170
9.4.1	Wahre Dichte der Mischungen	170
9.4.1.1	Maisstärke	170
9.4.1.2	Binäre Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial	170
9.4.1.3	Ternäre Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial	171
9.4.2	Schütt-/Stampfdichten	171
9.4.2.1	Maisstärke	171

9.4.2.2	Ibuprofen	171
9.4.2.3	Binäre Mischungen aus Maisstärke und Ibuprofen	172
9.4.2.4	Binäre Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial	173
9.4.2.5	Ternäre Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial	177
9.4.3	Pressdaten	181
9.4.3.1	Tablettenparameter der binären Mischungen aus Maisstärke und Aerosil® 200	181
9.4.3.1.1	Mischung 1	181
9.4.3.1.2	Mischung 2	188
9.4.3.1.3	Mischung 3	190
9.4.4	Arzneibuchprüfungen	193
9.4.4.1	Gleichförmigkeit der Masse	193
9.4.4.1.1	Binäre Mischungen aus Maisstärke und Aerosil® 200	193
9.4.4.1.2	Ternäre Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Aerosil® 200	197
9.4.4.2	Friabilität: Binäre Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial	200
9.4.4.3	Zerfallszeit: Binäre Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial	201
9.4.5	EK 0 – Daten	201
9.5	Heckel-Analyse	207
9.5.1	Vergleich der Heckel-Diagramme bei 50 und 150 MPa Pressdruck	207
9.5.2	Vergleich des Fließdrucks P_y bei 50 und 150 MPa Pressdruck	208

Liste der Abkürzungen und Formelzeichen

A	Achsenabschnitt des Heckel-Diagramms [-] bzw. Hamakerkonstante [J] ($8 \cdot 10^{-19}$ [J])
A_q	Querschnittsfläche einer zylindrischen Tablette [m^2]
AW	Abweichung der Tablettenmassen vom Mittelwert [%]
B	Startpunkt des Heckel-Diagramms bei $P=0$
BFI	Brittle fracture Index [-]
BI	Bonding Index [-]
C	Kompressibilität, Ausmaß der Verdichtung [-]
D	relative Dichte [-]
D_0	relative Dichte bei $P=0$ [-]
D_A	relative Dichte bei Gesamtverdichtung des Pulvers [-]
D_b	Anteil an relativer Dichte durch Partikelumordnung [-]
D_K	Partikeldurchmesser ($2r$) [m]
E^*	komplexer E-Modul [GPa]
E_1, E_2	E-Modul von Partikel 1 und Partikel 2, bzw. von Tablette und Indenter [GPa]
F	Haftkraft [N]
F_B	diametrale Bruchkraft einer Tablette [N]
F_{BW}	Bruchkraft nach einer Woche Lagerung [N]
F_C	Kraft, mit der zwei Teilchen zusammengepresst werden [N]
F_{gem}	gemessene Presskraft an Referenzmessdose [kN]
F_K	Haftkraft der Flüssigkeitsbrücke [N]
F_{max}	max. Presskraft EK 0 [kN]
F_{vdW}	van der Waals Kraft [N]
G	Gewichtskraft [N]
H	Indentationshärte [MPa]
H_{dyn}	dynamische Indentationshärte [MPa]
HF	Hausner-Faktor [-]
H_{max}	maximale Deformationshärte bei $\rho_r = 1$ und $P \rightarrow \infty$ [MPa]
H_{max}	maximale Indentationshärte bei $P \rightarrow \infty$, $\varepsilon=0$ [MPa]
M_B	Messbereich des Verstärkers [mV/V]
M_n	Masse von 20 Tabletten nach der Abriebsprüfung [g]
M_P	Tablettengewicht nach der Pressung [mg]
M_v	Masse von 20 Tabletten vor der Abriebsprüfung [g]
M_W	Tablettengewicht nach einer Woche Lagerung [mg]
N	Anzahl an Kontakten pro Einheit Querschnittsfläche [-]
N_-	nicht-bindende Kontakte [-]
N_+	bindende Kontakte [-]
N_0	Gesamtanzahl an Kontakten [-]
P	Pressdruck [MPa]
PD	Pressdruck [MPa]
PK_{max}	maximale Presskraft [kN]
PK_{OS}	Presskraft Oberstempel [kN]
PK_{US}	Presskraft Unterstempel [kN]
P_{max}	maximaler Pressdruck [MPa]
P_y	Fließdruck „Yield Pressure“ [MPa]
$Q_{1,2}$	Ladung 1,2 [C]
$Q_{3,i}$	Durchgangssumme [-]
$R_{(1,2)}$	Radius eines (Maisstärke)partikels (Indizes 1,2: Partikel 1,2) [m]

R_0	Ausgangswiderstand [Ω]
R_h	harmonisches Mittel der Krümmungsradien zweier Partikeln [m]
ΔR	Widerstandsänderung [Ω]
S	Schnittebene
SI	Strain Index [-]
U	Kontaktpotenzial [V]
U_{gem}	gemessene Ausgangsspannung am Messverstärker [V]
V_0	initiales Volumen des Pulverbetts [cm^3]
$V_{0,S}$	Schüttvolumen [cm^3]
V_{10}	Volumen nach 10 Stampfbewegungen [cm^3]
V_{1250}	Volumen nach 1250 Stampfbewegungen [cm^3] (= V_{Stampf})
V_{500}	Volumen nach 500 Stampfbewegungen [cm^3]
V_{FS}	Feststoffvolumen (wahres Volumen) [cm^3]
V_{ges}	Gesamtvolumen [cm^3]
V_H	Hohlraumvolumen [cm^3]
V_L	Volumen der Flüssigkeitsbrücke [m^3]
V_{S1}	Volumen Partikel 1 [m^3]
V_{Schein}	scheinbares Volumen [cm^3]
V_{Stampf}	Stampfvolumen [cm^3]
W_E	Elektronenaustrittsarbeit [J]
Y	Empfindlichkeit der Messstelle [mV/V]

a	Konstante [-]
a ₁	Konstante [-]
a ₂	Konstante [-]
a _c	Sehnenradius der Kontaktfläche zweier Partikeln [m]
a _H	Trennungsabstand zwischen zwei Teilchen [m]
a _q	Fläche einer Bindungseinheit [m ²]
b	Konstante [-]
d	Zeit-Plastizität
d _P	Tablettendurchmesser nach der Pressung [mm]
d _W	Tablettendurchmesser nach einer Woche Lagerung [mm]
e	Druck-Plastizität bzw. Elementarladung [C] ($1.6 \cdot 10^{-19}$ [C])
f	Schnittpunkt mit y-Achse (beinhaltet Zeit- und Druck-Plastizität)
f _c	Schüttgutfestigkeit [Pa]
g	Gravitationskonstante [m/s ²] (9.81 [m/s ²])
h _K	Höhe des Schüttkegels [cm]
h _P	Tablettendicke nach der Pressung [mm]
h _W	Tablettendicke nach einer Woche Lagerung [mm]
k	Heckel-Konstante [MPa ⁻¹]
k ₁	Druck 1 [Pa]
k ₂	Druck 2 [Pa]
l ₀	Ausgangslänge [m]
m	Masse [g]
p	Wahrscheinlichkeit
p _c	Perkolationsschwelle
r	durchschnittlicher Partikelradius [m]
r _K	Radius des Schüttkegels [cm]
r _r	Radius einer Rauigkeit [m]
r _{r, min}	Rauigkeitsradius, der die minimale van-der-Waals-Anziehungskraft zwischen zwei Partikeln bewirkt [m]
t	Zeit [s]
t _{max}	Zeit des maximalen Pressdrucks [s]
x	Massenanteil Substanz A
(1-x)	Massenanteil Substanz B [-]
x _g	Abstand zwischen zwei Rauigkeiten im Modell nach Meyer [m]
x _{OS}	Oberstempelweg [mm]
x _{US}	Unterstempelweg [mm]
y	Abstand zweier Maisstärkepartikeln im Modell nach Meyer [m]
Δl	absolute Längenänderung [μm]

α	halber Innenwinkel eines gleichseitigen Dreiecks [°]
α_B	Böschungswinkel [°]
β	Brückenwinkel [°]
γ	Presssuszeptibilität [MPa ⁻¹]
γ_A	Presssuszeptibilität der Substanz A [MPa ⁻¹]
γ_B	Presssuszeptibilität der Substanz B [MPa ⁻¹]
γ_{FL}	Oberflächenspannung der Flüssigkeit [N/m]
γ_{H_2O}	Oberflächenspannung von Wasser [N/m] (72 [mN/m])
γ_{Mischung}	Presssuszeptibilität einer binären Mischung aus Komponente A und B [MPa ⁻¹]
δ	Randwinkel [°]
ϵ	Dielektrizitätskonstante des Mediums [C/Vm]
ϵ	Porosität [-] bzw. Dehnung [-]
ϵ_0	Influenzkonstante $\epsilon_0=8.855 \cdot 10^{-12}$ [C/Vm]
λ	Proportionalitätskonstante [MPa]
ν_1, ν_2	Poisson-Verhältnis von Partikel 1 und Partikel 2, bzw. von Tablette und Indenter
ρ_{FS}	Feststoffdichte [g/cm ³]
ρ_r	relative Dichte [-]
ρ_{schein}	scheinbare Dichte [g/cm ³]
$\rho_{\text{Schütt}}$	Schüttdichte [g/ml]
$\rho_{\text{Schütt}}$	Stampfdichte [g/ml]
σ_l	Verfestigungsspannung [Pa]
σ_t	diametrale Bruchfestigkeit [MPa]
$\sigma_t(\text{Mischung})$	diametrale Bruchfestigkeit der Mischung [MPa]
$\sigma_{t\text{max}}$	maximale diametrale Bruchfestigkeit bei $P \rightarrow \infty$, $\epsilon=0$ [MPa]
$\sigma_{t\text{max}(A)}$	maximale diametrale Bruchfestigkeit der Substanz A [MPa]
$\sigma_{t\text{max}(B)}$	maximale diametrale Bruchfestigkeit der Substanz B [MPa]
$\sigma_{t\text{max}(\text{Mischung})}$	maximale diametrale Bruchfestigkeit der Mischung [MPa]
σ_{tO}	diametrale Bruchfestigkeit einer Tablette mit Loch in der Mitte [MPa]
φ	Flächenladungsdichte [e/μm ²]
$\varphi_{1,2}$	Flächenladung Körper 1,2 [e/μm ²]
ω	Rotationswinkel der Ebene [°]
$\hbar\omega$	Lifshitz-van-der-Waals-Konstante [eV]

1 Einleitung

Das (zumeist ungenügende) Fließverhalten von Schüttgütern hat schon seit langem das Interesse von Industrie und Forschung geweckt und bemüht bis heute zahlreiche Arbeitsgruppen mit der Aufklärung der genauen Zusammenhänge.

Die Relevanz der Fließfähigkeit von Pulvern für die Pharmazeutische Industrie zeigt sich in den Anforderungen des europäischen Arzneibuchs wie etwa die Gleichförmigkeit der Masse oder Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter fester Arzneiformen [1,2]. Gerade für diese Zubereitungen ist ein gutes Fließvermögen der Ausgangsprodukte von essentieller Bedeutung, erfolgt doch die Dosierung bei Prozessen wie z. B. der Kapselbefüllung und der Tablettierung volumetrisch [3].

Mangelnde Fließfähigkeit ist auf die Wirkung von interpartikulären Haftkräften zurückzuführen, die ubiquitär vorhanden sind. Jedoch sollten sie nicht als generell negativ betrachtet werden, schließlich sind durch sie viele Vorgänge in der Natur erst möglich. Man denke an die Fähigkeit von Fliegen, Spinnen oder gar Geckos, quasi schwerelos über Wände und Decken zu laufen. Sie machen sich dabei die van-der-Waals-Wechselwirkungen mit den Oberflächenmolekülen der Wand zunutze, die die Haftung ermöglichen [4,5]. Welche große Wirkung diese an sich schwachen Kräfte haben können, zeigt auch die Entstehung unseres Sonnensystems [6]: Staubteilchen lagerten sich aufgrund von van-der-Waals-Kräften zu bis zu 10 cm großen Gebilden zusammen. Kollisionen dieser Agglomerate führten unter Ausbildung chemischer Bindungen zum Anwachsen bis auf Felsbrockengröße. Diese schließlich zogen sich aufgrund ihrer Massen gegenseitig an und bildeten unsere heutigen Planeten.

Fließregulierungsmittel, wie z. B. Aerosil® 200 sollen den Adhäsions- und Kohäsionsproblemen in der Pulvertechnologie Abhilfe schaffen. Der prinzipielle Wirkmechanismus dieser Stoffe, deren Partikelgröße im Nanometerbereich liegt, konnte in Arbeiten der letzten Jahre aufgeklärt werden [7,8]. Die Gruppe der Substanzen, die als Fließregulierungsmittel wirksam sind, haben als einzige Gemeinsamkeit die Primärpartikelgröße, ansonsten ist sie sehr heterogen in Bezug auf ihre chemischen und physikalischen Eigenschaften. Weitergehende Forschung ist nötig, bis allgemein gültige Aussagen über die Wirkungsweise getroffen werden können und alle relevanten Parameter identifiziert sind, die für einen systematischen Einsatz dieser Substanzen bzw. für die gezielte Herstellung optimal fließregulierender Materialien nötig sind.

Gerade im Bereich der Tablettierung liegen sehr wenige wissenschaftliche Daten vor, die den Einfluss von Fließregulierungsmitteln zum Inhalt haben. Wahrscheinlich aufgrund des geringen Mengenanteils von unter einem bis wenigen Prozent dieser Substanzen in den Formulierungen wird ihnen kaum Beachtung geschenkt. Die vorliegende Arbeit soll diesen

Punkt aufgreifen und den Einfluss von verschiedenen nanoskaligen Substanzen, die fließregulierend wirken, auf die Direkttablettierung von Pulvern untersuchen. Damit soll diese Arbeit einen Beitrag dazu leisten, weiter Licht ins Dunkel der interpartikulären Haftkräfte zu bringen.

2 Theorie und Stand der Forschung

2.1 Fließfähigkeit von Pulvern

Eine gute Fließfähigkeit ist für pharmazeutische Schüttgüter von essentieller Bedeutung. Der Großteil an Pulvern wird für die Herstellung von Tabletten und Kapseln verwendet, den am häufigsten verwendeten festen Arzneiformen. Da hierbei die Dosierung volumetrisch erfolgt, bedingt ein ungleichmäßig fließendes Pulver zahlreiche Probleme wie z. B. starke Schwankungen im Tablettengewicht, Dosierungsungenauigkeiten oder verminderte mechanische Festigkeit durch Lufteinschlüsse während des Tablettiervorgangs [9].

2.1.1 Definition der Fließfähigkeit

Ist keine mechanische Hilfe nötig, um ein Pulver zum gleichmäßigen Fließen zu bringen, ist es als „frei fließend“ zu betrachten. Jenike [10] hat den Begriff der Fließfähigkeit ff_c definiert als den Quotienten aus Verfestigungsspannung zur damit erreichten Schüttgutfestigkeit:

$$ff_c = \frac{\sigma_f}{f_c} \quad \text{Gl. 2.1}$$

mit σ_f Verfestigungsspannung [Pa]
 f_c Schüttgutfestigkeit [Pa]

Danach können Pulver in die folgenden Fließfähigkeitsklassen eingeteilt werden:

Tabelle 2.1: Einteilung der Fließfähigkeitsklassen nach Jenike [11].

ff_c-Wert	Pulvereigenschaft
<1.6	sehr kohäsiv bis nicht fließend
1.6 - 4	kohäsiv
4 - 10	leicht fließend
>10	frei fließend

2.1.2 Methoden zur Bestimmung der Fließfähigkeit

Es existieren zahlreiche Methoden, die zur Ermittlung der Fließeigenschaften von trockenen Schüttgütern herangezogen werden. Dabei ergibt sich ein breites Spektrum sowohl was den apparativen Aufwand als auch die Empfindlichkeit der Messmethodik anbelangt. Aufgrund

der Vielzahl der Methoden ist eine erschöpfende Beschreibung in diesem Rahmen nicht möglich, so dass die folgenden Ausführungen lediglich als eine Auswahl zu betrachten sind. Zur Bestimmung des Fließverhaltens führt das Europäische Arzneibuch den Böschungsbzw. den Abrutschwinkel und die Fließgeschwindigkeit auf [12,13]. Bei all diesen Methoden handelt es sich um Konventionenmethoden, denen es an Präzision fehlt und deshalb eher zur schnellen Übersicht über die Fließfähigkeit von Pulvern herangezogen werden sollten. Beim Böschungswinkel werden die Höhe und der Radius des Schüttkegels, die sich beim Auslaufen des Untersuchungsgutes aus einem Trichter ergeben, bestimmt. Er berechnet sich nach Gleichung 2.1.

$$\tan \alpha_B = \frac{h_K}{r_K} \quad \text{Gl. 2.1}$$

α_B	Böschungswinkel [°]
h_K	Höhe des Schüttkegels [cm]
r_K	Radius des Schüttkegels [cm]

Eine Modifizierung dieser Methode stellt die Bestimmung des Abrutschwinkels [13,14] dar. Der Böschungswinkel charakterisiert den Übergang vom fließenden zum ruhenden Pulver und wird maßgeblich durch die Gleitreibung des Pulvers bestimmt. Der Abrutschwinkel hingegen geht aus dem ruhenden Pulver hervor: das Pulverbett wird geneigt und der Winkel bestimmt, bei dem das Fließen einsetzt. Damit wird die Kohäsion durch interpartikuläre Haftreibung hervorgerufen.

Ebenfalls im Arzneibuch aufgeführt ist die Bestimmung der Schütt- und Stampfdichte, den sog. „Bulk“-Dichten [15,16]. Dabei wird eine definierte Menge Pulver erschütterungsfrei in einen Messzylinder eingefüllt und das Volumen abgelesen. Durch Stampfbewegungen wird das Pulver in einen höheren Ordnungszustand gebracht, was in einer dichteren Packung und einem geringeren Volumen resultiert. Die Schüttdichte ergibt sich aus der eingesetzten Masse und dem Einfüllvolumen vor dem Stampfen, die Stampfdichte aus der Masse und dem Volumen bei dichterer Packung nach den Gleichungen 2.2 und 2.3.

$$\rho_{Schütt} = \frac{m}{V_{0,S}} \quad \text{Gl. 2.2}$$

$$\rho_{Stampf} = \frac{m}{V_{Stampf}} \quad \text{Gl. 2.3}$$

$\rho_{Schütt}$	Schüttdichte [g/cm ³]
ρ_{Stampf}	Stampfdichte [g/cm ³]
m	Pulvermasse [g]
$V_{0,S}$	Schüttvolumen [cm ³]
V_{Stampf}	Stampfvolumen [cm ³]

Neben der Methode der konstanten Pulvermenge existiert noch die Möglichkeit des konstanten Volumens [16]. Vorteil davon ist die höhere Genauigkeit durch präzises Wiegen im Gegensatz zum weniger genau ablesbaren Messzylinder.

Hausner [17] stellte fest, dass das Verhältnis von Stampf- zu Schüttdichte von Metallpulvern größer wird, je weiter die Partikelform von der Kugelform abweicht. Der Hausner-Faktor HF (Gl. 2.4) findet auch heute noch breite Verwendung zur Beurteilung der Fließfähigkeit bzw. Kompressibilität von Pulvern [18-20]. Idealerweise sollte er den Wert eins annehmen, je weniger er davon abweicht, desto besser ist das Fließverhalten des Pulvers.

$$HF = \frac{\rho_{\text{Stampf}}}{\rho_{\text{Schütt}}} \quad \text{Gl. 2.4}$$

Eine empfindlichere Methodik zur Bestimmung der Fließfähigkeit von Partikelkollektiven stellt der modifizierte Auslaufrichter nach Kretzler [22,23] dar, der aus dem Pulverrheometer [24-26] entwickelt wurde. Die Messung von ausgeflossener Pulvermasse pro Zeit und Drehmoment des Rührers lassen Rückschlüsse auf die im Pulver vorhandenen Haftkräfte zu, da diese für die Bildung sog. „Schüttgutbrücken“ verantwortlich sind.

Ebenfalls der Zerstörung von Pulverbrücken bedient sich die „Avalanche“-Methode [27,28]. Das Pulverbett bewegt sich in einem langsam rotierenden Zylinder abhängig von seiner Kohäsivität bis zu einem gewissen Neigungswinkel unverändert mit. Wird ein bestimmter Winkel überschritten, kommt es zum lawinenartigen Zusammenbruch der Struktur. Messparameter ist die Zeit zwischen den einzelnen Zusammenbrüchen. Das Messprinzip des „Warren Spring-Bradford cohesion testers“ (WSBCT) [29] beruht ebenfalls auf der Messung von Drehmomenten. Allerdings wird hierbei nicht der Zusammenbruch von Schüttgutbrücken bestimmt, sondern das Drehmoment, bei dem sich das Messstück, ein Ring mit eingesetzten Paddelstreben, ähnlich der Speichen eines Rades, im Pulver zu drehen beginnt. Ab diesem Punkt ist die Kohäsion des Pulvers überwunden.

Einen neuen Ansatz zur Bestimmung der Fließfähigkeit liefert die Quecksilberporosimetrie [30]. Während der Quecksilberintrusion kommt es bei niedrigen Drücken bis 1 bar zu Umordnungsvorgängen der Partikel im Pulverbett, bevor das Befüllen der Poren stattfindet. Das Quecksilbervolumen in Abhängigkeit vom Druck kann durch eine lineare Gleichung beschrieben werden. Über die Arbeit (intrudiertes Hg-Volumen über den Druck), die für die Pulverumordnung aufgewandt werden muss, kann auf das Fließverhalten geschlossen werden.

Methoden wie die „impact separation method“ [31] oder auch die Vibrationsmethode [32-34] gehen nicht von interpartikulären Haftkräften im Haufwerk aus, sondern beschreiben die Abtrennung von Partikeln von Oberflächen entsprechend des Kugel-Platte-Modells (vgl.

Abschnitt 2.3.2). Da der Kontakt Partikel - glatte Oberfläche eher einen Spezialfall in der Handhabung kohäsiver Pulver darstellt (pneumatisches Fördern in Silos), sind Methoden, die die Wechselwirkungen von Partikeln im Kollektiv beschreiben, vorzuziehen.

Die gängigste Methode wurde in der 1960iger Jahren von Jenike [10,11,35] eingeführt und stellt auch heute noch den Standard zur Bestimmung der Fließfähigkeit ff_c (vgl. Abschnitt 2.1.1) von Pulvern dar. Mittels der „Jenike-Scherzelle“ kann über die eingebrachte Normalspannung, mit der das Pulver verdichtet wird und der Schubspannung, die nötig ist, um das verfestigte Schüttgut wieder zum Fließen zu bringen, auf die innere Kohäsion geschlossen werden. Vorteile für die industrielle Praxis bringt die „Ring-Scherzelle“ [11,36], die neben kürzeren Messdauern auch Messungen bei niedrigen Verfestigungsspannungen von 400-500 Pa ermöglicht.

Im Unterschied zum Jenike-Tester kann mit dem Zugspannungstester nach *Schweiger* [7,37] mit unverdichteten Pulverproben gearbeitet werden. Dabei wird die Kraft bestimmt, die nötig ist, um zwei Pulverschichten vertikal voneinander zu trennen. Ausgehend von einer hexagonalen Anordnung gleich großer, kugelförmiger Teilchen können daraus die wirksamen interpartikulären Kräfte berechnet werden.

Mit der Einführung der Rasterkraftmikroskopie (Atomic force microscopy, AFM) [38,39] ist es möglich geworden, Haftkräfte zwischen Einzelpartikeln zu bestimmen. Mit Hilfe der „colloidal probe technique“ lassen sich die Messspitzen gezielt mit unterschiedlichen Materialien beladen, so dass nahezu alle Stoffe der Kraftmessung zugänglich sind [40-42].

2.1.3 Einfluss von Gravitationskräften auf Haftkräfte

Für das Fließen von Pulvern sind nicht allein die wirksamen interpartikulären Haftkräfte ausschlaggebend, sondern deren Verhältnis zur Gewichtskraft der Partikel. Für ein ideal kugelförmiges Partikel gilt folgender Zusammenhang für seine Gewichtskraft (Gl. 2.5):

$$G = \left(\frac{4}{3} \pi r^3 \right) \rho_{FS} g \quad \text{Gl. 2.5}$$

G	Gewichtskraft eines Partikels [N]
r	Partikelradius [m]
ρ_{FS}	Feststoffdichte [kg/m^3]
g	Gravitationskonstante 9.81 [m/s^2]

Ein Pulver beginnt dann frei zu fließen, wenn seine Gewichtskraft die interpartikuläre Haftkraft übersteigt. Da die Gewichtskraft mit der dritten Potenz des Partikelradius zunimmt, die Haftkraft jedoch nur linear (vgl. Abschnitt 2.2), wird das Verhältnis für kleiner werdende

Partikel größer [43]. Teilchen mit einer Größe größer als ca. 1 mm verhalten sich nicht mehr kohäsiv [44].

2.2 Interpartikuläre Haftkräfte in Schüttgütern

In Abschnitt 2.1.3 wurde der Einfluss der Gewichtskraft auf das Fließverhalten von Pulvern beschrieben. Im Folgenden soll nun auf die unterschiedliche Natur von interpartikulären Haftkräften eingegangen werden, die von Bedeutung für das Adhäsions- bzw. Kohäsionsverhalten von Partikeln im Haufwerk sind.

Abbildung 2.1 [43] stellt den Verlauf der unterschiedlichen Kraftarten in Abhängigkeit von der Partikelgröße für einen kugelförmigen Partikel mit dem Abstand a_H von einer Platte dar. Für Teilchen bis ca. 100 μm bewirken Flüssigkeitsbrücken die stärksten Kräfte, gefolgt von den van-der-Waals-Wechselwirkungen. Alle Haftkräfte sind groß im Vergleich zur Gewichtskraft der Teilchen. Außer im Falle des elektrischen Isolators, dessen Haftkraft mit der zweiten Potenz des Kugeldurchmessers ansteigt, nehmen die Haftkräfte linear mit der Partikelgröße zu.

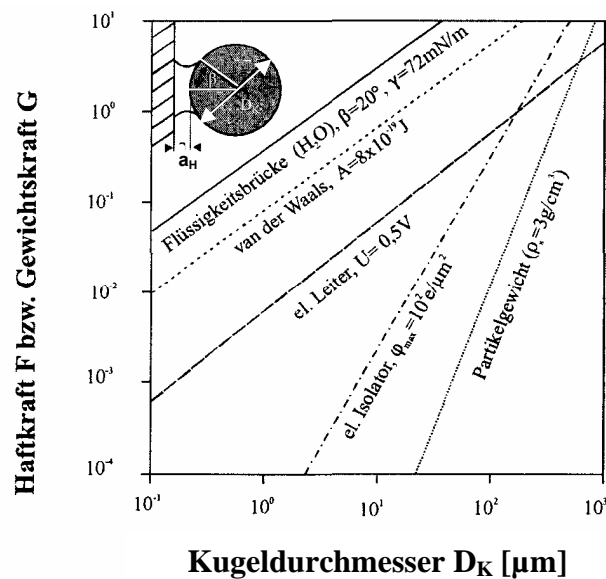


Abbildung 2.1: Haftkraft F und Gewichtskraft G [μN] (Kugel-Platte-Modell) in Abhängigkeit vom Kugeldurchmesser D_K (Trennungsabstand $a_H=4 \cdot 10^{-10}$ [m], Brückenwinkel $\beta=20$ [°], Oberflächenspannung $\gamma_{\text{H}_2\text{O}}=72$ [mN/m], Flächenladungsdichte $\varphi=100$ [$\text{e}/\mu\text{m}^2$], Kontaktpotential U [V], Hamakerkonstante $A=8 \cdot 10^{-19}$ [J]).

2.2.1 Van-der-Waals-Kräfte

Das Gesamtwechselwirkungspotential zwischen zwei Molekülen setzt sich aus den abstoßenden und anziehenden Kräften zusammen [44]. Die Abstoßungskräfte ergeben sich aus der Born'schen Abstoßung der Elektronenwolken zweier Partikeln [45]. Damit folgt für den möglichen Abstand zweier Teilchen ein Minimum von 0.4 nm [46]. Für diesen Abstand erreicht die anziehende Kraft ihren Maximalwert.

Van-der-Waals-Kräfte sind auf Dipolmomente durch Elektronenverschiebungen zwischen nach außen hin neutralen Atomen und Molekülen zurückzuführen. Je nach der Art des Dipols sind drei unterschiedliche Anteile am Wechselwirkungspotential möglich:

- Debye-Anteil
- Keesom-Anteil
- London-Anteil

Die Debye-Wechselwirkung tritt zwischen einem permanenten und einem induzierten Dipol auf, Keesom-Kräfte zwischen zwei permanenten Dipolen (freie Rotation) und die London-Kräfte zwischen zwei induzierten Dipolen [44]. Alle nehmen für Teilchenabstände unter 100 nm mit der sechsten Potenz des Abstandes ab.

Zur Berechnung der wirksamen van-der-Waals-Kräfte existieren zwei Ansätze. Die mikroskopische Theorie nach Hamaker [46,47] geht von paarweisen Wechselwirkungen zwischen Atomen und Molekülen aus. Aufgrund der Additivität der Wechselwirkungen lässt sich die Gesamtanziehung durch Aufsummierung der Einzelanteile berechnen. Die makroskopischen Materialeigenschaften werden durch die so genannte Hamakerkonstante A beschrieben. Für Feststoffe liegt sie im Bereich von 10^{-20} bis 10^{-18} J [47].

Der makroskopische Ansatz nach Lifshitz [48] nutzt zur Bestimmung der Wechselwirkungen zwischen Körpern deren spektroskopische Eigenschaften. In den Abbildungen 2.2 und 2.3 mit den dazu gehörigen Gleichungen 2.6-2.9 sind die zugrunde liegenden Zusammenhänge zur Berechnung der van-der-Waals-Kräfte nach beiden Theorien für das Kugel-Kugel- bzw. das Kugel-Platte-Modell aufgeführt [43,49,50].

Kugel-Kugel-Geometrie

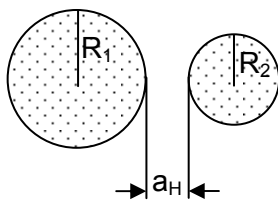


Abbildung 2.2: Kugel-Kugel-Geometrie zur Ermittlung der van-der-Waals-Kraft F_{vdW} .

Hamaker-Theorie

$$F_{vdW} = -\frac{AR_1R_2}{6a_H^2(R_1 + R_2)}$$

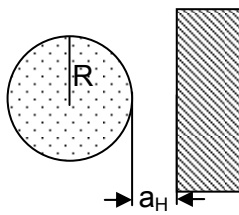
Gl. 2.6

Lifshitz-Theorie

$$F_{vdW} = -\frac{\hbar\omega R_1R_2}{8\pi a_H^2(R_1 + R_2)}$$

Gl. 2.7

Kugel-Platte-Geometrie



Hamaker-Theorie

$$F_{vdW} = -\frac{AR}{6a_H^2}$$

Gl. 2.8

Lifshitz-Theorie

$$F_{vdW} = -\frac{\hbar\omega R}{8\pi a_H^2}$$

Gl. 2.9

Abbildung 2.3: Kugel-Platte-Geometrie zur Ermittlung der van-der-Waals-Kraft F_{vdW} .

F_{vdW}	van-der-Waals-Kraft [N]
A	Hamakerkonstante [J]
$R_{(1,2)}$	Partikelradius (Indizes 1,2: Partikel 1,2) [m]
a_H	Trennungsabstand [m]
$\hbar\omega$	Lifshitz-van-der-Waals-Konstante [eV]

Der Ansatz nach Lifshitz ist zwar physikalisch genauer, jedoch mathematisch sehr aufwendig und auf reale Systeme nur schwer übertragbar. Deshalb wird im Allgemeinen der Ansatz nach Hamaker bevorzugt.

2.2.2 Elektrostatische Kräfte

Elektrostatische Kräfte kommen aufgrund von gegenpoligen Ladungen zustande und können je nach Ladung der betreffenden Partikeln - positiv oder negativ - anziehend oder abstoßend sein [43,49]. Pulverteilchen sind in der Regel nach außen elektrisch neutral, dennoch können Elektronenübergänge und damit Aufladungen in Folge von Reibung oder Zerkleinerung auftreten. Diese Überschussladungen treten vor allem bei Nichtleitern auf, während Leiter überwiegend über Kontaktpotentiale wechselwirken, die durch unterschiedliche Elektronenaustrittsarbeiten W_E hervorgerufen werden. Dabei treten vom Festkörper mit kleinerem W_E Elektronen zum Körper mit größerem W_E über. Die maximale Ladungsdichte der Überschussladungen liegt bei $100 \text{ e}/\mu\text{m}^2$ [49].

Die Haftkraft zwischen zwei Teilchen mit punktförmigen Ladungen Q_1 und Q_2 kann nach dem Coulomb-Gesetz berechnet werden (Gl. 2.10) [51].

$$F = \frac{Q_1 Q_2}{4\pi\epsilon\epsilon_0 a_H^2} \quad \text{Gl. 2.10}$$

$Q_{1,2}$	Ladung 1,2 [C]
ϵ	Dielektrizitätskonstante des Mediums [C/Vm]
ϵ_0	Influenzkonstante $\epsilon_0=8.855 \cdot 10^{-12}$ [C/Vm]
a_H	Abstand zwischen beiden Ladungen [m]

2.2.3 Wasserstoffbrückenbindungen

Selbst trocken erscheinende Pulver tragen in normaler Umgebungsfeuchte einen adsorbierten Feuchtigkeitsfilm auf ihrer Oberfläche. In der Regel ist diese Adsorptionsschicht sehr dünn und das Wasser nimmt noch nicht seine normale Struktur an, d. h. die Adsorptionsschicht ist nicht frei beweglich, so dass diese Pulver dennoch als trocken betrachtet werden können [3]. Die Dicke der Adsorptionsschicht ist abhängig von der Polarität der Partikeloberfläche und der Umgebungsfeuchte. Polare Stoffe können z.B. über freie OH-Gruppen Wassermoleküle in Form von Wasserstoffbrücken binden [52]. Bei niedrigen bis mittleren relativen Luftfeuchten ($0 < r. H. < 60\%$) bleiben die Adsorptionsschichten relativ unbeweglich, erst ab Feuchten von ca. 70% tritt Kapillarkondensation unter Ausbildung von Flüssigkeitsbrücken ein [181]. H-Brücken besitzen mit ca. 200 pm eine deutlich kürzere Reichweite als van-der-Waals-Kräfte [53,81,168], jedoch ist die Bindung stärker (Bindungsenergie 10-40 kJ/mol, van-der-Waals-Kräfte: 1-8 kJ/mol) [54,81].

In Pulvern, die bei moderaten Luftfeuchtigkeiten gelagert werden, stellen demzufolge die van-der-Waals-Wechselwirkungen den überwiegenden Anteil an den interpartikulären Haftkräften. H-Brücken-Bindungen gewinnen an Relevanz, wenn die Partikeln durch den Einfluss von äußerer Krafteinwirkung, wie sie z. B. in der Tablettierung auftritt, in einen sehr engen Kontakt gebracht werden. Abb. 2.4 [52] verdeutlicht die Zusammenhänge.

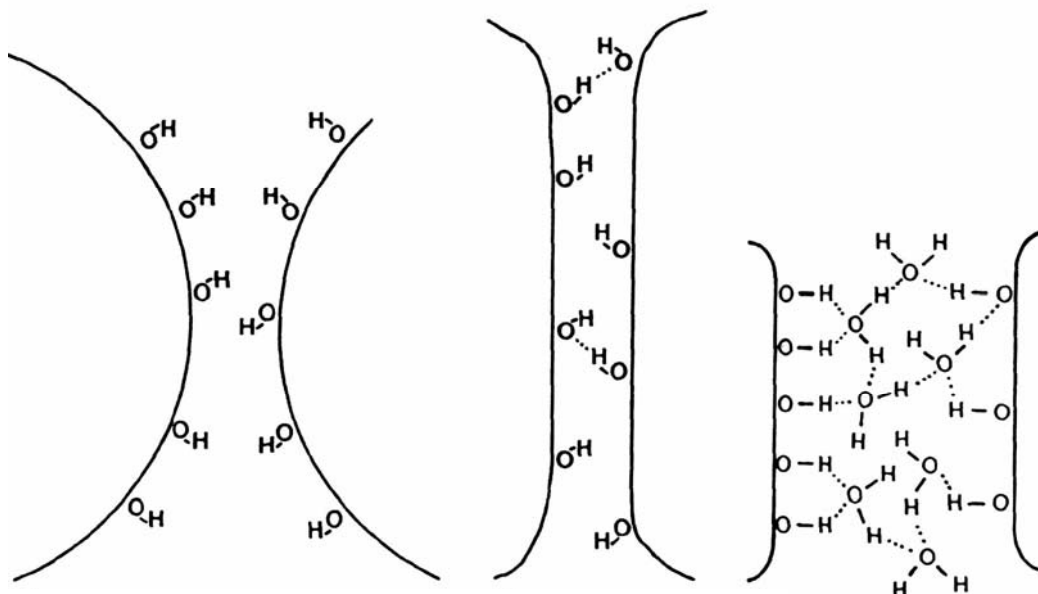


Abb. 2.4a zeigt zwei sphärische Partikeln mit einer polaren Oberfläche. Unter Presseinfluss werden die Teilchen in einen engen Kontakt gebracht, so dass die kurzen Abstände, die zur Ausbildung von H-Brücken nötig sind, erreicht werden. Zudem tritt

plastische Verformung ein, die eine größere Kontaktfläche und damit stärkere Wechselwirkungen zur Folge hat (Abb. 2.4b). Tragen die Partikeln Wasser-Adsorptionslayer an ihrer Oberfläche, können diese in zusammenhängende Layer übergehen (Abb. 2.4c) und starke interpartikuläre Kräfte bewirken.

2.2.4 Vergleich der interpartikulären Kräfte

Wie die vorangegangenen Abschnitte gezeigt haben, sind die wirksamen Haftkräfte nicht allein von der Größe der Teilchen abhängig, sondern in einem großen Maße auch vom Partikelabstand. Die Haftkraft als Funktion vom Trennungsabstand a_H für alle Kraftarten im Vergleich zeigt Abbildung 2.5 (Kugel-Platte-Modell) [43].

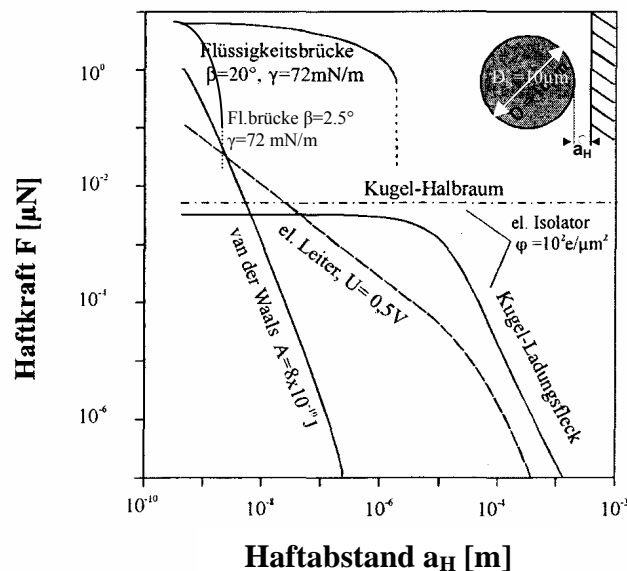


Abbildung 2.5: Einfluss des Trennungsabstandes a_H auf die Haftkraft F im Kugel-Platte-Modell (Brückenwinkel $\beta=20$ bzw. $\beta=2.5$ [°], Oberflächenspannung $\gamma_{H_2O}=72$ [mN/m], Flächenladungsdichte $\varphi=100$ [e/ μm^2], Kontaktpotential U [V], Hamakerkonstante $A=8 \cdot 10^{-19}$ [J]).

Flüssigkeitsbrücken bedingen die stärksten wirksamen Kräfte. Ausgeprägte Brücken (Kapillarkräfte) treten allerdings in trockenen Schüttgütern aufgrund mangelnder Feuchtigkeit nicht auf. Unter normalen Umgebungsbedingungen (relative Luftfeuchte bis 50%) kann lediglich Kapillarkondensation auftreten. Diese Brücken weisen kleine Brückenwinkel ($\sim 2.5^\circ$) auf und zeigen starke Abhängigkeit vom Partikelabstand. Bereits ein Trennungsabstand von wenig über 1 nm führt zum Abreißen der Brücke.

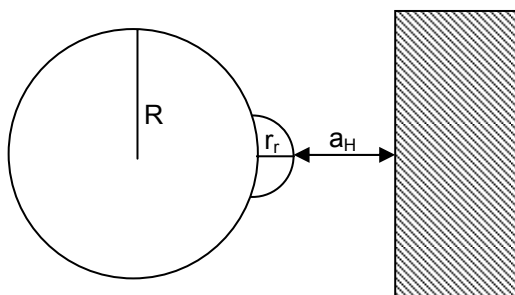
Van-der-Waals-Kräfte haben im Vergleich zu Kapillar- oder Coulomb-Kräften eine kurze Reichweite von etwa 100 nm. Innerhalb dieses Abstandsbereiches jedoch sind die Wechselwirkungen sehr stark und liegen bis zu zwei Zehnerpotenzen höher als die elektrostatischen Kräfte. Damit stellen die van-der-Waals-Kräfte in trockenen Pulvern die stärksten Wechselwirkungen.

2.3 Einfluss von Oberflächenrauigkeiten auf interpartikuläre Haftkräfte

2.3.1 Rauigkeitsmodell nach Rumpf (Verringerung der Zugspannung in Granulatkörnern)

Bei seinen Untersuchungen zu den wirksamen Haftkräften in Schüttgütern fand Rumpf in seinen Experimenten stets geringere tatsächliche Haftkräfte als theoretisch berechnet [49]. Grund für die Diskrepanz zwischen Theorie und Praxis sind den Partikeloberflächen anhaftende Rauigkeiten, die den Partikelabstand erhöhen und somit die Kontaktfläche verringern [55,56]. Da van-der-Waals-Kräfte nur eine kurze Reichweite (ca. 100 nm) besitzen, führt diese Abstandsvergrößerung zu deutlichen Haftkraftverminderungen.

Rumpf geht in seinem Modell von einer halbkugelförmigen Rauigkeit mit dem Radius r_r auf einem Partikel (Radius R) aus, die den Abstand des Partikels zu einem anderen entlang einer geraden Verbindungslinie vergrößert. In Abb. 2.6 ist dies als Kugel-Platte-Modell dargestellt. Die wirksame van-der-Waals-Kraft setzt sich aus der Wechselwirkung Rauigkeit-Platte sowie aus der anziehenden Kraft zwischen dem Partikel und der Platte zusammen und kann mit der Näherung nach Derjaguin [57] nach Gleichung 2.11 berechnet werden.



$$F_{vdW} = -\frac{A}{6} \left[\frac{r_r}{a_H^2} + \frac{R}{(a_H + r_r)^2} \right] \quad \text{Gl. 2.11}$$

Abbildung 2.6: Kugel-Platte-Modell nach Rumpf zur Beschreibung der van-der-Waals-Kraft eines Partikels mit halbkugelförmiger Oberflächenrauigkeit.

Ausgehend von diesem Modell erfolgt der Ansatz zur Fließregulierung durch Nanomaterialien. Bedingt durch ihre geringe Partikelgröße werden diese im Verlauf des Mischvorgangs an die glatte Oberfläche von größeren Pulverpartikeln adsorbiert und wirken als Oberflächenrauigkeiten (vgl. Abschnitt 2.3.3).

2.3.2 Modifiziertes Rauigkeitsmodell nach Rumpf (Verbesserung der Fließeigenschaften von Pulvern)

Da die an die Oberfläche der Maisstärke adsorbierten Nanomaterial-Agglomerate nicht halbkugel- sondern annähernd kugelförmig sind, wird das Modell modifiziert und die halbkugelförmige Rauigkeit durch eine kugelförmige ersetzt (vgl. Abb. 2.7). Damit vergrößert sich der Abstand der großen Kugel zur Platte um den Radius r_r und die resultierende van-der-Waals-Kraft ergibt sich aus Gleichung 2.12.

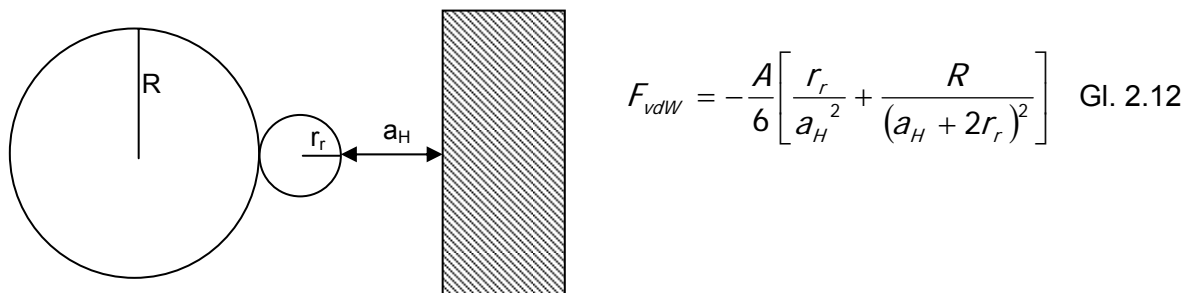


Abbildung 2.7: Modifiziertes Kugel-Platte-Modell nach Rumpf zur Beschreibung der van-der-Waals-Kraft eines Partikels mit kugelförmiger Oberflächenrauigkeit.

Mit zunehmendem Rauigkeitsradius verringert sich die effektive van-der-Waals-Kraft proportional zur Abstandsvergrößerung des großen Partikels zur Platte. Die anziehende Wechselwirkung der Rauigkeit mit der Platte ist ebenfalls vorhanden, jedoch bis zu einem bestimmten Rauigkeitsradius so gering, dass die Haftkraftverminderung des großen Partikels den dominierenden Faktor darstellt (vgl. Abb. 2.8).

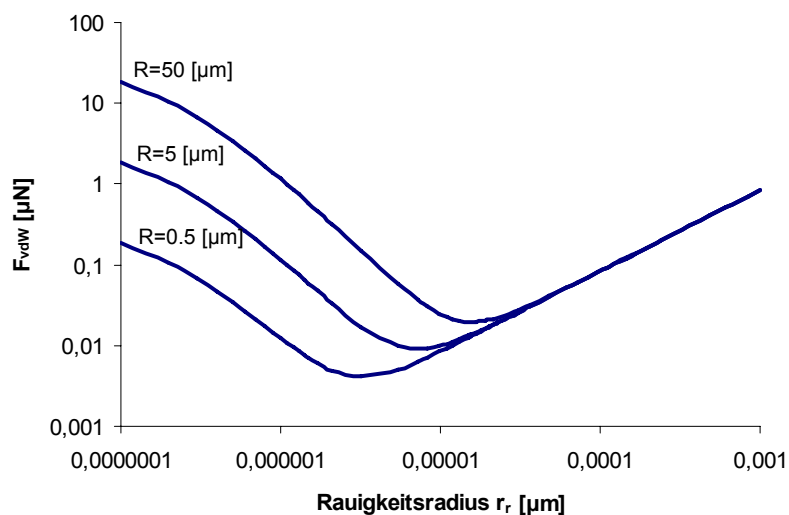


Abbildung 2.8: Van-der-Waals-Kraft in Abhängigkeit vom Rauigkeitsradius r_r für das modifizierte Kugel-Platte-Modell nach Rumpf für verschieden große Trägerpartikel (Hamakerkonstante $A=8 \cdot 10^{-19}$ [J], Trennungsabstand $a_H=4 \cdot 10^{-10}$ [m]).

Die Haftkraft sinkt bis zu einem charakteristischen Rauigkeitsradius $r_{r,\min}$ auf ein Minimum ab. Die Lage und das Ausmaß des Minimums sind abhängig von der Größe der Trägerkugel.

Überschreitet die Rauigkeit diese Größe, treten die Wechselwirkungskräfte der Rauigkeit und der Platte ins Gewicht und Gesamthaftkraft steigt wieder an.

2.3.3 Wirkungsweise von nanoskaligen Fließregulierungsmitteln

2.3.3.1 Oberflächenbelegung durch Nanomaterialien

Hinweise auf eine Adsorption von Fließregulierungsmitteln an die Oberfläche größerer Pulverpartikeln während des Mischvorgangs finden sich in der Literatur (vgl. Abschnitt 2.4.2.3), allerdings konnte bis zu den Arbeiten von Meyer [7,58] der Wirkmechanismus nicht eindeutig aufgeklärt werden. Meyer zeigt in rasterelektronischen Aufnahmen die veränderte Belegung der Oberfläche von Maisstärkekörnern in Abhängigkeit von der Mischzeit mit nanoskaligen Fließregulierungsmitteln auf (Abbildungen 2.09-2.14 [7]). Die Fließverbesserer liegen in Form von Agglomeraten und Aggregaten vor. Im Verlauf des Mischens kommt es neben der Adsorption an die Oberfläche der Maisstärke außerdem zu einer Zerkleinerung der Agglomerate, indem die viel größeren Maisstärkekörner als „Mahlkugeln“ ähnlich wie in einer Kugelmühle agieren.

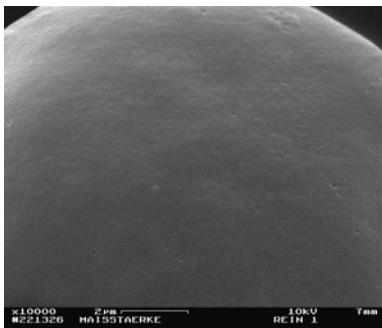


Abbildung 2.09: Maisstärke Cerestar® GL 03406 ohne Aerosil® 200, x10000.

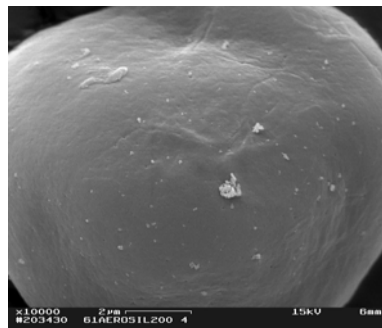


Abbildung 2.10: Aerosil® 200-Agglomerate nach 1 min Mischzeit, x10000.

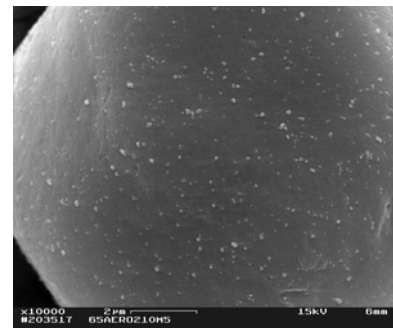


Abbildung 2.11: Aerosil® 200-Agglomerate nach 10 min Mischzeit, x10000.

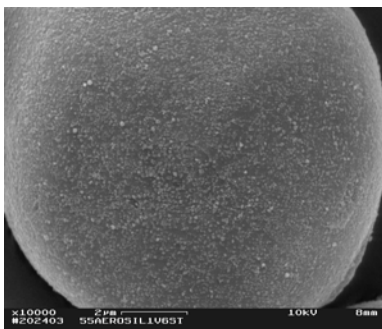


Abbildung 2.12: Aerosil® 200-Agglomerate nach 360 min Mischzeit, x10000.

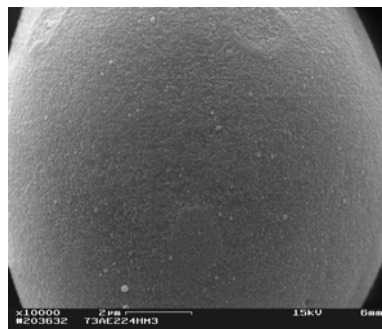


Abbildung 2.13: Aerosil® 200-Agglomerate nach 1440 min Mischzeit, x10000.

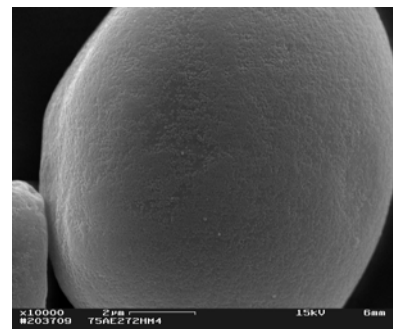


Abbildung 2.14: Aerosil® 200-Agglomerate nach 4320 min Mischzeit, x10000.

Bei sehr langen Mischzeiten (ab ca. 1 Tag = 1440 Minuten) sind die Aerosil[®]-Agglomerate so dicht angeordnet, dass sich ein nahezu geschlossener Film von Nanomaterial auf der Maisstärke ergibt.

Mit der steigenden Oberflächenbelegung geht eine Absenkung der Zugspannung einher, verbunden mit einer makroskopisch verbesserten Fließfähigkeit (vgl. Abbildung 2.15). Die adsorbierten Aerosil[®]-Agglomerate wirken als Oberflächenrauigkeiten. Sie erhöhen den Abstand der Maisstärkekörner zueinander und vermindern damit die wirksamen interpartikulären Haftkräfte. Bei einer hohen Oberflächenbelegung im Bereich des geschlossenen Films ist ein Wiederanstieg der Zugspannung zu bemerken. Einzel-Agglomerate sind nicht mehr zu identifizieren, das Nanomaterial hat seine Abstandhalterwirkung eingebüßt. Es liegen nun Maisstärkepartikel vor, deren Radius um die Dicke der Aerosil[®]-Schicht vergrößert ist.

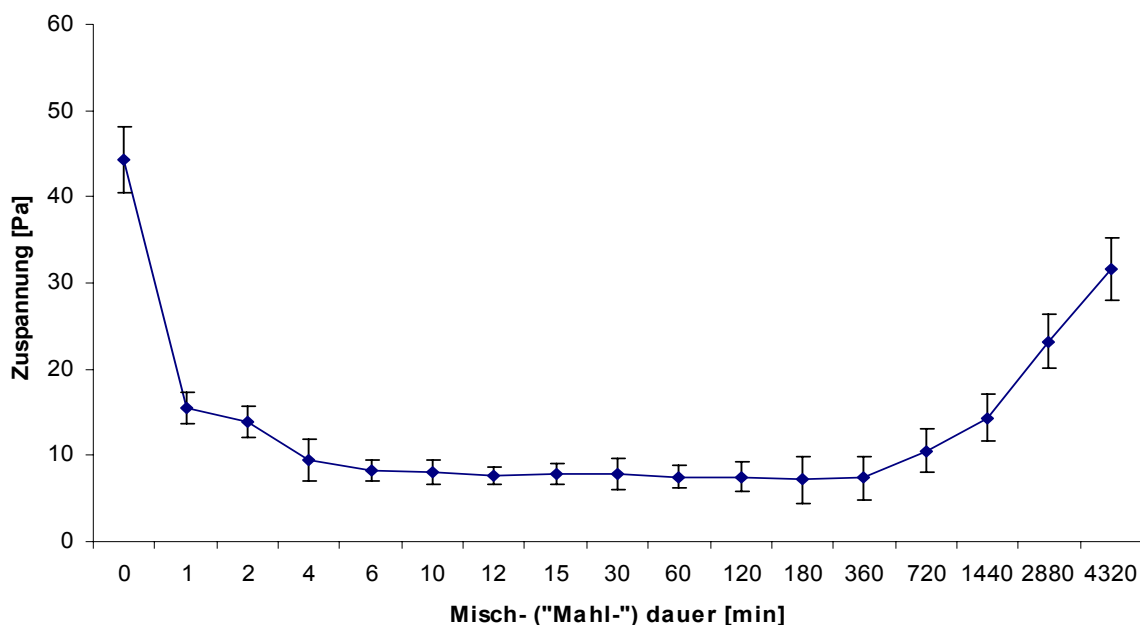


Abbildung 2.15 [59]: Zugspannungsverlauf von 0.2% Aerosil[®] 200 in Maisstärke abhängig von der Mischzeit.

2.3.3.2 Drei-Punkt-Modell nach Meyer

Im Allgemeinen beruhen die theoretischen Betrachtungen zur Abstandsvergrößerung von Partikeln mittels Oberflächenrauigkeiten auf der idealisierten Annahme einer einzigen Rauigkeit mittig im Kontaktbereich [49]. Dieser Zustand ist weder stabil noch liegt er in realen Schüttgütern vor – die steigende Oberflächenbelegung mit zunehmender Mischzeit führt zu Mehrpunkt-Kontakten – so dass das Drei-Punkt-Modell nach Meyer [7] den Einfluss von Rauigkeitsradius und –abstand auf die Abstandsvergrößerung zweier Maisstärkekügelchen realitätsgetreuer darstellt (vgl. Abbildung 2.16).

Der Abstand der beiden Rauigkeiten beträgt $2x_1$, der zwischen den beiden Maisstärkepartikeln $2y_1$. Für die Ermittlung von x_1 bzw. y_1 gelten folgende Gleichungen:

$$y_1 = \sqrt{(R + r_r)^2 - (r_r + x_1)^2} - R \quad \text{Gl. 2.13}$$

$$x_1 = \sqrt{(R + r_r)^2 - (R + y_1)^2} - r_r \quad \text{Gl. 2.14}$$

Da sich die Strecke der Seitenhalbierenden von der Ecke des Dreiecks bis zum Schnittpunkt aller Seitenhalbierenden aus $x_0 + r$ ergibt, kann y_1 aus dem auf der Schnittebene senkrecht stehenden Dreieck mit den Seitenlängen $(R + r_r)$, $(x_0 + r_r)$ und $(R + y_1)$ berechnet werden (vgl. Gl. 2.15-2.17).

$$y_1 = \sqrt{(R + r_r)^2 - (x_0 + r_r)^2} - R \quad \text{Gl. 2.15}$$

Mit $x_0 = \frac{x_1 + r_r}{\cos \alpha} - r$ und $\alpha = 30^\circ = \frac{1}{2}\sqrt{3}$ folgt:

$$y_1 = \sqrt{(R + r_r)^2 - \frac{4}{3}(x_1 + r_r)^2} - R \quad \text{Gl. 2.16}$$

$$x_1 = \frac{1}{2}\sqrt{3}\sqrt{(R + r_r)^2 - (R + y_1)^2} - r_r \quad \text{Gl. 2.17}$$

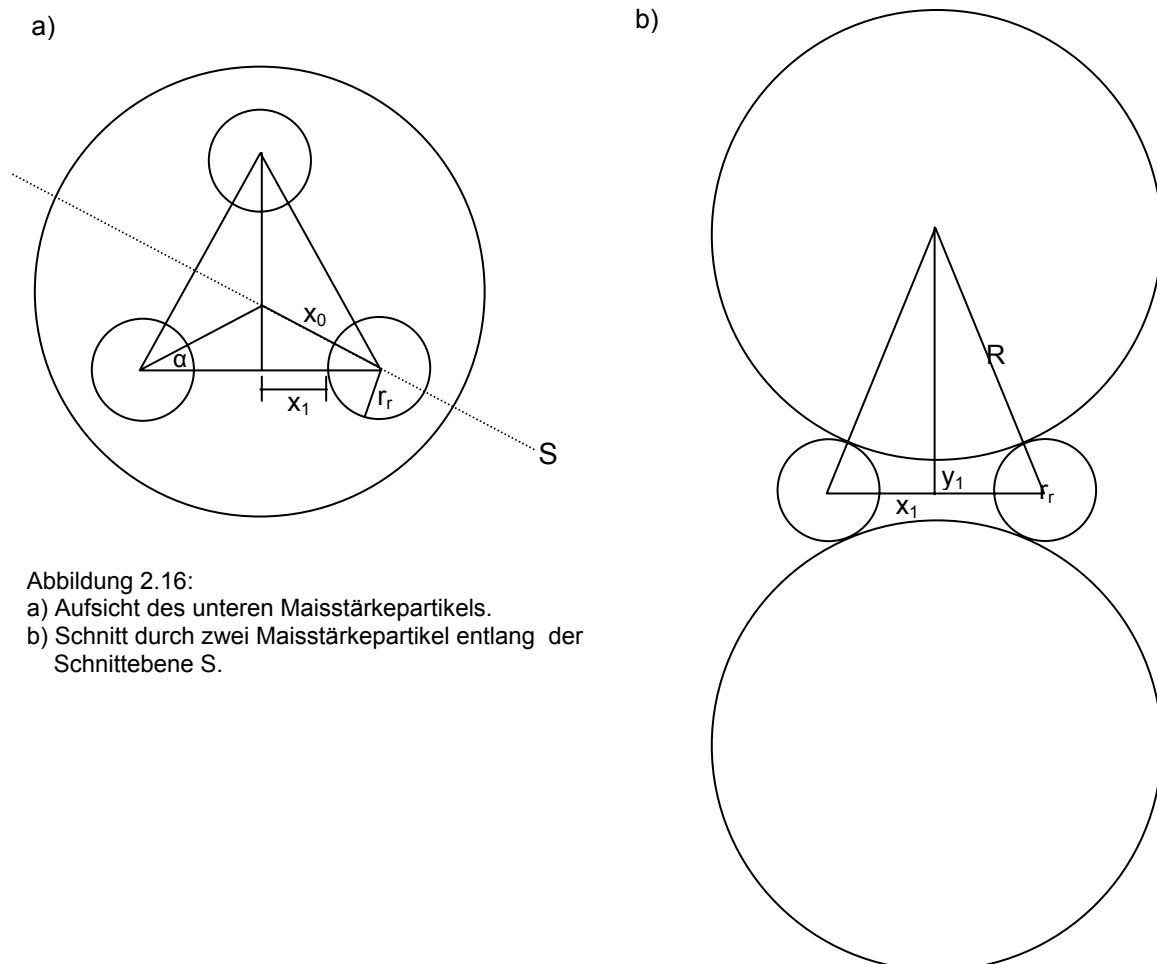


Abbildung 2.16:

- a) Aufsicht des unteren Maisstärkepartikels.
b) Schnitt durch zwei Maisstärkepartikel entlang der Schnittebene S.

r_r	Radius einer Rauigkeit [m]
R	Radius eines Maisstärkepartikels [m]
$x_g = 2x_1$	Abstand zwischen zwei Rauigkeiten [m]
$y = 2y_1$	Abstand zwischen zwei Maisstärkepartikeln [m]
S	Schnittebene
α	halber Innenwinkel des gleichseitigen Dreiecks [°]
$x_0 + r_r$	Strecke der Seitenhalbierenden bis zum Schnittpunkt aller Seitenhalbierenden [m]

Aus den Gleichungen 2.16 und 2.17 leitet sich ab, dass der Abstand zwischen zwei Maisstärkepartikeln sowohl vom Abstand x_g der Rauigkeiten als auch von deren Radius r_r abhängt.

Abbildung 2.17 zeigt, dass bis zu einem Abstand der Nano-Agglomerate von ca. 0.1 μm dieser keinen Einfluss auf die Distanz der großen Trägerpartikel hat. Enge Abstände der Rauigkeiten werden bei hohen Bedeckungsgraden der Maisstärkepartikeln erreicht. Sie sind über einen weiten Abstandsbereich konstant. Bei größeren Abständen als 100 nm nimmt mit zunehmendem Agglomeratabstand die Entfernung der Maisstärkepartikel immer weiter ab, bis sich berühren.

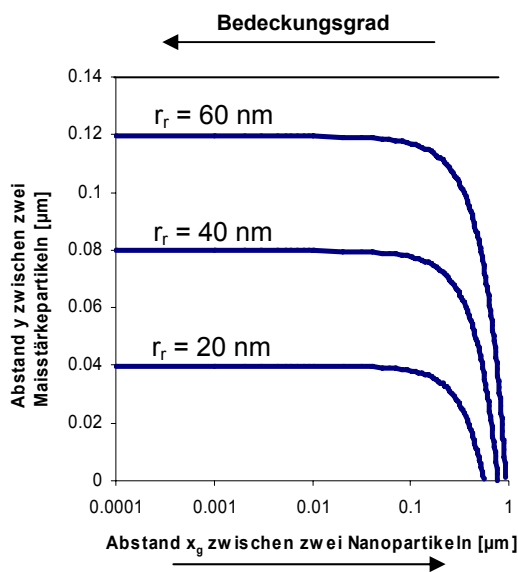


Abbildung 2.17: Abhängigkeit des Abstandes der Trägerpartikeln vom Abstand bzw. Bedeckungsgrad der Fließregulierungsmittel-Agglomerate. Die Bedeckungsgrad-Achse trägt keine Graduierung, sie dient lediglich zur Darstellung des qualitativen Verlaufs.

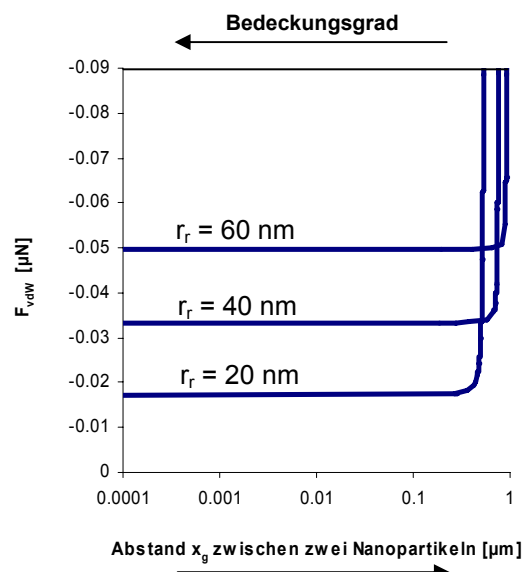


Abbildung 2.18: Abhängigkeit der van-der-Waals-Kräfte zwischen zwei Maisstärkepartikeln ($R_1=R_2=11\mu\text{m}$) vom Abstand zweier adsorbierter Fließregulierungsmittelteilchen unterschiedlicher Größe bzw. vom Bedeckungsgrad mit Fließregulierungsmittelagglomeraten. (Hamakerkonstante $A=8\cdot 10^{-19}$ [J], Trennungsabstand $a_H=4\cdot 10^{-10}$ [m]). Die Bedeckungsgrad-Achse trägt keine Graduierung, sie dient lediglich zur Darstellung des qualitativen Verlaufs.

$$F_{vdW} = -\frac{A}{6} \left[\frac{R_1 r_r}{a_H^2 (R_1 + r_r)} + \frac{R_1 R_2}{y^2 (R_1 + R_2)} \right] \quad \text{Gl. 2.18}$$

Ist dies der Fall, steigt auch die van-der-Waals-Kraft F_{vdw} sprunghaft an (vgl. Abb. 2.18, Gl. 2.18). Die Abstände zwischen den Maisstärkepartikeln bzw. Höhe der Kraft sind neben der Oberflächenbelegung zudem noch vom Radius der Agglomerate abhängig. Durch hohe Oberflächenbelegungen (enge Partikelabstände) werden die wirksamen Kräfte konstant gehalten. Demnach stellt die Oberflächenbelegung die bestimmende Größe in der Herabsetzung interpartikulärer Haftkräfte dar [7,182].

2.4 Tablettierung

2.4.1 Kompressibilität

2.4.1.1 Porosität

Während des Pressvorgangs erfährt das Pulverbett in der Matrize mit zunehmendem Pressdruck eine Volumenabnahme. Dabei können verschiedene charakteristische Phasen unterschieden werden. Die initiale Pulverpackung ergibt sich durch die Matrizenbefüllung. Um dem zunehmenden Druck auszuweichen, kommt es zunächst zur Umordnung der Teilchen innerhalb des Pulverbetts, freie Hohlräume werden besetzt. Sind alle Hohlräume belegt und steigt der Druck weiter an, können die Partikeln aufgrund der Begrenzung durch die Matrizenwand nicht mehr ausweichen und verformen sich zunächst elastisch, dann plastisch bzw. brechen. Das Vermögen eines Pulvers, unter Druck sein Volumen zu reduzieren, wird als Kompressibilität bezeichnet [52]. Verbunden mit der Volumenabnahme ist eine Abnahme der Porosität bzw. eine Zunahme der relativen Dichte D . Die Porosität ε ergibt sich aus dem Volumen V_H [ml] aller vorhandenen Hohlräume bezogen auf das Gesamtvolumen V_{ges} [ml] (Gl. 2.19), [44].

$$\varepsilon = \frac{V_H}{V_{ges}} \quad \text{Gl. 2.19}$$

Das Gesamtvolumen (im Folgenden scheinbares Volumen V_{Schein} genannt) ist im Fall einer gefüllten Matrize durch die Abmessungen der Pulversäule in der Matrize bedingt, im Fall einer zylindrischen Tablette durch die Höhe und Dicke der Tablette. Das scheinbare Volumen setzt sich zusammen aus dem Hohlraumvolumen und dem Volumen der Pulverpartikeln V_{FS} (Gl. 2.20).

$$V_{Schein} = V_H + V_{FS} \quad \text{Gl. 2.20}$$

Somit ergibt sich für die Porosität

$$\varepsilon = \frac{V_{Schein} - V_{FS}}{V_{Schein}} \quad \text{Gl. 2.21}$$

bzw. unter Ersatz der Volumina durch die jeweiligen Dichten Gl. 2.22 [52,60].

$$\varepsilon = 1 - \frac{\rho_{Schein}}{\rho_{FS}} = 1 - D \quad \text{Gl. 2.22}$$

D relative Dichte [-]

2.4.1.2 Porositäts- / Pressdruck-Gleichungen

Es existieren zahlreiche mathematische Funktionen, die versuchen, den Zusammenhang zwischen Porosität bzw. relativer Dichte und anliegendem Pressdruck zu beschreiben.

Heckel beschreibt die Verdichtung von Metallpulvern durch eine Gleichung, in der die Änderung der relativen Dichte D in einer logarithmischen Abhängigkeit vom anliegenden Pressdruck P steht [61,62].

$$\ln \frac{1}{1-D} = kP + A \quad \text{Gl. 2.23}$$

D relative Dichte [-]
 k Heckel-Konstante [MPa⁻¹]
 P Pressdruck [MPa]
 A Achsenabschnitt [-]

k ist die sogenannte Heckel-Konstante. Sie kann durch Regression des linearen Teiles des Heckel-Diagramms ermittelt werden (vgl. Abbildung 2.19). A ist der Schnittpunkt der Ausgleichsgerade mit der Ordinate. Dieser Punkt stellt die Verdichtung des Pulvers aufgrund von Vorgängen dar, die vor der plastischen Verformung stattgefunden haben. Dazu gehören a) die Verdichtung durch Matrizenbefüllung und b) die Verdichtung aufgrund von Partikelumordnungsvorgängen. Die Umordnung der Teilchen findet bei sehr niedrigen Pressdrücken statt und ist gekennzeichnet durch einen nichtlinearen Kurvenverlauf und einen steilen Anstieg der relativen Dichte.

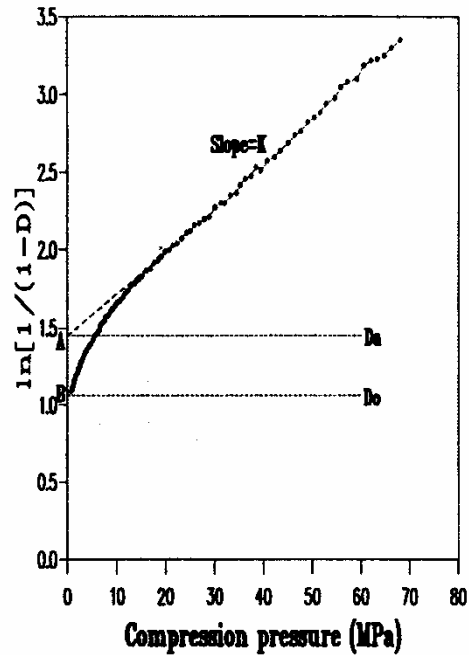


Abbildung 2.19 „In-die“-Heckel-Diagramm [63]

Die relative Dichte D_0 (Anfangspunkt B des Heckel-Diagramms) ergibt sich durch die Matrizenbefüllung, d.h. bei einem anliegenden Druck P von 0, und kann ausgedrückt werden als

$$B = \ln \frac{1}{1 - D_0} \quad \text{Gl. 2.24}$$

Aus A lässt sich die relative Dichte D_A nach folgender Gleichung bestimmen:

$$A = \ln \frac{1}{1 - D_A} \quad \text{Gl. 2.25}$$

Die relative Dichte D_A beschreibt die Gesamtverdichtung des Pulvers vor Beginn der plastischen Verformung. Durch Differenzbildung kann das Ausmaß der Verdichtung aufgrund von Partikelumordnungsvorgängen bestimmt werden (relative Dichte D_b), Gl. 2.26.

$$D_b = D_A - D_0 \quad \text{Gl. 2.26}$$

Der reziproke Wert von k ergibt den sog. Fließdruck (Yield Pressure). Je nach Art der gewählten Auswertemethode spricht man vom „apparent“ Yield Pressure („in-die“-Methode, P_y , „at pressure“, Abb. 2.19) bzw. „mean“ Yield Pressure („out-of-die“-Methode, „ejected tablet“) [52,64]. Bei der „in-die“-Evaluation wird die Höhe des Pulverbetts durch die Abstände der beiden Stempel im Verlauf einer Pressung bestimmt und die Porosität zu jedem

Zeitpunkt des Pressverlaufs dem entsprechenden Druck zugeordnet, während bei der out-of-die-Methode die Porosität der fertigen Tablette am jeweiligen Pressdruckmaximum bestimmt wird. Für diese Art der Ermittlung von k ist es nötig, Tabletten bei mehreren Pressdrücken herzustellen, während für die „in-die“-Methode ein Druck ausreichend ist. Abhängig von der gewählten Methode ergeben sich unterschiedliche Werte für das gleiche Material. Grund hierfür ist der Anteil der elastischen Rückdehnung, der bei der „out-of-die“-Methode nicht mehr enthalten ist [52].

Eine Schwierigkeit bei der Ermittlung von k stellt die Bestimmung des linearen Bereichs dar [52]. Bei der Linearisierung über einen konstanten Pressdruckbereich ist es in jedem Fall nötig, das Bestimmtheitsmaß r^2 mit anzugeben. Besser ist die Einteilung in verschiedene Druckbereiche und Ermittlung der jeweiligen k -Werte. Beginnend mit dem Bereich mit der niedrigsten Steigung können dann unter Beachtung des Korrelationskoeffizienten sukzessiv Datenpunkte mit eingeschlossen werden.

Cooper und Eaton teilen den Verdichtungsprozess in zwei Abschnitte ein [65]. Zunächst erfolgt die Besetzung der Hohlräume, die mindestens die Größe der Pulverteilchen aufweisen, d.h., die Originalpartikeln werden verschoben und neu geordnet. Im zweiten Schritt werden die Hohlräume besetzt, die kleiner als die Teilchen sind. Dies wird durch Verformungsvorgänge (elastische/plastische Deformation) oder Bruch der Partikeln ermöglicht. Die zugrunde liegende Gleichung lautet wie folgt:

$$\frac{1/D_0 - 1/D}{1/D_0 - 1} = a_1 \exp\left(-\frac{k_1}{P}\right) + a_2 \exp\left(-\frac{k_2}{P}\right) \quad \text{Gl. 2.27}$$

D_0 und D sind die entsprechenden relativen Dichten [-] bei $P=0$ bzw. dem jeweils anliegenden Druck P [MPa], a_1 und a_2 stellen dimensionslose Konstanten dar, die den Anteil der theoretischen Verdichtung bei unendlich hohem Druck angeben: bei a_1 durch Füllen von Hohlräumen mit der gleichen Größe wie die Partikeln; bei a_2 werden die Poren gefüllt, die kleiner sind. a_1 und a_2 ergeben in der Summe eins, wenn die Verdichtung nur durch diese beiden Vorgänge stattfindet. Ist die Summe kleiner 1, treten zusätzliche Prozesse auf, bevor die vollständige Verdichtung eingetreten ist. k_1 und k_2 sind die Drücke, bei denen die eben beschriebenen Prozesse mit der größten Wahrscheinlichkeit auftreten [65,66].

Die Cooper-Eaton-Gleichung besitzt Gültigkeit für harte Materialien wie Metall- und Keramikpulver. Pharmazeutische Hilfs- und Wirkstoffe sind jedoch i. d. R. weich. Bei solchen Materialien ergibt sich das Problem, dass die beiden Verdichtungsphasen oft nicht eindeutig bestimmbar sind. Auch weicht die Summe der Konstanten a_1 und a_2 häufig deutlich von eins ab, so dass bei pharmazeutischen Pulvern mehrere Mechanismen gleichzeitig zum Tragen kommen zu scheinen [66-68].

Kawakita [69] stellt die Verdichtung ebenfalls in Abhängigkeit des anliegenden Pressdrucks P (vgl. Gl. 2.28) dar.

$$C = \frac{V_0 - V}{V_0} = \frac{abP}{1 + bP} \quad \text{Gl. 2.28}$$

V_0 ist das initiale Volumen des Pulverbetts [cm^3], V sein Volumen [cm^3] unter dem Druck P . a und b sind Konstanten. C [-] beschreibt das Ausmaß der Verdichtung. Gl. 2.28 kann linear dargestellt werden in Form von Gl. 2.29.

$$\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab} \quad \text{Gl. 2.29}$$

$1/ab$ ist der Schnittpunkt der Ausgleichsgerade des linearen Bereiches mit der Ordinate. a ist ein Maß für die maximal mögliche Verdichtung und kann über die Geradensteigung ermittelt werden. b beschreibt die Bereitschaft des Pulvers zur Volumenreduktion.

Einen neuen Ansatz zur Beschreibung des Verdichtungsverhaltens von pharmazeutischen Pulvern liefert Picker [70,71]. In diesem Modell sind die Tablettierparameter Zeit, Kraft und Weg dreidimensional in Form einer verdrehten Ebene in einem Plot vereint. Der Weg wird in Form der Heckel-Beziehung $\ln(1/(1-D))$ dargestellt, die Kraft als Druck. Die Zeit bleibt als Zeit bestehen. Der Zusammenhang der einzelnen Parameter kann durch Gl. 2.30 beschrieben werden

$$y = \ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = ((t - t_{\max})(d + \omega * P_{\max} - P)) + (e * P) + (f + d * t_{\max}) - \omega \quad \text{Gl. 2.30}$$

t	Zeit [s]
t_{\max}	Zeit des maximalen Pressdrucks [s]
P_{\max}	maximaler Pressdruck [MPa]
ω	Rotationswinkel der Ebene [°]
d	Zeit-Plastizität
e	Druck-Plastizität
f	Schnittpunkt mit der y-Achse

Materialien, die sich schnell verformen, weisen hohe d -Werte auf, langsam deformierende und Stoffe mit hoher elastischer Rückdehnung niedrige. e beschreibt die Verdichtungs-Druck-Beziehung. Materialien, die wenig Druck zur Verdichtung benötigen, zeigen hohe Werte für e . In f sind die Einflüsse sowohl von d als auch von e enthalten. Stoffe, die sich schnell und leicht verformen lassen, zeigen niedrige f -Werte.

2.4.2 Kompaktibilität

Für die pharmazeutische Industrie ist jedoch nicht primär die Volumenreduktion eines Pulvers oder Granulats von Bedeutung, sondern das Vermögen, einen stabilen Pressling zu bilden. Die Fähigkeit zur Ausbildung eines festen Komprimats wird im Allgemeinen als Kompaktibilität bezeichnet [72].

2.4.2.1 Bindungsbildung innerhalb der Tablette

Der Prozess der Bindungsbildung ist sehr komplex. Unter Einfluss hoher Pressdrücke werden die Pulverpartikeln in einen sehr engen Kontakt gebracht. Dabei können sich so genannte „Flächen wahren Kontakts“ ausbilden [73,74], an denen die Teilchen durch starke Bindungen zusammengehalten werden. Hiestand erklärt die Bindungsbildung auf der Grundlage des „contacting sphere model“ (CSM) auf Basis des harmonischen Mittels der Krümmungsradien der sich berührenden Teilchen, R_h [m] [55,75]. Durch plastische Verformung vergrößert sich die Kontaktfläche. Abhängig vom Ausmaß der elastischen Rückdehnung nach Druckentlastung bleiben mehr oder weniger große Flächen wahren Kontaktes zurück [45,76,77], die letztendlich die Festigkeit bestimmen. Für die Abschätzung von R_h kann das Hertz'sche Elastizitätsgesetz herangezogen werden. Damit ergibt sich für den Sehnradius a_c [-] der wahren Kontaktfläche zweier verpresster Teilchen folgende Gleichung [75]:

$$a_c^3 = \frac{3F_c R_h}{8E^*} \quad \text{Gl. 2.31}$$

mit F_c =Kraft [N], mit der die Teilchen verpresst werden. E^* ergibt sich aus dem Poisson-Verhältnis ν und dem Elastizitätsmodul E [GPa] (Gl. 2.32). Die Indizes 1 und 2 stehen für die Partikel 1 bzw. 2.

$$\frac{1}{E^*} = \frac{(1 - \nu_1^2)}{E_1} + \frac{(1 - \nu_2^2)}{E_2} \quad \text{Gl. 2.32}$$

Die Erklärung einer grundsätzlichen Schwächung des Tablettengefüges und eine damit verbundene Abnahme der Tablettenfestigkeit während der elastischen Rückdehnung ist allerdings nicht ausreichend, wie Hiestand in seinen Arbeiten [76,78] ausführt. In der Rückdehnungsphase können abhängig von den mechanischen Eigenschaften der Pulverpartikeln zwei Prozesse auftreten:

1. „Spröd-Mechanismus“: Während der Dekompression und Freisetzung der elastisch gespeicherten Energie kommt es zu einer Stress-Aufkonzentrierung an den Enden der

Kontakte. Entsprechend den Gesetzen der Bruchmechanik kommt es zur Ausbreitung des „Bruchs“ und zur Verkleinerung der Kontaktfläche.

2. „Duktiler“ Mechanismus: Die Freisetzung elastisch gespeicherter Energie führt zur plastischen Verformung der Kontaktregion, der so genannten „Isthmus“-Bildung. Folge davon ist eine hohe Festigkeit der Tablette.

Nach Rumpf [79] können fünf Bindungstypen unterschieden werden:

1. Feststoffbrücken (durch Sinterung, Schmelzen, Kristallisation, erhärtende Bindemittel)
2. Bindung über bewegliche Flüssigkeitsbrücken (Kapillarkräfte, Oberflächenspannung)
3. nicht frei bewegliche Flüssigkeitslayer (viskose Bindemittel, Adsorptionslayer)
4. Anziehung zwischen festen Partikeln (van-der-Waals-, elektrostatische Kräfte, Wasserstoffbrückenbindungen)
5. Formschlüssige Bindungen (Verhaken unregelmäßig geformter Partikeln)

Im Falle der Tablettierung trockener Pulver können die relevanten Bindungsarten auf die Punkte 1., 4. und 5. eingeschränkt werden [80], vor allem molekulare Kräfte (van-der-Waals-Kräfte sowie H-Brücken bei polaren Stoffen) spielen eine entscheidende Rolle bei der Bindungsbildung [74,81,82].

Hüttenrauch et al. [83,84] beschreiben einen energetischen Ansatz zum Bindungsmechanismus. Danach wird ein Teil der Energie, die durch den Druck eingebracht wird, in den Kristallen in Form von Gitterdefekten gespeichert. Die Folge davon ist eine Amorphisierung der Oberfläche verbunden mit einer hohen Reaktivität. Durch die Ausbildung interpartikulärer Bindungen in Form von Sinter-ähnlichen Prozessen kann ein Teil der Energie abgebaut werden.

Auch Hiestand [45,73,75,77,78] greift den Punkt der Energien auf. Generell gilt, dass die Bindungsbildung stets ein exothermer Prozess ist, d. h., bei der Bindungsbildung wird die freie Oberflächenenergie vermindert.

Die oben beschriebenen Überlegungen zur Bindungsbildung beziehen sich primär nur auf zwei Partikeln. Da innerhalb des Tablettengefüges jedoch jeder Partikel mit anderen in Kontakt steht, ist es für die Ermittlung der Gesamtstärke der Tablette nötig, die Anzahl der Partikelkontakte mit einzubeziehen [73,78]. Nach Rumpf [85] kann die Anzahl an Partikelkontakten über die relative Dichte ρ_r (D) abgeschätzt werden (Gl. 2.33):

$$Nr^2 = \frac{4.5\rho_r}{\pi} \quad \text{Gl. 2.33}$$

ρ_r	relative Dichte [-]
N	Anzahl an Kontakten pro Einheit Querschnittsfläche [-]
r	durchschnittlicher Partikelradius [m]

Gl 2.33 gilt nur für relative Dichten ≤ 0.74 . Für den Bereich $0.74 \leq \rho_r < 1$ gilt Gl. 2.34 [76]

$$Nr^2 = \frac{(1.71\rho_r + 0.067)}{(2 - \rho_r)} \quad \text{Gl. 2.34}$$

Ein weiterer Ansatz zur Ermittlung des Bindungsmechanismus von Materialien wird über die Veränderung der spezifischen Tablettenoberfläche (=Oberfläche der Poren in der Tablette) mit dem Pressdruck beschrieben [86-89]. Hierbei liegt die Annahme zugrunde, dass die zur Bindung beitragende Fläche der Porenfläche proportional ist. Generell tritt mit steigendem Pressdruck eine Zunahme der Oberfläche ein, da die Poren durch die dichtere Partikelpackung kleiner werden und entsprechend ihre Oberfläche relativ zum Porenvolumen größer. Zudem nimmt die Anzahl an Partikelkontakten zu. Verbunden damit ist eine Zunahme der Tablettenfestigkeit zu beobachten. Stoffe, die Fragmentierung zeigen, können von plastischen Materialien unterschieden werden, da sich mit dem Pressdruck sowohl die spezifische Oberfläche als auch die Bruchfestigkeit ändert (Zerkleinerung der Teilchen), während bei plastischen Substanzen sich die Oberfläche trotz Pressdruck- und Tablettenfestigkeitszunahme kaum ändert. Für kristalline Lactose wird von den Autoren ein linearer Zusammenhang zwischen der Porenoberfläche und der Tablettenfestigkeit beschrieben. Juppo [90] untersucht die Eigenschaften von aus Lactose hergestellten Granulaten und stellt fest, dass zwar die Bruchfestigkeit der Tabletten mit steigendem Pressdruck zunimmt, die Porenoberfläche jedoch nicht. Sie erklärt die Diskrepanz zu den durch Direkttablettierung hergestellten Presslingen über die initiale Porengröße: Die Poren zwischen den Granulatkörnern sind größer als die Poren zwischen Pulverpartikeln, dementsprechend fällt die Änderung der Oberfläche geringer aus. Adolfsson et al. [91] berücksichtigen neben der spezifischen Tablettenoberfläche zusätzlich über den mittleren Porenradius den Abstand der Partikeln in der Tablette. Die Autoren stellen fest, dass unter Berücksichtigung dieser beiden Parameter die Art der vorherrschenden Bindung beschrieben werden kann. Stoffe mit einer hohen Bruchfestigkeit jedoch mit nur einer geringen Zunahme der Oberfläche (entsprechend einer hohen Oberflächenspezifischen Festigkeit) bilden starke interpartikuläre Bindungen (Feststoffbrücken, ionische Bindungen) aus (NaCl, KCl). Weniger feste Presslinge mit hoher Oberflächenzunahme weisen schwächere interpartikuläre Bindungen auf, die über größere Abstände wirken (kristalline Lactose, Sucrose). Die Oberflächenzunahme ist auf die Partikelzerkleinerung zurückzuführen. Die wirksamen interpartikulären Kräfte kommen jedoch durch van-der-Waals-Kräfte zustande, die weniger stark sind als Feststoffbrücken. Der Abstand der Partikeln innerhalb der Tablette ist relevanter für diese Art der Bindung als für o. g. Feststoffbrücken, da bedingt durch die Natur der Bindung bei Feststoffbrücken kurze Abstände Voraussetzung sind.

2.4.2.2 Modelle zur Beschreibung der mechanischen Festigkeit

Als Messgrößen für die Tablettenfestigkeit werden hauptsächlich die Härte H (Indentationshärte) [MPa] und die diametrale Bruchfestigkeit σ_t [MPa] herangezogen.

Die Stärke der Tablette ergibt sich aus der Summe aller Anziehungskräfte zum Zeitpunkt des Bruchs. Zum Bruch der Tablette kommt es, wenn die Gesamtanziehung innerhalb der Tablette ein Minimum erreicht hat oder wenn lokal eine Belastung auftritt, die für eine Bruchausbreitung ausreicht [73].

Die Härte H ist ein Maß für die Plastizität des Materials. Sie entspricht dem durchschnittlichen Druck in der Kontaktfläche zwischen Tablette und Indenter während der plastischen Verformung [72,75].

Wie für die Kompressibilität bestehen auch für die Kompaktibilität zahlreiche mathematische Ansätze, die die Tablettenfestigkeit abhängig von Änderungen der in den Verdichtungsprozess involvierten Parameter beschreiben.

Ryshkewitch und Duckworth [92] führen die Bruchfestigkeit σ_t auf das Ausmaß der Änderung der Porosität beim Verpressen zurück (Gl. 2.35).

$$\sigma_t = \sigma_{t_{max}} * \exp(-b\varepsilon) \quad \text{Gl. 2.35}$$

σ_t	Bruchfestigkeit [MPa]
$\sigma_{t_{max}}$	maximale Bruchfestigkeit bei $\varepsilon=0$ [MPa]
ε	Porosität [-]
b	Konstante [-]

Durch die Verdichtung geraten die Teilchen in einen engeren Kontakt resultierend in einer Erhöhung der Anziehungskräfte und damit verbunden einer Steigerung der Tablettenfestigkeit.

Higuchi et al. (Gl. 2.36) [93] und Shotton et al. (Gl. 2.37) [94] stellen die Bruchfestigkeit σ_t in einen logarithmischen Zusammenhang zum Pressdruck P :

$$\sigma_t = a * \ln P + b \quad \text{Gl. 2.36}$$

$$\log P = a * \sigma_t + b \quad \text{Gl. 2.37}$$

a	Konstante [-]
b	Konstante [-]

All diese Gleichungen berücksichtigen entweder die Porosität oder den anliegenden Pressdruck. Leuenberger [74,95,96] fügt in seinem Ansatz die Parameter Kompressibilität (ausgedrückt durch Porosität bzw. relative Dichte) und Kompaktibilität (ausgedrückt durch

die Bruchfestigkeit oder Härte) zusammen. Er geht davon aus, dass in der Querschnittsfläche A_q einer zylindrischen Tablette bindende und nicht-bindende Kontaktpunkte enthalten sind (vgl. Gl. 2.38).

$$A = (N_+ + N_-)a_q = N_0 a_q \quad \text{Gl. 2.38}$$

A_q	Querschnittsfläche der Tablette [cm^2]
a_q	Fläche eines Bindungspunktes [cm^2]
N_0	Gesamtanzahl an Kontakten [-]
N_+	bindende Kontaktpunkte [-]
N_-	nicht-bindende Kontaktpunkte [-]

Nur die bindenden Kontakte leisten einen Beitrag zur Festigkeit der Tablette. Damit ist die Härte proportional der Anzahl bindender Kontakte (Gl. 2.39).

$$H = \lambda N_+ = \lambda(N_0 - N_-) \quad \text{Gl. 2.39}$$

H	Indentationshärte [MPa]
λ	Proportionalitätskonstante [MPa]

Für $\rho_r \rightarrow 1$ gilt: $N_- \rightarrow 0$. Damit sind alle möglichen Kontakte N_0 zugleich bindende. Die entsprechende Härte ist die maximal mögliche Härte H_{\max} (Gl. 2.40).

$$H_{\max} = \lambda N_{+\max} = \lambda N_0 \quad \text{Gl. 2.40}$$

Die Änderung dN_-/N_- der nicht-bindenden Punkte ist eine Funktion des Pressdrucks P und der Änderung $d\rho_r$ der relativen Dichte (Gl. 2.41).

$$\frac{dN_-}{N_-} = -\gamma d\rho_r P \quad \text{Gl. 2.41}$$

γ	Proportionalitätskonstante (Presssuszeptibilität) [MPa^{-1}]
----------	---

Unter der Annahme, dass bei einer relativen Dichte $\rho_r=0$ nur nicht-bindende Kontakte bestehen, gilt für N_- :

$$N_- = N_0 \exp(-\gamma \rho_r P) \quad \text{Gl. 2.42}$$

Für H erhält man damit

$$H = \lambda [N_0 - N_0 \exp(-\gamma \rho_r P)] \quad \text{Gl. 2.43}$$

bzw.

$$H = \lambda N_0 [1 - \exp(-\gamma \rho_r P)] \quad \text{Gl. 2.44}$$

Durch Einsetzen von Gl. 2.40 in Gl. 2.44 ergibt sich die Leuenberger-Gleichung für die Indentationshärte (Gl. 2.45):

$$H = H_{\max} [1 - \exp(-\gamma \rho_r P)] \quad \text{Gl. 2.45}$$

Die Presssuszeptibilität γ ist ein Maß für die Kompressibilität. Sie gibt an, wie schnell die maximale Härte H_{\max} erreicht wird. H_{\max} ist materialspezifisch und beschreibt die Kompaktibilität.

Die diametrale Bruchfestigkeit σ_t verhält sich in dem gleichen Maße wie die Härte (Gl. 2.46) [60,72,74]:

$$\sigma_t = \sigma_{t \max} [1 - \exp(-\gamma \rho_r P)] \quad \text{Gl. 2.46}$$

O. a. gegebene Zusammenhänge lassen sich auch auf binäre Mischungen übertragen (Gl. 2.47):

$$\sigma_{t(\text{Mischung})} = \sigma_{t \max(\text{Mischung})} [1 - \exp(-\gamma_{\text{Mischung}} \rho_r P)] \quad \text{Gl. 2.47}$$

Die maximale Bruchfestigkeit einer Pulvermischung $\sigma_{t \max(\text{Mischung})}$ setzt sich aus den jeweiligen $\sigma_{t \max}$ der Einzelkomponenten zusammen (Gl. 2.48) [72, 105]:

$$\sigma_{t \max(\text{Mischung})} = \sigma_{t \max(A)}^x * \sigma_{t \max(B)}^{1-x} \quad \text{Gl. 2.48}$$

$\sigma_{t \max(A)}$	maximale Bruchfestigkeit der Substanz A [MPa]
$\sigma_{t \max(B)}$	maximale Bruchfestigkeit der Substanz B [MPa]
x	Massenanteil der Substanz A [-]
(1-x)	Massenanteil der Substanz B [-]

Die Presssuszeptibilität der Mischung γ_{Mischung} ergibt sich ebenfalls aus den γ -Werten der eingesetzten Substanzen und deren Massenanteilen (Gl. 2.49).

$$\gamma_{\text{Mischung}} = x\gamma_A + (1-x)\gamma_B \quad \text{Gl. 2.49}$$

γ_A	Presssuszeptibilität Substanz A [MPa ⁻¹]
γ_B	Presssuszeptibilität Substanz B [MPa ⁻¹]

Leuenberger führt außerdem die Perkolationsstheorie in die theoretische Behandlung der Tablettierung ein. Grundlage dieses Ansatzes ist die Betrachtung des untersuchten Systems

als Gitter mit Gitterplätzen [97]. Diese Gitterplätze können entweder frei oder besetzt sein, z.B. durch Atome, Moleküle, Partikeln, etc. Nebeneinander liegende Partikeln („Site“-Perkolation) bzw. über Bindungen wechselwirkende nebeneinander liegende Teilchen („Bond“-Perkolation) bilden ein Cluster. Mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit p werden die Gitterplätze besetzt. Sind genug Gitterplätze besetzt, dass sich ein durchgängiges Cluster bildet, wird die Eigenschaft des Systems dadurch bestimmt. Dies ist ab einem Schwellenwert, der so genannten Perkolationsschwelle p_c erreicht.

Die Perkolationstheorie lässt sich auf viele Bereiche der Wissenschaft anwenden [98]. In der Pharmazie kann zum Beispiel das Gelbildungsverhalten von Polymeren mit Hilfe der Perkolationstheorie beschrieben werden [99] oder das Verhalten von Öltröpfen in Wasser, wo ab einer bestimmten Konzentration an lipophiler Phase die Umkehr von einem O/W- in ein W/O-System stattfindet [100].

Auch Vorgänge in der Tablettierung können durch die Perkolationstheorie beschrieben werden. So kann z. B. für die relative Dichte im Verlauf des Pressvorgangs eine Perkolationsschwelle bestimmt werden, ab der sich charakteristische Eigenschaften wie z. B. Bruchfestigkeit, Härte oder Zerfallszeit verändern [101,102,103]. Bei binären Mischungen von Substanzen mit unterschiedlichem Kompaktierverhalten stellt der Massenanteil der entsprechenden Substanz den kritischen Faktor für die Perkolation dar und bestimmt die Eigenschaften des Systems [104,105].

Hiestand et al. [45,106] führen drei dimensionslose Parameter auf Grundlage der beiden Messgrößen Härte und Bruchfestigkeit zur Beschreibung der Bindungsfähigkeit von pharmazeutischen Pulvern ein:

a) Bonding Index (BI)

$$BI = \frac{\sigma_t}{H_{dyn}} \quad \text{Gl. 2.50}$$

H_{dyn} Indentationshärte unter dynamischen Messbedingungen [MPa]

Die Messung der Indentationshärte erfolgt so schnell, dass viscoelastische Effekte vernachlässigt werden können. Der Bonding Index ist ein Maß für die Fläche wahren Kontaktes, die nach der Dekompressionsphase erhalten bleibt. BI-Werte liegen im Bereich von 0.001 bis 0.04 [73] und nehmen den größten Wert an, wenn Isthmus-Bildung auftritt, d.h., wenn während der Rückdehnungsphase weiterhin plastische Verformung auftritt. Tabletten mit einem hohen BI sind in der Lage, Scherkräfte bedingt durch die Matrizenwandspannung und Ausstoßkräfte ohne makroskopische Defekte zu überstehen.

b) Strain Index (SI)

$$SI = \frac{H_{dyn}}{E} \quad \text{Gl. 2.51}$$

Der SI beinhaltet die plastischen und elastischen Eigenschaften des Materials. Er ist ein Maß für die Dehnungsbelastung, die während der elastischen Rückdehnung auftritt. Die im komplexen E-Modul enthaltenen Module E_1 bzw. E_2 sind die E-Module von Tablette bzw. Indenterkugel (vgl. Gl. 2.32).

Zu beachten ist, dass der SI von der Deformationsgeschwindigkeit, der Dichte der Tablette und der Partikelgröße abhängig ist. Als eine Materialkonstante kann er deshalb nur für eine bestimmte relative Dichte eines bestimmten Materials angesehen werden.

c) Brittle fracture Index (BFI)

$$BFI = \frac{\left[\frac{\sigma_t}{\sigma_{t0}} - 1 \right]}{2} \quad \text{Gl. 2.52}$$

σ_{t0} Bruchfestigkeit für eine Tablette mit einem Loch in der Mitte [MPa]

Das Loch wirkt als Stresskonzentrator bei Belastung der Tablette. Stress während der Entlastungsphase kann Deckeln oder Laminieren als Folge haben [77]. Je nach Material kann der auftretende Stress durch plastisches Verformen abgebaut werden. Das Vermögen von Stoffen, Belastungsstress abzubauen, beschreibt der BFI. Ab einem BFI-Wert ab 0.8 kommt es zu massiven Einbußen in der Tablettenfestigkeit.

Jedoch sollten die Indizes nie einzeln zur Beurteilung des Bindungsverhaltens herangezogen werden. Ein Stoff, der einen niedrigen BFI-Wert aufweist, bildet trotzdem schwache Tabletten, wenn der BI ebenfalls klein ist. Genauso kann ein relativ hoher SI als irrelevant angesehen werden, wenn der BI hoch und der BFI niedrig ist (Bsp. Avicel).

2.4.2.3 Einfluss von Fließregulierungsmitteln

Die meisten Veröffentlichungen zum Einfluss von Fließregulierungsmitteln in der Tablettierung beziehen sich auf die Pulver- (Granulat-) eigenschaften Fließverhalten, Packungsdichte und Kompressibilität.

Tawashi [107] stellt eine Verminderung des Endvolumens von gestampften Pulvern fest, wenn Aerosil® in der Probe enthalten ist. Dabei ist die Konzentration an Fließregulierungsmittel von essentieller Bedeutung. Bei einer Erhöhung der Aerosil®-Menge

über die Optimalkonzentration, die neben dem geringsten Volumen zugleich die dichteste Packung bewirkt, steigt das Pulvervolumen wieder an. Für Maisstärke liegt dieses Optimum bei 0.5%.

Lubner et al. [108] und Hollenbach et al. [109] stellen ebenfalls eine Verbesserung der Fließeigenschaften mit steigender Siliciumdioxidkonzentration fest. Die Schüttdichten der Pulvermischungen steigen hierbei bis zu einer Konzentration von 0.5% an, gleichzeitig sinkt die Kompressibilität.

Egermann [110] berücksichtigt als erster die Mischdauer. Er beobachtet, dass bei einer Konzentration von 0.5% Aerosil® in Avicel Schütt- und Stampfvolumen weiter absinken, wenn die Mischzeit bis auf 60 Minuten erhöht wird, während längeres Mischen bei einem 0.1%igen Zusatz keine Verbesserung der Fließeigenschaften bedingt. Er erklärt dies mit dem Abbau von großen, nicht am Trägermaterial haftenden Aerosilagglomeraten mit steigender Mischzeit zu kleineren, adsorbierbaren Einheiten. Bei niedrigen Konzentrationen ist der noch adsorbierbare Anteil bereits nach kurzer Mischzeit klein, so dass keine weitere Verbesserung der Fließfähigkeit auftritt.

Neben der Packungsdichte der Pulver werden ebenfalls das Tablettengewicht sowie dessen Streuung beeinflusst. Egermann [111] verzeichnet einen Anstieg der Tablettenmasse von Avicel PH 101-Tabletten bei einem Aerosil®-Zusatz von 0.1 bzw. 0.5% sowie eine Abnahme der relativen Standardabweichung. Die Erhöhung der Mischzeit von 10 auf 60 Minuten bei gleicher Fließmittelkonzentration bewirkt ebenfalls eine höhere Tablettenmasse. Die Dosierungsgenauigkeit wird jedoch nicht signifikant beeinflusst. Augsburger et al. [112] beobachten ebenfalls eine Zunahme der Tablettengewichte bei Presslingen aus Gemischen von mikrokristalliner Cellulose und Lactose mit unterschiedlichen Aerosil®-Konzentration bis zu einem Optimum von 0.5% ohne eine signifikante Änderung der Streuungen. Bei höheren Fließmittelzusätzen tritt eine Abnahme des Tablettengewichts mit nur geringfügiger Änderung der Streuung ein. Beide Autoren erklären ihre Beobachtungen mit der Adhäsion von Aerosilpartikeln an die Oberfläche der Hilfsstoffe, Augsburger geht hierbei von einem „Coating“ aus, bzw. über das Füllen von interpartikulären Hohlräumen durch große Fließmittelteilchen.

In Bezug auf die mechanischen Eigenschaften existieren gegenläufige Ergebnisse. Kedvessy [113] untersucht den Einfluss verschiedener Konzentrationen an Aerosil® auf die Bruchfestigkeit von aus Granulat hergestellten Tabletten und stellt fest, dass sich diese nicht wesentlich ändert. Allerdings wurde das Fließregulierungsmittel mitgranuliert und liegt damit nicht an der Oberfläche der Granulatteilchen vor.

Häufig wird der positive Einfluss von Aerosil® auf die stark festigkeitsverschlechternden Eigenschaften von Magnesiumstearat auf Tabletten beschrieben [114-117]. Das Schmiermittel bildet bereits bei kurzer Zumischdauer einen Film um die Pulverpartikeln und

stört damit die Bindungsbildung. Elektronenmikroskopische Aufnahmen bestätigen dies [118]. Lerk et al. [114] stellen hierbei fest, dass Siliciumdioxid in der Lage ist, bei gleichzeitigem Mischen mit Mg-Stearat mit diesem um die Hilfsstoffoberfläche zu konkurrieren bzw. bereits an der Oberfläche adsorbiertes Mg-Stearat wieder abzulösen und damit den bindungshemmenden Effekt zu vermindern. Bei ausreichender Aerosil®-Konzentration kann sogar eine Erhöhung der Bruchfestigkeit erzielt werden. Lerk et al. berücksichtigen auch die Mischzeit (0-100 Minuten) sowie den Grad der Agglomeration des Fließregulierungsmittels. Sie stellen eine Zunahme der Bruchfestigkeit mit zunehmender Mischdauer für alle untersuchten Konzentrationen (0.1-0.4% Aerosil®) fest, bei langer Mischzeit und hoher Konzentration (0.3/0.4%; 100 Minuten) sinkt die Festigkeit wieder. Sie erklären dies mit der Bildung einer dicken Aerosil®-Schicht um die Partikeln und damit verbunden mit einer mechanischen Barriere, die der Bindungsbildung entgegen wirkt. Eine Desagglomeration vor dem Zumischen des Aerosils® führt bei gleicher Mischzeit zu höheren Bruchfestigkeiten. Auch hier wird als Erklärung auf den Aspekt des Zerkleinerns der Agglomerate während des Mischvorgangs verwiesen. Rahmouni et al. [115] und Chang et al. [116] führen die erhöhte Bruchfestigkeit auf die verbesserte Partikelpackung durch die Fließmittelwirkung verbunden mit einer höheren Anzahl an Partikelkontakten zurück.

Ebenfalls beobachtet wird eine Abnahme der elastischen Rückdehnung. Diese ist abhängig von der Elastizität des Materials und verantwortlich für das Aufbrechen von Bindungen. Durch die engeren Partikelkontakte unter dem Einfluss des Aerosils® wird die Ausbildung von starken Bindungen begünstigt, die der elastischen Rückdehnung Stand halten können [115]. Kachrimanis et al. [119], Tobbyn et al. [120] und Edge et al. [121] beobachten den gleichen positiven Effekt auf die Bruchfestigkeit bei Tabletten, die aus silifizierter mikrokristalliner Cellulose (SMCC) hergestellt wurden. Das SiO₂ befindet sich an der Oberfläche der Cellulose [121] und ist damit maßgeblich an der Bindungsbildung beteiligt. Die Untersuchungen von Kachrimanis et al. zeigen, dass gleiche Partikelgrößenfraktionen von SMCC ein mehr an adsorbierbaren Wassermolekülen als nicht-silizifizierte Cellulose (MCC) bei Lagerung in gleicher relativer Feuchte besitzen. Dies ist auf die Struktur des SiO₂ zurückzuführen. An der Oberfläche befinden sich Silanol- (—Si—OH) und Siloxan- (—Si—O—Si—) Gruppen. Unter Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen kann eine große Menge an Wassermolekülen daran gebunden werden, ohne dass eine Verflüssigung eintritt [119]. Die größere Menge an adsorbierten Wassermolekülen führt über eine leichtere Verformbarkeit sowie erleichterte Partikelumordnungsvorgänge zu einer Zunahme der Plastizität, was sich in niedrigeren Werten für den Fließdruck P_y und einer erhöhten mechanischen Festigkeit äußert.

Gegensätzliche Ergebnisse zeigt die Arbeit von Ohta et al. [117]. Zwar bewirkt der Zusatz von Fließregulierungsmittel bei Mg-Stearat-haltigen Tabletten ebenfalls eine Erhöhung,

jedoch führt der alleinige Zusatz ohne Schmiermittel generell zu einer Verschlechterung der mechanischen Festigkeit. Dabei war der Effekt abhängig von der Konzentration und der Oberflächenbelegung. Hydrophobe Materialien bewirkten dabei eine stärkere Absenkung der Festigkeit als die hydrophilen. Der Autor führt dies auf eine verminderte Affinität zwischen Füllstoff und Fließregulierungsmittel zurück.

3 Arbeitshypothese

Meyer [7] konnte in ihrer Arbeit zeigen, dass der fließregulierende Effekt von nanoskaligen Aerosilen[®], Metalloxiden[®] und Printex[®]-Rußen auf der Anlagerung von Agglomeraten dieser Materialien auf der Trägermaterialoberfläche (Maisstärkeoberfläche) beruht. Aus ihrem 3-Punkt-Modell geht hervor, dass adsorbierte Partikel mit einer Größe bis 100 nm in der Lage sind, als Oberflächenrauigkeiten zu fungieren und durch eine Abstandsvergrößerung die wirksamen Haftkräfte zwischen den Trägerpartikeln herabzusetzen. Dabei ist primär die Anzahl der Agglomerate auf der Oberfläche für die Haftkraftreduktion ausschlaggebend. Unabhängig von ihrer physikochemischen Art sind alle Nanomaterialien in der Lage, das Fließverhalten der Maisstärke zu verbessern. Experimentell konnte dies in Zugspannungsmessungen [7,8,59] und in Messungen mit dem Auslaufrichter [23] nachgewiesen werden. Kontrolliert werden kann die Oberflächenbelegung über die Mischzeit. Dabei hat sich gezeigt, dass während des Mischens die Fließregulierungsmittel nicht nur an die Oberfläche gebunden werden, sondern dass zusätzlich ein Mahlvorgang stattfindet, bei dem die Agglomerate durch die mehr als 100-mal so großen Maisstärkekörner zerkleinert werden. Elektronen- und Rasterkraftmikroskopische Analysen konnten dies belegen [7,8,59]. Die Größe der entstehenden Teilchen entspricht dabei der intraagglomerären Stabilität [59]. Eber [8] hat in einem weiteren Schritt aufgezeigt, dass die physikochemischen Eigenschaften der Nanomaterialien lediglich bei trockener Maisstärke, d. h. bei relativen Luftfeuchten bis ca. 38% zu vernachlässigen sind. Bei höheren Feuchten können adsorbierte Wassermoleküle zu starken interpartikulären Wechselwirkungen über H-Brücken bzw. Kapillarkräften führen und damit die Potenz der Fließregulierungsmittel beeinflussen.

Ausgehend von den bisherigen Erkenntnissen sollte sich eine unterschiedliche Oberflächenbelegung auf die Tablettierbarkeit der Pulvermischungen auswirken. Die Matrizenbefüllung erfolgt volumetrisch, damit ist sie abhängig von der Fließfähigkeit des Pulvers. Verbessert sich das Fließverhalten, sollte die Tablettenmasse zunehmen. Gleichzeitig sollte die Kompressibilität verringert werden, d. h., das Ausmaß an Partikelumordnung, die zu Beginn des Pressvorgangs stattfindet, abnehmen.

Ebenfalls ist zu erwarten, dass sich Unterschiede in der mechanischen Festigkeit der Tabletten ergeben. Oberflächenrauigkeiten begünstigen das plastische Fließen, da die Deformation in der Regel in den Rauigkeiten beginnt. Von zentraler Bedeutung sollten die physikochemischen Eigenschaften der Nanomaterialien sein. Eber [8] führt bereits die „Hydrophilisierung“ der Maisstärkeoberfläche mit steigender Belegung durch Aerosil[®] 200 an. Da beim Pressvorgang die Partikel in einen sehr engen Kontakt gebracht werden, ist die Voraussetzung gegeben, dass bestehende Wasseradsorptionslayer zweier Partikeln in ein

zusammenhängendes übergehen. Da hydrophile Nanomaterialien in der Lage sind, große Mengen an Feuchtigkeit zu binden, sollten sie gegenüber den hydrophoben Fließregulierungsmitteln zu höheren Tablettenfestigkeiten führen.

Des Weiteren soll überprüft werden, ob sich die bisherigen Erkenntnisse und neuen Ergebnisse auf ternäre wirkstoffhaltige Mischungen übertragen lassen. Viele pharmakologisch aktive Substanzen weisen ein unzureichendes Kompaktionsverhalten auf. Der Einfluss der Oberflächenbelegung sollte sich auch hier bemerkbar machen.

Ziel der Arbeit ist es, die Fließregulierungsmittel anhand charakteristischer Parameter hinsichtlich ihrer Potenz in der Tablettierung zu untersuchen, um einen Beitrag zum gezielten Einsatz dieser Stoffe in der Praxis zu leisten.

4 Materialien und Methoden

4.1 Materialien

4.1.1 Schüttgut Maisstärke Cerestar® GL 03406

Die Herstellung von Tabletten ist meist nur unter zusätzlicher Verwendung von verschiedenen Hilfsstoffen möglich. Dabei machen die so genannten Füllstoffe mit 65-89% den mengenmäßig größten Anteil in der Tablettiermischung aus [3]. Als Füllstoffe dienen neben verschiedenen Zuckern, Zuckeralkoholen und Cellulosen die offizinellen Stärken bzw. deren Derivate [3].

Als Schüttgut wurde in dieser Arbeit Maisstärke Cerestar® GL 03406 verwendet. Dabei handelt es sich um native Maisstärke. Da der Großteil der Körner eine nahezu kugelförmige Gestalt mit einer glatten Oberfläche ohne anhaftenden Feinanteil zeigt (s. Abb. 4.1) [7], erweist sich die Maisstärke als geeignete Modells substanz für die Untersuchung der Belegung mit Nanomaterialien. Vereinzelt sind kantige Partikeln zu erkennen. Diese stammen aus dem Hornendosperm (Abb. 4.2) [7].

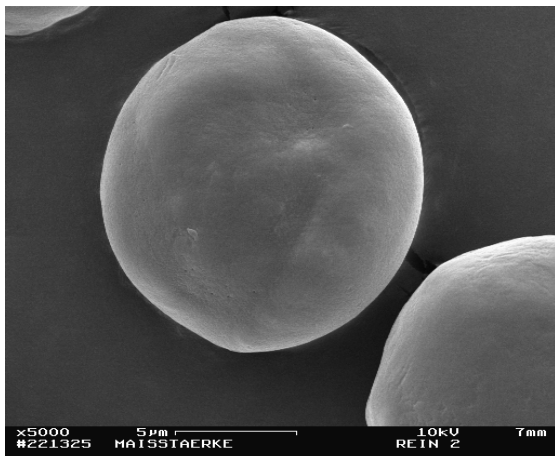


Abbildung 4.1: REM-Aufnahme von Maisstärke Cerestar® GL 03406, x5000 [7].

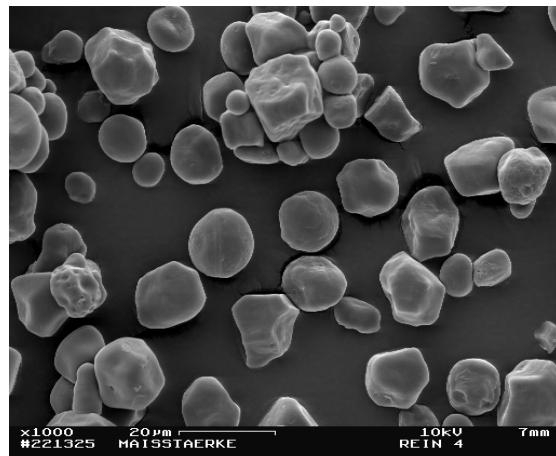


Abbildung 4.2: REM-Aufnahme von Maisstärke Cerestar® GL 03406, mit kantigen Körnern, x1000 [7].

Tabelle 4.1: Physikalische Kenndaten von Maisstärke Cerestar® GL 03406 [7].

Schüttgut	Primärpartikel- durchmesser [μm]	Feststoffdichte [g/cm^3]	Porosität [%]	Spezifische Oberfläche [m^2/g]	Chargen- bezeich- nung
Maisstärke Cerestar® GL 03406	22	1.478	66.3	0.422	WL-5160

In Bezug auf die Tablettierung spielen die Parameter Teilchengröße und Partikelgrößenverteilung eine große Rolle. Maisstärke Cerestar® besitzt eine enge Korngrößenverteilung, wodurch der Einfluss verschieden großer Teilchen auf die Tablettiereigenschaften gering gehalten wird. Auch zählt Stärke zu den plastischen

Materialien, d. h., während des Pressvorgangs findet die Bindungsbildung durch plastische Verformung des Stoffes statt, nicht aufgrund von Partikelbruch [44,169]. Im Falle eines Bruchs bilden sich neue Oberflächen aus, die zur Bindung beitragen können. Da im Rahmen dieser Arbeit die Bindungsbildung abhängig von der Oberflächenbelegung des Trägermaterials mit Nanomaterialien untersucht werden soll, würde sich ein sprödes Material, bei dem sich neue, unbelegte Oberflächen ausbilden, als ungünstig erweisen. Weitere physikalische Kenndaten sind der Tabelle 4.1 zu entnehmen.

4.1.2 Nanoskalige Fließregulierungsmittel

Bei den als Fließregulierungsmitteln verwendeten Substanzen handelt es sich um Stoffe, deren Primärpartikelgrößen im Nanometer-Bereich liegen. Mit Ausnahme der Ruße werden alle verwendeten Nanomaterialien durch Flammenhydrolyse hergestellt. Dazu werden Chlorsilane bzw. entsprechende Metallchloride in der Knallgasflamme unter Bildung von hochdispersen Dioxiden hydrolysiert [122,123]. Durch Variation der Reaktionsbedingungen wie z.B. Flammentemperatur, Wasserstoff- bzw. Sauerstoffanteil oder Verweilzeit in der Flamme können Produkte mit unterschiedlichen Eigenschaften (Primärpartikelgröße, Oberflächenstruktur etc.) hergestellt werden [124].

Industrieruße können nach verschiedenen Verfahren aus Kohlenwasserstoffen, meist aus sog. Rußölen mit einem hohen Anteil an aromatischen Verbindungen produziert werden. Genannt seien das Thermalruß- (thermische Spaltung), das Degussa-Gasruß-, Flammruß- und Furnaceruß-Verfahren (alle thermisch-oxidative Spaltung) [125].

Eine allen Nanomaterialien gemeinsame Eigenschaft ist der Zusammenschluss der Primärpartikeln (Abb. 4.3a) zu größeren Gebilden, den Aggregaten. Diese stellen einen festen Verband von mehreren Primärteilchen dar, in dem die Partikeln über Sinterbrücken miteinander verbunden sind (Abb. 4.3b). Diese Aggregate lassen sich nicht durch z.B. Ultraschallbehandlung zerstören. Lagern sich mehrere Aggregate zu einem losen Verband, der einfach zerteilt werden kann, zusammen, so spricht man von Agglomeraten (Abb. 4.3c; vgl. auch DIN 53 206) [7,8,126].

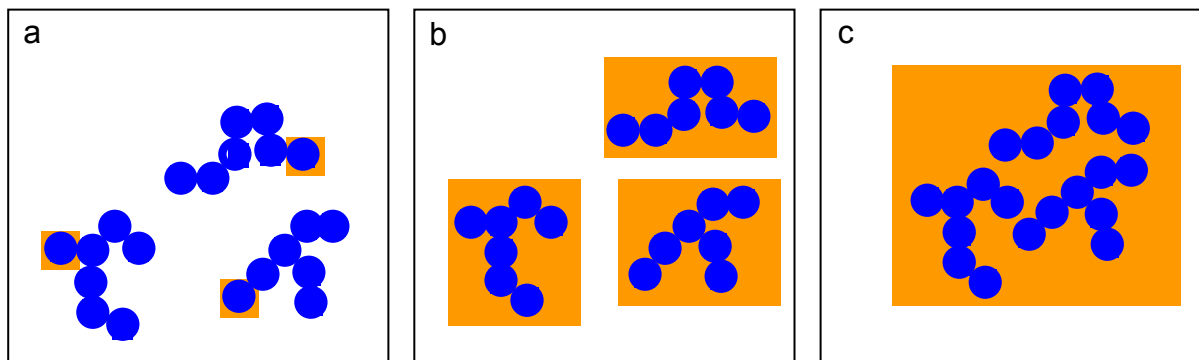
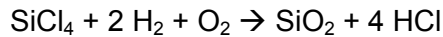


Abb. 4.3: Differenzierung Primärpartikel (a), Aggregat (b), Agglomerat (c), jeweils farbig unterlegt.

4.1.2.1 Aerosil® 200

Der Begriff Aerosil® stellt einen Oberbegriff dar für alle hochdispersen Siliciumdioxide, die durch Flammenhydrolyse von Chlorsilanen, v.a Siliciumtetrachlorid, gebildet werden. Die Herstellung verläuft nach folgender chemischer Reaktion [123]:



Die dadurch gewonnenen Aerosile® verhalten sich hydrophil. An der Oberfläche befinden sich Siloxan- und Silanolgruppen, für die hydrophilen Eigenschaften sind die Silanolgruppen verantwortlich, die über Wasserstoffbrückenbindungen Feuchtigkeit adsorbieren und Wechselwirkungen mit anderen Molekülen eingehen können [127]. Für Aerosil® 200 wird eine Silanolgruppendichte von 2.5 bzw. 3 SiOH/nm² angegeben [128, 129].

Aerosil® 200 besitzt Primärpartikeln mit einer Größe von 12 nm. Aufgrund ihrer Aggregations- und Agglomerationsneigung ergeben sich bäumchenartige Strukturen, wie sie auf Abbildung 4.4 zu erkennen sind [7]. Es sind keine freien Primärteilchen zu sehen. Es kann allerdings keine Unterscheidung zwischen Aggregaten und Agglomeraten getroffen werden.

Aerosil® 200 ist die Standardsubstanz in Pharmazeutischer Industrie und Kosmetik [128]. Als Aerosil®-Effekte seien beispielhaft die Verbesserung der Dispergierung von Wirkstoffen in Salbengrundlagen, Viskositätserhöhung, Verbesserung der Fließeigenschaften von Pulvern sowie Kompatibilitätssteigerung genannt [128]. Der Elastizitätsmodul von Siliciumdioxid im Zugversuch wird mit 65-75 GPa angegeben [130]. Weitere physikalische Eigenschaften sind Tabelle 4.2 zu entnehmen.

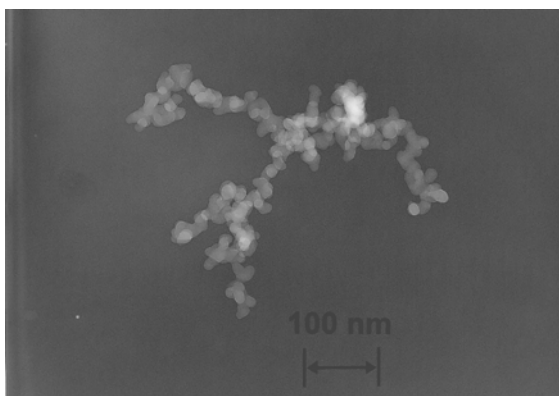


Abbildung 4.4: TEM-Aufnahme Aerosil® 200, x100000 [7].

Tabelle 4.2: Physikalische Daten Aerosil® 200 [128,130,131].

Nanomaterial	Feststoffdichte [g/cm ³]	Primärpartikeldurchmesser [nm]	Spezifische Oberfläche [m ² /g]	Kontroll- nummer
Aerosil® 200	2.2	12	200 ± 25	4021113

4.1.2.2 Aerosil® R 805

Durch Behandlung des hydrophilen Aerosils® 200 mit Trimethoxyoctylsilan wird ein Produkt erhalten, das in seiner Primärpartikelgröße mit Aerosil® 200 identisch ist, sich aber in den chemischen Eigenschaften wesentlich unterscheidet [132]. Durch die Umsetzung erfolgt eine Hydrophobisierung der Substanz, an Stelle der Silanolgruppen treten Octylreste. Beim Aerosil® R 805 sind die Silanolgruppen zu 48% durch Octylreste ersetzt [129]. Entsprechend des englischen Begriffs „repellent“ = abstoßend findet sich der Zusatz R in der Namensgebung der hydrophoben Aerosile®. Sie finden ihren Einsatz vor allem in der Lackindustrie, z. B. zur Erhöhung der Korrosionsschutzwirkung oder zur Dispergierungsverbesserung von Pigmenten [133].

Abbildung 4.5 zeigt eine TEM-Aufnahme von Aerosil® R 805. Auch hier sind wie beim hydrophilen Pendant die zusammengelagerten Einzelpartikeln deutlich zu erkennen, allerdings ist ebenfalls keine Unterscheidung zwischen Aggregaten und Agglomeraten möglich. Jedoch ist ein größerer Verzweigungsgrad zu sehen.

Der Elastizitätsmodul von Siliciumdioxid im Zugversuch wird mit 65-75 GPa angegeben [130], für weitere Daten siehe Tabelle 4.3. Die geringere spezifische Oberfläche von 150 m²/g im Vergleich zum Aerosil® 200 gibt einen Hinweis auf eine schwächere Agglomeration.

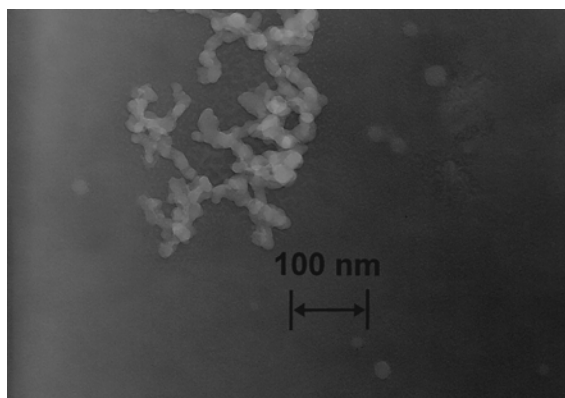


Abbildung 4.5: TEM-Aufnahme Aerosil® R 805, x100000 [7].

Tabelle 4.3: Physikalische Daten Aerosil® R 805 [134, 135].

Nanomaterial	Feststoffdichte [g/cm ³]	Primärpartikeldurchmesser [nm]	Spezifische Oberfläche [m ² /g]	Kontroll- nummer
Aerosil® R 805	2.0	12	150 ± 25	3100235

4.1.2.3 Printex® 95

Printex® 95 zählt zu den Industrierußen, die mit Hilfe des Furnace-Black-Verfahrens hergestellt werden [125,136]. Dabei bilden flüssige und gasförmige Kohlenwasserstoffe die Basis. Diese werden in eine aus Erdgas und erhitzter Luft erzeugte Flamme eingesprüht. Aufgrund der hohen Temperatur ist eine Auskleidung des Ofens mit keramischem Material (Furnace) nötig. Die Abkühlung des gebildeten Rußes erfolgt mittels Einsprühen von kaltem Wasser.

Ruße bestehen ebenfalls aus aggregierten und agglomerierten Einzelpartikeln (vgl. Abbildung 4.6), der Aggregationsgrad wird hierbei als Struktur bezeichnet. Eine starke Verzweigung bewirkt eine „hohe“ Struktur, während ein geringer Verzweigungsgrad als „niedrige“ Struktur angegeben wird [136]. Printex® 95 hat demnach eine niedrige Struktur. Die Untersuchung der Mikrostruktur von Rußen zeigt, dass die Primärteilchen aus konzentrisch angeordneten und miteinander verwachsenen Graphit-ähnlichen Kristalliten bestehen. Häufig sind hierbei die Schichten gegeneinander versetzt und axial verdreht [136,137].

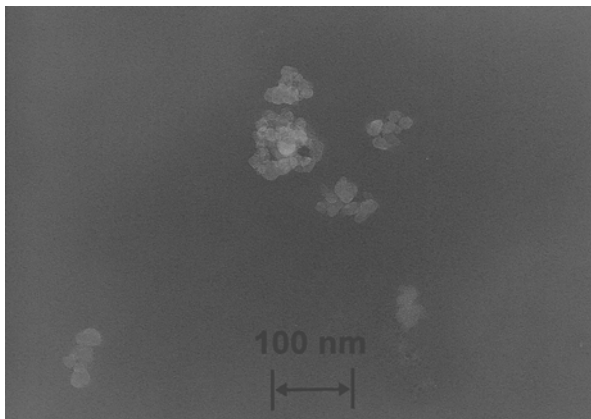


Abbildung 4.6: TEM-Aufnahme Printex® 95, x100000 [7].

Tabelle 4.4: Physikalische Daten Printex® 95 [131, 138].

Nanomaterial	Feststoffdichte [g/cm ³]	Primärpartikeldurchmesser [nm]	Spezifische Oberfläche [m ² /g]	Kontroll- nummer
Printex® 95	1.8	15	250	98073108

Die Oberflächenchemie der Ruße ergibt sich aus den Eigenschaften der Graphit-ähnlichen Kristallite. Beim Kontakt mit Sauerstoff bilden sich funktionelle Gruppen an der Oberfläche aus. Abhängig davon, bei welchen Temperaturen die Ruße mit Sauerstoff in Kontakt kommen, sind mehr oder weniger Oberflächenoxide zu finden. Die Furnaceruße weisen nativ eine relativ geringe Anzahl an sauren Gruppen auf, wodurch ihre Hydrophilie gering ist. Im Rahmen dieser Arbeit werden sie deshalb zu den hydrophoben Substanzen gezählt [137].

4.1.2.4 Aeroxide[®] TiO₂ P 25

Bei Aeroxide[®] TiO₂ P 25 handelt es sich um ein Titandioxid, das analog zu den Aerosilen[®] durch Flammenhydrolyse aus Titan-tetrachlorid hergestellt wird [122].

Wie anhand von Abbildung 4.7 zu erkennen ist, sind die Primärteilchen nicht rund, sondern zeigen abgerundete Ecken. Aufgrund von an der Oberfläche vorhandenen freien Silanolgruppen zählt Aeroxide[®] TiO₂ P 25 zu den hydrophilen Nanomaterialien.

Verwendung findet es unter anderem in Sonnenschutzmitteln (UV-Licht streuende Eigenschaften) [139,140], als Katalysatoren [124] und Hitzestabilisatoren in der Silikonkautschukherstellung [122]. Titandioxid verhält sich weniger elastisch als Siliciumdioxid, was sich in einem höheren Wert für den E-Modul äußert (250-300 GPa im Zugversuch) [140]. Eine Übersicht über weitere physikalische Daten gibt Tabelle 4.5.

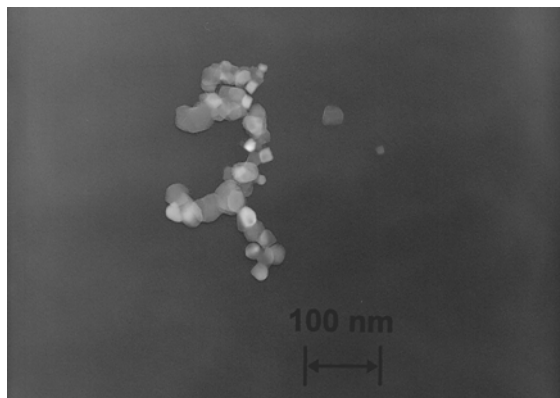


Abbildung 4.7: TEM-Aufnahme Aeroxide[®] TiO₂ P 25, x100000 [7].

Tabelle 4.5: Physikalische Daten Aeroxide[®] TiO₂ P 25 [122,124].

Nanomaterial	Feststoffdichte [g/cm ³]	Primärpartikeldurchmesser [nm]	Spezifische Oberfläche [m ² /g]	Kontrollnummer
Aeroxide [®] TiO ₂ P 25	3.8	21	50 ± 15	P1S1593

4.1.3 Wirkstoff Ibuprofen

Bei Ibuprofen handelt es sich um ein Phenylpropionsäure-Derivat ((R,S)-2-(4-Isobutylphenyl)propionsäure) mit analgetischen und antiphlogistischen Eigenschaften [141], Abbildung 4.8.

Die Substanz liegt in Form eines weißen Pulvers oder von Kristallen vor, der Schmelzpunkt beträgt 74-76°C. In Wasser ist Ibuprofen unlöslich, in den meisten organischen

Lösungsmitteln ist es gut löslich [141]. Die Feststoffdichte liegt im Bereich von 1.111 bis 1.119 [g/cm³] [145,172].

Je nach Lösungsmittel sind verschiedene Kristallformen und Partikelgrößen beim Auskristallisieren möglich, die unterschiedliche Kompressibilität bzw. Kompaktibilität zur Folge haben können [142-144].

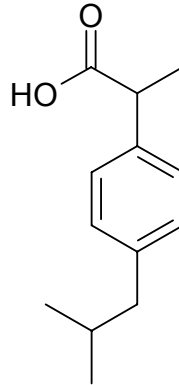


Abbildung 4.8: Strukturformel Ibuprofen [141]

In Bezug auf das Verdichtungsverhalten kann Ibuprofen zu den plastischen Materialien gezählt werden [143,145]. Dieser Aspekt ist wie bei der Maisstärke von zentraler Bedeutung, da dadurch beim Pressvorgang keine neuen Oberflächen entstehen, die zwar zur Bindung beitragen, aber nicht durch Nanomaterial belegt sind. Nur wenn die tatsächlich belegte Oberfläche auch an der Bindungsbildung beteiligt ist, kann die entsprechende Tablettenfestigkeit auf den Einfluss des Fließregulierungsmittels zurückgeführt werden. Vielfach beschrieben ist das Verhalten des Stoffes bei hohen Pressdrücken. Wird die Presskraft auf >10 kN erhöht, nimmt die Bruchfestigkeit der entstehenden Tabletten ab. Dieses Phänomen kann mit einer steigenden elastischen Rückdehnung mit zunehmendem Druck erklärt werden. Dadurch wird das Netzwerk innerhalb der Tablette geschwächt und die mechanische Festigkeit sinkt. Ebenfalls kann es durch die hohe Druckeinwirkung zum Austritt von Flüssigkeit aus den Kristallen kommen, was wiederum zu einer Bindungsschwächung beiträgt [142,143].

Das in dieser Arbeit verwendete Ibuprofen (Chargenbezeichnung 0508682) wurde von der Firma Heumann PCS, Feucht bezogen. Es handelt sich um die gemahlene Substanz. Die Partikeldaten aus einer früheren analysierten Charge werden wie folgt angegeben (Tabelle 4.6).

Tabelle 4.6: Partikelverteilungsdaten Ibuprofen gemahlen, Heumann PCS [146].

Substanz	Siebrückstand (Luftstrahlsieb 30µm)	Verteilungsparameter (Laser, Trockendispergierung)			Kontroll- nummer
		[µm]			
	[%]	d(10) [µm]	d(50) [µm]	d(90) [µm]	
Ibuprofen gemahlen	1	6.6	21	47	0302792

4.1.4 Sonstige Materialien

4.1.4.1 Magnesiumstearat

Bei Magnesiumstearat handelt es sich um die Magnesiumsalze verschiedener Fettsäuren, vor allem der Stearin- und Palmitinsäure. Das weiße, feine Pulver fühlt sich fettig an und ist in Wasser und Ethanol praktisch unlöslich [147]. In der Tablettierung wird es als Schmier- und- Gleitmittel verwendet [3]. In der vorliegenden Arbeit wurde Magnesiumstearat der Firma Synopharm (Chargen-Nr. 0310A026) verwendet.

4.1.4.2 Aceton

Aceton wurde zur Herstellung der Magnesiumstearatsuspensionen verwendet. Die klare, farblose Flüssigkeit ist leicht flüchtig und mit Wasser, Ethanol und Ether mischbar [148]. Für die Suspensionen wurde die reinste Qualität (pa) verwendet (Chemikalienausgabe der Universität Würzburg).

4.1.4.3 Kaliumcarbonat

Kaliumcarbonat ist ein weißes, körniges, hygroskopisches Pulver, das in Wasser leicht und in Ethanol praktisch unlöslich ist [149].

Mit gesättigten Lösungen von verschiedenen Salzen können unter abgeschlossenen Bedingungen bei konstanter Temperatur definierte Luftfeuchten eingestellt werden. Eine gesättigte Kaliumcarbonatlösung ergibt in einem Temperaturbereich von 0-30°C eine konstante relative Luftfeuchte von 43% [150, 151].

4.2 Methoden

4.2.1 Herstellung und Konditionierung der Mischungen

4.2.1.1 Binäre Mischungen aus Maisstärke und Fließregulierungsmittel

Zur Herstellung der Mischungen werden 0.20 g des Fließregulierungsmittels in einem 500 ml Braunglas vorgelegt, dann wird mit Maisstärke ad 100.0 g aufgefüllt. Hierfür wird die Waage Mettler Toledo PB 3002 DeltaRange[®] verwendet (Mettler-Toledo GmbH, Greifensee). Der Mischvorgang erfolgt mit einem Turbulamischer der Bachofen AG (Typ T2C Nr. 950353, Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel) bei 42 Umdrehungen pro Minute. Fließregulierungsmittel und Maisstärke ergeben vor dem Mischen einen Füllungsgrad von ca. 0.4 [-]. Damit liegt er unterhalb des geforderten Werts für Turbulamischer von maximal 0.8 [152]. Die Mischzeiten variieren von 1 bis 4320 Minuten (= 3 Tagen).

Für einen Teil der Versuche im Füllschuhbetrieb der Tablettenpresse werden den fertigen Mischungen 0.2% Magnesiumstearat zugesetzt und für eine Minute im Turbulamischer gemischt.

Vor dem Verpressen werden die Pulvermischungen für sieben Tage bei 43% relativer Feuchte und Raumtemperatur (19-25°C) in Exsiccatoren gelagert. Die Feuchte wird mittels einer gesättigten Lösung von Kaliumcarbonat in destilliertem Wasser eingestellt und regelmäßig kontrolliert [150,151].

4.2.1.2 Binäre Mischungen aus Maisstärke und Ibuprofen

Um zu prüfen, inwieweit der Mischvorgang selbst Einfluss auf die Eigenschaften von Maisstärke-/Ibuprofentabletten hat, ist es nötig, Vergleichsmischungen ohne Zusatz von Fließregulierungsmittel für die entsprechenden Mischzeiten herzustellen. Hierzu werden jeweils 50.0 g von Wirk- und Hilfsstoff in ein 500 ml Braunglas eingewogen (Mettler Toledo PB 3002 DeltaRange[®], Mettler-Toledo GmbH, Greifensee) und entsprechend den vorgegebenen Zeiten im Turbulamischer gemischt. Für Wirkstoff und Hilfsstoff vor dem Mischen ergibt sich ein Füllungsgrad von 0.47 (vgl. Anhang 8.1).

4.2.1.3 Ternäre Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Fließregulierungsmittel

Für die Wirkstoffhaltigen Mischungen mit Fließregulierungsmittel werden 0.20 g des jeweiligen Nanomaterials im Mischglas vorgelegt, jeweils 49.90 g Ibuprofen und Maisstärke zugewogen (Mettler Toledo PB 3002 DeltaRange[®], Mettler-Toledo GmbH, Greifensee) und

für die benötigte Zeit gemischt. Das Ibuprofen wird vorher gesiebt (1 mm), um große Agglomerate zu zerstören.

Um die gleiche theoretische Oberflächenbelegung zu erreichen wie bei den reinen Maisstärke-/Aerosilmischungen, wäre eine Zugabe von 0.17 g Nanomaterial ausreichend (vgl. Berechnung Anhang 8.2). Die REM-Aufnahmen ergeben jedoch, dass die Oberfläche des Ibuprofens nicht gleichmäßig glatt ist, sondern sich durch aufgelagerte Kristalllamellen Rinnen ausbilden (vgl. 5.1.2), in die Nanomaterial eingelagert werden kann. Die Nanoagglomerate und –aggregate in diesen Absenkungen tragen nicht zur Bindungsbildung bei. Deshalb wird die ursprüngliche Konzentration von 0.2% beibehalten um diese Verluste auszugleichen und vergleichbare Ergebnisse zu erhalten.

4.2.2 Charakterisierung der Substanzen und Mischungen

4.2.2.1 Bestimmung der wahren Dichte mittels He-Pycnometrie

Für die Bestimmung der Feststoffdichte der Mischungen wird ein Helium-Pycnometer Ultrapycometer 1000 der Quantachrome GmbH, Odelzhausen, verwendet. Grundlage der Messung ist das Boyle-Mariotte'sche Gesetz [153].

In die Probenzelle wird eine ausreichende Menge Pulver eingebracht, so dass ein Probenvolumen von mindestens $0.7-0.8 \text{ cm}^3$ erreicht wird [154]. Bei einem kleineren Volumen würde der Fehler zu groß und die Messung ungenau. Das Pulver wird zuvor auf einer analytischen Waage (Sartorius AC 211 S) auf 0.1 mg genau gewogen. Zunächst wird die Probe 30 Minuten mit Helium gespült. Zur Messung wird das Messgas mit leichtem Überdruck in die Probenkammer eingelassen. Nach Öffnen eines Ventils zu einer zweiten Kammer mit bekanntem Volumen kommt es zum Druckabfall. Über die Volumina von Proben- und Ausgleichskammer und die entsprechenden Drücke kann das Volumen der Probe berechnet und daraus zusammen mit der Masse die Dichte ermittelt werden [153].

Die Kalibrierung des Probenzellenvolumens erfolgt mit Stahlkugeln. Für die vorliegenden Messungen wurde die kleinste Probenzelle verwendet. Die dazugehörige Kalibrierkugel (Micro Calibration Sphere) hat ein exaktes Volumen von 1.0725 cm^3 und eine Masse von 1.0725 g [153,154]. Auf diese Weise wurde das Pycnometer an jedem Messtag kalibriert.

Da die Feststoffdichte für die Berechnung weiterer Kompressionsparameter nötig ist und die gleichen Bedingungen wie bei der Tablettierung vorherrschen sollen, werden auch hier die Pulvermischungen vor der Messung eine Woche bei konstanten Bedingungen gelagert (43% r.H., RT).

Das Ultrapycometer 1000 erfasst bei jedem Messdurchgang sechs Werte, aus den letzten dreien wird der Mittelwert gebildet [153]. Es wurden jeweils drei Messdurchgänge für jede

Pulvermischung durchgeführt. Die in dieser Arbeit angegebenen Werte sind die Mittelwerte aus diesen drei Durchgängen.

4.2.2.2 Schütt- und Stampfdichte

Das Schütt- bzw. Stampfvolumen gibt Aufschluss über die Fließfähigkeit von Pulvern [3]. Verwendet wurde ein Stampfvolumeter der Firma Englmann, Ludwigshafen. Das Gerät besteht aus einem Aggregat mit 250 Stampfbewegungen pro Minute und einem Aufsatz für einen 250 ml Messzylinder mit 2 ml Graduierung.

Die Durchführung erfolgt nach dem europäischen Arzneibuch [15]. 50,00 g Pulvermischung werden auf der Waage Kern EG 220 abgewogen und locker in den trockenen Messzylinder eingefüllt. Dabei wird darauf geachtet, dass keine Erschütterungen stattfinden, um das Material nicht zu verdichten. Das auf 1 ml abgelesene Volumen ist das Schüttvolumen $V_{0,S}$. Nach 10, 500 und 1250 Stampfbewegungen werden die entsprechenden Volumina V_{10} , V_{500} und V_{1250} [ml] abgelesen. Schütt- und Stampfdichte ergeben sich aus den erhaltenen Werten nach den Gleichungen 2.2 und 2.3 (Abschnitt 2.1.2).

4.2.2.3 Kompressibilität

Aus den Schütt- und Stampfdichten lassen sich weitere Parameter berechnen, die Aufschluss über das Fließverhalten geben.

Zur Beurteilung des Fließverhaltens bzw. der Kompressibilität der Pulvermischungen wird der Hausner-Faktor HF herangezogen (vgl. Abschnitt 2.1.2, Gleichung 2.4), der Quotient aus Stampf- und Schüttdichte. Er sollte idealerweise Werte von nur wenig über eins aufweisen.

4.2.2.4 Oberflächenbestimmung nach BET

Die Bestimmung der spezifischen Oberfläche des Ibuprofens erfolgt nach der BET-Methode mit dem Gerät ASAP 2000 und der Software ASAP 2010 (Micromeritics Instruments Corp., USA) am ZAE (Zentrum für angewandte Energieforschung e. V.) Würzburg.

Die Probe wird für mindestens 12 Stunden bei Raumtemperatur (ca. 27°C) ausgegast. Die Gleichgewichtszeit (Equilibration Time) beträgt 100 s. Bei der erfolgten Messung handelt es sich um eine Ein-Punkt-Messung bei einem Relativdruck von 0.3. Der Fehler liegt bei 0.02 m²/g [155].

4.2.2.5 Luftstrahlsieb Alpine, Augsburg

Die Partikelgrößenanalyse der in der Arbeit verwendeten Ibuprofen-Charge 0508682 erfolgt mit einem Luftstrahlsieb (Typ A 320 LS, Alpine AG, Augsburg).

Je 10.00 g Substanz (Kern EG 220) werden auf Siebe mit den Maschenweiten 36, 63, 125, 200 und 250 µm aufgegeben und für 6 Minuten gesiebt.

4.2.3 Rasterelektronenmikroskopie

Die optische Charakterisierung des Ibuprofens und seiner Mischungen erfolgte am Theodor-Boveri-Institut für Biowissenschaften mit dem Rasterelektronenmikroskop Zeiss DSM 962 (Zeiss GmbH, Oberkochen).

Da Ibuprofen bei 74-76°C schmilzt [141], wird eine niedrige Beschleunigungsspannung von 10 kV gewählt.

Die Auswertung der REM-Aufnahmen erfolgte mittels dem Bildanalyseprogramm KS 300[®] (Carl Zeiss Mikroskopie, Göttingen) [7].

4.2.4 Tablettenpresse EK 0, Korsch

4.2.4.1 Aufbau und Funktionsprinzip

Bei der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Tablettenpresse handelt es sich um eine Exzenterpresse vom Typ EK 0 (Korsch Maschinenfabrik, Berlin).

Das Presswerkzeug besteht aus Ober- und Unterstempel und der Matrize. Die Bewegung des Oberstempels erfolgt über eine Exzenter Scheibe. Der Unterstempel hat lediglich die Aufgabe, das Füllvolumen nach unten zu begrenzen und die fertige Tablette auszustossen. Die gesamte Kraftübertragung findet über den Oberstempel statt. Exzenterpressen werden überwiegend in Forschung und Entwicklung eingesetzt, da sie durch die geringe Produktionskapazität für die industrielle Herstellung von Arzneimitteln ökonomisch nicht sinnvoll sind.

Verwendet wird ein 9 mm, facettierter Stempelsatz.

4.2.4.2 Instrumentierung

Durch Anbringen von Messaufnehmern an geeigneten Stellen ist es möglich, den Pressvorgang zu überwachen und Informationen über das Kompressionsverhalten von Stoffen zu erhalten.

4.2.4.2.1 Kraftmessung mittels Dehnmessstreifen

Zur Kraftmessung können verschiedene physikalische Grundlagen herangezogen werden. Die häufigste Art, Kräfte zu messen, ist mittels elektrischer Widerstands-Dehnmessstreifen, im Folgenden abgekürzt als DMS. Drei verschiedene Arten sind bekannt:

- Metallische DMS
- Halbleiter DMS
- Dünnschicht-DMS (Aufgedampfte DMS) [157].

Die metallischen DMS bestehen aus einem in eine Folie eingebetteten Widerstandsdraht. Bei Belastung ändert sich die Drahtlänge (Dehnung oder Stauchung) und damit der Widerstand proportional der Belastung entsprechend dem Hooke'schen Gesetz (Gleichung 4.1).

$$\varepsilon = \frac{\Delta l}{l_0} \approx \frac{\Delta R}{R_0} \quad \text{Gl. 4.1}$$

ε	Dehnung [-]
Δl	absolute Längenänderung [μm]
l_0	Ausgangslänge [m]
ΔR	Widerstandsänderung [Ω]
R_0	Ausgangswiderstand [Ω]

DMS sind passive Aufnehmer, d. h., sie geben selbst keine elektrische Spannung ab, sondern liefern nach Speisung mit einer Spannungsquelle ein Ausgangssignal, das in eine Spannung umgewandelt werden kann [157].

Bei der in dieser Arbeit verwendeten EK 0 erfolgt die Kraftmessung mit metallischen DMS vom Typ 6/360 DY 11. Damit sind Belastungen bis 30 kN möglich. Abbildung 4.9 zeigt die gesamte Messkette.

Die Dehnmessstreifen sind in einer Wheatstone'schen Brückenschaltung zu einer Vollbrücke angeordnet. Diese wird über eine Hilfsspannung gespeist. Bei fehlender Belastung ist die Brücke im Gleichgewicht, d. h., die Ausgangsspannung beträgt null. Erfolgt eine Belastung (Dehnung oder Stauchung), wird die Brücke verstimmt und eine Ausgangsspannung proportional zur Belastung tritt auf. Da sich die Spannungswerte im mV-Bereich befinden, ist eine Verstärkung nötig. Bei dem Verstärker handelt es sich um einen 5 kHz Trägerfrequenzverstärker vom Typ MC 55, Hottinger Baldwin Messtechnik, Darmstadt. Ein nachgeschalteter Analog-Digital-Wandler wandelt die analogen in digitale Messsignale um, die über die Auswerte-Software PMA 3 ausgegeben werden.

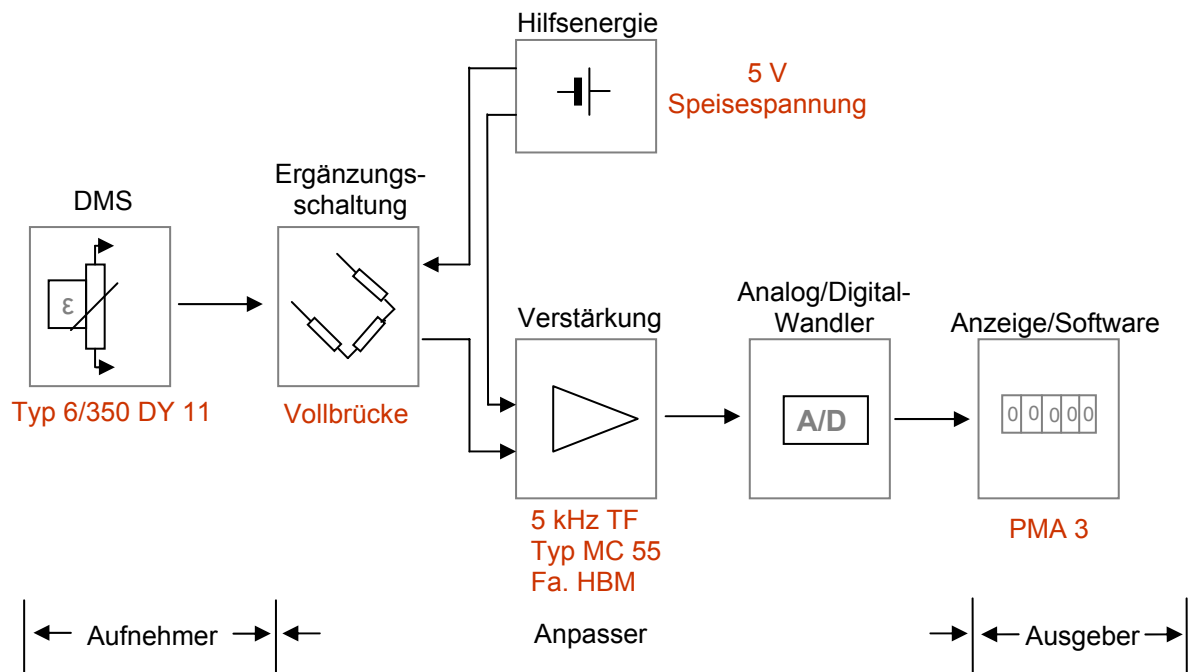


Abbildung 4.9: Messkette zur Ermittlung von Presskräften. Modifiziert aus [157].

4.2.4.2 Induktive Wegmessung

Die Wegmessung erfolgt mit zwei LVDT (Linear-Variablen-Differential-Transformator) vom Typ FM 25 DC-C mit einem Messbereich von 0-25 mm und einer Linearität von 0.25%, die an Ober- und Unterkolben montiert sind. Die Genauigkeit beträgt 0.01%.

4.2.4.3 Kalibrierung

4.2.4.3.1 Durchführung und Auswertung der Kalibrierung

Zur Kraftkalibrierung wird eine Referenzmesskette bestehend aus einem Kraftaufnehmer vom Typ C2 (Nennkraft 50 kN, Genauigkeitsklasse 0.1) und einem Messverstärker Scout 55 (Genauigkeitsklasse 0.1), beide Hottinger Baldwin Messtechnik, Darmstadt verwendet.

Die Kalibrierung der Oberstempelkraft erfolgt mit einem planen Oberstempel. Da der Krafteinleitungsknopf des Aufnehmers gewölbt ist, ist die Verwendung eines Druckstücks nötig, um die Kraft vom planen Stempel vollständig auf den Aufnehmer übertragen zu können. Dieses wurde aus Vergütungsstahl C 45 gefertigt.

Zur Durchführung der Oberstempelkraftkalibrierung wird der Oberstempel eingesetzt und der Kraftaufnehmer mit dem aufgesetzten Druckstück auf den Pressenrahmen gelegt. Durch Bewegung des Schwungrades kann die Position des Stempels verändert und damit die

Druckbelastung beim Kontakt mit dem Aufnehmer variiert werden (vgl. Abbildungen 4.10-4.12).

Für die Kalibrierung der Unterstempelpresskraft wurde ein Unterstempel gefertigt, der die Wölbung des Druckeinleitungsknopfes aufweist. Der Kraftaufnehmer wird mit dem Einleitungsknopf auf den Unterstempel aufgesetzt und mit einem Stahl-Stück (C 45) belegt. Die Krafteinwirkung erfolgt auch hier über den Oberstempel (vgl. Abbildung 4.13).

Die Kalibrierung wird quasistatisch nach Belda und Mielck in Anlehnung an DIN 51301 durchgeführt [158].

Vor jedem Messzyklus wird je drei Mal für eine Minute mit der Maximalkraft der Presse (30 kN) belastet (Vorlast). Zwischen den Belastungen erfolgt eine Pause von je drei Minuten. Drei Minuten nach der letzten Vorlast wird ein Nullabgleich vorgenommen und der Messzyklus gestartet.

Durch unterschiedliches Positionieren des Stempels wird bei verschiedenen Kraftlevels belastet (2, 5, 10, 15, 20, 25, 30 kN für den Oberstempel, 2, 5, 10, 15, 20, 25 kN für den Unterstempel). Nach einer Minute beim ausgewählten Level wird die Kraft am Referenzaufnehmer und der EK 0 sowie die Ausgangsspannung an der Presse abgelesen (Messbereich Referenzaufnehmer und Presse: 2 mV/V).

Darauf folgt eine Entlastungsphase von einer Minute. Anschließend wird beim nächst höheren Kraftlevel belastet, bis die Maximalkraft erreicht ist. Dann erfolgt die Belastungskaskade absteigend, um eventuelle Hysterese-Erscheinungen zu erfassen. Während der Belastungsphase wird die Zielkraft innerhalb von 10-30 s erreicht, die Entlastung erfolgt innerhalb von 10 s. Es werden jeweils drei Zyklen an drei aufeinander folgenden Tagen für Ober- und Unterstempel durchgeführt.



Abbildung 4.10: Geräteanordnung zur Kalibrierung. 1-Oberstempelhalter mit Kalibrier-Oberstempel, 2-Kraftaufnehmer C2, 3-Verstärker Scout 55, 4-PMA 3 im Kalibriermodus.



Abbildung 4.11: Oberstempel in entlastetem Zustand.



Abbildung 4.12: Oberstempel während der Belastung.



Abbildung 4.13: Unterstempelkalibrierung.

Mit den abgelesenen Werten für die Kraft (Referenz und EK 0) und der Brückenausgangsspannung der Presse kann nach Gleichung 4.2 die Brückempfindlichkeit der Presse berechnet werden [159].

$$Y = F_{\max} * \frac{M_B}{F_{\text{gem}} * \frac{10}{U_{\text{gem}}}} \quad \text{Gl. 4.2}$$

Y	Empfindlichkeit der Messstelle [mV/V]
F_{\max}	maximale Presskraft der Maschine [kN] = 30 kN
M_B	Messbereich des Verstärkers (Presse) [mV/V]
F_{gem}	gemessene Presskraft an der Referenzmessdose (C2, Scout 55) [kN]
10	maximale Ausgangsspannung des Messverstärkers (Presse) [V]
U_{gem}	gemessene Ausgangsspannung am Messverstärker (Presse) [V]

Für jedes Kraftlevel wird die Brückenempfindlichkeit berechnet. Mittels einfaktorieller Varianzanalyse wird überprüft, ob die Empfindlichkeiten der einzelnen Messzyklen signifikant unterschiedlich sind und aus sämtlichen berechneten Werten der Mittelwert bestimmt. Mit der neu eingestellten Empfindlichkeit wird ein Messzyklus zur Überprüfung durchgeführt. Zur Kalibrierung der Wegaufnehmer wird ein 10 mm Parallel-Endmass verwendet. Bei eingebautem Unterstempel und einer eingestellten Fülltiefe von 10 mm wird das Endmass auf den Unterstempel gelegt. Es muss bündig mit der Matrizenoberkante abschliessen.

4.2.4.3.2 Ergebnisse

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Prüfzyklen mit den neu berechneten Brückenempfindlichkeiten aufgeführt. Für die erste Kalibrierung sind die Regressionsgrafiken für Ober- und Unterstempel beispielhaft dargestellt (vgl. Abbildungen 4.14-4.17), für die folgenden sind jeweils die Regressionsgeradengleichungen angegeben (vgl. Tabellen 4.7 und 4.8). Die Kalibrierung erfolgte in Abständen von sechs Monaten.

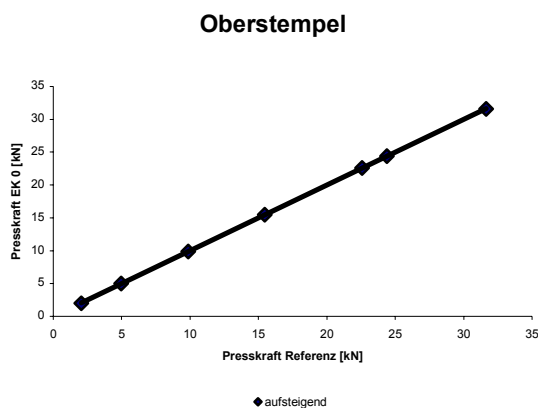


Abbildung 4.14: Regressionsgerade Oberstempel aufsteigend

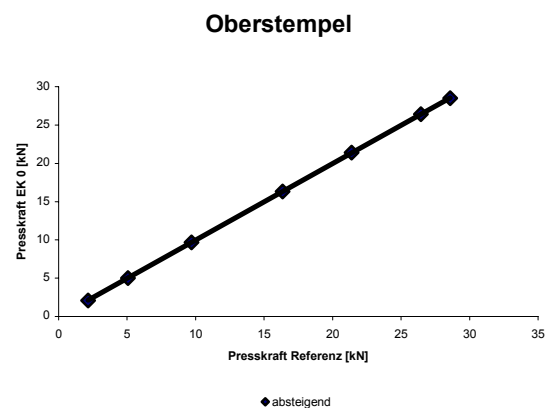


Abbildung 4.15: Regressionsgerade Oberstempel absteigend

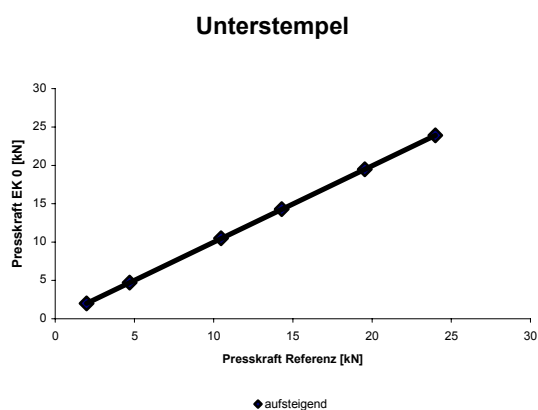


Abbildung 4.16: Regressionsgerade Unterstempel aufsteigend

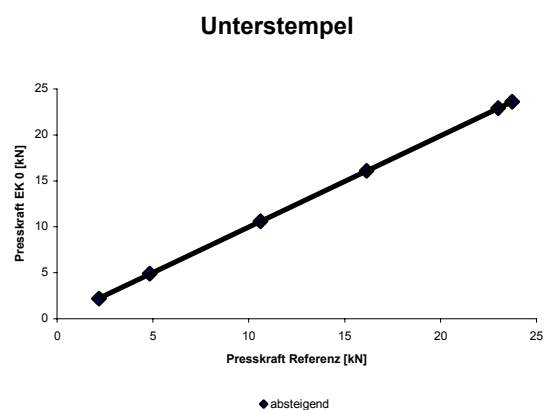


Abbildung 4.17: Regressionsgerade Unterstempel absteigend

Tabelle 4.7: Regressionsgleichungen aufsteigend

Kalibrierung	Oberstempel aufsteigend		Unterstempel aufsteigend	
	Geradengleichung	r^2	Geradengleichung	r^2
1	$y=0.9991x+0.0189$	1	$y=0.9956x+0.0418$	1
2	$y=1.0019x-0.0447$	1	$y=0.9948x+0.0978$	1
3	$y=1.0019x-0.0447$	1	$y=0.9997x-0.0237$	1
4	$y=1.0005x+0.0014$	1	$y=0.9954x+0.0312$	1

Tabelle 4.8: Regressionsgleichungen absteigend

Kalibrierung	Oberstempel absteigend		Unterstempel absteigend	
	Geradengleichung	r^2	Geradengleichung	r^2
1	$y=0.9999x-0.0285$	1	$y=0.9923x-0.0285$	1
2	$y=0.9998x-0.0151$	1	$y=0.9959x+0.0760$	1
3	$y=0.9998x-0.0151$	1	$y=0.9998x-0.0178$	1
4	$y=0.9981x+0.0229$	1	$y=0.9915x+0.0674$	1

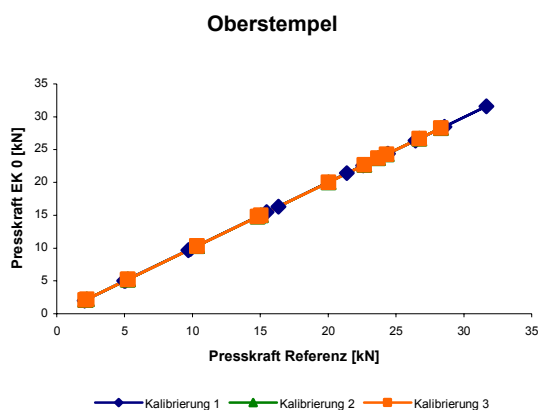


Abbildung 4.18: Hystereseverlauf Oberstempel

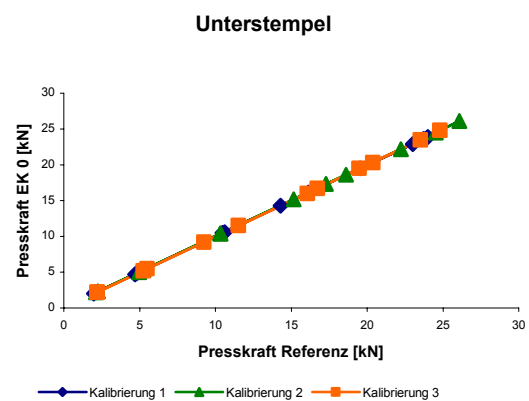


Abbildung 4.19: Hystereseverlauf Unterstempel

Der Hystereseverlauf ergab die in den Abbildungen 4.18 und 4.19 dargestellten Ergebnisse. Wie anhand der Grafiken zu erkennen ist, tritt weder beim Ober- noch beim Unterstempel Hysterese auf. Die Regressionsgleichungen zeigen einen streng linearen Verlauf mit Bestimmtheitsmaßen von 1. Die Steigungen liegen ebenfalls bei nahezu 1.

4.2.5 Herstellung der Tabletten

Für die Herstellung der Tabletten werden jeweils 200 ± 1 mg der Pulvermischungen auf der Waage Kern EG 220 abgewogen und manuell in die Matrize überführt. Da die Tablettenfestigkeit in Abhängigkeit von der Oberflächenbelegung mit Nanomaterial

untersucht werden soll und Schmiermittel die Bindungsbildung innerhalb der Tablette signifikant beeinflussen [118,160], wird eine externe Schmierung gewählt, indem Stempel und Matrize vor jedem Pressvorgang mit einer Suspension aus 2% Magnesiumstearat in Aceton besprüht werden [89,161]. Auf diese Weise werden jeweils 6 Tabletten bei acht verschiedenen Pressdrücken zwischen 50 und 400 ($\pm 3\%$) [MPa] hergestellt. Die Kompaktionsgeschwindigkeit beträgt 19 Hübe/Minute. Für jede Mischzeit werden drei Mischungen untersucht, wobei für Mischung 1 Tabletten über den gesamten Pressdruckbereich hergestellt werden. Die beiden anderen Mischungen werden nur bei zwei Drücken (150 und 400 [MPa]) verpresst, um die Reproduzierbarkeit des Misch- und Pressvorgangs zu überprüfen. Von den Tabletten werden direkt nach dem Ausstoßen Masse, Dicke und Durchmesser bestimmt, vor weitergehenden Untersuchungen werden sie für sieben Tage bei konstanten Bedingungen (43% r. H., RT) im Exsiccator gelagert. Für die Versuche im Füllschuhbetrieb werden ca. 200 g Mischung in den Füllschuh gefüllt.

4.2.6 Prüfung der Tabletten

4.2.6.1 Elektronischer Dickenmesser

Die Dicke der Tabletten wurde mit einer digitalen Dickenmeßuhr (Modell ID-S 1012, Mitutoyo, Japan), ermittelt. Der Meßbereich beträgt 0.01-12.7 mm mit einer Genauigkeit von 0.02 mm [162].

4.2.6.2 Bruchkrafttester Schleuniger 8M

Als Maß für die mechanische Festigkeit der Tabletten wird die diametrale Bruchfestigkeit herangezogen. Für deren Berechnung ist die diametrale Bruchkraft der Tabletten nötig. Diese wird mit dem Schleuniger Tablettenhärte tester 8M (Dr. Schleuniger® Pharmatron, Solothurn, Schweiz) bestimmt. Dazu wird die Tablette plan zwischen zwei Druckbacken eingelegt, von denen eine feststehend, die andere beweglich und mit einem Kraftmesser ausgestattet ist. Durch Bewegung der verschiebbaren Druckbacke wird die Tablette bis zum Bruch belastet. Die Kraft am Bruchpunkt entspricht der Bruchkraft der Tablette und kann am Display direkt abgelesen werden [N]. Das Gerät besitzt einen Meßbereich von 6-400 [N] mit einer Genauigkeit von $\pm 1\%$ vom Endwert [163]. Für die Prüfung wird ein konstanter Kraftanstieg von 1 mm/s gewählt, um viskoelastische Effekte auszuschließen.

Gleichzeitig mit der Kraftmessung ist die Bestimmung des Tablettendurchmessers möglich, ebenfalls über eine in die bewegliche Druckbacke integrierte Messvorrichtung.

Die Kalibrierung des Durchmessers erfolgt mit einem 10 mm Parallel-Endmaß. Die Härte wird mittels eines kalibrierten 5 kg Gewicht eingestellt. Die Kalibrierung der Härte erfolgt in

Abständen von sechs Monaten. An jedem Messtag wird die Durchmesserkalibrierung verifiziert.

4.2.6.3 Berechnung der Bruchfestigkeit

Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wird die gemessene Bruchkraft auf die belastete Fläche der Tablette bezogen. Die damit erhaltene Bruchfestigkeit der Tabletten berechnet sich wie folgt (Gleichung 4.3) [164]:

$$\sigma_t = \frac{2F_{BW}}{\pi d_w h_w} \quad \text{Gl. 4.3}$$

σ_t	Bruchfestigkeit [MPa]
F_{BW}	Bruchkraft [N]
d_w	Durchmesser der Tablette [mm]
h_w	Steghöhe der Tablette [mm]

Da facettierte Stempel verwendet werden, entsprechen die Steghöhen nicht den gemessenen Dicken der Tabletten. Mit den Herstellerangaben zu den Stempelabmessungen wird die tatsächliche Steghöhe berechnet [165]. Auf gleichem Wege wird das Volumen der Tabletten korrigiert, vgl. 8.3.

4.2.6.4 Prüfung auf Massenkonstanz bei Füllschuhbetrieb

Das Verpressen der Mischungen im Füllschuhbetrieb soll Aufschluß darüber geben, inwieweit die Mischzeit für die Arzneibuchvorgaben relevant ist. Für nichtüberzogene Tabletten mit einer Masse zwischen 80 und 250 mg schreibt das Ph.Eur. 5.00 eine Prüfung von 20 Einheiten vor [1]. Davon dürfen maximal zwei Tabletten in ihren Einzelmassen um mehr als 7.5% vom Mittelwert abweichen, keine jedoch um mehr als 15%.

Der Versuch wird für jede Mischzeit dreimal durchgeführt, die Ermittlung der Tablettenmassen erfolgt auf der Waage Kern EG 220.

4.2.6.5 Prüfung auf Zerfall

Die Prüfung der Zerfallszeit wird ebenfalls nach dem Ph.Eur. 5.00 bestimmt [166]. Jeweils sechs Tabletten werden in die Zerfallsapparatur (Zerfallstester Erweka ZT 3, Erweka Heusenstamm) eingebracht und die Zerfallszeiten in Wasser (36-37°C) ermittelt. Geprüft

werden drei mal sechs Tabletten. Die Erfassung der Zeit erfolgt mit einer Stoppuhr (Hanhart).

4.2.6.6 Prüfung auf Abrieb

In enger Verbindung mit der Bruchfestigkeit von Tabletten steht deren Abriebsverhalten. Deshalb wird auch dieses in Abhängigkeit von der Mischzeit untersucht. Dafür schreibt das Ph.Eur. 5.00 eine Apparatur bestehend aus einer Trommel und einem Antriebsaggregat vor, mit der 25 Umdrehungen pro Minute erreicht werden. 20 Tabletten werden entstaubt, gewogen (Kern EG 220), in die Trommel eingebracht und 100 Umdrehungen ausgesetzt. Im Anschluß daran werden zerbrochene Tabletten bzw. Bruchstücke entfernt, die restlichen Tabletten erneut entstaubt und gewogen. Aus den Massen vor bzw. nach der Prüfung wird der prozentuale Massenverlust berechnet. Dieser darf nicht mehr als 1% betragen [167].

4.3 Statistische Auswertung der Messreihen

Alle Messdaten werden mit dem Statistikprogramm SPSS Version 11.0 auf Signifikanz untersucht. Zunächst wird mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse die Gleichheit der Messreihen überprüft, im Anschluß wird mit dem Scheffe-Test geprüft, welche Mischzeiten sich signifikant unterscheiden.

Die Ermittlung der maximalen Bruchfestigkeiten nach Leuenberger erfolgte mittels nicht-linearer Regression mit dem Programm Microcal Origin Version 7.5.

Soweit nicht anders angegeben, beträgt das Konfidenzintervall 95%.

5 Ergebnisse und Diskussion

5.1 Charakterisierung der Einzelsubstanzen (Trägermaterialien)

Zunächst werden die Trägerstoffe ohne den Zusatz von Nanomaterialien auf ihre pulvercharakteristischen Eigenschaften Fließverhalten und Partikelgröße sowie ihre Oberflächenbeschaffenheit untersucht.

5.1.1 Partikelgröße des Ibuprofens

Native Maisstärke besitzt einen mittleren Partikeldurchmesser von 22 μm [7]. Die Größenverteilung des Wirkstoffes wird ebenfalls untersucht. Tabelle 5.1 gibt die Summenverteilung der verwendeten Ibuprofen-Charge an.

Tabelle 5.1: Partikelgrößenverteilung Ibuprofen Charge 0508682

Maschenweite [μm]	Durchgangssumme $Q_{3,i}$ [-]
36	0.461
63	0.735
125	0.982
200	0.995
250	0.997

Aus Tabelle 5.1 ist ersichtlich, dass die Wirkstoffpartikel bis zu 10-mal größer sind als die Hilfsstoffteilchen. Ca. die Hälfte der Partikeln befindet sich im Größenbereich der Maisstärke, der Großteil der restlichen Teilchen weist bis zu 125 μm auf.

5.1.2 Spezifische Oberfläche des Ibuprofens

Die BET-Oberflächenbestimmung des Ibuprofens ergab eine massenbezogene spezifische Oberfläche von $0.120 \pm 0.02 \text{ m}^2/\text{g}$.

5.1.3 Rasterelektronische Aufnahmen des Ibuprofens

Wie die REM-Aufnahmen von Meyer [7] gezeigt haben (vgl. Abschnitt 4.1.1), sind die Maisstärkepartikeln annähernd kugelförmig mit einer glatten Oberfläche. Damit kann die Oberflächenbelegung optimal beobachtet werden. Die Oberflächen des Ibuprofens werden vor dem Mischen ebenfalls elektronenmikroskopisch untersucht. Die Abbildungen 5.1-5.3 zeigen den Wirkstoff in unterschiedlichen Vergrößerungen.

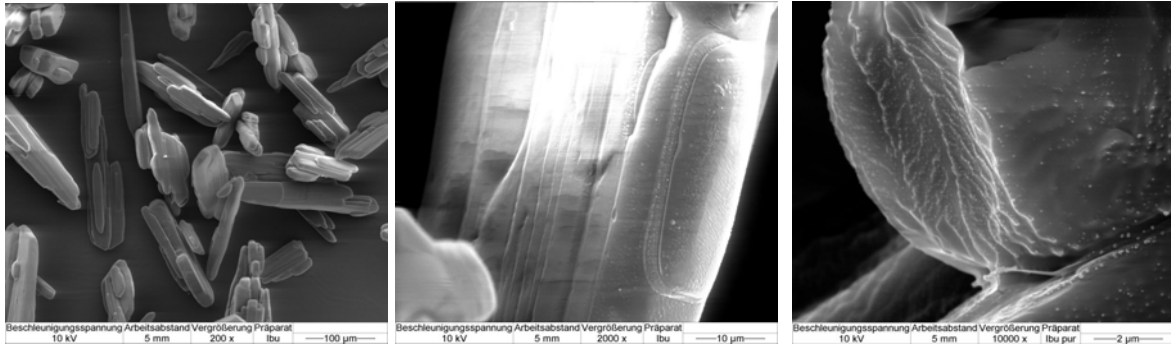


Abbildung 5.1: Ibuprofen, x200.

Abbildung 5.2: Ibuprofen, x2000.

Abbildung 5.3: Ibuprofen, x10000.

Ibuprofen besitzt eine längliche, kantige Struktur (Abb. 5.1) mit mehreren lamellenartig aufeinander gelagerten Kristallschichten. Die Oberfläche ist überwiegend glatt, vereinzelt finden sich Ansammlungen kleiner Auflagerungen (Abb. 5.2 rechts), die möglicherweise Bruchstücke aus dem Mahlprozess sind. Des Weiteren liegen Bereiche vor, die Erhebungen aufweisen (Abb. 5.3). Diese liegen in Form längs geordneter Rillen vor. Da die Oberfläche eine überwiegend glatte Struktur aufweist, lässt sie die Beobachtung der Belegung mit Nanomaterialien zu.

5.1.4 Schütt- und Stampfdichte

Die Schütt- und Stampfdichten sowie der Hausner-Faktor HF der Einzelsubstanzen sind in Tabelle 5.2 aufgelistet. Die angegebenen Werte sind Mittelwerte aus je drei Bestimmungen.

Tabelle 5.2: Fließeigenschaften der Reinsubstanzen, (n=3).

Material	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]	HF [-]
Maisstärke Cerestar® GL 03406	0.507 ± 0.003	0.732 ± 0.006	1.44 ± 0.011
Ibuprofen Heumann®	0.360 ± 0.006	0.553 ± 0.004	1.53 ± 0.012

Die gemessenen Werte für die Dichten des Wirkstoffes stimmen gut mit den Literaturangaben überein. Für die Schüttdichte werden Werte zwischen 0.22 und 0.45 [g/ml] angegeben, für die Stampfdichte 0.29 bis 0.57 [g/ml] [142,145]. Wie Tabelle 5.2 weiterhin zu entnehmen ist, besitzt native Maisstärke ein deutlich besseres Fließverhalten als Ibuprofen. Aufgrund der kleineren Partikelgröße und der damit verbundenen höheren wirksamen Haftkräfte wäre jedoch das Gegenteil zu erwarten. Offensichtlich ist hier die Partikelform der ausschlaggebende Faktor. Durch ihre Kugelform können sich die Maisstärkepartikeln in der dichtesten Packung anordnen. Die unregelmäßige Form des Ibuprofens verhindert eine gleichmäßige Anordnung der Teilchen. Vielmehr kann es zum Verhaken der Partikeln kommen, was einem gleichmäßigen Fließen entgegenwirkt. Der hohe Wert für den Hausner-Faktor bestätigt dies. Durch die Stampfbewegungen werden die großen interpartikulären Hohlräume, die sich durch die Verhakungen gebildet haben, zerstört. Zusätzlich ergeben

sich durch die längliche Form plane Bereiche. Treffen zwei solcher Flächen aufeinander, bildet sich eine entsprechend ausgedehnte Kontaktfläche aus, resultierend in starken interpartikulären Haftkräften.

5.2 Wahre Dichte der Mischungen

Die wahre Dichte von Substanzen ist nicht zwangsläufig eine Materialkonstante. Sie hängt in großem Maße von der chemischen Natur der Stoffe ab sowie von den Umgebungsbedingungen [170]. Polare Materialien wie Maisstärke sind in der Lage, über OH-Gruppen Wassermoleküle zu binden. Abhängig von der relativen Feuchte der Umgebung wird das Wasser in mehreren Schichten mit unterschiedlicher Festigkeit gebunden. Die in dieser Arbeit verwendeten Mischungen werden bei einer relativen Feuchte von 43% konditioniert (vgl. Abschnitt 4.2.2.1). Haftkraftmessungen von Eber [8] ergaben eine kritische rel. Feuchte von ca. 40% für Maisstärke. Ab dieser Luftfeuchtigkeit steigen die Haftkräfte zwischen Maisstärketeilchen stark an, was auf die Bildung von Wassersorptionslayern zurückzuführen ist. Mit der Adsorption von Wasser an die Oberfläche verändert sich sowohl die Masse als auch das Volumen der Partikel. Allerdings steht die Massenzunahme in keinem proportionalen Zusammenhang zur Volumenzunahme [171].

Die verwendeten Nanomaterialien unterscheiden sich in ihrer Hydrophilie bzw. Hydrophobie. Es ist zu erwarten, dass sich durch die unterschiedliche Oberflächenbelegung Unterschiede im Wasseradsorptionsverhalten ergeben, was sich auf die wahre Dichte auswirkt.

5.2.1 Binäre Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial

Die Bestimmung der Feststoffdichte der binären Mischungen ergab die in Tabelle 5.3 aufgeführten Ergebnisse. Die Dichtewerte der hydrophilen Nanomaterialien liegen im Bereich von 1.51–1.56 [g/cm³], die des Aerosil[®] R 805 und des Printex[®] 95 zwischen 1.49 und 1.52 [g/cm³]. Innerhalb der Messreihe nehmen die Dichten mit zunehmender Mischzeit ab. Die wahre Dichte der reinen Maisstärke beträgt 1.574 ±0.004 [g/cm³].

Tabelle 5.3: Wahre Dichten [g/cm^3] der binären Mischungen aus Maisstärke und den verwendeten hydrophilen und hydrophoben Nanomaterialien mittels He-Pyknometrie ($n=3$).

Mischzeit [min]	Aerosil® 200	Aerosil® R 805	Printex® 95	Aeroxide® TiO ₂ P 25
1	1.557 ± 0.006	1.501 ± 0.004	1.502 ± 0.0003	1.518 ± 0.006
10	1.539 ± 0.002	1.516 ± 0.004	1.502 ± 0.004	1.524 ± 0.004
30	1.547 ± 0.004	1.503 ± 0.003	1.494 ± 0.003	1.511 ± 0.005
60	1.517 ± 0.003	1.500 ± 0.004	1.493 ± 0.002	1.512 ± 0.004
180	1.528 ± 0.002	1.492 ± 0.002	1.496 ± 0.002	1.511 ± 0.005
360	1.516 ± 0.004	1.497 ± 0.004	1.493 ± 0.001	1.506 ± 0.004
720	1.522 ± 0.005	1.493 ± 0.003	1.494 ± 0.004	1.523 ± 0.001
1440	1.537 ± 0.004	1.497 ± 0.001	1.497 ± 0.001	1.531 ± 0.004
2880	1.561 ± 0.005	1.499 ± 0.003	1.488 ± 0.004	1.517 ± 0.002
4320	1.549 ± 0.004	1.520 ± 0.005	1.487 ± 0.003	1.510 ± 0.002

5.2.2 Ternäre Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial

In Tabelle 5.4 sind die für die ternären Mischungen ermittelten Feststoffdichten aufgelistet. Die Dichten sind insgesamt niedriger als die der binären Mischungen. Auch weisen die Mischungen mit den hydrophoben Nanomaterialien etwas höhere Werte auf als die Mischungen mit Aerosil® 200 und Aeroxide® TiO₂ P 25.

Eine generelle Abnahme mit zunehmender Mischzeit innerhalb der Messreihe ist ebenfalls nicht zu verzeichnen. Bei den Mischungen mit Printex® 95 kommt es dagegen zu einer deutlichen Zunahme der Dichte bei längerem Mischen.

Tabelle 5.4: Wahre Dichten [g/cm^3] der ternären Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und den verwendeten hydrophilen und hydrophoben Nanomaterialien mittels He-Pyknometrie ($n=3$).

Mischzeit [min]	Aerosil® 200	Aerosil® R 805	Printex® 95	Aeroxide® TiO ₂ P 25
1	1.301 ± 0.004	1.287 ± 0.003	1.312 ± 0.003	1.267 ± 0.005
10	1.292 ± 0.003	1.300 ± 0.002	1.302 ± 0.005	1.283 ± 0.004
30	1.293 ± 0.003	1.296 ± 0.003	1.302 ± 0.006	1.268 ± 0.003
60	1.295 ± 0.003	1.320 ± 0.001	1.317 ± 0.002	1.285 ± 0.004
180	1.291 ± 0.003	1.298 ± 0.005	1.321 ± 0.004	1.274 ± 0.003
360	1.293 ± 0.002	1.307 ± 0.005	1.331 ± 0.004	1.270 ± 0.004
720	1.284 ± 0.005	1.302 ± 0.003	1.338 ± 0.003	1.284 ± 0.002
1440	1.283 ± 0.006	1.310 ± 0.003	1.317 ± 0.004	1.293 ± 0.002
2880	1.307 ± 0.002	1.302 ± 0.003	1.335 ± 0.002	1.304 ± 0.001
4320	1.293 ± 0.003	1.310 ± 0.003	1.348 ± 0.001	1.310 ± 0.0003

5.2.3 Veränderung der Dichte in Abhängigkeit von Oberflächenbelegung und chemischer Natur der Nanomaterialien

Die höheren Dichten der Mischungen mit hydrophilen Substanzen sind auf das verbesserte Wasserbindungsvermögen im Vergleich zu den hydrophoben Materialien zurückzuführen. Aerosil® 200 weist gegenüber Aeroxide® TiO₂P 25 eine viermal größere Oberfläche auf. Entsprechend befindet sich eine größere Anzahl an Silanolgruppen an der Oberfläche, die Wassermoleküle zu binden vermögen. Die Dichte der reinen Nanomaterialien ist für Aerosil® 200 2.2 [g/cm³], für Aeroxide® TiO₂P 25 3.8 [g/cm³]. Die Feststoffdichten der hydrophoben Substanzen liegen mit 2.0 [g/cm³] für Aerosil® R 805 und 1.8 [g/cm³] für das Ruß niedriger, so dass auch der Beitrag der Agglomeratdichte zur Gesamtdichte bei den hydrophoben Materialien geringer ausfällt.

Innerhalb der Messreihe nimmt die Dichte mit zunehmender Mischzeit ab. Während des Mischvorgangs werden die Nanomaterial-Agglomerate zerkleinert [7,8], die Anzahl der adsorbierten Agglomerate nimmt jedoch zu. Dadurch wird das Partikelvolumen insgesamt größer, was in kleineren Werten für die Dichte resultiert.

Bei den ternären Mischungen liegt die Dichte insgesamt niedriger. Dies ergibt sich durch die Dichten der Reinstoffe. Maisstärke besitzt eine Feststoffdichte von 1.574 [g/cm³]. Die Diskrepanz zum angegebenen Wert von 1.478 [g/cm³] in der Produktspezifikation (vgl. Abschnitt 4.1.1) ergibt sich durch die Konditionierung. Die wahre Dichte von Ibuprofen wird im Bereich zwischen 1.111 und 1.119 [g/cm³] angegeben (vgl. Abschnitt 4.1.3). Durch das 50:50 Mischverhältnis von Wirk- und Hilfsstoff liegen die Dichtewerte im Bereich von 1.3 [g/cm³]. Auch hier zeigt sich das bessere Wasserbindungsvermögen des Aerosil® 200 gegenüber dem Titandioxid in höheren Dichtewerten. Erstaunlich sind die im Vergleich zu den hydrophilen Substanzen höheren Dichten der hydrophoben Nanomaterialien. Offensichtlich ergibt sich durch den Zusatz des ebenfalls hydrophoben Ibuprofens ein Masse-Volumenverhältnis, das zu diesen Werten führt. Bei den Mischungen mit Printex® 95 ist ein deutlicher Anstieg der Dichten bei längeren Mischzeiten vorhanden. Dies kann auf die Bildung sehr großer Agglomerate im Laufe des Mischvorgangs zurückgeführt werden (vgl. Abschnitt 5.3.2.4), die zu einer Verkleinerung des Gesamtvolumens und damit zur Erhöhung der Dichte führen.

5.3 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der ternären Mischungen

Meyer hat mit Hilfe elektronenmikroskopischer Aufnahmen die Veränderung der Oberflächenbelegung der Maisstärke in Abhängigkeit von der Mischzeit nachgewiesen und das Ausmaß der Belegung bestimmt [7]. Dabei hat sich gezeigt, dass die Maisstärke gleichmäßig durch das Nanomaterial bedeckt wird, was auf die annähernde Kugelform zurückzuführen ist. Da Ibuprofen nicht diese Idealform aufweist, sondern eine längliche, kantige Form besitzt (vgl. Abschnitt 5.1.2), ist die Art der Belegung von zentralem Interesse.

5.3.1 Belegung der Maisstärke

Um zu prüfen, ob auch in den ternären Mischungen die Belegung der Maisstärke ebenso gleichmäßig erfolgt wie in den binären, werden entsprechende Aufnahmen für die unterschiedlichen Nanomaterialien gemacht.

5.3.1.1 Aerosil® 200

Die folgenden Abbildungen 5.4 bis 5.13 zeigen die Belegung der Maisstärkeoberfläche mit Aerosil® 200 in Abhängigkeit von der Mischzeit.

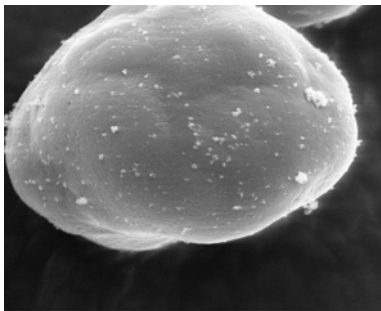


Abbildung 5.4: Aerosil® 200 auf Maisstärke, 1 min, x10000.

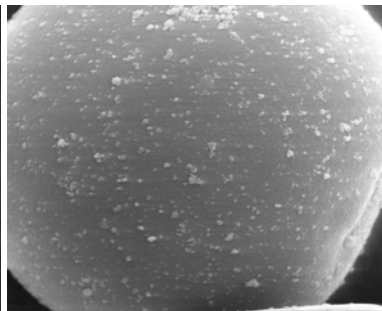


Abbildung 5.5: Aerosil® 200 auf Maisstärke, 10 min, x10000.

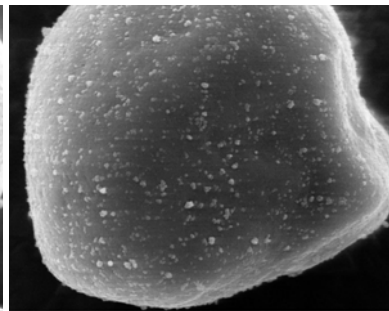


Abbildung 5.6: Aerosil® 200 auf Maisstärke, 30 min, x10000.

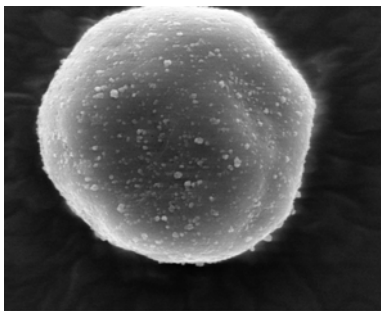


Abbildung 5.7: Aerosil® 200 auf Maisstärke, 60 min, x10000.

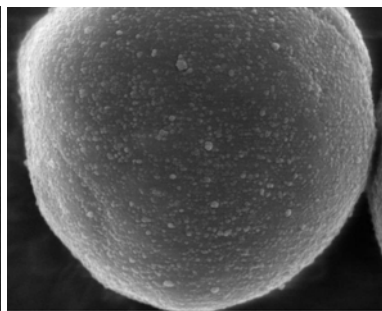


Abbildung 5.8: Aerosil® 200 auf Maisstärke, 180 min, x10000.

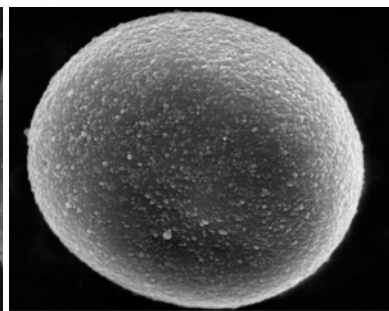


Abbildung 5.9: Aerosil® 200 auf Maisstärke, 360 min, x10000.

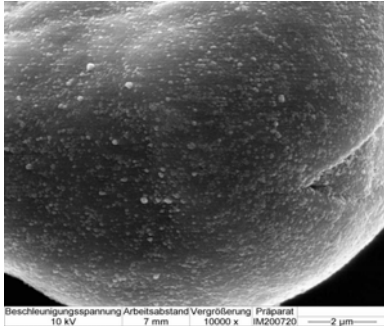


Abbildung 5.10: Aerosil[®] 200 auf Maisstärke, 720 min, x10000.

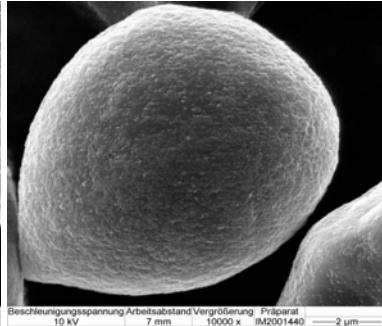


Abbildung 5.11: Aerosil[®] 200 auf Maisstärke, 1440 min, x10000.

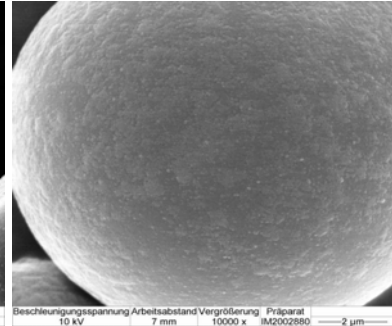


Abbildung 5.12: Aerosil[®] 200 auf Maisstärke, 2880 min, x10000.

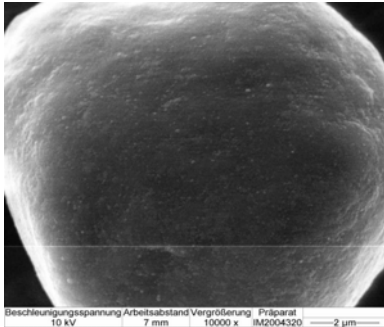


Abbildung 5.13: Aerosil[®] 200 auf Maisstärke, 4320 min, x10000.

Wie auf den Abbildungen 5.4-5.13 zu sehen ist, nimmt die Belegung der Maisstärke ebenfalls mit längerer Mischzeit zu und weist die analoge Gleichmäßigkeit auf. Bei langem Mischen (ab 1440 min) ist die Oberfläche so dicht bedeckt, dass die Agglomerate nicht mehr einzeln vorliegen, sondern die Maisstärkeoberfläche gleichmäßig belegt ist.

5.3.1.2 Aerosil[®] R 805

In den Abbildungen 5.14-5.23 sind die verschiedenen Mischzeiten der Maisstärke mit Aerosil[®] R 805 in der ternären Mischung dargestellt.

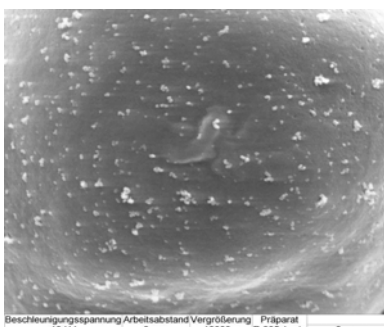


Abbildung 5.14: Aerosil[®] R 805 auf Maisstärke, 1 min, x10000.

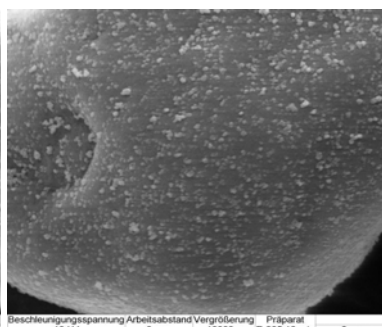


Abbildung 5.15: Aerosil[®] R 805 auf Maisstärke, 10 min, x10000.

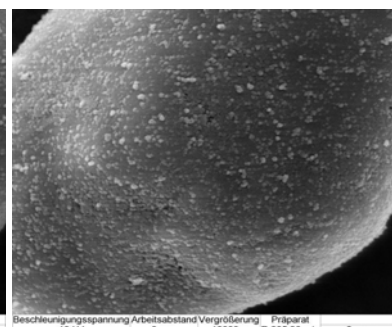


Abbildung 5.16: Aerosil[®] R 805 auf Maisstärke, 30 min, x10000.

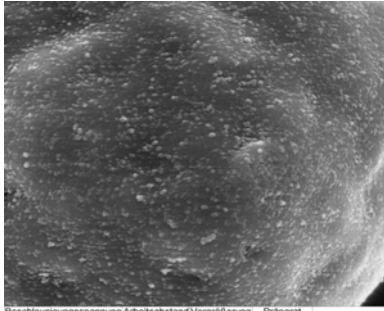


Abbildung 5.17: Aerosil[®] R 805 auf Maisstärke, 60 min, x10000.

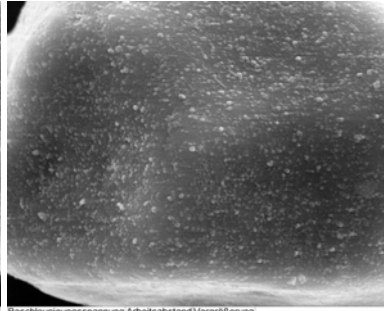


Abbildung 5.18: Aerosil[®] R 805 auf Maisstärke, 180 min, x10000.

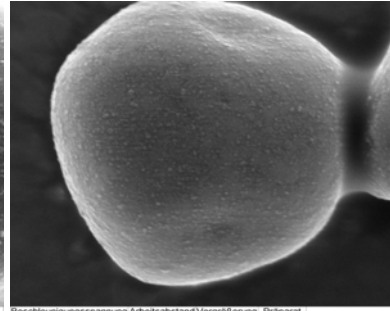


Abbildung 5.19: Aerosil[®] R 805 auf Maisstärke, 360 min, x10000.

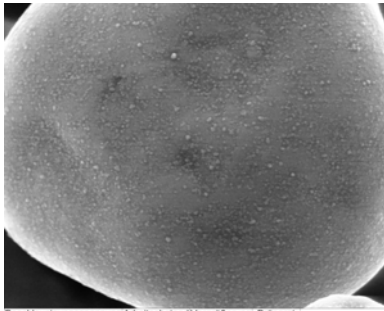


Abbildung 5.20: Aerosil[®] R 805 auf Maisstärke, 720 min, x10000.

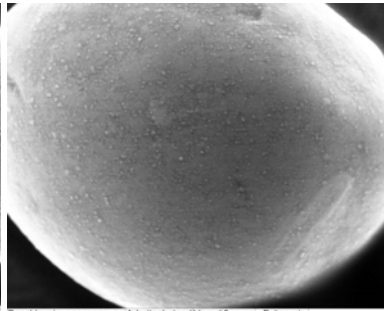


Abbildung 5.21: Aerosil[®] R 805 auf Maisstärke, 1440 min, x10000.

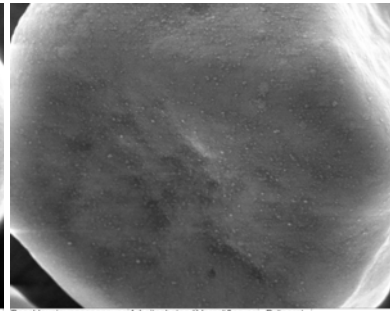


Abbildung 5.22: Aerosil[®] R 805 auf Maisstärke, 2880 min, x10000.

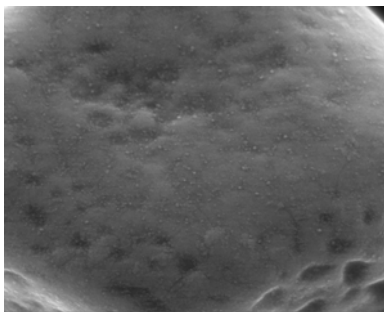


Abbildung 5.23: Aerosil[®] R 805 auf Maisstärke, 4320 min, x10000.

Die Belegungsdichte nimmt ebenfalls mit zunehmender Mischzeit zu, erfolgt jedoch insgesamt schneller. Dies ist v. a. bei den niedrigen Mischzeiten zu erkennen (vgl. Abb. 5.4-5.6 und 5.14-5.16).

5.3.1.3 Aeroxide[®] TiO₂ P 25

Die Abbildungen 5.24-5.33 zeigen die entsprechenden Maisstärkebelegungen mit dem hydrophilen Titandioxid.

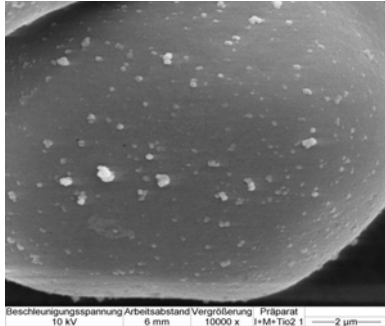


Abbildung 5.24:
Aeroxide[®] TiO₂ P 25 auf
Maisstärke, 1 min, x10000.

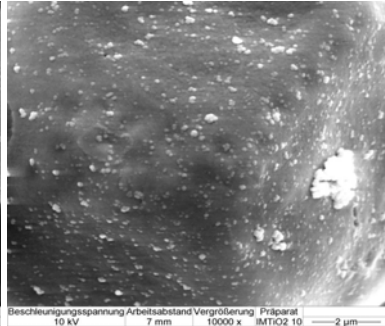


Abbildung 5.25:
Aeroxide[®] TiO₂ P 25 auf
Maisstärke, 10 min, x10000.

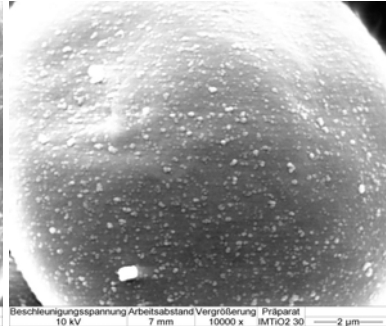


Abbildung 5.26:
Aeroxide[®] TiO₂ P 25 auf
Maisstärke, 30 min, x10000.

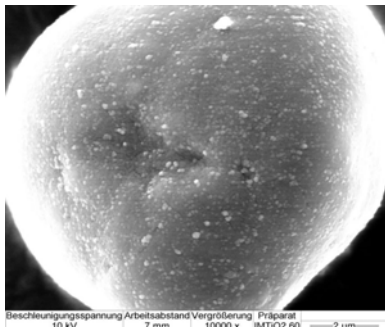


Abbildung 5.27:
Aeroxide[®] TiO₂ P 25 auf
Maisstärke, 60 min, x10000.

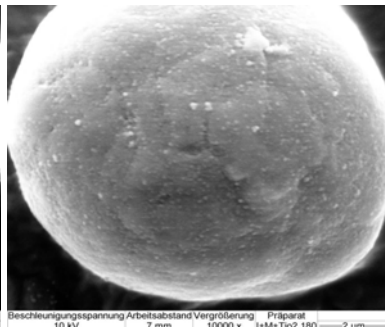


Abbildung 5.28:
Aeroxide[®] TiO₂ P 25 auf
Maisstärke, 180 min, x10000.

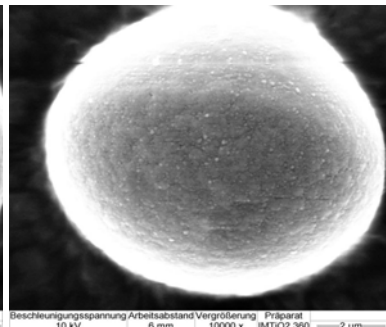


Abbildung 5.29:
Aeroxide[®] TiO₂ P 25 auf
Maisstärke, 360 min, x10000.

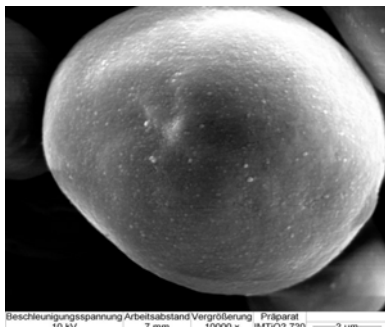


Abbildung 5.30:
Aeroxide[®] TiO₂ P 25 auf
Maisstärke, 720 min, x10000.

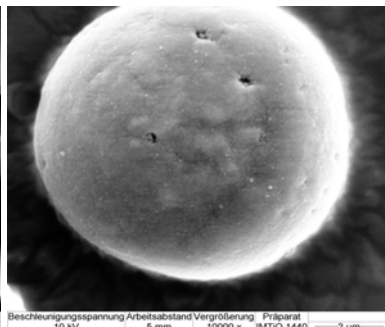


Abbildung 5.31:
Aeroxide[®] TiO₂ P 25 auf
Maisstärke, 1440 min, x10000.

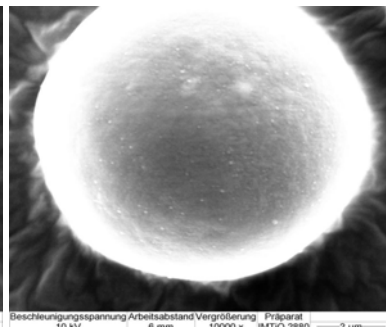


Abbildung 5.32:
Aeroxide[®] TiO₂ P 25 auf
Maisstärke, 2880 min, x10000.

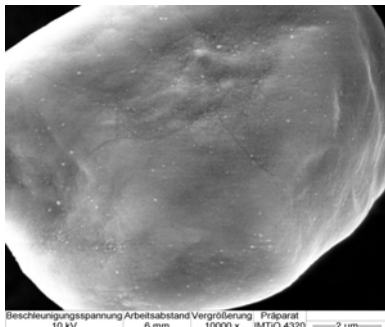


Abbildung 5.33:
Aeroxide[®] TiO₂ P 25 auf Maisstärke,
4320 min, x10000.

Auch mit dem Titandioxid verläuft die Belegung der Maisstärke in der ternären Mischung analog der Belegung in der binären Mischung. Auffallend sind jedoch einige sehr große Agglomerate bei den Mischzeiten 10 min, 30 min und 180 min (Abb. 5.25, 5.26, 5.28). Agglomerate dieser Größe treten bei den binären Mischungen bei den entsprechenden Mischzeiten nicht mehr auf (vgl. [7]).

5.3.1.4 Printex[®] 95

Die Belegung mit dem Rußprodukt Printex[®] 95 wurde ebenfalls untersucht. Die Abbildungen 5.34-5.43 zeigen die Ergebnisse.

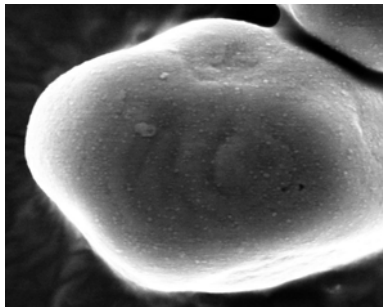


Abbildung 5.34: Printex[®] 95 auf Maisstärke, 1 min, x10000.

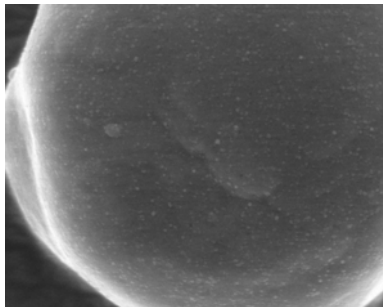


Abbildung 5.35: Printex[®] 95 auf Maisstärke, 10 min, x10000.

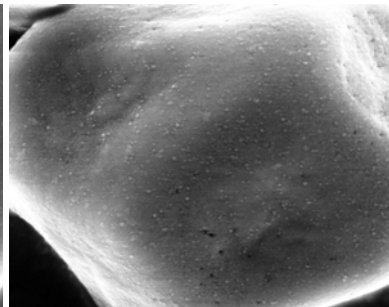


Abbildung 5.36: Printex[®] 95 auf Maisstärke, 30 min, x10000.

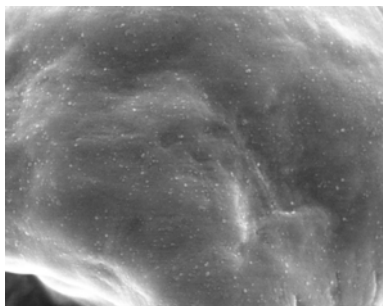


Abbildung 5.37: Printex[®] 95 auf Maisstärke, 60 min, x10000.

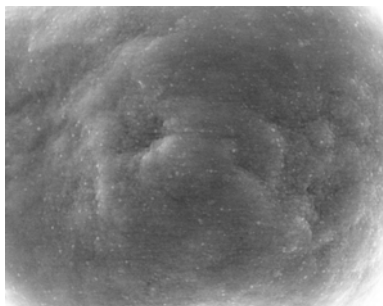


Abbildung 5.38: Printex[®] 95 auf Maisstärke, 180 min, x10000.

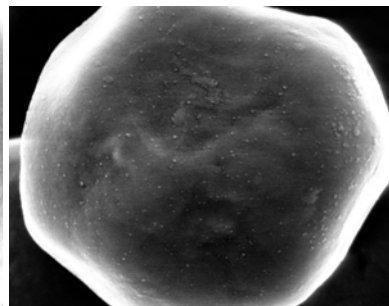


Abbildung 5.39: Printex[®] 95 auf Maisstärke, 360 min, x10000.

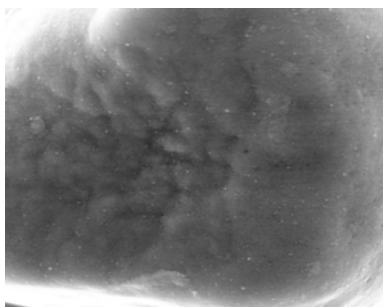


Abbildung 5.40: Printex[®] 95 auf Maisstärke, 720 min, x10000.

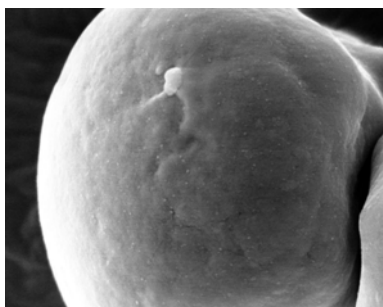


Abbildung 5.41: Printex[®] 95 auf Maisstärke, 1440 min, x10000.

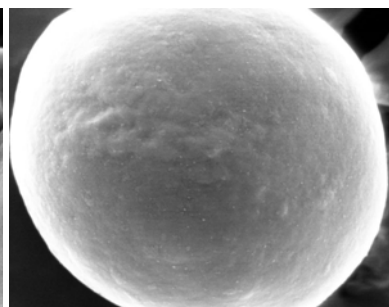


Abbildung 5.42: Printex[®] 95 auf Maisstärke, 2880 min, x10000.

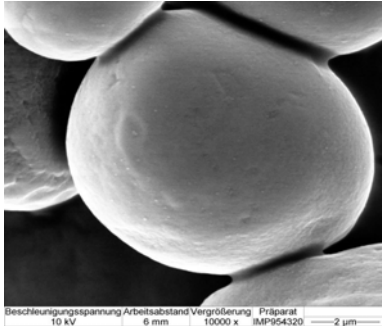


Abbildung 5.43: Printex[®] 95 auf Maisstärke, 4320 min, x10000.

Die Belegung verläuft sehr schnell und die Agglomerate weisen bereits bei kurzen Mischzeiten eine geringe Größe auf. Vereinzelt treten sehr große Anlagerungen auf (Abb. 5.41), ansonsten liegt ein geschlossener Film auf der Maisstärkeoberfläche vor.

5.3.2 Belegung des Ibuprofens

Von besonderem Interesse ist die Belegung des Wirkstoffes in der Mischung. Verläuft sie ebenso wie bei den Maisstärkepartikeln gleichmäßig? Kann das Modell der Fließregulierung auf andere Partikelformen übertragen werden?

Abbildung 5.44 zeigt beispielhaft ein mit Aerosil[®] 200 belegtes Ibuprofenpartikel nach 2880-minütiger Mischzeit bei 2000-facher Vergrößerung.

Auf der Abbildung ist deutlich zu erkennen, dass die Belegung nicht gleichmäßig verläuft. Neben Bereichen, wo die Agglomerate sehr dicht gepackt liegen (durchgezogener Pfeil), finden sich Areale, wo kaum bzw. keine Belegung vorhanden ist (gestrichelter Pfeil). Die dichteste Anordnung erfolgt in Rillen bzw. an Erhebungen und vor allem am Rand der Kristalle. Die fehlende Gleichmäßigkeit macht es nicht möglich, die Oberflächenbelegung quantitativ [7] zu erfassen, so dass die folgenden Aufnahmen den Einfluss der Mischzeit lediglich qualitativ beschreiben.

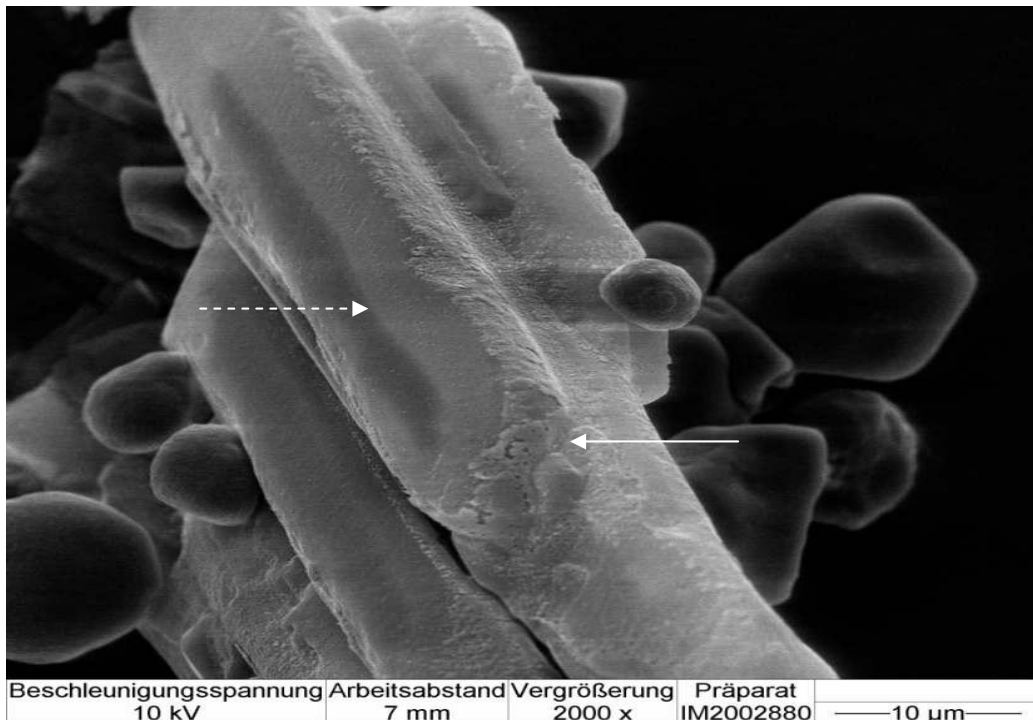


Abbildung 5.44: Aerosil[®] 200 auf Ibuprofen, 2880 min, x2000
 durchgezogene Markierung: Bereich mit dichter Belegung des Nanomaterials
 gestrichelte Markierung: keine Belegung vorhanden

Die Belegung des Ibuprofens wurde ebenfalls bei 10000-fachen Vergrößerungen untersucht, um Vergleiche mit den Maisstärkekörnern ziehen zu können. Die folgenden Aufnahmen stellen Ausschnitte aus den dichter belegten Regionen dar, da nur dort die Änderung mit unterschiedlicher Mischzeit deutlich wird.

5.3.2.1 Aerosil[®] 200

Die Abbildungen 5.45-5.54 zeigen die steigende Oberflächenbelegung des Ibuprofens mit Aerosil[®] 200 in Abhängigkeit von der Mischzeit.



Abbildung 5.45: Aerosil[®] 200 auf Ibuprofen, 1 min, x10000.

Abbildung 5.46: Aerosil[®] 200 auf Ibuprofen, 10 min, x10000.

Abbildung 5.47: Aerosil[®] 200 auf Ibuprofen, 30 min, x10000.

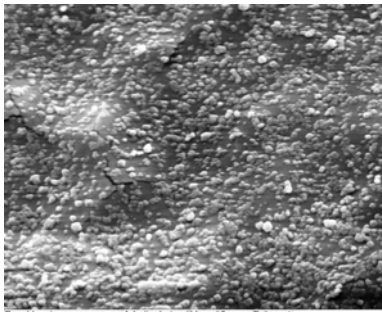


Abbildung 5.48: Aerosil[®] 200 auf Ibuprofen, 60 min, x10000.

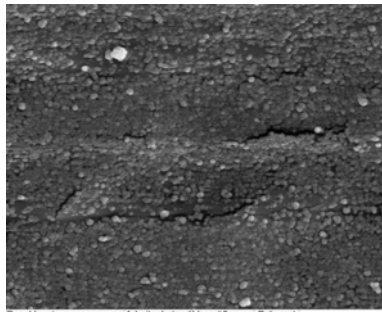


Abbildung 5.49: Aerosil[®] 200 auf Ibuprofen, 180 min, x10000.



Abbildung 5.50: Aerosil[®] 200 auf Ibuprofen, 360 min, x10000.

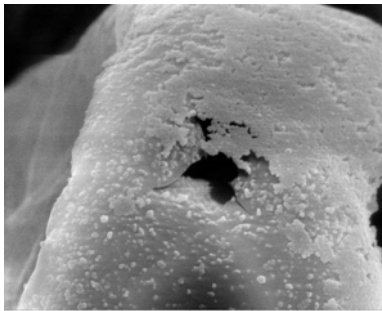


Abbildung 5.51: Aerosil[®] 200 auf Ibuprofen, 720 min, x10000.

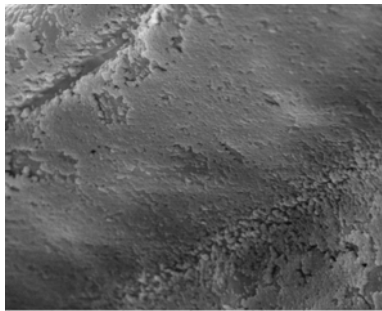


Abbildung 5.52: Aerosil[®] 200 auf Ibuprofen, 1440 min, x10000.

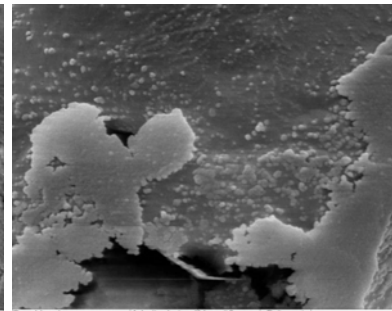


Abbildung 5.53: Aerosil[®] 200 auf Ibuprofen, 2880 min, x10000.

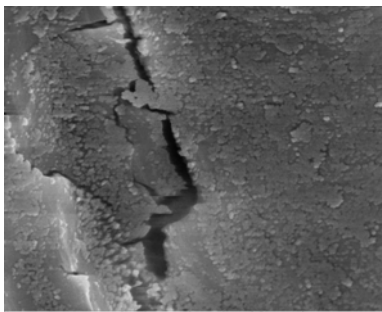


Abbildung 5.54: Aerosil[®] 200 auf Ibuprofen, 4320 min, x10000.

Wie bei der Maisstärke nimmt auch beim Ibuprofen die Oberflächenbelegung mit steigender Mischzeit zu. Bereits ab 60 Minuten liegen die Agglomerate dicht an dicht gepackt vor (Abb. 5.48). Die Packungsdichte steigt über 180 und 360 Minuten weiter an (Abb. 5.49, 5.50), allerdings sind die Einzelagglomerate immer noch zu erkennen. Ab 720 Minuten ist stellenweise ein Film entstanden, die Agglomerate scheinen miteinander verschmolzen zu sein (Abb. 5.51). Dieser Effekt verstärkt sich, wenn das Mischen noch länger anhält (Abb. 5.52-5.54).

5.3.2.2 Aerosil® R 805

Der Verlauf der Belegung mit dem hydrophoben Aerosil ist in den folgenden Abbildungen (5.55-5.64) dargestellt.

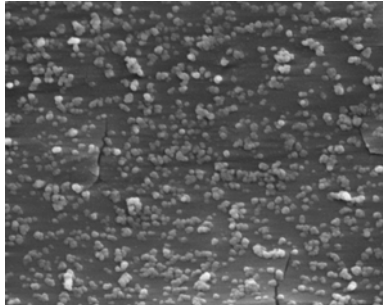


Abbildung 5.55: Aerosil® R 805 auf Ibuprofen, 1 min, x10000.

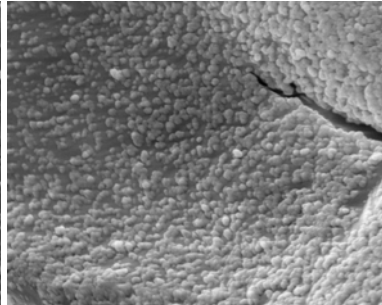


Abbildung 5.56: Aerosil® R 805 auf Ibuprofen, 10 min, x10000.

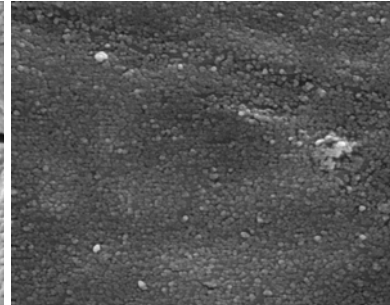


Abbildung 5.57: Aerosil® R 805 auf Ibuprofen, 30 min, x10000.

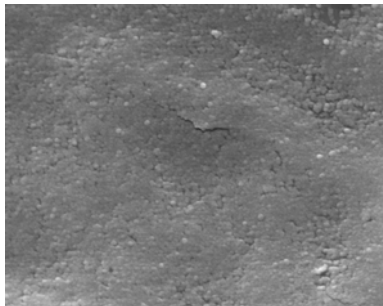


Abbildung 5.58: Aerosil® R 805 auf Ibuprofen, 60 min, x10000.

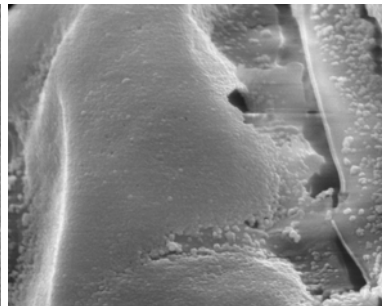


Abbildung 5.59: Aerosil® R 805 auf Ibuprofen, 180 min, x10000.

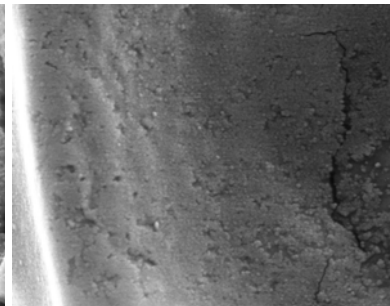


Abbildung 5.60: Aerosil® R 805 auf Ibuprofen, 360 min, x10000.

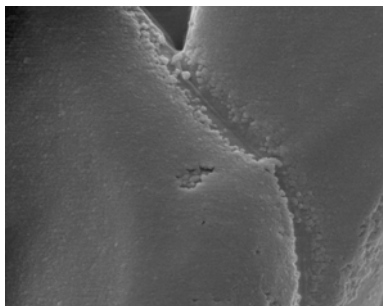


Abbildung 5.61: Aerosil® R 805 auf Ibuprofen, 720 min, x10000.

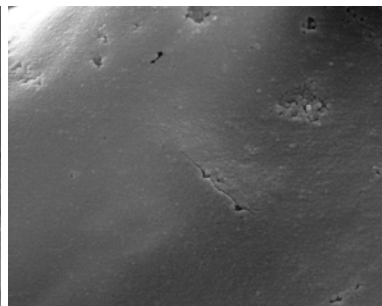


Abbildung 5.62: Aerosil® R 805 auf Ibuprofen, 1440 min, x10000.

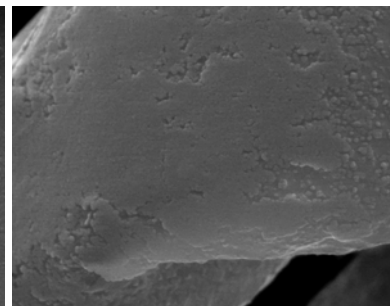


Abbildung 5.63: Aerosil® R 805 auf Ibuprofen, 2880 min, x10000.

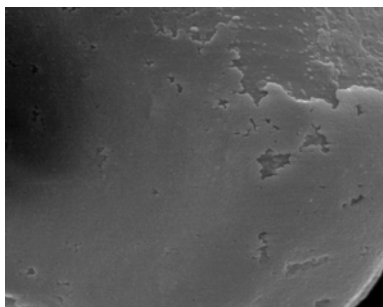


Abbildung 5.64: Aerosil® R 805 auf Ibuprofen, 4320 min, x10000.

Beim Aerosil® R 805 erfolgt die Belegung schneller, wie bei Maisstärke auch. Bereits nach 10 Minuten liegen Bereiche mit einer nahezu geschlossenen Aerosil®-Decke vor (Abb. 5.56). Ab 60 Minuten Mischzeit (Abb. 5.58) sind die Einzelagglomerate nicht mehr voneinander zu unterscheiden und der Film zeigt die abgeplattete Struktur.

5.3.2.3 Aeroxide® TiO₂ P 25

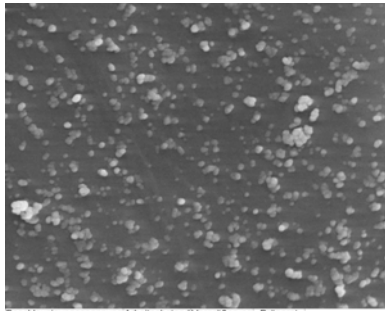


Abbildung 5.65:
Aeroxide® TiO₂ P 25 auf
Ibuprofen, 1 min, x10000.

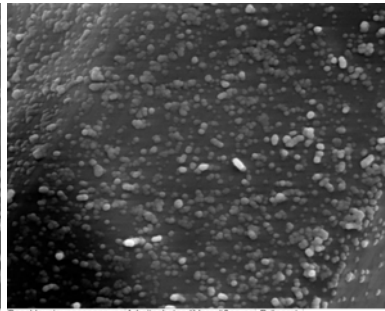


Abbildung 5.66:
Aeroxide® TiO₂ P 25 auf
Ibuprofen, 10 min, x10000.

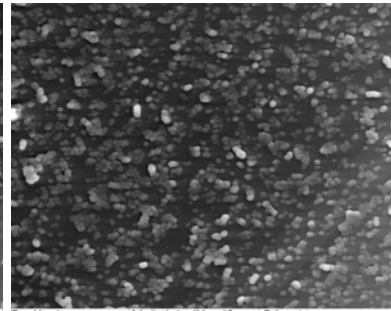


Abbildung 5.67:
Aeroxide® TiO₂ P 25 auf
Ibuprofen, 30 min, x10000.

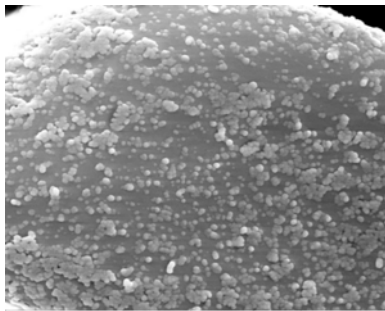


Abbildung 5.68:
Aeroxide® TiO₂ P 25 auf
Ibuprofen, 60 min, x10000.

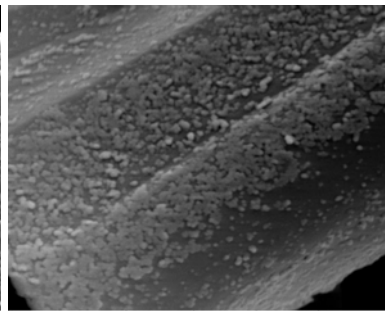


Abbildung 5.69:
Aeroxide® TiO₂ P 25 auf
Ibuprofen, 180 min, x10000.

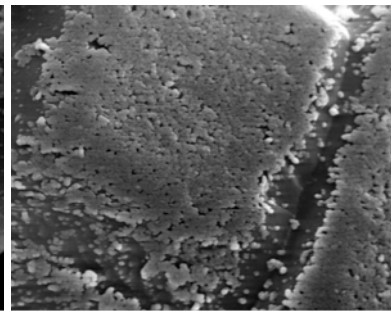


Abbildung 5.70:
Aeroxide® TiO₂ P 25 auf
Ibuprofen, 360 min, x10000.

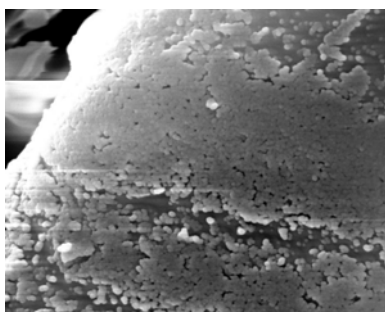


Abbildung 5.71:
Aeroxide® TiO₂ P 25 auf
Ibuprofen, 720 min, x10000.

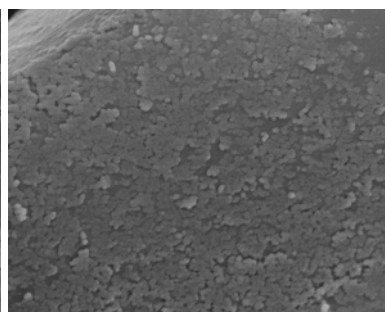


Abbildung 5.72:
Aeroxide® TiO₂ P 25 auf Ibuprofen,
1440 min, x10000.

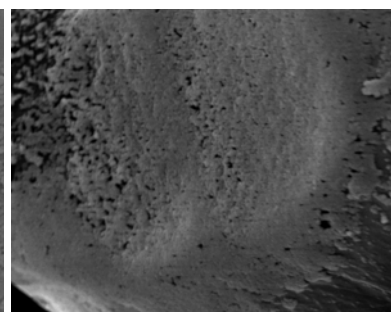


Abbildung 5.73:
Aeroxide® TiO₂ P 25 auf Ibuprofen,
2880 min, x10000.

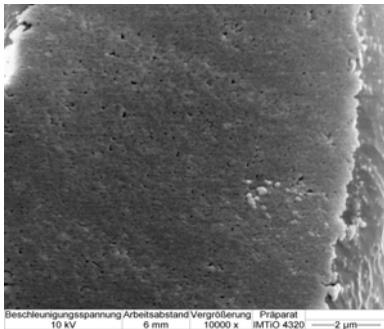


Abbildung 5.74:
Aerioxide® TiO₂ P 25 auf Ibuprofen,
4320 min, x10000.

Die Abbildungen 5.65 bis 5.74 zeigen die Belegung des Ibuprofens mit dem Titandioxid Aerioxide® TiO₂ P 25. Es finden sich hier schon zu sehr frühen Mischzeiten Bereiche, in denen sich die Agglomerate zu abgeplatteten „Schuppen“ zusammenlagern (Abb. 5.68). Diese Schuppenbildung findet statt, ohne dass die Oberfläche vorher gleichmäßig belegt wurde. Insgesamt ist der Film sehr ungleichmäßig. Es sind immer wieder größere Schuppen zu sehen, die abstehen (Abb. 5.70, 5.71).

5.3.2.4 Printex® 95

Die Belegung mit dem Ruß Printex® 95 ist den Abbildungen 5.75-5.84 zu entnehmen.

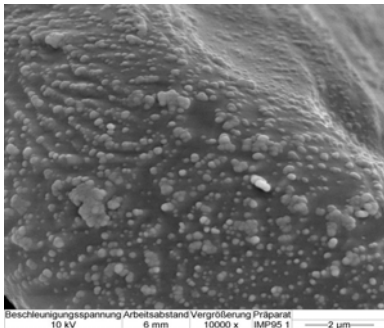


Abbildung 5.75: Printex® 95 auf
Ibuprofen, 1 min, x10000.

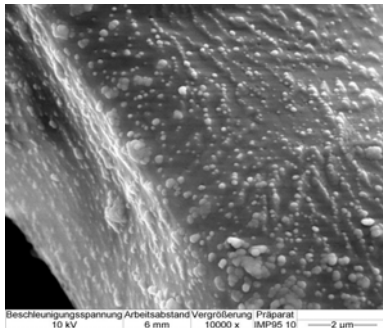


Abbildung 5.76: Printex® 95 auf
Ibuprofen, 10 min, x10000.

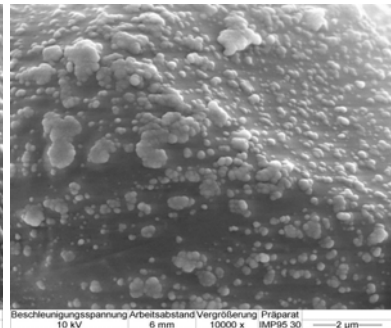


Abbildung 5.77: Printex® 95 auf
Ibuprofen, 30 min, x10000.

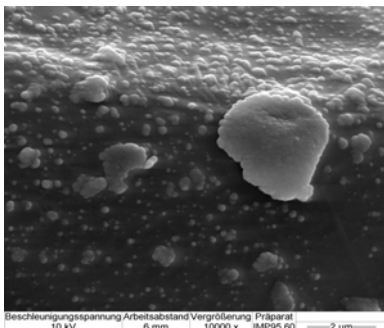


Abbildung 5.78: Printex® 95 auf
Ibuprofen, 60 min, x10000.

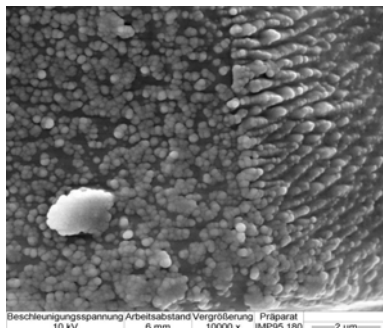


Abbildung 5.79: Printex® 95 auf
Ibuprofen, 180 min, x10000.

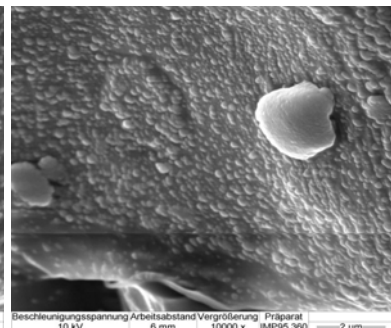


Abbildung 5.80: Printex® 95 auf
Ibuprofen, 360 min, x10000.

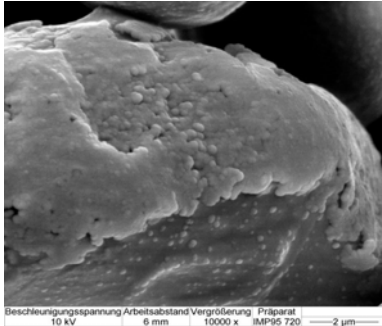


Abbildung 5.81: Printex[®] 95 auf Ibuprofen, 720 min, x10000.

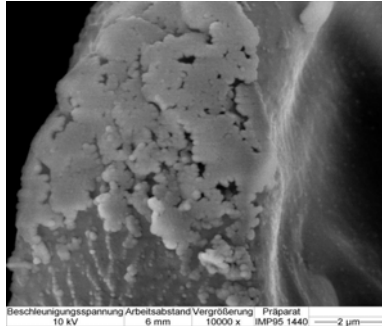


Abbildung 5.82: Printex[®] 95 auf Ibuprofen, 1440 min, x10000.

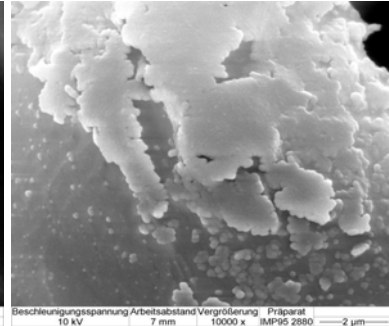


Abbildung 5.83: Printex[®] 95 auf Ibuprofen, 2880 min, x10000.

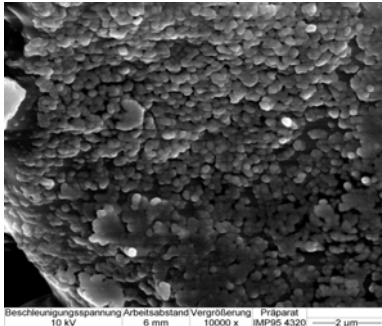


Abbildung 5.84: Printex[®] 95 auf Ibuprofen, 4320 min, x10000.

Bei den Mischungen mit Printex[®] 95 tritt die Schuppenbildung bereits ab 1 Minute (Abb. 5.75) Mischzeit auf. Es finden sich z. T. sehr große Agglomeratauflagerungen (Abb. 5.78-5.80). Auffallend ist auch die Anlagerung der Agglomerate entlang der Erhebungen der Ibuprofenoberfläche (vgl. Abb. 5.3, 5.75, 5.79). Der Film bei langen Mischzeiten erweist sich als extrem ungleichmäßig (Abb. 5.81-5.84).

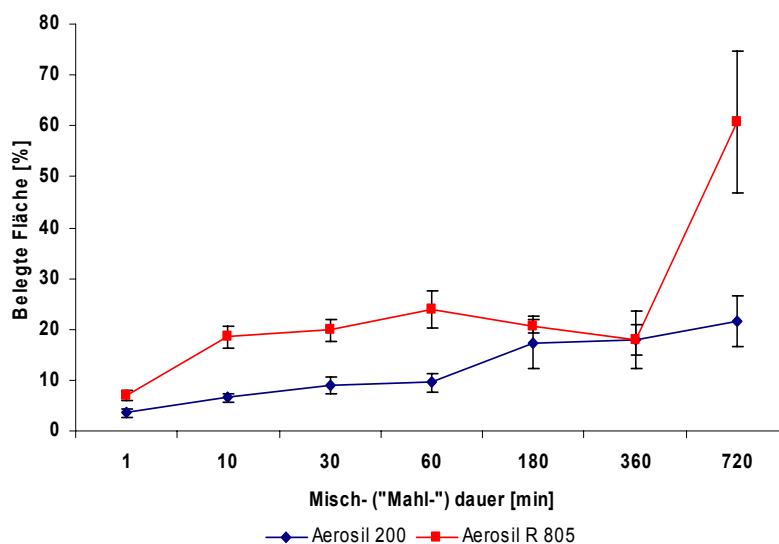
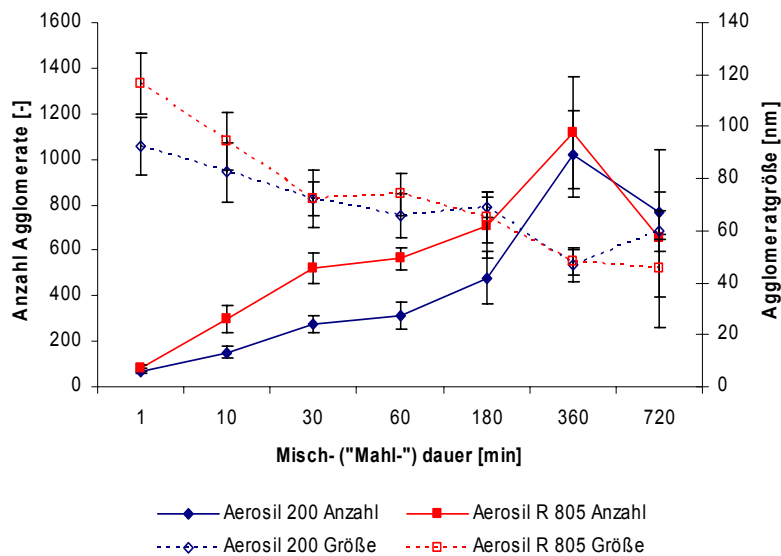
5.3.3 Vergleich der Belegungen

Der Verlauf der Maisstärkebelegung erfolgt bei allen Nanomaterialien analog dem der binären Mischungen. Mit zunehmender Mischzeit steigt die Agglomeratanzahl auf der Oberfläche, die Größe der Adsorbate wird kleiner aufgrund des Mahlvorgangs, der gleichzeitig mit dem Mischen stattfindet. Die Abbildungen 5.85 und 5.86 zeigen beispielhaft die Änderung der Agglomeratanzahl, Agglomeratgröße sowie der belegten Fläche in Abhängigkeit von der Mischzeit für die beiden Aerosile[®]. Die Auswertung erfolgte mit dem Bildanalyzesystem Zeiss KS 300[®] (Anzahl ausgewertete Bilder n=4). Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die Mischzeiten auf der Abszisse nichtlinear aufgetragen. Dies gilt für alle folgenden Diagramme, soweit nicht anders angegeben.

Das hydrophobe Aerosil[®] R 805 führt hierbei zu einer schnelleren Oberflächenbelegung, was sich in einer höheren Agglomeratanzahl und belegten Fläche bei gleicher Mischdauer äußert. Die Bindungen innerhalb der Agglomerate sind bei den hydrophoben Stoffen weniger stark, so dass die Zerkleinerung durch das Mischen leichter und schneller möglich ist [7].

Verglichen mit früher ermittelten Belegungen [7,8] weisen die Maisstärkekörner der ternären Mischungen etwas geringere Agglomeratanzahlen auf. Dies liegt in der Partikelform der Ibuprofenkristalle begründet. Eine optimale Mahlwirkung wird mit sphärischen Partikeln erhalten, bei unregelmäßig geformten Körpern stehen kleinere bzw. insgesamt weniger Kontaktflächen zur Verfügung.

Die Abnahme der Agglomeratanzahl bzw. die Zunahme der Agglomeratgröße ab 720 Minuten ist auf das begrenzte Auflösungsvermögen des Bildanalyseprogramms zurückzuführen. Die Agglomerate liegen so dicht beieinander, dass das Programm keine Einzelagglomerate mehr erkennen kann.



Ein wesentlicher Unterschied des Ibuprofens im Vergleich zur Maisstärke besteht darin, dass keine gleichmäßige Oberflächenbelegung stattfindet. Vielmehr werden bestimmte Areale sehr schnell und ausgeprägt belegt, in anderen Bereichen findet sich kaum ein Agglomerat (vgl. Abb. 5.44). Dies ist wiederum auf die Partikelform der Wirkstoffkristalle zurückzuführen.

Die Randbereiche sowie Erhöhungen und Rillen stellen besonders exponierte Areale dar, so dass dort die Anlagerung mehrerer Agglomerate erfolgt, noch bevor andere Stellen belegt werden.

An den deutlich belegten Stellen ist zu erkennen, dass die beiden Aerosile[®] mit steigender Mischzeit zu einer Zunahme der Oberflächenbedeckung führen, die mit der Maisstärkebelegung vergleichbar ist. Auch hier bewirkt das hydrophobe Material eine stärkere Anlagerung als Aerosil[®] 200 bei gleicher Mischdauer. Obwohl die Agglomerate dicht an dicht gepackt sind, bleibt ihre Individualität und damit ihr Rauigkeitscharakter beim Aerosil[®] 200 bis zu 360 Minuten Mischzeit bestehen, beim Aerosil[®] R 805 bis 30 Minuten (Abb. 5.48-5.50, 5.56, 5.57). Danach treten Bereiche auf, in denen die Einzelagglomerate abgeplattet sind und miteinander verschmolzen zu sein scheinen, (Abb. 5.51-5.54, 5.58-5.64): Die „Filmbildung“ tritt ein, wie sie von Meyer [7] beschrieben wurde. Ab diesem Zeitpunkt haben die Agglomerate ihre Abstandhalter-Wirkung verloren, interpartikuläre Haftkräfte werden wirksam und die Fließfähigkeit verschlechtert sich.

Das Titandioxid Aeroxide[®] TiO₂ P 25 erreicht bei kurzen Mischzeiten bis 30 Minuten die erwarteten Belegungen. Ab 60 Minuten jedoch bilden sich kleinere, abgegrenzte Areale, wo die Agglomerate abgeplattet und zusammenhängend sind, eine Art „Schuppen“. Dabei ist die Ibuprofenoberfläche noch nicht vollständig belegt, wie es bei den Aerosilen[®] der Fall ist, bevor die Filmbildungsphase einsetzt. Es bildet sich bei länger andauerndem Mischen ebenfalls ein Film aus, allerdings ist dieser weniger gleichmäßig als bei den Aerosilen[®] (Abb. 5.70-5.74). Es finden sich immer wieder Bereiche, wo der Film unterbrochen ist und Schuppen herausragen (Abb. 5.70, 5.71).

Printex[®] 95 bewirkt bei der Maisstärke wie das ebenfalls hydrophobe Aerosil[®] R 805 eine schnelle und gleichmäßige Belegung. Dies wäre für das Ibuprofen ebenso zu erwarten, jedoch zeigen die REM-Aufnahmen ein völlig anderes Bild. Die Schuppenbildung beginnt bereits ab 1 Minute Mischzeit (Abb. 5.75). Zusätzlich bilden sich sehr große Agglomerate, die eine abgeplattete Oberfläche aufweisen (Abb. 5.78-5.80). Diese Riesenagglomerate könnten ursprünglich in der Mischung vorhandene Agglomerate sein, die adsorbiert, aber nicht zerkleinert und durch den Kontakt mit anderen Partikeln abgeplattet wurden. Der Durchmesser dieser Teilchen bewegt sich im Bereich von 1-2 µm. Selbst die großen Agglomerate auf der Maisstärke bei Mischzeiten von 1 Minute liegen jedoch im Nanometerbereich, so dass sich die Printex[®]-Auflagerungen offensichtlich im Verlauf des Mischvorgangs erst gebildet haben. Möglicherweise bestehen diese Agglomerate auch aus Teilstücken des „Films“, die abgeplatzt sind, abgerundet und an anderer Stelle wieder adsorbiert wurden. Auffallend ist auch, dass sich der Ruß bevorzugt an den Erhebungen auf der Ibuprofenoberfläche anlagert und somit zur Bildung tieferer Rillen führt (Abb. 5.75, 5.76). Die Auflagerung scheint bei längerer Mischzeit in mehreren Schichten zu verlaufen (Abb.

5.79). Insgesamt ist der „Film“ noch unregelmäßiger als beim Aeroxide[®] TiO₂P 25 mit deutlich hervortretenden Schuppen.

5.4 Fließverhalten der Mischungen

Mit Hilfe der Schütt- und Stampfdichten können Rückschlüsse auf das Fließverhalten bzw. auf die Kompressibilität von Pulvern gezogen werden. Im Folgenden sind diese Parameter für die binären und ternären Gemische aufgeführt. Es soll der Einfluss der Oberflächenbelegung auf die Fließigenschaften und die Kompressibilität untersucht und die Übertragbarkeit von binären auf ternäre Mischungen überprüft werden.

5.4.1 Schütt- /Stampfdichte

Die Schüttdichte wird aus der Masse einer definierten, lose in einen graduierten Messzylinder eingefüllten Menge Pulver und dem von diesem Pulver eingenommenen Volumen bestimmt. Wird die lose eingefüllte Pulvermischung definierten Stampfbewegungen ausgesetzt, können interpartikuläre Haftkräfte überwunden werden und das Pulver geht in einen geordneteren Zustand über. Für die Stampfdichte spielt neben der Partikelgröße vor allem die Partikelform eine entscheidende Rolle. Je sphärischer ein Teilchen ist, eine desto dichtere Packung ist möglich.

Die folgenden Abschnitte zeigen den Verlauf der Schütt- und Stampfdichten für die untersuchten Nanomaterialien abhängig von deren Zumischdauer zur Maisstärke bzw. Maisstärke/Ibuprofen und damit von deren Oberflächenbelegungen. Aufeinander folgende Messungen, die sich signifikant unterscheiden, werden durch eine Markierung (*) der Datenpunkte gekennzeichnet. Die dazu gehörigen Werte sind in den entsprechenden Tabellen aufgelistet.

5.4.1.1 Binäre Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial

Abbildung 5.87 zeigt die Verläufe der Schüttdichten für die binären Mischungen der vier Nanomaterialien mit Maisstärke in Abhängigkeit von der Mischzeit. Tabelle 5.5 gibt die dazugehörigen Messwerte an (Mittelwerte aus drei Messungen, Einzelwerte vgl. Anhang 9.4.2.4). In Tabelle 5.6 sind die dazugehörigen Stampfdichten aufgelistet (ohne Abbildung). Die Schüttdichten aller Mischungen steigen mit zunehmender Mischdauer an. Die Dichten der Mischungen mit den hydrophoben Materialien liegen ab einer Mischzeit von 30 Minuten signifikant höher als die der hydrophilen Substanzen. Printex[®] 95 zeigt bereits ab 1-minütigem Mischen eine signifikant höhere Schüttdichte als die der übrigen Nanomaterialien.

Bei den hydrophilen Nanomaterialien tritt ein Abfall der Dichtewerte bei langen Mischzeiten (ab 24 h bei Aerosil® 200, ab 48 h bei Aeroxide® TiO₂ P 25) auf.

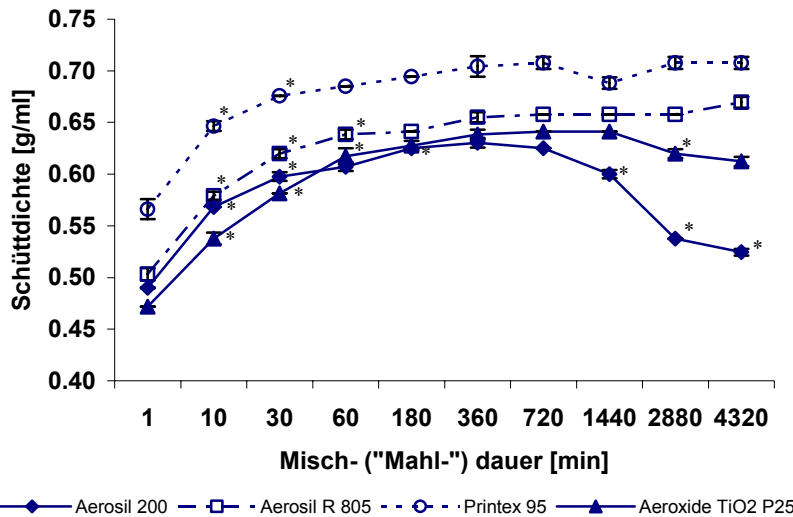


Abbildung 5.87: Schüttdichte der binären Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial abhängig von der Mischzeit (n=3).

Tabelle 5.5: Schüttdichte [g/ml] der binären Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial abhängig von der Mischzeit (n=3).

Mischzeit [min]	1	10	30	60	180
Aerosil® 200	0.490 ± 0.001	0.568 ± 0.000	0.598 ± 0.004	0.607 ± 0.004	0.625 ± 0.000
Aerosil® R 805	0.503 ± 0.006	0.579 ± 0.004	0.620 ± 0.005	0.638 ± 0.005	0.641 ± 0.000
Printex® 95	0.566 ± 0.010	0.647 ± 0.005	0.676 ± 0.000	0.685 ± 0.000	0.694 ± 0.000
Aeroxide® TiO ₂ P 25	0.472 ± 0.000	0.538 ± 0.006	0.581 ± 0.000	0.617 ± 0.008	0.628 ± 0.005
Mischzeit [min]	360	720	1440	2880	4320
Aerosil® 200	0.630 ± 0.005	0.625 ± 0.000	0.600 ± 0.004	0.538 ± 0.000	0.524 ± 0.003
Aerosil® R 805	0.655 ± 0.005	0.658 ± 0.000	0.658 ± 0.000	0.658 ± 0.000	0.670 ± 0.005
Printex® 95	0.704 ± 0.010	0.708 ± 0.006	0.688 ± 0.006	0.708 ± 0.006	0.708 ± 0.006
Aeroxide® TiO ₂ P 25	0.638 ± 0.005	0.641 ± 0.000	0.641 ± 0.000	0.620 ± 0.005	0.612 ± 0.004

Tabelle 5.6: Stampfdichte [g/ml] der binären Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial abhängig von der Mischzeit (n=3).

Mischzeit [min]	1	10	30	60	180
Aerosil® 200	0.748 ± 0.014	0.820 ± 0.000	0.838 ± 0.008	0.843 ± 0.008	0.862 ± 0.000
Aerosil® R 805	0.802 ± 0.007	0.847 ± 0.000	0.877 ± 0.000	0.893 ± 0.000	0.893 ± 0.000
Printex® 95	0.811 ± 0.008	0.877 ± 0.000	0.893 ± 0.000	0.909 ± 0.000	0.926 ± 0.000
Aeroxide® TiO ₂ P 25	0.781 ± 0.000	0.833 ± 0.000	0.862 ± 0.000	0.877 ± 0.000	0.882 ± 0.009
Mischzeit [min]	360	720	1440	2880	4320
Aerosil® 200	0.862 ± 0.000	0.862 ± 0.000	0.857 ± 0.008	0.824 ± 0.008	0.798 ± 0.007
Aerosil® R 805	0.909 ± 0.000	0.909 ± 0.000	0.909 ± 0.000	0.909 ± 0.000	0.915 ± 0.010
Printex® 95	0.932 ± 0.010	0.943 ± 0.000	0.943 ± 0.000	0.943 ± 0.000	0.943 ± 0.000
Aeroxide® TiO ₂ P 25	0.893 ± 0.000	0.893 ± 0.000	0.893 ± 0.000	0.893 ± 0.000	0.882 ± 0.010

Signifikanz Stampfdichte:

Aerosil® 200: 1 min – 10 min, 1440 min – 2880 min

Aerosil® R 805: 1 min – 10 min, 10 min – 30 min, 30 min – 60 min, 180 min – 360 min

Printex® 95: 1 min – 10 min, 60 min – 180 min

Aeroxide® TiO₂ P 25: 1 min – 10 min, 10 min – 30 min

Die Stampfdichten weisen einen den Schüttdichten vergleichbaren Verlauf auf. Auch hier zeigen sich die Abhängigkeit von der Oberflächenbelegung und die Überlegenheit der hydrophoben Nanomaterialien über die hydrophilen, was sich generell in höheren Werten und dem Abfall der Dichten bei langen Mischzeiten des hydrophilen Aerosils® 200 äußert. Bei Aeroxide® TiO₂ P 25 ist dies nicht sehr ausgeprägt, lediglich in der 4320-Mischung sind die Haftkräfte so stark, dass sie nicht durch Erschütterung überwunden werden können.

5.4.1.2 Binäre Mischungen aus Maisstärke und Ibuprofen

Um zu prüfen, ob die Mischzeit primär Einfluss auf das Fließverhalten von Maisstärke-Ibuprofenmischungen hat, werden die Substanzen ohne Nanomaterial für die betreffenden Zeiten gemischt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 5.88 bzw. in den Tabellen 5.7 (Schüttdichte) und 5.8 (Stampfdichte) aufgeführt (Rohdaten vgl. Abschnitt 9.4.2.3).

Tabelle 5.7: Schüttdichte [g/ml] der binären Mischungen aus Maisstärke und Ibuprofen abhängig von der Mischzeit (n=3).

Mischzeit [min]	1	10	30	60	180
Maisstärke+Ibuprofen	0.414 ± 0.004	0.410 ± 0.007	0.412 ± 0.008	0.412 ± 0.004	0.412 ± 0.004
Mischzeit [min]	360	720	1440	2880	4320
Maisstärke+Ibuprofen	0.412 ± 0.004	0.410 ± 0.012	0.410 ± 0.007	0.408 ± 0.101	0.412 ± 0.004

Tabelle 5.8: Stampfdichte [g/ml] der binären Mischungen aus Maisstärke und Ibuprofen abhängig von der Mischzeit (n=3).

Mischzeit [min]	1	10	30	60	180
Maisstärke+Ibuprofen	0.728 ± 0.006	0.725 ± 0.000	0.732 ± 0.006	0.725 ± 0.011	0.725 ± 0.000
Mischzeit [min]	360	720	1440	2880	4320
Maisstärke+Ibuprofen	0.721 ± 0.006	0.725 ± 0.000	0.721 ± 0.006	0.728 ± 0.006	0.732 ± 0.006

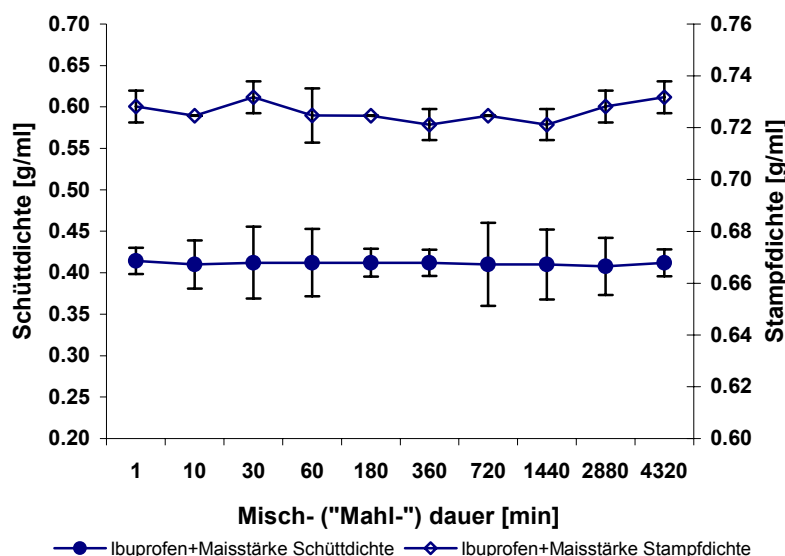


Abbildung 5.88: Schütt- und Stampfdichte der binären Mischungen aus Maisstärke und Ibuprofen abhängig von der Mischzeit (n=3).

Weder die Schütt- noch die Stampfdichte der reinen Maisstärke-/Wirkstoffmischungen ändert sich zu irgendeiner Mischzeit signifikant.

5.4.1.3 Ternäre Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial

Die ternären Mischungen werden ebenfalls auf ihr Fließverhalten untersucht. Abbildung 5.89, Tabelle 5.9 und 5.10 zeigen die Ergebnisse (Stampfdichten ohne Abbildung, Rohdaten im Anhang 9.4.2.5).

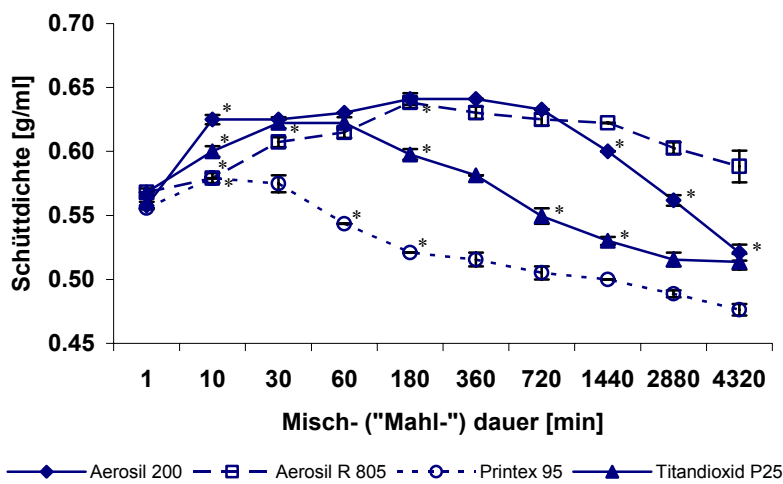


Abbildung 5.89: Schüttdichte der ternären Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial abhängig von der Mischzeit (n=3).

Tabelle 5.9: Schüttdichte [g/ml] der ternären Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial abhängig von der Mischzeit (n=3).

Mischzeit [min]	1	10	30	60	180
Aerosil [®] 200	0.558 ± 0.004	0.625 ± 0.000	0.625 ± 0.000	0.630 ± 0.005	0.641 ± 0.000
Aerosil [®] R 805	0.568 ± 0.000	0.579 ± 0.004	0.607 ± 0.004	0.615 ± 0.004	0.638 ± 0.005
Printex [®] 95	0.556 ± 0.000	0.579 ± 0.004	0.575 ± 0.007	0.543 ± 0.000	0.521 ± 0.000
Aeroxide [®] TiO ₂ P 25	0.568 ± 0.000	0.600 ± 0.004	0.622 ± 0.005	0.622 ± 0.005	0.598 ± 0.004
Mischzeit [min]	360	720	1440	2880	4320
Aerosil [®] 200	0.641 ± 0.000	0.633 ± 0.000	0.600 ± 0.004	0.562 ± 0.006	0.521 ± 0.011
Aerosil [®] R 805	0.630 ± 0.005	0.625 ± 0.000	0.622 ± 0.005	0.603 ± 0.012	0.588 ± 0.007
Printex [®] 95	0.516 ± 0.005	0.505 ± 0.005	0.500 ± 0.000	0.489 ± 0.003	0.476 ± 0.005
Aeroxide [®] TiO ₂ P 25	0.581 ± 0.000	0.549 ± 0.006	0.530 ± 0.003	0.516 ± 0.005	0.514 ± 0.006

Auch bei den ternären Mischungen steigen mit zunehmender Mischzeit die Schüttdichten an. Der Anstieg auf den Maximalwert verläuft beim Aerosil[®] 200 schnell, nach 10 Minuten ändert sich die Dichte nicht mehr signifikant. Der signifikante Wiederabfall tritt bei einer Mischzeit von 1440 Minuten ein. Bei den Mischungen mit Aerosil[®] R 805 verläuft der Anstieg langsamer. Zusätzlich ist ebenfalls eine Verschlechterung der Fließfähigkeit bei langen Mischzeiten (ab 2880 Minuten) zu verzeichnen, der Effekt ist allerdings nicht stark ausgeprägt.

Tabelle 5.10: Stampfdichte [g/ml] der ternären Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial abhängig von der Mischzeit (n=3).

Mischzeit [min]	1	10	30	60	180
Aerosil® 200	0.806 ± 0.000	0.829 ± 0.008	0.820 ± 0.000	0.820 ± 0.000	0.833 ± 0.000
Aerosil® R 805	0.777 ± 0.007	0.754 ± 0.007	0.761 ± 0.007	0.769 ± 0.000	0.765 ± 0.007
Printex® 95	0.806 ± 0.000	0.833 ± 0.000	0.829 ± 0.008	0.815 ± 0.008	0.794 ± 0.000
Aeroxide® TiO ₂ P 25	0.802 ± 0.007	0.829 ± 0.008	0.857 ± 0.008	0.833 ± 0.000	0.833 ± 0.000
Mischzeit [min]	360	720	1440	2880	4320
Aerosil® 200	0.847 ± 0.000	0.838 ± 0.008	0.833 ± 0.000	0.824 ± 0.008	0.794 ± 0.013
Aerosil® R 805	0.758 ± 0.000	0.758 ± 0.000	0.777 ± 0.007	0.833 ± 0.000	0.829 ± 0.008
Printex® 95	0.781 ± 0.000	0.781 ± 0.000	0.773 ± 0.007	0.769 ± 0.000	0.758 ± 0.000
Aeroxide® TiO ₂ P 25	0.829 ± 0.008	0.815 ± 0.008	0.802 ± 0.007	0.798 ± 0.007	0.798 ± 0.007

Signifikanz Stampfdichte:

Aerosil® R 805: 1440 min – 2880 min

Aeroxide® TiO₂ P 25: 1 min – 10 min, 10 min – 30 min

Die Absolutwerte liegen unter denen des Aerosil® 200. Das Titandioxid zeigt nach einem Anstieg der Schüttdichte bis 60 Minuten einen kontinuierlichen Abfall bei längeren Mischzeiten. Ebenso verhält sich Printex® 95, der signifikante Abfall der Dichte tritt hier bereits ab 60 Minuten Mischdauer ein.

Die Stampfdichten gleichen im Verlauf den Schüttdichten. Bei Mischzeiten bis 60 Minuten bewirkt das Titandioxid z. T. höhere Werte als Aerosil® 200. Aerosil® R 805 weist die niedrigsten Stampfdichten über einen langen Mischzeitenbereich auf.

5.4.2 Kompressibilität

Als Maß für die Verdichtung des Pulvers lässt sich aus den Schütt- und Stampfdichten der Hausner-Faktor (HF) berechnen. Durch das Stampfen kommt es zur Zerstörung der während des Einfüllens entstandenen Hohlräume innerhalb des Pulverbetts. Je besser ein Pulver von vornherein fließt, desto kleiner sind diese Hohlräume und desto weniger weicht die Schütt- von der Stampfdichte ab. Entsprechend geringer ist die Kompressibilität und desto näher liegt der HF am Wert eins.

5.4.2.1 Binäre Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial

Abbildung 5.90 zeigt den Verlauf des HF für die binären Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial, die dazugehörigen Werte sind in Tabelle 5.11 aufgeführt (Rohdaten im Anhang 9.4.2.4).

Wie aus Abbildung 5.90 ersichtlich wird, nimmt die Kompressibilität der Mischungen bei allen Nanomaterialien mit steigender Mischzeit ab. Hierbei zeigt das hydrophobe Printex® 95 initial die niedrigste Kompressibilität. Auch hier kommt es bei den Mischungen der hydrophilen Materialien zu einem Wiederanstieg bei einer hohen Oberflächenbelegung. Bei Aerosil® 200

erfolgt die Verschlechterung der Fließeigenschaften bei einer Mischzeit von 1440 Minuten, bei Aeroxide® TiO₂ P 25 tritt sie erst ab 2880 Minuten ein. Die binäre Mischung mit dem Titandioxid zeigt bei niedrigen Mischzeiten bis 60 Minuten das schlechteste Fließverhalten.

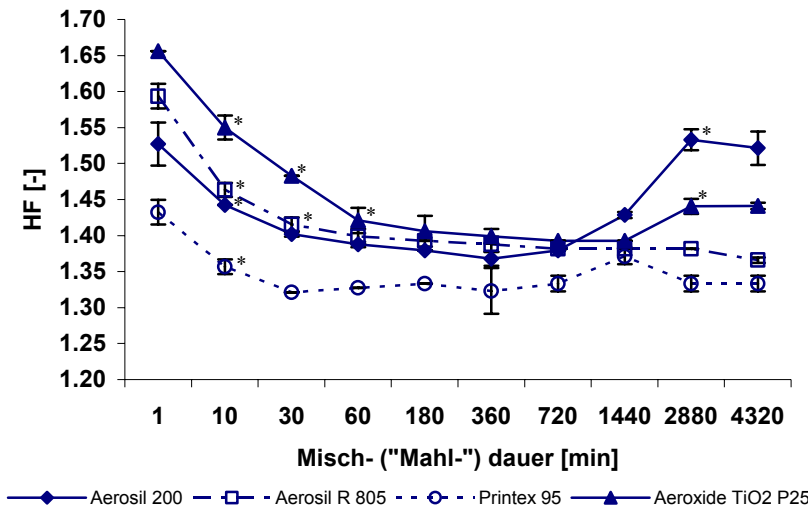


Abbildung 5.90: Hausner-Faktor der binären Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial abhängig von der Mischzeit (n=3).

Tabelle 5.11: Hausner-Faktoren [-] der binären Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial abhängig von der Mischzeit (n=3).

Mischzeit [min]	1	10	30	60	180
Aerosil® 200	1.53 ± 0.030	1.44 ± 0.000	1.40 ± 0.004	1.39 ± 0.004	1.38 ± 0.000
Aerosil® R 805	1.59 ± 0.017	1.46 ± 0.010	1.42 ± 0.010	1.40 ± 0.010	1.39 ± 0.000
Printex® 95	1.43 ± 0.017	1.36 ± 0.010	1.32 ± 0.000	1.33 ± 0.000	1.33 ± 0.000
Aeroxide® TiO ₂ P 25	1.66 ± 0.000	1.55 ± 0.017	1.48 ± 0.000	1.42 ± 0.018	1.41 ± 0.021
Mischzeit [min]	360	720	1440	2880	4320
Aerosil® 200	1.37 ± 0.010	1.38 ± 0.000	1.43 ± 0.004	1.53 ± 0.015	1.52 ± 0.023
Aerosil® R 805	1.39 ± 0.011	1.38 ± 0.000	1.38 ± 0.000	1.38 ± 0.000	1.37 ± 0.004
Printex® 95	1.32 ± 0.032	1.33 ± 0.011	1.37 ± 0.011	1.33 ± 0.011	1.33 ± 0.011
Aeroxide® TiO ₂ P 25	1.40 ± 0.010	1.39 ± 0.000	1.39 ± 0.000	1.44 ± 0.010	1.44 ± 0.005

5.4.2.2 Binäre Mischungen aus Maisstärke und Ibuprofen

Die Schütt- und Stampfdichten der reinen Hilfsstoff-/Wirkstoffmischungen haben sich zu keiner Mischzeit signifikant voneinander unterschieden. Auch die ermittelten Hausner-Faktoren (Abb. 5.91, Tabelle 5.12) unterscheiden sich in keiner Mischzeit signifikant.

Tabelle 5.12: Hausner-Faktoren [-] der binären Mischungen aus Maisstärke und Ibuprofen abhängig von der Mischzeit (n=3).

Mischzeit [min]	1	10	30	60	180
Aerosil® 200	1.76 ± 0.016	1.77 ± 0.029	1.78 ± 0.043	1.76 ± 0.041	1.76 ± 0.017
Mischzeit [min]	360	720	1440	2880	4320
Aeroxide® TiO ₂ P 25	1.75 ± 0.016	1.77 ± 0.050	1.76 ± 0.042	1.79 ± 0.034	1.78 ± 0.016

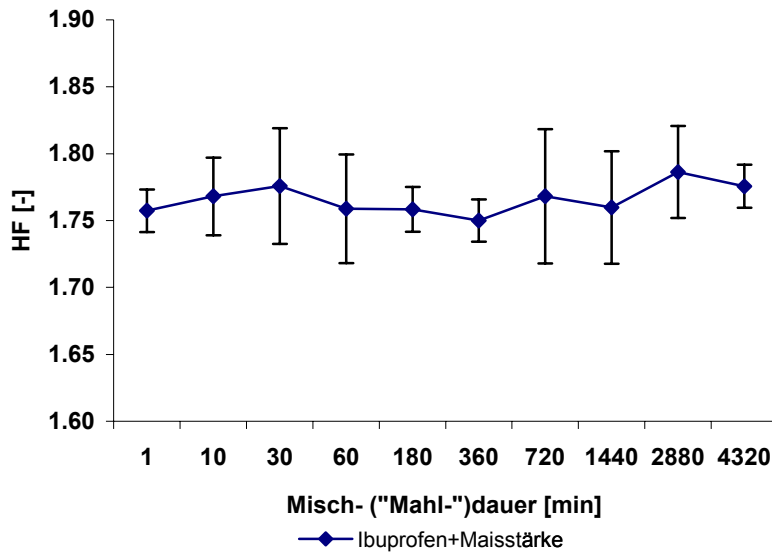


Abbildung 5.91: Hausner-Faktor der binären Mischungen aus Maisstärke und Ibuprofen abhängig von der Mischzeit (n=3).

5.4.2.3 Ternäre Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial

Entsprechend den Schütt- und Stampfdichten der ternären Gemische verhält sich der Hausner-Faktor für die unterschiedlichen Mischzeiten. Die Ergebnisse sind in Abbildung 5.92 und Tabelle 5.13 (Rohdaten vgl. Anhang 9.4.2.5) dargestellt.

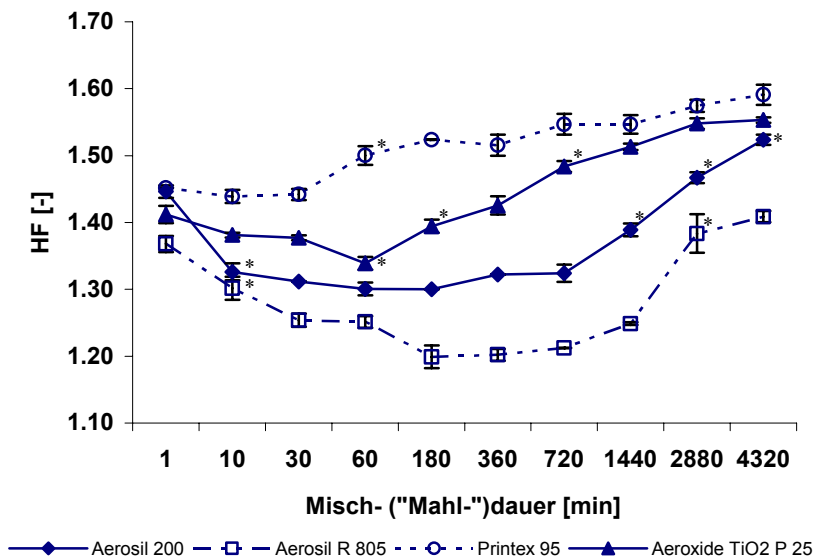


Abbildung 5.92: Hausner-Faktor der ternären Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial abhängig von der Mischzeit (n=3).

Aus Abb. 5.92 wird wie aus Abb. 5.90 ersichtlich, dass Printex[®] 95 bei den ternären Mischungen das am wenigsten potente Nanomaterial darstellt. Nach einem nur geringfügigen Abfall steigt der HF ab einer Mischzeit von 60 Minuten signifikant an. Aeroxide[®] TiO₂ P 25 zeigt einen ähnlichen Verlauf, die Zunahme der Kompressibilität erfolgt hier ab 3h Mischen. Die besten Dichtequotienten weisen die beiden Aerosile[®] auf, wobei das hydrophobe Aerosil[®] R 805 trotz der geringeren Schüttdichte (vgl. Abb. 5.90) ein besseres Stampf-/Schüttdichten-Verhältnis hat als Aerosil[®] 200. Die Wiederrücknahme der

Kompressibilität bei langen Mischzeiten ist bei den ternären Mischungen auch beim Aerosil® R 805 ausgeprägt.

Tabelle 5.13: Hausner-Faktoren [-] der ternären Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial abhängig von der Mischzeit (n=3).

Mischzeit [min]	1	10	30	60	180
Aerosil® 200	1.45 ± 0.009	1.33 ± 0.013	1.31 ± 0.000	1.30 ± 0.010	1.30 ± 0.000
Aerosil® R 805	1.37 ± 0.012	1.30 ± 0.017	1.25 ± 0.010	1.25 ± 0.009	1.20 ± 0.017
Printex® 95	1.45 ± 0.000	1.44 ± 0.010	1.44 ± 0.008	1.50 ± 0.014	1.52 ± 0.000
Aeroxide® TiO ₂ P 25	1.41 ± 0.013	1.38 ± 0.004	1.38 ± 0.004	1.34 ± 0.010	1.39 ± 0.010
Mischzeit [min]	360	720	1440	2880	4320
Aerosil® 200	1.32 ± 0.000	1.32 ± 0.013	1.39 ± 0.010	1.47 ± 0.008	1.52 ± 0.008
Aerosil® R 805	1.20 ± 0.009	1.21 ± 0.000	1.25 ± 0.002	1.38 ± 0.029	1.41 ± 0.008
Printex® 95	1.52 ± 0.016	1.55 ± 0.016	1.55 ± 0.014	1.57 ± 0.009	1.59 ± 0.015
Aeroxide® TiO ₂ P 25	1.43 ± 0.014	1.48 ± 0.008	1.51 ± 0.005	1.55 ± 0.008	1.55 ± 0.004

5.4.3 Einfluss der Mischzeit bei binären Mischungen ohne Nanomaterial

Durch die unterschiedliche Partikelgröße von Maisstärke und Ibuprofen wäre es möglich, dass die kleineren Maisstärkekörner sich zwischen den Ibuprofenkristallen anordnen bzw. auflagern und ähnlich wie die Nanomaterialien als Abstandhalter fungieren. Denkbar wäre auch eine Art „Kugellagerwirkung“, wenn keine Adsorption der Maisstärketeilchen stattfindet, sondern sie sich frei in der Mischung bewegen und primär durch ihre Kugelform ein verbessertes Fließen ermöglichen.

Wäre dies der Fall, so sollte die Dauer des Mischens eine entscheidende Rolle spielen.

Die Schüttdichte der reinen Maisstärke liegt bei 0.51 [g/ml], die des Ibuprofens bei 0.36 [g/ml] (vgl. Abschnitt 5.1.3). Die Schüttdichte der 1-minütigen Maisstärke-/Ibuprofen-Mischung beträgt 0.41 [g/ml] (vgl. 5.4.1.2) und ändert sich mit zunehmender Mischdauer nicht. Der Wert der Mischung von 0.41 [g/ml] liegt zwischen den Werten für die Einzelstoffe.

Die theoretische Schüttdichte für die Mischung lässt sich über die Einzeldichten und die jeweiligen Massenanteile berechnen und ergibt sich zu:

$$0.5 \cdot 0.51 \text{ [g/ml]} + 0.5 \cdot 0.36 \text{ [g/ml]} = 0.435 \text{ [g/ml]}.$$

Vergleicht man die experimentell ermittelte Schüttdichte mit der theoretisch berechneten, so ist die theoretisch berechnete sogar etwas höher als die experimentell bestimmte. Somit bedingt die Maisstärke primär keine Verbesserung der Fließfähigkeit. Rasterelektronische Übersichtsaufnahmen (Abb. 5.93-5.95) zeigen, dass sich die Maisstärke zwar zum Teil an das Ibuprofen anlagert, aber es ist ebenfalls kein Unterschied zwischen den Mischzeiten zu erkennen, der auf eine unterschiedliche Mischgüte und ein davon abhängiges Fließverhalten schließen ließe.

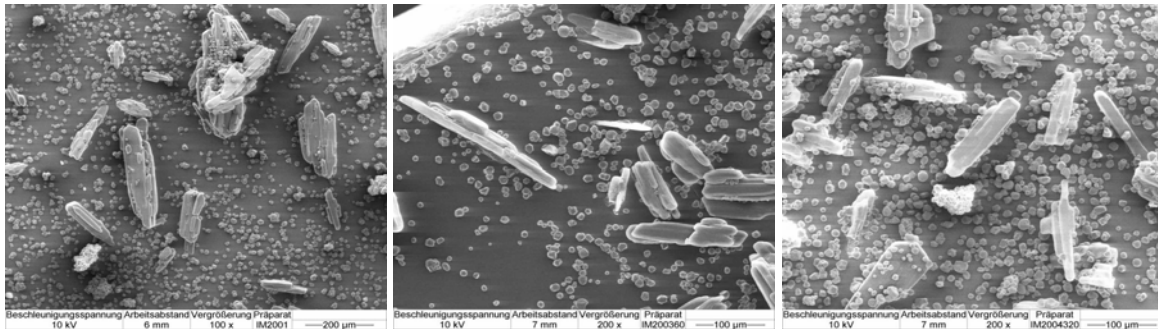


Abbildung 5.93:
Maisstärke+Ibuprofen, 1 min x200.

Abbildung 5.94:
Maisstärke+Ibuprofen, 360 min
x200.

Abbildung 5.95:
Maisstärke+Ibuprofen, 4320 min
x200.

5.4.4 Einfluss der Oberflächenbelegung

Sowohl bei den binären als auch den ternären Mischungen steigt zunächst die Schüttdichte mit zunehmender Mischzeit an, bzw. fällt der Hausner-Faktor ab. Dies ist auf die steigende Oberflächenbelegung der Trägerstoffe mit den Nanomaterialien mit längerem Mischen zurückzuführen. Die dadurch bewirkte Abstandserhöhung bedingt eine Verringerung der interpartikulären Haftkräfte und damit eine makroskopische Verbesserung der Fließfähigkeit. Bei den binären Mischungen zeigt sich die Überlegenheit der hydrophoben Nanomaterialien gegenüber den hydrophilen. Der Anstieg der Dichten erfolgt schneller (vgl. Abb. 5.87) und die Absolutwerte (vgl. Tab. 5.5) liegen höher. Die größere Potenz der hydrophoben Stoffe ist auf die geringere Agglomeratstabilität aufgrund der chemischen Eigenschaften zurückzuführen [7,59]. Dadurch liegen schneller mehr Agglomerate in einer adsorbierbaren Größe vor. Der Vergleich der Oberflächenbelegungen bestätigt dies [7]. Ein Wiederabfall bei langen Mischzeiten ist nicht zu erkennen. Bedingt durch die chemische Natur können sich bei den hydrophilen Substanzen zusätzlich stärker wirksame Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden.

Bei den ternären Mischungen mit fast allen Nanomaterialien (außer Printex[®] 95) liegen die Schüttdichten initial höher als bei den binären (Abb. 5.96-5.99). Durch die Partikelgröße des Ibuprofens ergibt sich eine höhere Masse im Vergleich zur Maisstärke und damit eine höhere Gravitationskraft. Da das Fließverhalten vom Verhältnis der Haftkraft zur Schwerkraft bestimmt wird, ergibt sich für die ternären Mischungen ein günstigeres Verhältnis, resultierend in höheren Werten für die Dichte.

Beim Aerosil[®] 200 verläuft die Schüttdichte der wirkstoffhaltigen Mischung weitestgehend parallel zu jener der reinen Maisstärke-/ Nanomaterialmischung (vgl. Abbildung 5.96), lediglich der Anstieg verläuft etwas steiler. Die Belegung der Maisstärke in den ternären Mischungen erfolgt analog der Belegung in den binären Gemischen (vgl. Abb. 5.4-5.13). Die Anlagerung des Nanomaterials auf den Wirkstoffkristallen zeigt ebenfalls den bekannten

Verlauf, im Vergleich zur Maisstärke scheint die Belegung jedoch dichter zu sein. Dies liegt vermutlich darin begründet, dass die Belegung aufgrund der Ibuprofenstruktur nicht gleichmäßig erfolgt (vgl. Abb. 5.44) und damit die Fläche der tatsächlich belegten Stellen kleiner ist.

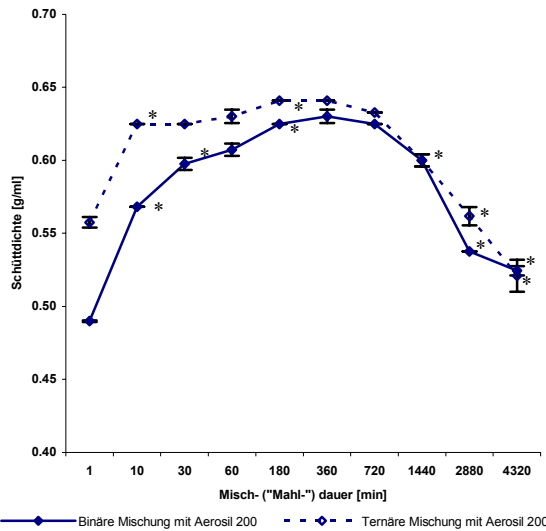


Abbildung 5.96: Schüttdichte der Mischungen mit Aerosil® 200 in Abhängigkeit von der Mischzeit.

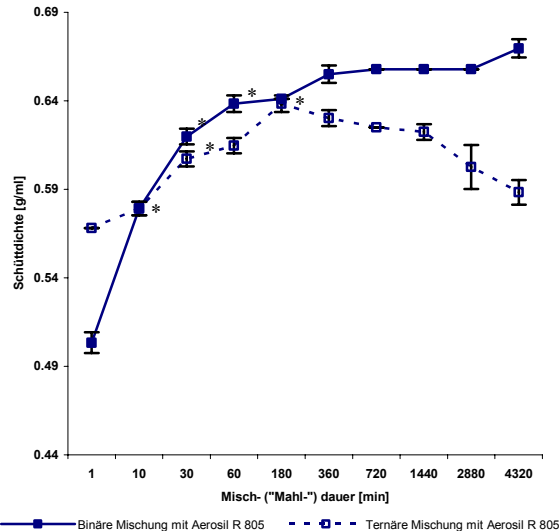


Abbildung 5.97: Schüttdichte der Mischungen mit Aerosil® R 805 in Abhängigkeit von der Mischzeit.

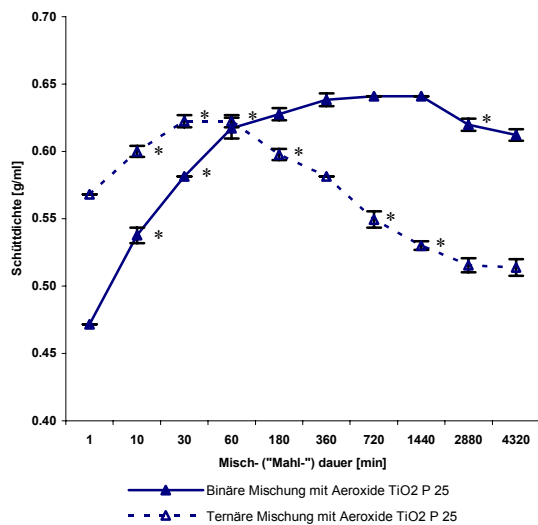


Abbildung 5.98: Schüttdichte der Mischungen mit Aeroxide® TiO₂ P 25 in Abhängigkeit von der Mischzeit.

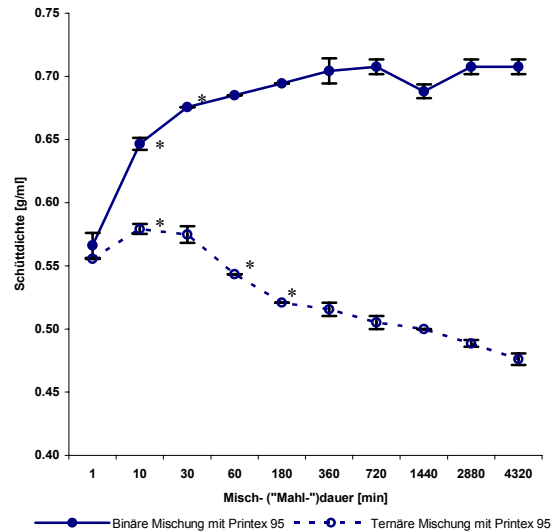


Abbildung 5.99: Schüttdichte der Mischungen mit Printex® 95 in Abhängigkeit von der Mischzeit.

Obwohl die Oberfläche sehr dicht belegt ist, sind die Einzelagglomerate bis zu einer Mischzeit von 360 Minuten zu erkennen (Abb. 5.45-5.50). Damit weist die Oberfläche die benötigte Rauheit auf, um abstandsvergrößernd zu wirken. Ab einer Mischzeit von 720 Minuten finden sich Bereiche, wo die Agglomerate so dicht gepackt liegen, dass sie nicht mehr voneinander zu unterscheiden sind (Abb. 5.51). Zudem sind sie durch die Einwirkung anderer Teilchen während des Mischvorgangs abgeplattet. Ab diesem Zeitpunkt besitzen sie keine Abstandshalterfunktion mehr. Trifft diese Fläche auf eine andere, werden

interpartikuläre Haftkräfte voll wirksam und die Fließfähigkeit sinkt. Dieser Effekt verstärkt sich mit längerem Mischen und tritt auch bei der Maisstärke auf (Filmbildung, vgl. Abb. 5.11-5.13). Makroskopisch äußert sich dies in einer Abnahme der Schüttdichte.

Beim Aerosil® R 805 erfolgt der Anstieg der Schüttdichte bei den ternären Mischungen langsamer als bei den binären und lediglich die 1-minütige Mischung weist eine höhere Dichte auf als das binäre 1-Minuten-Gemisch. Auf den REM-Bildern (Abb. 5.55-5.64) ist erkennbar, dass die Belegung des Ibuprofens sehr schnell erfolgt. Bereits ab 60 Minuten Mischzeit (Abb. 5.58) wirkt die Struktur abgeplattet. Im Verlauf der folgenden Mischzeiten ist die vollständige Belegung sehr gleichmäßig und glatt. Die belegte Maisstärke führt bei diesen Mischzeiten noch zu einer Verbesserung der Fließfähigkeit, so dass im Gesamten die Schüttdichte zwar ansteigt, jedoch langsamer und auf niedrigere Werte als bei den gleichen Mischzeiten der binären Mischungen. Bei langen Mischzeiten kann die Maisstärke den negativen Effekt des Ibuprofens nicht mehr kompensieren und als Folge tritt eine Abnahme der Fließfähigkeit ein.

Bei den ternären Mischungen mit Aeroxide® TiO₂ P 25 tritt bereits ab einer Mischzeit von 180 Minuten ein signifikanter Abfall der Dichten ein. Wie den Abb. 5.65-5.74 zu entnehmen ist, lagert sich das Titandioxid sehr unregelmäßig auf dem Wirkstoff an. Ab 60 Minuten (Abb. 5.68) tritt „Schuppenbildung“ auf, d.h. eine Zusammenlagerung von Agglomeraten erfolgt, bevor das Oberflächenareal gleichmäßig und dicht bedeckt ist. Die in der Folge zunehmende Bedeckung ist ebenfalls ungleichmäßig mit Bereichen, innerhalb derer Schuppen abstehen (Abb. 5.70-5.74). Beim Aneinandergleiten der Partikeln während des Fließens können sich diese herausragenden Schuppen ineinander verhaken und damit zu der ausgeprägten Abnahme der Fließfähigkeit führen.

Die Schüttdichten der ternären Mischungen mit Printex® 95 zeigen einen noch stärkeren Abfall mit zunehmender Mischdauer (Abb. 5.99), der bereits ab 30 Minuten eintritt. Die Maisstärkeoberfläche der binären [7] und ternären Mischungen wird durch den Ruß sehr gleichmäßig bedeckt. Zu erwarten wäre, dass das hydrophobe Material wie Aerosil® R 805 die Ibuprofenoberfläche ebenfalls sehr schnell und sehr gleichmäßig belegt. Die REM-Aufnahmen (Abb. 5.75-5.85) zeigen jedoch das Gegenteil. Die Schuppenbildung, wie sie auch beim Titandioxid auftritt, erfolgt beim Printex® 95 bereits ab einer Mischzeit von 1 Minute (Abb. 5.75). Desweiteren finden sich z. T. sehr große Auflagerungen (Abb. 5.78-5.80). Diese „Riesenagglomerate“ haben sich offensichtlich erst im Verlauf des Mischens gebildet, da sie Durchmesser von 1-2 µm aufweisen und die Agglomerate des Nanomaterials vor dem Mischen eine Größe von ca. 100 nm besitzen. Der Printex® 95-Film bei längeren Mischzeiten ist insgesamt unregelmäßiger als beim Aeroxide® TiO₂ P 25. Auch hier kann ein Verhaken der herausragenden Schuppen stattfinden und die Fließfähigkeit herabsetzen. Zudem liegen die „Riesenagglomerate“ in einem Größenbereich, in dem das Agglomerat

einen wesentlichen Beitrag zur Haftkraft liefert (vgl. Modell nach Rumpf, Abschnitt 2.3.2, Abb. 2.9).

5.4.5 Korrelation mit Oberflächenbelegung

Wie in den vorangegangenen Abschnitten ausführlich dargestellt wurde, ist die Verbesserung des Fließverhaltens binärer Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial auf die steigende Oberflächenbelegung des Trägermaterials mit Agglomeraten des Fließregulierungsmittels zurückzuführen. Um dies zu bestätigen, werden die Schüttdichten der binären Mischungen mit den mittels Rasterkraftmikroskop bestimmten Oberflächenbelegungen (Rohdaten aus [8]) korreliert. Aufgrund der Auflösungsbeschränkung des Rasterkraftmikroskops können nur Mischzeiten bis 720 Minuten untersucht werden.

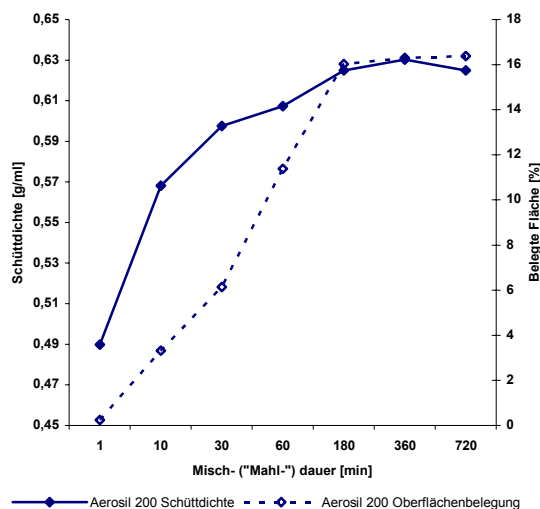


Abbildung 5.100: Vergleich des Verlaufs der Schüttdichte und der Oberflächenbelegung der binären Mischungen mit Aerosil® 200.

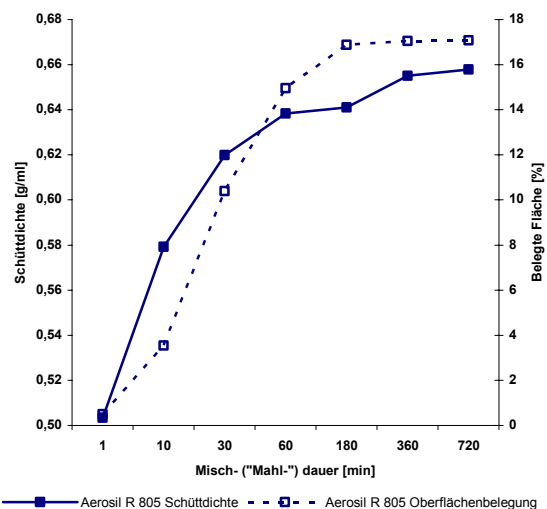


Abbildung 5.101: Vergleich des Verlaufs der Schüttdichte und der Oberflächenbelegung der binären Mischungen mit Aerosil® R 805.

Tabelle 5.14: Korrelationskoeffizient r nach Pearson für die Parameter Oberflächenbelegung - Schüttdichte

	Aerosil® 200	Aerosil® R 805	Aerioxide® TiO ₂ P 25	Printex® 95
r	0.894	0.950	0.963	0.975

Die Abbildungen 5.100 und 5.101 zeigen exemplarisch die Verläufe der Oberflächenbelegungen und der Schüttdichten für die Aerosile®. In Tabelle 5.14 sind die Korrelationskoeffizienten für alle untersuchten Fließregulierungsmittel angegeben. Wie man den Grafiken und der Tabelle entnehmen kann, korrelieren die beiden Parameter sehr gut miteinander. Dies verstärkt die Annahme, dass die Veränderung der Schüttdichte auf das

unterschiedliche Ausmaß der Adsorption der Nanomaterialien an die Maisstärkeoberfläche zurückzuführen ist.

5.4.6 Korrelation mit Zugspannung

Mit dem Zugspannungstester nach *Schweiger* [7,37] können die interpartikulären Haftkräfte zwischen den Pulverteilchen bestimmt und damit auf deren Fließfähigkeit geschlossen werden. Um zu prüfen, ob die Ermittlung der Schüttdichte eine vergleichbare Aussage über die Fließfähigkeit von Pulvern macht, werden die Ergebnisse beider Methoden für die binären Mischungen miteinander korreliert (Zugspannungsdaten aus [8]).

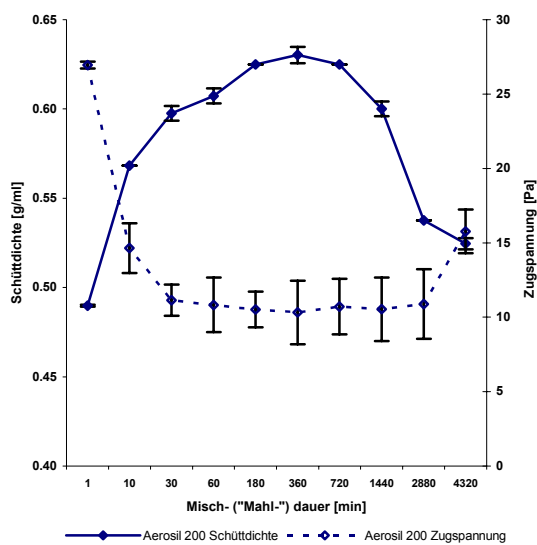


Abbildung 5.102: Vergleich des Verlaufs der Schüttdichte und der Zugspannung der binären Mischungen mit Aerosil® 200.

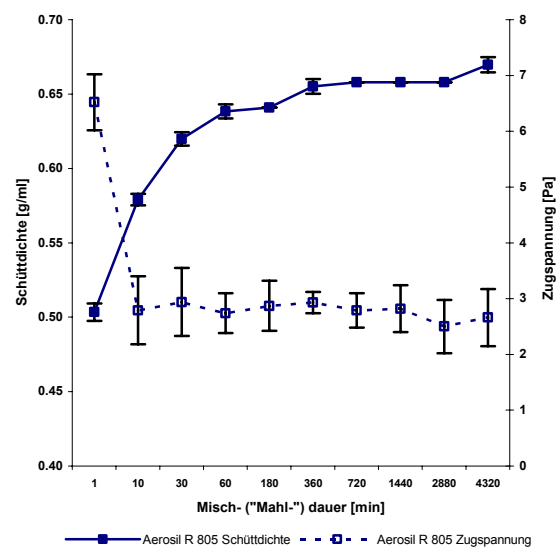


Abbildung 5.103: Vergleich des Verlaufs der Schüttdichte und der Zugspannung der binären Mischungen mit Aerosil® R 805.

Die Abbildungen 5.102 bis 5.105 zeigen die Verläufe der Schüttdichten und der Zugspannungen für alle untersuchten Nanomaterialien. Tabelle 5.15 gibt die dazugehörigen Korrelationskoeffizienten (Pearson) an.

Tabelle 5.15: Korrelationskoeffizient r nach Pearson für die Parameter Zugspannung - Schüttdichte

	Aerosil® 200	Aerosil® R 805	Aeroxide® TiO ₂ P 25	Printex® 95
r	-0.810	-0.870	-0.845	-0.077

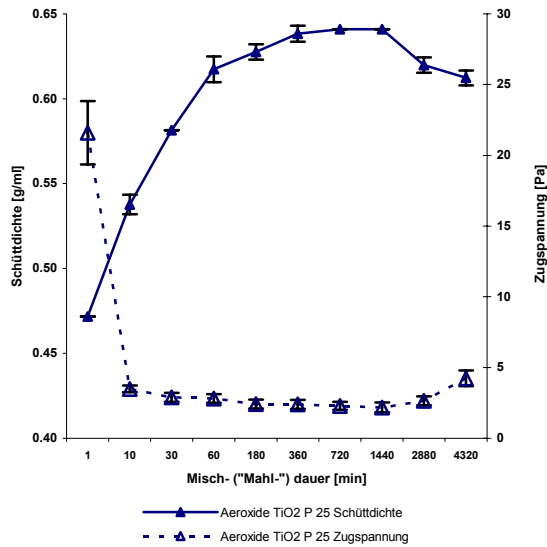


Abbildung 5.104: Vergleich des Verlaufs der Schüttdichte und der Zugspannung der binären Mischungen mit Aeroxide® TiO₂ P 25.

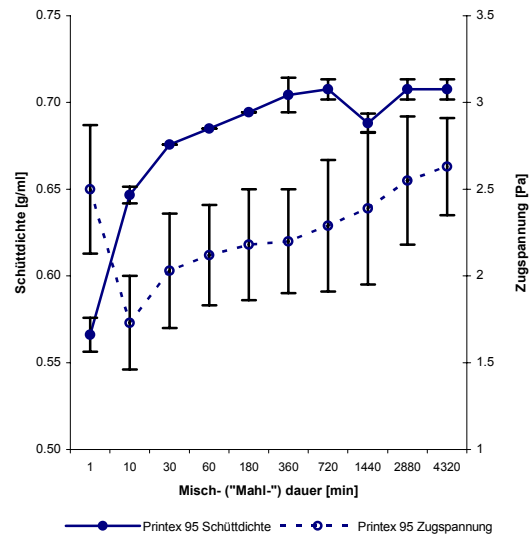


Abbildung 5.105: Vergleich des Verlaufs der Schüttdichte und der Zugspannung der binären Mischungen mit Printex® 95.

Die Schüttdichten der Pulvermischungen nehmen mit der Mischzeit zu, während gleichzeitig die Zugspannungen abnehmen. Der negative Zusammenhang wird durch das Vorzeichen ausgedrückt. Für die beiden Aerosile® und das Titandioxid ergeben sich Koeffizienten >0.8 und damit gute Korrelationen. Bei der Zugspannungskurve wird sehr früh bei allen drei Nanomaterialien die Plateauphase erreicht, in der keine Änderung mehr eintritt. Die Schüttdichte jedoch verändert sich z. T. noch signifikant. Die Ursache für diese Unterschiede liegt möglicherweise in der verschiedenartigen Probenvorbereitung. Printex® 95 weist eine niedrige Korrelation von nur 0,07 auf. Wie auf Abb. 5.103 zu sehen ist, steigt die Zugspannungskurve nach einem initialen Abfall langsam wieder an - wenn auch nicht signifikant - während die Schüttdichte kontinuierlich zunimmt.

Streng genommen darf der Begriff der „Fließfähigkeit“ nur für Daten verwendet werden, die mittels der Scherzellmethode nach Jenike erstellt wurden. Die o. a. Zugspannungswerte wurden z. T. mit Scherzelldaten korreliert und ergaben gute Übereinstimmungen [7,23]. Die überwiegend gute Übereinstimmung der Stampfvolumeterdaten mit den Zugspannungen lässt auch bei dieser Messmethodik die Übertragung zu den Begriffen „Fließverhalten“ und „Fließfähigkeit“ zu.

5.5 Parameter zur Charakterisierung der Pulvermischungen während des Pressvorgangs

Im Folgenden soll das Verdichtungsverhalten der binären und ternären Mischungen während des Pressvorgangs untersucht und geprüft werden, ob sich dahingehend abhängig von der Oberflächenbelegung Unterschiede ergeben. Als Grundlage dient hierfür die Heckel-Gleichung (vgl. Abschnitt 2.4.1.2 Gl. 2.24).

5.5.1 Heckel-Diagramme

Die Abbildungen 5.106 und 5.107 zeigen exemplarisch den „in-die“-Verlauf nach Heckel für die binären Mischungen der Aerosile[®]. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden jeweils nur vier Mischzeiten aufgeführt. Auch wird die Darstellung bei einem niedrigen Druck (50 MPa) gewählt, da damit Partikelumordnungsvorgänge, die im unteren Druckbereich (0-ca. 8 MPa) auftreten, am deutlichsten hervorgehoben werden können. Der qualitative Verlauf bei höheren Pressdrücken bleibt gleich (siehe Anhang 9.5.1).

Die Diagramme unterscheiden sich in mehreren charakteristischen Punkten. Die Anfangspunkte (entsprechend den rel. Dichten D_0) werden mit zunehmender Mischzeit für beide Aerosile[®] zu höheren Werten hin verschoben. Beim hydrophilen Nanomaterial tritt ein Wiederabfall bei der 3d-Mischung auf. Die Heckel-Daten der ausgewählten Mischzeiten entsprechen charakteristischen Mischdauern im Zugspannungsverlauf (vgl. Abb. 2.15). Bei der 1 min-Mischung ist die Zugspannung noch hoch, der Startpunkt des Heckel-Diagramms niedrig entsprechend einer geringen relativen Dichte. Die 180 min-Mischung befindet sich innerhalb des Zugspannungsverlaufs in der Plateauphase bei sehr niedrigen Zugspannungen und einer guten Fließfähigkeit. Die korrespondierende relative Dichte D_0 im Heckel-Verlauf ist hoch. Die 720 min-Mischung zeigt in der Zugspannungskurve das Ende der Plateauphase an und weist bereits einen leichten Wiederanstieg der Haftkräfte auf. Im Heckel-Diagramm ist kein wesentlicher Unterschied der 12h- zur 3h-Mischung zu verzeichnen. Deutlich ausgeprägt ist das schlechte Fließverhalten der 4320 min-Mischung, das sich sowohl in hohen Zugspannungswerten als auch in niedrigen Werten für D_0 zeigt.

Des Weiteren verändern sich die Steigungen des linearen Teils (Pressdruck ca. zwischen 8 und 50 MPa) bei den Mischungen mit Aerosil[®] 200. Eine größere Steigung kennzeichnet eine höhere Plastizität.

Die Dekompressionsphase (rückläufiger Teil der Kurve) zeigt keine wesentlichen Unterschiede in den Nanomaterialien und den einzelnen Mischzeiten. Eine große Abweichung von der Horizontalen bedeutet einen hohen Anteil an elastischer Rückdehnung.

Dieser Effekt ist jedoch bei den untersuchten Mischungen wenig ausgeprägt, lediglich zwischen 5 und 0 MPa ist eine Abweichung von der Horizontalen zu verzeichnen.

Auf die einzelnen Heckel-Parameter wird in den folgenden Abschnitten genau eingegangen. Sie werden sowohl für die binären als auch für die ternären Mischungen berechnet und mit den bisherigen Ergebnissen verglichen.

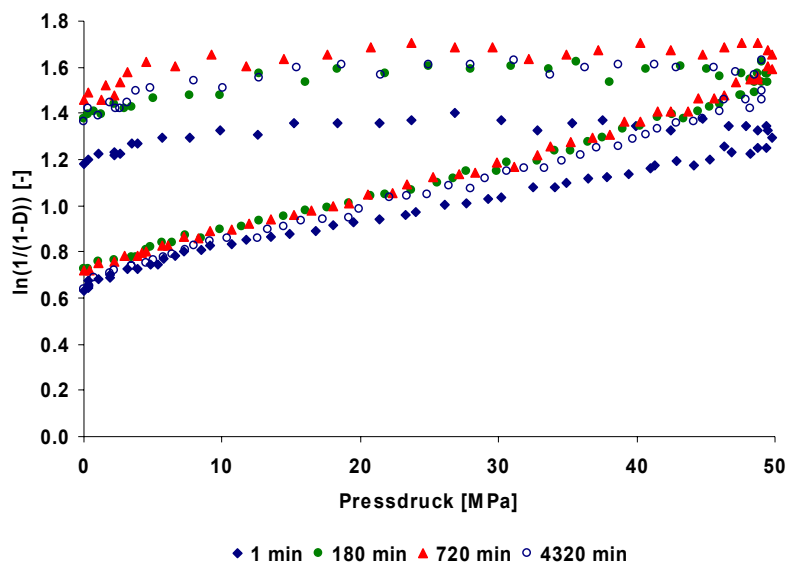


Abbildung 5.106: Heckel-Diagramme der binären Mischungen aus Maisstärke und Aerosil® 200 der Mischzeiten 1, 180, 720 und 4320 min.

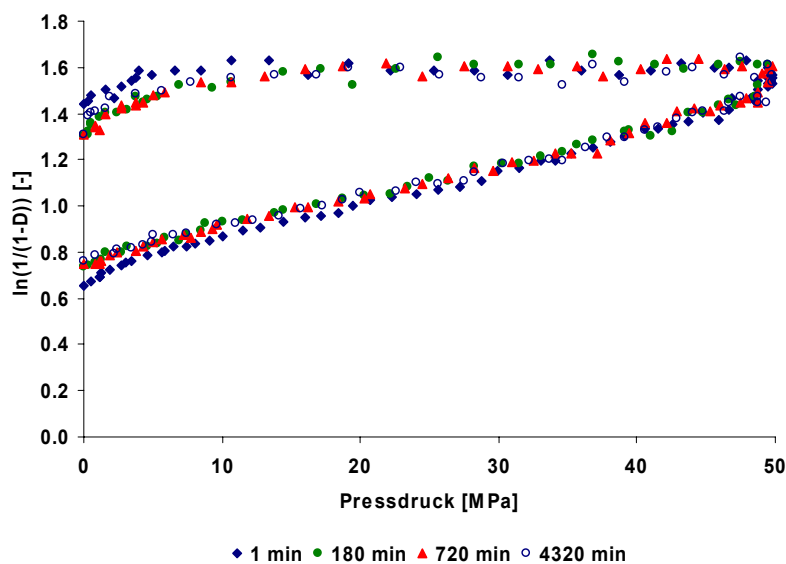


Abbildung 5.107: Heckel-Diagramme der binären Mischungen aus Maisstärke und Aerosil® R 805 der Mischzeiten 1, 180, 720 und 4320 min.

5.5.2 Relative Dichte D_0

Die relative Dichte D_0 [-] ergibt sich aus der Matrizenbefüllung und kennzeichnet das Fließverhalten des Pulvers. Im Heckel-Diagramm kann sie aus dem Startpunkt der Kurve bestimmt werden, jenem Punkt, an dem der Pressdruck gerade noch 0 ist.

5.5.2.1 Binäre Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial

Den Verlauf der rel. Dichte D_0 für die binären Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterialien stellt Abbildung 5.108 dar. Die dazugehörigen Werte finden sich in Tab. 5.16.

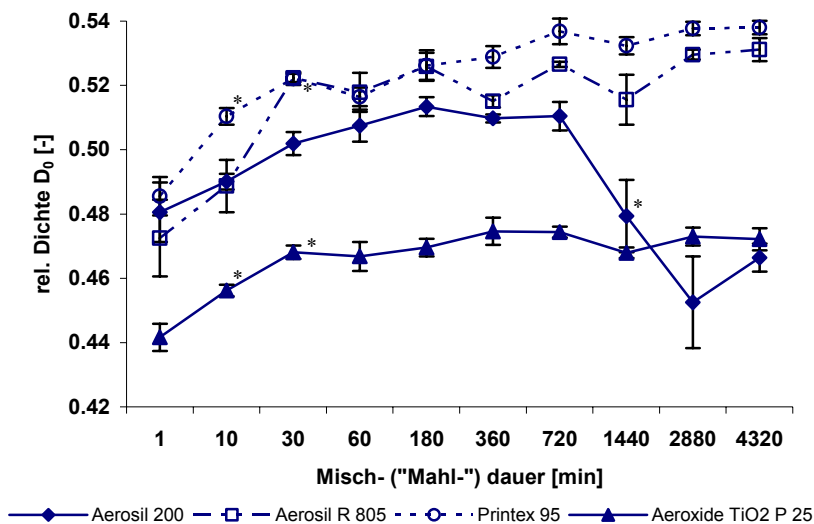


Abbildung 5.108: Rel. Dichte D_0 [-] der binären Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial in Abhängigkeit von der Mischzeit ($n=3$).

Tabelle 5.16: Rel. Dichte D_0 [-] der binären Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial in Abhängigkeit von der Mischzeit ($n=3$).

Mischzeit [min]	1	10	30	60	180
Aerosil® 200	0.481 ± 0.009	0.490 ± 0.002	0.502 ± 0.004	0.507 ± 0.005	0.513 ± 0.003
Aerosil® R 805	0.472 ± 0.012	0.489 ± 0.008	0.522 ± 0.001	0.518 ± 0.006	0.526 ± 0.004
Printex® 95	0.486 ± 0.006	0.510 ± 0.003	0.522 ± 0.002	0.516 ± 0.003	0.526 ± 0.005
Aeroxide® TiO ₂ P 25	0.442 ± 0.004	0.456 ± 0.002	0.468 ± 0.002	0.467 ± 0.005	0.470 ± 0.003
Mischzeit [min]	360	720	1440	2880	4320
Aerosil® 200	0.510 ± 0.001	0.510 ± 0.004	0.479 ± 0.011	0.453 ± 0.014	0.466 ± 0.004
Aerosil® R 805	0.515 ± 0.002	0.527 ± 0.001	0.516 ± 0.008	0.530 ± 0.002	0.531 ± 0.004
Printex® 95	0.529 ± 0.003	0.537 ± 0.004	0.532 ± 0.003	0.538 ± 0.002	0.538 ± 0.002
Aeroxide® TiO ₂ P 25	0.475 ± 0.004	0.474 ± 0.002	0.468 ± 0.002	0.473 ± 0.003	0.472 ± 0.003

Die Dichte des Pulverbetts in der Matrize steigt bei allen verwendeten Fließregulierungsmitteln mit zunehmender Mischzeit an. Die Mischungen des Aerosil® 200 zeigen ab 1440 min Mischzeit den signifikanten Wiederabfall der Dichte. Bei solch langen Mischdauern tritt ebenfalls ein Wiederanstieg der Zugspannung ein [7,8], mit dem die Verschlechterung der Fließfähigkeit einhergeht. Die hydrophoben Nanomaterialien bewirken insgesamt höhere rel. Dichten als die hydrophilen Stoffe ohne eine charakteristische Verschlechterung der Fließfähigkeit bei langen Mischdauern.

5.5.2.2 Ternäre Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial

Die Heckel-Analyse der ternären Mischungen ergab folgende Verläufe für die rel. Dichte D_0 .

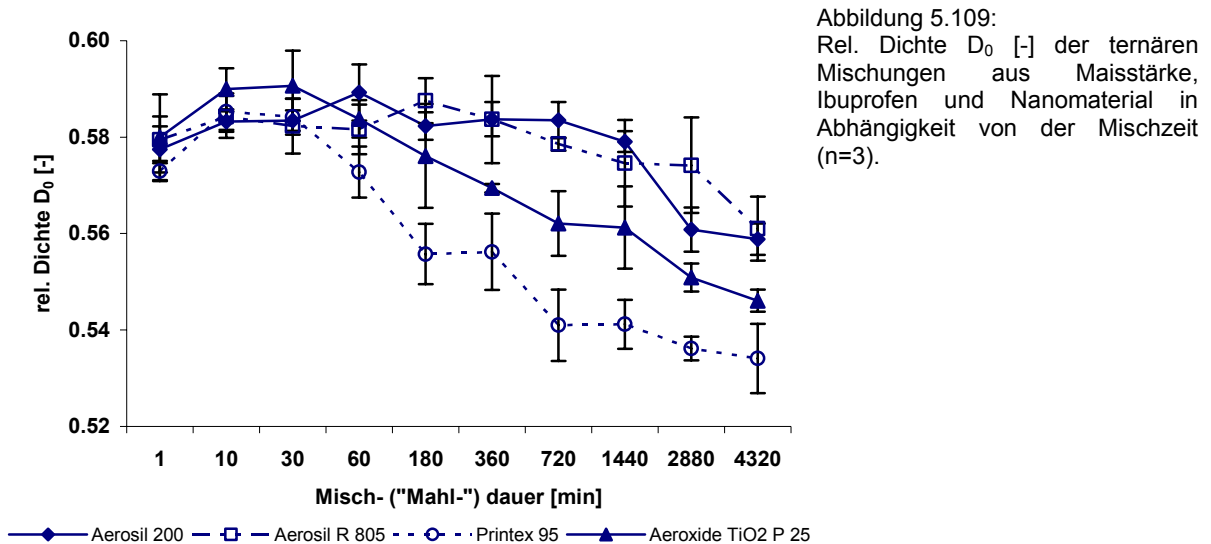


Tabelle 5.17: Rel. Dichte D_0 [-] der ternären Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial in Abhängigkeit von der Mischzeit (n=3).

Mischzeit [min]	1	10	30	60	180
Aerosil [®] 200	0.577 ± 0.005	0.583 ± 0.002	0.583 ± 0.002	0.589 ± 0.006	0.582 ± 0.003
Aerosil [®] R 805	0.579 ± 0.005	0.584 ± 0.004	0.582 ± 0.006	0.582 ± 0.005	0.588 ± 0.005
Printex [®] 95	0.573 ± 0.002	0.585 ± 0.004	0.584 ± 0.004	0.573 ± 0.005	0.556 ± 0.006
Aeroxide [®] TiO ₂ P 25	0.580 ± 0.009	0.590 ± 0.004	0.591 ± 0.007	0.584 ± 0.004	0.576 ± 0.011
Mischzeit [min]	360	720	1440	2880	4320
Aerosil [®] 200	0.584 ± 0.009	0.584 ± 0.004	0.579 ± 0.002	0.561 ± 0.005	0.559 ± 0.003
Aerosil [®] R 805	0.584 ± 0.004	0.579 ± 0.001	0.575 ± 0.009	0.574 ± 0.010	0.561 ± 0.007
Printex [®] 95	0.556 ± 0.008	0.541 ± 0.007	0.541 ± 0.005	0.536 ± 0.002	0.534 ± 0.007
Aeroxide [®] TiO ₂ P 25	0.569 ± 0.001	0.562 ± 0.007	0.561 ± 0.009	0.551 ± 0.003	0.546 ± 0.002

Initial steigt bei den ternären Mischungen die rel. Dichte D_0 an. Aerosil[®] 200 bedingt auch in den ternären Mischungen den charakteristischen Verlauf und führt zur Abnahme der rel. Dichte bei langen Mischzeiten. Die Verschlechterung der Fließfähigkeit tritt im Gegensatz zu den binären Mischungen hier auch beim Aerosil[®] R 805 auf. Printex[®] 95 und Aeroxide[®] TiO₂ P 25 führen ab 60 Minuten zu einer kontinuierlichen Abnahme von D_0 .

5.5.2.3 Einfluss der Oberflächenbelegung

Beim Einfüllen des Pulvers in die Matrize ist der Einfluss der Oberflächenbelegung deutlich sichtbar. Das verbesserte Fließverhalten aufgrund der steigenden Adsorbatwirkung führt bei den binären Mischungen (Abb. 5.108) zu einer Erhöhung der Dichtewerte. Die Überlegenheit der hydrophoben Substanzen gegenüber den hydrophilen Stoffen sowie die Fließfähigkeitsverschlechterung des Aerosil® 200 bei Mischzeiten ab einem Tag ist ebenfalls zu erkennen. Bei den ternären Mischungen (Abb. 5.109) zeigen die beiden Aerosile® einen den reinen Maisstärke-Mischungen vergleichbaren Verlauf. Es kommt lediglich bei langen Mischdauern mit dem hydrophoben Material zu einem leichten Abfall der Dichte. Das Titandioxid und das Rußprodukt bewirken beide ab 60 Minuten Mischzeit eine kontinuierliche Abnahme der Fließfähigkeit, was auf die sehr unregelmäßige Oberflächenbelegung des Ibuprofens zurückzuführen ist. Generell gelten für die rel. Dichte D_0 die gleichen Voraussetzungen wie für die Schüttdichte: Das Pulver wird ohne Erschütterung locker in die Matrize eingefüllt. Die entsprechende Packungsdichte ergibt sich durch die Fließigenschaften des Pulvers. Damit sind die Änderungen von D_0 mit steigender Mischzeit auf die in den Abschnitten 5.3.2.3, 5.3.2.4 und 5.4.4 dargestellten Ergebnissen und Ausführungen zu erklären.

5.5.2.4 Korrelation mit Schüttdichte

Wenn die Heckel-Dichte D_0 der Schüttdichte entspricht, sollten die beiden Parameter miteinander korrelieren. Ob dies der Fall ist, wird in diesem Abschnitt geprüft.

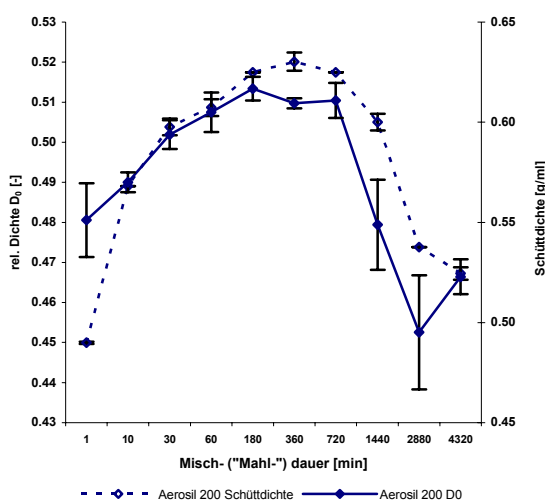


Abbildung 5.110: Vergleich des Verlaufs der rel. Dichte D_0 und der Schüttdichte der binären Mischungen mit Aerosil® 200.

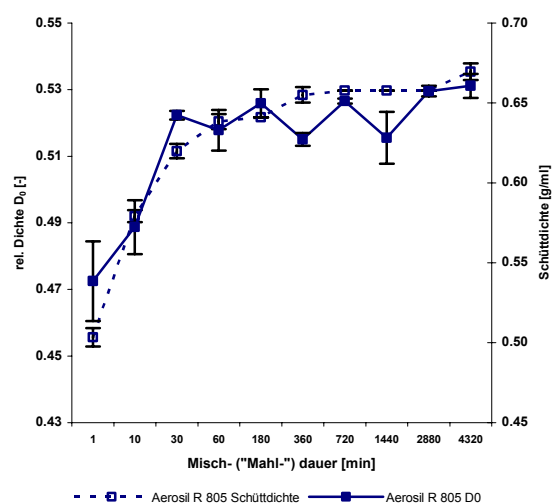


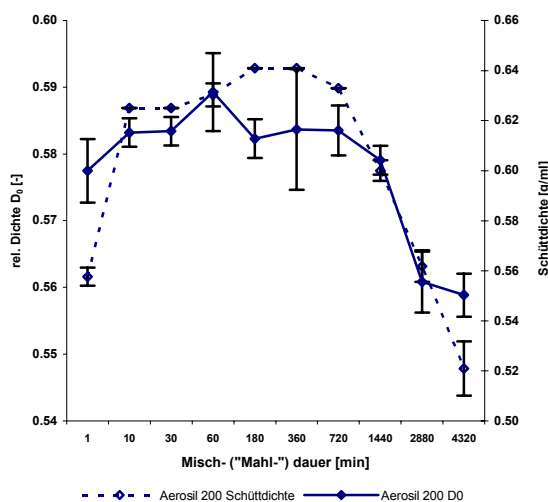
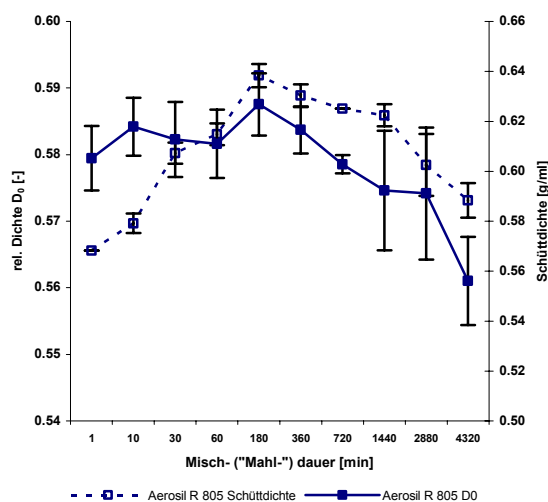
Abbildung 5.111: Vergleich des Verlaufs der rel. Dichte D_0 und der Schüttdichte der binären Mischungen mit Aerosil® R 805.

Tabelle 5.18: Korrelationskoeffizient r nach Pearson für die Parameter rel. Dichte D_0 – Schüttdichte der binären Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial.

	Aerosil® 200	Aerosil® R 805	Aeroxide® TiO₂ P 25	Printex® 95
r	0.785	0.931	0.947	0.959

In den Abbildungen 5.110 und 5.111 sind beispielhaft die Verläufe für D_0 und die Schüttdichte der binären Mischungen mit den Aerosilen® dargestellt. Tabelle 5.18 gibt die Korrelationskoeffizienten für die betreffenden Verläufe für die Mischungen mit allen untersuchten Fließregulierungsmitteln an. Die Korrelationen liegen für Aerosil® R 805, Aeroxide® TiO₂ P 25 und Printex® 95 bei über 90%, lediglich Aerosil® 200 weist eine etwas geringere Korrelation von 79% auf. Sie ist dennoch als gut zu verzeichnen. Damit führen die beiden Methoden Tablettierung und Stampfvolumeter zu vergleichbaren Ergebnissen.

Auch für die ternären Mischungen wird die Korrelation überprüft und ist beispielhaft in den Abbildungen 5.112 und 5.113 sowie in Tabelle 5.19 aufgeführt.

Abbildung 5.112: Vergleich des Verlaufs der rel. Dichte D_0 und der Schüttdichte der ternären Mischungen mit Aerosil® 200.Abbildung 5.113: Vergleich des Verlaufs der rel. Dichte D_0 und der Schüttdichte der ternären Mischungen mit Aerosil® R 805.Tabelle 5.19: Korrelationskoeffizient r nach Pearson für die Parameter rel. Dichte D_0 – Schüttdichte der ternären Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial.

	Aerosil® 200	Aerosil® R 805	Aeroxide® TiO₂ P 25	Printex® 95
r	0.879	0.334	0.930	0.986

Auch die ternären Mischungen weisen weitestgehend gute bis sehr gute Korrelationen auf, wie anhand der Koeffizienten aus Tabelle 5.19 zu entnehmen ist. Das hydrophobe Aerosil® R 805 korreliert allerdings nur zu 33%. Die mangelnde Korrelation ist auf die D_0 -Werte bei den niedrigen Mischzeiten 1-30 Minuten zurückzuführen, die tendenziell etwas zu hoch sind (vgl. Abb. 5.113). Da jedoch der übrige Verlauf gut mit dem der Schüttdichte übereinstimmt, kann die unzureichende Korrelation als Ausnahme gewertet werden.

5.5.3 Relative Dichte D_b

Bei der relativen Dichte D_b handelt es sich um einen Kompressibilitätsparameter. Sie stellt das Maß an Verdichtung dar, das durch Partikelumordnungsvorgänge bei niedrigen Pressdrücken bewirkt wird. Bestimmen lässt sich D_b aus dem Achsenabschnitt der Ausgleichsgerade und der rel. Dichte D_0 (vgl. Abschnitt 2.4.1.2).

Wenn das Fließverhalten der Pulvermischungen mit steigender Oberflächenbelegung ansteigt, sollten die Partikeln bereits während der Matrizenbefüllung eine dichtere Packung einnehmen und somit der zu verdichtende Volumenanteil geringer werden. Ob dies zutrifft, wird im Folgenden überprüft.

5.5.3.1 Binäre Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial

Die Verläufe von D_b für die binären Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial sind in Abbildung 5.114 dargestellt.

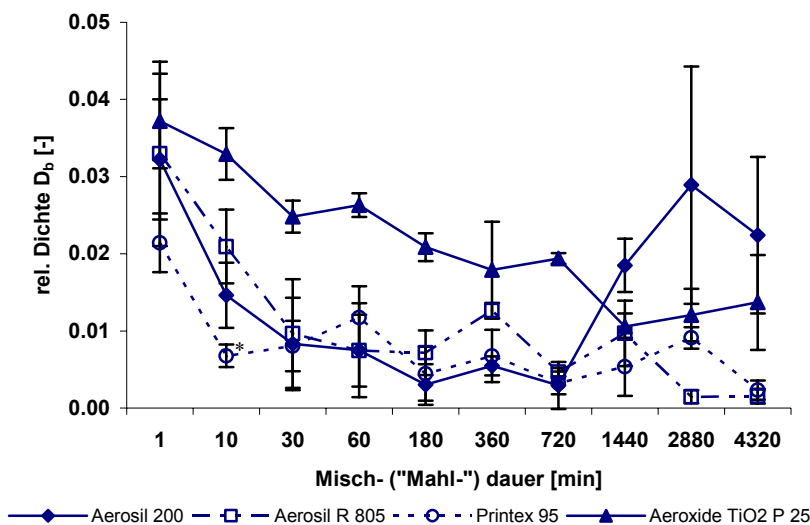


Abbildung 5.114:
Rel. Dichte D_b [-] der binären Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial in Abhängigkeit von der Mischzeit ($n=3$).

Tabelle 5.20: Rel. Dichte D_b [-] der binären Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial in Abhängigkeit von der Mischzeit ($n=3$).

Mischzeit [min]	1	10	30	60	180
Aerosil [®] 200	0.0322±0.0078	0.0146±0.0042	0.0083±0.0060	0.0075±0.0061	0.0030±0.0026
Aerosil [®] R 805	0.0330±0.0120	0.0209±0.0048	0.0097±0.0070	0.0074±0.0047	0.0072±0.0029
Printex [®] 95	0.0214±0.0038	0.0068±0.0015	0.0080±0.0033	0.0117±0.0041	0.0044±0.0035
Aeroxide [®] TiO ₂ P 25	0.0372±0.0061	0.0329±0.0034	0.0248±0.0021	0.0263±0.0015	0.0209±0.0018
Mischzeit [min]	360	720	1440	2880	4320
Aerosil [®] 200	0.0055±0.0012	0.0029±0.0030	0.0185±0.0035	0.0289±0.0154	0.0224±0.0102
Aerosil [®] R 805	0.0126±0.0010	0.0046±0.0005	0.0097±0.0042	0.0015±0.0008	0.0015±0.0009
Printex [®] 95	0.0068±0.0034	0.0032±0.0015	0.0054±0.0038	0.0091±0.0014	0.0023±0.0012
Aeroxide [®] TiO ₂ P 25	0.0179±0.0063	0.0194±0.0007	0.0106±0.0017	0.0121±0.0034	0.0137±0.0062

Mit zunehmender Mischzeit und damit steigender Oberflächenbelegung sinkt die rel. Dichte D_b ab. Printex[®] 95 weist initial die niedrigsten Werte auf. Das hydrophile Aerosil[®] 200 zeigt einen Wiederanstieg von D_b ab 1440 Minuten Mischzeit. Die Wiederzunahme der Kompressibilität ist beim ebenfalls hydrophilen Aeroxide[®] TiO₂ P 25 nur schwach ausgeprägt, es weist aber von allen Nanomaterialien die höchsten D_b -Werte auf.

5.5.3.2 Ternäre Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial

Die ternären Mischungen wurden ebenfalls auf den Kompressibilitätsparameter D_b untersucht, die Ergebnisse zeigen die Abbildung 5.115 und Tabelle 5.21.

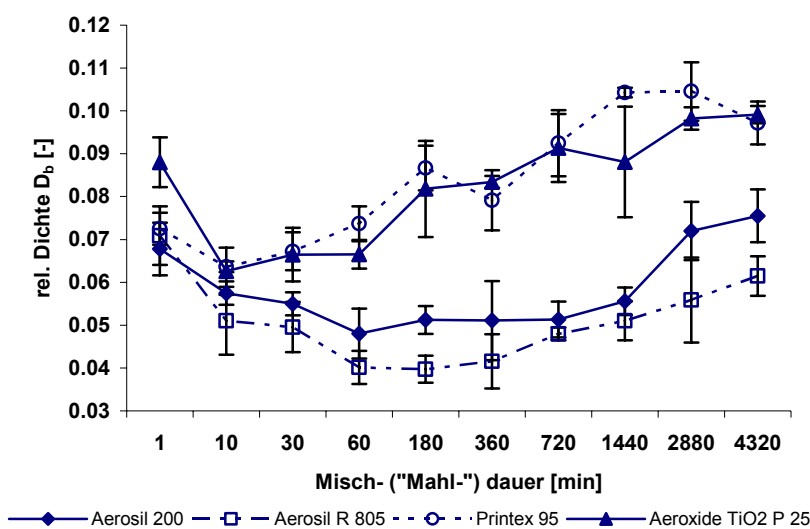


Abbildung 5.115:
Rel. Dichte D_b [-] der ternären Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial in Abhängigkeit von der Mischzeit (n=3).

Tabelle 5.21: Rel. Dichte D_b [-] der ternären Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial in Abhängigkeit von der Mischzeit (n=3).

Mischzeit [min]	1	10	30	60	180
Aerosil [®] 200	0.0678±0.0062	0.0575±0.0027	0.0550±0.0027	0.0480±0.0058	0.0512±0.0032
Aerosil [®] R 805	0.0709±0.0068	0.0510±0.0079	0.0496±0.0058	0.0401±0.0039	0.0397±0.0032
Printex [®] 95	0.0725±0.0037	0.0636±0.0013	0.0672±0.0044	0.0737±0.0041	0.0867±0.0052
Aeroxide [®] TiO ₂ P 25	0.0880±0.0058	0.0626±0.0055	0.0665±0.0063	0.0665±0.0034	0.0818±0.0112
Mischzeit [min]	360	720	1440	2880	4320
Aerosil [®] 200	0.0511±0.0092	0.0513±0.0042	0.0556±0.0032	0.0720±0.0068	0.0755±0.0062
Aerosil [®] R 805	0.0415±0.0063	0.0480±0.0015	0.0510±0.0046	0.0558±0.0099	0.0615±0.0046
Printex [®] 95	0.0791±0.0070	0.0925±0.0077	0.1043±0.0011	0.1045±0.0068	0.0972±0.0050
Aeroxide [®] TiO ₂ P 25	0.0834±0.0014	0.0913±0.0079	0.0881±0.0129	0.0982±0.0026	0.0991±0.0020

Bei den ternären Mischungen zeigen die beiden Aerosile[®] den erwarteten Verlauf. Bei beiden fällt die Kurve zunächst ab, Aerosil[®] 200 weist einen steilen Anstieg bei langen Mischdauern auf, beim Aerosil[®] R 805 nehmen die Dichtewerte ab 720 min ebenfalls wieder zu, jedoch nicht so ausgeprägt wie beim hydrophilen Fließregulierungsmittel. Beim Titandioxid sowie dem Rußprodukt tritt sehr schnell die Zunahme von D_b ein, ab 180 Minuten Mischzeit

(Aeroxide[®] TiO₂ P 25) bzw. noch früher ab 60 Minuten (Printex[®] 95). Über den restlichen Mischzeitenbereich findet eine kontinuierliche Zunahme bei den Mischungen mit den beiden Substanzen statt.

5.5.3.3 Einfluss der Oberflächenbelegung

Bei der Pulververdichtung unter Einfluss von niedrigen Pressdrücken spielt die initiale Pulverpackung eine wesentliche Rolle. Je dichter die Teilchen angeordnet sind, desto weniger Hohlraum ist vorhanden, der entfernt werden muss. Damit wirkt sich eine gute Fließfähigkeit positiv auf die Kompressibilität aus. Entsprechend nimmt, wie anhand der Abb. 5.114 und 5.115 zu sehen ist, die rel. Dichte D_b mit zunehmender Oberflächenbelegung ab. Bei den binären Mischungen kommt es zu einem Wiederanstieg von D_b bei langen Mischzeiten der Maisstärke mit hydrophilen Nanomaterialien. Auch hier wirkt sich die Ausbildung eines Fließregulierungsmittel-Films in Verbindung mit der Ausbildung von H-Brücken in einer Zunahme der interpartikulären Haftkräfte und einem damit verbundenem Anstieg der Kompressibilität aus. Bei den ternären Mischungen zeigen erneut die beiden Substanzen Aeroxide[®] TiO₂ P 25 und Printex[®] 95 ein von den binären Mischungen abweichendes Verhalten. Bereits nach kurzen Mischzeiten von 60 bzw. 180 Minuten beginnt der kontinuierlich Anstieg von D_b . Erklärt werden kann dies mit der besonderen Belegung der Ibuprofenoberfläche, wie es in den Abschnitten 5.3.2.3, 5.3.2.4 und 5.4.4 ausführlich dargelegt ist.

5.5.3.4 Korrelation mit Hausner-Faktor

Wie die relative Dichte D_0 der Schüttdichte entspricht, so stellt die Dichte D_b wie der Hausner-Faktor HF einen Kompressibilitätsparameter dar. Demnach sollten auch diesen beiden Faktoren korrelieren.

Die Abbildungen 5.116 bis 5.119 zeigen exemplarisch den Vergleich der Verläufe für HF und D_b für die binären und ternären Mischungen mit den beiden Aerosilen[®], in Tabelle 5.22 sind die dazugehörigen Korrelationskoeffizienten aufgeführt.

Tabelle 5.22: Korrelationskoeffizient r nach Pearson für die Parameter rel. Dichte D_b – HF.

r	Aerosil [®] 200	Aerosil [®] R 805	Aeroxide [®] TiO ₂ P 25	Printex [®] 95
binär	0.957	0.942	0.810	0.717
ternär	0.956	0.836	0.885	0.922

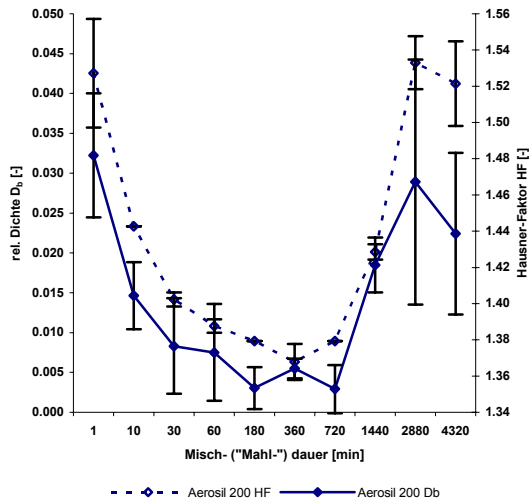


Abbildung 5.116: Vergleich des Verlaufs der rel. Dichte D_b und des Hausner-Faktors HF der binären Mischungen mit Aerosil® 200.

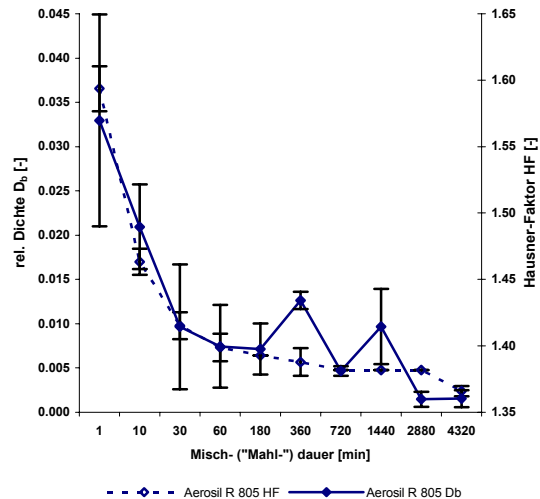


Abbildung 5.117: Vergleich des Verlaufs der rel. Dichte D_b und des Hausner-Faktors HF der binären Mischungen mit Aerosil® R 805.

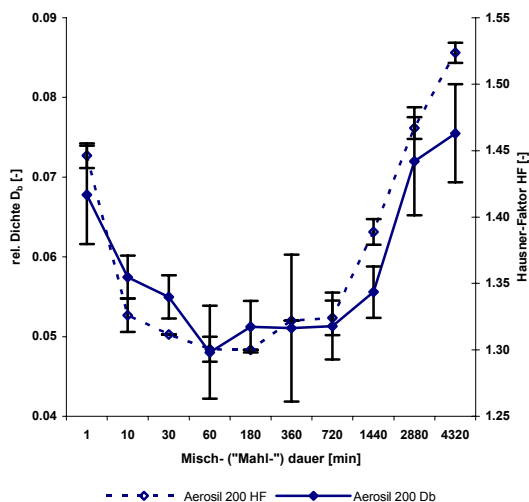


Abbildung 5.118: Vergleich des Verlaufs der rel. Dichte D_b und des Hausner-Faktors HF der ternären Mischungen mit Aerosil® 200.

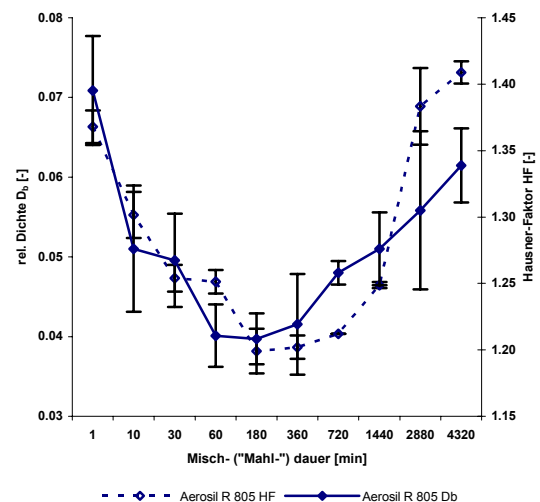


Abbildung 5.119: Vergleich des Verlaufs der rel. Dichte D_b und des Hausner-Faktors HF der ternären Mischungen mit Aerosil® R 805.

Aus den Abbildungen 5.116-5.119 ist ersichtlich, dass sich die Verläufe der beiden Kompressibilitätsparameter rel. Dichte D_b und Hausner-Faktor HF entsprechen. Die Korrelationskoeffizienten (Tab. 5.22) bestätigen dies.

5.5.4 Fließdruck P_y

Unter dem Fließdruck P_y versteht man den reziproken Wert der Steigung des linearen Bereiches des Heckel-Diagramms. Er gibt an, wie groß der Widerstand ist, den ein Pulver dem zunehmenden Druck entgegenbringt. Plastische Stoffe weisen einen kleinen Wert für den Fließdruck auf (entsprechend einem großen Wert für die Steigung), spröde Substanzen zeichnen sich durch höhere Werte aufgrund von geringen Steigungen aus.

Abbildung 5.120 (Einzelwerte siehe Tabelle 5.23) zeigt die Fließdrücke für alle Mischzeiten der binären Mischungen aus Maisstärke und Fließregulierungsmitteln. Bei allen Mischungen beginnt der lineare Bereich bei ca. 8 MPa. Werte bis 50 MPa konnten eingeschlossen werden. Wieder sind hier die Daten für einen Druck von maximal 50 MPa gezeigt, im Anhang (vgl. 9.5.2) wird aufgezeigt, dass der qualitative Verlauf bei höheren Drücken gleich bleibt. Es ergeben sich bei höheren Drücken etwas niedrigere Werte für P_y , was darauf zurückzuführen ist, dass mehr Datenpunkte einbezogen werden.

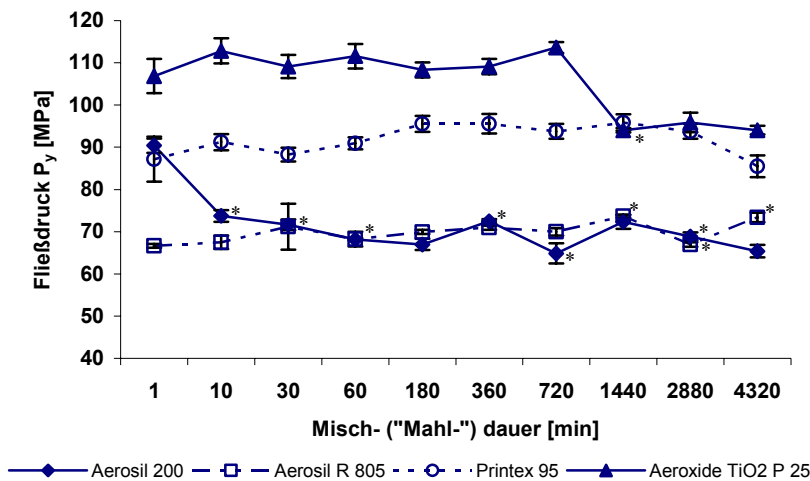


Abbildung 5.120:
Fließdruck P_y der binären Mischungen aus Maisstärke und Fließregulierungsmitteln in Abhängigkeit von der Mischzeit ($n=3$).

Tabelle 5.23: Fließdruck P_y [MPa] der binären Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial ($n=3$).

Mischzeit [min]	1	10	30	60	180
Aerosil [®] 200	90.4 ± 1.69	73.7 ± 1.37	71.6 ± 1.30	68.2 ± 0.27	67.0 ± 1.31
Aerosil [®] R 805	66.7 ± 0.44	67.4 ± 1.59	71.2 ± 5.44	68.2 ± 1.74	69.9 ± 0.49
Printex [®] 95	87.2 ± 5.34	91.2 ± 1.94	88.3 ± 1.63	90.9 ± 1.44	95.6 ± 1.88
Aeroxide [®] TiO ₂ P 25	106.9 ± 4.03	112.8 ± 2.98	109.1 ± 2.79	111.6 ± 2.92	108.3 ± 1.78
Mischzeit [min]	360	720	1440	2880	4320
Aerosil [®] 200	72.5 ± 0.53	64.9 ± 2.36	72.3 ± 1.66	68.8 ± 0.99	65.4 ± 1.46
Aerosil [®] R 805	70.9 ± 0.50	69.9 ± 0.84	73.7 ± 0.31	67.0 ± 0.52	73.4 ± 1.13
Printex [®] 95	95.6 ± 2.31	93.8 ± 1.81	95.9 ± 1.93	93.8 ± 1.81	85.5 ± 2.58
Aeroxide [®] TiO ₂ P 25	109.1 ± 1.83	113.6 ± 1.29	94.0 ± 0.51	95.9 ± 2.30	94.1 ± 1.03

Bezüglich des Fließdrucks ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Aerosilen[®] und Aeroxide[®] TiO₂ P 25 bzw. Printex[®] 95. Die Erklärung liegt in den betreffenden Atomanordnungen. Aerosil[®] 200 und Aerosil[®] R 805 sind amorph [123], während die beiden anderen Materialien Kristallstruktur aufweisen [122,137]. Je nach Ausrichtung der Moleküle und Ausbildung intermolekularer H-Brücken entstehen in Kristallen stabile Anordnungen, die der Verdichtung mehr Widerstand entgegen bringen und damit den Fließdruck erhöhen [177-180].

Bei den Mischungen mit Aerosil[®] 200 sinkt P_y mit zunehmender Mischzeit zunächst ab und pendelt sich ab 30 Minuten auf Werte ein, die auch das hydrophobe Aerosil[®] R 805

einnimmt. Die Unterschiede bei den kurzen Mischdauern sind in der Agglomeratstabilität begründet. Es dauert länger, bis die Agglomerate des hydrophilen Fließregulierungsmittels zerkleinert werden. Große Agglomerate können der Verdichtung entgegenwirken und damit den Fließdruck erhöhen.

Bei den Mischungen mit Aeroxide® TiO₂ P 25 hat die Mischzeit lange keinen Einfluss auf P_y, erst ab sehr langen Mischzeiten von einem Tag und länger sinkt der zur plastischen Verformung nötige Druck signifikant ab. Möglicherweise bedingt adsorbiertes Wasser die Plastifizierung.

Printex® 95 bewirkt ebenfalls höhere Werte für P_y als die Siliciumdioxide. Chemisch gesehen stellt Printex® 95 Graphit dar. Allerdings weist der Ruß nicht die geordnete Struktur von Graphit auf, sondern besteht aus Kristalliten, die willkürlich angeordnet und z. T. gegeneinander verdreht sind [136,137]. Damit sind ausgeprägte Kristalldefekte vorhanden. Deshalb sind die Mischungen mit dem Ruß leichter verformbar als diejenigen mit Aeroxide® TiO₂ P 25.

Insgesamt hat die Mischzeit nur einen geringen Einfluss auf den Fließdruck, lediglich beim Aerosil® 200 und bei sehr langen Mischdauern des Titandioxid zeigen aufeinander folgende P_y signifikante Unterschiede.

Abbildung 5.121 und Tabelle 5.24 stellen die Verläufe von P_y für die ternären Mischungen dar. Die Art des Nanomaterials hat hier einen geringeren Einfluss als bei den binären Gemischen, was auf die ebenfalls kristalline Komponente, das Ibuprofen, zurückzuführen ist. Dadurch wird der Einfluss des mengenmäßig geringen Nanomaterials nivelliert. Bei den Aerosil® 200-Mischungen nimmt der Fließdruck analog den binären Gemischen tendenziell ab, was auf die zunehmende Bindung von Feuchtigkeit und damit verbundene Plastifizierung zurückzuführen ist [91], die übrigen Nanomaterialien bewirken eher eine Zunahme von P_y. Auch bei den ternären Pulvermischungen spielt die Mischzeit keine wesentliche Rolle.

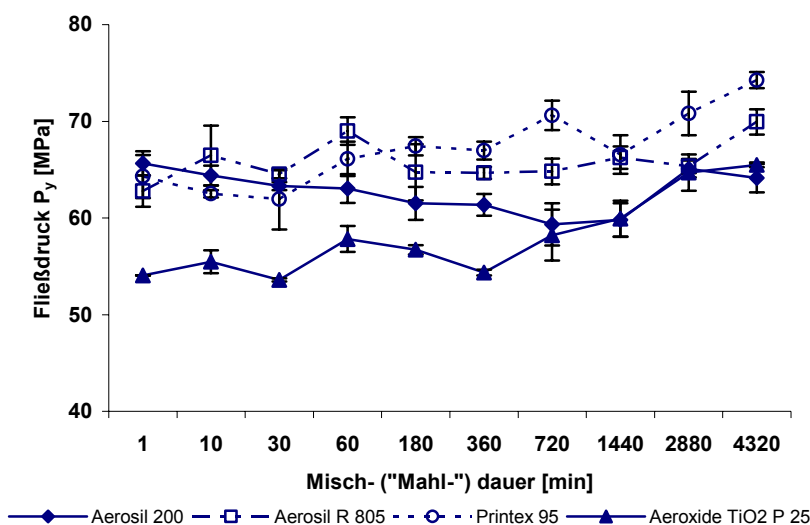


Abbildung 5.121: Fließdruck P_y der ternären Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Fließregulierungsmitteln in Abhängigkeit von der Mischzeit (n=3).

Tabelle 5.24: Fließdruck P_y [MPa] der ternären Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial (n=3).

Mischzeit [min]	1	10	30	60	180
Aerosil [®] 200	65.7 ± 1.26	64.4 ± 1.04	63.3 ± 0.40	63.0 ± 1.49	61.5 ± 1.71
Aerosil [®] R 805	62.8 ± 1.62	66.5 ± 3.08	64.5 ± 0.42	69.0 ± 1.43	64.7 ± 2.91
Printex [®] 95	64.3 ± 2.23	62.5 ± 0.39	62.0 ± 3.14	66.1 ± 1.80	67.4 ± 0.95
Aeroxide [®] TiO ₂ P 25	54.1 ± 0.00	55.5 ± 1.18	54.6 ± 0.17	57.8 ± 1.34	56.7 ± 0.49
Mischzeit [min]	360	720	1440	2880	4320
Aerosil [®] 200	61.4 ± 1.13	59.3 ± 2.18	59.8 ± 1.71	65.1 ± 0.88	64.1 ± 1.47
Aerosil [®] R 805	64.7 ± 0.64	64.8 ± 1.34	66.2 ± 1.15	65.4 ± 0.74	69.9 ± 1.31
Printex [®] 95	67.0 ± 0.94	70.6 ± 1.51	66.6 ± 1.99	70.8 ± 2.25	74.3 ± 0.85
Aeroxide [®] TiO ₂ P 25	54.3 ± 0.30	58.2 ± 2.63	59.9 ± 1.87	64.7 ± 1.90	65.5 ± 0.25

5.6 Charakterisierung der Tabletten

Im folgenden Teil der Arbeit soll auf die mechanischen Eigenschaften der Tabletten abhängig von der Belegungsdichte und der Art des Fließregulierungsmittels eingegangen werden.

5.6.1 Bruchfestigkeit der Tabletten bei 150 MPa

Zur Veranschaulichung des Einflusses der Mischzeit werden in den Abschnitten 5.6.1.1 bis 5.6.1.3 die Bruchfestigkeiten bei einem Pressdruck dargestellt. Es wird hierfür ein mittlerer Druck von 150 MPa gewählt.

5.6.1.1 Binäre Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial

Die Bruchfestigkeiten der binären Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial sind in Abbildung 5.122 für alle Mischzeiten dargestellt, Tabelle 5.25 gibt die dazugehörigen Mittelwerte an.

Tabelle 5.25: Bruchfestigkeit [MPa] der Tabletten der binären Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial, verpresst bei 150 MPa, (n=18).

Mischzeit [min]	1	10	30	60	180
Aerosil [®] 200	1.67 ± 0.093	2.14 ± 0.187	1.85 ± 0.134	2.53 ± 0.216	2.94 ± 0.099
Aerosil [®] R 805	1.98 ± 0.093	1.60 ± 0.062	1.28 ± 0.124	1.28 ± 0.101	1.20 ± 0.115
Printex [®] 95	1.84 ± 0.163	1.39 ± 0.176	1.53 ± 0.257	1.52 ± 0.129	1.81 ± 0.240
Aeroxide [®] TiO ₂ P 25	1.63 ± 0.101	2.00 ± 0.113	1.90 ± 0.160	2.19 ± 0.212	2.52 ± 0.212
Mischzeit [min]	360	720	1440	2880	4320
Aerosil [®] 200	2.95 ± 0.174	3.11 ± 0.143	3.21 ± 0.158	2.76 ± 0.240	2.58 ± 0.158
Aerosil [®] R 805	1.31 ± 0.130	1.22 ± 0.095	1.05 ± 0.113	1.37 ± 0.160	1.34 ± 0.160
Printex [®] 95	1.47 ± 0.159	1.82 ± 0.131	2.07 ± 0.144	2.82 ± 0.197	2.80 ± 0.163
Aeroxide [®] TiO ₂ P 25	2.71 ± 0.186	2.96 ± 0.125	2.77 ± 0.211	2.85 ± 0.232	3.05 ± 0.164

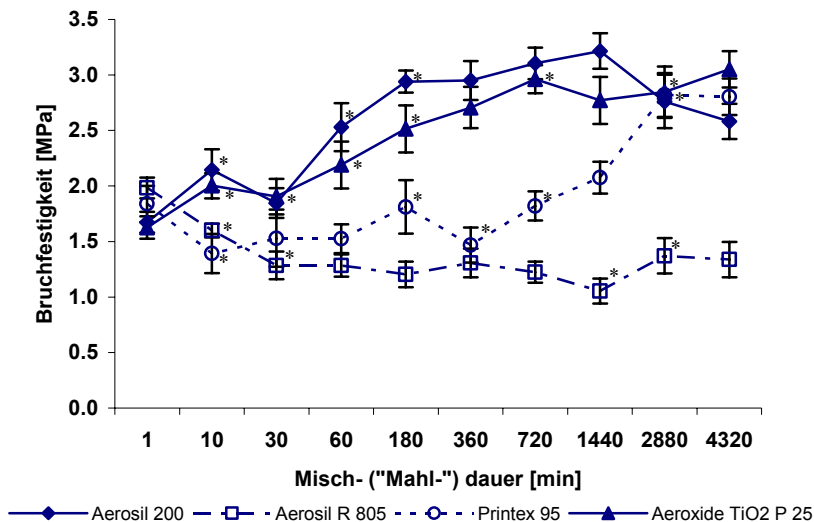


Abbildung 5.122: Bruchfestigkeit von Tabletten der binären Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial in Abhängigkeit von der Mischzeit, Pressdruck 150 MPa (n=18).

Der Verlauf der Bruchfestigkeit gliedert die Fließregulierungsmittel in zwei Gruppen: Die hydrophilen Nanomaterialien Aerosil® 200 und Aeroxide® TiO₂ P 25 führen mit zunehmender Mischzeit zu einer Erhöhung der Tablettenfestigkeit, während die hydrophoben Substanzen Aerosil® R 805 und Printex® 95 (z. T.) eine Abnahme der Festigkeit bewirken.

Beim Aerosil® 200 steigt die Bruchfestigkeit bei einer Misch- (Mahl-) dauer bis 180 Minuten signifikant an, beim Aeroxide® TiO₂ P 25 ist die Zunahme von 720 auf 1440 Minuten noch signifikant. Aerosil® R 805 führt von 1 bis 30 Minuten Mischzeit zur signifikanten Absenkung der Tablettenfestigkeit. Printex® 95 verhält sich bis zu einer Mischdauer von 6h ähnlich wie Aerosil® R 805, bewirkt allerdings bei längerem Mischen eine deutliche Zunahme der Festigkeit.

5.6.1.2 Binäre Mischungen aus Maisstärke und Ibuprofen

Um wie bei den Untersuchungen zum Fließverhalten (vgl. Abschnitte 5.4.1.2 und 5.4.2.2) den Einfluss einer möglicherweise verbesserten Mischgüte auf die Bruchfestigkeit der Tabletten zu erfassen, werden binäre Mischungen aus Maisstärke und Ibuprofen ohne Fließregulierungsmittel hergestellt und verpresst.

Wie in Tabelle 5.26 und Abb. 5.123 zu sehen ist, sind die Bruchfestigkeiten der reinen Maisstärke-/Wirkstoff-Mischungen sehr niedrig. Mit zunehmender Mischzeit sinken sie tendenziell ab. Zwei Mischzeiten sind signifikant unterschiedlich, es handelt sich dabei um die 10 Minuten- (verschieden von der 1 Minuten-Mischung) und die 4320 Minuten- (unterschiedlich zur 2- Tages-Mischung). Eine Verbesserung der Festigkeit primär durch längeres Mischen tritt nicht ein.

Tabelle 5.26: Bruchfestigkeiten [MPa] der Tabletten der binären Mischungen aus Maisstärke und Ibuprofen, verpresst bei 150 MPa, (n=18).

Mischzeit [min]	1	10	30	60	180
Maisstärke+Ibuprofen	0.36 ± 0.027	0.30 ± 0.022	0.33 ± 0.040	0.31 ± 0.027	0.29 ± 0.024
Mischzeit [min]	360	720	1440	2880	4320
Maisstärke+Ibuprofen	0.29 ± 0.035	0.28 ± 0.029	0.31 ± 0.028	0.29 ± 0.025	0.34 ± 0.026

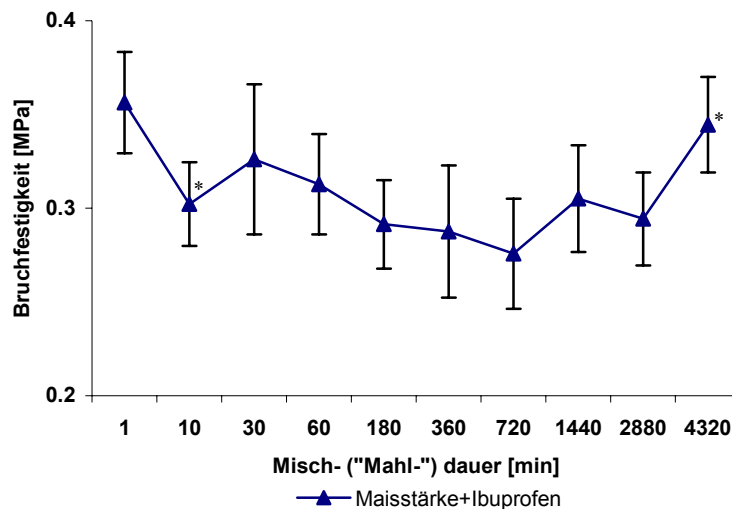


Abbildung 5.123: Bruchfestigkeit von Tabletten der binären Mischung aus Maisstärke und Ibuprofen in Abhängigkeit von der Mischzeit, Pressdruck 150 MPa (n=18).

5.6.1.3 Ternäre Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial

Von besonderem Interesse ist die Entwicklung der Tablettenfestigkeit für die ternären Mischungen. Sind die Verläufe vergleichbar mit denen der binären Gemische? Inwiefern hat die Oberflächenbelegung des Ibuprofens Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften?

In Abbildung 5.124 ist der Verlauf für die Bruchfestigkeiten der ternären Mischungen abgebildet (Messwerte in Tab. 5.27).

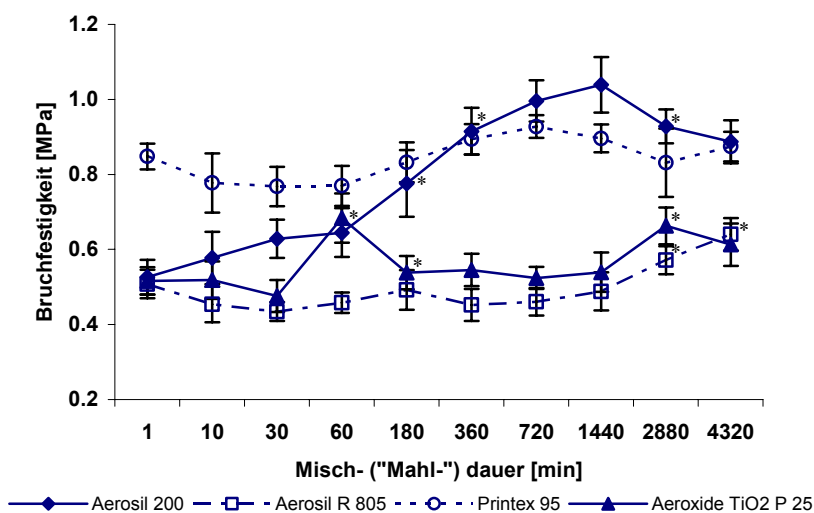


Abbildung 5.124: Bruchfestigkeit von Tabletten der ternären Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial in Abhängigkeit von der Mischzeit, Pressdruck 150 MPa (n=18).

Tabelle 5.27: Bruchfestigkeiten [MPa] der Tabletten der ternären Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial, verpresst bei 150 MPa, (n=18).

Mischzeit [min]	1	10	30	60	180
Aerosil [®] 200	0.53 ± 0.046	0.58 ± 0.070	0.63 ± 0.051	0.65 ± 0.089	0.78 ± 0.089
Aerosil [®] R 805	0.51 ± 0.038	0.45 ± 0.047	0.43 ± 0.025	0.46 ± 0.027	0.49 ± 0.053
Printex [®] 95	0.85 ± 0.035	0.78 ± 0.079	0.77 ± 0.052	0.77 ± 0.053	0.83 ± 0.053
Aeroxide [®] TiO ₂ P 25	0.52 ± 0.036	0.52 ± 0.050	0.48 ± 0.043	0.68 ± 0.066	0.54 ± 0.044
Mischzeit [min]	360	720	1440	2880	4320
Aerosil [®] 200	0.91 ± 0.063	1.00 ± 0.055	1.04 ± 0.074	0.93 ± 0.045	0.89 ± 0.058
Aerosil [®] R 805	0.45 ± 0.042	0.46 ± 0.037	0.49 ± 0.051	0.57 ± 0.038	0.64 ± 0.043
Printex [®] 95	0.89 ± 0.040	0.93 ± 0.030	0.90 ± 0.037	0.83 ± 0.091	0.87 ± 0.040
Aeroxide [®] TiO ₂ P 25	0.55 ± 0.043	0.52 ± 0.030	0.54 ± 0.053	0.66 ± 0.049	0.61 ± 0.057

Die beiden Aerosile[®] führen wie bei den binären Mischungen zu einer Zunahme (Aerosil[®] 200) bzw. zu einer Abnahme (Aerosil[®] R 805) der Festigkeit. Das hydrophobe Aerosil[®] R 805 zeigt bei sehr langen Mischzeiten (2d, 3d) eine Zunahme der Festigkeit ähnlich wie das Printex[®] 95 in den binären Mischungen. Zu einer unerwarteten Entwicklung führen die beiden anderen Fließregulierungsmittel. Die Tablettenfestigkeiten mit Aeroxide[®] TiO₂ P 25 liegen nur wenig über denen des Aerosil[®] R 805, obwohl es zu den hydrophilen Materialien zählt und sie verändern sich kaum mit der Mischzeit. Dagegen bewirkt Printex[®] 95 über einen Mischzeitenbereich von 1 min bis 180 min die höchsten Bruchfestigkeiten, erst ab 6 h steigen die Tablettenfestigkeiten der Aerosil[®] 200-Mischungen darüber hinaus an.

5.6.1.4 Einfluss des Wirkstoffes

Das schlechte Kompaktierverhalten von Ibuprofen ist hinreichend bekannt (vgl. Abschnitt 4.1.3). Vor allem bei höheren Drücken ergeben sich unzureichende Tablettenfestigkeiten. Dieser Einfluss macht sich auch bei den ternären Mischungen bemerkbar. Während die binären Gemische aus Maisstärke und Fließregulierungsmitteln Festigkeitswerte zwischen 1.05 und 3.21 [MPa] (Tab. 5.25) aufweisen, liegt die höchste ermittelte Bruchfestigkeit für die ternären Mischungen bei 1.04 [MPa] (Tab. 5.27).

5.6.1.5 Einfluss der chemischen Natur des Nanomaterials

Bei den binären Mischungen aus Maisstärke und Fließregulierungsmitteln (Abb. 5.122) kristallisieren sich klar zwei Gruppen heraus: Hydrophile und hydrophobe Nanomaterialien. Die hydrophilen Substanzen führen zur Steigerung der Festigkeit mit zunehmender Mischzeit auf ca. das Doppelte des Ausgangswertes (Tab. 5.25). Der Grund für die Erhöhung findet sich in der Oberflächenchemie der Stoffe. An nahezu jeder Partikeloberfläche befinden sich bereits bei Lagerung unter moderaten Luftfeuchten Wasseradsorptionslayer, die je nach

Umgebungsbedingungen und chemisch-physikalischen Eigenschaften der Partikeln unterschiedlich stark ausgeprägt sind [52]. An der Maisstärkeoberfläche befinden sich OH-Gruppen, die von den Glucose-Einheiten stammen. An die Hydroxyl-Gruppen können über H-Brücken Wassermoleküle gebunden werden. Aerosil® 200 besitzt eine große Oberfläche von 200 m²/g, an der sich Si-OH-Gruppen befinden. Dadurch ist es in der Lage, große Mengen an Feuchtigkeit an die Oberfläche zu binden. Die Adsorptionsisotherme von Aerosil® 200 beschreibt bei einer relativen Luftfeuchte von 43% eine Wasseraufnahme von 1-1.5% [8,133]. Steigt die Belegung der Maisstärke mit dem Nanomaterial mit längerer Mischzeit an, wird sie „hydrophilisiert“ [8], d.h., es können vermehrt Wassermoleküle an die Oberfläche gebunden werden und die Adsorptionslayer vergrößert werden. Werden zwei solcher Partikeln durch den Pressdruck in einen engen Kontakt gebracht, verbinden sich ihre Adsorptionslayer zu einem zusammenhängenden [52]. Neben den Interaktionen über Wassermoleküle ist auch die direkte Bindung von -Si-OH··HO-Si-, -Si-OH··HO-C- und -C-OH HO-C- möglich [156]. Die intermolekularen Wechselwirkungen beschränken sich also nicht auf van-der-Waals-Kräfte, sondern es treten überwiegend Wasserstoffbrückenbindungen auf, die im Vergleich zu den van-der-Waals-Kräften stärker sind. Bei den hydrophoben Fließregulierungsmitteln ergibt sich ein gegenteiliger Effekt: Die Maisstärkeoberfläche wird „hydrophobisiert“, es kann weniger Feuchtigkeit gebunden werden. Beim Aerosil® R 805 sind die ursprünglichen OH-Gruppen etwa zur Hälfte durch Octyl-Reste (C₈H₁₇) ersetzt [129]. Dadurch ergibt sich eine Wasseraufnahme bei 43% r. H. von nur 0.2-0.5% [8,133]. Entsprechend weniger Wassermoleküle werden an die Oberfläche adsorbiert. Als Folge werden die Möglichkeiten zur Ausbildung von H-Brücken vermindert und die Haupt-Wechselwirkungen finden über van-der-Waals-Kräfte statt. Zudem ist ein sterischer Effekt denkbar. Nach erfolgter Rückdehnung der Tablette bleiben mehr oder weniger große Flächen wahren Kontaktes zurück, die für die Festigkeit maßgebend sind [45,77]. Die Kohlenwasserstoffreste werden zwar durch die Druckeinwirkung deformiert, jedoch nehmen sie nach erfolgter Rückdehnung mehr an Raum ein als OH-Gruppen. Dadurch können Adsorptionslayer weiter auseinander gezogen werden bzw. freie OH-Gruppen soweit voneinander entfernt liegen, dass keine Wechselwirkung mehr möglich ist. Aeroxide® TiO₂ P 25 führt ebenfalls zu einem Anstieg der Tablettenfestigkeit, allerdings liegen die Werte etwas unter denen des Aerosils® 200. Das Titandioxid besitzt zwar mit 1.5-2% eine ähnlich gute Wasserbindungsfähigkeit bei 43% r. H. [8,122], allerdings weist es eine Oberfläche auf, die nur ¼ so groß ist wie die des Aerosil® 200. Entsprechend weniger Si-OH-Gruppen zur Wasserbindung sind vorhanden.

Erstaunlich ist der starke Anstieg der Festigkeit von Tabletten mit Printex® 95 bei langen Mischzeiten. Die Mikrostrukturanalyse des Rußes hat gezeigt, dass die Primärpartikeln aus graphitähnlichen Kristalliten aufgebaut sind. Diese Kristallite bestehen aus parallel

angeordneten hexagonalen Graphitschichten, die jedoch teilweise gegeneinander verdreht sind [136,137]. Die einzelnen Kristalliten sind zufällig angeordnet. Damit weisen die Printex[®]-Teilchen eine stark gestörte Struktur auf. Die plastische Verformbarkeit von Kristallen ist in großem Maße abhängig vom Ausmaß an Defekten in der Kristallstruktur [174-176], den sog. „slip planes“ (Gleitschichten). Im Falle des Printex[®] 95 können die Graphitschichten durch den Pressdruck gegeneinander verschoben werden, die Plastizität der Mischung erhöhen und damit zur Tablettenfestigkeit beitragen.

Bei den ternären Mischungen (Abb. 5.124) weisen die beiden Aerosile[®] den erwarteten Verlauf auf. Das Titandioxid jedoch bewirkt Festigkeiten, die nur wenig über denen des Aerosil[®] R 805 liegen. Offensichtlich reicht aufgrund der geringen Oberfläche das Wasserbindungsvermögen nicht aus, um die Bruchfestigkeit der insgesamt hydrophoberen Mischung (vgl. Ibuprofenstruktur, Abb. 4.8) zu erhöhen. Die von Beginn an hohe Bruchfestigkeit der Printex[®] 95-Mischungen lässt sich mit der besonderen Oberflächenbelegung (vgl. folgender Abschnitt 5.6.1.6) erklären.

5.6.1.6 Einfluss der Oberflächenbelegung

Der Einfluss der chemisch-physikalischen Eigenschaften der Fließregulierungsmittel wurde im vorangegangenen Abschnitt erklärt. Die Tablettenfestigkeit ist jedoch auch abhängig von der Mischzeit und damit dem Ausmaß der Belegung der Maisstärke- und Ibuprofenoberfläche.

Die höhere Agglomeratanzahl der hydrophilen Fließregulierungsmittel auf den Trägermaterialien führt zur Zunahme der Wasserbindungsfähigkeit und damit zur Vergrößerung der Adsorptionslayer. Bei den hydrophoben Substanzen setzt der gegenteilige Effekt ein. Die vollständige Belegung der Maisstärkeoberfläche bei den binären Mischungen mit Printex[®] 95 bewirkt eine starke Erhöhung der Bruchfestigkeit auf Werte, die im Bereich der hydrophilen Substanzen liegen (Abb. 5.122). Möglicherweise bleibt die durch den Pressdruck hervorgerufene Verschiebung der Graphitschichten bei solch dichter Packung der Teilchen nicht lokal auf ein Partikel beschränkt, sondern greift auf benachbarte Nanopartikeln über und führt zu einer Art Vernetzung der Oberfläche. Denkbar ist auch eine Änderung der Modifikation unter Druckeinwirkung.

Erstaunlich ist die hohe Bruchfestigkeit der ternären Mischungen mit dem Ruß bereits bei niedrigen Mischzeiten (Abb. 5.124). Wie die Abb. 5.75, 5.76 und 5.79 gezeigt haben, lagert sich das Nanomaterial auf dem Wirkstoff bevorzugt an den Erhebungen an und führt zur Rillenbildung. Abbildung 5.125 zeigt einen belegten Ibuprofenpartikel nach 3 h Mischzeit bei 2000-facher Vergrößerung.

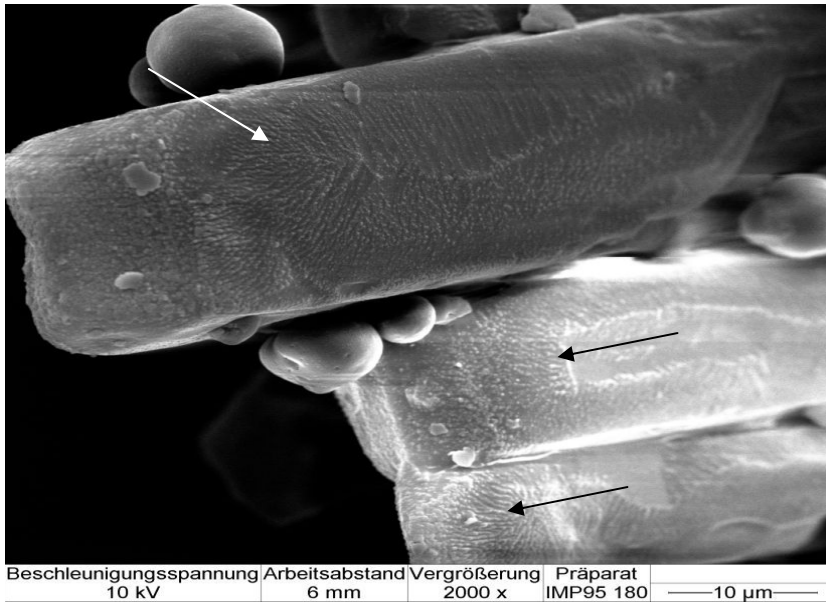


Abbildung 5.125: Ibuprofen belegt mit Printex 95 nach 3 h Mischzeit, x2000.

Es ist deutlich die ausgeprägte Rillenbildung zu erkennen (Pfeile). Treffen zwei solcher Teilchen während des Pressens aufeinander, können diese Rillen ineinander greifen ähnlich wie bei einem Zahnrad und formschlüssige Bindungen ausbilden, die eine erhöhte Festigkeit zur Folge haben.

5.6.1.7 Einfluss der relativen Dichte

Rumpf schätzt über die relative Dichte die Anzahl an Partikelkontakten innerhalb der Tablette ab (vgl. Abschnitt 2.4.2.1). Da sich die Gesamtstärke aus den Einzelkontakten aufsummiert, sollte eine hohe relative Dichte stets mit hohen Tablettenfestigkeiten verbunden sein.

Da durch die Begrenzung des Pulverbetts durch Matrice und Stempel die Partikeln bei einem bestimmten Pressdruck ihre dichtest mögliche Packung erreicht haben, kann die Kontaktanzahl nicht beliebig erhöht werden. Die rel. Dichte kann sich jedoch erhöhen, wenn der Druck weiter erhöht wird und die Pulverteilchen plastisch deformiert werden. Somit kann die rel. Dichte nicht nur als ein Maß für die Kontaktanzahl, sondern auch als ein Maß für die wahre Kontaktfläche angesehen werden.

In Abbildung 5.126 sind beispielhaft die Bruchfestigkeiten von Tabletten (Pressdruck: 150 MPa) in Abhängigkeit von ihrer rel. Dichte für die einzelnen Mischzeiten der binären Mischungen dargestellt. Tendenziell kann eine Erhöhung der Bruchfestigkeit mit zunehmender rel. Dichte beobachtet werden. Die Dichtewerte der meisten Mischzeiten liegen allerdings für alle Nanomaterialien zwischen 0.78 und 0.80 [-]. Die Bruchfestigkeiten unterscheiden sich jedoch trotz gleicher rel. Dichte deutlich. Damit wird die These untermauert, dass unterschiedliche Arten von Bindungen wirksam sind, die die mechanischen Eigenschaften der Tabletten bestimmen. Die rel. Dichte scheint dabei eine untergeordnete Rolle zu spielen.

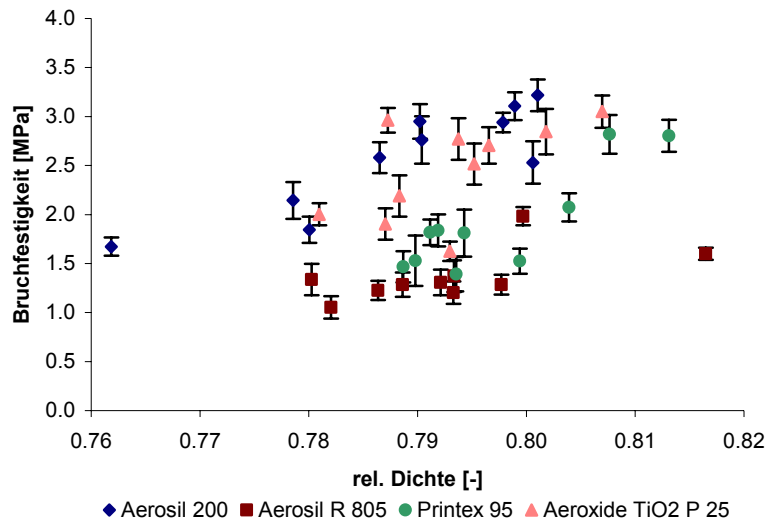


Abbildung 5.126: Bruchfestigkeit [MPa] der Tabletten der binären Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial abhängig von deren rel. Dichte; Pressdruck: 150 MPa, (n=18).

5.6.2 Verlauf nach Leuenberger

Leuenberger trägt der endlichen Steigerungsmöglichkeit der Tablettenfestigkeit in seinem Modell (vgl. 2.4.2.2) Rechnung und beschreibt den Zusammenhang zwischen der Bruchfestigkeit und dem Pressdruck bzw. der relativen Dichte mit einer Exponentialfunktion (Gl. 2.47). Ob auch die Mischungen mit Fließregulierungsmitteln diesen Verlauf aufweisen und ob sich abhängig von der Mischzeit Änderungen in den maximalen Bruchfestigkeiten ergeben, soll im Folgenden überprüft werden.

5.6.2.1 Abhängigkeit der Bruchfestigkeit vom Pressdruck

Zunächst werden die Bruchfestigkeiten der unterschiedlichen Mischungen gegen den Pressdruck aufgetragen.

Die Abbildungen 5.127 und 5.128 zeigen die Verläufe der Tablettenbruchfestigkeiten in Abhängigkeit vom Pressdruck exemplarisch für die 360 Minuten Mischzeit der binären und ternären Mischungen.

Mit zunehmendem Pressdruck steigt die Bruchfestigkeit für alle Nanomaterialien und alle Mischzeiten an. Die binären Mischungen zeigen alle (auch die der übrigen nicht dargestellten Mischzeiten) stets den Sättigungsverlauf. Ab 200-250 MPa Druck ändert sich die Festigkeit nicht mehr signifikant, die maximal mögliche Bruchfestigkeit ist erreicht.

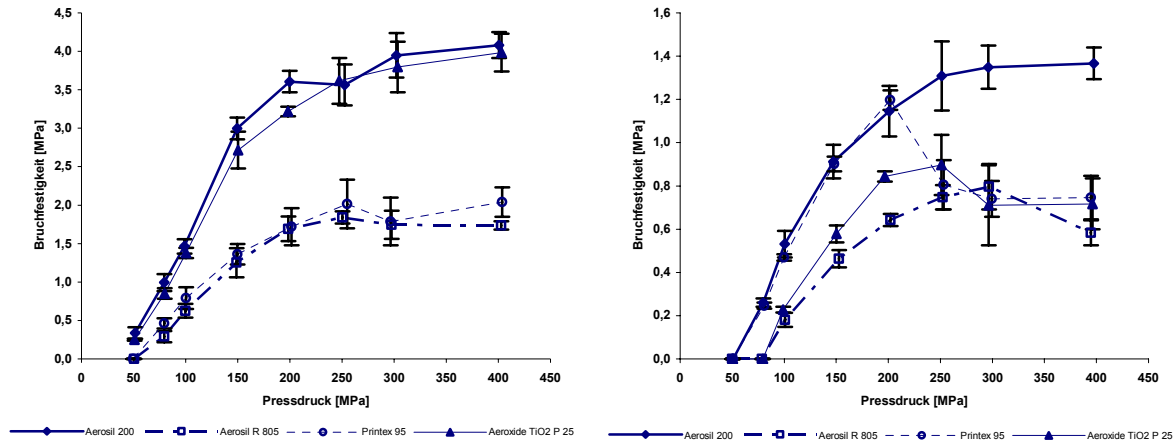


Abbildung 5.127:
Abhängigkeit der Tablettenbruchfestigkeit der binären 360 min Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial vom Pressdruck (n=6).

Abbildung 5.128:
Abhängigkeit der Tablettenbruchfestigkeit der ternären 360 min Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial vom Pressdruck (n=6).

Bei den ternären Mischungen zeigt nur Aerosil® 200 den erwarteten Verlauf. Bei allen anderen Fließregulierungsmitteln kommt es bei höheren Drücken zu einem Abfall der Bruchfestigkeit. Bei der Printex® 95-Mischung setzt dieser ab 250 MPa ein, beim Aeroxide® TiO₂ P 25 ab 300 MPa und beim Aerosil® R 805 ab 400 MPa. Dieser Effekt ist auf die schlechte Kompaktierfähigkeit des Wirkstoffes zurückzuführen. Im Folgenden soll untersucht werden, inwiefern sich die Oberflächenbelegung auf die Kompaktierfähigkeit auswirkt und ob abhängig davon die maximale Bruchfestigkeit beeinflusst werden kann.

5.6.2.2 Abhängigkeit der Kompaktierfähigkeit (Kompaktibilität) von der Oberflächenbelegung

5.6.2.2.1 Binäre Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial

Die Abbildungen 5.129 bis 5.132 zeigen die Verläufe der Tablettenbruchfestigkeiten abhängig vom Pressdruck und der Mischzeit. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden nur fünf der zehn untersuchten Mischdauern dargestellt. Die dazugehörigen Mittelwerte der jeweils sechs Messungen finden sich in Tabelle 5.28.

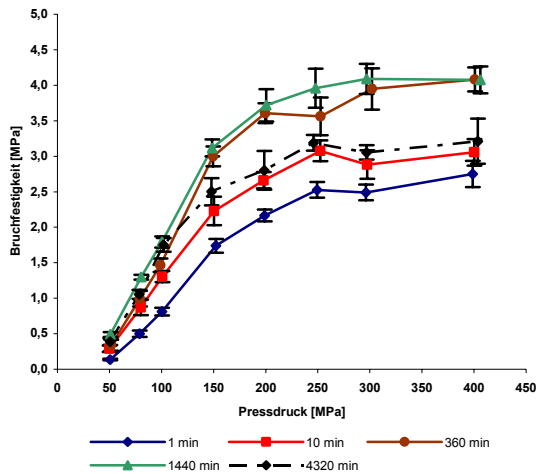


Abbildung 5.129:
Abhängigkeit der Tablettenbruchfestigkeit der binären Mischungen aus Maisstärke und Aerosil® 200 von der Mischzeit (n=6).

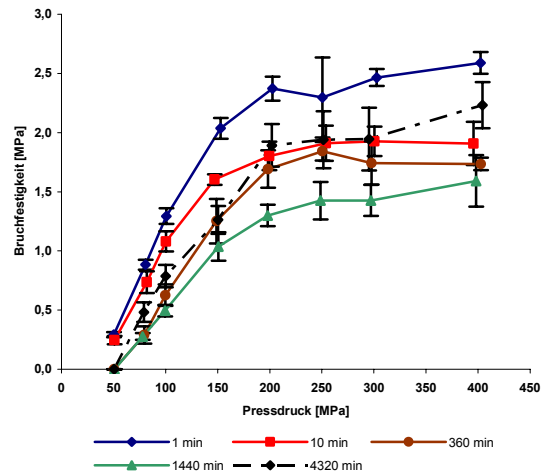


Abbildung 5.130:
Abhängigkeit der Tablettenbruchfestigkeit der binären Mischungen aus Maisstärke und Aerosil® R 805 von der Mischzeit (n=6).

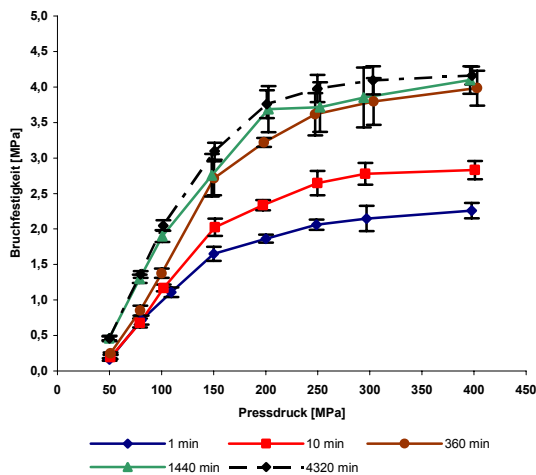


Abbildung 5.131:
Abhängigkeit der Tablettenbruchfestigkeit der binären Mischungen aus Maisstärke und Aeroxide® TiO₂ P 25 von der Mischzeit (n=6).

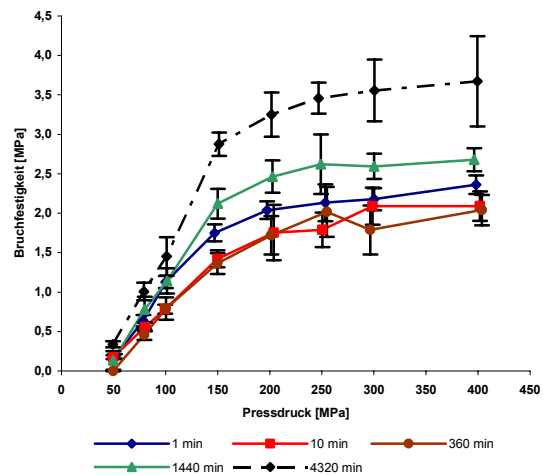


Abbildung 5.132:
Abhängigkeit der Tablettenbruchfestigkeit der binären Mischungen aus Maisstärke und Printex® 95 von der Mischzeit (n=6).

Die Kompaktierfähigkeit steigert sich mit zunehmender Mischzeit, d.h. mit zunehmender Oberflächenbelegung. Die Verläufe der Bruchfestigkeiten abhängig von der Mischdauer entsprechen bei allen Pressdrücken dem bei 150 MPa (Abb. 5.122).

Welchen Einfluss hat nun die Oberflächenbelegung auf das Kompaktionsverhalten der Ibuprofen-Mischungen? Die Untersuchung der Festigkeiten bei einem Pressdruck von 150 MPa (Abb. 5.124) hat ergeben, dass auch hier eine Steigerung der Tablettenfestigkeit möglich ist. Kann eine entsprechende Oberflächenbelegung den Druck, bei dem noch eine ausreichende Festigkeit erreicht wird, erhöhen?

Tabelle 5.28: Abhängigkeit der Tablettenbruchfestigkeiten σ_t [MPa] der binären Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial von der Mischzeit (n=6).

		Aerosil® 200				
		σ_t [MPa]				
PD [MPa]		1 [min]	10 [min]	360 [min]	1440 [min]	4320 [min]
50		0.14 ± 0.01	0.29 ± 0.04	0.34 ± 0.08	0.49 ± 0.03	0.39 ± 0.05
80		0.50 ± 0.04	0.87 ± 0.11	0.99 ± 0.11	1.30 ± 0.03	1.06 ± 0.06
100		0.81 ± 0.06	1.30 ± 0.08	1.46 ± 0.09	1.79 ± 0.08	1.75 ± 0.10
150		1.74 ± 0.10	2.23 ± 0.20	3.00 ± 0.14	3.12 ± 0.12	2.50 ± 0.19
200		2.17 ± 0.08	2.66 ± 0.11	3.61 ± 0.14	3.72 ± 0.23	2.80 ± 0.27
250		2.53 ± 0.11	3.08 ± 0.15	3.56 ± 0.27	3.96 ± 0.28	3.19 ± 0.11
300		2.49 ± 0.11	2.88 ± 0.20	3.95 ± 0.29	4.09 ± 0.21	3.05 ± 0.10
400		2.75 ± 0.18	3.05 ± 0.19	4.08 ± 0.17	4.08 ± 0.19	3.21 ± 0.32
		Aerosil® R 805				
		σ_t [MPa]				
PD [MPa]		1 [min]	10 [min]	360 [min]	1440 [min]	4320 [min]
50		0.29 ± 0.02	0.25 ± 0.04	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
80		0.88 ± 0.04	0.74 ± 0.09	0.29 ± 0.04	0.28 ± 0.03	0.48 ± 0.08
100		1.29 ± 0.07	1.08 ± 0.08	0.63 ± 0.09	0.50 ± 0.05	0.79 ± 0.09
150		2.04 ± 0.09	1.60 ± 0.04	1.25 ± 0.19	1.04 ± 0.12	1.26 ± 0.12
200		2.37 ± 0.10	1.80 ± 0.12	1.69 ± 0.16	1.30 ± 0.09	1.89 ± 0.18
250		2.30 ± 0.34	1.91 ± 0.15	1.84 ± 0.08	1.42 ± 0.16	1.94 ± 0.24
300		2.47 ± 0.07	1.93 ± 0.13	1.74 ± 0.18	1.43 ± 0.13	1.94 ± 0.27
400		2.59 ± 0.09	1.91 ± 0.18	1.74 ± 0.05	1.59 ± 0.22	2.23 ± 0.19
		Aeroxide® TiO₂ P 25				
		σ_t [MPa]				
PD [MPa]		1 [min]	10 [min]	360 [min]	1440 [min]	4320 [min]
50		0.16 ± 0.02	0.20 ± 0.03	0.25 ± 0.01	0.46 ± 0.03	0.46 ± 0.04
80		0.72 ± 0.06	0.68 ± 0.06	0.85 ± 0.07	1.30 ± 0.06	1.36 ± 0.05
100		1.11 ± 0.07	1.17 ± 0.05	1.38 ± 0.07	1.90 ± 0.08	2.05 ± 0.07
150		1.65 ± 0.10	2.03 ± 0.12	2.72 ± 0.24	2.76 ± 0.30	3.10 ± 0.12
200		1.86 ± 0.06	2.33 ± 0.07	3.22 ± 0.06	3.69 ± 0.32	3.76 ± 0.20
250		2.06 ± 0.07	2.65 ± 0.17	3.62 ± 0.30	3.72 ± 0.35	3.98 ± 0.19
300		2.15 ± 0.18	2.78 ± 0.15	3.80 ± 0.33	3.85 ± 0.42	4.10 ± 0.20
400		2.26 ± 0.11	2.83 ± 0.13	3.98 ± 0.25	4.10 ± 0.19	4.16 ± 0.12
		Printex® 95				
		σ_t [MPa]				
PD [MPa]		1 [min]	10 [min]	360 [min]	1440 [min]	4320 [min]
50		0.19 ± 0.03	0.17 ± 0.02	0.00 ± 0.00	0.13 ± 0.12	0.34 ± 0.04
80		0.64 ± 0.07	0.56 ± 0.06	0.46 ± 0.07	0.78 ± 0.16	1.01 ± 0.11
100		1.13 ± 0.08	0.78 ± 0.06	0.79 ± 0.14	1.14 ± 0.16	1.45 ± 0.24
150		1.75 ± 0.11	1.42 ± 0.11	1.36 ± 0.13	2.12 ± 0.19	2.88 ± 0.15
200		2.04 ± 0.11	1.75 ± 0.35	1.72 ± 0.24	2.46 ± 0.21	3.25 ± 0.28
250		2.13 ± 0.23	1.79 ± 0.22	2.02 ± 0.32	2.62 ± 0.38	3.46 ± 0.20
300		2.18 ± 0.14	2.09 ± 0.24	1.79 ± 0.31	2.59 ± 0.16	3.56 ± 0.39
400		2.36 ± 0.12	2.09 ± 0.19	2.04 ± 0.19	2.68 ± 0.14	3.67 ± 0.57

5.6.2.2 Ternäre Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial

5.6.2.2.1 Aerosil® 200

Die Bruchfestigkeits-Pressdruck-Verläufe für die ternären Mischungen mit Aerosil® 200 sind in den Abbildungen 5.133-5.136 dargestellt.

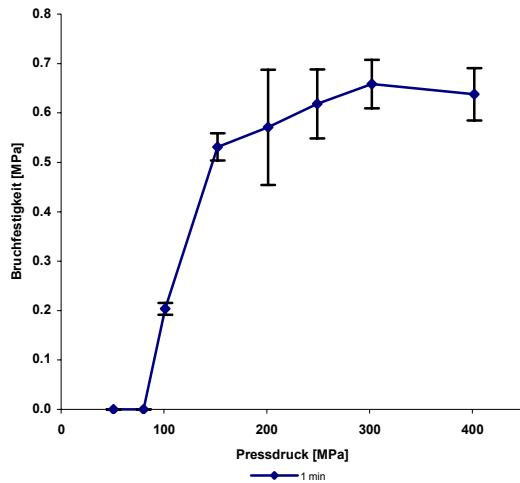


Abbildung 5.133: Tablettenbruchfestigkeiten der ternären 1 min Mischung mit Aerosil® 200 abhängig vom Pressdruck (n=6).

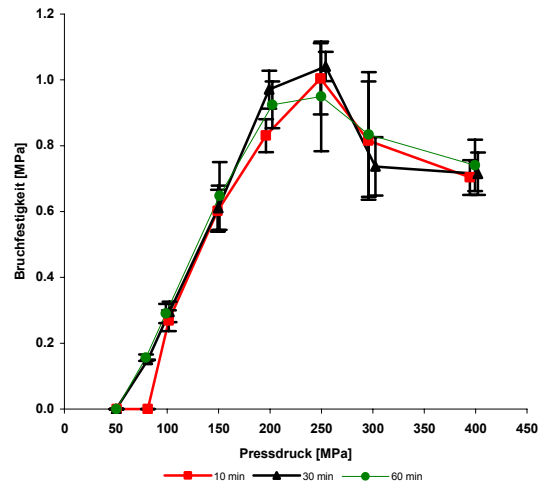


Abbildung 5.134: Tablettenbruchfestigkeiten der ternären Mischungen (10, 30, 60 min) mit Aerosil® 200 abhängig vom Pressdruck (n=6).

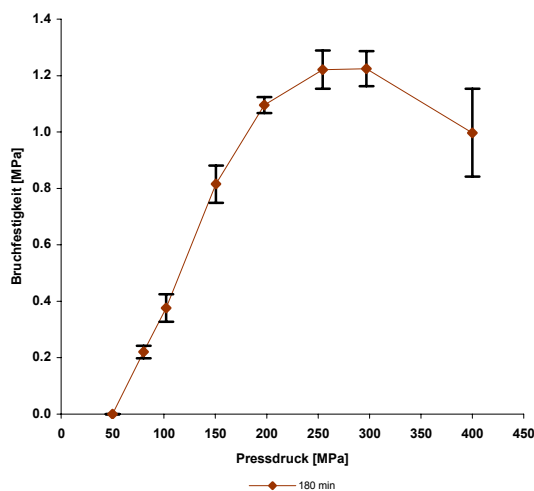


Abbildung 5.135: Tablettenbruchfestigkeiten der ternären 180 min Mischung mit Aerosil® 200 abhängig vom Pressdruck (n=6).

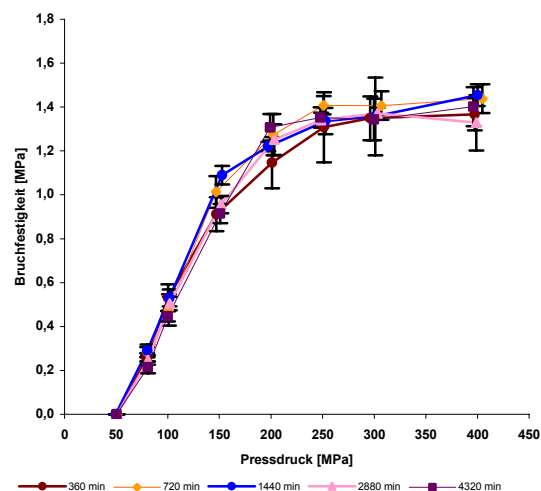


Abbildung 5.136: Tablettenbruchfestigkeiten der ternären Mischungen (360-4320 min) mit Aerosil® 200 abhängig vom Pressdruck (n=6).

Die Graphen können in vier Mischzeitenbereiche aufgeteilt werden:

- 1 min: Es tritt keine Verschlechterung der Bruchfestigkeit bei hohen Pressdrücken auf, allerdings ist die Festigkeit an sich sehr gering (max. 0.66 MPa).
- 10 min-60 min: Die Tablettenfestigkeit steigt wie bei den binären Mischungen auch bei allen Pressdrücken mit zunehmender Mischzeit an. Der

Pressdruckeinfluss wird hier deutlich, ab 300 MPa sinkt die Bruchfestigkeit ab.

180 min: Die Mischung ist bis auf 300 MPa kompaktierbar.

360 min-4320 min: Auch bei hohen Pressdrücken sinkt die Festigkeit nicht mehr ab. Die Mischungen zeigen den exponentiellen Verlauf nach Leuenberger.

Die steigende Belegung der Oberflächen und die damit verbundene Hydrophilisierung bewirkt die Erhöhung der Bruchfestigkeiten. Zudem sind die gebildeten starken H-Brücken-Bindungen in der Lage, das schlechte Kompaktionsverhalten des Wirkstoffes bei hohen Drücken zu kompensieren. Noch zu klären ist, zu welchen Anteilen Wirkstoff und Hilfsstoff zu diesem Effekt beitragen.

5.6.2.2.2 Aerosil® R 805

Auch die Verläufe mit dem hydrophoben Fließregulierungsmittel Aerosil® R 805 lassen sich in charakteristische Bereiche einteilen (Abb. 5.137-5.140).

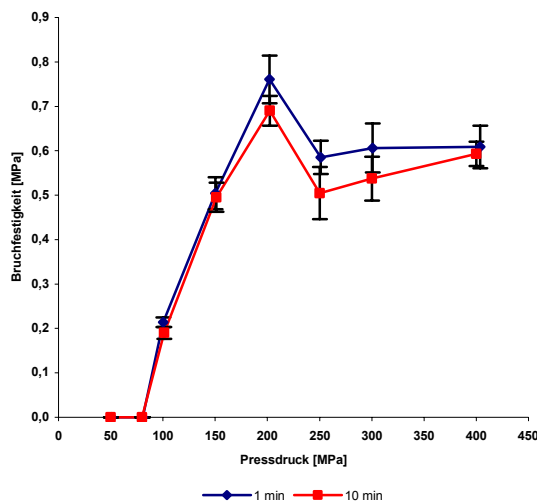


Abbildung 5.137: Tablettenbruchfestigkeiten der ternären Mischungen (1 min, 10 min) mit Aerosil® R 805 abhängig vom Pressdruck (n=6).

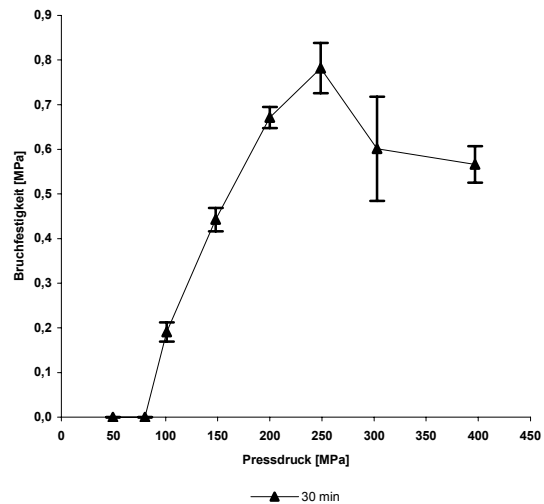


Abbildung 5.138: Tablettenbruchfestigkeiten der ternären 30 min-Mischungen mit Aerosil® R 805 abhängig vom Pressdruck (n=6).

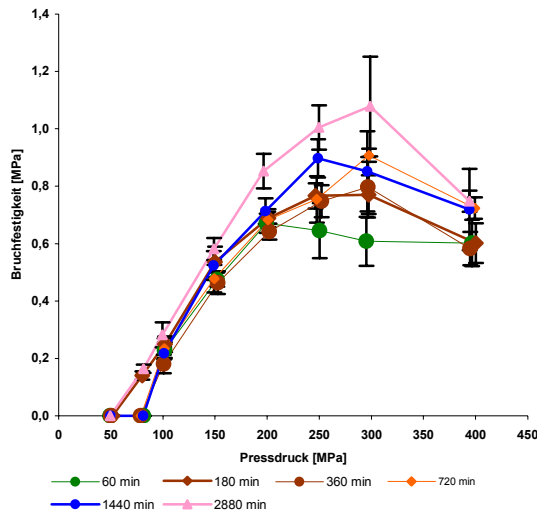


Abbildung 5.139: Tablettenbruchfestigkeiten der ternären Mischungen (60 min-2880 min) mit Aerosil® R 805 abhängig vom Pressdruck (n=6).

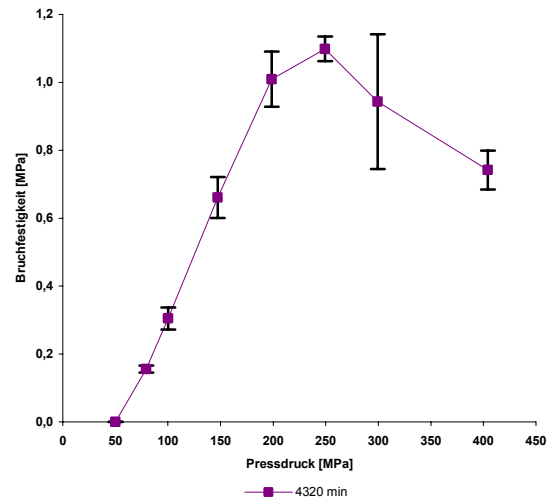


Abbildung 5.140: Tablettenbruchfestigkeiten der ternären 4320 min-Mischungen mit Aerosil® R 805 abhängig vom Pressdruck (n=6).

Die Aerosil® R 805 Mischungen zeichnen sich wie erwartet durch generell niedrigere Bruchfestigkeiten als die der Mischungen mit dem hydrophilen Fließregulierungsmittel aus, lediglich die kurze Mischdauer von einer Minute bedingt wie bei den binären Mischungen auch (vgl. Tab. 5.28) bei Pressdrücken bis 150 MPa eine höhere Festigkeit als das Aerosil® 200. Der Grund dafür liegt in der nach 1 Minute niedrigen Oberflächenbelegung, die sich noch nicht stark auf die Hydrophilie auswirkt, jedoch bereits Einfluss auf das Fließverhalten hat. Die erhöhte Packungsdichte führt zu mehr Partikelkontakten und damit zur erhöhten Festigkeit.

Innerhalb der Messreihe ergibt sich allerdings ein unerwarteter Verlauf. Die 10 min Mischung liefert bei allen Pressdrücken Bruchfestigkeiten, die wie erwartet unter denen der 1 min-Mischung liegen. Bis 200 MPa sind die Mischungen gut kompaktierbar, danach erfolgt ein signifikanter Abfall der Festigkeit. Bei der 30 min Mischung (Abb. 5.138) jedoch steigt die Bruchfestigkeit bis 250 MPa an, im weiteren Verlauf (60-2880 min, Abb. 5.139) bis auf 300 MPa. Bei der 3d-Mischung (Abb. 5.140) ist wieder ein größerer Abfall ab 300 MPa zu erkennen. Ebenso nehmen die Bruchfestigkeiten der verschiedenen Mischungen bei gleichem Druck zu. Bei den reinen Maisstärke-/Fließregulierungsmittel-Mischungen verschlechtert sich die Tablettenfestigkeit aufgrund der zunehmenden Oberflächenhydrophobisierung. Bei sehr langen Mischzeiten (3d) und höheren Pressdrücken nimmt allerdings die Festigkeit etwas zu (vgl. Tab. 5.28). Zu diesem Zeitpunkt ist die Maisstärkeoberfläche vollständig mit Nanomaterial bedeckt. Die Belegung des Ibuprofens erfolgt schneller als die der Maisstärke (vgl. Abb. 5.55-5.64), bereits ab 30 Minuten ist die Oberfläche gleichmäßig bedeckt, nach 60 min sind keine Einzelagglomerate mehr erkennbar und der Film ist abgeplattet. Dies entspricht dem Zustand der binären Mischungen bei langen Mischzeiten. Somit ist der Anstieg der Festigkeit bei den ternären Mischungen bei

den kürzeren Mischzeiten auf das Ibuprofen zurückzuführen. Zwischen den neu entstandenen Oberflächen treten offensichtlich Wechselwirkungen auf, die zu starken interpartikulären Haftkräften führen.

5.6.2.2.3 Aeroxide[®] TiO₂ P 25

Die Verläufe der Titandioxid-haltigen Mischungen sind in den Abbildungen 5.141-5.145 aufgeführt.

Die wirkstoffhaltigen Mischungen mit Aeroxide[®] TiO₂ P 25 weisen generell eine geringe Bruchfestigkeit auf. Mit zunehmender Mischzeit steigt zunächst die Kompaktierfähigkeit von 200 auf 300 MPa an, aber bereits bei 180 min Mischzeit erfolgt der Abfall der Bruchfestigkeit ab 300 MPa (Abb. 5.144) und steigert sich weiter auf 250 MPa (Abb. 5.145). Der Grund für die insgesamt niedrige Festigkeit trotz hydrophilem Charakter des Nanomaterials liegt in der geringen Oberfläche und der damit verbundenen geringeren Wasserbindungsfähigkeit. Bei den binären Mischungen mit der ebenfalls hydrophilen Maisstärke ist das Feuchtigkeitsbindungsvermögen ausreichend, bei den ternären Mischungen mit dem hydrophoben Ibuprofen stellt sich das Titandioxid als wenig potent heraus. Zudem bilden sich ab 60 Minuten Mischzeit auf den Ibuprofenpartikeln eine Art „Schuppen“ (vgl. Abb. 5.68-5.74), die zu einer sehr unregelmäßigen Belegung führen. Diese großen Areale können sich beim Verpressen störend auf die Bindungsbildung auswirken und zur verminderten Bruchfestigkeit beitragen.

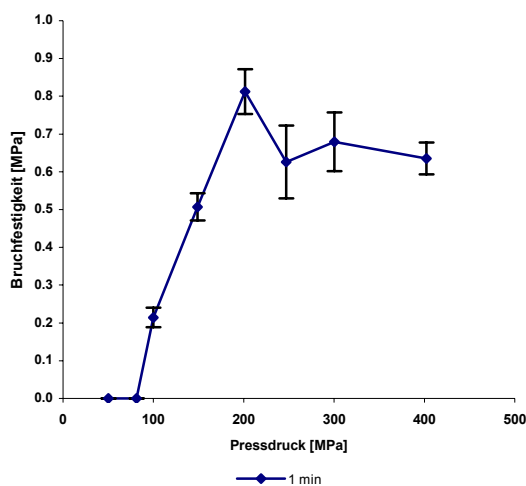


Abbildung 5.141: Tablettenbruchfestigkeiten der ternären 1 min-Mischungen mit Aeroxide[®] TiO₂ P 25 abhängig vom Pressdruck (n=6).

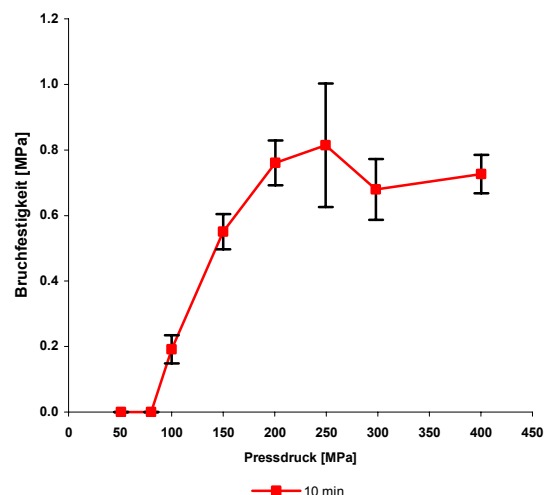


Abbildung 5.142: Tablettenbruchfestigkeiten der ternären 10 min-Mischungen mit Aeroxide[®] TiO₂ P 25 abhängig vom Pressdruck (n=6).

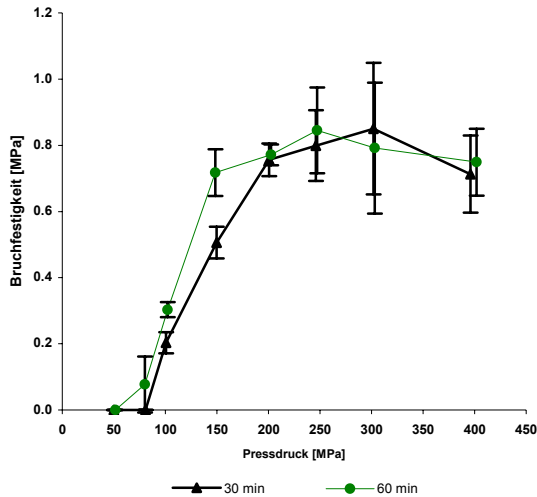


Abbildung 5.143: Tablettenbruchfestigkeiten der ternären Mischungen (30, 60 min) mit Aeroxide® TiO₂ P 25 abhängig vom Pressdruck (n=6).

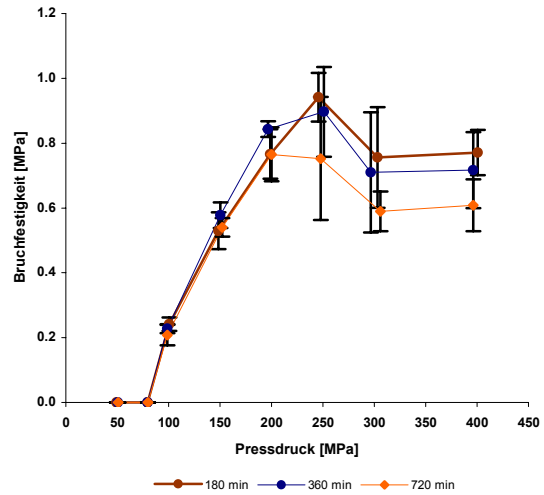


Abbildung 5.144: Tablettenbruchfestigkeiten der ternären Mischungen (180-720 min) mit Aeroxide® TiO₂ P 25 abhängig vom Pressdruck (n=6).

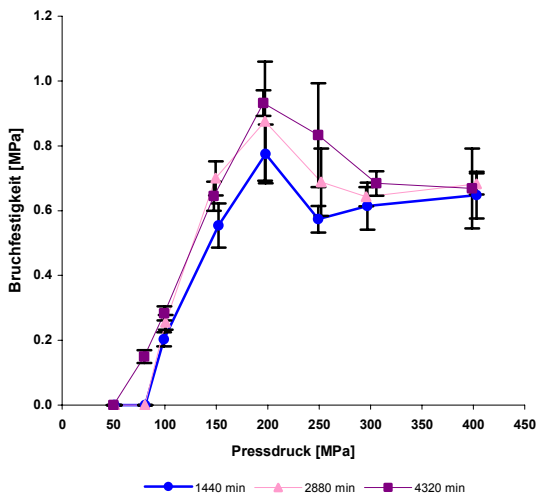


Abbildung 5.145: Tablettenbruchfestigkeiten der ternären Mischungen (1440-4320 min) mit Aeroxide® TiO₂ P 25 abhängig vom Pressdruck (n=6).

5.6.2.2.4 Printex® 95

Auch der Einfluss der Oberflächenbelegung mit dem Rußprodukt Printex® 95 auf die Kompaktierfähigkeit wird untersucht. Die Abbildungen 5.146 bis 5.149 zeigen die Entwicklung.

Die kurze 1 min Mischung zeigt nur einen Anstieg der Bruchfestigkeit bis zu einem Pressdruck von 150 MPa (Abb. 5.146), bereits ab 200 MPa verschlechtert sich die Kompaktierfähigkeit. Über einen breiten Mischzeitenbereich (10-720 min, Abb. 5.147) verbessert sich zwar die Festigkeit bei gleichem Pressdruck, ab 250 MPa jedoch tritt stets

die Abnahme der Tablettenfestigkeit ein. Erst nach langem Mischen (1440 min) verringert sich die Abnahme allmählich, die 3d Mischung ist bis zu 250 MPa kompaktierbar (Abb. 5.149).

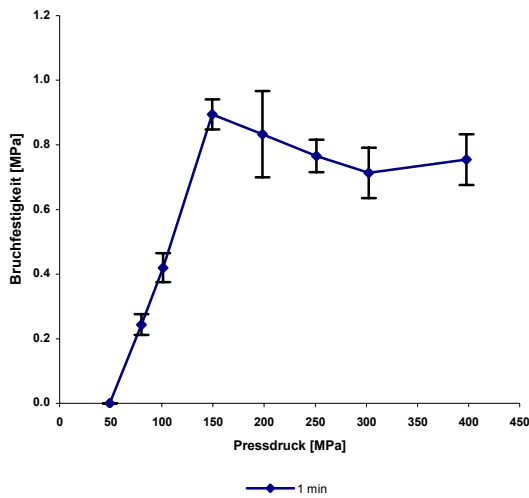


Abbildung 5.146: Tablettenbruchfestigkeiten der ternären 1 min-Mischung mit Printex® 95 abhängig vom Pressdruck (n=6).

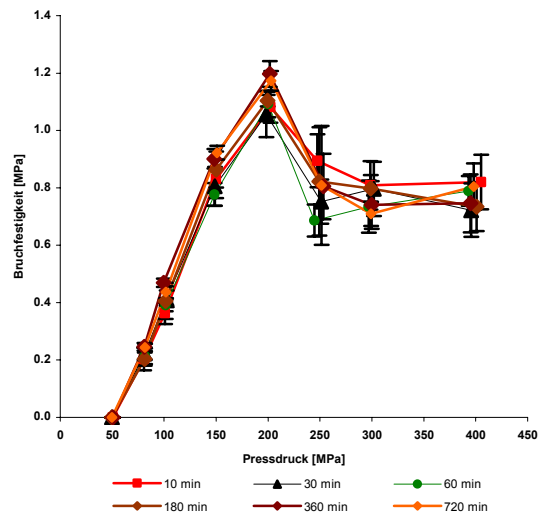


Abbildung 5.147: Tablettenbruchfestigkeiten der ternären Mischungen (10-720 min) mit Printex® 95 abhängig vom Pressdruck (n=6).

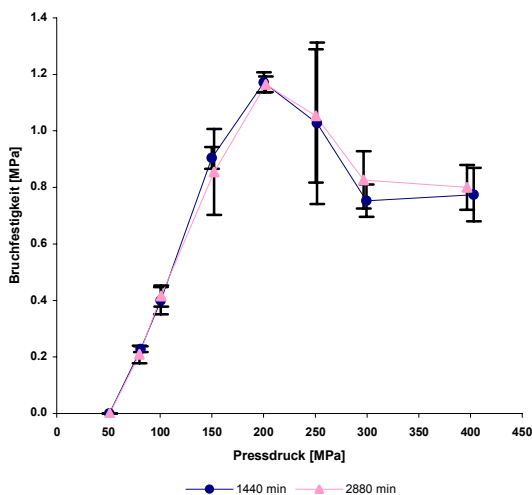


Abbildung 5.148: Tablettenbruchfestigkeiten der ternären Mischungen (1440, 2880 min) mit Printex® 95 abhängig vom Pressdruck (n=6).

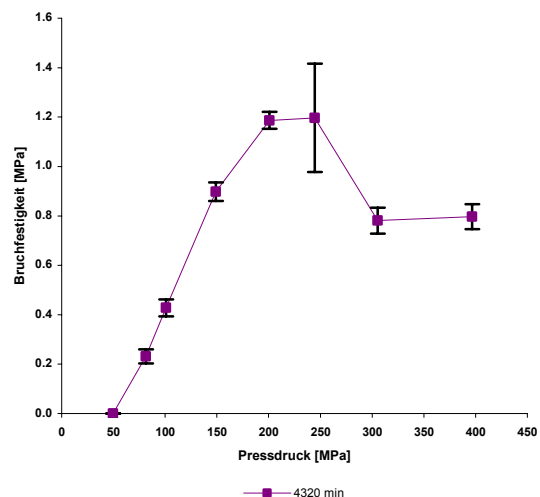


Abbildung 5.149: Tablettenbruchfestigkeiten der ternären 4320 min-Mischung mit Printex® 95 abhängig vom Pressdruck (n=6).

Printex® 95 weist zwar die Besonderheit in der Belegung auf, nämlich die Anlagerung an den Erhöhungen der Ibuprofenoberfläche (vgl. Abschnitt 5.3.2.4), was zu den vergleichsweise höheren Bruchfestigkeiten als beim Aerosil® R 805 führt. Der „Film“ bei längeren Mischzeiten ist jedoch sehr unregelmäßig und wirkt der Tablettenfestigkeit entgegen (vgl. 5.81-5.84). Erst ab Mischzeiten von einem Tag und länger verbessert sich die Kompaktierfähigkeit auf 250 MPa (Abb. 5.148, 5.149). Ab diesem Zeitpunkt sollte der Beitrag der vollständigen Belegung der Maisstärke zum Tragen kommen.

5.6.2.3 Maximale Bruchfestigkeit σ_{tmax} und Kompressibilitätsparameter γ

Der Verlauf nach Leuenberger erfolgt nach Gleichung 2.47:

$$\sigma_t = \sigma_{tmax} * (1 - \exp^{-\gamma \rho_r P}) \quad \text{Gl. 2.47}$$

Mittels nicht-linearer Regression können gleichzeitig die beiden Parameter maximale Bruchfestigkeit σ_{tmax} und der Kompressibilitätsparameter γ ermittelt werden, in dem die experimentell bestimmten Tablettenfestigkeiten gegen das Produkt aus rel. Dichte und Pressdruck aufgetragen werden. Die Abbildung 5.150 zeigt die Ergebnisse der Berechnung für die binären Mischungen, in Tab. 5.29 sind die dazugehörigen Werte sowie die ermittelten Werte für den Kompressibilitätsparameter angegeben.

Die ermittelten Maximalwerte für die Bruchfestigkeiten weisen den bekannten Verlauf auf: Mit zunehmender Oberflächenbelegung verändert sich die maximal mögliche Festigkeit. Die hydrophilen Nanomaterialien führen zu höheren maximalen Bruchfestigkeiten als die hydrophoben. Die Werte für den Kompressibilitätsparameter γ liegen zwischen 0.0044 und 0.0096 [MPa⁻¹].

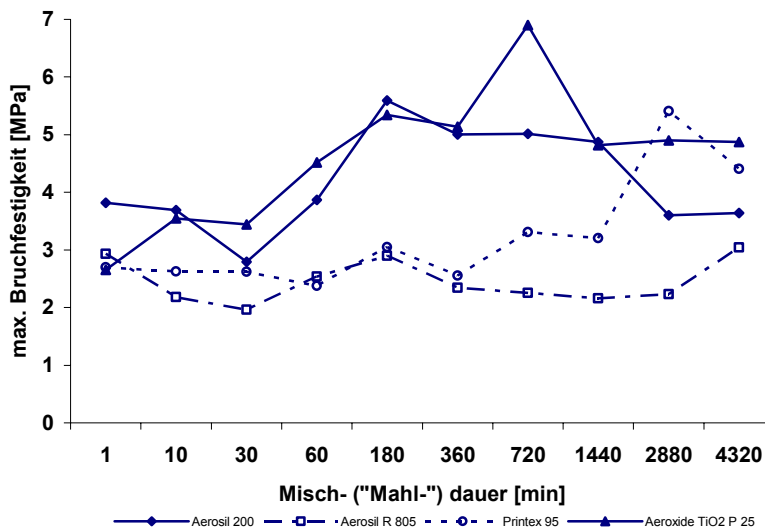


Abbildung 5.150: Maximale Bruchfestigkeit σ_{tmax} [MPa] der binären Mischungen aus Maisstärke und Fließregulierungsmitteln, ermittelt mittels nicht-linearer Regression.

Tabelle 5.29: Berechnete maximale Bruchfestigkeit σ_{tmax} [MPa] und Kompressibilitätsparameter γ [MPa⁻¹] der binären Mischungen aus Maisstärke und Fließregulierungsmitteln, r^2 =Bestimmtheitsmaß.

Mischzeit [min]	Aerosil® 200			Aerosil® R 805		
	σ_{tmax} [MPa]	γ^*100 [MPa ⁻¹]	r^2	σ_{tmax} [MPa]	γ^*100 [MPa ⁻¹]	r^2
1	3.82	0.452	0.9392	2.93	0.763	0.9400
10	3.69	0.673	0.9349	2.18	0.868	0.9313
30	2.80	0.823	0.9652	1.96	0.681	0.9347
60	3.87	0.715	0.9484	2.54	0.490	0.9322
180	5.59	0.550	0.9500	2.90	0.386	0.9313
360	5.00	0.597	0.9296	2.35	0.550	0.8705
720	5.02	0.704	0.9589	2.25	0.496	0.9027
1440	4.87	0.714	0.9392	2.16	0.460	0.9197
2880	3.60	0.960	0.9211	2.23	0.664	0.9308
4320	3.64	0.827	0.9402	3.04	0.446	0.9274
Mischzeit [min]	Printex® 95			Aeroxide® TiO ₂ P 25		
	σ_{tmax} [MPa]	γ^*100 [MPa ⁻¹]	r^2	σ_{tmax} [MPa]	γ^*100 [MPa ⁻¹]	r^2
1	2.70	0.718	0.9363	2.65	0.674	0.9524
10	2.63	0.561	0.9555	3.55	0.594	0.9417
30	2.62	0.534	0.9451	3.44	0.609	0.9595
60	2.38	0.743	0.9379	4.52	0.477	0.9464
180	3.05	0.641	0.9039	5.34	0.491	0.9332
360	2.55	0.556	0.9143	5.14	0.519	0.9493
720	3.31	0.591	0.9197	6.90	0.436	0.9502
1440	3.20	0.686	0.9172	4.82	0.681	0.9592
2880	5.41	0.533	0.9335	4.90	0.656	0.9400
4320	4.41	0.651	0.9329	4.87	0.726	0.9508

Die ternären Mischungen mit Aerosil® 200 zeigen bei 1 Minute und wieder ab 360 Minuten Mischzeit den Sättigungsverlauf. Die dafür ermittelten maximalen Bruchfestigkeiten und Kompressibilitätsparameter sind in Tabelle 5.30 aufgeführt.

Tabelle 5.30: Berechnete maximale Bruchfestigkeit σ_{tmax} [MPa] und Kompressibilitätsparameter γ [MPa⁻¹] der ternären Mischungen aus Maisstärke und Aerosil® 200, r^2 =Bestimmtheitsmaß.

Mischzeit [min]	Aerosil® 200		
	σ_{tmax} [MPa]	γ^*100 [MPa ⁻¹]	r^2
1	0.91	0.471	0.7747
360	1.95	0.433	0.9057
720	2.00	0.448	0.8886
1440	1.93	0.473	0.8922
2880	1.87	0.476	0.8787
4320	2.03	0.422	0.8743

Aufgrund der Hydrophilisierung der Oberflächen sind bei den wirkstoffhaltigen Mischungen Tablettenfestigkeiten bis maximal 2 MPa zu erreichen. Damit ist, verglichen mit der kurzen 1 min Mischung, eine Steigerung um über 100% möglich.

5.7 Arzneibuchprüfungen

5.7.1 Gleichförmigkeit der Masse

Eine ausreichende Fließfähigkeit von Pulvern ist u. a. vonnöten, um die strengen Vorgaben des Arzneibuchs zu erfüllen. Die Dosierung des Tablettierguts erfolgt in der Tablettenpresse volumetrisch. Schwankungen in der Tablettenmasse führen zwangsläufig zu Veränderungen im Wirkstoffgehalt, was v. a. bei hoch wirksamen Substanzen nicht unerhebliche Gefahren für die Patienten zur Folge haben kann. Das Ph. Eur. 5.00 schreibt für Tabletten mit einem Gewicht zwischen 80 und 250 mg die Prüfung von 20 Einheiten vor, wobei höchstens zwei der Tabletteneinzelmassen um mehr als 7.5% vom Mittelwert abweichen dürfen, keine jedoch um mehr als 15%.

5.7.1.1 Binäre Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial

Die Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse wird insgesamt dreimal durchgeführt. In Abbildung 5.151 ist das Ergebnis aus Versuch 2 dargestellt. Die anderen beiden Versuche verliefen entsprechend.

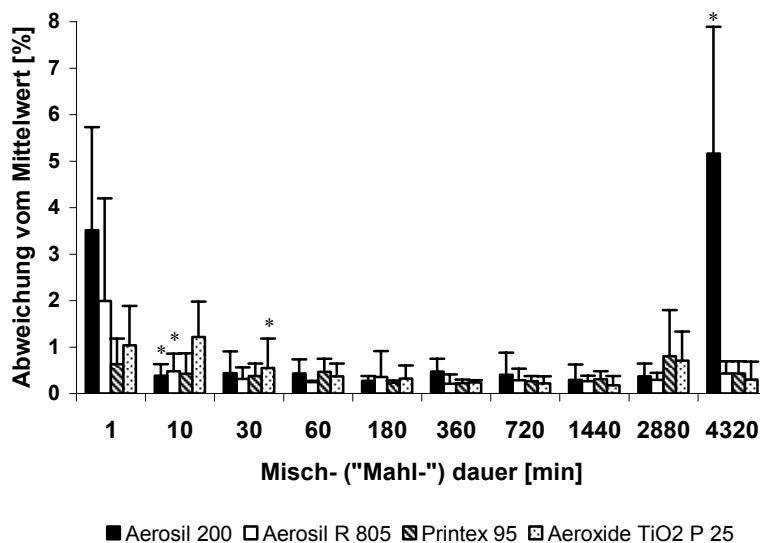


Abbildung 5.151: Abweichung der Tabletteneinzelmassen der binären Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial vom Mittelwert, Versuch 2 (n=20).

Die Abweichung der Einzelmassen von Mittelwert nimmt für alle Nanomaterialien mit zunehmender Mischzeit ab. Die hydrophoben Aerosile[®] sind bei kurzen Mischdauern den hydrophilen überlegen. Die Abnahme der Abweichung ist bei Aerosil[®] 200 und Aerosil[®] R 805 von 1 auf 10 Minuten signifikant, ebenfalls signifikant ist die Zunahme der Abweichung bei Aerosil[®] 200 von 2880 auf 4320 Minuten Mischzeit.

Tabelle 5.31 zeigt die Anzahl an Abweichungen von mehr als den erlaubten 7.5% vom Mittelwert für alle drei Versuche. Es sind nur die Mischzeiten 1 min und 3 d aufgeführt, da bei allen anderen Mischdauern die Abweichungen stets unter 7.5% liegen.

Tabelle 5.31: Anzahl der Abweichungen der binären Tabletten aus Maisstärke und Nanomaterial von mehr als 7.5%.

Versuch	Mischzeit [min]	Aerosil® 200	Aerosil® R 805	Aeroxide® TiO ₂ P 25	Printex® 95
1	1	1	2	0	0
	4320	5	0	0	0
2	1	2	1	0	0
	4320	4	0	0	0
3	1	0	0	0	0
	4320	2	0	0	0

5.7.1.2 Ternäre Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial

Das Ergebnis der Massenkonstanzprüfung der ternären Mischungen ist in Abbildung 5.152 gezeigt. Auch hier sind die Daten aus Versuch 2 dargestellt.

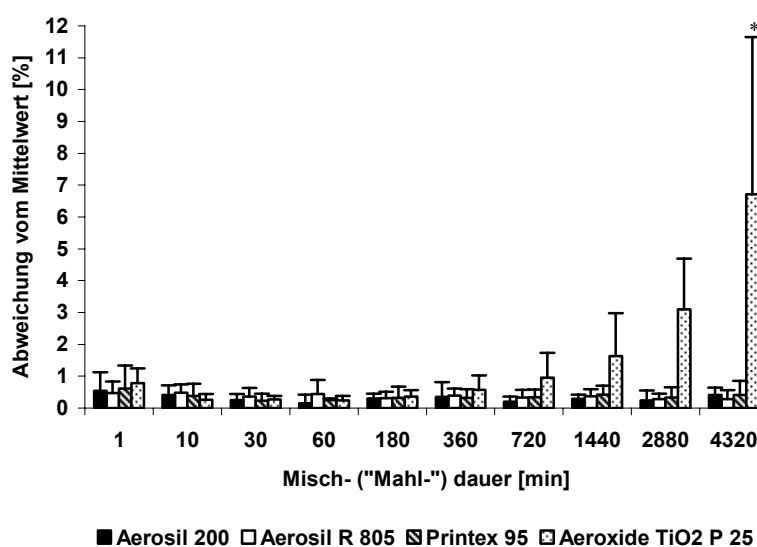


Abbildung 5.152: Abweichung der Tabletteneinzelmassen der ternären Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial vom Mittelwert, Versuch 2 (n=20).

Bei den ternären Gemischen zeigen alle vier Nanomaterialien bereits ab 1 Minute Mischzeit sehr niedrige Abweichungen. Im Verlauf nehmen sie noch weiter ab, jedoch nicht signifikant. Aeroxide® TiO₂ P 25 führt bei Mischzeiten ab 720 Minuten zu einem steilen Anstieg der Abweichungen.

Bei keinem der Fließregulierungsmittel außer Aeroxide® TiO₂ P 25 treten zu irgendeiner Mischzeit Differenzen >7.5% auf. Das Titandioxid verschlechtert bei langem Mischen die Fließfähigkeit dermaßen, dass sogar zwei Abweichungen >15% auftreten (Versuch 2).

Tabelle 5.32 gibt die Anzahl der Abweichungen >7.5% für Aeroxide® TiO₂ P 25 an.

Versuch	Mischzeit [min]	Aeroxide® TiO ₂ P 25
1	2880	1
	4320	4
2	2880	3
	4320	5
3	2880	0
	4320	4

Tabelle 5.32: Anzahl der Abweichungen der ternären Tabletten aus Maisstärke, Ibuprofen und Aeroxide® TiO₂ P 25 von mehr als 7.5%.

5.7.1.3 Einfluss der Oberflächenbelegung

Sowohl bei den binären als auch bei den ternären Gemischen führt die steigende Oberflächenbelegung zu einer Abnahme der Streuung der Tablettengewichte aufgrund der verbesserten Fließfähigkeit. Die Anzahl der Tablettenmassen mit mehr als der erlaubten 7.5% Abweichung beträgt ab 1 Minute Mischzeit maximal zwei, so dass bereits nach 1 Minute Mischen die Massenkonzanz nach dem Ph. Eur. 5.00 mit allen Nanomaterialien erreicht wird. Bei den binären Mischungen treten nur beim Aerosil® 200 bei sehr langen Mischdauern (3 Tage) häufigere Abweichungen auf, bei den ternären Gemischen beim Aeroxide® TiO₂ P 25 (ab 2 Tagen). Über den Mischzeitenbereich von 1 Minute bis 1 Tag liegt Massenkonzanz vor.

Der Grund für das gleich bleibend gute Fließverhalten der Gemische über einen langen Mischzeitenbereich mit hydrophilen Fließregulierungsmitteln liegt in der Bewegung des Füllschuhs. Durch das Rütteln können interpartikuläre Haftkräfte überwunden werden und die gleichmäßige Matrizenbefüllung noch mit Mischdauern sichergestellt werden, die z. B. bei der Schüttdichte bereits eine deutliche Abnahme der Fließfähigkeit bewirken. Bei den binären Mischungen zeigt nur die 3-Tages-Mischung des Aerosil® 200 ein schlechtes Fließverhalten. Das ebenfalls hydrophile Titandioxid bewirkt über den gesamten Mischzeitenbereich niedrige Abweichungen. Der Unterschied zum Aerosil® 200 liegt in der geringeren Oberfläche und der damit kleineren Anzahl an OH-Gruppen und damit möglichen Wasserstoffbrückenbindungen. Aeroxide® TiO₂ P 25 verhält sich jedoch bei den langen Mischzeiten der ternären Gemische sehr negativ. Ab 720 min steigt die prozentuale Abweichung kontinuierlich an. Dieser Sachverhalt lässt sich anhand der Schuppenbildung auf der Ibuprofenoberfläche erklären (vgl. Abschnitt 5.3.2.3, Abb. 5.71-5.74). Die Teilchen verhaken sich derart ineinander, dass auch die Rüttelbewegung des Füllschuhs nicht mehr ausreicht, das gleichmäßige Fließen zu gewährleisten. Die Belegung des Wirkstoffes mit Printex® 95 verläuft ebenso unregelmäßig (vgl. Abschnitt 5.75-5.84). Dennoch bleiben die Differenzen der Tablettenmassen auch bei langen Mischzeiten niedrig. Offensichtlich spielen neben der Gleichmäßigkeit der Belegung auch hier die chemisch-physikalischen Eigenschaften der Fließregulierungsmittel eine wichtige Rolle.

5.7.1.4 Korrelation Tablettenmasse – Schüttdichte

Da mit steigender Oberflächenbelegung der Trägerstoffe mit den Fließregulierungsmittelagglomeraten die Fließfähigkeit der Mischungen ansteigt, sollten sich nicht nur Unterschiede in der Streuung der Tablettengewichte ergeben, sondern es ist zu erwarten, dass sich auch die Absolutmasse der Presslinge bei konstanten Einstellungen der Tablettenpresse verändert. Die Änderung der in die Matrize eingeflossenen Pulvermenge sollte im Verlauf den Schüttdichten entsprechen. Um dies zu überprüfen, werden die Tablettenmassen, die sich abhängig von der Mischzeit bei konstanter Fülltiefeinstellung ergeben (vgl. Anhang 9.4.4.1.1, 9.4.4.1.2), mit den jeweiligen Schüttdichten korreliert. Die Fülltiefeinstellung (entsprechend eines Tablettengewichts von 200 mg) erfolgt innerhalb einer Messreihe mit der Mischung jener Mischzeit, die den niedrigsten Hausner-Faktor und die höchste Schüttdichte ergibt.

Wie aus den Abbildungen 5.153-5.156, die exemplarisch die Verläufe der binären und ternären Mischungen mit den Aerosilen[®] zeigen, zu erkennen ist, gleicht der Verlauf der Tablettenmassen sowohl für die binären (Abb. 5.153 und 5.154) als auch für die ternären Gemische (Abb. 5.155 und 5.156) wie erwartet dem der jeweiligen Schüttdichten. Die sehr guten Korrelationskoeffizienten (Tab. 5.33) bestätigen dies. Damit kann die Schüttdichte eines Pulvers als direktes Maß für die Füllung der Matrize herangezogen werden.

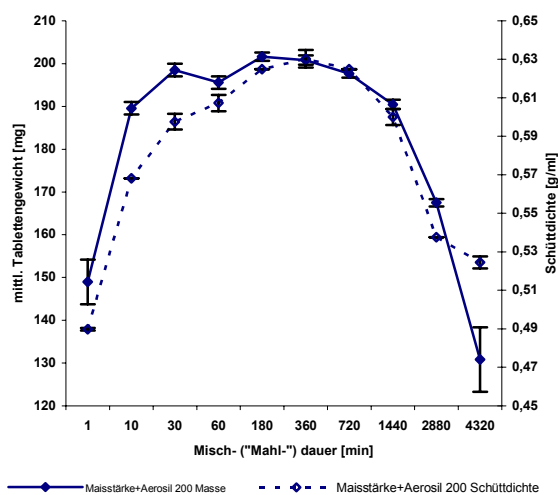


Abbildung 5.153: Vergleich des Verlaufs der Tablettengewichte (n=60) bei konstanter Fülltiefeinstellung und der Schüttdichte (n=3) der binären Mischungen mit Aerosil[®] 200.

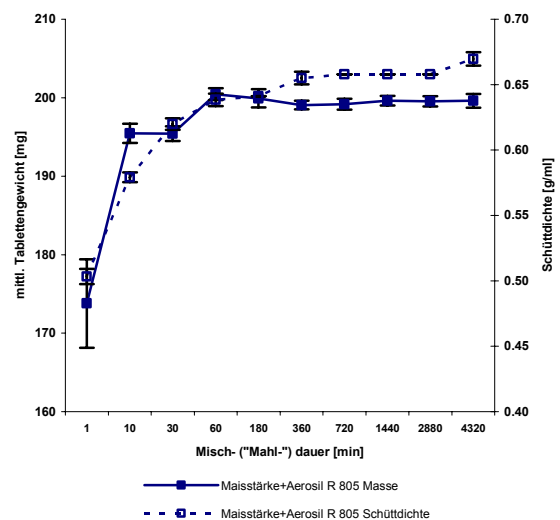


Abbildung 5.154: Vergleich des Verlaufs der Tablettengewichte (n=60) bei konstanter Fülltiefeinstellung und der Schüttdichte (n=3) der binären Mischungen mit Aerosil[®] R 805.

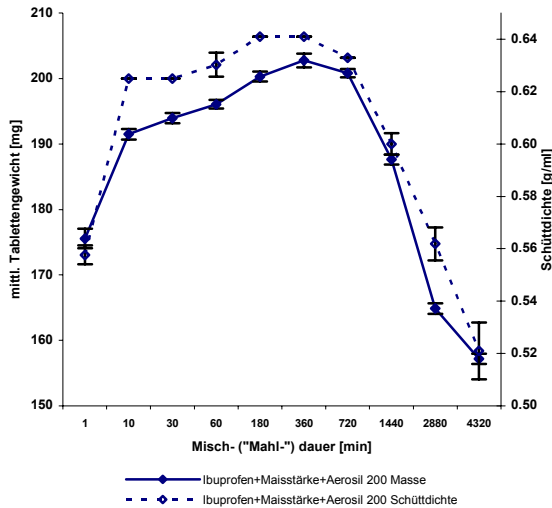


Abbildung 5.155: Vergleich des Verlaufs der Tablettengewichte (n=60) bei konstanter Fülltiefeinstellung und der Schüttdichte (n=3) der ternären Mischungen mit Aerosil® 200.

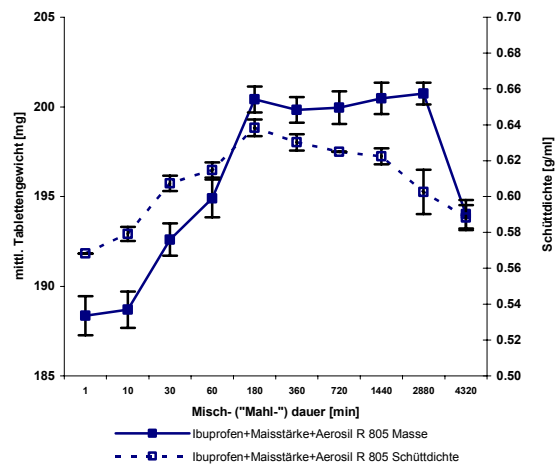


Abbildung 5.156: Vergleich des Verlaufs der Tablettengewichte (n=60) bei konstanter Fülltiefeinstellung und der Schüttdichte (n=3) der ternären Mischungen mit Aerosil® R 805.

Tabelle 5.33: Korrelationskoeffizient r nach Pearson für die Parameter Tablettenmasse bei gleicher Fülltiefeinstellung – Schüttdichte.

r	Aerosil® 200	Aerosil® R 805	Aeroxide® TiO ₂ P 25	Printex® 95
binär	0.901	0.928	0.961	0.815
ternär	0.976	0.850	0.959	0.978

5.7.1.4 Korrelation Abweichung des Tablettengewichts – Schüttdichte

Aus den Abbildungen 5.151 und 5.152 wird die Abnahme der Streuung der Tablettenmasse mit steigender Oberflächenbelegung ersichtlich. Ob auch die Veränderung der Abweichungen der Einzelmassen vom Mittelwert mit den Schüttdichten korrelierbar ist, wird im Folgenden überprüft. Die Abbildungen 5.157 bis 5.160 zeigen beispielhaft Verläufe für die binären (Abb. 5.157, 5.158) und ternären (5.159, 5.160) Mischungen. Die entsprechenden Korrelationskoeffizienten sind in Tabelle 5.34 angegeben.

Tabelle 5.34: Korrelationskoeffizient r nach Pearson für die Parameter Abweichung der Tabletteneinzelmassen vom Mittelwert – Schüttdichte.

r	Aerosil® 200	Aerosil® R 805	Aeroxide® TiO ₂ P 25	Printex® 95
binär	-0.736	-0.888	-0.862	-0.349
ternär	-0.479	-0.419	-0.767	-0.052

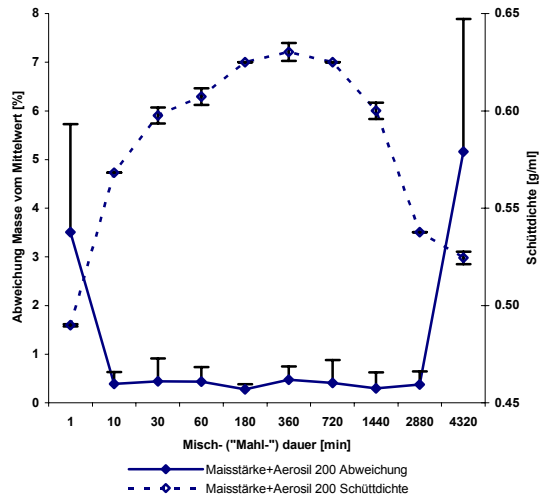


Abbildung 5.157: Vergleich des Verlaufs der Abweichung der Einzelmassen vom Mittelwert (n=20) und der Schüttdichte (n=3) der binären Mischungen mit Aerosil® 200.

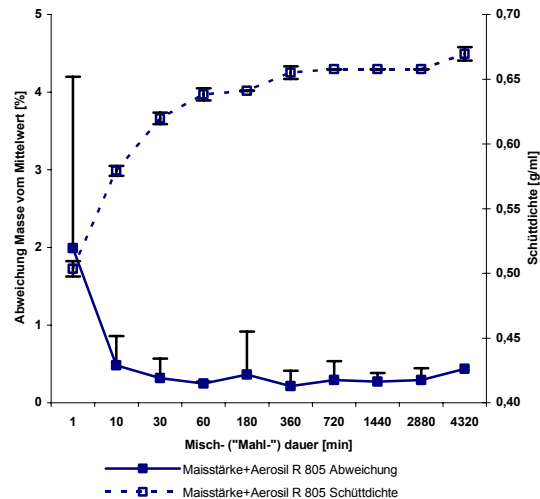


Abbildung 5.158: Vergleich des Verlaufs der Abweichung der Einzelmassen vom Mittelwert (n=20) und der Schüttdichte (n=3) der binären Mischungen mit Aerosil® R 805.

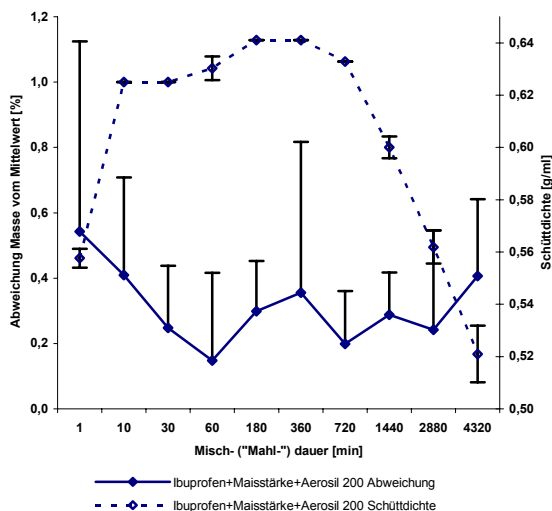


Abbildung 5.159: Vergleich des Verlaufs der Abweichung der Einzelmassen vom Mittelwert (n=20) und der Schüttdichte (n=3) der ternären Mischungen mit Aerosil® 200.

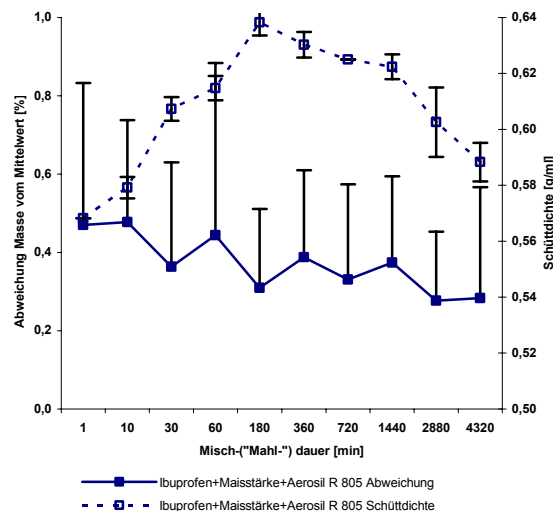


Abbildung 5.160: Vergleich des Verlaufs der Abweichung der Einzelmassen vom Mittelwert (n=20) und der Schüttdichte (n=3) der ternären Mischungen mit Aerosil® R 805.

Die Korrelationskoeffizienten (vgl. Tab. 5.34) zeigen große Unterschiede für die verschiedenen Fließregulierungsmittel. Insgesamt ist die Korrelation zwischen den Abweichungen der Einzeltablettenmassen vom Mittelwert und der Schüttdichte geringer als bei den Tablettengewichten und der Schüttdichten. Die binären Mischungen weisen im Vergleich zu den ternären höhere Korrelationen auf. Alle Gemische besitzen aufgrund der ausreichenden Fließfähigkeit bereits ab 1 Minute Mischzeit geringe Streuungen der Einzelmassen, jedoch mit einer im Verhältnis großen Standardabweichung und Schwankungen in den Absolutwerten. Das Ausmaß der Abweichungen der Einzelmassen vom Mittelwert befindet sich somit sowohl bei den binären als auch bei den ternären

Mischungen in einem Bereich, der für praktische Belange nicht signifikant ist und stellt damit einen minder relevanten Parameter dar.

5.7.2 Abrieb: Binäre Mischungen aus Maisstärke und Aerosilen®

Für das Handling von Tabletten ist neben ihrer Stabilität bei starker Druckeinwirkung (Bruchfestigkeit, vgl. Abschnitt 5.6.1) auch das Verhalten unter leichteren Belastungen wichtig. Aus diesem Grund schreibt das Arzneibuch eine weitere Prüfung vor, die Friabilitätsprüfung [167].

Je größer die Bruchfestigkeit von Tabletten ist, desto geringer sollte auch ihre Anfälligkeit gegenüber Reibungsbelastung sein. Entsprechend sollte der Verlauf der Abriebsprüfung ausfallen.

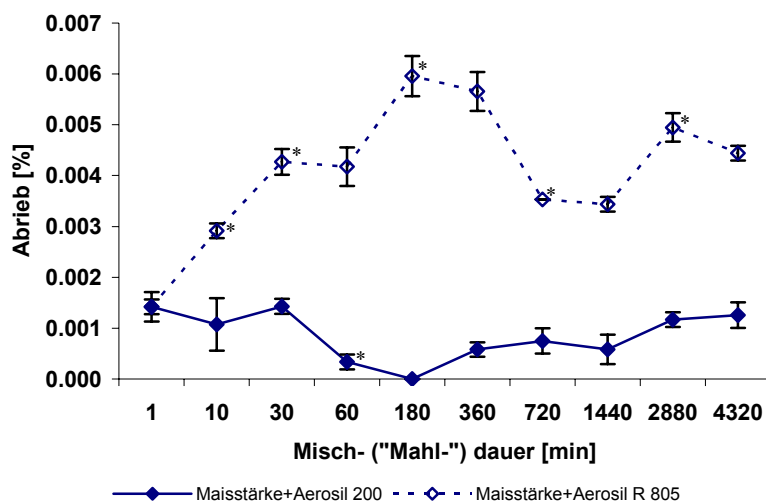


Abbildung 5.161: Abrieb der Tabletten binärer Gemische mit Aerosil® 200 und Aerosil® R 805 abhängig von der Mischzeit bei einem Pressdruck von 150 MPa (n=3).

Tabelle 5.35: Abrieb [%] der Tabletten der binären Gemische mit Aerosil® 200 und Aerosil® R 805, verpresst bei 150 MPa (n=3).

Mischzeit [min]	1	10	30	60	180
Aerosil® 200	0.0014±0.0001	0.0011±0.0005	0.0014±0.0001	0.0003±0.0001	0.0000±0.0000
Aerosil® R 805	0.0014±0.0003	0.0029±0.0001	0.0043±0.0003	0.0042±0.0004	0.0060±0.0004
Mischzeit [min]	360	720	1440	2880	4320
Aerosil® 200	0.0006±0.0001	0.0007±0.0002	0.0006±0.0003	0.0012±0.0001	0.0013±0.0003
Aerosil® R 805	0.0057±0.0004	0.0035±0.0000	0.0034±0.0001	0.0049±0.0003	0.0044±0.0001

Abbildung 5.161 stellt die ermittelten prozentualen Abriebe für die binären Gemische aus Maisstärke und den beiden Aerosilen® für Tabletten mit unterschiedlicher Oberflächenbelegung, verpresst bei 150 MPa, exemplarisch dar. Tabelle 5.35 gibt die dazugehörigen Messwerte an.

Der Abrieb der Tabletten ist mit beiden Fließregulierungsmitteln grundsätzlich sehr gering. Wie die Bruchfestigkeit ist auch das Abriebsverhalten sowohl abhängig von der Art des Nanomaterials als auch von der Oberflächenbelegung. Die Tabletten mit Aerosil® 200 werden mit zunehmender Mischzeit fester und entsprechend nimmt der Massenverlust durch die Beanspruchung im Friabilator ab. Da das hydrophobe Fließregulierungsmittel zu einer Schwächung des Tablettengefüges und damit zur Verminderung der Tablettenfestigkeit führt, nimmt auch der Abrieb mit zunehmender Mischzeit zu.

5.7.3 Zerfall: Binäre Mischungen aus Maisstärke und Aerosilen®

Für die Freisetzung des Wirkstoffes, die einen wichtigen Parameter für die Wirkgeschwindigkeit darstellt, ist die Zerfallszeit der Tablette von zentraler Bedeutung. Deshalb schreibt das Arzneibuch für jeden Wirkstoff und Darreichungsform eine Zeitspanne vor, innerhalb der die Tablette zerfallen muss, um eine bestimmte Wirkstoffkonzentration im Prüfmedium zu erhalten.

Auch bei dieser Prüfung soll im Rahmen dieser Arbeit lediglich exemplarisch anhand der beiden Aerosile® in den binären Mischungen gezeigt werden, welchen Einfluss die unterschiedliche Oberflächenbelegung mit den verschiedenen Nanomaterialien auf die Zerfallszeit der entsprechenden Tabletten hat.

In Abbildung 5.162 und Tabelle 5.36 sind die Zerfallszeiten für die binären Mischungen mit Aerosil® 200 und Aerosil® R 805 aufgeführt.

Der Verlauf der Zerfallszeiten entspricht ebenfalls für beide Nanomaterialien dem der jeweiligen Bruchfestigkeiten. Durch die festere Tablettenstruktur braucht die Flüssigkeit länger, um in die Poren einzudringen. Das hydrophobe Aerosil® R 805 bewirkt bei Mischzeiten bis 30 Minuten Zerfallszeiten, die über denen des Aerosil® 200 liegen. Dies kann entweder auf die dichtere Partikelpackung aufgrund der schnelleren Agglomeratzerkleinerung und damit verbundenen besseren Fließfähigkeit oder auf die Hydrophobie des Nanomaterials zurückgeführt werden, die die Benetzung der Maisstärkpartikeln mit dem Zerfallsmedium (Wasser) erschwert [173]. Bei dichteren Belegungen kommt es zu einer weiteren Abnahme der Zerfallszeit. Dies widerspricht der Benetzungshemmung durch Hydrophobie. Gleichzeitig nimmt mit steigender Oberflächenbelegung aber die Bindungsfestigkeit ab (vgl. Bruchfestigkeit), so dass das Tablettengefüge geschwächt wird. Der Aerosil® R 805-Kurvenverlauf lässt darauf schließen, dass bei kurzen Mischdauern der Abschirmungseffekt der hydrophoben Substanz der verlaufsentscheidende Parameter ist, bei längerem Mischen jedoch die Abnahme der Tablettenfestigkeit überwiegt.

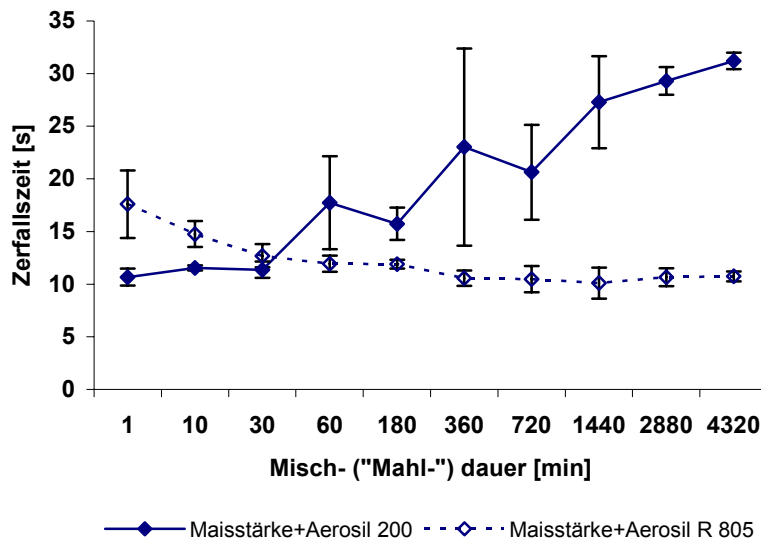


Abbildung 5.162: Zerfallszeit der Tabletten binärer Gemische mit Aerosil® 200 und Aerosil® R 805 abhängig von der Mischzeit bei einem Pressdruck von 150 MPa (n=3).

Tabelle 5.36: Zerfallszeit [s] der Tabletten der binären Gemische mit Aerosil® 200 und Aerosil® R 805, verpresst bei 150 MPa (n=3).

Mischzeit [min]	1	10	30	60	180
Aerosil® 200	10.7 ± 0.808	11.5 ± 0.252	11.4 ± 0.777	17.7 ± 4.42	15.7 ± 1.53
Aerosil® R 805	17.6 ± 3.20	14.8 ± 1.22	12.7 ± 1.11	11.9 ± 0.777	11.9 ± 0.436
Mischzeit [min]	360	720	1440	2880	4320
Aerosil® 200	23.0 ± 9.36	20.6 ± 4.51	27.3 ± 4.37	29.3 ± 1.32	31.2 ± 0.794
Aerosil® R 805	10.6 ± 0.737	10.5 ± 1.25	10.1 ± 1.47	10.7 ± 0.850	10.7 ± 0.473

5.7.4 Einfluss des Zumischens von Mg-Stearat

Alle vorangegangenen Versuche fanden mit den reinen Maisstärke-/Fließregulierungsmittel- bzw. Ibuprofen-/Maisstärke-/Fließregulierungsmittelmischungen statt. Die Bruchfestigkeiten wurden von einzeln gepressten Tabletten mit externer Schmierung bestimmt. Der Verzicht auf Schmiermittel ist nötig, um deren bekannten negativen Einfluss auf die Tablettenfestigkeit [118] und –zerfallszeit [173] auszuschließen.

Da in der Praxis auf die Stempelschmierung nicht zu verzichten ist, um den Tablettierwerkzeugen auf Dauer nicht zu schaden, wird im Folgenden überprüft, ob kurzes Zumischen von Schmiermittel (Mg-Stearat) zu den fertigen binären Gemischen mit den Aerosilen® einen signifikanten Einfluss auf die untersuchten Parameter hat. Den Mischungen werden 0.2% Mg-Stearat zugegeben und für 1 Minute im Turbula-Mischer gemischt.

5.7.4.1 Tablettenmasse bei konstanter Fülltiefeinstellung

Die Abbildungen 5.163 und 5.164 sowie die Tabellen 5.37 und 5.38 zeigen die Entwicklung der Tablettenmassen bei konstanter Fülltiefeinstellung in Abhängigkeit von der Mischzeit für die binären Gemische mit den Aerosilen[®] ohne und mit Zusatz von Schmiermittel.

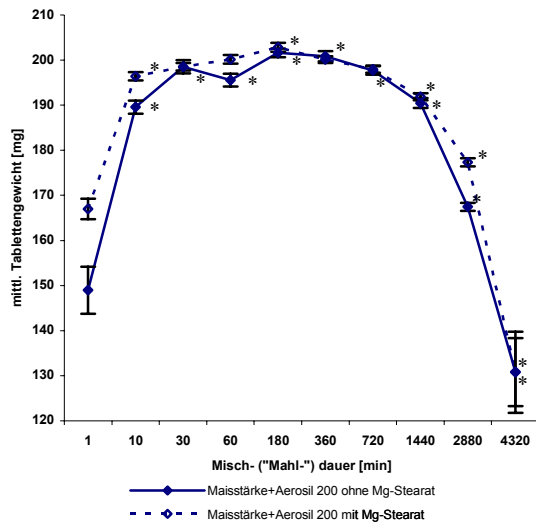


Abbildung 5.163: Tablettenmasse bei konstanter Fülltiefeinstellung für die binären Gemische aus Maisstärke und Aerosil[®] 200 ohne und mit Mg-Stearat (n=60).

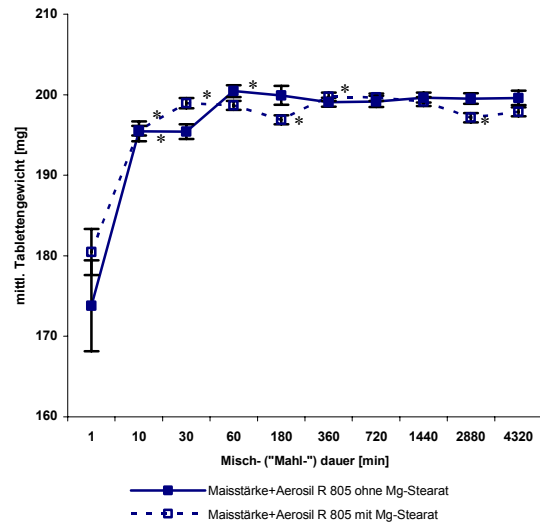


Abbildung 5.164: Tablettenmasse bei konstanter Fülltiefeinstellung für die binären Gemische aus Maisstärke und Aerosil[®] R 805 ohne und mit Mg-Stearat (n=60).

Tabelle 5.37: Tablettenmasse [mg] der binären Gemische aus Maisstärke und Aerosil[®] 200 ohne und mit Mg-Stearat (n=60).

Mischzeit [min]	1	10	30	60	180
Aerosil [®] 200 ohne Mg-St.	149 ± 5.23	190 ± 1.45	199 ± 1.48	196 ± 1.43	202 ± 0.96
Aerosil [®] 200 mit Mg-St.	167 ± 2.26	196 ± 0.94	199 ± 0.83	200 ± 0.93	203 ± 0.97
Mischzeit [min]	360	720	1440	2880	4320
Aerosil [®] 200 ohne Mg-St.	201 ± 1.12	198 ± 0.96	190 ± 1.10	167 ± 0.87	131 ± 7.54
Aerosil [®] 200 mit Mg-St.	200 ± 0.72	198 ± 0.81	192 ± 0.78	177 ± 0.94	131 ± 8.99

Tabelle 5.38: Tablettenmasse [mg] der binären Gemische aus Maisstärke und Aerosil[®] R 805 ohne und mit Mg-Stearat (n=60).

Mischzeit [min]	1	10	30	60	180
Aerosil [®] R 805 ohne Mg-St	174 ± 5.64	195 ± 1.23	195 ± 0.93	200 ± 0.75	200 ± 1.17
Aerosil [®] R 805 mit Mg-St.	180 ± 2.86	196 ± 0.60	199 ± 0.62	199 ± 0.75	197 ± 0.56
Mischzeit [min]	360	720	1440	2880	4320
Aerosil [®] R 805 ohne Mg-St	199 ± 0.55	199 ± 0.70	200 ± 0.61	200 ± 0.65	200 ± 0.89
Aerosil [®] R 805 mit Mg-St.	200 ± 0.52	200 ± 0.47	199 ± 0.56	197 ± 0.58	198 ± 0.56

Bereits das 1-minütige Zumischen von Mg-Stearat führt zu einer signifikanten Zunahme der Tablettenmasse, die bei den kurzen Mischzeiten besonders deutlich ist. Der Effekt ist beim Aerosil[®] 200 stärker ausgeprägt als beim hydrophoben Fließregulierungsmittel. Nicht signifikant verschieden von der jeweils vorhergehenden Mischzeit sind beim Aerosil[®] 200 die Mischzeiten 30, 720 und 4320 min, beim Aerosil[®] R 805 ist es nur die 10 min Mischung.

Ursache für die Massenzunahme ist die zusätzliche Agglomeratzerkleinerung durch den erneuten Mischvorgang. Beim hydrophoben Nanomaterial bewirkt das wiederholte Mischen einen geringeren Effekt als Aerosil® 200, da hier die Agglomeratzerkleinerung von vorne herein leichter und schneller stattfindet.

5.7.4.2 Friabilität

Die zusätzliche Hydrophobisierung der Maisstärkeoberfläche durch das Schmiermittel verursacht wahrscheinlich eine verminderte Bindungsbildung. Sinkt die Festigkeit der Tablette, sollte der Anteil an Pulver, der bei der Abriebsprüfung verloren geht, zunehmen. Die Abbildungen 5.165 und 5.166 stellen die Verläufe für die beiden Aerosile® mit und ohne Mg-Stearat dar. Wie erwartet, nimmt der Abrieb zu und liegt beim hydrophoben Aerosil® R 805 generell höher als bei seinem hydrophilen Pendant. Signifikant sind die Unterschiede zwischen stearathaltiger und stearatfreier Mischung beim Aerosil® 200 bei allen Mischzeiten außer 1, 10, 60 und 360 min, beim Aerosil® R 805 sind sie nicht signifikant bei 180 und 360 min.

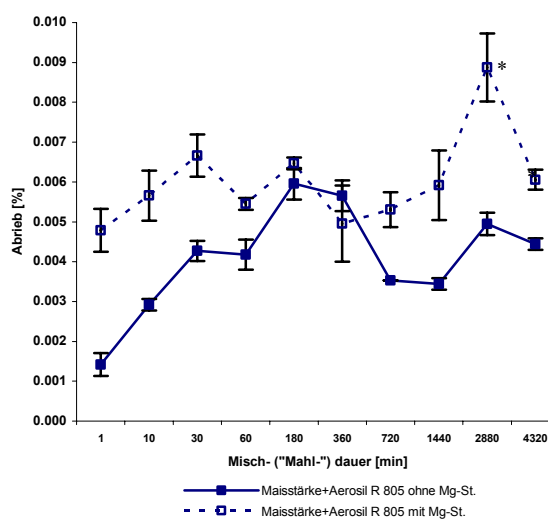
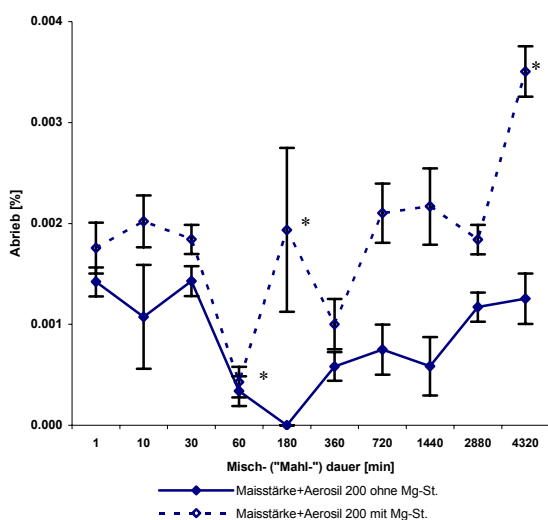


Abbildung 5.165: Abrieb abhängig von der Mischzeit der binären Gemische aus Maisstärke und Aerosil® 200 ohne und mit Mg-Stearat, Pressdruck 150 MPa, (n=3).

Abbildung 5.166: Abrieb abhängig von der Mischzeit der binären Gemische aus Maisstärke und Aerosil® R 805 ohne und mit Mg-Stearat, Pressdruck 150 MPa, (n=3).

Tabelle 5.39 Abrieb [%] der Tabletten der binären Gemische mit Aerosil® 200 und Aerosil® R 805 und Mg-Stearat, verpresst bei 150 MPa (n=3).

Mischzeit [min]	1	10	30	60	180
Aerosil® 200+ Mg-St	0.0018±0.0003	0.0020±0.0018	0.0018±0.0001	0.0004±0.0002	0.0019±0.0008
Aerosil® R 805+ Mg-St.	0.0048±0.0005	0.0057±0.0006	0.0067±0.0005	0.0054±0.0001	0.0065±0.0001
Mischzeit [min]	360	720	1440	2880	4320
Aerosil® 200+ Mg-St	0.0010±0.0002	0.0021±0.0003	0.0022±0.0004	0.0018±0.0001	0.0035±0.0003
Aerosil® R 805+ Mg-St.	0.0050±0.0010	0.0053±0.0004	0.0059±0.0009	0.0089±0.0009	0.0061±0.0003

5.7.4.3 Zerfall

Wie aus der Literatur [173] hinreichend bekannt ist, führen hydrophobe Substanzen durch eine Verminderung der Benetzbarkeit zur Zerfallsinhibition von Tabletten aus hydrophilen Grundstoffen in polaren Lösungsmitteln. Demzufolge sollte auch das kurze Zumischen von Mg-Stearat einen derartigen Effekt auf die Zerfallszeit der binären Mischungen ausüben. Die Abbildungen 5.167 und 5.168 zeigen den erwarteten Verlauf. Bei den Mischungen mit Aerosil® 200 liegen die Zerfallszeiten der kurzen Mischungen mit Mg-Stearat höher als die der reinen Maisstärke-Fließregulierungsmittel-Gemische. Dies kann als Ursache die Benetzungshinderung durch das Stearat haben, allerdings kommt es durch das erneute Mischen ebenfalls zu einer zusätzlichen Agglomeratzerkleinerung, resultierend in höheren Oberflächenbelegungen. Da hydrophile Aerosile® mit steigender Belegungsdichte eine Zunahme der Bruchfestigkeit zur Folge haben (vgl. Abschnitt 5.6.1), kann die erhöhte Zerfallszeit auch darauf zurückzuführen sein. Wie bereits von Lerk et al. [114] beobachtet wurde, ist das Nanomaterial in der Lage, mit dem Mg-Stearat um die Bindungsplätze auf der Oberfläche zu konkurrieren. Für die Wechselwirkung Nanomaterial – Mg-Stearat spricht auch, dass die Zerfallszeit im Mischzeitenbereich von 60 min bis 360 min nicht weiter ansteigt. Hier wird die Agglomeratzerkleinerung bzw. zusätzliche Oberflächenbelegung geringer und die festigkeitsvermindernden Eigenschaften des Schmiermittels kommen zur Wirkung. Eine Mischung aus den beiden gegenläufigen Effekten führt wahrscheinlich dazu, dass im weiteren Verlauf die schmiermittelhaltigen Tabletten eine tendenziell geringere Zerfallszeit aufweisen.

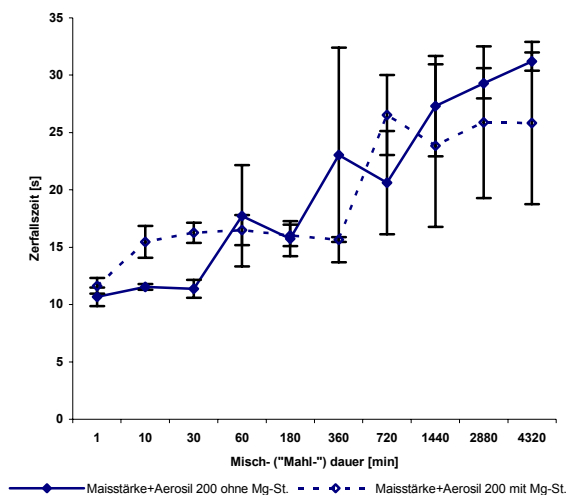


Abbildung 5.167: Zerfall abhängig von der Mischzeit der binären Gemische aus Maisstärke und Aerosil® 200 ohne und mit Mg-Stearat, Pressdruck 150 MPa (n=3).

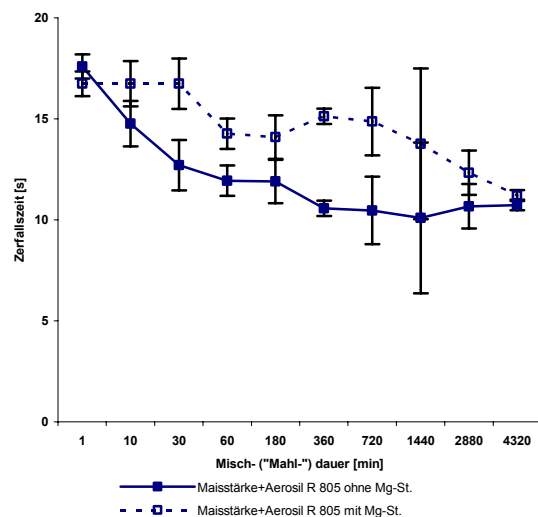


Abbildung 5.168: Zerfall abhängig von der Mischzeit der binären Gemische aus Maisstärke und Aerosil® R 805 ohne und mit Mg-Stearat, Pressdruck 150 MPa, (n=3).

Beim Aerosil® R 805 verläuft die Mg-Stearat-Kurve fast parallel zur reinen Maisstärke-Nanomaterial-Mischung. Mit steigender Mischdauer nimmt die Zerfallszeit durch die Schwächung des Tablettengefüges ab. Die zusätzliche Hydrophobisierung durch das Schmiermittel führt zur Benetzungsminderung. Als Folge steigt die Zerfallszeit an.

In Tabelle 5.40 sind die Mittelwerte der Zerfallszeit aus drei Bestimmungen für die Mg-Stearat-haltigen Mischungen aufgeführt.

Signifikant verschieden von den Mg-Stearat-haltigen Mischungen sind die Mischzeiten 10 min und 30 min der reinen binären Gemische mit Aerosil® 200, sowie die Mischzeiten 30-720 min der Mischungen mit Aerosil® R 805.

Tabelle 5.40: Zerfallszeit [s] der Tabletten der binären Gemische mit Aerosil® 200 und Aerosil® R 805 mit Mg-Stearat, verpresst bei 150 MPa (n=3).

Mischzeit [min]	1	10	30	60	180
Aerosil® 200+Mg-St.	11.6 ± 0.681	15.5 ± 1.40	16.3 ± 0.874	16.5 ± 1.31	16.0 ± 0.929
Aerosil® R 805+Mg-St.	16.7 ± 0.603	16.7 ± 1.12	16.7 ± 1.25	14.3 ± 0.751	14.1 ± 1.08
Mischzeit [min]	360	720	1440	2880	4320
Aerosil® 200+Mg-St.	15.7 ± 0.208	26.5 ± 3.48	23.9 ± 7.10	25.9 ± 6.62	25.8 ± 7.08
Aerosil® R 805+Mg-St.	15.1 ± 0.379	14.9 ± 1.67	13.8 ± 3.73	12.3 ± 1.10	11.2 ± 0.265

5.7.4.4 Bruchfestigkeit

In Abschnitt 5.7.4.2 wurde bereits der Einfluss von Schmiermitteln auf die Bindungsbildung innerhalb der Tabletten angesprochen. Um die Ergebnisse zu untermauern, soll hier nochmals kurz auf die Bruchfestigkeit der Tabletten eingegangen werden, die in engem Zusammenhang mit der Friabilität und der Zerfallszeit steht. Die Abbildungen 5.169 und 5.170 stellen die Bruchfestigkeitsverläufe der Mischungen ohne und mit Mg-Stearat für die beiden Aerosile® in Abhängigkeit von der Mischzeit dar, Tabelle 5.41 gibt die Bruchfestigkeitswerte für die schmiermittelhaltigen Tabletten an.

Tabelle 5.41: Bruchfestigkeit [MPa] der Tabletten der binären Gemische mit Aerosil® 200 und Aerosil® R 805 mit Mg-Stearat, verpresst bei 150 MPa (n=18).

Mischzeit [min]	1	10	30	60	180
Aerosil® 200+Mg-St.	1.74 ± 0.128	2.18 ± 0.152	2.17 ± 0.130	2.42 ± 0.092	2.50 ± 0.200
Aerosil® R 805+Mg-St.	1.49 ± 0.092	1.43 ± 0.081	1.39 ± 0.104	1.54 ± 0.081	1.35 ± 0.105
Mischzeit [min]	360	720	1440	2880	4320
Aerosil® 200+Mg-St.	2.56 ± 0.171	2.74 ± 0.175	2.97 ± 0.153	2.38 ± 0.121	2.15 ± 0.169
Aerosil® R 805+Mg-St.	1.35 ± 0.079	1.32 ± 0.068	1.35 ± 0.091	1.21 ± 0.148	1.38 ± 0.096

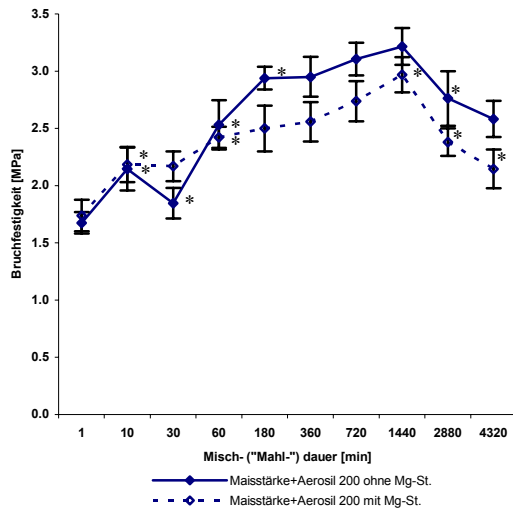


Abbildung 5.169: Bruchfestigkeit abhängig von der Mischzeit der binären Gemische aus Maisstärke und Aerosil® 200 ohne und mit Mg-Stearat, Pressdruck 150 MPa, (n=3).

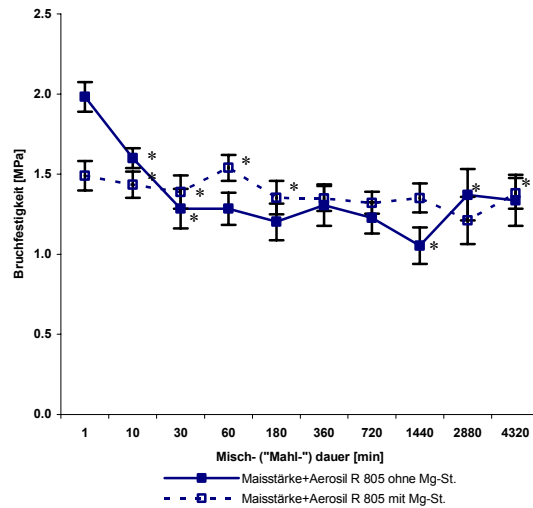


Abbildung 5.170: Bruchfestigkeit abhängig von der Mischzeit der binären Gemische aus Maisstärke und Aerosil® R 805 ohne und mit Mg-Stearat, Pressdruck 150 MPa, (n=3).

Beim Aerosil® 200 ändert sich die Bruchfestigkeit der Mg-Stearat-haltigen Mischungen bis zu einer Mischzeit von 30 Minuten nicht oder ist sogar höher als bei den Mischungen ohne Schmiermittel. Damit wird die These bestätigt, dass durch den erneuten Mischvorgang die Schmiermittelteilchen an der Adsorption gehindert werden und zusätzliche adsorbierbare Nano-Agglomerate entstehen, die zur Erhöhung der Bruchfestigkeit führen. Erst ab 180 Minuten kommt der negative Effekt des Mg-Stearats zum Tragen und die Festigkeit sinkt signifikant für alle folgenden Mischzeiten ab. Beim hydrophoben Aerosil® R 805 kommt es nach Zusatz des Schmiermittels bei den kurzen Mischzeiten zu einer Verminderung der Festigkeit. Auch bei diesem Fließregulierungsmittel bewirkt ein zusätzlicher Mischvorgang eine erneute Agglomeratzerkleinerung, die sich im Falle des Aerosil® R 805 negativ auf die Bindungsbildung auswirkt. Im Verlauf findet kein zusätzlicher Abfall der Festigkeit statt.

5.8 Potenz hochdispenser Fließregulierungsmittel

Für die Tablettierfähigkeit von Pulvern sind vor allem zwei Eigenschaften ausschlaggebend: die Fließfähigkeit und das Vermögen, feste Presslinge zu bilden. In diesem Kapitel soll ausgehend von diesen Anforderungen eine Klassifizierung der untersuchten Nanomaterialien bezüglich ihres Einsatzes in der Tablettierung erfolgen. Gibt es eine optimale Mischzeit für ein bestimmtes Fließregulierungsmittel?

Wie in den vorangehenden Abschnitten gezeigt wurde, kann die Fließfähigkeit von Pulvern über ihre Schüttdichte beschrieben werden. Maß für die Fähigkeit, einen stabilen Pressling zu bilden, ist die diametrale Bruchfestigkeit. Demnach ist ein Nanomaterial dann gut als

Fließregulierungsmittel in der Direkttablettierung geeignet, wenn es bei geringen Mischzeiten eine hohe Schüttdichte und gleichzeitig eine hohe Bruchfestigkeit der Tabletten bewirkt.

5.8.1 Binäre Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial

Die Abbildungen 5.171 bis 5.174 stellen die Bruchfestigkeit der Tabletten der binären Mischungen, gepresst bei einem Druck von 150 MPa, in Abhängigkeit von der Mischzeit und ihrer Schüttdichte dar. Zur besseren Orientierung sind die Datenpunkte der Schüttdichte zusätzlich als Ankerpunkte eingetragen.

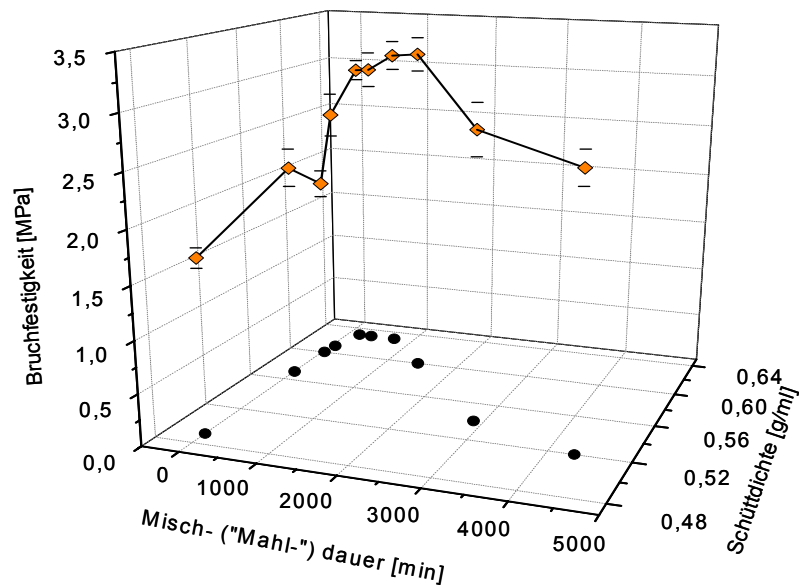


Abbildung 5.171: Bruchfestigkeit und Schüttdichte abhängig von der Mischzeit der binären Gemische aus Maisstärke und Aerosil® 200, Pressdruck 150 MPa, (n=18).

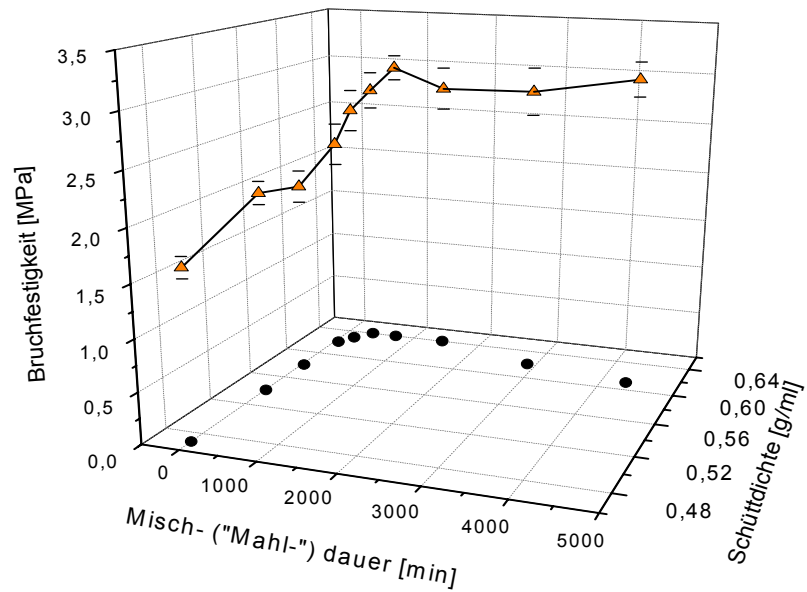


Abbildung 5.172: Bruchfestigkeit und Schüttdichte abhängig von der Mischzeit der binären Gemische aus Maisstärke und Aeroxide® TiO₂ P 25, Pressdruck 150 MPa, (n=18).

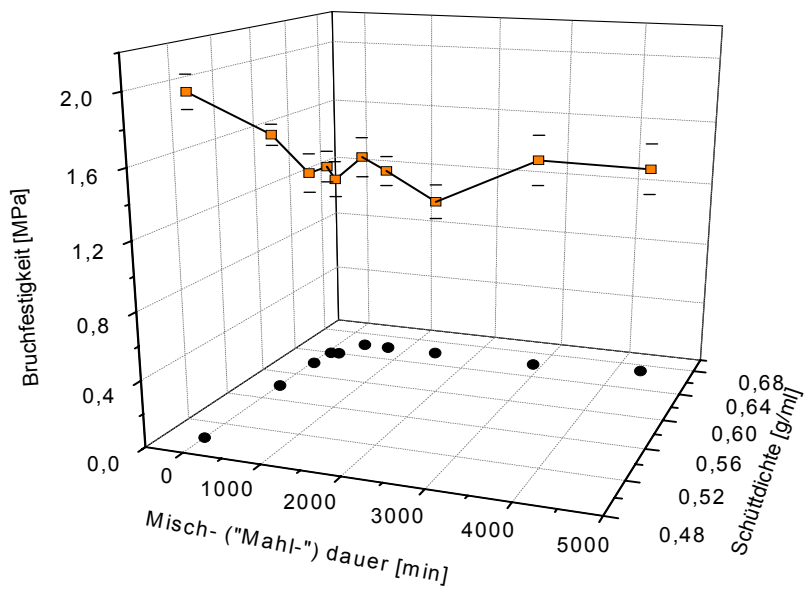


Abbildung 5.173: Bruchfestigkeit und Schüttdichte abhängig von der Mischzeit der binären Gemische aus Maisstärke und Aerosil® R 805, Pressdruck 150 MPa, (n=18).

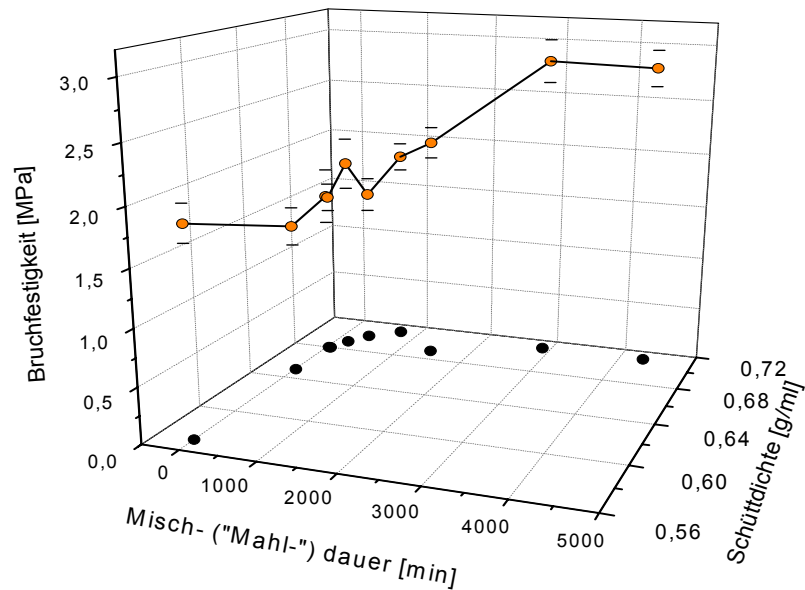


Abbildung 5.174: Bruchfestigkeit und Schüttdichte abhängig von der Mischzeit der binären Gemische aus Maisstärke und Printex® 95, Pressdruck 150 MPa, (n=18).

Die Mischungen mit Aerosil® 200 besitzen die größte Schüttdichte bei 180 Minuten. Ab dieser Mischzeit ändert sich auch die Bruchfestigkeit nicht mehr signifikant. Ähnlich verhält sich das andere hydrophile Fließregulierungsmittel, Aeroxide® TiO₂ P 25. Damit wird die höchste Dichte ab 360 (bis 1440) Minuten Mischdauer erreicht, die Bruchfestigkeit erhöht sich von 360 auf 720 Minuten noch signifikant. Damit kann für Aeroxide® TiO₂ P 25 eine Mischzeit von 12 h als optimal angesehen werden. Die beiden hydrophoben Nanomaterialien erreichen ebenfalls bei einer Mischzeit von 360 Minuten ihre Maximalwerte in den Schüttdichten, allerdings ist hier zu beachten, dass die Bruchfestigkeit mit zunehmender Oberflächenbelegung negativ beeinflusst wird. Die Tablettenfestigkeit ist bei der 1-minütigen Aerosil® R 805-Mischung am größten und nimmt im weiteren Verlauf ab, so dass generell die Mischzeit kurz gehalten werden sollte. Beim Printex® 95 befindet sich die optimale Schüttdichte bei 720 min im wieder aufsteigenden Teil der Kurve, die entsprechende Bruchfestigkeit erreicht den Ausgangswert. Die höchste Festigkeit bei gleich bleibender Fließfähigkeit wird bei sehr langen Mischzeiten von zwei Tagen erreicht.

5.8.2 Ternäre Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial

Für die ternären Mischungen werden ebenfalls die erreichte Bruchfestigkeit und Schüttdichte der Mischzeit gegenüber gestellt. Die Abbildungen 5.175 bis 5.178 zeigen die Verläufe.

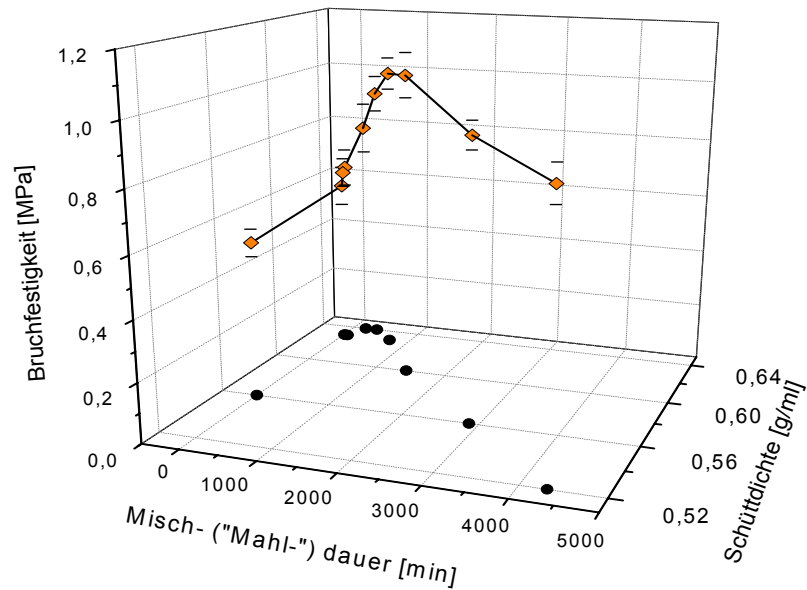


Abbildung 5.175: Bruchfestigkeit und Schüttdichte abhängig von der Mischzeit der ternären Gemische aus Maisstärke, Ibuprofen und Aerosil[®] 200, Pressdruck 150 MPa, (n=18).

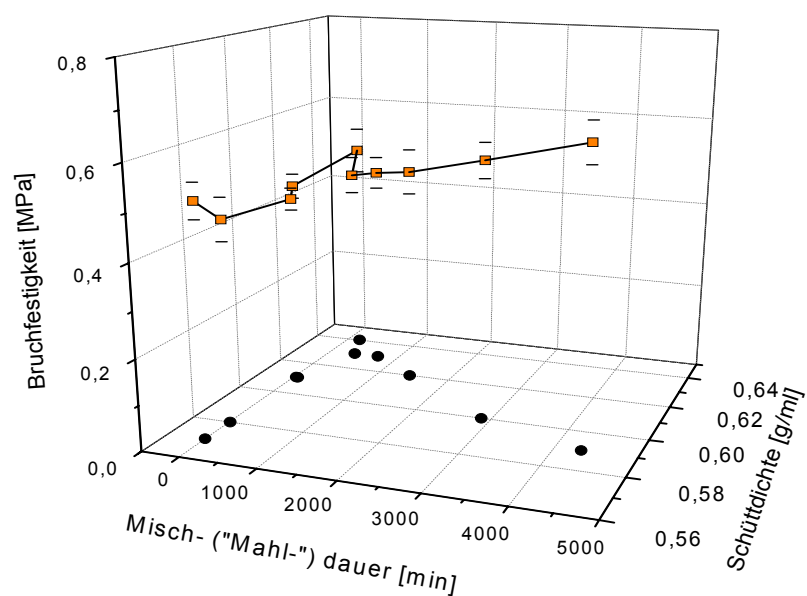


Abbildung 5.176: Bruchfestigkeit und Schüttdichte abhängig von der Mischzeit der ternären Gemische aus Maisstärke, Ibuprofen und Aerosil[®] R 805, Pressdruck 150 MPa, (n=18).

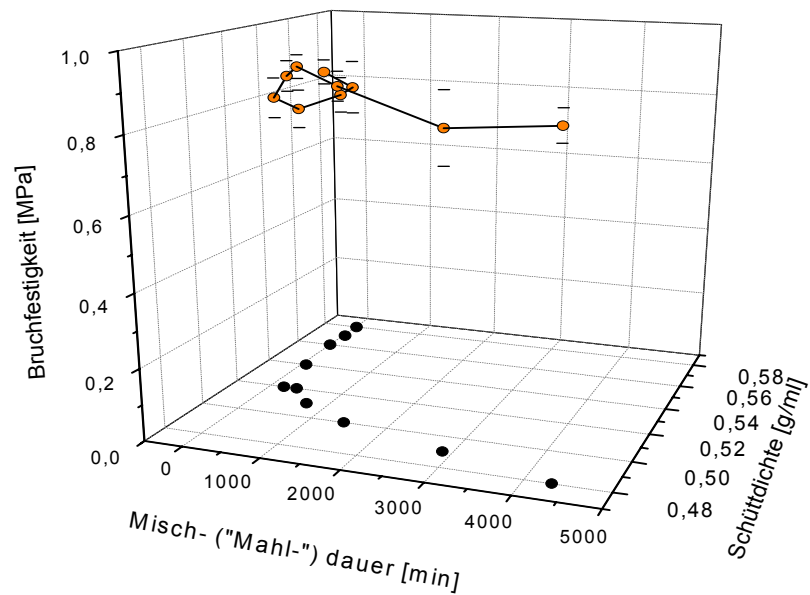


Abbildung 5.177: Bruchfestigkeit und Schüttdichte abhängig von der Mischzeit der ternären Gemische aus Maisstärke, Ibuprofen und Printex® 95, Pressdruck 150 MPa, (n=18).

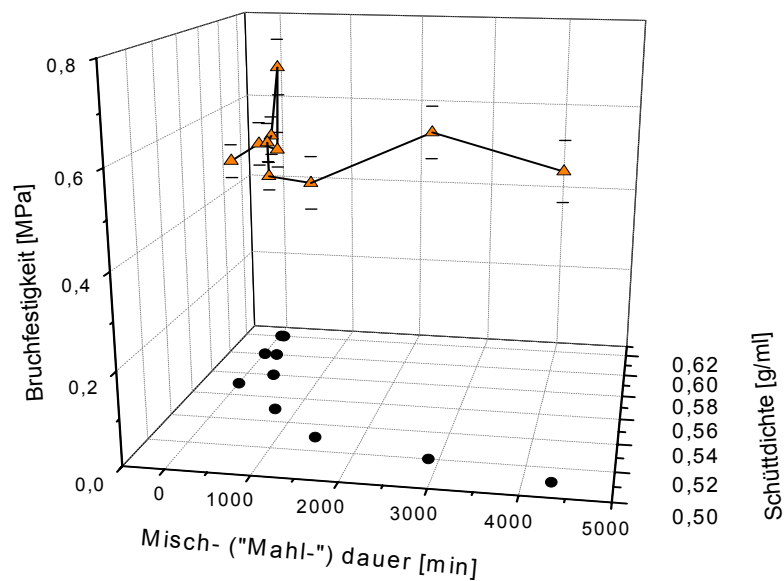


Abbildung 5.178: Bruchfestigkeit und Schüttdichte abhängig von der Mischzeit der ternären Gemische aus Maisstärke, Ibuprofen und Aerosil® TiO₂ P 25, Pressdruck 150 MPa, (n=18).

Bei den Mischungen mit Aerosil® 200 erreicht die Schüttdichte ab 180 Minuten ihren Maximalwert, der erst ab 720 Minuten wieder absinkt (Abb. 5.175). Die Bruchfestigkeit steigt von 180 auf 360 Minuten nochmals signifikant an, so dass für die ternären Aerosil® 200-Mischungen eine Mischzeit von 360 Minuten als optimal angesehen werden kann.

Aerosil® R 805 bewirkt die beste Schüttdichte bei 3 h Mischdauer (Abb. 5.176). Bei den binären Mischungen zeigte die Bruchfestigkeit beim hydrophoben Fließregulierungsmittel einen starken Abfall mit längerer Mischdauer. Dieser Effekt ist bei den ternären Mischungen weniger ausgeprägt. Die Bruchfestigkeit ändert sich erst ab 1440 Minuten signifikant und steigt an. Da jedoch das Fließverhalten zu diesem Zeitpunkt negativ von der dichten Oberflächenbelegung beeinflusst wird, ist eine Mischzeit von 180 Minuten optimal.

Die Bruchfestigkeiten der Tabletten mit Printex® 95 ändern sich nicht signifikant, so dass lediglich die Schüttdichte als Maß für die beste Mischzeit herangezogen werden kann. Aufgrund der unregelmäßigen Oberflächenbelegung beginnt die Schüttdichte bereits ab 30 Minuten, sich wieder zu verringern. Damit sollte eine Mischdauer von 10 Minuten nicht überschritten werden (Abb. 5.177).

Die höchste Schüttdichte erreichen die Mischungen mit Aeroxide® TiO₂ P 25 zwischen 30 und 60 Minuten. Die höchste Bruchfestigkeit tritt ebenfalls bei 60 Minuten auf. Damit stellt diese Mischzeit die optimale für die Titandioxid-Mischungen dar.

5.8.3 Vergleichende Bewertung

Tabelle 5.42 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 5.42: Optimale Mischzeit [min] für die binären und ternären Mischungen der verschiedenen Fließregulierungsmittel

Fließregulierungsmittel	Optimale Mischzeit [min]	
	binär	ternär
Aerosil® 200	180	360
Aerosil® R 805	1 (360)	180
Printex® 95	1 (720)	10
Aeroxide® TiO ₂ P 25	720	60

Wie aus Tabelle 5.42 ersichtlich ist, bestehen z. T. wesentliche Unterschiede bezüglich der optimalen Mischzeit für die binären und ternären Gemische. Beim Aerosil® 200 liegen die beiden optimalen Mischzeiten nahe beisammen. Man kann damit einen Bereich angeben, in dem das hydrophile Nanomaterial am wirksamsten ist. Bei den beiden hydrophoben Fließregulierungsmitteln fällt die Festigkeitsverschlechterung bei den binären Mischungen stark ins Gewicht, deshalb sollte die Mischzeit kurz gehalten werden. Die Angaben in Klammern beziehen sich auf das Fließverhalten. Die hohe Diskrepanz zwischen den binären und ternären Mischungen von Aeroxide® TiO₂ P 25 und Printex® 95 liegt in der unregelmäßigen Oberflächenbelegung verbunden mit einem geringen Einfluss der Mischdauer auf die Bruchfestigkeit. Lediglich für Aerosil® 200 kann eine generelle Aussage getroffen werden. Weitere Untersuchungen mit verschiedenen Mischungszusammensetzungen sind nötig, um zu einer allgemein gültigen Aussage zu gelangen.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss verschiedener nanoskaliger Fließregulierungsmittel auf die Direkt-Tablettiereigenschaften von pharmazeutischen Pulvern am Beispiel von reiner Maisstärke und deren Mischung mit einem schlecht kompaktierbaren Wirkstoff, Ibuprofen. Die wesentlichen Parameter für eine erfolgreiche Tablettierung sind die Fließfähigkeit und ein gutes Bindungsvermögen der Pulverbestandteile.

Das Fließverhalten der Pulvermischungen mit je 0.2% Fließregulierungsmittelanteil wurde sowohl mit apparativ einfachen Arzneibuchmethoden als auch mit einer instrumentierten Exzenterpresse untersucht. Mittels der Instrumentierung konnten zudem die Tablettierbedingungen gezielt ausgewählt und konstant gehalten werden. Die Untersuchung der mechanischen Eigenschaften der Tabletten erfolgte mit einem Schleuniger Bruchfestigkeitstester, der zugleich die Bestimmung der Tablettenabmessungen erlaubt. Zusätzlich wurde die Belegung der Maisstärke- und Ibuprofenoberflächen mit den Fließregulierungsmitteln qualitativ am Rasterelektronenmikroskop untersucht.

Zunächst wurde der Wirkstoff bezüglich seiner Partikeleigenschaften charakterisiert. Die Ibuprofen-Kristalle sind bis zu zehn Mal größer als die Maisstärkekörner und weisen eine längliche, kantige Form auf. Die Oberflächenanalyse ergab, dass sich geringfügig Auflagerungen auf den Partikeln befinden und stellenweise leichte Erhebungen auftreten. Die Oberfläche ist jedoch überwiegend glatt und damit zur Beobachtung der Belegung durch Nanomaterialien geeignet. Beide Trägermaterialien zählen zu den kohäsiven Stoffen, wie ihre geringen Schüttdichten von 0.51 [g/ml] (Maisstärke) und 0.36 [g/ml] (Ibuprofen) zeigen. Für die Berechnung weiterer Parameter ist die wahre Dichte der bei 43% rel. Luftfeuchte konditionierten Pulvermischungen nötig. Da zu erwarten war, dass sich diese abhängig von den chemisch-physikalischen Eigenschaften der Nanomaterialien sowie vom Ausmaß der Oberflächenbelegung ändert, wurde die Dichte für die einzelnen Mischungen He-pyknometrisch bestimmt. Die Dichtewerte lagen bei den binären Mischungen mit hydrophilen Fließregulierungsmitteln zwischen 1.51 und 1.56 [g/cm³] in der Regel höher als bei den hydrophoben mit 1.49 bis 1.52 [g/cm³]. Für die ternären Mischungen ergaben sich insgesamt niedrigere Werte zwischen 1.27 und 1.35 [g/cm³].

Aufgrund der von der nahezu idealen Kugelform der Maisstärke abweichenden Struktur des Wirkstoffes stellte sich die Frage, ob die Belegung der Ibuprofenkristalle ebenso gleichmäßig verläuft. Deshalb wurden die ternären Mischungen auf ihre Oberflächenbelegung hin untersucht. Die Maisstärkekörner werden darin genauso gleichmäßig mit Nanomaterial-Agglomeraten bedeckt wie in den binären Mischungen. Die Ibuprofen-Belegung erfolgt

jedoch sehr ungleichmäßig. Stellenweise findet komplette Bedeckung statt, in anderen Arealen sind keine oder nur sehr wenige Agglomerate zu finden. Die dichter belegten Stellen wurden genauer untersucht. Besonderheiten zeigten hierbei Aeroxide[®] TiO₂ P 25 und Printex[®] 95. Beim Titandioxid findet „Schuppenbildung“ statt, eine Zusammenlagerung mehrerer Agglomerate, noch bevor die gesamte Oberfläche bedeckt ist. Beim Ruß finden sich phasenweise „Riesenagglomerate“, die einen Durchmesser von bis zu 2 µm besitzen, sowie die gezielte Anordnung der Agglomerate entlang der Erhebungen auf der Ibuprofen-Oberfläche. Damit stehen sie im Gegensatz zu den beiden Aerosilen[®], wo ähnlich wie bei der Maisstärke auch eine gleichmäßig zunehmende Belegung stattfindet.

Das über die Schüttdichte und den Hausner-Faktor ermittelte Fließverhalten der binären Mischungen entspricht dem erwarteten Verlauf. Infolge der steigenden Mischzeit und der damit zusammenhängenden Zerkleinerung der Nanomaterialien auf adsorbierbare Agglomeratgrößen steigt die Oberflächenbelegung der Trägerstoffe an und die interpartikulären Haftkräfte werden reduziert. Die höchsten Dichtewerte liegen für Aerosil[®] 200 bei 0.63 [g/ml] nach 180 min Mischzeit, für Aeroxide[®] TiO₂ P 25 bei 0.64 [g/ml] (360 min), für Aerosil[®] R 805 bei 0.66 [g/ml] (360 min) und für Printex[®] 95 bei 0.71 [g/ml] (720 min). Damit zeigt sich die Überlegenheit der hydrophoben Fließregulierungsmittel gegenüber den hydrophilen in bis zu 13% höheren Schüttdichten. Der Vergleich mit in früheren Arbeiten ermittelten Oberflächenbelegungen bestätigte die Ergebnisse. Die berechneten Korrelationskoeffizienten betragen $0.894 < r < 0.975$. Der Vergleich mit dem zur Bestimmung der interpartikulären Haftkräfte eingesetzten Zugspannungstester zeigte eine leichte Überlegenheit des Stampfvolumeters, da Unterschiede im Mischzeitenbereich 1 min bis 180 min detektierbar und z. T. signifikant sind. Die Korrelationen lagen für den überwiegenden Teil der Nanomaterialien im Bereich $-0.810 < r < -0.870$. Bei Printex[®] 95 ergab sich die sehr schlechte Korrelation von $r = -0.077$. Dies liegt daran, dass das Minimum in der Zugspannungskurve sehr schnell erreicht wird und im weiteren Verlauf die Messwerte tendenziell wieder ansteigen, während die Schüttdichte noch signifikante Verbesserungen der Fließfähigkeit anzeigt.

Die ternären Mischungen verhalten sich teilweise auf den ersten Blick unerwartet. Vor allem Printex[®] 95 und Aeroxide[®] TiO₂ P 25 zeigen nach dem initialen Anstieg einen kontinuierlichen Abfall der Schüttdichten ab Mischzeiten von 180 min (Aeroxide[®] TiO₂ P 25) bzw. 60 min (Printex[®] 95). Erklären lässt sich dieser Sachverhalt mit der unregelmäßigen Oberflächenbelegung des Wirkstoffes. Durch die Schuppenbildung können sich die Partikeln beim Aneinandergleiten während des Fließens ineinander verhaken. Die zudem beim Printex[®] 95 vorhandenen Riesenagglomerate besitzen eine Größe, mit der sie nach dem Rumpf'schen Modell einen nicht unerheblichen Beitrag zur Haftkraft leisten.

Die o. a. Ergebnisse konnten durch die Daten der Tablettenpressungen bestätigt werden. Über die Lage der Stempel zu bestimmten Zeitpunkten des Pressvorgangs können die Heckel-Dichten D_0 und D_b berechnet werden. D_0 beschreibt die Packungsdichte des Pulverbetts bei der Matrizenbefüllung, D_b die Verdichtung aufgrund von Partikelumordnungsvorgängen unter der Einwirkung niedriger Pressdrücke. Damit entsprechen diese beiden Parameter der Schüttdichte und dem Hausner-Faktor. Die binären Mischungen mit Aerosil® 200 erreichten ihren höchsten D_0 -Wert von 0.51 [-] bei 180 Minuten Mischzeit. Aerosil® R 805 bewirkte eine rel. Dichte D_0 von 0.53 [-] (180 min), Aeroxide® TiO₂ P 25 von 0.48 [-] (360 min) und Printex® 95 von 0.54 [-] (720 min). Die Korrelationskoeffizienten Schüttdichte – D_0 lagen sowohl für die binären als auch für die ternären Mischungen zwischen $0.785 < r < 0.986$ mit Ausnahme der ternären Aerosil® R 805-Gemische, die lediglich zu 33% korrelierten ($r = 0.334$). Bei dem Vergleichspaar Hausner-Faktor – D_b ergaben sich Werte von r zwischen $0.717 < r < 0.957$.

Zusätzlich ließen sich aus der Heckel-Analyse Informationen über das Verformungsverhalten der Pulvermischungen gewinnen. Unterschiede ergaben sich bei den binären Mischungen abhängig vom verwendeten Nanomaterial. Printex® 95 und Aeroxide® TiO₂ P 25 bewirkten aufgrund ihrer kristallinen Natur höhere Fließdrücke als die amorphen Aerosile®. Der Einfluss wurde bei den ternären Mischungen durch den hohen Anteil an kristallinem Ibuprofen nivelliert. Die Oberflächenbelegung selbst spielt nur eine untergeordnete Rolle.

Entsprechend der Arbeitshypothese konnte die Annahme bestätigt werden, dass das Ausmaß der Oberflächenbelegung und die Art des Nanomaterials Einfluss auf die mechanische Festigkeit der Tabletten hat. Bei den binären Mischungen kristallisierten sich zwei Gruppen heraus: Hydrophile und hydrophobe Fließregulierungsmittel. Aerosil® 200 und Aeroxide® TiO₂ P 25 führten mit längerem Mischen zur Erhöhung der Tablettenfestigkeit, dabei erwies sich das Aerosil® als potenter. Hydrophile Substanzen sind in der Lage, über oberflächenständige OH-Gruppen Wassermoleküle über H-Brücken zu binden und damit die bestehenden Adsorptionslayer auf den Maisstärkepartikeln zu vergrößern. Während des engen Kontaktes bei der Pressung können zusammenhängende Layer ausgebildet werden. Da H-Brücken eine höhere Bindungsstärke besitzen als van-der-Waals-Kräfte, erhöht sich die Bruchfestigkeit der Tabletten. Die gegenüber dem Titandioxid vier Mal größere Oberfläche des Aerosil® 200 bedingt die Unterschiede zwischen den beiden Fließregulierungsmitteln. Ab 180 min Mischzeit wird beim Aerosil® 200 ein Art Plateauphase erreicht, Aeroxide® TiO₂ P 25 besitzt die höchste Bruchfestigkeit bei 720 min.

Bei den hydrophoben Nanomaterialien tritt der gegenteilige Effekt ein: Die Maisstärkeoberfläche wird „hydrophobisiert“. Durch die Silanierung werden beim Aerosil® R 805 ca. 50% der OH-Gruppen durch Octylreste ersetzt, damit sinkt die Fähigkeit

zur Bindung von Feuchtigkeit. Die Haupt-Wechselwirkungen stellen van-der-Waals-Kräfte dar, die insgesamt schwächer sind als H-Brückenbindungen. Für Aerosil® R 805 ergibt sich als beste Mischzeit die kürzeste, eine Minute.

Außergewöhnliches Verhalten zeigten die Langzeit-Mischungen des Printex® 95. Nach anfänglichem Absinken stieg die Bruchfestigkeit ab 1440 Minuten Mischdauer stark an. Dafür verantwortlich ist wahrscheinlich die besondere kristalline Struktur des Rußes, was in weitergehenden Versuchen jedoch noch vollständig geklärt werden muss.

Bei den ternären Mischungen erwies sich der Verlauf der beiden Aerosile® als dem der reinen Maisstärke-Nanomaterial-Mischungen vergleichbar. Insgesamt waren die Tablettenfestigkeiten niedriger als bei den binären Mischungen, was auf den Wirkstoff-Einfluss zurückzuführen ist. Das Mischen mit Aeroxide® TiO₂ P 25 ergab Bruchfestigkeiten, die nur wenig über denen des Aerosil® R 805 liegen. Offensichtlich ist durch die geringe Oberfläche die Fähigkeit zur Feuchtigkeitsbindung zu niedrig, um bei den durch den Ibuprofen-Zusatz insgesamt hydrophoberen Mischungen eine Verbesserung der Tablettenfestigkeit zu bewirken. Printex® 95 zeigt hier trotz seines hydrophoben Charakters initial die höchsten Tablettenfestigkeiten. Die besondere Belegung der Ibuprofen-Oberfläche, die eine regelrechte Rillenbildung zur Folge hat, kann während des Pressens zur Ausbildung von formschlüssigen Bindungen beitragen.

Ibuprofen ist dafür bekannt, dass es besonders bei höheren Pressdrücken über 150 MPa ein schlechtes Kompaktionsverhalten aufweist. Es konnte gezeigt werden, dass auch dahingehend die Oberflächenbelegung und das Nanomaterial eine große Rolle spielt. Mit Aerosil® 200 trat bei der ternären 1-Minuten-Mischung der Abfall der Bruchfestigkeit ab 300 MPa ein. Durch eine Mischzeit von 360 Minuten konnte der Effekt komplett kompensiert werden und die Bruchfestigkeit blieb trotz des hohen Drucks erhalten. Abhängig vom Nanomaterial ergaben sich unterschiedliche maximale Drücke, bis zu denen die Mischungen kompaktierbar blieben. Der maximale Druck betrug beim Aerosil® R 805 300 MPa (ab 60 Minuten), beim Aeroxide® TiO₂ P 25 ebenfalls 300 MPa (ab 30 Minuten) und beim Printex® 95 250 MPa, allerdings erst nach einer Mischzeit von drei Tagen.

Anhand der Tablettierversuche im Füllschuhbetrieb der Exzenterpresse konnte die Annahme der Arbeitshypothese, dass mit steigender Mischzeit die in die Matrize geflossene Pulvermasse zunimmt, ebenfalls bestätigt werden. Die Korrelationskoeffizienten für den Vergleich Tablettenmasse – Schüttdichte lagen für die binären Mischungen bei Werten von $0.815 < r < 0.961$, für die ternären zwischen 0.850 und 0.978. Gleichzeitig mit dem verbesserten Fließverhalten nahm die Streuung der Einzelgewichte ab. Sämtliche Mischungen lagen bereits ab 1 Minute Mischzeit innerhalb der Toleranzgrenzen. Die Fließfähigkeitsverschlechterung der hydrophilen Aerosile® bei langen Mischdauern macht

sich nur bei der binären 3-Tages-Mischung mit Aerosil® 200 sowie ab 720 Minuten Mischzeit bei den ternären Mischungen mit Aeroxide® TiO₂ P 25 bemerkbar. Bei der Aerosil® 200 3-Tages-Mischung und den 2- und 3-Tages-Gemischen des Aeroxide® TiO₂ P 25 sind die Schwankungen so groß, dass keine Massenkonstanz mehr vorliegt.

Die übrigen Arzneibuchprüfungen wie Abrieb und Zerfall konnten im Rahmen dieser Arbeit nur beispielhaft für die binären Mischungen der Aerosile® durchgeführt werden. Entsprechend den Tablettenfestigkeiten nimmt die Friabilität bei den Mischungen mit Aerosil® 200 ab (niedrigster Wert bei 180 min), während das hydrophobe Aerosil® R 805 zu größeren Abrieben im Verlauf des Mischens führt (niedrigster Wert bei 1 min).

Die Zerfallszeit verhält sich umgekehrt, durch die erhöhte Festigkeit der Tabletten mit dem hydrophilen Nanomaterial benötigen sie zum Zerfall länger als die des hydrophoben Aerosil® R 805, wo das Tablettengefüge durch die schwächeren Bindungen lockerer ist und das Wasser besser eindringen kann.

Auch die exemplarischen Untersuchungen zum Einfluss von Magnesiumstearat zeigen das große Potenzial, das in der Variation der Mischzeit liegt. Bereits das 1-minütige zusätzliche Mischen bewirkt bei ursprünglichen Mischzeiten bis 60 Minuten eine z. T. signifikante Erhöhung der Tablettenmasse. Durch den zusätzlichen Mischvorgang werden die Agglomerate weiter zerkleinert und an die Maisstärkeoberfläche adsorbiert. Im Zerfall und der Friabilität spiegelt sich der negative Effekt des Schmiermittels wider. Mg-Stearat führt beim Verpressen zu einer starken Beeinflussung der Bindungsbildung, resultierend in höheren Werten für den Abrieb. Der Zerfall wird eher verzögert aufgrund der Benetzungsminderung. Interessant ist der Einfluss auf die Bruchfestigkeit. Die Störung der Bindungsbildung hat i. d. R. niedrige Tablettenfestigkeiten zur Folge. Bei den Mischungen mit Aerosil® 200 trat dieser Effekt erst ab Ausgangsmischzeiten von 180 Minuten auf. Bis dahin blieb die Bruchfestigkeit trotz des Schmiermittels gleich bzw. erhöhte sich noch. Die zusätzliche Agglomeratzerkleinerung und –adsorption kann den negativen Effekt des Mg-Stearat unterdrücken. Bei den Mischungen mit Aerosil® R 805 führt das Schmiermittel durch die zusätzliche Hydrophobisierung bei kurzen Mischzeiten bis zehn Minuten zu einer Verminderung der Tablettenfestigkeit.

Zusammenfassend stellen sich die hydrophilen Nanomaterialien aufgrund ihres Vermögens zur Feuchtigkeitsbindung als besser geeignet zur Tablettierung dar als die hydrophoben. In Bezug auf die fließregulierende Potenz ist die Zusammensetzung der Mischung von großer Bedeutung. Abhängig von der Partikelform ergeben sich unterschiedliche Belegungsprofile, die das Fließverhalten bestimmen. Aerosil® 200 kristallisierte sich als das Fließregulierungsmittel heraus, das sowohl bei den binären als auch den ternären

Mischungen bei Mischzeiten zwischen 180 und 360 min sowohl eine gute Fließfähigkeit als auch hohe Tablettenfestigkeiten erzielte.

Für die weitergehende Forschung stellen sich folgende Gesichtspunkte als interessant heraus: Zunächst müssen mehr Nanomaterialien auf ihren Einfluss bei der Bindungsbildung in Tabletten untersucht werden, um eine allgemeine Klassifizierung zu schaffen. Zudem sollten die Partikelform und -größe mit in die Überlegungen einbezogen werden, da diese eine wesentliche Rolle bei der Oberflächenbelegung spielen, wie diese Arbeit zeigen konnte. Damit verbunden stellt sich auch die Frage der optimalen Konzentration der Fließregulierungsmittel.

7 Summary

In this work the influence of different nanoscale flow regulating agents (glidants) on the direct compression properties of pharmaceutical powders has been investigated. As model substances native corn starch and its mixture with Ibuprofen, a drug substance with insufficient compactibility, were chosen.

In tableting, crucial parameters are the flowability of powders/granules and their ability to form a strong compact. Flow properties of powder mixtures containing 0.2% of glidant were investigated using methods from the European Pharmacopoeia (Ph. Eur. 5.00) as well as an instrumented eccentric single punch tablet press. On the basis of the instrumentation specific compaction conditions could be selected and kept constant. Mechanical properties of the tablets were determined using a Schleuniger tensile strength tester which is able to measure not only crushing strength but also the tablets dimensions. Additionally, surface coverage of the corn starch and Ibuprofen particles with nanomaterial was investigated qualitatively using a scanning electron microscope.

Initially, the drug substance has been investigated in terms of its granular properties. Ibuprofen crystals are up to ten times bigger in size than the corn starch particles and elongated and edgy in shape. Surface analysis revealed a tiny amount of adhered small particles, probably from the preceding grinding process. In addition, some parts of the crystals showed slight elevations. Overall, the surface is smooth and because of that suitable for observation of the surface coverage with nanomaterials. Due to their low bulk densities of 0.51 [g/ml] (corn starch) and 0.36 [g/ml] (Ibuprofen) both model substances can be classified as cohesive. To calculate further parameters, true densities of the conditioned powder mixtures are needed. Based upon the physicochemical properties of the nanomaterials, a change in true density was expected when stored at a relative humidity of 43%. Note that the true density is dependent on the properties of the nanomaterials and on the extent of surface coverage, respectively. True densities of binary mixtures with hydrophilic glidants showed values between 1.51 and 1.56 [g/cm³]. In general, they were higher than the binary mixtures with hydrophobic nanomaterials (1.49 – 1.52 [g/cm³]). For the ternary mixtures, densities between 1.27 and 1.35 [g/cm³] were measured.

To investigate if the surface coverage of Ibuprofen is comparable to that of Corn starch, which is much different in shape, ternary mixtures of Ibuprofen, Corn starch and nanomaterial were elucidated. Corn starch particles within the mixtures are covered with nanomaterial agglomerates the same way as in binary mixtures. By contrast, surface coverage of Ibuprofen is very irregular. In parts complete coverage occurs while in other

areas hardly one single agglomerate can be detected. Areas with a denser packing of agglomerates have been investigated in more detail. The mixtures with Aeroxide[®] TiO₂ P 25 and Printex[®] 95 show a particular way of surface coverage. The titanium dioxide agglomerates form kinds of “sheds” which are bigger assemblies of agglomerates. These sheds are formed very soon, even before the rest of the surface is covered regularly. Ibuprofen crystals covered with Printex[®] 95 include some huge agglomerates with a diameter up to 2 μm. In addition, the agglomerates are arranged particularly along the elevations on the Ibuprofen surface. Surface coverage of the drug substance is very regular with both of the Aerosiles[®].

Determination of bulk densities and Hausner ratios allows a classification of the mixtures regarding their flow properties. Due to the increase in mixing time followed by a comminution of nanomaterial agglomerates to adsorbable sizes, surface coverage of the model substances increases and interparticulate forces are being reduced. Binary mixtures of corn starch and Aerosil[®] 200 lead to the highest bulk density value of 0.63 [g/ml] after a mixing time of 180 min, the mixtures with Aerosil[®] R 805 after 360 min (0.66 [g/ml]), with Aeroxide[®] TiO₂ P 25 after 360 min (0.64 [g/ml]) and with Printex[®] 95 after 720 min (0.71 [g/ml]). From these results the superiority of hydrophobic glidants compared to the hydrophilic ones gets clear. Their bulk densities are up to 13% higher than the densities of the mixtures containing hydrophilic nanomaterials. Correlation of the bulk densities with surface coverage values determined in earlier works gives correlation coefficients (r) of $0.894 < r < 0.975$ and so confirms the results. Compared to measured interparticulate forces by using the tensile strength tester the tapping device gives more accurate results. Significant differences particularly in the area of low mixing times up to 180 min can be detected whereas the tensile strength values at those mixing times are already in the plateau phase. Because of this discrepancy correlation coefficients for most of the nanomaterials are lower than the above mentioned with $-0.810 < r < -0.870$. The binary mixtures with Printex[®] 95 showed bad correlation between bulk density and tensile strength with a coefficient of only -0.077. This is due to the fact that the minimum in tensile strength is reached very quickly followed by a slight increase in tensile strength whereas bulk density still increases.

Ternary mixtures differ from binary ones in terms of their bulk densities. In particular, blends containing Aeroxide[®] TiO₂ P 25 and Printex[®] 95 show a continuous drop of bulk density starting from mixing times of 180 min (Aeroxide[®] TiO₂ P 25) and 60 min (Printex[®] 95), respectively and longer after an initial increase. This can be explained with the irregular surface coverage of the drug. With the formation of sheds, as mentioned above, particles can

hook together during slippage. Additionally, the huge agglomerates of Printex[®] 95 have sizes that considerably contribute to interparticulate van-der-Waals-forces.

Above mentioned results could be confirmed with the tableting data. With the position of the punches at certain points of the press cycle the Heckel-densities D_0 and D_b can be calculated. D_0 stands for the packing of the powder due to die filling; D_b describes particle rearrangement at low compaction pressures. So D_0 corresponds to bulk density, D_b to the Hausner ratio. The highest value of D_0 was reached after a mixing time of 180 min (0.51 [-]) for binary mixtures of corn starch and Aerosil[®] 200. Aerosil[®] R 805 led to a D_0 -value of 0.53 after 180 min, Aeroxide[®] TiO₂ P 25 to 0.48 [-] (360 min) and Printex[®] 95 to 0.54 [-] (720 min). Correlation coefficients for the comparison bulk density – D_0 were between $0.785 < r < 0.986$ for binary blends as well as for ternary mixtures except for the ternary mixtures containing Aerosil[®] R 805 for which r was only at 0.334. For the comparison Hausner ratio – D_b correlations coefficients reached values between $0.717 < r < 0.957$.

In addition, information about deformation properties of the powder mixtures could be gained from Heckel analysis. Binary mixtures showed differences dependent on the type of nanomaterial. Printex[®] 95 and Aeroxide[®] TiO₂ P 25 caused higher yield pressures than the amorphous Aerosiles[®] due to their crystalline nature. Within the ternary blends this influence was levelled by the big proportion of Ibuprofen which is also crystalline. Surface coverage itself plays a minor role.

In terms of the work's hypothesis it has been corroborated that the extent of surface coverage and the type of glidants, respectively influence the mechanical properties of the tablets. Within the binary mixtures, the nanomaterials can be divided into two groups: hydrophilic and hydrophobic flow regulators. Aerosil[®] 200 and Aeroxide[®] TiO₂ P 25 lead to an increase in tensile strength with longer mixing. Thereby Aerosil[®] 200 proved to cause higher strength values than the titanium dioxide. Hydrophilic substances are able to bind water molecules over surface-located OH-groups. In doing so they enlarge consisting adsorption layers on the corn starch particles. When particles get into close contact during compaction, coherent layers can be formed. Because hydrogen bridges exhibit a higher bonding strength than van-der-Waals-forces, tensile strength of tablets increases. Aerosil[®] 200 shows a surface area which is four times the area of Aeroxide[®] TiO₂ P 25. This might be the reason why tablets containing Aerosil[®] 200 are stronger than tablets with the titanium dioxide. At a mixing time of 180 min Aerosil[®] 200 tablets reach a sort of plateau phase in strength, the highest tensile strength of Aeroxide[®] TiO₂ P 25 tablets shows up at 720 min.

With hydrophobic nanomaterials an opposite effect can be seen. The surface of the corn starch spheres becomes more and more hydrophobic. Silanation causes a substitution of 50% of the OH-groups with octyle rests. For this reason the ability to adsorb humidity

decreases. Bonds are formed which mainly act over van-der-Waals interactions. As mentioned above these forces are weaker than hydrogen bridges and so tensile strength decreases. For mixtures with Aerosil® R 805 a very short blending time of 1 min shows up to be the best.

A strange behaviour can be detected from long-term mixtures of corn starch and Printex® 95. After an initial decrease in strength tablets regain strength at mixing times of 1440 min and longer. Reason for this is probably the special crystalline microstructure of the carbon black but this has to be sorted out in on-going experiments.

Ternary mixtures of corn starch, Ibuprofen and the Aerosiles® behave similar to the corresponding binary blends. In general, tablet strengths were lower than those of binary mixtures which is due to the drug substance. Aeroxide® TiO₂ P 25 gave tablets whose strengths were only slightly higher than the strength values of tablets containing Aerosil® R 805. Obviously, with the small surface area an insufficient amount of water can be adsorbed to overcome the more hydrophobic character of the Ibuprofen-mixture. Despite its hydrophobia Printex® 95 leads to high tablet tensile strengths. The special type of surface coverage that causes formation of grooves can contribute to the development of mechanical interlocking.

It is well known that Ibuprofen is a poorly compactable substance, especially at high pressure levels of more than 150 MPa. This work was able to show that the type of glidant and the extent of surface coverage play also an important role in improving the compactibility. The 1 min-mixture with Aerosil® 200 showed a drop in tensile strength at a compaction pressure of 300 MPa. Increasing mixing time up to 360 min completely compensated the bad compaction behaviour and the blends could be compacted at pressures of 400 MPa without losing strength. Depending on the type of nanomaterial different maximum pressures could be established; 300 MPa for Aerosil® R 805 after a mixing time of 60 min, 300 MPa for Aeroxide® TiO₂ P 25 (30 min) and 250 MPa for Printex® 95, however after a blending time of 3 days.

By means of the tableting experiments using the filling device the assumption that the amount of powder flowing into the die also increases with increasing mixing time, could be confirmed. Correlation coefficients of the comparison tablet mass – bulk density ranged from $0.815 < r < 0.961$ for the binary mixtures, for the ternary mixtures they lay between 0.850 and 0.978. Simultaneously with improved flow properties deviation of the individual tablet weights decreased. All mixtures were within tolerance limits at a mixing time of 1 min. The decrease in flowability of mixtures containing hydrophilic Aerosiles® at very long blending times is only noticeable with the binary 4320 min mixture and the ternary 720 min blend from Aeroxide® TiO₂ P 25. With these mixtures no mass uniformity can be obtained.

Within the scope of this work other tests mentioned in the European Pharmacopoeia such as attrition and disintegration time could be realised only exemplarily with the binary mixtures containing Aerosiles[®]. Corresponding to the tensile strength attrition of tablets made of mixtures with Aerosil[®] 200 decreased (lowest value at 180 min) whereas the hydrophobic Aerosil[®] R 805 led to higher attrition with longer mixing (lowest value at 1 min). Disintegration time runs vice versa: Due to the increase in tensile strength it takes longer for the Aerosil[®] 200 tablets to disintegrate. On the other hand, Aerosil[®] R 805 weakens the network within the tablet so water could intrude more easily.

The experiments with mixtures containing an added amount of Mg-stearate also show the importance of mixing time. When consisting mixtures (up to 60 min) of excipient and nanomaterial are remixed with Mg-stearate for the very short time of 1 min, tablet mass increases significantly. With additional mixing the nanomaterial agglomerates are further being reduced to smaller pieces and adsorbed onto the surface of the corn starch particle. Tensile strength of tablets is strongly influenced by the lubricant. Therefore, attrition increases and disintegration time decreases due to declined wetting.

It is very interesting to see that the decrease in tensile strength could be detected only at mixtures that were premixed with Aerosil[®] 200 for 180 min or longer. The mixtures with pre-mixing times up to 60 min showed the same or even higher tablet tensile strengths as the corresponding mixtures without lubricant. So the additional reduction of agglomerate size during anew blending is able to suppress the negative effect of Mg-stearate. In the mixtures containing Aerosil[®] R 805 an increase in hydrophobia is caused and so tablet tensile strength further decreases.

To sum up: hydrophilic flow regulators are more suitable for direct tableting than hydrophobic ones because of their ability to adsorb water.

Concerning the potency of nanomaterials in flow regulation, composition of the mixture is of crucial importance. Depending on particle shape, different patterns of coverage can be found which determine the flow properties. Aerosil[®] 200 showed up to be the glidant that causes in binary as well as in ternary mixtures good flow properties at blending times of 180 and 360 min, respectively. In addition, tablet tensile strengths of these mixtures were high.

For on-going research following aspects might be interesting: First of all, more nanomaterials have to be characterized concerning their influence in tablet bonding to find a general classification. Also, particle shape and size have to be included into considerations because they play an important role in surface coverage. Connected with these aspects the question of an optimal concentration of flow promoting agent has to be dealt with.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Ph.Eur. 5.00; 2.9.5 Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen; 5. Ausgabe, Grundwerk 2005; 292
- [2] Ph.Eur. 5.00; 2.9.6 Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen; 5. Ausgabe, Grundwerk 2005; 292-293
- [3] Bauer, Frömming, Führer; Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie; WVG, 6.Auflage S. 314
- [4] Max-Planck-Institut für Metallforschung Stuttgart; Materialforscher lernen von Fliege an der Wand;
www.mf.mpg.de/de/organisation/gs/gsextern/archive/presse/2002/20021227.html
- [5] Spektrum der Wissenschaft; Wie Geckos an der Decke 'kleben'; Ausgabe September 2000 16; www.wissenschaft-online.de/abo/spektrum/archiv/5096
- [6] GEO kompakt; Planeten, geformt aus Gas und Staub; Ausgabe Nr. 6 Das Universum 28-34 (2006)
- [7] Meyer, K.; Nanomaterialien als Fließregulierungsmittel; Dissertation Würzburg 2003
- [8] Eber, M.; Wirksamkeit und Leistungsfähigkeit von nanoskaligen Fließregulierungsmitteln; Dissertation Würzburg 2003
- [9] Staniforth, J. N.; Powder flow; In M. E. Aulton (Eds.); *Pharmaceutics. The science of dosage form design*; Churchill Livingstone; Edinburgh; 600-628 (1988)
- [10] Jenike, A. W.; Storage and flow of solids; *Eng. Exp. Station Bull. 123* Salt Lake City, USA (1964)
- [11] Schulze, D.; Zur Fließfähigkeit von Schüttgütern – Definition und Messverfahren; *Chem.-Ing.-Tech. 67(1)* 60-68 (1995)
- [12] Ph. Eur. 5.00; 2.9.16 Fließverhalten; Grundwerk 2005; 301-302
- [13] Kommentar zur Ph. Eur. 4.00; 2.9.16 Fließverhalten; 16. Lfg. (2004)
- [14] Kaye, B. H.; Gratton-Liimatainen, J.; Lloyd, J.; The effect of flow agents on the rheology of a plastic powder; *Part. Part. Syst. Charact. 12* 194-197 (1995)
- [15] Ph. Eur. 5.00; 2.9.15 Schütt- und Stampfvolumen; Grundwerk 2005; 301
- [16] Abdullah, E. C.; Geldart, D.; The use of bulk density measurements as flowability indicators; *Pow. Tech. 102* 151-165 (1999)
- [17] Hausner, H. H.; Friction conditions in a mass of metal powder; *Int. J. Pow. Metall. 3(4)* 7-13 (1967)
- [18] Thalberg, K.; Lindholm, D.; Axelsson, A.; Comparison of different flowability tests for powders for inhalation; *Pow. Tech. 146* 206-213 (2004)

- [19] Ricks, N. P.; Barringer, S. A.; Fitzpatrick, J. J.; Food powder characteristics important to nonelectrostatic and electrostatic coating and dustiness; *J. Food Sci.* 67(6) 2256-2263 (2002)
- [20] Wong, A. C.-Y.; Use of angle of repose and bulk densities for powder characterization and the prediction of minimum fluidization and minimum bubbling velocities; *Chem. Eng. Sci.* 57(14) 2635-2640 (2002)
- [21] Leuenberger, H.; Martin Physikalische Pharmazie; WVG Stuttgart; 4.Auflage 2002
- [22] Kretzler, K.; Eine neue Methode zur Bestimmung der Fließeigenschaften von Pulvern; Dissertation Würzburg 2002
- [23] Althaus, G.; Der modifizierte Auslauftrichter. Eine neue Methode zur Beurteilung der Potenz nanoskaliger Fließregulierungsmittel; Dissertation Würzburg 2006
- [24] Podzeck, F.; Rheological studies of physical properties of powder used in capsule filling; *Pharm. Tech. Eur.* 11(9) 16-24 (1999)
- [25] Podzeck, F.; Rheological studies of physical properties of powder used in capsule filling; *Pharm. Tech. Eur.* 11(10) 34-42 (1999)
- [26] Navaneethan, Ch. V.; Missaghi, S.; Fassihi, R.; Application of powder rheometer to determine powder flow properties and lubrication efficiency of pharmaceutical particulate systems; *AAPS PharmSciTech* 6 (3) Article 49 (2005)
- [27] Lavoie, F.; Cartilier, L.; Thibert, R.; New methods characterizing avalanche behaviour to determine powder flow; *Pharm. Res.* 19(6) 887-893 (2002)
- [28] Lindberg, N.-O.; Palsson, M.; Pihl, A.-C.; Freeman, R.; Freeman, T.; Zetzener H.; Enstad, G.; Flowability measurements of pharmaceutical powder mixtures with poor flow using five different techniques; *Drug Dev. Ind. Pharm.* 30(7) 785-791 (2004)
- [29] Orband, J. L. R.; Geldart, D.; Direct measurement of powder cohesion using a torsional device; *Pow. Tech.* 92 25-33 (1997)
- [30] Guerin, E.; Tchoreloff, P.; Leclerc, B.; Tanguy, D.; Deleuil, M.; Couarraze, G.; Rheological characterization of pharmaceutical powders using tap testing, shear cell and mercury porosimeter; *Int. J. Pharm.* 189 91-103 (1999)
- [31] Otsuka, A.; Iida, K.; Sunada, D. und H.; Measurements of the adhesive force between particles of powdered organic substances and a glass substrate by means of the impact separation method. I. Effect of temperature; *Chem. Pharm. Bull.* 31 4483-4488 (1983)
- [32] Bhattachar, S. N.; Hedden, D. B.; Olsofsky, A. M.; Xianggui, Q.; Wen-Yaw, H.; Canter, K. G.; Evaluation of the vibratory feeder method for assessment of powder flow properties; *Int. J. Pharm.* 269 385-392 (2004)
- [33] Hucke, T.; Hein, K.; Stintz, M.; Ripperger, S.; Die Vibrationsmethode zur Messung der Haftkräfte von Partikeln an Wänden; *Chem.-Ing.-Tech.* 74(6) 809-812 (2002)
- [34] Ripperger, S.; Hein, K.; Measurement of adhesion forces between particles and rough substrates in air with the vibration method; *Kona* 22 121-133 (2004)

- [35] Jenike, A. W.; Flow properties of bulk solids; *Proc. Am. Soc. Test. Mater.* 60 1168-1181 (1960)
- [36] Schulze, D.; Flowability and time consolidation measurements using a ring shear tester; *Pow. Hand. Proc.* 8(3) 221-226 (1996)
- [37] Schweiger, A.; Untersuchungen zum Fließverhalten feinkörniger Schüttgüter; Dissertation Würzburg 1998
- [38] Binnig, G.; Quate, C. F.; Gerber, Ch.; Atomic force microscope; *Phys. Rev. Lett.* 56(9) 930-933 (1986)
- [39] Wang, J. J.; Tonglei, L.; Bateman, S. D.; Erck, R.; Morris, K. R.; Modeling of adhesion in tablet compression – I. Atomic force microscopy and molecular simulation; *J. Pharm. Sci.* 92(4) 798-814 (2003)
- [40] Tsukada, M.; Irie, R.; Yonemochi, Y.; Noda, R.; Kamiya, H.; Watanabe, W.; Kauppinen, E. I.; Adhesion force measurement of a DPI size pharmaceutical particle by colloid probe atomic force microscopy; *Pow. Tech.* 141 262-269 (2004)
- [41] Kappl, M.; Butt, H.-J.; The colloidal probe technique and its application to adhesion force measurements; *Part. Part. Syst. Charact.* 19 129-143 (2002)
- [42] Heim, L. O.; Ecke, S.; Preuss, M.; Butt, H.-J.; Adhesion forces between individual gold and polystyrene particles; *J. Adhesion Sci. Technol.* 16(7) 829-843 (2002)
- [43] Schubert, H.; Grundlagen des Agglomerierens; *Chem.-Ing.-Tech.* 51(4) 266-277 (1979)
- [44] Zimmermann, I.; Pharmazeutische Technologie, Springer-Verlag 1998
- [45] Hiestand Everett N.; Mechanical Properties of Compacts and Particles that Control Tableting Success; *J. Pharm. Sci.* 86(9) 985-990 (1997)
- [46] Krupp, H.; Particle adhesion theory and experiment; *Adv. Coll. Int. Sci.* 1 111-239 (1967)
- [47] Hamaker, H. C.; The London-van der Waals attraction between spherical particles; *Physica* 4 1058-1072 (1937)
- [48] Visser, J.; An invited review. Van der Waals and other cohesive forces affecting powder fluidization; *Pow. Tech.* 58 1-10 (1989)
- [49] Rumpf, H.; Die Wissenschaft des Agglomerierens; *Chem.-Ing.-Tech.* 46 1-11 (1974)
- [50] Pahl, M. H.; Wicke, R.; Haftkräfte in kompaktierten Schüttgütern; *Aufber.-Tech.* 7 371-380 (1988)
- [51] Gerthsen, C.; Vogel, H.; Physik; Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1997)
- [52] Alderborn, G. (Ed.); Powder compaction technology; Dekker; New York (1996)
- [53] Lutz, H. D.; Structure and strength of hydrogen bonds in inorganic solids; *J. Mol. Struct.* 646 227-236 (2003)
- [54] Rademacher, P.; Strukturen organischer Moleküle; VCH Weinheim, New York (1987)

- [55] Johnson, K. L.; Kendall, K.; Roberts, A. D.; Surface energy and the contact of elastic solids; *Proc. R. Soc. London A* 324 301-313 (1971)
- [56] Mizes, H. A.; Surface roughness and particle adhesion; *J. Adhes.* 51 155-165 (1995)
- [57] Derjaguin, B. V.; Untersuchungen über die Reibung und Adhäsion; *Kolloid-Zeitschrift* 69 155-164 (1934)
- [58] Meyer, K.; Zimmermann, I.; Effect of glidants in binary powder mixtures; *Pow. Tech.* 139 40-54 (2004)
- [59] Dünisch, S.; Untersuchung der Wirkungsweise von Nanomaterialien; Dissertation Würzburg 2006
- [60] Blattner, D.; Kolb, M.; Leuenberger, H.; Percolation Theory and Compactibility of Binary Powder Systems; *Pharm. Res.* 7(2) 113-117 (1990)
- [61] Heckel, R. W.; Density-pressure relationships in powder compaction; *Trans. Metall. Soc. AIME* 221 671-675 (1961a)
- [62] Heckel, R. W.; An analysis of powder compaction phenomena; *Trans. Metall. Soc. AIME* 221 1001-1008 (1961b)
- [63] Garekani, Hadi A.; Ford, James L.; Rubinstein, Michael H.; Siahboomi, Ali, R.; Effect of compression force, compression speed, and particle size on the compression properties of paracetamol; *Drug Dev. Ind. Pharm.* 27(9) 935-942 (2001)
- [64] Sonnergaard, J. M.; A critical evaluation of the Heckel equation; *Int. J. Pharm.* 193 63-71 (1999)
- [65] Cooper, A. R.; Eaton, L. E.; Compaction behaviour of several ceramic powders; *J. Am. Ceram. Soc.* 45 97 (1962)
- [66] Kurup, T. R. R.; Pilpel, N.; Compression Characteristics of Pharmaceutical Powder Mixtures; *Pow. Tech.* 19 147-155 (1978)
- [67] Chowhan, Z. T.; Chow, Y. P.; Compression behaviour of pharmaceutical powders; *Int. J. Pharm.* 5 139-148 (1980)
- [68] Paronen, P.; Juslin, M.; Compressional characteristics of four starches; *J. Pharm. Pharmacol.* 35 627-625 (1983)
- [69] Kawakita, K.; Lüdde, K.-H.; Some considerations on powder compression equations; *Pow. Tech.* 4 61 (1970/71)
- [70] Picker, K.M.; A new theoretical model to characterize the densification behaviour of tableting materials; *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 49 267-273 (2000)
- [71] Picker, K.M.; New insights into the process of tablet formation. Ways to explore soft tableting; Habilitationsschrift, Universität Halle-Wittenberg (2002)
- [72] Leuenberger, H.; Jetzer, W.; The compactibility of powder systems – A novel approach; *Pow. Tech.* 37 209-218 (1984)
- [73] Hiestand, Everett N.; Principles, tenets and notions of tablet bonding and measurements of tablet strength; *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 44 229-242 (1997)

- [74] Leuenberger, H.; Rohera, B. D.; Fundamentals of powder compression. I. The compactibility and compressibility of pharmaceutical powders; *Pharm. Res.* 3(1) 12-22 (1986)
- [75] Hiestand Everett N.; Dispersion Forces and Plastic Deformation in Tablet Bond; *J. Pharm. Sci.* 74(7) 768-770 (1985)
- [76] Hiestand E. N.; Tablet bond. I. A theoretical model; *Int. J. Pharm.* 67 217-229 (1991)
- [77] Hiestand E. N.; Wells, J. E.; Peot, C. B.; Ochs, J. F.; Physical Processes of Tableting; *J. Pharm. Sci.* 66(4) 510-519 (1977)
- [78] Hiestand E. N.; Smith, D. P.; Tablet bond. II. Experimental check of model; *Int. J. Pharm.* 67 231-246 (1991)
- [79] Rumpf, H.; Basic principles and methods of granulation. I. II.; *Chem. Eng. Tech.* 30 144-158 (1958)
- [80] Führer, C.; Substance behaviour in direct compression; *Lab. Pharma. Probl. Technol.* 269 759-762 (1977)
- [81] Israelachvili, J. N.; Intermolecular and surface forces; Academic Press; London (1995)
- [82] Derjaguin, B. V.; The force between molecules; *Sci. Am.* 203 47-53 (1960)
- [83] Hüttenrauch, R.; Keiner, I.; Molecular galenics. Part 14. Mechanisms of tableting; *Pharmazie* 31 651-652 (1976)
- [84] Hüttenrauch, R.; Molecular galenics as the basis of modern drug formation; *Acta Pharm. Tech. Suppl.* 6 55-127 (1978)
- [85] Rumpf, H.; The strength of granules and agglomerates; in W. A. Knepper (Ed.); International Symposium on Agglomeration; Interscience, New York 379-414 (1962)
- [86] Vromanns, H.; de Boer, A. H.; Bolhuis, G. K.; Lerk, C. F.; Kussendrager, K. D.; Bosch, H.; Studies on tableting properties of lactose. Part 2. Consolidation and compaction of different types of crystalline lactose; *Pharm. Weekbl. Sci.* 7 186-193 (1986)
- [87] Leuenberger, H.; Bonny, J. D.; Lerk, C. F.; Vromanns, H.; Relation between crushing strength and internal specific surface area of lactose compacts; *Int. J. Pharm.* 52 91-100 (1989)
- [88] te Wierik, G. P. H.; Bergsma, J.; Arends-Scholte, A. W.; Boersma, T.; Eissens, A. C.; Lerk, C. F.; A new generation of starch products as excipient in pharmaceutical tablets. I. Preparation and binding properties of high surface area potato starch products; *Int. J. Pharm.* 134 27-36 (1996)
- [89] Eriksson, M.; Alderborn, G.; The effect of particle fragmentation and deformation on the interparticulate bond formation process during powder compaction; *Pharm. Res.* 12(7) 1031-1039 (1995)
- [90] Juppo, A. M.; Relationship between breaking force and pore structure of lactose, glucose and mannitol tablets; *Int. J. Pharm.* 127 95-102 (1996)

- [91] Adolfsson, A.; Gustafsson, C.; Nyström, C.; Use of tablet tensile strength adjusted for surface area and mean interparticulate distance to evaluate dominating bonding mechanisms; *Drug Dev. Ind. Pharm.* 25(6) 753-764 (1999)
- [92] Ryshkewitch, E.; Duckworth, W.; Compression strength of porous sintered alumina and zirconia: 9th communication to ceramography.; *J. Am. Ceram. Soc.* 36 65-68 (1953)
- [93] Higuchi, T.; Elowe, L. N.; Busse, L. W.; The physics of tablet compression. V. Studies on aspirin, lactose, lactose-aspirin, and sulfadiazine tablets.; *J. Am. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.)* 43 685-689 (1954)
- [94] Shotton, E.; Ganderton, D.; The strength of compressed tablets. Part I. The measurement of tablet strength and its relation to compression forces; *J. Pharm. Pharmacol. Suppl.* 12 87T-96T (1960)
- [95] Leuenberger, H.; Zur Theorie der Pulverkompression; Habilitationsschrift; Basel 1980
- [96] Kuentz, Martin; Leuenberger, Hans; A new model for the hardness of a compacted particle system, applied to tablets of pharmaceutical polymers; *Pow. Tech.* 111 145-153 (2000)
- [97] Stauffer, D.; Aharony, A.; Perkolationsstheorie – Eine Einführung; VCH Weinheim (1995)
- [98] Sahimi, M.; Applications of percolation theory; Taylor&Francis, London (1994)
- [99] Sarmiento, V. H. V.; Frigerio, M. R.; Dahmouche, K.; Pulcinelli, S. H.; Santilli, C. V.; Evolution of rheological properties and local structure during gelation of siloxane-polymethylmethacrylate hybrid materials; *J. Sol-Gel Sci. Techn.* 37 179-184 (2006)
- [100] Leuenberger, H.; Compression of binary powder mixtures and solubility parameters of solids; *Int. J. Pharm.* 27 128-138 (1985)
- [101] Leuenberger, H.; Leu, R.; Formation of a Tablet: A Site and Bond Percolation Phenomenon; *J. Pharm. Sci.* 81(10) 976-982 (1992)
- [102] Holman, L. E.; Leuenberger, H.; The relationship between solid fraction and mechanical properties of compacts – the percolation theory model approach; *Int. J. Pharm.* 46 35-44 (1988)
- [103] Leuenberger, H.; Ineichen, L.; Percolation theory and physics of compression; *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 44 269-272 (1997)
- [104] Leuenberger, H.; Rohera, B. D.; Haas, Ch.; Percolation theory – a novel approach to solid dosage form design; *Int. J. Pharm.* 38 109-115 (1987)
- [105] Kuentz, M.; Leuenberger, H.; A new theoretical approach to tablet strength of a binary mixture consisting of a well and a poorly compactable substance; *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 49 151-159 (2000)
- [106] Hiestand, H. E. N.; Smith, D. P.; Indices of Tableting Performance; *Pow. Tech.* 39 145-159 (1984)
- [107] Tawashi, R.; Der Einfluß von Aerosil auf die Packungseigenschaften von Pulvern; *Pharm. Ind.* 11a 655-658

- [108] Lubner, G. C.; Ricciardello, G.; Influence of flow promoting agents on the flow properties of mixtures of powders and on the physical properties of the resulting tablets; *Boll. Chim. Farm.* 116 40-52 (1977)
- [109] Hollenbach, A. M.; Peleg, M.; Interparticle surface affinity and the bulk properties of conditioned powders; *Pow. Tech.* 35 51-62 (1983)
- [110] Egermann, H.; Beiträge zum technologischen Verhalten von Gleitmitteln; 1. Mitteilung: Der Einfluss der Zumischdauer von Gleitmitteln auf die Packungseigenschaften direkttablettierbarer Hilfsstoffe; *Sci. Pharm.* 44(2) 81-93 (1976)
- [111] Egermann, H.; Beiträge zum technologischen Verhalten vom Gleitmitteln; 4. Mitteilung: Der Einfluss von Fließregulierungsmitteln auf die Gewichtseigenschaften von Zellulose-tabletten; *Sci. Pharm.* 44(3) 224-233 (1976)
- [112] Augsburg, L. L.; Shangraw, R. F.; Effect of Glidants in Tableting; *J. Pharm. Sci.* 55(4) 418-423 (1966)
- [113] Kedvessy, G.; Mucsi, E.; Der Einfluß einiger Hilfsstoffe auf die Bruchfestigkeit von Tabletten; *Pharm. Zentralhalle* 104(5) 309-314 (1964)
- [114] Lerk, C. F.; Bolhuis, G. K.; Smedema, S. S.; Interaction of lubricants and colloidal silica during mixing with excipients. I. Its effect on tableting; *Pharm. Acta Helv.* 52(3) 33-44 (1977)
- [115] Rahmouni, M.; Lenaerts, V.; Massuelle, D.; Douker, E.; Leroux, J.-Ch.; Influence of physical parameters and lubricants on the compaction properties of granulated and non-granulated high amylose starch; *Chem. Pharm. Bull.* 50(9) 1155-1162 (2002)
- [116] Chang, R.-K.; Leonzio, M.; Hussain, M. A.; Effect of colloidal silicon dioxide on flowing and tableting properties of an experimental, crosslinked polyalkylammonium polymer; *Pharm. Dev. Tech.* 4(2) 285-289 (1999)
- [117] Ohta, K. M.; Masayoshi, F.; Takashi, T.; Masatoshi, C.; Effect of geometric structure and surface wettability of glidant on tablet hardness; *Int. J. Pharm.* 262 75-82 (2003)
- [118] De Boer, A. H.; Bolhuis, G. K.; Lerk, C. F.; Bonding characteristics by scanning electron microscopy of powders mixed with Magnesium Stearate; *Pow. Tech.* 20 75-82 (1978)
- [119] Kachrimanis K.; Nikolakais, I.; Malamataris, S.; Tensile strength and disintegration of tableted silicified cellulose: Influences of interparticle bonding; *J. Pharm. Sci.* 92(7) 1489-1501 (2003)
- [120] Tobyn, M.; McCarthy, G.; Staniforth, J.; Edge, S.; Physicochemical comparison between microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose; *Int. J. Pharm.* 169 183-194 (1998)
- [121] Edge, S.; Steele, D. F.; Chen, A.; Tobyn, M.; Staniforth, J.; The mechanical properties of compacts of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose; *Int. J. Pharm.* 200 67-72 (2000)
- [122] Degussa AG; Schriftenreihe Pigmente; Hochdisperse Metalloxide nach dem Aerosil®-Verfahren, Nummer 56; 1989

- [123] Degussa AG; Technische Information Aerosil 200 Pharma, TI 1237; 2002
- [124] Degussa AG; Schriftenreihe Pigmente; Aerosil[®], Aluminiumoxid C und Titandioxid P 25 für Katalysatoren, Nummer 72; 1981
- [125] Degussa AG; Was ist Ruß?
- [126] Degussa AG; Schriftenreihe Pigmente; Zur Bedeutung und Existenz von Primärteilchen bei hochdispersen Stoffen; Nummer 60; 1984
- [127] Degussa AG; Aerosil[®]
- [128] Degussa AG; Schriftenreihe Pigmente; Aerosil[®] in Pharmazie und Kosmetik; Nummer 49; 1992
- [129] Zhou, J.; Fedkiw, P. S.; Khan, S. A.; Interfacial stability between Lithium and fumed silica-based composite electrolytes; *J. Electrochem. Soc.*; 149(9) A1121-A1126 (2002)
- [130] <http://www.goodfellow.com/csp/active/STATIC/G/Siliciumdioxid.HTML>
- [131] Degussa AG; Produktspezifikation Aerosil[®] 200
- [132] Degussa AG; Schriftenreihe Pigmente; Steuerung der Fließeigenschaften von Lacken mit neuen hydrophoben Aerosil[®]-Typen; Nummer 53; 1992
- [133] Degussa AG; Schriftenreihe Pigmente; Hydrophobe Aerosil[®]-Typen und ihr Einsatz in der Lackindustrie; Nummer 18
- [134] Degussa AG; Schriftenreihe Pigmente; Grundlagen von Aerosil[®]; Nummer 11
- [135] Degussa AG; Produktspezifikation Aerosil[®] R 805
- [136] Degussa AG; Füllstoffsysteme und Pigmente; Was ist Carbon Black?
- [137] Degussa AG; Schriftenreihe Pigmente; Eigenschaften von Pigmentrußen und Methoden zu ihrer Charakterisierung; Nummer 14
- [138] Degussa AG; Advanced Fillers and Pigments; Pigmentruße; Technische Daten
- [139] Degussa AG; TI Technische Information Titandioxid: Hochdisperses Titandioxid für Sonnenschutzmittel; 1996
- [140] <http://www.goodfellow.com/csp/active/STATIC/G/Titandioxid.HTML>
- [141] Burger, A.; Wachter, H.; Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch; 8. Auflage; de Gruyter; Berlin; New York; 1998
- [142] Garekani, H. A.; Sadeghi, F.; Badiie, A.; Mostafa, S. A.; Rajabi-Siahboomi, A. R.; Crystal habit modifications of Ibuprofen and their physicochemical characteristics; *Drug Dev. Ind. Pharm.*; 27(8) 803-809 (2001)
- [143] Nokhodchi, A.; Rubinstein, M. H.; Larhrib, H.; Guyot, J. C.; The effect of moisture on the properties of Ibuprofen tablets; *Int. J. Pharm.* 118 191-197 (1995)

- [144] Rasenack, Norbert; Müller, Bernd W.; Crystal habit and tableting behaviour; *Int. J. Pharm.* 244 45-57 (2002)
- [145] Di Martino, Piera; Beccerica, Moira; Joiris, Etienne; Palmieri, Giovanni F.; Gayot, Anne; Martelli, Sante; Influence of crystal habit on the compression and densification mechanism of Ibuprofen; *J. Cryst. Grow.*; 243 345-355 (2002)
- [146] Heumann PCS; Dr. Honecker, A.; Briefliche Kommunikation vom 19.10.2005
- [147] Synopharm; Prüfzertifikat Magnesiumstearat; 12.06.2003
- [148] Ph.Eur. 4.00; Monographie Aceton; 4. Ausgabe Grundwerk 2002 1100-1101
- [149] Ph.Eur. 4.00 Monographie Kaliumcarbonat; 4. Ausgabe Grundwerk 2002 2162-2163
- [150] Tables of Physical and Chemical Constants; 16th Ed.; Longman; 39; 1995
- [151] CRC Handbook of Chemistry and Physics; 58th Ed.; CRC Press; 1977
- [152] Sucker, H.; Fuchs, P.; Speiser, P.; Pharmazeutische Technologie; Georg Thieme Verlag; Stuttgart; 1991
- [153] Bedienungsanleitung Ultracycrometer 1000; Quantachrome
- [154] Löschke, P.; Fraunhoferinstitut für Silikatforschung, Würzburg; Persönliche Kommunikation vom 14.07.2004
- [155] Reichenauer, G.; Bericht „Stickstoffsorptionsmessungen an binären Mischungen von Lactose-Monohydrat sowie Ibuprofen; ZAE Würzburg (2005)
- [156] Fuji, M.; Machida, K.; Takei, T.; Watanabe, T.; Chikazawa M.; Effect of wettability on adhesion force between silica particles evaluated by atomic force microscopy measurement as a function of relative humidity; *Langmuir* 15 4584-4589 (1999)
- [157] Hoffmann, K.; Eine Einführung in die Technik des Messens mit Dehnmessstreifen; HBM Messtechnik GmbH 1987
- [158] Belda, P. M.; Mielck, J. B.; The tableting machine as an analytical instrument: qualification of the measurement devices for punch forces and validation of the calibration procedures; *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 46 381-395 (1998)
- [159] Kempe-Ostertag; Korsch AG; Formel zur Ermittlung der Brückenempfindlichkeit; Persönliche Kommunikation vom 13.04.2004
- [160] Zuurman, K.; Van der Voort Maarschalk, K.; Bolhuis, G. K.; Effect of magnesium stearate on bonding and porosity expansion of tablets produced from materials with different consolidation properties; *Int. J. Pharm.* 179 107-115 (1999)
- [161] Gruber, P.; Gläsel, V. I.; Klingelhöller, W.; Liske, Th.; Presskammerbeschichtung, ein Beitrag zur Optimierung der Tablettenherstellung; *Pharm. Ind.* 50 (7) (1988)
- [162] Mitutoyo; Bedienungsanleitung Dickenmesser, Japan
- [163] Dr. Schleuniger Pharmatron; Schleuniger Tablettenhärteester 8M; Handbuch Revision 3; Februar 2003

- [164] Fell, J. T.; Newton, J. M.; Determination of tablet strength by the diametral-compression test; *J. Pharm. Sci.* 59 (5) 688-691 (1970)
- [165] Güttler, B.; Korsch AG; Schriftliche Kommunikation vom 25.06.2004
- [166] Ph.Eur. 5.00; 2.9.1 Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln; 5. Ausgabe, Grundwerk 2005; 283-284
- [167] Ph.Eur. 5.00; 2.9.7 Friabilität von nichtüberzogenen Tabletten; 5. Ausgabe, Grundwerk 2005; 293-294
- [168] Jeffrey, G. A.; Gress, M. E.; Takagi, S.; Some experimental observations on H-O hydrogen-bond lengths in carbohydrate crystal structures; *J. Am. Chem. Soc.* 99(2) 609-611 (1977)
- [169] Führer, C.; Erikson, G.; Über das Kompressionsverhalten von Amylum solani; Pharm. Zent.halle 9 (1968)
- [170] Zografi, G.; Kontny, J. K.; The interactions of water with cellulose- and starch-derived pharmaceutical excipients; *Pharm. Res.* 3 187-195 (1986)
- [171] Picker, K. M.; Mielck, J. B.; True density of swellable substances at different relative humidities – A new approach to its determination; *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 42(1) 82-84 (1996)
- [172] Nada, A. H.; Al-Saidan, S. M.; Müller, B. W.; Crystal modification for improving the physical and chemical properties of ibuprofen; *Pharm. Tech.* 29(11) 90-101 (2005)
- [173] Lerk, C. F.; Bolhuis, G. K.; Interaction of lubricants and colloidal silica during mixing with excipients; II. Its effect on wettability and dissolution velocity; *Pharm. Act. Helv.* 52(3) 39-44 (1977)
- [174] Feng, Y.; Grant, D. J. W.; Influence of crystal structure on the compaction properties of n-alkyl 4-hydroxybenzoate esters (parabens); *Pharm. Res.* 23(7) 1608-1616 (2006)
- [175] Sun, C.; Grant, D. J. W.; Influence of crystal structure on the tableting properties of sulfamerazine polymorphs; *Pharm. Res.* 18(3) 274-280 (2001)
- [176] Otsuka, M.; Nakanishi, M.; Matsuda, Y.; Effects of crystalline form on the tableting compression mechanism of phenobarbital polymorphs; *Drug Dev. Ind. Pharm.* 25(2) 205-215 (1999)
- [177] Roberts, R. J.; Rowe, R. C.; Influence of polymorphism on the Young's modulus and yield stress of carbamazepine, sulfathiazole and sulphanilamide; *Int. J. Pharm.* 129 79-94 (1996)
- [178] Sebhatu, T.; Alderborn, G.; Relationships between the effective interparticulate contact area and the tensile strength of tablets of amorphous and crystalline lactose of varying particle size; *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 8 235-242 (1999)
- [179] Suzuki, T.; Nakagami, H.; Effect of crystallinity of microcrystalline cellulose on the compactability and dissolution of tablets; *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 8 225-230 (1999)
- [180] Hancock, B. C.; Carlson, G. T.; Ladipo, D. D.; Langdon, B. A.; Mullarney, M. P.; Comparison of the mechanical properties of the crystalline and amorphous forms of a drug substance; *Int. J. Pharm.* 241 73-85 (2002)

- [181] Schütz, W.; Schubert, H.; Einfluss der Umgebungsfeuchte auf die Partikelhaftung; *Chem.-Ing.-Tech.* 52(5) 451-453 (1980)
- [182] Zimmermann, I.; Eber, M.; Meyer, K.; Nanomaterials as flow regulators in dry powders; *Z. Phys. Chem.* 218 51-102 (2004)

9 Anhang

9.1 Berechnung des Füllungsgrades der Mischungen aus Maisstärke und Ibuprofen

Die Schüttdichte von Ibuprofen ergibt sich zu 0.36 g/ml (vgl. 5.1.3), die der Maisstärke zu 0.51 g/ml (vgl. 5.1.3).

Damit nehmen jeweils 49.90 g Wirkstoff bzw. Maisstärke folgende Volumina ein:

$$V_{Ibu,49.90g} = \frac{m}{\rho_{Schütt,Ibu}} = \frac{49.90g}{0.36 \frac{g}{ml}} = 138.61 ml$$

$$V_{Maisstärke,49.90g} = \frac{m}{\rho_{Schütt,Maisstärke}} = \frac{49.90g}{0.51 \frac{g}{ml}} = 97.84 ml$$

$$V_{gesamt} = V_{Ibu,49.90g} + V_{Maisstärke,49.90g} = 236.45 ml$$

Der Füllungsgrad φ eines 500 ml Weithalsglases beträgt damit

$$\varphi = \frac{V_{gesamt}}{500ml} = \frac{236.45ml}{500ml} = 0.47 .$$

9.2 Berechnung der theoretischen maximalen Oberflächenbelegung der Maisstärke-/Ibuprofen-Mischungen mit Aerosil[®] 200

9.2.1 Mischung aus 0.2% Aerosil 200 und Maisstärke

Radius eines Maisstärkekorns $r_M = 0.0011 \text{ cm}$

Wahre Dichte der Maisstärke (vgl. 5.2.1) $\rho_M = 1.57 \text{ g/ml}$

Masse m_M eines Maisstärkekorns

$$m_M = V_M * \rho_M = \frac{4}{3} \pi r_M^3 * \rho_M = \frac{4}{3} \pi (0.0011 \text{ cm})^3 * 1.57 \frac{g}{ml} = 8.753 * 10^{-9} g$$

Anzahl n_M Partikel in 100 g Maisstärke

$$n_M = \frac{100g}{8.753 * 10^{-9} g} = 11424407425$$

Oberfläche O_M eines Maisstärkepartikels

$$O_M = 4\pi r_M^2 = 4\pi(0.0011\text{ cm})^2 = 1.521 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2$$

Gesamtoberfläche $O_{M,ges}$ in 100 g Maisstärke

$$O_{M,ges} = O_M \cdot n_M = 1.521 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \cdot 11424407425 = 173712 \text{ cm}^2$$

Radius eines Aerosil® 200 Primärpartikels $r_N = 0.0000006 \text{ cm}$

Wahre Dichte des Nanomaterials $\rho_N = 2.2 \text{ g/ml}$

Masse m_N eines Nano-Primärpartikels

$$m_N = V_N \cdot \rho_N = \frac{4}{3}\pi r_N^3 \cdot \rho_N = \frac{4}{3}\pi(0.0000006\text{ cm})^3 \cdot 2.2 \frac{\text{g}}{\text{ml}} = 1.991 \cdot 10^{-18} \text{ g}$$

Anzahl n_N Partikel in 0.2 g Aerosil® 200

$$n_N = \frac{0.2\text{ g}}{1.991 \cdot 10^{-18} \text{ g}} = 1.005 \cdot 10^{17}$$

Oberfläche O_N eines Primärpartikels im Hexagon-Modell (vgl. [7])

$$O_N = 2\sqrt{3}r_N^2 = 2\sqrt{3}(0.0000006\text{ cm})^2 = 1.247 \cdot 10^{-12} \text{ cm}^2$$

Gesamtoberfläche $O_{N,ges}$ von 0.2 g Aerosil® 200 = Maisstärkeoberfläche, die durch 0.2 g Aerosil 200 belegt werden kann

$$O_{N,ges} = O_N \cdot n_N = 1.247 \cdot 10^{-12} \text{ cm}^2 \cdot 1.005 \cdot 10^{17} = 125302$$

Anteil φ_M der Maisstärkeoberfläche, der maximal belegt werden kann

$$\varphi_M = \frac{O_{N,ges}}{O_{M,ges}} = \frac{125302}{173712} \cdot 100 = 72\%$$

9.2.2 50%ige Mischung aus Ibuprofen, Maisstärke und 0.2% Aerosil® 200

Spezifische Oberfläche O_I des Ibuprofens (vgl. 5.1.2)

$$O_I = 0.120 \frac{\text{m}^2}{\text{g}}$$

Oberfläche $O_{I,49.90g}$ von 49.90 g Ibuprofen

$$O_{I,49.90g} = O_I * 49.90 g = 5.988 m^2 = 59880 cm^2$$

Oberfläche $O_{M,49.90g}$ von 49.90 g Maisstärke

$$O_{M,49.90g} = \frac{49.90 g}{m_M} * O_M = \frac{49.90 g}{8.753 * 10^{-9} g} * 1.521 * 10^{-5} cm^2 = 86682 cm^2$$

Gesamtoberfläche $O_{ges, Mischung}$ in der Mischung

$$O_{ges,Mischung} = O_{I,49.90g} + O_{M,49.90g} = 59880 cm^2 + 86682 cm^2 = 146562 cm^2$$

Anteil $\varphi_{ges,Mischung}$, der Gesamtoberfläche, der maximal mit 0.2% Nanomaterial belegt werden kann

$$\varphi_{ges,Mischung} = \frac{O_{N,ges}}{O_{ges,Mischung}} = \frac{125302 cm^2}{146562 cm^2} * 100 = 85\%$$

Berechnung der nötigen Menge an Nanomaterial für eine Belegung von 72%.

$$m = \frac{\varphi * O_{ges,Mischung} * m_N}{O_N} = \frac{0.72 * 146562 cm^2 * 1.991 * 10^{-18} g}{1.247 * 10^{-12} cm^2} = 0.17 g$$

9.3 Berechnung der tatsächlichen Steghöhe und des tatsächlichen Volumens der facettierten Tabletten

9.3.1 Berechnung der tatsächlichen Steghöhe

Stempelspezifikationen [165]:

Stempeldurchmesser	9 mm
Facettwinkel	30°
Facetttiefe	0.2 mm
Übergangsradius für Facettwinkel	0.1 mm

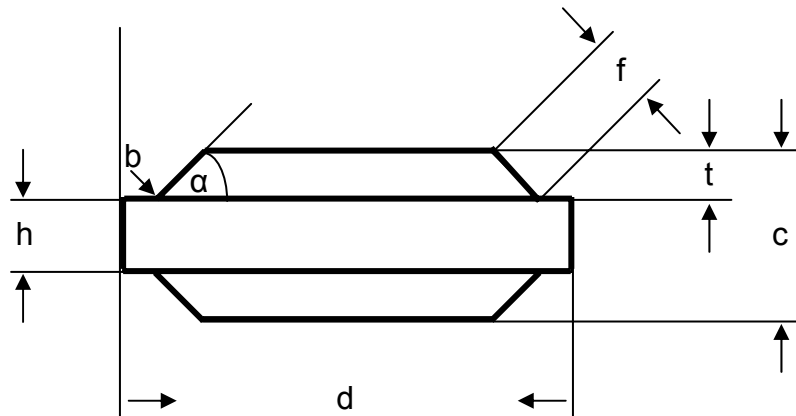


Abbildung 9.1 Schematischer Aufbau einer facettierten Tablette, Querschnitt; modifiziert nach [53]

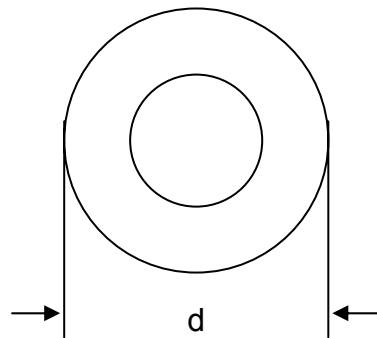


Abbildung 9.2 Facettierte Tablette, Aufsicht [53]

mit:

h	Steghöhe [mm]
c	Dicke [mm]
d	Durchmesser [mm]
f	Facettenrand [mm]
t	Facetttiefe [mm]
α	Facettwinkel [°]
b	Übergangsradius für Facettwinkel [mm]

Die Steghöhe h der Tablette kann wie folgt berechnet werden:

$$h = c - 2t = c - 0.4 \text{ [mm]}$$

Gl. 9.1

9.3.2 Berechnung des tatsächlichen Volumens der Tablette

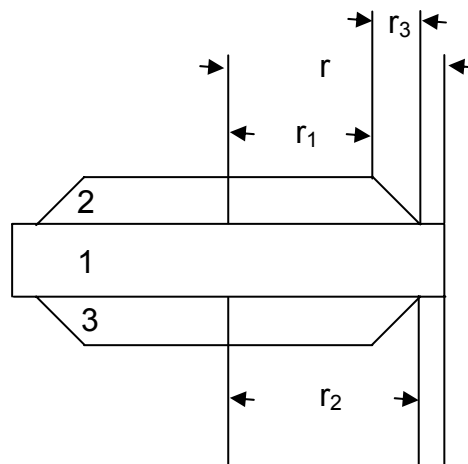


Abbildung 8.3 Teilbereiche einer facettierten Tablette

Zur Berechnung des Tablettenvolumens wird die Tablette in 3 Bereiche aufgeteilt (vgl. Abbildung 8.3). Der Übergangsradius zum Facettwinkel beträgt nur 0.1 [mm] und kann vernachlässigt werden.

Bereich 1: Gerader Kreiszyylinder

$$V_{\text{Zyl}} = \pi r^2 h = \pi \frac{d^2}{4} h \quad [\text{mm}^3] \quad \text{Gl. 9.2}$$

mit

r Stempelradius [mm]

Bereiche 2 und 3: Gerader Kreiskegelstumpf

$$V_{\text{KKS}} = \frac{1}{3} \pi t (r_2^2 + r_2 r_1 + r_1^2) \quad [\text{mm}^3] \quad \text{Gl. 9.3}$$

mit

$$r_2 = r_1 + r_3 \quad [\text{mm}] \quad \text{Gl. 9.4}$$

Der Durchmesser d_1 wurde experimentell mit einer Schieblehre bestimmt und ergibt sich zu $d_1 = 8$ mm. Daraus folgt für den Radius r_1 : $r_1 = 4$ mm.

$$r_3 = \frac{t}{\tan \alpha} = \frac{0.2}{\tan 30^\circ} = 0.35 \quad [mm] \quad \text{Gl. 9.5}$$

Damit folgt:

$$r_2 = 4 + 0.35 = 4.35 \quad [mm]$$

Das Gesamtvolumen der Tablette ergibt sich als

$$V = V_{\text{Zyl}} + 2 * V_{\text{KKS}} = \pi r^2 h + 2 \left[\frac{1}{3} \pi t (r_2^2 + r_2 r_1 + r_1^2) \right] \quad [mm^3] \quad \text{Gl. 9.6}$$

9.3.3 Beispielrechnung zur Bestimmung der relativen Dichte aus den Pressdaten

Für die Berechnung werden die Daten einer Tablette der binären 1 min-Mischung zugrunde gelegt.

Es handelt sich um die Tablette Nr. 6 (Pressdruck 50 MPa) mit der Masse 199 mg (vgl. 8.4.3.1.1). Die dazugehörigen EK 0-Daten finden sich bei 8.4.5 (1 min).

Da die Stempelwege mit den Enden der Stempel eingestellt wurden, entspricht die Differenz von Ober- und Unterstempelweg der Höhe h des Zylinderanteils der Tablette (bzw. des Pulverbetts) in der Matrize. Das Volumen wird nach Gl. 8.6 berechnet.

Angaben:

Oberstempelweg x_{OS}	6.48 mm
Unterstempelweg x_{US}	10.41 mm
Radius r (Matrize)	4.5 mm

Die Höhe h ergibt sich aus

$$x_{US} - x_{OS} = 10.41 \text{ mm} - 6.48 \text{ mm} = 3.93 \text{ mm}$$

Demnach gilt für das Gesamtvolumen V [mm^3] der Tablette:

$$\begin{aligned} V &= V_{\text{schein}} = V_{\text{Zyl}} + 2 * V_{\text{KKS}} \\ &= \pi (4.5 \text{ mm})^2 * 3.93 \text{ mm} + 2 \left[\frac{1}{3} \pi * 0.2 \text{ mm} * \left((4.35 \text{ mm})^2 + (4.35 \text{ mm} * 4 \text{ mm}) + (4 \text{ mm})^2 \right) \right] \\ &= 271.933 \text{ mm}^3 \end{aligned}$$

Die scheinbare Dichte ergibt sich aus der Tablettenmasse und deren Volumen:

$$\rho_{schein} = \frac{m}{V_{schein}} = \frac{199 \text{ mg}}{271.933 \text{ mm}^3} = 0.732 \frac{\text{mg}}{\text{mm}^3}$$

Unter Einbeziehung der wahren Dichte ρ_{FS} (vgl. 5.2.1) ergibt sich die relative Dichte D zu

$$D = \frac{\rho_{schein}}{\rho_{FS}} = \frac{0.732 \frac{\text{mg}}{\text{mm}^3}}{1.557 \frac{\text{mg}}{\text{mm}^3}} = 0.470$$

Zur Erstellung der Datenpunkte für das Heckel-Diagramm werden nach Gl. 2.24 die y-Werte für alle Messpunkte des Presszyklus gebildet.

Für den Startpunkt des Heckel-Diagramms der 1 Minuten-Mischung ergibt sich somit:

$$\ln\left(\frac{1}{(1-D)}\right) = \ln\left(\frac{1}{(1-0.470)}\right) = 0.6349$$

9.4 Rohdaten

9.4.1 Wahre Dichte der Mischungen

9.4.1.1 Maisstärke

Messwerte in $[\text{g}/\text{cm}^3]$.

Messung	Maisstärke
1	1.5690
2	1.5752
3	1.5769

9.4.1.2 Binäre Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial

Messwerte in $[\text{g}/\text{cm}^3]$.

Aerosil® 200					
	Mischzeit [min]				
Messung	1	10	30	60	180
1	1.5511	1.5378	1.5424	1.5142	1.5267
2	1.5582	1.5415	1.5491	1.5160	1.5272
3	1.5627	1.5382	1.5506	1.5201	1.5299
	Mischzeit [min]				
Messung	360	720	1440	2880	4320
1	1.5146	1.5157	1.5327	1.5546	1.5445
2	1.5201	1.5238	1.5387	1.5626	1.5520
3	1.5128	1.5252	1.5400	1.5644	1.5510
Aerosil® R 805					
	Mischzeit [min]				
Messung	1	10	30	60	180
1	1.4974	1.5146	1.5000	1.4966	1.4897
2	1.5006	1.5201	1.5048	1.5036	1.4914
3	1.5053	1.5128	1.5042	1.5000	1.4936
	Mischzeit [min]				
Messung	360	720	1440	2880	4320
1	1.4986	1.4904	1.4966	1.5016	1.5150
2	1.4920	1.4944	1.4968	1.4987	1.5200
3	1.4995	1.4953	1.4975	1.4955	1.5243
Aeroxide® TiO ₂ P 25					
	Mischzeit [min]				
Messung	1	10	30	60	180
1	1.5110	1.5199	1.5060	1.5086	1.5049
2	1.5213	1.5227	1.5118	1.5116	1.5153
3	1.5203	1.5287	1.5151	1.5160	1.5126
	Mischzeit [min]				
Messung	360	720	1440	2880	4320
1	1.5015	1.5219	1.5274	1.5152	1.5117
2	1.5065	1.5227	1.5315	1.5168	1.5094
3	1.5094	1.5237	1.5346	1.5186	1.5074
Printex® 95					
	Mischzeit [min]				
Messung	1	10	30	60	180
1	1.5013	1.4973	1.4899	1.4926	1.4970
2	1.5019	1.5036	1.4944	1.4909	1.4937
3	1.5019	1.5052	1.4966	1.4950	1.4970
	Mischzeit [min]				
Messung	360	720	1440	2880	4320
1	1.4941	1.4979	1.4961	1.4889	1.4837
2	1.4929	1.4904	1.4964	1.4845	1.4859
3	1.4926	1.4926	1.4984	1.4919	1.4902

9.4.1.3 Ternäre Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial

Messwerte in $[\text{g}/\text{cm}^3]$.

Aerosil® 200					
	Mischzeit [min]				
Messung	1	10	30	60	180
1	1.2971	1.2897	1.2899	1.2911	1.2880
2	1.3017	1.2922	1.2926	1.2950	1.2909
3	1.3047	1.2954	1.2962	1.2976	1.2946
	Mischzeit [min]				
Messung	360	720	1440	2880	4320
1	1.2908	1.2785	1.2789	1.3041	1.2907
2	1.2938	1.2873	1.2897	1.3080	1.2934
3	1.2935	1.2873	1.2815	1.3076	1.2960
Aerosil® R 805					
	Mischzeit [min]				
Messung	1	10	30	60	180
1	1.2841	1.2976	1.2927	1.3185	1.2930
2	1.2877	1.2991	1.2961	1.3209	1.3035
3	1.2900	1.3021	1.2980	1.3212	1.2986
	Mischzeit [min]				
Messung	360	720	1440	2880	4320
1	1.3012	1.3037	1.3078	1.2971	1.3125
2	1.3110	1.3027	1.3087	1.3040	1.3174
3	1.3087	1.2986	1.3131	1.3060	1.3187
Aeroxide® TiO ₂ P 25					
	Mischzeit [min]				
Messung	1	10	30	60	180
1	1.2611	1.2780	1.2649	1.2806	1.2711
2	1.2705	1.2842	1.2707	1.2866	1.2746
3	1.2706	1.2858	1.2681	1.2877	1.2770
	Mischzeit [min]				
Messung	360	720	1440	2880	4320
1	1.2652	1.2813	1.2915	1.3029	1.3099
2	1.2707	1.2839	1.2910	1.3029	1.3095
3	1.2731	1.2860	1.2954	1.3051	1.3102
Printex® 95					
	Mischzeit [min]				
Messung	1	10	30	60	180
1	1.3140	1.2979	1.2959	1.3168	1.3175
2	1.3084	1.3073	1.3014	1.3152	1.3217
3	1.3144	1.3019	1.3074	1.3190	1.3251
	Mischzeit [min]				
Messung	360	720	1440	2880	4320
1	1.3265	1.3384	1.3128	1.3328	1.3485
2	1.3314	1.334	1.3166	1.3344	1.3473
3	1.3344	1.3404	1.3209	1.3374	1.3474

9.4.2 Schütt-/Stampfdichten

9.4.2.1 Maisstärke

Masse: 50.00 g

Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	98	96	70	68	0.510	0.735
2	99	97	70	69	0.505	0.725
3	99	96	70	68	0.505	0.735

9.4.2.2 Ibuprofen

Masse: 40.00 g

Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	110	102	74	72	0.364	0.556
2	113	104	75	73	0.354	0.548
3	110	102	74	72	0.364	0.556

9.4.2.3 Binäre Mischungen aus Maisstärke und Ibuprofen

Masse: 50.00 g

1 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	120	110	69	68	0.417	0.735
2	122	111	70	69	0.410	0.725
3	120	110	70	69	0.417	0.725
10 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	120	110	70	69	0.417	0.725
2	124	113	71	69	0.403	0.725
3	122	110	70	69	0.410	0.725
30 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	124	112	70	68	0.403	0.735
2	120	110	69	68	0.417	0.735
3	120	112	70	69	0.417	0.725
60 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	120	110	70	70	0.417	0.714
2	122	112	69	69	0.410	0.725
3	122	112	69	68	0.410	0.735
180 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	122	112	71	69	0.410	0.725
2	122	112	70	69	0.410	0.725
3	120	112	70	69	0.417	0.725
360 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	122	112	70	69	0.410	0.725
2	120	110	69	69	0.417	0.725
3	122	112	70	70	0.410	0.714
720 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	120	110	70	69	0.417	0.725
2	126	114	70	69	0.397	0.725
3	120	110	69	69	0.417	0.725
1440 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	124	114	70	69	0.403	0.725
2	120	112	71	70	0.417	0.714
3	122	110	70	69	0.410	0.725
2880 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	122	112	70	69	0.410	0.725
2	120	109	69	68	0.417	0.735
3	126	114	71	69	0.397	0.725
4320 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	122	110	69	68	0.410	0.735
2	120	110	70	68	0.417	0.735
3	122	112	70	69	0.410	0.725

9.4.2.4 Binäre Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial

Masse: 50.00 g, abweichend davon Aerosil® 200 1 min Messung 3: 45.00 g

Aerosil® 200						
1 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	102	100	69	68	0.490	0.735
2	102	99	68	67	0.490	0.746
3	92	88	60	59	0.489	0.763
10 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	88	85	62	61	0.568	0.820
2	88	84	62	61	0.568	0.820
3	88	84	62	61	0.568	0.820
30 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	84	81	60	60	0.595	0.833
2	83	80	60	59	0.602	0.847
3	84	81	60	60	0.595	0.833
60 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	83	80	60	60	0.602	0.833
2	82	79	60	59	0.610	0.847
3	82	79	60	59	0.610	0.847
180 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	80	77	59	58	0.625	0.862
2	80	77	59	58	0.625	0.862
3	80	77	59	58	0.625	0.862
360 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	79	76	59	58	0.633	0.862
2	80	77	59	58	0.625	0.862
3	79	76	59	58	0.633	0.862
720 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	80	78	59	58	0.625	0.862
2	80	77	59	58	0.625	0.862
3	80	77	59	58	0.625	0.862
1440 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	84	80	60	59	0.595	0.847
2	83	80	59	58	0.602	0.862
3	83	80	59	58	0.602	0.862
2880 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	93	90	62	61	0.538	0.820
2	93	88	61	60	0.538	0.833
3	93	89	62	61	0.538	0.820
4320 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	96	92	64	62	0.521	0.806
2	95	91	64	63	0.526	0.794
3	95	91	64	63	0.526	0.794

Aerosil® R 805						
1 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	100	96	63	62	0.500	0.806
2	98	94	63	62	0.510	0.806
3	100	95	64	63	0.500	0.794
10 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	86	82	60	59	0.581	0.847
2	87	82	60	59	0.575	0.847
3	86	82	60	59	0.581	0.847
30 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	80	76	58	57	0.625	0.877
2	81	77	59	57	0.617	0.877
3	81	77	58	57	0.617	0.877
60 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	78	74	57	56	0.641	0.893
2	79	75	57	56	0.633	0.893
3	78	74	57	56	0.641	0.893
180 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	78	74	56	56	0.641	0.893
2	78	74	56	56	0.641	0.893
3	78	74	56	56	0.641	0.893
360 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	76	72	56	55	0.658	0.909
2	77	73	56	55	0.649	0.909
3	76	72	56	55	0.658	0.909
720 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	76	72	56	55	0.658	0.909
2	76	72	56	55	0.658	0.909
3	76	72	56	55	0.658	0.909
1440 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	76	72	56	55	0.658	0.909
2	76	72	56	55	0.658	0.909
3	76	72	56	55	0.658	0.909
2880 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	76	72	56	55	0.658	0.909
2	76	73	56	55	0.658	0.909
3	76	72	56	55	0.658	0.909
4320 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	74	72	55	54	0.676	0.926
2	75	72	56	55	0.667	0.909
3	75	72	56	55	0.667	0.909

Aeroxide® TiO ₂ P 25						
1 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	106	100	64	64	0.472	0.781
2	106	101	65	64	0.472	0.781
3	106	101	65	64	0.475	0.781
10 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	94	90	60	60	0.532	0.833
2	92	87	60	60	0.543	0.833
3	93	88	60	60	0.538	0.833
30 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	86	82	58	58	0.581	0.862
2	86	81	58	58	0.581	0.862
3	86	82	58	58	0.581	0.862
60 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	82	79	58	57	0.610	0.877
2	80	78	57	57	0.625	0.877
3	81	78	58	57	0.617	0.877
180 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	80	76	57	56	0.625	0.893
2	79	76	58	57	0.633	0.877
3	80	76	58	57	0.625	0.877
360 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	79	75	57	56	0.633	0.893
2	78	75	57	56	0.641	0.893
3	78	75	57	56	0.641	0.893
720 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	78	75	57	56	0.641	0.893
2	78	75	57	56	0.641	0.893
3	78	75	57	56	0.641	0.893
1440 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	78	75	56	56	0.641	0.893
2	78	74	56	56	0.641	0.893
3	78	74	56	56	0.641	0.893
2880 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	80	77	57	56	0.625	0.893
2	81	78	57	56	0.617	0.893
3	81	78	57	56	0.617	0.893
4320 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	81	78	57	56	0.617	0.893
2	82	80	58	57	0.610	0.877
3	82	80	58	57	0.610	0.877

Printex® 95						
1 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	88	85	62	62	0.568	0.806
2	87	83	61	61	0.575	0.820
3	90	86	62	62	0.556	0.806
10 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	77	74	58	57	0.649	0.877
2	78	74	58	57	0.641	0.877
3	77	74	58	57	0.649	0.877
30 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	74	71	56	56	0.676	0.893
2	74	71	56	56	0.676	0.893
3	74	70	56	56	0.676	0.893
60 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	73	70	56	55	0.685	0.909
2	73	70	55	55	0.685	0.909
3	73	70	55	55	0.685	0.909
180 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	72	69	54	54	0.694	0.926
2	72	68	54	54	0.694	0.926
3	72	69	54	54	0.694	0.926
360 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	72	68	54	53	0.694	0.943
2	70	68	54	54	0.714	0.926
3	71	68	54	54	0.704	0.926
720 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	71	69	54	53	0.704	0.943
2	71	69	53	53	0.704	0.943
3	70	68	53	53	0.714	0.943
1440 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	73	70	54	53	0.685	0.943
2	73	70	54	53	0.685	0.943
3	72	70	54	53	0.694	0.943
2880 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	71	69	54	53	0.704	0.943
2	71	68	54	53	0.704	0.943
3	70	69	53	53	0.714	0.943
4320 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	71	68	54	53	0.704	0.943
2	71	69	54	53	0.704	0.943
3	70	69	54	53	0.714	0.943

9.4.2.5 Ternäre Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Nanomaterial

Masse: 50.00 g

Aerosil® 200						
1 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	90	85	64	62	0.556	0.806
2	90	85	64	62	0.556	0.806
3	89	85	64	62	0.506	0.726
10 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	80	86	61	60	0.625	0.833
2	80	86	62	61	0.625	0.820
3	80	86	61	60	0.625	0.833
30 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	80	76	61	61	0.625	0.820
2	80	76	62	61	0.625	0.820
3	80	76	62	61	0.625	0.820
60 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	79	75	62	61	0.633	0.820
2	80	76	62	61	0.625	0.820
3	79	75	62	61	0.633	0.820
180 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	78	75	61	60	0.641	0.833
2	78	74	60	60	0.641	0.833
3	78	75	61	60	0.641	0.833
360 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	78	74	60	59	0.641	0.847
2	78	74	60	59	0.641	0.847
3	78	75	60	59	0.641	0.847
720 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	79	76	60	59	0.633	0.847
2	79	75	61	60	0.633	0.833
3	79	75	61	60	0.633	0.833
1440 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	84	79	61	60	0.595	0.833
2	83	80	61	60	0.602	0.833
3	83	80	61	60	0.602	0.833
2880 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	90	84	62	61	0.556	0.820
2	88	83	61	60	0.568	0.833
3	89	84	62	61	0.562	0.820
4320 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	98	90	66	64	0.510	0.781
2	94	88	64	62	0.532	0.806
3	96	90	65	63	0.521	0.794

Aerosil® R 805						
1 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	88	85	65	64	0.568	0.781
2	88	84	66	65	0.568	0.769
3	88	85	65	64	0.511	0.703
10 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	86	83	68	67	0.581	0.746
2	87	83	67	66	0.575	0.758
3	86	83	66	66	0.581	0.758
30 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	83	80	66	66	0.602	0.758
2	82	78	66	66	0.610	0.758
3	82	78	66	65	0.610	0.769
60 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	81	76	65	65	0.617	0.769
2	82	76	65	65	0.610	0.769
3	81	76	65	65	0.617	0.769
180 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	78	72	66	66	0.641	0.768
2	79	74	65	65	0.633	0.769
3	78	73	65	65	0.641	0.769
360 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	80	76	66	66	0.625	0.758
2	79	75	66	66	0.633	0.758
3	79	76	66	66	0.633	0.758
720 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	80	76	66	66	0.625	0.758
2	80	76	66	66	0.625	0.758
3	80	76	66	66	0.625	0.758
1440 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	80	77	64	64	0.625	0.781
2	81	78	65	65	0.617	0.769
3	80	77	64	64	0.625	0.781
2880 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	85	82	61	60	0.588	0.833
2	82	78	61	60	0.588	0.833
3	82	78	61	60	0.610	0.833
4320 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	84	82	61	60	0.595	0.833
2	86	82	62	61	0.581	0.820
3	85	82	61	60	0.588	0.833

Aeroxide® TiO ₂ P 25						
1 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	88	84	63	62	0.568	0.806
2	88	85	64	63	0.568	0.794
3	88	85	64	62	0.511	0.726
10 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	83	78	61	60	0.602	0.833
2	83	78	61	60	0.602	0.833
3	84	78	62	61	0.595	0.820
30 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	80	76	59	58	0.625	0.862
2	81	77	60	59	0.617	0.847
3	80	76	59	58	0.625	0.862
60 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	80	77	60	60	0.625	0.833
2	81	78	60	60	0.617	0.833
3	80	77	60	60	0.625	0.833
180 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	84	80	62	60	0.595	0.833
2	83	80	61	60	0.602	0.833
3	84	80	62	60	0.595	0.833
360 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	86	84	62	61	0.581	0.820
2	86	82	61	60	0.581	0.833
3	86	83	61	60	0.581	0.833
720 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	90	87	62	61	0.556	0.820
2	92	88	63	62	0.543	0.806
3	91	87	62	61	0.549	0.820
1440 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	94	92	64	62	0.532	0.806
2	95	92	65	63	0.526	0.794
3	94	92	64	62	0.532	0.806
2880 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	96	92	62	62	0.521	0.806
2	98	92	64	63	0.510	0.794
3	97	92	64	63	0.515	0.794
4320 min						
Messung	V _{0.5} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	96	92	64	62	0.521	0.806
2	98	93	64	63	0.510	0.794
3	98	93	64	63	0.510	0.794

Printex® 95						
1 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	90	85	63	62	0.556	0.806
2	90	86	63	62	0.500	0.806
3	90	85	63	62	0.500	0.726
10 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	86	82	61	60	0.581	0.833
2	87	82	61	60	0.575	0.833
3	86	82	61	60	0.581	0.833
30 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	86	83	61	60	0.581	0.833
2	88	84	62	61	0.568	0.820
3	87	83	61	60	0.575	0.833
60 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	92	87	62	61	0.543	0.820
2	92	87	63	62	0.543	0.806
3	92	87	62	61	0.543	0.820
180 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	96	90	64	63	0.521	0.794
2	96	89	64	63	0.521	0.794
3	96	90	64	63	0.521	0.794
360 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	96	90	65	64	0.521	0.781
2	98	92	65	64	0.510	0.781
3	97	91	65	64	0.515	0.781
720 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	98	94	66	64	0.510	0.781
2	100	94	66	64	0.500	0.781
3	98	94	66	64	0.505	0.781
1440 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	100	94	67	65	0.500	0.769
2	100	93	66	64	0.500	0.781
3	100	94	67	65	0.500	0.769
2880 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	102	97	67	65	0.490	0.769
2	103	95	67	65	0.485	0.769
3	102	96	67	65	0.490	0.769
4320 min						
Messung	V _{0,s} [ml]	V ₁₀ [ml]	V ₅₀₀ [ml]	V ₁₂₅₀ [ml]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
1	106	98	68	66	0.471	0.758
2	104	98	68	66	0.481	0.758
3	105	98	68	66	0.476	0.758

9.4.3 Pressdaten

Für die Pressdaten sind jeweils die Rohdaten der binären Mischungen aus Maisstärke und Aerosil® 200 aufgeführt, die übrigen Daten sind am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Universität Würzburg hinterlegt.

9.4.3.1 Tablettenparameter der binären Mischungen aus Maisstärke und Aerosil® 200

9.4.3.1.1 Mischung 1

1 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M _P [mg]	M _W [mg]	PK _{max} [kN]	h _P [mm]	h _W [mm]	d _P [mm]	d _W [mm]	F _{BW} [N]
50	1	200	200	3.15	3.27	3.35	8.97	9.15	6
	2	201	201	3.31	3.27	3.35	8.98	9.16	6
	3	200	201	3.20	3.27	3.35	8.98	9.16	5
	4	200	201	3.20	3.27	3.35	8.98	9.17	6
	5	201	202	3.29	3.28	3.36	8.98	9.15	6
	6	199	201	3.24	3.27	3.35	8.98	9.16	6
80	1	200	200	4.97	2.98	3.06	8.95	9.14	17
	2	200	200	4.95	2.96	3.05	8.97	9.13	19
	3	200	200	5.04	2.98	3.05	8.96	9.15	20
	4	201	201	5.04	2.97	3.05	8.95	9.12	20
	5	201	201	5.09	2.98	3.06	8.95	9.12	21
	6	201	201	5.07	2.98	3.06	8.96	9.14	17
100	1	199	200	6.21	2.82	2.89	8.93	9.10	28
	2	200	200	6.49	2.82	2.90	8.94	9.10	30
	3	200	200	6.43	2.82	2.90	8.94	9.12	31
	4	199	200	6.31	2.82	2.90	8.94	9.12	28
	5	199	200	6.34	2.82	2.90	8.93	9.11	26
	6	201	201	6.49	2.82	2.90	8.94	9.11	31
150	1	201	201	9.77	2.60	2.65	8.91	9.04	53
	2	201	199	9.83	2.60	2.65	8.91	9.05	61
	3	200	199	9.61	2.60	2.64	8.91	9.05	55
	4	199	199	9.65	2.60	2.64	8.92	9.05	56
	5	199	199	9.46	2.60	2.65	8.92	9.05	52
	6	200	200	9.83	2.60	2.65	8.91	9.05	56
200	1	201	200	12.33	2.58	2.62	8.92	9.04	65
	2	199	199	13.09	2.52	2.57	8.91	9.05	66
	3	199	199	13.12	2.52	2.57	8.93	9.05	67
	4	200	200	12.53	2.54	2.59	8.91	9.06	66
	5	200	199	12.48	2.53	2.57	8.91	9.03	71
	6	199	199	12.43	2.53	2.58	8.91	9.05	68
250	1	200	200	15.61	2.50	2.53	8.90	9.03	72
	2	199	199	15.58	2.50	2.53	8.90	9.03	77
	3	200	201	16.09	2.51	2.55	8.90	9.05	79
	4	201	200	16.28	2.52	2.55	8.90	9.03	80
	5	199	198	15.39	2.50	2.52	8.91	9.03	79
	6	201	200	16.21	2.52	2.55	8.90	9.04	73
300	1	199	198	18.58	199	2.50	2.52	8.89	9.02
	2	200	199	18.85	200	2.49	2.51	8.90	9.01
	3	199	198	18.58	199	2.48	2.51	8.90	9.02
	4	200	198	18.75	200	2.49	2.52	8.89	9.01
	5	200	200	19.07	200	2.49	2.52	8.90	9.03
	6	201	200	19.18	201	2.50	2.52	8.90	9.03
400	1	199	197	25.36	199	2.48	2.50	8.91	8.99
	2	200	198	25.48	200	2.49	2.52	8.91	8.99
	3	200	197	25.13	200	2.49	2.50	8.92	8.99
	4	201	199	25.58	201	2.50	2.52	8.90	8.99
	5	201	198	25.40	201	2.50	2.51	8.91	9.00
	6	201	199	25.26	201	2.50	2.51	8.90	8.99

10 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M _P [mg]	M _W [mg]	PK _{max} [kN]	h _P [mm]	h _W [mm]	d _P [mm]	d _W [mm]	F _{BW} [N]
50	1	200	199	3.29	3.17	3.21	8.95	9.10	12
	2	199	198	3.14	3.19	3.23	8.95	9.11	13
	3	199	198	3.14	3.20	3.24	8.96	9.11	10
	4	200	199	3.17	3.19	3.23	8.95	9.11	13
	5	200	199	3.20	3.19	3.23	8.95	9.11	13
	6	199	198	3.10	3.21	3.24	8.96	9.12	9
80	1	199	199	5.09	2.88	2.92	8.93	9.07	35
	2	200	200	5.15	2.88	2.92	8.93	9.09	34
	3	201	199	5.07	2.89	2.92	8.94	9.08	29
	4	200	198	5.07	2.88	2.92	8.93	9.07	31
	5	199	198	5.07	2.88	2.91	8.94	9.09	34
	6	199	198	5.12	2.89	2.93	8.94	9.10	25
100	1	200	199	6.54	2.74	2.78	8.93	9.08	48
	2	200	198	6.49	2.74	2.78	8.93	9.07	43
	3	200	199	6.61	2.74	2.79	8.93	9.08	44
	4	199	198	6.24	2.74	2.80	8.93	9.08	47
	5	199	199	6.31	2.76	2.80	8.93	9.08	41
	6	199	198	6.22	2.75	2.80	8.93	9.08	44
150	1	200	198	9.70	2.58	2.61	8.91	9.05	75
	2	199	199	9.39	2.59	2.63	8.91	9.06	73
	3	200	200	9.61	2.59	2.63	8.91	9.05	71
	4	199	198	9.46	2.59	2.63	8.91	9.05	78
	5	200	199	9.48	2.59	2.63	8.91	9.05	64
	6	201	200	9.78	2.62	2.66	8.93	9.06	63
200	1	199	199	12.38	2.53	2.57	8.90	9.06	81
	2	200	200	12.61	2.52	2.57	8.90	9.05	89
	3	199	198	12.26	2.52	2.56	8.90	9.06	81
	4	201	200	13.00	2.54	2.57	8.91	9.05	82
	5	200	199	12.65	2.53	2.56	8.90	9.05	80
	6	200	200	12.72	2.53	2.57	8.90	9.06	79
250	1	199	199	16.17	2.48	2.51	8.90	9.05	91
	2	199	199	15.67	2.49	2.53	8.90	9.06	89
	3	201	200	16.36	2.51	2.55	8.89	9.06	91
	4	200	199	16.12	2.50	2.54	8.90	9.05	102
	5	199	199	15.84	2.49	2.53	8.91	9.05	94
	6	200	200	16.16	2.50	2.54	8.90	9.05	93
300	1	200	200	18.82	2.48	2.52	8.90	9.05	90
	2	200	200	19.16	2.50	2.54	8.91	9.05	76
	3	200	199	18.89	2.48	2.52	8.90	9.05	92
	4	199	199	18.77	2.47	2.52	8.90	9.05	89
	5	200	200	18.94	2.48	2.52	8.91	9.05	86
	6	200	199	18.95	2.48	2.52	8.90	9.05	89
400	1	200	199	25.99	2.47	2.50	8.90	9.04	94
	2	199	199	25.87	2.46	2.50	8.91	9.05	88
	3	199	199	25.96	2.46	2.50	8.89	9.05	91
	4	201	201	24.75	2.49	2.53	8.90	9.06	86
	5	201	201	25.01	2.49	2.53	8.90	9.05	102
	6	201	200	25.19	2.52	2.53	8.90	9.04	90
30 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M _P [mg]	M _W [mg]	PK _{max} [kN]	h _P [mm]	h _W [mm]	d _P [mm]	d _W [mm]	F _{BW} [N]
50	1	200	199	3.26	3.16	3.20	8.95	9.08	14
	2	200	198	3.20	3.16	3.21	8.95	9.08	13
	3	199	198	3.22	3.16	3.20	8.95	9.10	13
	4	200	198	3.24	3.16	3.20	8.96	9.09	12
	5	199	197	3.20	3.16	3.20	8.95	9.08	13
	6	199	198	3.20	3.16	3.20	8.96	9.09	14
80	1	200	199	5.09	2.85	2.89	8.93	9.04	38
	2	201	200	5.17	2.85	2.89	8.93	9.04	39
	3	200	198	5.04	2.86	2.89	8.93	9.04	29
	4	199	197	5.02	2.85	2.89	8.92	9.04	34
	5	200	198	5.09	2.85	2.89	8.93	9.04	34
	6	199	197	5.04	2.85	2.89	8.93	9.04	33
100	1	200	198	6.37	2.73	2.77	8.91	9.03	41
	2	200	198	6.36	2.73	2.77	8.91	9.03	45
	3	199	198	6.34	2.73	2.77	8.91	9.03	45
	4	199	198	6.32	2.73	2.76	8.92	9.03	41
	5	201	199	6.53	2.73	2.77	8.91	9.03	43
	6	200	197	6.29	2.73	2.76	8.92	9.04	41

150	1	201	201	9.61	2.59	2.64	8.90	9.03	57
	2	200	199	9.53	2.61	2.65	8.90	9.03	57
	3	200	199	9.49	2.59	2.64	8.91	9.04	60
	4	199	199	9.43	2.60	2.64	8.90	9.04	57
	5	199	198	9.31	2.59	2.63	8.90	9.03	59
	6	201	200	9.71	2.60	2.65	8.90	9.03	57
200	1	199	198	12.87	2.52	2.54	8.89	9.01	64
	2	199	199	13.02	2.53	2.56	8.89	9.02	75
	3	199	198	12.89	2.52	2.55	8.90	9.03	68
	4	199	198	12.97	2.53	2.55	8.89	9.02	69
	5	199	198	12.70	2.51	2.54	8.90	8.99	61
	6	199	197	12.50	2.51	2.54	8.89	9.01	65
250	1	200	199	15.61	2.51	2.53	8.89	9.00	80
	2	201	199	15.78	2.51	2.54	8.89	9.00	65
	3	200	198	15.56	2.51	2.54	8.90	9.00	67
	4	201	199	16.02	2.52	2.55	8.89	9.00	77
	5	200	200	16.07	2.53	2.56	8.90	9.01	71
	6	200	198	15.53	2.51	2.54	8.89	9.00	68
300	1	199	198	19.31	2.50	2.52	8.89	9.01	75
	2	199	198	19.02	2.48	2.51	8.89	9.00	71
	3	201	199	19.60	2.50	2.53	8.90	9.00	70
	4	199	198	19.24	2.48	2.52	8.89	9.01	80
	5	199	198	19.24	2.48	2.52	8.89	9.00	60
	6	201	198	19.14	2.48	2.51	8.90	9.00	71
400	1	199	197	24.67	2.47	2.51	8.88	8.99	85
	2	200	198	25.33	2.49	2.51	8.88	8.99	79
	3	201	200	25.94	2.52	2.54	8.88	8.99	61
	4	200	198	25.41	2.49	2.51	8.88	8.99	67
	5	199	198	25.41	2.49	2.51	8.88	9.00	81
	6	199	198	24.91	2.47	2.50	8.88	9.00	75
60 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M_p [mg]	M_w [mg]	PK_{max} [kN]	h_p [mm]	h_w [mm]	d_p [mm]	d_w [mm]	F_{BW} [N]
50	1	199	198	3.12	3.19	3.22	9.07	9.06	12
	2	201	199	3.19	3.19	3.23	9.09	9.09	11
	3	200	199	3.15	3.17	3.22	9.08	9.06	13
	4	199	197	3.12	3.17	3.22	9.09	9.08	15
	5	199	199	3.19	3.18	3.22	9.09	9.08	13
	6	200	199	3.20	3.18	3.21	9.09	9.07	16
80	1	201	198	5.02	2.87	2.87	9.06	9.06	40
	2	200	198	4.98	2.88	2.88	9.07	9.07	32
	3	199	198	4.93	2.87	2.87	9.07	9.07	38
	4	201	198	4.98	2.87	2.87	9.07	9.07	38
	5	199	198	4.95	2.87	2.87	9.07	9.07	39
	6	200	198	4.95	2.87	2.87	9.07	9.07	40
100	1	201	199	6.22	2.78	2.82	9.07	9.03	39
	2	200	199	6.17	2.75	2.80	9.06	9.02	47
	3	199	197	6.22	2.73	2.77	9.06	9.02	55
	4	200	199	6.44	2.74	2.78	9.06	9.03	50
	5	200	198	6.41	2.73	2.77	9.06	9.01	59
	6	201	199	6.41	2.74	2.78	9.06	9.02	55
150	1	200	198	9.27	2.59	2.63	9.05	9.00	83
	2	201	199	9.39	2.61	2.65	9.05	8.99	61
	3	200	199	9.38	2.59	2.63	9.05	9.00	82
	4	200	198	9.27	2.59	2.63	9.05	9.00	85
	5	199	198	9.27	2.63	2.62	9.07	9.00	79
	6	199	198	9.51	2.59	2.68	9.05	9.02	79
200	1	201	200	12.60	2.53	2.56	9.05	8.98	88
	2	200	199	12.50	2.53	2.56	9.04	8.98	86
	3	200	198	12.39	2.53	2.56	9.04	8.98	96
	4	200	198	12.83	2.51	2.54	9.05	8.98	89
	5	200	198	13.02	2.52	2.55	9.05	8.98	86
	6	199	198	12.97	2.52	2.55	9.05	8.98	85
250	1	201	199	16.04	2.51	2.53	9.05	8.97	86
	2	199	197	15.51	2.50	2.53	9.04	8.98	83
	3	199	199	15.65	2.50	2.54	9.05	8.98	96
	4	201	198	16.34	2.51	2.52	9.05	8.97	102
	5	200	198	15.67	2.50	2.52	9.04	8.97	105
	6	201	198	15.89	2.50	2.53	9.05	8.97	96

300	1	201	200	19.28	2.50	2.53	9.05	8.97	87
	2	200	198	18.79	2.49	2.51	9.05	8.98	100
	3	200	199	18.95	2.49	2.52	9.05	8.97	102
	4	201	198	19.12	2.52	2.54	9.05	8.98	79
	5	199	197	18.70	2.49	2.51	9.05	8.97	94
	6	199	197	18.68	2.49	2.51	9.05	8.98	90
400	1	200	198	25.94	2.49	2.52	9.05	8.97	96
	2	199	197	25.58	2.47	2.50	9.05	8.98	102
	3	200	197	25.45	2.48	2.50	9.04	8.97	109
	4	200	198	26.02	2.49	2.51	9.05	8.97	100
	5	199	197	25.70	2.48	2.50	9.05	8.97	89
	6	200	197	25.69	2.48	2.50	9.05	8.97	105
180 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M_P [mg]	M_W [mg]	PK_{max} [kN]	h_P [mm]	h_w [mm]	d_P [mm]	d_w [mm]	F_{BW} [N]
50	1	199	199	3.14	3.17	3.22	9.05	9.09	15
	2	199	199	3.15	3.17	3.22	9.06	9.09	15
	3	200	201	3.20	3.18	3.23	9.05	9.09	15
	4	199	199	3.17	3.18	3.22	9.05	9.09	14
	5	199	198	3.12	3.17	3.22	9.06	9.09	16
	6	201	200	3.24	3.18	3.23	9.05	9.10	16
80	1	200	200	5.24	2.85	2.90	9.03	9.06	42
	2	199	199	5.17	2.85	2.90	9.04	9.07	36
	3	199	199	5.24	2.84	2.89	9.04	9.06	41
	4	200	199	5.24	2.84	2.89	9.04	9.05	43
	5	199	199	5.14	2.84	2.89	9.03	9.06	39
	6	200	198	5.14	2.84	2.88	9.03	9.06	41
100	1	200	200	6.21	2.77	2.81	9.03	9.05	52
	2	200	200	6.56	2.74	2.76	9.02	9.04	60
	3	200	198	6.44	2.72	2.76	9.03	9.03	58
	4	199	199	6.49	2.72	2.76	9.03	9.04	57
	5	200	199	6.54	2.73	2.76	9.02	9.04	61
	6	199	198	6.37	2.72	2.76	9.01	9.03	60
150	1	200	198	9.43	2.57	2.60	8.99	9.01	94
	2	200	198	9.51	2.58	2.61	9.01	9.01	90
	3	199	197	9.22	2.57	2.60	9.00	9.01	92
	4	199	198	9.49	2.58	2.60	9.00	9.00	87
	5	200	198	9.46	2.58	2.61	9.02	9.00	87
	6	199	198	9.43	2.58	2.60	9.00	9.01	92
200	1	200	198	12.39	2.52	2.55	9.00	8.99	107
	2	200	199	12.58	2.53	2.55	8.99	9.00	108
	3	200	199	12.53	2.53	2.56	9.00	8.99	103
	4	201	198	12.38	2.52	2.55	9.00	9.00	115
	5	201	198	12.58	2.53	2.55	8.99	9.00	114
	6	200	199	12.56	2.53	2.55	9.00	8.99	125
250	1	200	197	16.31	2.49	2.51	8.99	8.98	122
	2	200	198	15.73	2.50	2.52	8.99	8.99	124
	3	199	197	15.46	2.49	2.51	9.00	8.99	126
	4	199	197	15.68	2.50	2.52	8.99	8.98	121
	5	201	198	15.87	2.50	2.52	8.99	8.98	123
	6	199	198	15.70	2.50	2.52	8.99	8.99	118
300	1	200	199	19.58	2.50	2.52	9.00	8.98	133
	2	199	197	19.06	2.50	2.52	9.00	8.99	100
	3	200	198	19.23	2.49	2.51	8.99	8.99	122
	4	199	198	18.94	2.48	2.51	8.99	8.98	122
	5	200	198	19.18	2.49	2.51	8.99	8.98	124
	6	200	198	19.24	2.49	2.51	8.99	8.99	116
400	1	199	197	25.28	2.47	2.49	8.99	8.97	136
	2	199	197	25.40	2.48	2.50	9.00	8.97	127
	3	199	197	25.53	2.48	2.50	8.99	8.98	139
	4	200	198	25.92	2.49	2.50	8.99	8.97	138
	5	199	197	25.70	2.48	2.50	8.99	8.98	132
	6	199	197	25.06	2.46	2.48	8.99	8.98	125
360 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M_P [mg]	M_W [mg]	PK_{max} [kN]	h_P [mm]	h_w [mm]	d_P [mm]	d_w [mm]	F_{BW} [N]
50	1	199	199	3.26	3.20	3.25	9.07	9.10	10
	2	199	198	3.27	3.21	3.26	9.07	9.11	10
	3	200	199	3.31	3.18	3.23	9.07	9.10	16
	4	199	198	3.24	3.19	3.23	9.07	9.10	14
	5	199	199	3.31	3.18	3.23	9.07	9.09	17
	6	199	197	3.24	3.18	3.22	9.06	9.10	15

80	1	199	200	5.04	2.92	2.97	9.06	9.09	31
	2	200	199	5.02	2.91	2.96	9.04	9.08	39
	3	201	200	5.09	2.90	2.96	9.04	9.08	41
	4	200	200	5.07	2.92	2.97	9.05	9.08	32
	5	200	198	4.95	2.91	2.96	9.05	9.08	37
	6	200	199	5.10	2.90	2.96	9.03	9.08	38
100	1	201	201	6.26	2.83	2.89	9.04	9.07	52
	2	201	199	6.27	2.77	2.83	9.02	9.06	53
	3	199	198	6.24	2.76	2.83	9.02	9.07	54
	4	201	200	6.36	2.77	2.84	9.01	9.06	51
	5	200	200	6.34	2.79	2.85	9.03	9.08	45
	6	199	198	6.21	2.77	2.84	9.02	9.08	51
150	1	199	199	9.61	2.58	2.63	8.99	9.04	99
	2	200	200	9.85	2.59	2.64	9.00	9.04	100
	3	200	200	9.56	2.60	2.66	9.00	9.04	91
	4	200	200	9.55	2.60	2.66	9.00	9.04	97
	5	199	199	9.24	2.60	2.65	9.01	9.04	97
	6	199	199	9.22	2.59	2.65	9.01	9.04	90
200	1	199	198	12.43	2.51	2.54	8.99	8.97	114
	2	201	199	12.78	2.51	2.54	8.99	8.98	104
	3	200	198	12.61	2.52	2.55	8.99	8.98	106
	4	200	198	12.66	2.51	2.55	8.99	8.98	113
	5	200	199	12.77	2.51	2.54	8.99	8.97	106
	6	200	199	12.95	2.52	2.54	8.98	8.98	111
250	1	200	199	16.34	2.51	2.53	8.99	8.98	104
	2	199	198	15.78	2.48	2.51	8.98	8.98	114
	3	201	199	16.29	2.51	2.54	8.99	8.98	110
	4	200	199	16.34	2.50	2.53	8.99	8.97	97
	5	199	198	15.53	2.48	2.51	8.98	8.98	99
	6	200	199	16.14	2.48	2.52	8.99	8.97	116
300	1	200	198	19.43	2.47	2.50	8.99	8.97	123
	2	200	198	19.34	2.48	2.51	8.97	8.99	107
	3	200	198	19.38	2.47	2.50	8.99	8.97	130
	4	200	198	19.62	2.53	2.57	9.01	9.01	116
	5	199	197	18.63	2.47	2.49	8.98	8.98	112
	6	199	198	18.94	2.46	2.49	8.99	8.98	117
400	1	200	198	25.40	2.46	2.49	8.99	8.98	125
	2	199	197	24.84	2.45	2.48	8.98	8.97	116
	3	200	199	26.19	2.48	2.51	8.97	9.00	116
	4	199	198	25.47	2.46	2.49	8.98	8.98	125
	5	200	198	25.52	2.47	2.49	8.98	8.97	116
	6	200	199	25.55	2.48	2.50	8.98	8.98	125
720 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M_p [mg]	M_w [mg]	PK_{max} [kN]	h_p [mm]	h_w [mm]	d_p [mm]	d_w [mm]	F_{BW} [N]
50	1	200	199	3.26	3.13	3.17	9.05	9.06	21
	2	200	198	3.20	3.13	3.17	9.06	9.06	22
	3	200	199	3.24	3.13	3.17	9.05	9.05	22
	4	199	198	3.17	3.13	3.17	9.06	9.05	20
	5	201	199	3.27	3.13	3.17	9.04	9.04	21
	6	199	197	3.12	3.13	3.18	9.05	9.06	17
80	1	199	198	5.10	2.82	2.87	9.03	9.03	51
	2	199	198	5.10	2.82	2.87	9.03	9.03	46
	3	199	198	5.14	2.82	2.87	9.03	9.03	51
	4	199	198	5.10	2.82	2.87	9.03	9.02	50
	5	199	198	5.10	2.83	2.87	9.03	9.03	51
	6	200	199	5.22	2.82	2.87	9.01	9.02	50
100	1	200	198	6.36	2.72	2.75	9.02	9.01	64
	2	200	199	6.46	2.72	2.76	9.01	9.03	68
	3	199	198	6.41	2.72	2.76	9.02	9.02	61
	4	200	198	6.43	2.71	2.76	9.02	9.01	69
	5	200	199	6.49	2.71	2.76	9.01	9.02	71
	6	199	198	6.37	2.72	2.75	9.03	9.01	70
150	1	200	197	9.36	2.58	2.62	9.01	9.00	93
	2	199	198	9.34	2.57	2.63	9.03	8.99	105
	3	200	199	9.49	2.58	2.63	9.00	9.01	96
	4	200	199	9.49	2.58	2.63	9.02	9.00	99
	5	199	198	9.38	2.57	2.61	8.99	8.99	97
	6	201	199	9.63	2.58	2.62	9.00	9.00	103

200	1	200	199	12.97	2.53	2.57	9.00	8.99	89
	2	199	198	12.90	2.50	2.55	9.00	8.99	123
	3	199	198	12.85	2.50	2.56	8.99	8.98	109
	4	199	198	12.82	2.50	2.55	8.99	8.99	115
	5	199	197	12.31	2.50	2.55	9.00	8.98	115
	6	199	198	12.68	2.51	2.55	8.99	8.99	130
250	1	200	199	15.70	2.49	2.54	8.99	8.98	126
	2	199	199	15.94	2.52	2.57	9.00	8.99	118
	3	201	200	16.17	2.51	2.55	8.99	8.98	108
	4	199	198	15.45	2.49	2.53	8.99	8.99	128
	5	199	199	15.84	2.50	2.54	8.99	8.97	130
	6	201	199	16.02	2.54	2.58	9.00	9.02	92
300	1	201	199	19.34	2.49	2.53	8.99	8.98	141
	2	200	198	19.31	2.49	2.52	8.99	8.98	121
	3	199	197	18.90	2.47	2.51	8.99	8.99	122
	4	200	199	19.36	2.48	2.52	8.99	8.98	122
	5	199	198	19.06	2.48	2.52	8.99	8.97	132
	6	200	199	19.48	2.49	2.53	8.98	8.98	124
400	1	199	198	25.74	2.48	2.51	8.99	8.97	144
	2	200	199	25.94	2.48	2.52	8.99	8.98	125
	3	199	199	26.16	2.49	2.52	8.99	8.98	123
	4	199	198	25.57	2.48	2.51	8.99	8.98	126
	5	199	199	25.87	2.48	2.52	8.99	8.97	140
	6	200	199	25.75	2.48	2.52	8.99	8.98	116
1440 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M_P [mg]	M_W [mg]	PK_{max} [kN]	h_P [mm]	h_W [mm]	d_P [mm]	d_W [mm]	F_{BW} [N]
50	1	199	197	3.22	3.14	3.18	9.02	9.03	18
	2	200	199	3.32	3.14	3.18	9.03	9.04	20
	3	200	198	3.26	3.14	3.17	9.04	9.04	21
	4	199	198	3.22	3.14	3.17	9.03	9.04	19
	5	200	198	3.26	3.14	3.18	9.03	9.04	20
	6	199	198	3.12	3.17	3.21	9.02	9.04	18
80	1	200	198	5.17	2.84	2.88	9.01	8.99	45
	2	199	197	5.05	2.84	2.88	9.00	8.99	45
	3	200	198	5.10	2.84	2.89	9.00	9.00	44
	4	200	198	5.12	2.84	2.89	9.01	9.01	47
	5	200	198	5.14	2.84	2.88	9.01	9.00	45
	6	200	198	5.07	2.84	2.88	9.01	9.00	47
100	1	200	199	6.41	2.73	2.76	8.99	8.98	59
	2	200	198	6.36	2.73	2.76	8.99	8.98	61
	3	200	198	6.36	2.73	2.76	8.99	8.99	62
	4	200	198	6.36	2.73	2.76	8.99	8.99	56
	5	200	198	6.36	2.73	2.77	8.99	8.99	58
	6	200	198	6.43	2.73	2.77	8.99	8.99	63
150	1	200	198	9.51	2.58	2.61	8.98	8.96	104
	2	200	197	9.36	2.58	2.61	8.97	8.97	97
	3	200	198	9.44	2.58	2.61	8.97	8.96	93
	4	200	198	9.36	2.58	2.61	8.97	8.97	97
	5	200	199	9.68	2.58	2.61	8.97	8.97	96
	6	199	198	9.39	2.58	2.61	8.98	8.96	95
200	1	199	197	12.82	2.51	2.53	8.98	8.98	108
	2	199	198	12.99	2.52	2.53	8.97	8.97	125
	3	200	198	12.36	2.53	2.54	8.98	8.98	111
	4	201	198	12.43	2.53	2.55	8.97	8.97	107
	5	199	198	12.78	2.52	2.54	8.98	8.98	112
	6	201	198	13.14	2.52	2.55	8.98	8.98	110
250	1	200	198	15.53	2.51	2.53	2.98	8.94	108
	2	200	198	15.46	2.51	2.53	2.97	8.95	129
	3	199	198	15.92	2.50	2.52	2.98	8.94	122
	4	200	198	16.00	2.50	2.52	2.98	8.94	110
	5	199	197	15.51	2.49	2.51	2.98	8.95	115
	6	200	198	16.09	2.50	2.52	2.97	8.94	124
300	1	199	198	18.56	2.49	2.51	8.98	8.93	129
	2	199	197	18.60	2.49	2.51	8.98	8.94	129
	3	200	199	18.92	2.50	2.53	8.98	8.94	118
	4	200	198	18.94	2.50	2.52	8.97	8.94	118
	5	201	199	19.34	2.51	2.51	8.98	8.94	119
	6	200	198	18.89	2.50	2.50	8.98	8.94	115

400	1	200	198	26.23	2.49	2.52	8.97	8.93	126
	2	200	198	25.41	2.49	2.51	8.97	8.94	115
	3	201	199	26.14	2.51	2.53	8.97	8.93	119
	4	200	199	25.79	2.49	2.52	8.98	8.93	116
	5	200	198	25.70	2.50	2.51	8.98	8.94	129
	6	200	198	25.70	2.50	2.52	8.98	8.94	122
2880 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M_P [mg]	M_W [mg]	PK_{max} [kN]	h_P [mm]	h_W [mm]	d_P [mm]	d_W [mm]	F_{BW} [N]
50	1	200	200	3.17	3.16	3.20	9.04	9.01	18
	2	200	198	3.15	3.15	3.20	9.05	9.01	19
	3	200	198	3.17	3.16	3.20	9.05	9.01	17
	4	200	199	3.15	3.16	3.20	9.04	9.02	19
	5	200	198	3.15	3.16	3.20	9.05	9.01	17
	6	200	198	3.14	3.16	3.19	9.04	9.01	18
80	1	200	198	5.15	2.83	2.87	9.02	8.98	49
	2	200	197	5.14	2.83	2.87	9.01	8.98	46
	3	200	199	5.24	2.83	2.87	9.01	8.98	51
	4	201	198	5.19	2.82	2.87	9.00	8.98	41
	5	201	199	5.20	2.82	2.87	9.01	8.99	43
	6	200	198	5.19	2.83	2.87	9.01	8.98	42
100	1	201	198	6.19	2.73	2.77	8.99	8.96	50
	2	201	199	6.51	2.72	2.76	9.01	8.97	62
	3	199	197	6.32	2.72	2.75	9.00	8.96	63
	4	201	198	6.41	2.71	2.76	9.00	8.96	67
	5	201	199	6.53	2.71	2.76	9.00	8.96	64
	6	200	197	6.41	2.71	2.75	9.01	8.96	62
150	1	200	198	9.77	2.57	2.61	8.98	8.94	74
	2	200	197	9.71	2.57	2.60	8.99	8.94	77
	3	199	197	9.65	2.57	2.60	8.98	8.95	96
	4	200	199	9.83	2.57	2.61	8.99	8.95	77
	5	200	198	9.83	2.57	2.61	8.98	8.94	86
	6	200	199	9.77	2.57	2.61	8.99	8.95	97
200	1	201	199	12.58	2.54	2.57	8.97	8.93	111
	2	201	198	12.44	2.53	2.56	8.97	8.94	108
	3	199	198	12.34	2.53	2.56	8.98	8.93	90
	4	201	199	12.97	2.54	2.58	8.98	8.93	90
	5	199	198	12.38	2.52	2.56	8.98	8.94	98
	6	200	199	12.72	2.54	2.57	8.97	8.93	99
250	1	200	198	15.58	2.51	2.54	8.97	8.95	79
	2	201	199	15.84	2.51	2.55	8.98	8.95	97
	3	200	199	15.75	2.51	2.56	8.99	8.94	98
	4	200	199	15.89	2.52	2.56	8.97	8.95	82
	5	201	199	15.97	2.53	2.58	8.98	8.96	83
	6	200	198	15.61	2.51	2.54	8.98	8.94	100
300	1	200	199	19.16	2.51	2.54	8.97	8.93	92
	2	201	199	19.29	2.51	2.54	8.97	8.93	105
	3	199	197	18.70	2.50	2.53	8.97	8.95	102
	4	200	198	19.04	2.50	2.54	8.97	8.94	104
	5	200	198	19.06	2.53	2.56	8.98	8.94	81
	6	200	198	18.89	2.50	2.54	8.96	8.94	104
400	1	200	198	25.48	2.49	2.52	8.97	8.93	95
	2	199	197	25.41	2.49	2.53	8.97	8.94	89
	3	200	198	25.75	2.49	2.53	8.97	8.93	91
	4	200	199	25.79	2.49	2.53	8.96	8.94	102
	5	200	198	25.67	2.49	2.53	8.97	8.94	105
	6	199	198	25.69	2.49	2.53	8.97	8.93	95
4320 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M_P [mg]	M_W [mg]	PK_{max} [kN]	h_P [mm]	h_W [mm]	d_P [mm]	d_W [mm]	F_{BW} [N]
50	1	199	198	3.24	3.16	3.21	9.06	9.07	12
	2	200	199	3.24	3.15	3.19	9.06	9.08	17
	3	199	198	3.20	3.14	3.19	9.05	9.05	17
	4	199	198	3.20	3.14	3.20	9.05	9.07	15
	5	200	199	3.24	3.15	3.20	9.07	9.09	16
	6	200	198	3.22	3.14	3.20	9.05	9.07	16
80	1	200	200	5.02	2.85	2.89	9.03	9.04	38
	2	200	199	5.04	2.85	2.89	9.03	9.03	41
	3	201	198	5.02	2.86	2.90	9.04	9.04	36
	4	200	199	5.05	2.86	2.90	9.03	9.05	35
	5	200	198	5.00	2.85	2.89	9.04	9.04	38
	6	199	198	4.92	2.89	2.94	9.06	9.07	37

100	1	201	198	6.51	2.72	2.75	9.01	9.01	52
	2	200	198	6.41	2.71	2.75	9.02	9.03	59
	3	200	198	6.58	2.72	2.75	9.01	9.03	61
	4	200	198	6.46	2.71	2.75	9.03	9.03	58
	5	201	199	6.54	2.72	2.75	9.02	9.02	60
	6	199	198	6.43	2.71	2.75	9.02	9.02	60
150	1	200	199	9.29	2.58	2.63	9.00	8.99	76
	2	200	199	9.29	2.59	2.62	9.00	8.99	71
	3	201	200	9.49	2.59	2.62	8.99	8.99	82
	4	201	200	9.49	2.59	2.63	9.00	9.01	89
	5	200	199	9.34	2.59	2.63	9.00	9.00	76
	6	201	199	9.60	2.59	2.63	9.00	8.99	78
200	1	200	198	12.70	2.54	2.57	9.00	9.01	78
	2	200	198	12.50	2.52	2.55	8.99	8.98	85
	3	200	198	12.58	2.52	2.55	8.99	8.98	86
	4	201	199	12.90	2.57	2.60	8.99	9.00	76
	5	201	199	12.75	2.53	2.56	8.99	8.98	95
	6	199	198	12.41	2.52	2.55	8.99	8.97	93
250	1	201	199	15.90	2.52	2.55	8.99	8.99	100
	2	200	197	15.51	2.51	2.54	8.99	8.98	93
	3	201	199	15.89	2.51	2.55	8.99	8.98	94
	4	200	199	15.65	2.50	2.54	8.99	8.98	98
	5	200	198	15.45	2.51	2.53	9.00	8.99	93
	6	200	198	15.43	2.51	2.53	8.99	8.99	100
300	1	200	198	18.80	2.50	2.52	8.99	8.97	94
	2	200	198	18.94	2.50	2.53	8.99	8.98	94
	3	201	199	19.31	2.51	2.54	8.99	8.99	92
	4	200	198	18.79	2.50	2.52	8.99	8.97	90
	5	200	198	18.68	2.49	2.52	8.99	8.98	93
	6	199	198	18.73	2.49	2.52	8.99	8.98	86
400	1	199	198	25.36	2.49	2.52	8.99	8.97	90
	2	200	199	26.08	2.50	2.53	8.99	8.98	110
	3	200	199	25.75	2.50	2.53	8.99	8.98	99
	4	200	199	25.91	2.50	2.54	9.00	8.98	84
	5	199	197	25.13	2.48	2.52	8.99	8.99	103
	6	201	198	25.84	2.50	2.52	8.98	8.98	92

9.4.3.1.2 Mischung 2

1 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M _P [mg]	M _W [mg]	PK _{max} [kN]	h _P [mm]	h _W [mm]	d _P [mm]	d _W [mm]	F _{BW} [N]
150	1	199	199	9.60	2.59	2.66	8.92	9.07	53
	2	200	199	9.51	2.61	2.66	8.93	9.05	50
	3	199	200	9.80	2.60	2.65	8.92	9.07	53
	4	199	199	9.48	2.59	2.65	8.92	9.09	52
	5	200	201	9.44	2.63	2.70	8.92	9.08	59
	6	199	198	9.27	2.62	2.69	8.91	9.08	51
400	1	200	199	24.92	2.49	2.50	8.92	9.00	83
	2	200	198	24.84	2.49	2.50	8.91	9.00	80
	3	200	198	24.72	2.48	2.50	8.91	8.99	91
	4	201	199	25.30	2.50	2.51	8.91	8.99	80
	5	200	198	24.89	2.49	2.51	8.92	9.00	87
	6	200	199	24.97	2.49	2.51	8.92	8.99	83
10 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M _P [mg]	M _W [mg]	PK _{max} [kN]	h _P [mm]	h _W [mm]	d _P [mm]	d _W [mm]	F _{BW} [N]
150	1	199	198	9.48	2.60	2.63	8.91	9.06	74
	2	201	200	9.75	2.61	2.64	8.91	9.06	59
	3	199	198	9.32	2.60	2.63	8.91	9.06	71
	4	201	201	9.85	2.60	2.65	8.92	9.06	68
	5	200	199	9.51	2.59	2.64	8.92	9.06	66
	6	200	200	9.58	2.61	2.65	8.92	9.08	59
400	1	200	200	24.97	2.49	2.53	8.90	9.06	96
	2	201	200	24.84	2.48	2.52	8.90	9.06	93
	3	201	201	25.19	2.49	2.53	8.90	9.04	109
	4	200	200	24.96	2.48	2.52	8.90	9.04	105
	5	200	199	24.99	2.48	2.52	8.89	9.07	101
	6	199	200	24.85	2.49	2.52	8.90	9.05	97

30 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M _P [mg]	M _W [mg]	PK _{max} [kN]	h _P [mm]	h _W [mm]	d _P [mm]	d _W [mm]	F _{BW} [N]
150	1	200	200	9.73	2.60	2.64	8.89	9.02	61
	2	199	198	9.24	2.59	2.63	8.91	9.04	60
	3	201	200	9.75	2.60	2.64	8.91	9.02	55
	4	199	198	9.21	2.59	2.63	8.90	9.02	50
	5	200	199	9.48	2.59	2.63	8.90	9.02	64
	6	200	199	9.60	2.60	2.64	8.91	9.02	56
400	1	200	199	25.45	2.49	2.51	8.88	8.99	90
	2	200	198	25.38	2.49	2.51	8.88	8.99	77
	3	199	197	24.70	2.47	2.50	8.88	8.99	81
	4	201	200	26.01	2.50	2.53	8.88	8.98	87
	5	200	199	25.41	2.49	2.52	8.89	8.99	73
	6	200	198	25.23	2.49	2.51	8.88	8.99	79
60 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M _P [mg]	M _W [mg]	PK _{max} [kN]	h _P [mm]	h _W [mm]	d _P [mm]	d _W [mm]	F _{BW} [N]
150	1	199	198	9.36	2.58	2.61	9.05	8.99	81
	2	200	198	9.41	2.58	2.61	9.04	8.99	88
	3	200	198	9.53	2.59	2.62	9.07	8.99	75
	4	200	199	9.58	2.58	2.62	9.05	8.99	82
	5	201	199	9.75	2.59	2.62	9.05	8.99	83
	6	200	198	9.36	2.58	2.62	9.06	8.99	79
400	1	199	197	24.62	2.46	2.48	9.05	8.97	114
	2	200	197	25.50	2.48	2.51	9.06	8.97	102
	3	201	198	26.01	2.49	2.51	9.06	8.97	103
	4	199	197	25.62	2.48	2.50	9.07	8.97	101
	5	199	197	25.41	2.48	2.50	9.06	8.97	97
	6	199	197	25.65	2.49	2.51	9.07	8.97	96
180 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M _P [mg]	M _W [mg]	PK _{max} [kN]	h _P [mm]	h _W [mm]	d _P [mm]	d _W [mm]	F _{BW} [N]
150	1	199	198	9.43	2.58	2.61	8.99	9.01	93
	2	201	199	9.82	2.58	2.61	9.00	9.01	98
	3	199	198	9.39	2.58	2.60	9.01	9.02	96
	4	200	199	9.53	2.58	2.61	9.00	9.01	91
	5	200	199	9.56	2.58	2.61	9.01	9.02	94
	6	200	199	9.65	2.58	2.61	9.00	9.02	93
400	1	200	198	25.86	2.49	2.50	9.00	8.98	144
	2	200	200	26.26	2.50	2.52	8.99	8.98	133
	3	199	197	25.23	2.47	2.49	8.99	8.98	138
	4	201	198	26.09	2.49	2.51	8.99	8.99	137
	5	200	198	25.92	2.49	2.51	8.99	8.99	123
	6	200	198	26.02	2.48	2.50	8.99	8.99	128
360 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M _P [mg]	M _W [mg]	PK _{max} [kN]	h _P [mm]	h _W [mm]	d _P [mm]	d _W [mm]	F _{BW} [N]
150	1	200	199	9.34	2.60	2.65	8.99	9.04	100
	2	201	200	9.39	2.62	2.67	9.00	9.04	97
	3	200	199	9.32	2.60	2.66	8.99	9.04	88
	4	200	201	9.56	2.61	2.66	9.00	9.05	93
	5	201	201	9.66	2.60	2.66	8.99	9.03	97
	6	200	200	9.38	2.61	2.66	9.01	9.04	98
400	1	199	197	24.87	2.45	2.47	8.97	8.97	120
	2	200	198	25.47	2.47	2.49	8.99	8.98	117
	3	199	199	25.60	2.47	2.50	8.98	8.99	109
	4	199	199	25.96	2.54	2.57	9.02	9.03	122
	5	200	198	25.35	2.47	2.50	8.98	8.98	120
	6	199	198	25.30	2.46	2.49	8.97	8.98	114
720 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M _P [mg]	M _W [mg]	PK _{max} [kN]	h _P [mm]	h _W [mm]	d _P [mm]	d _W [mm]	F _{BW} [N]
150	1	199	198	9.48	2.57	2.62	9.00	8.99	95
	2	200	199	9.55	2.57	2.62	9.00	8.99	102
	3	200	199	9.53	2.57	2.62	9.01	9.00	98
	4	199	198	9.38	2.57	2.62	9.00	8.99	97
	5	199	198	9.43	2.57	2.62	9.01	8.98	93
	6	199	198	9.39	2.57	2.62	9.00	9.01	97

400	1	199	197	24.99	2.46	2.50	8.99	8.97	132
	2	199	197	25.14	2.47	2.52	8.99	8.98	127
	3	199	198	25.60	2.48	2.51	8.99	8.97	134
	4	199	197	25.13	2.46	2.50	8.99	8.97	128
	5	200	199	25.84	2.47	2.52	8.99	8.98	135
	6	199	197	25.78	2.47	2.51	8.99	8.97	125
1440 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M_P [mg]	M_W [mg]	PK_{max} [kN]	h_P [mm]	h_W [mm]	d_P [mm]	d_W [mm]	F_{BW} [N]
150	1	200	198	9.48	2.58	2.60	8.98	8.94	97
	2	200	198	9.48	2.58	2.61	8.98	8.95	104
	3	201	199	9.77	2.58	2.61	8.98	8.95	103
	4	200	198	9.63	2.58	2.61	8.99	8.95	99
	5	200	198	9.49	2.58	2.60	8.99	8.95	106
	6	200	198	9.60	2.58	2.61	8.98	8.95	92
400	1	200	198	25.50	2.49	2.51	8.98	8.93	115
	2	199	197	25.21	2.48	2.51	8.98	8.93	122
	3	201	199	25.96	2.50	2.52	8.97	8.94	137
	4	200	198	25.36	2.48	2.50	8.99	8.93	133
	5	199	197	25.19	2.48	2.50	8.98	8.94	119
	6	200	198	25.80	2.50	2.52	8.98	8.93	116
2880 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M_P [mg]	M_W [mg]	PK_{max} [kN]	h_P [mm]	h_W [mm]	d_P [mm]	d_W [mm]	F_{BW} [N]
150	1	200	198	9.77	2.57	2.61	8.99	8.93	93
	2	200	198	9.66	2.56	2.61	8.99	8.93	84
	3	199	197	9.56	2.57	2.60	8.99	8.94	95
	4	200	198	9.70	2.57	2.61	8.99	8.94	84
	5	199	198	9.60	2.56	2.61	8.99	8.93	90
	6	200	199	9.78	2.57	2.61	8.99	8.93	85
400	1	200	199	26.06	2.51	2.54	8.98	8.92	97
	2	200	198	25.67	2.50	2.53	8.97	8.93	96
	3	201	198	25.63	2.49	2.53	8.97	8.93	103
	4	200	198	25.80	2.49	2.53	8.96	8.93	104
	5	200	199	25.84	2.50	2.53	8.97	8.93	104
	6	200	198	25.75	2.49	2.53	8.97	8.92	89
4320 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M_P [mg]	M_W [mg]	PK_{max} [kN]	h_P [mm]	h_W [mm]	d_P [mm]	d_W [mm]	F_{BW} [N]
150	1	200	197	9.26	2.58	2.61	9.00	8.99	88
	2	200	198	9.38	2.59	2.63	9.00	8.99	78
	3	201	199	9.41	2.59	2.62	9.00	8.99	78
	4	201	198	9.43	2.59	2.62	9.01	8.99	79
	5	201	199	9.46	2.60	2.63	9.01	8.99	78
	6	201	199	9.53	2.59	2.62	9.00	8.98	80
400	1	200	198	25.79	2.50	2.52	8.99	8.97	90
	2	200	198	25.50	2.49	2.52	9.00	8.99	102
	3	200	198	25.87	2.50	2.52	8.99	8.97	100
	4	200	197	25.40	2.49	2.51	8.99	8.97	97
	5	200	198	25.67	2.50	2.52	9.00	8.97	93
	6	200	198	25.63	2.49	2.52	8.98	8.98	94

9.4.3.1.3 Mischung 3

1 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M_P [mg]	M_W [mg]	PK_{max} [kN]	h_P [mm]	h_W [mm]	d_P [mm]	d_W [mm]	F_{BW} [N]
150	1	201	201	9.58	2.63	2.69	8.91	9.08	52
	2	199	200	9.36	2.63	2.69	8.91	9.07	54
	3	200	200	9.49	2.63	2.69	8.92	9.08	50
	4	200	200	9.51	2.62	2.69	8.92	9.07	55
	5	199	201	9.46	2.63	2.69	8.92	9.08	55
	6	200	200	9.71	2.63	2.69	8.92	9.08	56
400	1	200	199	24.92	2.49	2.51	8.90	9.01	83
	2	201	200	25.23	2.49	2.50	8.90	9.00	89
	3	201	200	25.04	2.49	2.52	8.91	9.01	89
	4	201	199	25.50	2.50	2.52	8.90	9.00	84
	5	199	199	24.65	2.50	2.51	8.90	9.01	89
	6	201	198	24.97	2.49	2.51	8.90	9.00	91

10 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M _P [mg]	M _W [mg]	PK _{max} [kN]	h _P [mm]	h _W [mm]	d _P [mm]	d _W [mm]	F _{BW} [N]
150	1	199	199	9.51	2.59	2.64	8.91	9.07	64
	2	199	199	9.38	2.58	2.63	8.91	9.08	71
	3	199	199	9.53	2.59	2.64	8.91	9.08	63
	4	200	200	9.73	2.59	2.65	8.91	9.08	64
	5	200	201	9.82	2.59	2.64	8.90	9.08	72
	6	199	198	9.36	2.58	2.63	8.93	9.07	74
400	1	200	199	24.89	2.48	2.50	8.90	9.03	104
	2	200	200	25.28	2.49	2.52	8.89	9.04	105
	3	201	200	25.47	2.49	2.52	8.91	9.03	109
	4	201	201	25.77	2.51	2.54	8.91	9.06	88
	5	200	198	24.91	2.47	2.50	8.90	9.05	118
	6	201	200	25.70	2.51	2.53	8.91	9.04	94
30 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M _P [mg]	M _W [mg]	PK _{max} [kN]	h _P [mm]	h _W [mm]	d _P [mm]	d _W [mm]	F _{BW} [N]
150	1	200	198	9.41	2.58	2.63	8.90	9.02	68
	2	200	199	9.51	2.59	2.63	8.90	9.01	54
	3	200	200	9.56	2.59	2.64	8.90	9.01	58
	4	201	199	9.48	2.59	2.63	8.91	9.02	63
	5	201	200	9.75	2.60	2.64	8.91	9.01	55
	6	199	198	9.34	2.59	2.63	8.90	9.02	62
400	1	199	197	24.70	2.48	2.51	8.88	8.99	80
	2	200	198	25.18	2.49	2.52	8.88	8.99	89
	3	200	198	25.40	2.49	2.52	8.87	8.98	89
	4	199	197	24.75	2.48	2.50	8.88	8.98	88
	5	199	197	25.08	2.50	2.51	8.87	8.99	76
	6	200	198	25.43	2.50	2.51	8.86	8.98	80
60 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M _P [mg]	M _W [mg]	PK _{max} [kN]	h _P [mm]	h _W [mm]	d _P [mm]	d _W [mm]	F _{BW} [N]
150	1	199	197	9.26	2.57	2.61	9.06	8.99	83
	2	201	199	9.63	2.59	2.63	9.06	8.99	68
	3	200	199	9.60	2.58	2.61	9.05	8.99	85
	4	201	198	9.75	2.59	2.63	9.05	8.99	77
	5	199	198	9.36	2.58	2.61	9.05	8.99	78
	6	199	198	9.49	2.59	2.62	9.07	9.00	81
400	1	199	197	25.63	2.48	2.50	9.07	8.97	93
	2	200	199	26.23	2.49	2.52	9.06	8.97	111
	3	199	197	25.21	2.47	2.50	9.06	8.97	104
	4	200	197	25.77	2.49	2.51	9.07	8.96	101
	5	200	198	25.91	2.48	2.51	9.06	8.97	117
	6	199	197	25.63	2.48	2.51	9.07	8.97	100
180 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M _P [mg]	M _W [mg]	PK _{max} [kN]	h _P [mm]	h _W [mm]	d _P [mm]	d _W [mm]	F _{BW} [N]
150	1	199	198	9.32	2.57	2.60	9.00	9.02	91
	2	199	198	9.36	2.58	2.61	9.00	9.01	95
	3	201	199	9.49	2.58	2.61	9.01	9.03	91
	4	200	199	9.66	2.58	2.61	9.00	9.01	92
	5	200	199	9.51	2.58	2.61	9.00	9.02	91
	6	201	200	9.77	2.59	2.63	9.01	9.02	87
400	1	199	197	25.43	2.47	2.49	8.98	8.98	134
	2	199	197	24.94	2.46	2.48	8.99	8.98	139
	3	199	197	25.53	2.48	2.50	8.99	8.98	135
	4	199	198	25.62	2.48	2.50	8.99	8.98	126
	5	200	199	25.96	2.49	2.50	8.99	8.99	136
	6	199	197	25.38	2.48	2.49	8.99	8.98	139
360 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M _P [mg]	M _W [mg]	PK _{max} [kN]	h _P [mm]	h _W [mm]	d _P [mm]	d _W [mm]	F _{BW} [N]
150	1	200	200	9.29	2.60	2.65	8.99	9.05	102
	2	200	199	9.32	2.61	2.66	8.99	9.05	90
	3	200	200	9.32	2.61	2.66	8.99	9.04	94
	4	201	201	9.80	2.63	2.68	8.99	9.04	81
	5	201	200	9.55	2.62	2.66	8.99	9.04	90
	6	200	200	9.43	2.61	2.67	9.00	9.04	98

400	1	201	198	25.36	2.47	2.50	8.98	8.99	117
	2	199	198	25.31	2.48	2.51	8.99	8.99	106
	3	200	199	25.69	2.49	2.53	8.99	8.99	110
	4	199	198	24.84	2.45	2.49	8.98	8.99	114
	5	200	199	25.53	2.48	2.54	8.98	8.99	125
	6	199	198	25.19	2.49	2.52	8.98	9.01	110
720 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M_P [mg]	M_W [mg]	PK_{max} [kN]	h_P [mm]	h_W [mm]	d_P [mm]	d_W [mm]	F_{BW} [N]
150	1	200	199	9.66	2.57	2.62	9.00	8.98	100
	2	200	199	9.78	2.57	2.63	9.01	9.00	102
	3	199	197	9.31	2.57	2.63	9.01	9.00	97
	4	199	198	9.46	2.57	2.62	9.00	9.00	99
	5	199	198	9.55	2.57	2.63	9.01	8.99	86
	6	200	200	9.85	2.58	2.63	8.99	8.99	96
400	1	200	199	26.18	2.50	2.54	8.99	8.97	112
	2	199	198	25.58	2.48	2.51	8.99	8.97	132
	3	199	198	25.67	2.49	2.52	8.99	8.96	133
	4	200	199	25.70	2.49	2.51	8.99	8.97	139
	5	199	198	25.50	2.49	2.51	8.99	8.96	133
	6	199	198	25.63	2.51	2.53	9.00	8.98	118
1440 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M_P [mg]	M_W [mg]	PK_{max} [kN]	h_P [mm]	h_W [mm]	d_P [mm]	d_W [mm]	F_{BW} [N]
150	1	199	198	9.38	2.57	2.60	8.99	8.94	99
	2	200	198	9.44	2.58	2.60	8.99	8.95	106
	3	200	198	9.61	2.58	2.61	8.98	8.95	107
	4	201	199	9.80	2.58	2.61	8.99	8.95	95
	5	200	198	9.60	2.58	2.60	8.99	8.95	99
	6	200	198	9.43	2.58	2.61	8.99	8.95	105
400	1	199	197	25.38	2.49	2.51	8.97	8.93	112
	2	200	198	25.47	2.49	2.51	8.98	8.93	136
	3	201	198	25.89	2.50	2.52	8.98	8.93	138
	4	200	198	25.79	2.49	2.51	8.97	8.93	133
	5	199	197	24.69	2.47	2.49	8.98	8.93	137
	6	200	198	25.67	2.49	2.52	8.98	8.93	126
2880 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M_P [mg]	M_W [mg]	PK_{max} [kN]	h_P [mm]	h_W [mm]	d_P [mm]	d_W [mm]	F_{BW} [N]
150	1	200	198	9.83	2.57	2.61	8.99	8.93	92
	2	201	199	9.70	2.58	2.61	8.98	8.93	82
	3	200	198	9.55	2.58	2.62	8.97	8.94	93
	4	201	198	9.70	2.58	2.62	8.99	8.94	78
	5	201	198	9.75	2.58	2.62	8.99	8.94	79
	6	199	198	9.36	2.57	2.61	8.99	8.93	80
400	1	199	197	25.16	2.48	2.52	8.96	8.93	111
	2	199	198	25.40	2.50	2.53	8.97	8.93	84
	3	201	200	26.09	2.51	2.55	8.95	8.93	110
	4	200	198	25.55	2.50	2.53	8.95	8.93	95
	5	200	197	25.24	2.49	2.52	8.95	8.93	110
	6	199	197	25.11	2.48	2.52	8.96	8.93	106
4320 min									
PD [MPa]	Tablette Nr.	M_P [mg]	M_W [mg]	PK_{max} [kN]	h_P [mm]	h_W [mm]	d_P [mm]	d_W [mm]	F_{BW} [N]
150	1	201	199	9.34	2.59	2.62	9.00	8.99	79
	2	200	199	9.41	2.59	2.63	8.99	8.99	85
	3	200	198	9.29	2.59	2.62	9.01	8.98	85
	4	200	198	9.31	2.59	2.62	9.00	8.99	85
	5	200	198	9.38	2.59	2.62	9.01	9.00	87
	6	201	199	9.44	2.59	2.62	9.00	9.00	85
400	1	200	200	25.99	2.50	2.52	8.99	8.97	98
	2	199	198	25.52	2.49	2.51	8.99	8.97	107
	3	200	198	25.47	2.49	2.52	8.99	8.97	93
	4	200	198	25.94	2.50	2.53	8.99	8.98	99
	5	201	198	25.89	2.50	2.52	8.99	8.97	90
	6	200	198	25.72	2.50	2.52	8.99	8.97	92

9.4.4 Arzneibuchprüfungen

9.4.4.1 Gleichförmigkeit der Masse

9.4.4.1.1 Binäre Mischungen aus Maisstärke und Aerosil® 200

1 min						
Tablette Nr.	Versuch 1		Versuch 2		Versuch 3	
	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]
1	148	1.14	152	2.77	149	0.17
2	153	2.20	150	1.42	147	1.51
3	158	5.54	156	5.48	148	0.84
4	153	2.20	143	3.31	155	3.85
5	152	1.54	144	2.64	143	4.19
6	150	0.20	146	1.28	152	1.84
7	154	2.87	147	0.61	148	0.84
8	153	2.20	142	3.99	140	6.20
9	151	0.87	140	5.34	155	3.85
10	153	2.20	149	0.74	148	0.84
11	150	0.20	156	5.48	148	0.84
12	151	0.87	160	8.18	150	0.50
13	149	0.47	143	3.31	151	1.17
14	153	2.20	159	7.51	145	2.85
15	146	2.47	150	1.42	152	1.84
16	152	1.54	145	1.96	147	1.51
17	134	10.49	140	5.34	149	0.17
18	142	5.14	145	1.96	158	5.86
19	146	2.47	151	2.10	148	0.84
20	146	2.47	140	5.34	152	1.84
10 min						
Tablette Nr.	Versuch 1		Versuch 2		Versuch 3	
	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]
1	182	3.73	189	0.34	192	1.05
2	187	1.08	190	0.18	190	0.00
3	191	1.03	190	0.18	188	1.05
4	190	0.50	188	0.87	189	0.53
5	191	1.03	188	0.87	190	0.00
6	190	0.50	191	0.18	190	0.00
7	190	0.50	191	0.71	191	0.53
8	190	0.50	189	0.34	190	0.00
9	188	0.56	189	0.34	192	1.05
10	189	0.03	189	0.34	188	1.05
11	189	0.03	190	0.18	192	1.05
12	190	0.50	191	0.71	191	0.53
13	190	0.50	190	0.18	189	0.53
14	189	0.03	190	0.18	190	0.00
15	188	0.56	189	0.34	189	0.53
16	190	0.50	191	0.71	191	0.53
17	190	0.50	190	0.18	190	0.00
18	189	0.03	190	0.18	190	0.00
19	189	0.03	189	0.34	189	0.53
20	189	0.03	189	0.34	189	0.53

30 min						
Tablette Nr.	Versuch 1		Versuch 2		Versuch 3	
	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]
1	193	2.70	200	0.88	199	0.05
2	198	0.18	199	0.38	199	0.05
3	200	0.83	198	0.13	198	0.45
4	202	1.84	198	0.13	198	0.45
5	202	1.84	195	1.64	199	0.05
6	201	1.34	199	0.38	200	0.55
7	199	0.33	199	0.38	199	0.05
8	198	0.18	198	0.13	199	0.05
9	198	0.18	199	0.38	198	0.45
10	198	0.18	198	0.13	199	0.05
11	197	0.68	200	0.88	200	0.55
12	199	0.33	199	0.38	200	0.55
13	197	0.68	198	0.13	199	0.05
14	198	0.18	199	0.38	198	0.45
15	199	0.33	198	0.13	198	0.45
16	199	0.33	195	1.64	199	0.05
17	199	0.33	198	0.13	200	0.55
18	196	1.18	198	0.13	199	0.05
19	198	0.18	198	0.13	199	0.05
20	196	1.18	199	0.38	198	0.45
60 min						
Tablette Nr.	Versuch 1		Versuch 2		Versuch 3	
	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]
1	197	0.69	196	0.26	197	0.77
2	198	1.20	196	0.26	195	0.26
3	199	1.71	195	0.26	195	0.26
4	197	0.69	193	1.28	196	0.26
5	200	2.22	195	0.26	194	0.77
6	198	1.20	195	0.26	195	0.26
7	197	0.69	194	0.77	195	0.26
8	195	0.33	196	0.26	196	0.26
9	195	0.33	197	0.77	195	0.26
10	194	0.84	196	0.26	195	0.26
11	194	0.84	194	0.77	196	0.26
12	197	0.69	196	0.26	195	0.26
13	193	1.35	195	0.26	196	0.26
14	192	1.87	196	0.26	196	0.26
15	193	1.35	196	0.26	196	0.26
16	194	0.84	196	0.26	196	0.26
17	194	0.84	197	0.77	196	0.26
18	195	0.33	195	0.26	196	0.26
19	195	0.33	197	0.77	196	0.26
20	196	0.18	195	0.26	194	0.77
180 min						
Tablette Nr.	Versuch 1		Versuch 2		Versuch 3	
	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]
1	200	0.82	202	0.22	203	0.67
2	203	0.67	201	0.27	201	0.32
3	203	0.67	201	0.27	201	0.32
4	205	1.66	202	0.22	201	0.32
5	204	1.17	201	0.27	202	0.17
6	203	0.67	202	0.22	202	0.17
7	202	0.17	202	0.22	202	0.17
8	201	0.32	201	0.27	202	0.17
9	201	0.32	201	0.27	202	0.17
10	200	0.82	201	0.27	202	0.17
11	201	0.32	201	0.27	203	0.67
12	201	0.32	202	0.22	202	0.17
13	201	0.32	202	0.22	201	0.32
14	200	0.82	202	0.22	201	0.32
15	201	0.32	201	0.27	201	0.32
16	201	0.32	203	0.72	202	0.17
17	203	0.67	202	0.22	202	0.17
18	200	0.82	202	0.22	201	0.32
19	201	0.32	201	0.27	201	0.32
20	202	0.17	201	0.27	201	0.32

360 min						
Tablette Nr.	Versuch 1		Versuch 2		Versuch 3	
	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]
1	202	0.47	203	1.12	203	1.12
2	202	0.47	202	0.62	202	0.62
3	202	0.47	201	0.12	201	0.12
4	200	0.52	200	0.37	200	0.37
5	200	0.52	199	0.87	200	0.37
6	202	0.47	202	0.62	203	1.12
7	203	0.97	202	0.62	202	0.62
8	200	0.52	200	0.37	200	0.37
9	200	0.52	200	0.37	200	0.37
10	201	0.02	200	0.37	199	0.87
11	203	0.97	202	0.62	201	0.12
12	201	0.02	202	0.62	201	0.12
13	201	0.02	201	0.12	199	0.87
14	201	0.02	200	0.37	200	0.37
15	201	0.02	200	0.37	201	0.12
16	201	0.02	200	0.37	202	0.62
17	201	0.02	201	0.12	201	0.12
18	201	0.02	201	0.12	201	0.12
19	200	0.52	199	0.87	200	0.37
20	199	1.02	200	0.37	199	0.87
720 min						
Tablette Nr.	Versuch 1		Versuch 2		Versuch 3	
	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]
1	199	0.56	198	0.13	198	0.28
2	198	0.05	198	0.13	198	0.28
3	198	0.05	198	0.13	197	0.23
4	198	0.05	197	0.38	197	0.23
5	197	0.45	197	0.38	197	0.23
6	198	0.05	198	0.13	197	0.23
7	200	1.06	198	0.13	197	0.23
8	197	0.45	198	0.13	198	0.28
9	198	0.05	198	0.13	198	0.28
10	199	0.56	198	0.13	198	0.28
11	199	0.56	197	0.38	198	0.28
12	197	0.45	202	2.15	198	0.28
13	197	0.45	198	0.13	197	0.23
14	198	0.05	197	0.38	197	0.23
15	197	0.45	197	0.38	197	0.23
16	198	0.05	198	0.13	196	0.73
17	198	0.05	196	0.88	197	0.23
18	198	0.05	199	0.63	197	0.23
19	197	0.45	196	0.88	198	0.28
20	197	0.45	197	0.38	199	0.79
1440 min						
Tablette Nr.	Versuch 1		Versuch 2		Versuch 3	
	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]
1	192	0.39	192	1.00	192	0.81
2	193	0.92	192	1.00	191	0.29
3	193	0.92	191	0.47	190	0.24
4	193	0.92	191	0.47	190	0.24
5	193	0.92	189	0.58	191	0.29
6	192	0.39	189	0.58	190	0.24
7	192	0.39	190	0.05	190	0.24
8	190	0.65	190	0.05	191	0.29
9	190	0.65	190	0.05	190	0.24
10	190	0.65	190	0.05	191	0.29
11	190	0.65	190	0.05	191	0.29
12	190	0.65	190	0.05	191	0.29
13	189	1.18	190	0.05	190	0.24
14	190	0.65	189	0.58	190	0.24
15	190	0.65	190	0.05	189	0.76
16	191	0.13	190	0.05	190	0.24
17	188	1.70	190	0.05	191	0.29
18	191	0.13	190	0.05	190	0.24
19	190	0.65	190	0.05	191	0.29
20	189	1.18	189	0.58	190	0.24

2880 min						
Tablette Nr.	Versuch 1		Versuch 2		Versuch 3	
	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]
1	167	0.45	169	1.05	168	0.36
2	169	0.75	167	0.15	167	0.24
3	168	0.15	168	0.45	168	0.36
4	170	1.34	167	0.15	167	0.24
5	167	0.45	166	0.75	167	0.24
6	168	0.15	167	0.15	167	0.24
7	167	0.45	166	0.75	168	0.36
8	167	0.45	167	0.15	168	0.36
9	169	0.75	167	0.15	168	0.36
10	167	0.45	166	0.75	167	0.24
11	166	1.04	167	0.15	166	0.84
12	168	0.15	168	0.45	167	0.24
13	168	0.15	167	0.15	167	0.24
14	167	0.45	168	0.45	167	0.24
15	168	0.15	167	0.15	167	0.24
16	168	0.15	167	0.15	167	0.24
17	167	0.45	168	0.45	167	0.24
18	169	0.75	168	0.45	168	0.36
19	168	0.15	167	0.15	167	0.24
20	167	0.45	168	0.45	170	1.55
4320 min						
Tablette Nr.	Versuch 1		Versuch 2		Versuch 3	
	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]
1	146	10.27	123	3.98	134	1.55
2	138	4.23	125	2.42	129	2.24
3	148	11.78	138	7.73	137	3.83
4	122	7.85	138	7.73	127	3.75
5	139	4.98	119	7.10	124	6.03
6	134	1.21	138	7.73	124	6.03
7	132	0.30	135	5.39	143	8.37
8	137	3.47	126	1.64	135	2.31
9	129	2.57	124	3.20	139	5.34
10	126	4.83	134	4.61	137	3.83
11	135	1.96	127	0.86	123	6.78
12	121	8.61	123	3.98	123	6.78
13	132	0.30	121	5.54	139	5.34
14	137	3.47	131	2.26	139	5.34
15	133	0.45	112	12.57	136	3.07
16	136	2.72	132	3.04	127	3.75
17	132	0.30	121	5.54	121	8.30
18	120	9.37	122	4.76	135	2.31
19	125	5.59	136	6.17	127	3.75
20	126	4.83	137	6.95	140	6.10

9.4.4.1.2 Ternäre Mischungen aus Maisstärke, Ibuprofen und Aerosil® 200

1 min						
Tablette Nr.	Versuch 1		Versuch 2		Versuch 3	
	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]
1	181	2.75	178	1.66	174	0.80
2	174	1.22	175	0.06	174	0.80
3	176	0.09	175	0.06	176	0.34
4	179	1.62	175	0.06	176	0.34
5	177	0.48	176	0.51	176	0.34
6	174	1.22	175	0.06	175	0.23
7	178	1.05	177	1.09	174	0.80
8	176	0.09	175	0.06	175	0.23
9	175	0.65	176	0.51	174	0.80
10	175	0.65	174	0.63	175	0.23
11	175	0.65	175	0.06	176	0.34
12	175	0.65	174	0.63	176	0.34
13	175	0.65	175	0.06	176	0.34
14	177	0.48	175	0.06	176	0.34
15	177	0.48	175	0.06	174	0.80
16	176	0.09	174	0.63	176	0.34
17	176	0.09	172	1.77	176	0.34
18	177	0.48	174	0.63	175	0.23
19	177	0.48	174	0.63	177	0.91
20	173	1.79	178	1.66	177	0.91
10 min						
Tablette Nr.	Versuch 1		Versuch 2		Versuch 3	
	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]
1	192	0.34	192	0.18	192	0.29
2	192	0.34	191	0.34	192	0.29
3	191	0.18	192	0.18	192	0.29
4	191	0.18	189	1.38	192	0.29
5	190	0.71	191	0.34	190	0.76
6	191	0.18	191	0.34	191	0.24
7	192	0.34	192	0.18	192	0.29
8	192	0.34	192	0.18	190	0.76
9	191	0.18	193	0.70	192	0.29
10	191	0.18	193	0.70	191	0.24
11	192	0.34	192	0.18	192	0.29
12	192	0.34	191	0.34	191	0.24
13	191	0.18	192	0.18	192	0.29
14	191	0.18	191	0.34	192	0.29
15	192	0.34	193	0.70	192	0.29
16	192	0.34	191	0.34	191	0.24
17	191	0.18	193	0.70	191	0.24
18	190	0.71	191	0.34	192	0.29
19	192	0.34	192	0.18	190	0.76
20	191	0.18	191	0.34	192	0.29
30 min						
Tablette Nr.	Versuch 1		Versuch 2		Versuch 3	
	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]
1	194	0.08	194	0.10	194	0.05
2	195	0.44	194	0.10	193	0.46
3	193	0.59	193	0.41	193	0.46
4	195	0.44	194	0.10	194	0.05
5	194	0.08	193	0.41	192	0.98
6	194	0.08	194	0.10	194	0.05
7	194	0.08	194	0.10	194	0.05
8	194	0.08	194	0.10	194	0.05
9	196	0.95	194	0.10	193	0.46
10	194	0.08	194	0.10	194	0.05
11	194	0.08	195	0.62	194	0.05
12	193	0.59	194	0.10	193	0.46
13	193	0.59	193	0.41	194	0.05
14	195	0.44	195	0.62	194	0.05
15	195	0.44	193	0.41	195	0.05
16	193	0.59	193	0.41	194	0.05
17	193	0.59	194	0.10	195	0.57
18	195	0.44	193	0.41	195	0.57
19	194	0.08	194	0.10	194	0.05
20	195	0.44	194	0.10	195	0.57

60 min						
Tablette Nr.	Versuch 1		Versuch 2		Versuch 3	
	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]
1	196	0.08	196	0.03	196	0.03
2	196	0.08	195	0.54	196	0.03
3	196	0.08	196	0.03	196	0.03
4	196	0.08	197	0.48	197	0.54
5	196	0.08	196	0.03	196	0.03
6	197	0.43	196	0.03	195	0.48
7	197	0.43	196	0.03	196	0.03
8	194	1.10	196	0.03	195	0.48
9	196	0.08	196	0.03	196	0.03
10	197	0.43	196	0.03	196	0.03
11	198	0.94	196	0.03	196	0.03
12	196	0.08	196	0.03	196	0.03
13	196	0.08	196	0.03	197	0.54
14	196	0.08	196	0.03	196	0.03
15	196	0.08	195	0.54	196	0.03
16	196	0.08	196	0.03	196	0.03
17	196	0.08	198	0.99	196	0.03
18	196	0.08	196	0.03	196	0.03
19	197	0.43	196	0.03	196	0.03
20	195	0.59	196	0.03	195	0.48
180 min						
Tablette Nr.	Versuch 1		Versuch 2		Versuch 3	
	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]
1	201	0.30	199	0.75	197	1.50
2	201	0.30	200	0.25	199	0.50
3	200	0.20	200	0.25	200	0.00
4	200	0.20	200	0.25	200	0.00
5	200	0.20	201	0.25	200	0.00
6	201	0.30	200	0.25	200	0.00
7	200	0.20	201	0.25	200	0.00
8	200	0.20	200	0.25	201	0.50
9	200	0.20	201	0.25	200	0.00
10	200	0.20	200	0.25	200	0.00
11	201	0.30	201	0.25	200	0.00
12	201	0.30	201	0.25	200	0.00
13	200	0.20	200	0.25	201	0.50
14	201	0.30	201	0.25	200	0.00
15	200	0.20	200	0.25	200	0.00
16	200	0.20	202	0.75	200	0.00
17	201	0.30	200	0.25	200	0.00
18	201	0.30	201	0.25	200	0.00
19	200	0.20	201	0.25	200	0.00
20	200	0.20	201	0.25	202	1.00
360 min						
Tablette Nr.	Versuch 1		Versuch 2		Versuch 3	
	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]
1	200	1.48	198	2.25	199	1.85
2	203	0.00	201	0.77	201	0.86
3	202	0.49	202	0.27	203	0.12
4	203	0.00	203	0.22	203	0.12
5	203	0.00	203	0.22	203	0.12
6	203	0.00	203	0.22	203	0.12
7	203	0.00	203	0.22	203	0.12
8	204	0.49	203	0.22	203	0.12
9	204	0.49	203	0.22	203	0.12
10	203	0.00	203	0.22	203	0.12
11	203	0.00	203	0.22	203	0.12
12	203	0.00	203	0.22	203	0.12
13	204	0.49	203	0.22	204	0.62
14	203	0.00	203	0.22	202	0.37
15	204	0.49	203	0.22	203	0.12
16	203	0.00	203	0.22	203	0.12
17	203	0.00	203	0.22	204	0.62
18	203	0.00	203	0.22	203	0.12
19	203	0.00	202	0.27	203	0.12
20	203	0.00	203	0.22	203	0.12

720 min						
Tablette Nr.	Versuch 1		Versuch 2		Versuch 3	
	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]
1	199	0.80	201	0.10	199	0.80
2	201	0.20	201	0.10	201	0.20
3	200	0.30	200	0.40	200	0.30
4	201	0.20	201	0.10	201	0.20
5	201	0.20	201	0.10	201	0.20
6	200	0.30	201	0.10	200	0.30
7	201	0.20	201	0.10	201	0.20
8	201	0.20	201	0.10	201	0.20
9	201	0.20	202	0.60	201	0.20
10	201	0.20	201	0.10	201	0.20
11	200	0.30	200	0.40	200	0.30
12	200	0.30	201	0.10	200	0.30
13	201	0.20	200	0.40	201	0.20
14	200	0.30	200	0.40	200	0.30
15	201	0.20	201	0.10	201	0.20
16	200	0.30	201	0.10	200	0.30
17	201	0.20	201	0.10	201	0.20
18	201	0.20	201	0.10	201	0.20
19	201	0.20	201	0.10	201	0.20
20	201	0.20	200	0.40	201	0.20
1440 min						
Tablette Nr.	Versuch 1		Versuch 2		Versuch 3	
	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]
1	186	0.80	188	0.24	188	0.11
2	186	0.80	187	0.29	189	0.64
3	187	0.27	188	0.24	188	0.11
4	187	0.27	187	0.29	189	0.64
5	187	0.27	187	0.29	188	0.11
6	186	0.80	187	0.29	187	0.43
7	187	0.27	186	0.83	187	0.43
8	187	0.27	187	0.29	187	0.43
9	188	0.27	188	0.24	188	0.11
10	188	0.27	188	0.24	187	0.43
11	187	0.27	188	0.24	188	0.11
12	187	0.27	187	0.29	188	0.11
13	188	0.27	188	0.24	188	0.11
14	189	0.80	188	0.24	188	0.11
15	188	0.27	188	0.24	187	0.43
16	188	0.27	188	0.24	188	0.11
17	188	0.27	187	0.29	188	0.11
18	189	0.80	188	0.24	188	0.11
19	189	0.80	188	0.24	188	0.11
20	188	0.27	188	0.24	187	0.43
2880 min						
Tablette Nr.	Versuch 1		Versuch 2		Versuch 3	
	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]
1	165	0.03	165	0.00	162	1.61
2	165	0.03	164	0.61	165	0.21
3	166	0.64	164	0.61	164	0.39
4	166	0.64	165	0.00	163	1.00
5	165	0.03	165	0.00	165	0.21
6	165	0.03	165	0.00	165	0.21
7	165	0.03	165	0.00	164	0.39
8	164	0.58	165	0.00	165	0.21
9	164	0.58	166	0.61	164	0.39
10	164	0.58	166	0.61	165	0.21
11	163	1.18	165	0.00	165	0.21
12	165	0.03	165	0.00	166	0.82
13	165	0.03	165	0.00	166	0.82
14	166	0.64	165	0.00	166	0.82
15	165	0.03	165	0.00	165	0.21
16	166	0.64	164	0.61	165	0.21
17	165	0.03	165	0.00	165	0.21
18	165	0.03	166	0.61	164	0.39
19	165	0.03	164	0.61	164	0.39
20	165	0.03	166	0.61	165	0.21

Tablette Nr.	4320 min					
	Versuch 1		Versuch 2		Versuch 3	
	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]	M _P [mg]	AW [%]
1	158	0.51	156	0.89	156	0.61
2	158	0.51	157	0.25	156	0.61
3	156	0.76	157	0.25	157	0.03
4	157	0.13	157	0.25	156	0.61
5	156	0.76	158	0.38	157	0.03
6	157	0.13	157	0.25	157	0.03
7	156	0.76	157	0.25	156	0.61
8	158	0.51	157	0.25	157	0.03
9	156	0.76	158	0.38	157	0.03
10	158	0.51	158	0.38	157	0.03
11	157	0.13	158	0.38	157	0.03
12	157	0.13	158	0.38	157	0.03
13	158	0.51	158	0.38	157	0.03
14	157	0.13	156	0.89	156	0.61
15	158	0.51	158	0.38	158	0.67
16	158	0.51	157	0.25	158	0.67
17	157	0.13	159	1.02	157	0.03
18	156	0.76	158	0.38	158	0.67
19	157	0.13	157	0.25	158	0.67
20	159	1.15	157	0.25	157	0.03

9.4.4.2 Friabilität: Binäre Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial

Aerosil® 200										
Messung	Mischzeit [min]									
	1		10		30		60		180	
	M _v [g]	M _n [g]	M _v [g]	M _n [g]	M _v [g]	M _n [g]	M _v [g]	M _n [g]	M _v [g]	M _n [g]
1	3.989	3.984	4.034	4.029	3.975	3.970	3.955	3.954	4.022	4.022
2	3.990	3.984	4.034	4.028	3.964	3.958	3.961	3.96	4.021	4.021
3	3.985	3.979	4.026	4.024	3.965	3.959	3.947	3.945	4.022	4.022
Messung	Mischzeit [min]									
	360		720		1440		2880		4320	
	M _v [g]	M _n [g]	M _v [g]	M _n [g]	M _v [g]	M _n [g]	M _v [g]	M _n [g]	M _v [g]	M _n [g]
1	4.012	4.009	3.999	3.997	3.981	3.978	3.983	3.978	3.989	3.985
2	4.003	4.001	4.002	3.999	3.987	3.984	3.985	3.981	3.990	3.985
3	4.003	4.001	4.006	4.002	3.987	3.986	3.988	3.983	3.985	3.979
Aerosil® R 805										
Messung	Mischzeit [min]									
	1		10		30		60		180	
	M _v [g]	M _n [g]	M _v [g]	M _n [g]	M _v [g]	M _n [g]	M _v [g]	M _n [g]	M _v [g]	M _n [g]
1	3.982	3.977	4.001	3.990	3.976	3.958	4.002	3.985	3.984	3.962
2	3.985	3.978	3.997	3.985	3.980	3.964	3.983	3.965	3.965	3.941
3	3.990	3.985	3.999	3.987	3.985	3.968	3.981	3.966	3.969	3.944
Messung	Mischzeit [min]									
	360		720		1440		2880		4320	
	M _v [g]	M _n [g]	M _v [g]	M _n [g]	M _v [g]	M _n [g]	M _v [g]	M _n [g]	M _v [g]	M _n [g]
1	3.950	3.926	3.966	3.952	3.980	3.966	3.983	3.962	3.987	3.969
2	3.947	3.926	3.967	3.953	3.974	3.960	3.972	3.953	3.976	3.959
3	3.951	3.929	3.966	3.952	3.972	3.959	3.969	3.950	3.966	3.948

9.4.4.3 Zerfallszeit: Binäre Mischungen aus Maisstärke und Nanomaterial

Messwerte in [s].

Aerosil® 200					
	Mischzeit [min]				
Messung	1	10	30	60	180
1	11.4	11.3	12.0	14.7	14.0
2	9.8	11.5	11.6	15.7	16.9
3	10.8	11.8	10.5	22.8	16.3
	Mischzeit [min]				
Messung	360	720	1440	2880	4320
1	33.8	20.9	24.2	30.8	32.1
2	18.5	25.0	32.3	28.8	30.9
3	16.8	16.0	25.4	28.3	30.6
Aerosil® R 805					
	Mischzeit [min]				
Messung	1	10	30	60	180
1	21.3	13.7	11.5	11.3	11.6
2	15.8	16.1	12.9	11.7	11.7
3	15.7	14.5	13.7	12.8	12.4
	Mischzeit [min]				
Messung	360	720	1440	2880	4320
1	10.0	11.9	11.8	11.5	10.9
2	10.3	9.9	9.2	10.7	11.1
3	11.4	9.6	9.3	9.8	10.2

9.4.5 EK 0 - Daten

Von den für die Berechnung der Heckel-Parameter verwendeten Tablettenpressendaten ist beispielhaft jeweils eine Datei für jede Mischzeit der binären Mischungen aus Maisstärke und Aerosil® 200 dargestellt. Die übrigen Dateien befinden sich ebenfalls am Lehrstuhl hinterlegt.

1 min				10 min			
PK _{Os} [kN]	PK _{Us} [kN]	x _{Os} [mm]	x _{Us} [mm]	PK _{Os} [kN]	PK _{Us} [kN]	x _{Os} [mm]	x _{Us} [mm]
0.00	0.02	6.48	10.41	0.00	0.00	6.59	10.40
0.02	0.00	6.52	10.41	0.02	0.03	6.64	10.40
0.02	0.02	6.6	10.43	0.03	0.05	6.70	10.41
0.02	0.03	6.67	10.42	0.08	0.09	6.73	10.40
0.07	0.09	6.73	10.46	0.10	0.15	6.81	10.43
0.12	0.10	6.75	10.43	0.15	0.19	6.87	10.43
0.12	0.15	6.82	10.45	0.24	0.24	6.92	10.45
0.20	0.20	6.9	10.45	0.31	0.31	6.98	10.45
0.25	0.26	6.92	10.46	0.31	0.31	7.03	10.45
0.31	0.29	6.99	10.46	0.37	0.36	7.08	10.47
0.34	0.32	7.04	10.51	0.39	0.43	7.12	10.51
0.37	0.34	7.08	10.47	0.47	0.48	7.18	10.53
0.42	0.39	7.13	10.48	0.49	0.51	7.21	10.52
0.46	0.46	7.17	10.47	0.58	0.60	7.26	10.53
0.54	0.51	7.23	10.51	0.61	0.65	7.31	10.53
0.58	0.56	7.28	10.51	0.73	0.73	7.36	10.52
0.68	0.65	7.31	10.52	0.83	0.83	7.41	10.52
0.75	0.75	7.36	10.51	0.90	0.90	7.45	10.52
0.86	0.85	7.4	10.52	1.02	0.99	7.48	10.52
0.95	0.92	7.42	10.51	1.10	1.09	7.52	10.52
1.07	1.02	7.45	10.51	1.22	1.17	7.56	10.53
1.15	1.11	7.51	10.52	1.31	1.28	7.59	10.52
1.24	1.19	7.54	10.52	1.39	1.38	7.63	10.52
1.36	1.31	7.57	10.52	1.51	1.45	7.65	10.51
1.48	1.40	7.62	10.53	1.61	1.55	7.69	10.52
1.53	1.48	7.63	10.51	1.68	1.63	7.74	10.52
1.66	1.60	7.69	10.51	1.80	1.72	7.74	10.50
1.76	1.69	7.73	10.54	1.88	1.80	7.80	10.52
1.86	1.77	7.74	10.52	1.97	1.89	7.82	10.50
1.92	1.86	7.74	10.51	2.03	1.97	7.85	10.54

2.07	1.96	7.81	10.51	2.17	2.08	7.87	10.52
2.17	2.04	7.84	10.54	2.22	2.13	7.91	10.52
2.22	2.14	7.85	10.52	2.29	2.21	7.93	10.51
2.32	2.23	7.89	10.53	2.41	2.28	7.97	10.52
2.41	2.30	7.91	10.54	2.44	2.37	7.97	10.52
2.51	2.38	7.93	10.54	2.56	2.47	8.00	10.53
2.61	2.45	7.96	10.54	2.63	2.50	8.00	10.56
2.63	2.54	7.97	10.53	2.70	2.59	8.03	10.53
2.73	2.60	7.98	10.52	2.80	2.64	8.07	10.53
2.81	2.67	8.01	10.57	2.87	2.69	8.09	10.53
2.88	2.74	8.01	10.54	2.90	2.77	8.11	10.53
2.95	2.77	8.06	10.52	2.97	2.81	8.11	10.51
2.98	2.84	8.03	10.52	3.03	2.88	8.13	10.53
3.07	2.91	8.04	10.54	3.07	2.91	8.13	10.52
3.10	2.93	8.09	10.56	3.10	2.94	8.15	10.51
3.14	3.00	8.09	10.56	3.12	3.00	8.18	10.53
3.14	3.00	8.11	10.48	3.14	3.00	8.18	10.53
3.17	3.03	8.12	10.54	3.17	3.01	8.19	10.53
3.22	3.06	8.11	10.51	3.19	3.03	8.19	10.52
3.24	3.06	8.14	10.52	3.22	3.03	8.19	10.53
3.22	3.06	8.13	10.5	3.19	3.05	8.22	10.54
3.24	3.06	8.14	10.54	3.19	3.03	8.23	10.51
3.20	3.06	8.17	10.52	3.20	3.05	8.23	10.53
3.19	3.03	8.14	10.54	3.12	3.01	8.23	10.52
3.15	3.00	8.15	10.54	3.14	2.98	8.20	10.54
3.10	2.96	8.15	10.54	3.07	2.94	8.22	10.54
3.05	2.91	8.17	10.54	2.98	2.86	8.22	10.53
2.97	2.88	8.17	10.54	2.90	2.81	8.24	10.53
2.85	2.81	8.18	10.52	2.76	2.74	8.24	10.53
2.70	2.72	8.14	10.53	2.59	2.66	8.24	10.53
2.54	2.64	8.15	10.52	2.46	2.55	8.24	10.52
2.39	2.52	8.17	10.52	2.27	2.42	8.24	10.52
2.25	2.33	8.17	10.53	2.14	2.23	8.24	10.51
2.09	2.16	8.14	10.53	1.95	2.06	8.25	10.53
1.92	1.99	8.18	10.53	1.76	1.84	8.24	10.53
1.71	1.80	8.18	10.5	1.58	1.65	8.24	10.54
1.51	1.58	8.18	10.53	1.37	1.46	8.24	10.52
1.36	1.40	8.18	10.54	1.2	1.24	8.23	10.54
1.17	1.21	8.18	10.54	1.00	1.06	8.25	10.53
0.97	1.04	8.17	10.53	0.85	0.89	8.24	10.53
0.80	0.85	8.13	10.54	0.68	0.71	8.24	10.52
0.63	0.70	8.14	10.53	0.51	0.56	8.22	10.50
0.49	0.53	8.12	10.54	0.37	0.46	8.19	10.52
0.36	0.41	8.11	10.53	0.27	0.34	8.19	10.53
0.25	0.34	8.09	10.54	0.22	0.29	8.18	10.53
0.22	0.31	8.07	10.52	0.14	0.29	8.15	10.51
0.17	0.27	8.03	10.53	0.15	0.24	8.13	10.53
0.14	0.24	8.03	10.52	0.12	0.22	8.08	10.50
0.14	0.22	8.01	10.52	0.05	0.15	8.08	10.47
0.07	0.17	7.98	10.48	0.03	0.1	8.07	10.50
0.02	0.12	7.93	10.46	0.00	0.07	8.02	10.47
0.00	0.07	7.93	10.48				
30 min				60 min			
PK_{OS}	PK_{US}	x_{OS}	x_{US}	PK_{OS}	PK_{US}	x_{OS}	x_{US}
[kN]	[kN]	[mm]	[mm]	[kN]	[kN]	[mm]	[mm]
0.00	0.00	6.70	10.40	0.00	0.07	6.73	10.41
0.02	0.05	6.76	10.42	0.07	0.12	6.79	10.45
0.05	0.12	6.82	10.43	0.12	0.17	6.82	10.45
0.10	0.12	6.86	10.41	0.15	0.20	6.88	10.42
0.17	0.20	6.93	10.45	0.22	0.27	6.95	10.43
0.20	0.27	6.99	10.45	0.27	0.31	7.01	10.48
0.27	0.31	7.04	10.43	0.29	0.34	7.06	10.47
0.31	0.34	7.08	10.50	0.36	0.36	7.10	10.48
0.34	0.37	7.14	10.48	0.41	0.43	7.15	10.48
0.39	0.41	7.15	10.48	0.42	0.46	7.19	10.50
0.44	0.48	7.25	10.50	0.49	0.54	7.25	10.52
0.49	0.53	7.29	10.53	0.54	0.60	7.29	10.52
0.56	0.61	7.34	10.52	0.64	0.68	7.34	10.52
0.64	0.71	7.39	10.5	0.73	0.80	7.39	10.50
0.76	0.78	7.42	10.52	0.88	0.89	7.40	10.51
0.83	0.87	7.46	10.54	0.93	0.95	7.46	10.53
0.93	0.95	7.50	10.50	1.05	1.04	7.51	10.54
1.02	1.06	7.54	10.51	1.14	1.12	7.56	10.52

1.12	1.14	7.59	10.51	1.22	1.21	7.58	10.50
1.22	1.24	7.62	10.51	1.31	1.29	7.62	10.53
1.34	1.31	7.65	10.51	1.41	1.38	7.64	10.52
1.42	1.43	7.69	10.53	1.51	1.48	7.69	10.53
1.53	1.50	7.71	10.51	1.58	1.58	7.73	10.50
1.61	1.62	7.76	10.53	1.68	1.63	7.76	10.51
1.71	1.69	7.79	10.52	1.80	1.75	7.79	10.53
1.78	1.79	7.82	10.54	1.86	1.84	7.82	10.52
1.90	1.87	7.85	10.52	1.97	1.92	7.85	10.51
2.00	1.96	7.89	10.52	2.05	1.99	7.87	10.53
2.09	2.03	7.92	10.52	2.12	2.11	7.91	10.53
2.19	2.13	7.95	10.53	2.20	2.16	7.93	10.52
2.25	2.20	7.97	10.51	2.29	2.23	7.95	10.52
2.34	2.28	8.00	10.51	2.41	2.33	7.98	10.53
2.42	2.37	8.02	10.52	2.48	2.38	8.00	10.53
2.49	2.43	8.02	10.52	2.56	2.47	8.01	10.53
2.59	2.50	8.06	10.51	2.61	2.50	8.02	10.52
2.66	2.57	8.09	10.52	2.70	2.60	8.07	10.52
2.73	2.66	8.11	10.52	2.73	2.67	8.11	10.53
2.80	2.71	8.12	10.50	2.83	2.72	8.11	10.53
2.85	2.77	8.15	10.53	2.87	2.76	8.13	10.52
2.93	2.81	8.14	10.52	2.93	2.81	8.15	10.51
2.97	2.86	8.17	10.51	3.02	2.86	8.13	10.51
3.02	2.91	8.18	10.54	3.02	2.91	8.18	10.53
3.07	2.94	8.20	10.52	3.02	2.96	8.18	10.53
3.10	2.98	8.22	10.51	3.10	2.98	8.19	10.52
3.14	3.03	8.23	10.56	3.14	3.00	8.20	10.51
3.15	3.03	8.24	10.53	3.14	3.03	8.23	10.52
3.20	3.06	8.24	10.53	3.17	3.05	8.24	10.56
3.17	3.06	8.25	10.52	3.20	3.06	8.23	10.53
3.20	3.06	8.26	10.53	3.19	3.06	8.24	10.54
3.17	3.06	8.25	10.51	3.20	3.03	8.25	10.50
3.20	3.03	8.28	10.52	3.14	3.00	8.24	10.54
3.15	3.03	8.28	10.52	3.09	2.98	8.24	10.53
3.14	3.00	8.29	10.51	3.07	2.94	8.26	10.50
3.07	2.94	8.28	10.51	3.02	2.93	8.26	10.53
3.02	2.93	8.28	10.51	2.93	2.86	8.24	10.53
2.88	2.84	8.29	10.53	2.83	2.79	8.26	10.53
2.80	2.77	8.29	10.50	2.70	2.71	8.26	10.51
2.64	2.69	8.26	10.52	2.53	2.66	8.26	10.51
2.46	2.59	8.28	10.54	2.37	2.54	8.28	10.52
2.32	2.47	8.29	10.56	2.22	2.38	8.24	10.53
2.17	2.28	8.29	10.52	2.07	2.18	8.26	10.51
2.02	2.11	8.29	10.52	1.92	2.03	8.28	10.53
1.83	1.91	8.29	10.53	1.73	1.80	8.28	10.53
1.63	1.72	8.26	10.53	1.51	1.60	8.28	10.53
1.42	1.50	8.29	10.51	1.34	1.41	8.26	10.53
1.24	1.29	8.25	10.54	1.14	1.21	8.26	10.54
1.05	1.11	8.26	10.54	0.98	1.02	8.26	10.54
0.88	0.92	8.28	10.52	0.78	0.85	8.26	10.53
0.64	0.75	8.28	10.48	0.58	0.66	8.23	10.52
0.53	0.60	8.26	10.52	0.41	0.54	8.25	10.50
0.37	0.46	8.24	10.52	0.32	0.41	8.23	10.52
0.25	0.34	8.23	10.50	0.24	0.34	8.20	10.54
0.22	0.32	8.20	10.52	0.17	0.31	8.19	10.53
0.19	0.27	8.18	10.53	0.14	0.27	8.17	10.53
0.14	0.26	8.15	10.51	0.12	0.24	8.15	10.53
0.12	0.22	8.11	10.47	0.12	0.20	8.12	10.51
0.07	0.19	8.11	10.52	0.03	0.17	8.11	10.47
0.03	0.12	8.08	10.50	0.00	0.12	8.07	10.47
0.00	0.05	8.07	10.47				
180 min				360 min			
PK_{Os} [kN]	PK_{Us} [kN]	x_{Os} [mm]	x_{Us} [mm]	PK_{Os} [kN]	PK_{Us} [kN]	x_{Os} [mm]	x_{Us} [mm]
0.00	0.05	6.77	10.42	0.00	0.05	6.73	10.40
0.02	0.10	6.84	10.47	0.03	0.09	6.81	10.45
0.07	0.14	6.90	10.42	0.05	0.12	6.86	10.41
0.14	0.20	6.95	10.46	0.12	0.17	6.92	10.42
0.22	0.29	6.99	10.45	0.19	0.24	6.97	10.45
0.24	0.29	7.04	10.51	0.24	0.27	7.03	10.46
0.29	0.34	7.09	10.46	0.25	0.31	7.08	10.50
0.31	0.39	7.15	10.48	0.31	0.36	7.12	10.48
0.36	0.46	7.21	10.48	0.37	0.39	7.18	10.52

0.41	0.48	7.24	10.51	0.42	0.44	7.23	10.53
0.47	0.54	7.30	10.50	0.46	0.51	7.25	10.52
0.54	0.63	7.30	10.52	0.51	0.58	7.32	10.53
0.63	0.73	7.39	10.52	0.61	0.66	7.35	10.54
0.73	0.80	7.42	10.52	0.68	0.73	7.39	10.53
0.81	0.89	7.47	10.51	0.81	0.85	7.43	10.53
0.92	0.97	7.51	10.51	0.88	0.92	7.47	10.53
1.02	1.06	7.56	10.51	0.98	0.99	7.54	10.54
1.12	1.16	7.59	10.52	1.07	1.09	7.54	10.52
1.22	1.24	7.63	10.52	1.17	1.19	7.60	10.56
1.32	1.31	7.68	10.51	1.27	1.29	7.63	10.52
1.39	1.41	7.70	10.52	1.36	1.38	7.68	10.53
1.51	1.52	7.73	10.52	1.49	1.48	7.69	10.54
1.63	1.58	7.78	10.52	1.59	1.55	7.75	10.53
1.70	1.67	7.81	10.52	1.70	1.63	7.76	10.52
1.76	1.79	7.81	10.48	1.76	1.74	7.81	10.53
1.90	1.86	7.85	10.52	1.88	1.86	7.82	10.54
1.95	1.96	7.90	10.52	1.97	1.94	7.87	10.53
2.09	2.04	7.92	10.53	2.03	2.01	7.90	10.56
2.17	2.13	7.96	10.51	2.15	2.11	7.90	10.52
2.24	2.20	7.98	10.53	2.22	2.18	7.95	10.56
2.32	2.26	8.01	10.52	2.29	2.25	7.98	10.54
2.39	2.37	8.03	10.52	2.42	2.33	8.00	10.54
2.48	2.43	8.06	10.51	2.49	2.40	8.02	10.54
2.56	2.47	8.07	10.51	2.54	2.49	8.04	10.54
2.64	2.57	8.11	10.51	2.64	2.57	8.07	10.53
2.71	2.64	8.12	10.51	2.75	2.64	8.09	10.56
2.76	2.69	8.11	10.52	2.80	2.71	8.11	10.53
2.83	2.76	8.15	10.53	2.88	2.77	8.12	10.54
2.88	2.81	8.17	10.53	2.92	2.84	8.15	10.53
2.93	2.86	8.19	10.54	2.98	2.86	8.15	10.54
3.02	2.89	8.19	10.51	3.02	2.93	8.18	10.51
3.03	2.94	8.22	10.54	3.05	2.96	8.17	10.52
3.09	2.98	8.23	10.54	3.10	3.00	8.20	10.50
3.09	3.01	8.23	10.51	3.15	3.01	8.22	10.51
3.12	3.01	8.25	10.53	3.17	3.05	8.22	10.52
3.14	3.05	8.25	10.50	3.22	3.08	8.23	10.52
3.15	3.05	8.24	10.52	3.24	3.08	8.22	10.51
3.12	3.05	8.28	10.50	3.22	3.10	8.24	10.51
3.14	3.05	8.28	10.53	3.24	3.06	8.25	10.51
3.15	3.03	8.26	10.51	3.22	3.08	8.26	10.50
3.10	3.00	8.28	10.53	3.19	3.05	8.26	10.50
3.07	3.00	8.26	10.53	3.15	3.01	8.24	10.54
3.03	2.96	8.28	10.53	3.12	2.98	8.26	10.53
2.93	2.88	8.28	10.54	3.03	2.94	8.28	10.51
2.87	2.83	8.29	10.53	2.97	2.86	8.25	10.52
2.75	2.77	8.30	10.53	2.83	2.81	8.28	10.51
2.59	2.67	8.28	10.52	2.68	2.74	8.26	10.53
2.42	2.59	8.29	10.57	2.51	2.64	8.28	10.54
2.27	2.45	8.30	10.52	2.34	2.52	8.25	10.52
2.14	2.26	8.29	10.53	2.20	2.37	8.26	10.53
1.97	2.08	8.29	10.52	2.03	2.18	8.28	10.53
1.78	1.91	8.30	10.54	1.86	1.99	8.25	10.53
1.59	1.70	8.30	10.53	1.64	1.79	8.28	10.53
1.39	1.48	8.28	10.53	1.44	1.58	8.28	10.52
1.17	1.29	8.29	10.53	1.24	1.36	8.25	10.53
1.02	1.11	8.26	10.54	1.09	1.19	8.28	10.52
0.81	0.92	8.28	10.53	0.92	0.99	8.25	10.56
0.63	0.75	8.24	10.56	0.70	0.78	8.23	10.53
0.49	0.58	8.24	10.56	0.51	0.63	8.23	10.56
0.32	0.46	8.23	10.56	0.41	0.49	8.22	10.53
0.22	0.36	8.18	10.54	0.27	0.36	8.22	10.53
0.19	0.31	8.19	10.56	0.14	0.31	8.19	10.53
0.14	0.29	8.17	10.52	0.15	0.29	8.15	10.52
0.08	0.24	8.13	10.52	0.12	0.26	8.15	10.53
0.05	0.22	8.13	10.51	0.10	0.20	8.13	10.50
0.02	0.17	8.11	10.50	0.05	0.19	8.09	10.50
0.00	0.10	8.07	10.48	0.00	0.15	8.08	10.48
720 min				1440 min			
PK_{OS}	PK_{US}	x_{OS}	x_{US}	PK_{OS}	PK_{US}	x_{OS}	x_{US}
[kN]	[kN]	[mm]	[mm]	[kN]	[kN]	[mm]	[mm]
0.00	0.07	6.73	10.40	0.00	0.05	6.62	10.43
0.03	0.10	6.79	10.47	0.05	0.05	6.67	10.41

0.07	0.15	6.84	10.41	0.10	0.10	6.76	10.46
0.14	0.19	6.90	10.45	0.12	0.12	6.81	10.45
0.19	0.24	6.95	10.42	0.17	0.17	6.87	10.45
0.25	0.31	7.01	10.48	0.29	0.24	6.92	10.48
0.27	0.32	7.04	10.46	0.32	0.31	6.97	10.47
0.29	0.36	7.10	10.51	0.37	0.32	7.02	10.50
0.36	0.43	7.15	10.47	0.39	0.36	7.07	10.52
0.39	0.44	7.20	10.52	0.41	0.39	7.12	10.56
0.46	0.51	7.25	10.48	0.44	0.43	7.18	10.53
0.53	0.58	7.30	10.54	0.56	0.49	7.23	10.56
0.58	0.66	7.35	10.51	0.59	0.58	7.28	10.58
0.68	0.73	7.39	10.53	0.68	0.66	7.31	10.54
0.76	0.85	7.42	10.51	0.75	0.73	7.36	10.57
0.86	0.92	7.48	10.52	0.80	0.78	7.37	10.61
0.97	1.00	7.52	10.52	0.93	0.90	7.43	10.58
1.05	1.09	7.56	10.53	1.07	0.99	7.48	10.53
1.15	1.19	7.58	10.51	1.12	1.07	7.52	10.57
1.22	1.24	7.63	10.54	1.20	1.16	7.56	10.58
1.31	1.33	7.68	10.52	1.31	1.24	7.59	10.54
1.42	1.41	7.70	10.53	1.41	1.33	7.64	10.57
1.49	1.53	7.75	10.51	1.46	1.38	7.68	10.61
1.61	1.62	7.79	10.51	1.59	1.48	7.68	10.56
1.73	1.69	7.82	10.52	1.66	1.58	7.74	10.56
1.80	1.79	7.82	10.51	1.78	1.67	7.78	10.59
1.90	1.86	7.89	10.52	1.86	1.75	7.79	10.56
1.98	1.96	7.87	10.52	1.93	1.82	7.84	10.57
2.09	2.04	7.95	10.54	2.03	1.91	7.85	10.58
2.15	2.13	7.96	10.50	2.14	2.01	7.90	10.58
2.24	2.18	8.00	10.52	2.20	2.06	7.92	10.56
2.34	2.25	8.02	10.52	2.27	2.18	7.95	10.56
2.42	2.35	8.04	10.53	2.39	2.23	7.97	10.57
2.49	2.40	8.07	10.50	2.44	2.30	8.00	10.57
2.56	2.50	8.09	10.52	2.54	2.37	8.03	10.57
2.64	2.57	8.12	10.51	2.59	2.47	8.04	10.58
2.70	2.62	8.13	10.52	2.68	2.52	8.07	10.59
2.78	2.69	8.14	10.53	2.71	2.59	8.09	10.56
2.83	2.77	8.18	10.52	2.80	2.66	8.11	10.58
2.90	2.81	8.18	10.52	2.88	2.71	8.13	10.57
2.95	2.86	8.18	10.51	2.92	2.74	8.14	10.58
3.00	2.91	8.23	10.52	3.00	2.81	8.15	10.58
3.07	2.96	8.24	10.52	3.05	2.84	8.18	10.59
3.10	2.98	8.24	10.52	3.10	2.88	8.18	10.54
3.10	3.01	8.26	10.53	3.14	2.94	8.20	10.58
3.15	3.06	8.28	10.52	3.17	2.96	8.22	10.58
3.17	3.05	8.29	10.54	3.20	3.00	8.22	10.57
3.19	3.08	8.29	10.51	3.22	3.01	8.24	10.58
3.20	3.06	8.30	10.53	3.22	3.01	8.25	10.57
3.20	3.08	8.30	10.51	3.26	3.05	8.26	10.54
3.19	3.06	8.29	10.53	3.24	3.03	8.26	10.58
3.17	3.05	8.31	10.52	3.24	3.03	8.26	10.56
3.15	3.05	8.34	10.54	3.24	3.01	8.28	10.58
3.10	3.01	8.34	10.52	3.15	3.00	8.28	10.58
3.03	2.93	8.33	10.51	3.17	2.96	8.28	10.59
2.95	2.89	8.33	10.52	3.09	2.91	8.29	10.56
2.85	2.83	8.33	10.54	3.02	2.84	8.28	10.57
2.70	2.76	8.33	10.53	2.92	2.79	8.29	10.58
2.56	2.67	8.33	10.51	2.80	2.72	8.29	10.54
2.37	2.59	8.33	10.53	2.61	2.64	8.30	10.59
2.22	2.40	8.31	10.52	2.48	2.54	8.29	10.57
2.05	2.21	8.30	10.52	2.34	2.42	8.29	10.59
1.88	2.03	8.33	10.52	2.17	2.23	8.29	10.57
1.71	1.82	8.33	10.52	1.98	2.06	8.26	10.59
1.51	1.62	8.33	10.51	1.81	1.86	8.29	10.57
1.32	1.43	8.34	10.53	1.61	1.63	8.29	10.61
1.12	1.23	8.30	10.51	1.44	1.45	8.29	10.57
0.92	1.00	8.30	10.52	1.27	1.24	8.31	10.56
0.75	0.85	8.29	10.53	1.05	1.06	8.29	10.58
0.59	0.68	8.31	10.52	0.90	0.89	8.30	10.56
0.42	0.53	8.29	10.53	0.68	0.71	8.26	10.54
0.29	0.39	8.28	10.51	0.58	0.58	8.28	10.57
0.20	0.32	8.26	10.52	0.44	0.44	8.29	10.58
0.17	0.31	8.24	10.53	0.31	0.34	8.28	10.59
0.14	0.29	8.19	10.52	0.29	0.29	8.24	10.54

0.10	0.24	8.20	10.50	0.24	0.29	8.23	10.54
0.08	0.19	8.15	10.50	0.20	0.27	8.18	10.51
0.02	0.15	8.15	10.47	0.20	0.22	8.19	10.51
0.00	0.10	8.12	10.47	0.15	0.19	8.17	10.52
				0.12	0.12	8.15	10.50
				0.05	0.10	8.12	10.50
				0.03	0.05	8.11	10.50
				0.00	0.05	8.08	10.48
2880 min				4320 min			
PK_{Os} [kN]	PK_{Us} [kN]	x_{Os} [mm]	x_{Us} [mm]	PK_{Os} [kN]	PK_{Us} [kN]	x_{Os} [mm]	x_{Us} [mm]
0.00	0.02	6.34	10.45	0.00	0.07	6.38	10.41
0.03	0.00	6.42	10.41	0.02	0.10	6.64	10.41
0.05	0.02	6.48	10.43	0.05	0.12	6.70	10.42
0.07	0.05	6.54	10.42	0.10	0.17	6.76	10.45
0.08	0.03	6.60	10.42	0.15	0.22	6.82	10.47
0.12	0.09	6.65	10.45	0.15	0.27	6.88	10.45
0.17	0.15	6.71	10.45	0.24	0.29	6.92	10.45
0.17	0.19	6.76	10.42	0.27	0.32	6.99	10.48
0.25	0.22	6.85	10.45	0.31	0.36	7.04	10.47
0.27	0.26	6.90	10.45	0.34	0.43	7.10	10.50
0.31	0.32	6.95	10.47	0.36	0.44	7.15	10.54
0.37	0.31	7.01	10.48	0.44	0.49	7.19	10.52
0.41	0.36	7.06	10.52	0.47	0.56	7.25	10.53
0.44	0.44	7.10	10.51	0.58	0.61	7.30	10.52
0.49	0.48	7.15	10.51	0.68	0.71	7.32	10.51
0.58	0.51	7.20	10.52	0.71	0.78	7.36	10.52
0.58	0.56	7.25	10.51	0.83	0.87	7.42	10.52
0.70	0.63	7.30	10.54	0.92	0.97	7.46	10.53
0.73	0.75	7.34	10.51	1.00	1.04	7.52	10.53
0.85	0.80	7.39	10.54	1.10	1.12	7.54	10.51
0.92	0.85	7.41	10.54	1.17	1.21	7.60	10.51
1.03	0.92	7.46	10.54	1.27	1.28	7.64	10.53
1.07	1.04	7.51	10.52	1.32	1.36	7.69	10.53
1.19	1.14	7.56	10.52	1.46	1.46	7.70	10.53
1.25	1.17	7.59	10.56	1.53	1.53	7.76	10.52
1.37	1.28	7.63	10.53	1.64	1.63	7.79	10.51
1.42	1.36	7.67	10.56	1.71	1.72	7.82	10.51
1.54	1.41	7.68	10.53	1.81	1.79	7.84	10.50
1.63	1.53	7.74	10.54	1.90	1.87	7.85	10.50
1.71	1.63	7.78	10.52	1.97	1.96	7.90	10.54
1.78	1.67	7.79	10.54	2.07	2.06	7.93	10.54
1.90	1.74	7.81	10.56	2.12	2.14	7.97	10.53
1.98	1.86	7.86	10.53	2.24	2.20	8.00	10.52
2.07	1.94	7.89	10.56	2.31	2.30	8.02	10.52
2.15	2.03	7.92	10.52	2.41	2.33	8.03	10.52
2.20	2.11	7.95	10.54	2.46	2.43	8.08	10.52
2.27	2.14	7.97	10.52	2.58	2.47	8.09	10.53
2.36	2.20	7.98	10.54	2.61	2.57	8.11	10.52
2.46	2.32	8.03	10.53	2.68	2.62	8.13	10.52
2.54	2.40	8.04	10.54	2.76	2.69	8.15	10.50
2.58	2.42	8.07	10.54	2.81	2.74	8.18	10.52
2.64	2.54	8.09	10.54	2.90	2.83	8.17	10.52
2.73	2.55	8.11	10.54	2.93	2.86	8.20	10.56
2.78	2.64	8.09	10.53	3.00	2.91	8.22	10.53
2.85	2.66	8.12	10.56	3.03	2.94	8.24	10.53
2.92	2.71	8.15	10.54	3.09	3.00	8.24	10.51
2.92	2.77	8.18	10.56	3.07	3.01	8.28	10.52
2.98	2.83	8.17	10.56	3.15	3.05	8.28	10.56
3.03	2.84	8.20	10.54	3.19	3.06	8.29	10.51
3.09	2.88	8.22	10.53	3.19	3.10	8.28	10.53
3.05	2.88	8.23	10.54	3.20	3.08	8.30	10.51
3.12	2.94	8.24	10.52	3.22	3.08	8.30	10.56
3.15	2.93	8.25	10.57	3.19	3.08	8.33	10.53
3.14	2.94	8.26	10.54	3.17	3.08	8.31	10.53
3.14	2.96	8.26	10.54	3.15	3.05	8.33	10.53
3.14	2.96	8.26	10.53	3.10	3.01	8.34	10.56
3.12	2.94	8.28	10.53	3.03	2.96	8.30	10.51
3.12	2.89	8.28	10.54	2.98	2.91	8.33	10.52
3.02	2.88	8.29	10.53	2.90	2.86	8.33	10.51
3.02	2.81	8.29	10.54	2.76	2.79	8.34	10.50
2.93	2.76	8.29	10.56	2.61	2.71	8.33	10.51
2.87	2.71	8.29	10.56	2.48	2.57	8.33	10.51

2.71	2.67	8.29	10.52	2.32	2.47	8.33	10.54
2.54	2.59	8.29	10.54	2.17	2.26	8.30	10.54
2.37	2.45	8.29	10.54	2.00	2.09	8.34	10.54
2.22	2.35	8.29	10.54	1.80	1.91	8.31	10.53
2.10	2.18	8.29	10.53	1.63	1.70	8.34	10.52
1.93	1.99	8.29	10.53	1.41	1.50	8.31	10.51
1.75	1.77	8.29	10.54	1.24	1.29	8.33	10.51
1.58	1.58	8.29	10.57	1.03	1.09	8.33	10.51
1.32	1.41	8.28	10.52	0.88	0.90	8.31	10.51
1.17	1.19	8.30	10.56	0.66	0.73	8.30	10.54
1.00	1.06	8.29	10.54	0.51	0.60	8.28	10.51
0.83	0.87	8.26	10.58	0.36	0.46	8.28	10.54
0.66	0.70	8.26	10.54	0.25	0.36	8.24	10.54
0.51	0.53	8.28	10.57	0.24	0.32	8.23	10.52
0.41	0.44	8.25	10.56	0.17	0.29	8.22	10.50
0.31	0.32	8.24	10.53	0.15	0.27	8.19	10.50
0.25	0.31	8.23	10.53	0.14	0.24	8.17	10.47
0.20	0.29	8.20	10.56	0.05	0.20	8.14	10.46
0.20	0.27	8.18	10.52	0.02	0.10	8.13	10.48
0.15	0.26	8.15	10.52	0.00	0.05	8.08	10.45
0.07	0.19	8.12	10.51				
0.10	0.10	8.11	10.48				
0.05	0.07	8.08	10.48				
0.02	0.09	8.08	10.50				
0.00	0.05	8.08	10.47				

9.5 Heckel-Analyse

9.5.1 Vergleich der Heckel-Diagramme bei 50 und 150 MPa Pressdruck

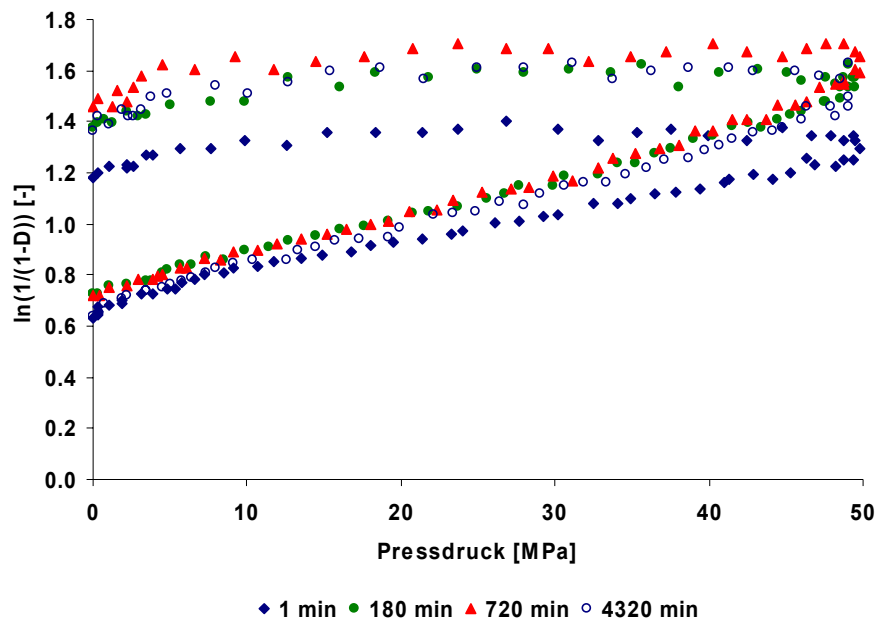


Abbildung 9.4:
Heckel-Diagramme Aerosil® 200, 50 MPa Pressdruck

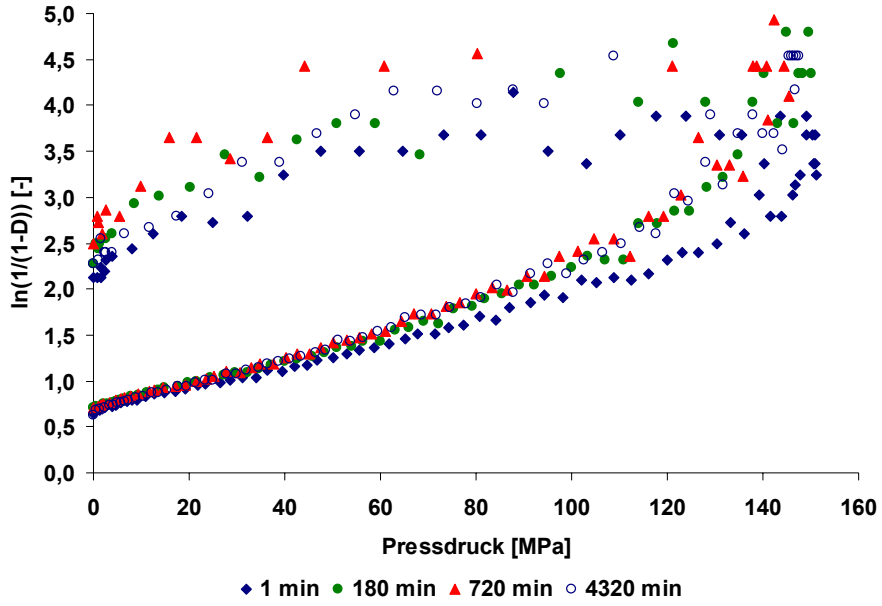


Abbildung 9.5:
Heckel-Diagramme Aerosil® 200, 150 MPa Pressdruck

9.5.2 Vergleich des Fließdrucks P_y bei 50 und 150 MPa Pressdruck

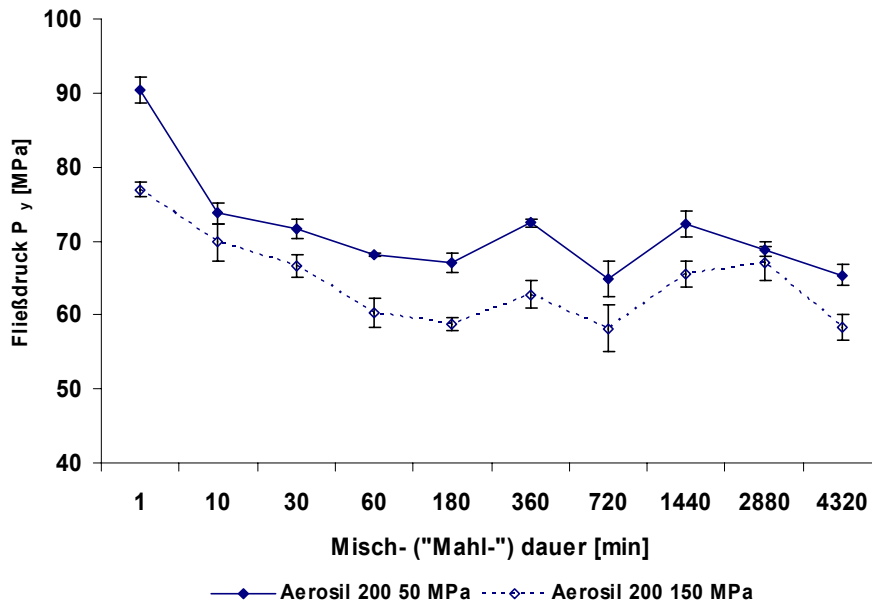


Abbildung 9.6:
Vergleich Fließdruck Aerosil® 200 bei verschiedenen Drücken (50 und 150 MPa)

CURRICULUM VITAE

Persönliche Daten

Name	Margit Jaser
Geburtsdatum	28. Juli 1976
Geburtsort	Bobingen (Bayern)
Familienstand	ledig

Schulbildung

1982 – 1986	Grundschule Bobingen
1986 – 1995	Maria-Stern-Gymnasium Augsburg Abschluss Abitur
09.1995 – 04.1996	Berufsfachschule für Pharmazeutisch-Technische Assistenten Augsburg

Hochschulausbildung und Beruf

05.1996 – 04.2000	Studium der Pharmazie an der Julius-Maximilians- Universität Würzburg
08.1998	Erster Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung (1. Staatsexamen)
04.2000	Zweiter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung (2. Staatsexamen)
05.2000	Praktikum in der Rosen-Apotheke, Frankfurt am Main
06.2000 – 10.2000	Praktikum in der Alten Apotheke, Königstein (Taunus)
11.2000 – 04.2001	Praktikum im Krankenhaus Southend-on-Sea, England
07. 2001	Dritter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung (3. Staatsexamen) Approbation als Apothekerin
08.2001 – 09.2001	Angestellte Apothekerin in der Pfauen-Apotheke, Nürnberg
10.2001 – 04.2002	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universität Erlangen Arbeitsgebiet: Heart Tissue Engineering
05.2002 – 09.2003	Angestellte Apothekerin in der Föhren-Apotheke, Nürnberg
10.2003 – 09.2006	Promotionsarbeit „Untersuchungen zur Wirkungsweise nanoskaliger Fließregulierungsmittel in der Tablettierung“ bei Prof. Dr. I. Zimmermann am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Universität Würzburg