

**Untersuchung der Tablettiersimulation mit dem Presster™ in  
Abhängigkeit von der Formulierung, Chargengrösse und der  
Tablettenpresse**

**Inauguraldissertation**

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie  
vorgelegt der  
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Universität Basel

von

Anja Maria Guntermann  
aus Essen, Deutschland

Gundelfingen, 2008

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
auf Antrag von

Herrn Prof. Dr. H. Leuenberger, Herrn PD Dr. P. van Hoogevest

Basel, den 12. Dezember 2006

Prof. Dr. Hans-Peter Hauri  
Dekan



Edging-Zeichnung von Rolf Guntermann im Rahmen des Apéro im IPL zur Presster-Begrüßung in Basel am 26. November 2002

## **Dank**

Als erstes möchte ich mich bei der Firma Pfizer bedanken, die mir durch die grosszügige zeitliche und finanzielle Unterstützung die Durchführung der Dissertation ermöglicht hat. Meinem Vorgesetzten, Herrn Dr. Axel Knoch gilt dabei für das engagierte Mittragen dieses Projektes und seine motivierenden und hilfreichen Anregungen mein besonderer Dank. Ohne die Kollegen und Mitarbeiter bei Pfizer, die mich sowohl aktiv in der Versuchsdurchführung als auch durch Vertretungen und ihre Flexibilität während meiner Abwesenheiten unterstützt haben, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Dafür ein herzliches Dankeschön. Ein Dank geht ebenfalls an die an der Pfizer Presster Users Group, insbesondere an dem Ringversuch beteiligten Kollegen für Ihre wertvollen Beiträge.

Professor Dr. Hans Leuenberger hat mich schon bei unserem ersten Gespräch für das Thema Tablettiersimulation begeistern können. Für die kompetente Betreuung der Dissertation und die anregenden Gespräche bedanke ich mich herzlich und wünsche ihm einen angenehmen Ruhestand, vor allem gute Gesundheit und viel Erfolg für seine neuen Projekte. Ebenso gilt mein Dank meinem Koreferenten Herr PD Dr. Peter van Hoogevest für seine Bereitschaft, die Dissertation zu beurteilen und seine hilfreichen Tipps.

Ein grosses Dankeschön geht an Frau Dr. Gabriele Betz, die Leiterin des Industrial Pharmacy Lab für die sehr freundliche Aufnahme im IPL und die angenehme und fachlich kompetente Begleitung während der praktischen Versuche zu meiner Arbeit in Basel. Den Mitdoktoranden und Diplomanden danke ich für ihre tolle Kameradschaft und Kommunikationsbereitschaft. Dadurch war der Aufenthalt in diesem international besetzten Labor für mich sehr interessant, bereichernd und unvergesslich. Mein besonderer Dank geht an Dr. Maxim Puchkov für seine unermüdliche Unterstützung rund um technische Fragen zum Presster und zu Computer- und Softwareangelegenheiten.

Der Firma Rhodia danke ich für das Zurverfügungstellen verschiedener Paracetamolmuster sowie Rezepturen und Informationen zur Direktverpressung, der Firma FMC für die schnelle Zusendung eines Musters der benötigten dritten Charge Natrium-Croscarmellose. Vielen Dank an die Firmen Korsch, Fette und IMA für die freundliche Erlaubnis, ihre technischen Unterlagen zu den Tablettenpressen zu verwenden. Auch der Firma Notter gebührt ein Dankeschön für die Zusendung und freundliche Überlassung von Werkzeugzeichnungen zu den eingesetzten Tablettierwerkzeugen. Bei der Firma MCC möchte ich mich für die Hilfe bei der Qualifizierung des Pressters bedanken.

Ein grosser Dank gebührt Frau Dr. Jannie Holthuijzen und Herrn Claus Osterberg für ihre kurzfristigen Korrekturen der Arbeit, ohne die die Fertigstellung des Manuskriptes nicht möglich gewesen wäre.

Meinen Freunden, die ich während der letzten Jahre leider vernachlässigt habe, gelobe ich Besserung für die Zukunft.

Der grösste Dank geht an meine Familie, allen voran meine Eltern, die mir die gesamte Ausbildung ermöglicht und zusammen mit meinen beiden Schwestern der Fertigstellung meiner Dissertation mit Stolz entgegengefeiert haben.

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>- 3 -</b>
<b>2</b>	<b>Summary</b> .....	<b>- 4 -</b>
<b>3</b>	<b>Symbol- und Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>- 5 -</b>
<b>4</b>	<b>Ziel der Arbeit</b> .....	<b>- 6 -</b>
<b>5</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>- 7 -</b>
<b>6</b>	<b>Theoretischer Teil</b> .....	<b>- 8 -</b>
<b>6.1</b>	<b>Tabletten</b> .....	<b>- 8 -</b>
6.1.1	Allgemeines.....	- 8 -
6.1.2	Direkttablettierung.....	- 8 -
6.1.3	Modellsubstanzen und Modellformulierungen.....	- 9 -
6.1.4	Tablettmischungen.....	- 12 -
6.1.5	Tabletteneigenschaften.....	- 16 -
6.1.6	Perkolationstheorie.....	- 27 -
6.1.7	Ablauf der (Direkt)Tablettierung.....	- 28 -
6.1.8	Zusammenhaltende Kräfte.....	- 29 -
6.1.9	Deformationsverhalten.....	- 29 -
6.1.10	Thermische Betrachtungen zur Tablettenbildung.....	- 30 -
6.1.11	Komplikationen bei der Verpressung.....	- 30 -
6.1.12	Maschinen zur Tablettierung.....	- 32 -
6.1.13	Presswerkzeuge.....	- 54 -
6.1.14	Kenngrossen bei der Tablettierung.....	- 64 -
<b>6.2</b>	<b>Konzept der Arbeit</b> .....	<b>- 84 -</b>
<b>7</b>	<b>Experimenteller Teil</b> .....	<b>- 86 -</b>
<b>7.1</b>	<b>Qualifizierung des Pressters</b> .....	<b>- 86 -</b>
7.1.1	Einleitung.....	- 86 -
7.1.2	Installation Qualification (IQ).....	- 86 -
7.1.3	Operational Qualification (OQ).....	- 87 -
7.1.4	Performance Qualification (PQ).....	- 88 -
7.1.5	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen.....	- 93 -
7.1.6	Kalibrierung der Presskraft des Pressters in Basel mit Pfizer Kalibrationsequipment.....	- 93 -
<b>7.2</b>	<b>Ringversuch</b> .....	<b>- 96 -</b>
7.2.1	Einleitung.....	- 96 -
7.2.2	Material und Methoden.....	- 96 -
7.2.3	Ergebnisse und Diskussion.....	- 98 -
7.2.4	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen.....	- 102 -
<b>7.3</b>	<b>Modellformulierungen</b> .....	<b>- 104 -</b>
7.3.1	Einleitung.....	- 104 -
7.3.2	Material und Methoden.....	- 104 -
7.3.3	Ergebnisse.....	- 110 -
7.3.4	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen.....	- 164 -
<b>7.4</b>	<b>Routineproduktions-Formulierungen</b> .....	<b>- 167 -</b>
7.4.1	Einleitung.....	- 167 -
7.4.2	Material und Methoden.....	- 167 -
7.4.3	Ergebnisse.....	- 175 -
7.4.4	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen.....	- 220 -

<b>7.5</b>	<b>Scale Up Ansätze .....</b>	<b>- 223 -</b>
7.5.1	Einleitung .....	- 223 -
7.5.2	Material und Methoden .....	- 223 -
7.5.3	Ergebnisse .....	- 230 -
7.5.4	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen.....	- 288 -
<b>8</b>	<b>Resultate und Diskussionen.....</b>	<b>- 291 -</b>
<b>8.1</b>	<b>Qualifizierung des Pressters.....</b>	<b>- 291 -</b>
<b>8.2</b>	<b>Ringversuch .....</b>	<b>- 291 -</b>
<b>8.3</b>	<b>Modellformulierungen.....</b>	<b>- 291 -</b>
8.3.1	Versuche 4 und 5 .....	- 291 -
8.3.2	Versuche 6 und 7 .....	- 292 -
<b>8.4</b>	<b>Routineproduktions-Formulierungen .....</b>	<b>- 292 -</b>
<b>8.5</b>	<b>Scale Up Ansätze .....</b>	<b>- 292 -</b>
8.5.1	Maschinenvergleich am Beispiel von Paracetamol 90 % DC .....	- 293 -
8.5.2	Vergleich der Wirkstoffkonzentrationen .....	- 293 -
<b>8.6</b>	<b>Schwierigkeiten bei der Pressternutzung .....</b>	<b>- 294 -</b>
8.6.1	Füllschuh .....	- 294 -
8.6.2	Staub - Gerätereinigung .....	- 294 -
8.6.3	Eintauchtiefe .....	- 294 -
8.6.4	Auffangen der Tabletten.....	- 294 -
<b>9</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>- 295 -</b>
<b>10</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>- 296 -</b>
<b>10.1</b>	<b>Geräteliste.....</b>	<b>- 296 -</b>
<b>10.2</b>	<b>Ergänzungen zum Experimentellen Teil.....</b>	<b>- 299 -</b>
10.2.1	Modellformulierungen .....	- 299 -
10.2.2	Rohdaten.....	- 304 -
10.2.3	Rohdaten zu Modellformulierungen.....	- 308 -
10.2.4	Rohdaten zu Routineproduktions-Formulierungen .....	- 340 -
10.2.5	Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen .....	- 361 -
<b>11</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>- 407 -</b>

## Zusammenfassung

### 1 Zusammenfassung

Nach Abschluss der verschiedenen Versuche mit dem Presster™ kann festgestellt werden, dass bei korrekter Einstellung der Tablettierparameter vergleichbare Ergebnisse zwischen Presster™ und Rundläufer-Tablettenpresse erzielt werden können. Für den Vergleich wichtig ist zunächst die Herstellung von Tabletten mit der gleichen Masse. Ausserdem ergaben die Versuche, dass die Tabletten die gleiche Dicke aufweisen müssen, da sie sonst unterschiedlich stark verdichtet wurden. Häufig wird die Tablettendicke für die Abpackung der Tabletten spezifiziert und ist auch aus diesem Grund ein wichtiges Kriterium.

Zur Erreichung der gleichen Dicke sollten beide Geräte zunächst auf die gleiche Steghöhe eingestellt werden. Zur Überprüfung des minimalen Stempelabstandes bietet der Presster die Möglichkeit der Stempelwegmessungen. Bei nicht entsprechend instrumentierten Geräten kann nur die Tablettendicke nach der Herstellung geprüft und die Einstellung der Steghöhe entsprechend angepasst werden.

Die Einstellung zweier Geräte auf die gleiche Presskraft ist sehr unzuverlässig, da die Presskraft ein Resultat aus der Pressmasse und dem minimalen Stempelabstand und damit nur eine indirekte Grösse ist. Ausserdem ist die Kalibration der Dehnungsmessstreifen kompliziert und fehleranfällig, z.B. bei Temperaturunterschieden. Die Rekalibration der Dehnungsmessstreifen des Pressters mit dem Kalibrationszubehör von Pfizer in Freiburg ergab eine sehr gute Übereinstimmung der Presskräfte.

Bei den Versuchen, die mit der gleichen resultierenden Hauptpresskraft durchgeführt wurden, wichen die eingestellten Steghöhen auf dem Presster zum Teil deutlich von denen vom Rundläufer ab und führten zu unterschiedlich stark verdichteten Tabletten. Auch material- und chargenabhängig werden beim Verpressen auf gleiche Dicke unterschiedliche Presskräfte erzeugt. Dadurch gibt die Höhe der Presskraft auch eine Auskunft über die Materialeigenschaften und die Variabilität bei der Presskraft weist auf Unterschiede in den Materialeigenschaften hin.

Bei den vorliegenden Versuchen wurde bestätigt, dass die Vorpressung der Tabletten einen grossen Einfluss auf ihre Eigenschaften hat. Dies ist bei Materialien mit einem hohen Anteil an elastischer Entspannung besonders wichtig, um ein mögliches Deckeln zu verhindern. Hier bietet der Presster die wertvolle Möglichkeit, den radialen Matrizenwanddruck mit der instrumentierten Matrize zu messen.

Die geprüften, überwiegend direkt verpressbaren Formulierungen erwiesen sich als robust und liessen sich ohne Probleme auf dem Presster und den Rundläufern verpressen. Nur bei extremen Bedingungen, einer kurzen Druckhaltezeit in Kombination mit einer hohen Presskraft ohne Vorpresskraft kam es zum Deckeln von Paracetamol DC 90 % Tabletten bei der IMA Comprima-Simulation auf dem Presster. Damit erfüllte der Simulator seine Funktion, Tablettierprobleme anzuzeigen sehr zuverlässig.

Da das Produktionsziel möglichst kurze Maschinenlaufzeiten sind, wurden hohe Tablettiergeschwindigkeiten bzw. mittlere bis sehr kurze Druckhaltezeiten geprüft. In den getesteten Geschwindigkeitsbereichen war kein Effekt der Druckhaltezeit auf die Tabletteneigenschaften nachweisbar.

In der vorliegenden Arbeit wurden unterschiedliche Formulierungen, Chargengrössen und Tablettenpressen geprüft. In allen Fällen konnten mithilfe des Pressters wertvolle Erkenntnisse über die Eigenschaften der Tablettiermischungen gewonnen werden. Der Presster erweist sich als geeignet, Vorhersagen über die Verarbeitbarkeit verschiedener Formulierungen auf diversen Rundläufern und in unterschiedlichen Produktionsmassstäben zu treffen. Die zu Beginn der Arbeit formulierte Hypothese wird bestätigt.

## Summary

### 2 Summary

After completion of the studies using the Presster™ it can be concluded that comparative results between Presster™ and rotary tablet presses can be achieved if the compression parameters are correctly set up. Firstly manufacturing of tablets with the same mass is important for the comparison. In addition the studies revealed that tablets need to have the same thickness because otherwise they were differently densified. Thickness is often specified for packaging of tablets being an important parameter for this reason.

To achieve the same thickness the same band height needs to be set up on both tableting machines. The Presster™ offers the possibility to measure punch displacement to find out the actual punch gap. If tablet presses are not instrumented only the out-of-die thickness can be measured and the band height can be adjusted accordingly.

The set up of two presses to the same compression force is not reliable because the compression force is a result of the tablet mass and the punch gap and therefore only an indirect parameter. Calibration of the strain gages is complicated and subject to failures e.g. with temperature changes.

Recalibration of the Presster™ strain gages using Pfizer Freiburg calibration equipment revealed excellent results.

When the experiments were performed using the same resulting compression force, the band height set up on Presster™ partly deviated significantly from the band height set up on a rotary tablet press, leading to differently densified tablets. If materials are compressed to the same thickness different compression forces are produced depending on material and/or batch variability. Thus the height of compression force indicates material properties and compression force variability points out differences in material properties.

The experiments of this study confirm that precompression of the tablets is very important regarding the tablet properties. This is even more important if materials show a high tendency to elastic relaxation in order to prevent capping. Presster™ offers the instrumented die as a very useful tool to measure the radial die wall pressure.

The mainly directly compressible formulations tested in this study were robust and compressible on Presster™ and rotary tablet presses without any issues. Only at extreme conditions: short dwell time, high main compression force and no precompression force capping occurred with a 90 % (w/w) paracetamol containing directly compressible formulation compressed on Presster™ simulating the IMA Comprima tablet press. As Presster™ showed this failure it reliably fulfilled its function to indicate compression problems.

As the goal of production is short machine run times high compression speeds respectively medium to short dwell times were tested. No dwell time effect on the tablet properties was detectable in the tested speed ranges.

In the current work different formulations, batch sizes and tablet presses were tested. In all cases valuable knowledge about the properties of the tableting formulations was gained using Presster™. Presster™ is a useful tool to predict processibility of different formulations on diverse rotary tablet presses and in varying production scales. The hypothesis postulated at the beginning of this work is confirmed.

## Symbol- und Abkürzungsverzeichnis

### 3 Symbol- und Abkürzungsverzeichnis

LVDT	Linear Variable Displacement Transducer od. Linear Variable Differential Transformer = Linearer variabler Differentialtransformer
ULVDT	Upper Linear Variable Displacement Transducer, LVDT am Oberstempel
LLVDT	Lower Linear Variable Displacement Transducer, LVDT am Unterstempel
A/D Baugruppe	Analog/Digital Baugruppe
MCC	Metropolitan Computing Corporation (Presster-Hersteller)
PKH-Profil	Presskraft-Härte-Profil (Presskraft-Bruchfestigkeits-Profil)
Ph.Eur.	Pharmacopoea Europaea (Europäisches Arzneibuch)
EP	European Pharmacopoea (Europäisches Arzneibuch)
USP	United States Pharmacopoea (Arzneibuch der Vereinigten Staaten von Amerika)
JP	Japanisches Arzneibuch
SOP	Standard Operating Procedure (Standard-Arbeitsanweisung)

### 4 Ziel der Arbeit

Bei der Entwicklung von Tablettierformulierungen kommt es in der Regel bei der Ansatzvergrößerung (Scale-up) zu einem Wechsel der Tablettenpresse auf eine grössere und mit höherer Geschwindigkeit laufende Maschine. Aufgrund der Komplexität des Tablettiervorganges ist es bisher nicht vorhersehbar, ob sich eine Tablettiermischung auf einer Produktionstablettenpresse problemlos verarbeiten lässt. Als eine Ursache für Tablettierprobleme werden die kürzeren Druckhaltezeiten auf den schnell laufenden Tablettenpressen in der Routineproduktion angesehen.

Hypothese: Bisher war es noch nicht möglich, den Tablettiervorgang, auf einer Entwicklungstablettenpresse oder einem Tablettiersimulator für die Verarbeitung einer Tablettiermischung auf einer Produktionstablettenpresse so genau vorherzusagen, dass ein Scale-up Ansatz mit hoher Wahrscheinlichkeit keine Tablettierprobleme aufweisen würde. Der Presster, ein von MCC (Metropolitan Computing Corporation, East Hannover, NJ 07936) hergestellter Replikator für Rundläufer-Tablettenpressen, kann gemäss Herstellerangabe mit einer geringen Menge an Tablettiermaterial die Eigenschaften einer Hochgeschwindigkeits-Rundläufer-Tablettenpresse simulieren. Da die Tablette auf dem Presster mit exakt dergleichen Druckhaltezeit wie auf einer Produktionstablettenpresse hergestellt wird, bietet dieser Simulator eine wesentlich zuverlässigere Einschätzung der Verarbeitbarkeit im Produktionsmassstab.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Überprüfung dieser Hypothese durch vergleichende Versuche derselben Tablettierformulierungen auf dem Presster und auf Rundläufer-Tablettenpressen, die in der Routineproduktion benutzt werden.

### 5 Einleitung

Tabletten sind maschinell hergestellte, verschieden geformte, feste Presskörper. Sie sind die am weitesten verbreitete Darreichungsform von Arzneistoffen. Ihre Massenherstellung ist relativ preisgünstig und ihre Anwendung vielseitig. Daher ist heutzutage eine Tablette die erste Wahl bei der Entwicklung neuer Produkte im Bereich fester Arzneiformen.

Die Entwicklung einer robusten Tablettierformulierung mit einer optimalen Bioverfügbarkeit ist nicht einfach, da zu Beginn der Entwicklungsarbeiten nur eine geringe Wirkstoffmenge für Versuche zur Verfügung steht. Daher muss mit kleinen Ansatzgrößen gearbeitet werden. Die Tablettierung erfolgt auf Exzenterpressen oder hydraulischen Tablettiersimulatoren. Beim Wechsel der Maschinen kommt es unter anderem durch die Erhöhung der Tablettiergeschwindigkeit zu Problemen bei der Verarbeitbarkeit der Formulierungen, die geforderte Bruchfestigkeit wird nicht erreicht oder die Formulierungen weisen Klebe- oder Deckeltendenzen auf.

Das Problem der Ansatzvergrößerung beim Tablettieren wurde schon vor langer Zeit erkannt. Da der Tablettiervorgang komplex ist, sind die Erkenntnisse trotz vieler Untersuchungen noch lückenhaft und die Vorhersage, wie sich eine Tablettierformulierung auf einer Hochgeschwindigkeits-Tablettenpresse in der Produktion verarbeiten lässt, ist schwierig.

Inzwischen hat MCC (Metropolitan Computing Corporation) den Presster™ entwickelt. Hierbei handelt es sich um einen Tablettenpressen-Replikator, der verschiedene Hochgeschwindigkeits-Tablettenpressen simulieren kann und nur eine geringe bis mässige Materialmenge zum Testen benötigt. Picker (2000)<sup>1</sup> untersuchte verschiedene Modellsubstanzen, die mit dem Presster™ zu verschiedenen relativen Dichten komprimiert wurden. Sie simulierte dabei eine Manesty Betapress-Tablettenpresse mit einer Geschwindigkeit von 100 UpM und entwickelte basierend auf der Heckel-Gleichung eine neue dreidimensionale Darstellungstechnik der Tablettierdaten zur Materialcharakterisierung.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Möglichkeiten, die Vorhersagbarkeit des Tablettierverhaltens einer Formulierung auf einem Rundläufer durch die Simulation mit dem Presster™ zu verbessern. Daher wurden Versuche durchgeführt, bei denen verschiedene Tablettierformulierungen unter möglichst gleichen Bedingungen auf dem Presster™ und auf verschiedenen Rundläufer-Tablettenpressen bei möglichst hohen Geschwindigkeiten verpresst wurden. Unterschiedliche Chargengrößen wurden bei dem Konzept ebenfalls berücksichtigt.

# 6 Theoretischer Teil

## 6.1 Tabletten

### 6.1.1 Allgemeines

Die stürmische Entwicklung, die die Arzneiform Tablette nahm, beginnt mit der Erfindung der Tablettenpresse durch den Engländer W. Brockedon im Jahre 1843<sup>2</sup>. Tabletten sind nach wie vor die häufigste Arzneiform, mindestens 40 % aller Arzneimittel werden in Form von Tabletten verarbeitet. Das hat folgende Gründe:

1. Tabletten können maschinell in grossen Mengen hergestellt werden.
2. Die zu inkorporierenden Arzneimittel lassen sich exakt dosieren.
3. Es können fast alle festen Substanzen zu Tabletten verarbeitet werden.
4. In vielen Fällen ist eine Steuerung der Wirkstofffreisetzung und damit der Resorption durch Zusatz entsprechender Hilfsstoffe möglich.
5. Tabletten sind bequem zu lagern und zu transportieren.
6. Als trockene Arzneiform sind Tabletten lange haltbar.
7. Sie sind gut einzunehmen und leicht zu handhaben.<sup>3</sup>

Nach Takeuchi et al. (2004)<sup>4</sup> geniessen Tabletten durch ihre Einfachheit und Transportierbarkeit zur Einnahme eine gute Patientencompliance. Ausserdem sind Tabletten nach Swarbrick und Boyan (2002)<sup>5</sup> durch ihre kostengünstige Herstellung und hohe Produktivität die Arzneiform der Wahl. Tabletten werden aus technologischer Sicht als einzeln dosierte feste Arzneiformen definiert, die durch Komprimieren aus Pulvern oder Granulaten in verschiedensten Formen hergestellt werden<sup>6</sup>. Moldenhauer et al. (1980)<sup>7</sup> beschrieben vier Kriterien zur Optimierung einer Tablettenformulierung:

- Sicherung einer Kompression auch auf Hochleistungsrundläufern ohne Schwierigkeiten oder Probleme,
- Erzielung der erforderlichen mechanischen Eigenschaften,
- Sicherung der erforderlichen Massekonstanz und der Wirkstoffgleichförmigkeit und
- Erreichen der Bioverfügbarkeit der inkorporierten Arzneistoffe.

Doelker (1987)<sup>8</sup> führt folgende Gründe an, die Forschungsarbeiten für die pharmazeutische Industrie bei der Arzneistoffformulierung bedeutungsvoll machen:

- Gewinn an Entwicklungsarbeit durch die direkte Bestimmung verschiedener Variablen auf die Eigenschaften der Tabletten,
- ökonomischer Gewinn bei der Verarbeitung kostspieliger Arzneistoffe,
- Informationsgewinn über die Kompressionsprozesse, rationelle Erklärung für Mängel in den Eigenschaften der Komprimata,
- Schutz der Hochleistungsmaschinen vor unzumutbaren Ausstosskräften und vor mechanischer Zerstörung

Gewisse Nachteile liegen darin, dass die auf instrumentierten Versuchsmaschinen gewonnenen Erkenntnisse nur bedingt auf Hochleistungsmaschinen übertragen werden können. Auch die mathematischen Berechnungen gehen oft von Idealzuständen oder zumindest idealisierten Zuständen aus und ziehen den komplizierten mehrkomponentigen Aufbau einer realen Tablettenmasse nicht genügend in Betracht.

### 6.1.2 Direkttablettierung

Unter Direkttablettierung (Direktkomprimierung) ist das Verpressen von pulverförmigen Arzneistoffen oder Arzneistoff-Hilfsstoffmischungen ohne Vorbehandlung zu verstehen. Somit ist die Direkttablettierung ökonomischer als die Verpressung von Granulaten, erfordert aber meist teure direkttablettierbare Hilfsstoffe. Nur wenige Arzneistoffe eignen sich ohne weitere Vorbehandlung und ohne Zusatz von Hilfsstoffen zur Direktkomprimierung. Gelingt eine Verpressung zu Formlingen, so sind hierfür die durch die Komprimierung ausgebildeten Kohäsionskräfte zwischen den Pulverpartikeln verantwortlich.

## Theoretischer Teil

Grobe kristalline Substanzen lassen sich leichter verpressen als sehr feine Pulver, eine Korngrösse von 0,5 und 1 mm wird als optimal angesehen. Kubische Kristalle erweisen sich als besonders vorteilhaft.

Voraussetzung für ein Gelingen der direkten Tablettierung ist, dass die Substanzen trocken sind, d.h. nur eine geringe Restfeuchte aufweisen. Optimal ist die Verarbeitung in klimatisierten Räumen mit niedriger relativer Luftfeuchtigkeit (< 20 %)².

Terashita und Imamura (2002)⁹ konnten direkt verpressbare Paracetamol-Tabletten mit vergleichbaren physikalischen Eigenschaften wie nassgranulierte Tabletten herstellen. Dabei erwies sich ein mittlerer Partikeldurchmesser von 300 µm am geeignetsten bezüglich des Fliessverhaltens der Pulvermischungen und der Bruchfestigkeit und Friabilität der Tabletten. Terashita und Imamura empfahlen nach Prüfung von prozentualen Anteilen von Paracetamol bis zu 70 % den Zusatz eines Trockenbindemittels, um den Wirkstoffgehalt zu erhöhen. Ohne den Zusatz von Copolyvidon beobachteten sie eine reduzierte Bruchfestigkeit und erhöhte Friabilität der Tabletten.

### 6.1.3 Modellsubstanzen und Modellformulierungen

Als Modellsubstanzen werden häufig Wirkstoffe und Hilfsstoffe mit möglichst eindeutigem Verformungsverhalten bzw. charakteristischen Eigenschaften eingesetzt. Diese können dann als Beispiele für andere Substanzen und Formulierungen genutzt werden. In den folgenden Abschnitten werden Informationen zu den beiden in der vorliegenden Arbeit hauptsächlich eingesetzten Wirk- und Hilfsstoffen, Paracetamol und mikrokristalline Cellulose gegeben.

Yu et al. (1988)¹⁰ fanden bei der Untersuchung von Paracetamol-mikrokristalliner Cellulose-Mischungen, dass die optimale Mischung von zwei Pulvern unter Berücksichtigung der Zerreiissfestigkeit, des Abriebs und der Abwesenheit von Deckeln eine 50:50 mikrokristalline Cellulose-Paracetamol-Mischung war. Nach Meinung von Bangudu und Pilpel (1985)¹¹ weisen diese Mischungen plasto-elastisches Verhalten auf.

#### 6.1.3.1 Paracetamol

Aufgrund seiner spröden Verformungseigenschaften mit einem hohen Anteil an elastischer Entspannung ist Paracetamol eine sehr schwierig zu verpressende Substanz. Deshalb eignet es sich zur Untersuchung vielfältiger Aspekte. Es wurde häufig für Untersuchungen als Modellsubstanz eingesetzt. Reines, kristallines Paracetamol oder Paracetamol Pulver können praktisch nicht zu Tabletten mit ausreichender mechanischer Festigkeit verarbeitet werden. Obiorah (1987)¹² beschrieb seine Beobachtungen knapp mit „Paracetamol is poorly compressible and deforms elastically“. Daher wird Paracetamol entweder im Rahmen der Tablettierung granuliert, oder ein direkt verpressbares Paracetamolgranulat wird zur Tablettierung eingesetzt. Direkt verpressbares Paracetamol wird in vorgranulierter Form von mehreren Herstellern, in unterschiedlichen Qualitäten und mit diversen Bindemitteln bzw. Bindemittelkombinationen, z.B. Gelatine, PVP, Stärke oder Stärkederivaten, angeboten²⁴.

Lennartz und Mielck (1998)¹³ verpressten Pulvermischungen aus Paracetamol und sprühgetrockneter Lactose (Pharmatose DCL 11) zu konvexen Tabletten mit Durchmesser zwischen 1,5 und 5 mm. Aufgrund der bei höheren Pressdrücken grösseren mechanischen Stabilität der Minitabletten und der reduzierten Deckeltendenz folgerten sie, dass höhere Gehalte an Paracetamol tablettiert werden könnten, wenn Minitabletten hergestellt würden.

##### 6.1.3.1.1 Einfluss von Tablettiergeschwindigkeit und Vorpressung

Akande et al. (1997)¹⁴ empfahlen die Optimierung der Tablettiergeschwindigkeit, da laut Pitt et al. (1987)¹⁵ einige Formulierungen sehr anfällig gegen den Übergang von der Entwicklung in die Produktion oder den Wechsel von einer auf eine andere Presse oder gerade die Erhöhung der Tablettiergeschwindigkeit sind.

Akande et al. (1997)¹⁴ untersuchten die Eigenschaften von Tabletten aus gleichen Anteilen an Paracetamol und mikrokristalliner Cellulose in Abhängigkeit von der Tablettiergeschwindigkeit und Kombinationen aus Vorpressung und Hauptpressung. Die Zerreiissfestigkeit der Tabletten nahm mit steigender Tablettiergeschwindigkeit ab, wenn nur eine Hauptpressung durchgeführt wurde. Bei Kombinationen von Vor- und Hauptpressung waren die Zerreiissfestigkeiten der Tabletten bei beiden Geschwindigkeiten deutlich grösser und die geschwindigkeitsabhängige Reduktion deutlich geringer.

## Theoretischer Teil

Die Kompressionsenergien und das Verhältnis von elastischer zu plastischer Energie stiegen mit höherer Tablettiergeschwindigkeit an, und weniger Energie wurde zur Konsolidierung genutzt. Es wurde mehr Energie für die elastische Ausdehnung benötigt, und die Zerreiissfestigkeit der Tabletten nahm ab, da keine ausreichende Zeit zum Stressabbau und zur Bildung kohärenter Bindungen zur Verfügung steht. Mit einer Kombination niedrigerer Pressdrücke können Tabletten mit der gleichen Zerreiissfestigkeit hergestellt werden, wie mit einer Einzelpressung mit hoher Presskraft. Die Pressdruck-Kombinationen würden ausserdem zu einer reduzierten Maschinenabnutzung beitragen und wurden daher empfohlen.

Garr und Rubinstein (1991a)<sup>16</sup> beobachteten, dass die Drücke, die Deckeln verursachten, bei paracetamolhaltigen Tabletten mit einer Erhöhung der Kompressionsgeschwindigkeit abnahmen und dass die entsprechende Härte weniger als 1,5 kP wurde. Daraus folgerten sie, dass Paracetamol substanzbedingt schlecht verpressbar ist. Die Zunahme der Intensität des Deckelns korrelierte mit einer deutlich stärkeren Zunahme der elastischen Energie im Vergleich zur plastischen Energie. Die Zunahme der elastischen Energie wurde von ihnen als wichtigerer Faktor für die Deckeltendenz beurteilt als in die Kompaktate eingeschlossene Luft. Die Kompaktierarbeit stieg mit der Kompressionsgeschwindigkeit an, da ein hoher Energieeintrag für elastische Verformung, Spröbruch und Formen von Bindungen erfolgte. Garr und Rubinstein fanden eine gute Korrelation zwischen dem natürlichen Logarithmus der Kompressionsgeschwindigkeit und dem Pressdruck, bei dem Deckeln erfolgte (Korrelationskoeffizient 0,972), und schlugen Formel 1 vor, um diese Beziehung zu beschreiben.

$$C_p = K - A \ln S$$

$C_p$  = Druck, bei dem Deckeln auftritt [MPa]

$S$  = Kompressionsgeschwindigkeit [mm/s]

$K$  = Achsenabschnitt

$A$  = Steigung der Geraden

### Formel 1: Druck zum Deckeln in Abhängigkeit von der Kompressionsgeschwindigkeit

Garr und Rubinstein (1991b)<sup>17</sup> fanden ebenfalls heraus, dass der kritische Hilfsstoffanteil an mikrokristalliner Cellulose in Paracetamol-Formulierungen mit steigender Geschwindigkeit ansteigt. Der Zusatz von dibasischem Calciumphosphat Dihydrat führte jedoch zu einem grösseren Widerstand gegen Deckeln und produzierte Tabletten mit der doppelten Zerreiissfestigkeit, verglichen mit dem gleichen Anteil an mikrokristalliner Cellulose allein. Die Zerreiissfestigkeit der Kompaktate aus einer Mischung aus mikrokristalliner Cellulose und dibasischem Calciumphosphat nahm mit steigender Kompressionsrate ab.

#### 6.1.3.1.2 Einfluss des Feuchtigkeitsgehaltes

Garr und Rubinstein (1992)<sup>18</sup> beobachteten bei allen Kompressionsgeschwindigkeiten einen plastizierenden Effekt der Feuchtigkeit auf Paracetamol. Die relative Dichte der Paracetamoltabletten stieg mit dem Feuchtigkeitsgehalt aufgrund des Schmiereffektes der Feuchtigkeit an, der interpartikulär und auf die Matrizenwand wirkte. Die Erhöhung des Feuchtigkeitsgehaltes bis auf 6 % erhöhte die Bruchfestigkeit der Tabletten, wobei ein höherer Feuchtigkeitsgehalt von 8 % signifikant die Festigkeit des Presslings reduzierte. Der erste Anstieg in der Festigkeit der Tabletten lag vermutlich an dem hydrodynamischen Schmiereffekt der Feuchtigkeit, die die Übertragung der Presskraft und die Bildung starker Wasserstoff-Bindungen unterstützt. Die anschliessende Abnahme der Tablettenfestigkeit bei Feuchtigkeitsgehalten über 6 % (w/w) lag an dem hydrostatischen Widerstand der überschüssigen Feuchtigkeit in den freien Poren. Der Druck, bei dem die Tabletten deckelten, stieg mit ansteigender Feuchtigkeit bis auf 6 % an (starke interpartikuläre Wasserstoffbindungen) und verringerte sich bei einer Feuchtigkeit von 8 % (Schwächung der Bindungen durch einen Feuchtigkeitsüberschuss).

Nach Shotton und Hersey (1976)<sup>14</sup> und Seth und Münzel (1959)<sup>19</sup> werden Paracetamolgranulate nur zufriedenstellend verpresst, wenn ihr Feuchtigkeitsgehalt oberhalb von 1 % liegt.

### 6.1.3.1.3 Einfluss von Partikelgrösse und Partikelform

Kaerger et al. (2004)<sup>20</sup> untersuchten den Einfluss von Partikelgrösse und Partikelform binärer Mischungen aus Paracetamol und mikrokristalliner Cellulose. Die mit SAXS, einem speziellen Ultraschallverfahren zerkleinerten Paracetamol-Partikel wiesen eine sphärische Morphologie auf. Ihre Mischungen zeigten eine erhöhte Schütt- und Stampfdichte und verbesserten Materialfluss im Vergleich zu den mikronisierten Partikeln. Die Feuchtigkeitserhöhung der Mischungen durch Lagerung bei 44 % r.F. verbesserte die Tablettierbarkeit der Mischungen mit unbehandeltem und mit durch SAXS zerkleinertem Paracetamol, während die Mischung mit mikronisiertem Paracetamol relativ unbeeinflusst blieb. Im Allgemeinen ergaben Mischungen mit kleineren Paracetamol-Partikeln eine deutlich bessere Tablettierbarkeit. Die Presscharakteristiken von zwei Partikelgrößenfraktionen (< 90 µm, 105 – 210 µm) Paracetamol wurden durch Garekani et al. (2001)<sup>21</sup> untersucht. Beide Fraktionen produzierten extrem schwache Tabletten, die eine hohe Deckeltendenz zeigten. Durch die Heckel-Analyse wurde bestätigt, dass der Hauptmechanismus von Paracetamol während der Tablettierung aus Spröbruch bestand. Die grösseren Partikel unterliefen eine stärkere Fragmentation und produzierten dichtere Presslinge als die kleineren Partikel. Die 105 – 210 µm-Fraktion resultierte in Tabletten mit niedrigerer elastischer Ausdehnung und elastischer Energie. Das Verhältnis zwischen elastischer und plastischer Energie zeigte an, dass der Hauptanteil der während der Tablettierung involvierten Energie als elastische Energie genutzt wurde.

Garekani et al. (2000a)<sup>22</sup> fanden heraus, dass Polyvinylpyrrolidon (PVP) durch Adsorption auf die Oberflächen der wachsenden Kristalle effektiv die Kristallisation und signifikant die Kristallform von Paracetamol beeinflusst. PVP mit höheren Molekularmassen von 10000 und 50000 war noch effektiver als PVP 2000. Die Granulat-Partikel wiesen annähernd kugelförmige Struktur auf, bestanden aus Agglomeraten stabförmiger Mikrokristalle und gingen keine strukturellen Modifikationen ein. Durch Erhöhung der Molekularmasse und/oder der Konzentration von PVP im Kristallisationsmedium erhöhte sich der Anteil an PVP, das in die Partikel eingeschlossen wurde. Die maximale Menge an PVP in den Partikeln betrug 4,32 % w/w.

In einer zweiten Untersuchung zur Tablettierbarkeit beobachteten Garekani et al. (2000b)<sup>23</sup>, dass Paracetamol-Partikel, die in der Gegenwart von 0,5 % w/v PVP 10000 oder PVP 50000 kristallisierten, Tabletten mit verbesserter Bruchfestigkeit ohne Deckeltendenz sogar bei hohen Kompressionsgeschwindigkeiten produzierten. Die Unempfindlichkeit gegenüber der Belastungssteigerung und das Fehlen der Reduktion der Bruchfestigkeit mit zunehmender Tablettiergeschwindigkeit zeigten einen hohen Grad an Fragmentation während der Kompression an. Die Partikel verhielten sich viel weniger elastisch als unbehandeltes Paracetamol, und es wurde eine kleinere Portion der Kompressionsenergie als elastische Energie genutzt.

Di Martino et al. (1996)<sup>24</sup> berichteten über die Herstellung eines neuen Paracetamols zur Direktverpressung. In einer früheren Studie war ihnen die Kristallisation von Paracetamol mit sinter-ähnlicher Kristallstruktur, günstig zur Kompression, aus einer Dioxan-Lösung gelungen; das Lösungsmittel konnte jedoch nicht vollständig eliminiert werden. Bei der Untersuchung der Polymorphe des Paracetamols fanden sie, dass die gebräuchliche Form die monoklinische Form mit schlechter Tablettierbarkeit ist. Sie stellten Paracetamol Form II mit orthorhombischen Kristallen mit möglichen Gleitflächen her, das gute Tablettiereigenschaften offenbarte. Bei der Herstellung, die ihnen im industriellen Massstab möglich erscheint, müssen allerdings genaue Bedingungen zur Vermeidung der Umwandlung in Form I beachtet werden.

### 6.1.3.2 Mikrokristalline Cellulose

Mikrokristalline Cellulose ist einer der am häufigsten eingesetzten Füllstoffe in der Tablettierung. Abhängig von der gewünschten Partikelgrößenverteilung kommen hauptsächlich die z.B. von der Firma FMC angebotenen Qualitäten Avicel PH 101 und Avicel PH 102 zum Einsatz. Mikrokristalline Cellulose formt extrem starke Bindungen und deformiert plastisch beurteilten David und Augsburgers (1977)<sup>25</sup>. Garr (1992)<sup>26</sup> fand heraus, dass die radiale Zerreiissfestigkeit von Tabletten aus mikrokristalliner Cellulose mit der Tablettiergeschwindigkeit abnahm, was er der Verminderung der Formung von Bindungen zwischen Partikeln bei steigender Geschwindigkeit zuschrieb. Holman und Leuenberger (1989)<sup>27</sup> zeigten ebenfalls, dass die spannungsabbauenden Eigenschaften mikrokristalliner Cellulose mit einer Steigung der Tablettiergeschwindigkeit abnehmen.

## Theoretischer Teil

Khan et al. (1981)<sup>28</sup> fanden heraus, dass eine Verringerung des Feuchtigkeitsgehaltes die Tablettierbarkeit der mikrokristallinen Cellulose verminderte. Sie folgerten, dass die Anwesenheit einer optimalen Feuchtigkeitsmenge die elastische Ausdehnung durch Herabsetzen der Fließgrenze verhindert und die Ausbildung von Bindungen durch Wasserstoff-Brückenbindungen ermöglicht. Pilpel und Ingham (1988)<sup>29</sup> bezogen die Änderungen in den mechanischen Eigenschaften der mikrokristallinen Cellulose und der Zerreihsfestigkeit ihrer Presslinge auf die Art, in der Wasser in die Cellulosestruktur eingelagert wird. Das Wasser der Wasserstoff-Brückenbindungen quervernetzte die Hydroxylgruppen der Celluloseketten und verursachte durch diesen massiven Eingriff eine Plastizierung der Cellulose.

Dürr, Hanssen und Harwalik (1972)<sup>30</sup> berichteten, dass bei vielen gut direkttablettierbaren Hilfsstoffen die Presseigenschaften durch Granulation verschlechtert werden. Dies schien in ihrer Untersuchung besonders für mikrokristalline Cellulose zu gelten.

### 6.1.4 Tablettiermischungen

Tablettiermischungen sind aus einem oder mehreren Wirkstoffen und Hilfsstoffen zusammengesetzt. Hilfsstoffe sollen die Fliesseigenschaften erhöhen und durch ihr plastisches Verhalten eine Pulverpressung ermöglichen und zu widerstandsfähigen Presslingen führen (Trockenbindemittel)<sup>2</sup>.

#### 6.1.4.1 Eigenschaften von Tablettiermischungen

Zur Beurteilung der Eignung der Tablettiermischungen zur Verpressung, wenn möglich bei hohen Tablettiergeschwindigkeiten und im grossen industriellen Massstab, werden verschiedene Eigenschaften untersucht.

##### 6.1.4.1.1 Partikelgrössenverteilung (Siebanalyse)

Zur Bestimmung der Korngrössenverteilung wird die vorgegebene Menge Substanz, z.B. 100 g auf einen Turm von Siebtrommeln gegeben, bei denen sich die Maschenweiten der Siebflächen von oben nach unten verringern. Die Siebtrommelsäule führt entweder eine kreisförmige Bewegung in der Horizontalen mit bestimmter Amplitude und Umdrehungsgeschwindigkeit aus (Plansieb) oder schwingt in der Vertikalen (Vibrationssieb). Die als Siebrückstände auf den einzelnen Sieben verbleibenden Anteile der aufgegebenen Probenmenge werden tabellarisch eingetragen<sup>3</sup>.

##### 6.1.4.1.2 Schüttvolumen/Schüttdichte

Füllt man gleiche Mengen von Pulvern gleicher chemischer Zusammensetzung ohne Erschütterung in ein Gefäss ein, so werden sie je nach ihrer Korngestalt und Korngrössenverteilung mehr oder weniger unterschiedliche Volumina einnehmen. Das von 1 g des Pulvers eingenommene Volumen in  $\text{cm}^3$  wird als Schüttvolumen  $[\text{g}/\text{cm}^3]$  bezeichnet. Der reziproke Wert davon ist die Schüttdichte  $[\text{g}/\text{cm}^3]$ . Schüttdichte und Stampfdichte spielen eine grosse Rolle, wenn Pulver in Einzeldosen volumenmässig abgemessen werden, z.B. bei der Füllung von Hartgelatine kapseln (s. Hausnerfaktor)<sup>3</sup>.

##### 6.1.4.1.3 Stampfvolumen/Stampfdichte

Durch vorsichtiges Aufstossen des Messgefässes auf eine weiche Unterlage (Stampfen) sackt das Pulver, wiederum in Abhängigkeit von seiner Korncharakteristik, mehr oder weniger zusammen. Das nunmehr eingenommene Volumen, Stampfvolumen (gelegentlich auch Rüttelvolumen) genannt, ist kleiner als das Schüttvolumen. Sein reziproker Wert ist die Stampfdichte  $[\text{g}/\text{cm}^3]$ . Das Stampfvolumen bestimmt man mit Hilfe des Stampfvolumeters nach DIN 53194<sup>3</sup>.

## Theoretischer Teil

### 6.1.4.1.4 Hausnerfaktor

Der Quotient aus Stampfdichte und Schüttdichte wird als Hausner-Verhältnis oder Hausnerfaktor (HF) bezeichnet (s. Formel 2). Er sollte möglichst wenig über 1 liegen. Er ist weitgehend abhängig vom Fließverhalten des Haufwerks<sup>3</sup>.

Hausnerfaktor (HF) = Stampfdichte [g/cm<sup>3</sup>]/Schüttdichte[g/cm<sup>3</sup>]

**Formel 2: Hausnerfaktor**

### 6.1.4.1.5 Carr's-Index

Der Carr's-Index<sup>31</sup> für die Tablettierbarkeit wird aus der Schütt- und Stampfdichte nach Formel 3 berechnet:

Carr's-Index = Schüttdichte [g/cm<sup>3</sup>]/ Stampfdichte [g/cm<sup>3</sup>]

**Formel 3: Carr's Index**

### 6.1.4.1.6 Porosität

Unter Porosität versteht man die Summe der Volumina aller Kanal-, Sack- und Hohlporen eines Körpers bezogen auf sein Gesamtvolumen. Die Poren werden durch die verschiedenen Messmethoden zur Bestimmung der Porosität in unterschiedlichem Masse erfasst. Bei allen Methoden wird der Hohlporenanteil vernachlässigt.

Das scheinbare Volumen  $V_s$ , auch bezeichnet als Gesamtvolumen, setzt sich zusammen aus dem wahren Volumen  $V_w$  und dem Porenvolumen  $V_p$ . Die Porosität  $\varepsilon$  errechnet sich daraus gemäss Formel 4 oder dem umgekehrten Dichteverhältnis entsprechend Formel 5<sup>3</sup>.

$$\varepsilon = 1 - V_w/V_s$$

**Formel 4: Porosität I**

$$\varepsilon = 1 - \rho_s/\rho_w$$

**Formel 5: Porosität II**

### 6.1.4.1.7 Wahre Dichte (Heliumpyknometrie)

Zur Bestimmung der wahren Dichte bedient man sich einer Flüssigkeit geringerer Oberflächenspannung und Viskosität, in der die Partikel nicht löslich sind, oder eines Gases; zur Erfassung sehr feiner Kapillaren und Poren Helium. Die zu untersuchende Substanz wird in ein zylinderförmiges Gefäss gegeben, und durch Eintreiben eines Kolbens wird das Gasvolumen über der Substanz verdichtet. In einem Vergleichsgefäss gleichen Volumens führt man ebenfalls eine Verdichtung durch. Nach einer bestimmten Kompression werden die beiden Kolbenwege und damit die Volumendifferenzen, über die die Kompression durchgeführt wurde, ermittelt. Hieraus lässt sich das Verdrängungsvolumen der zu untersuchenden Substanz feststellen<sup>6</sup>.

### 6.1.4.1.8 Böschungswinkel

Wird ein Haufwerk zu einem Kegel aufgeschüttet, so soll der Basiswinkel des Konus ein Mass für die Fliesseigenschaften darstellen. Diese Methode nutzt die Tatsache aus, dass gut fließende Substanzen Materialkegel mit niedrigen, schlecht fließenden Substanzen dagegen solche mit einem hohen Winkel ausbilden. Der Böschungswinkel  $\alpha$  ist der Winkel, den ein aufgeschütteter Materialkegel zwischen Kegelmantel und Grundfläche einnimmt. Man gibt ihn als Winkelfunktion Tangens an, d.h. als Quotient aus Kegelhöhe und Radius der Kegelgrundfläche (Formel 6).

## Theoretischer Teil

$$\tan \alpha = h/r$$

$\alpha$  = Böschungswinkel

$h$  = Höhe des Konus

$d$  = Radius an der Basis

### Formel 6: Böschungswinkel

Der Böschungswinkel ist, da er an einem ruhenden Schüttkegel gemessen wird, ein Mass für die statische Reibung, gleich Haftreibung, eines Gutes und sagt wenig über den dynamischen Fliessvorgang aus<sup>3</sup>.

#### 6.1.4.1.9 Messung der Fliessgeschwindigkeit

Die Methoden zur Messung der Fliessgeschwindigkeit sind äusserst vielgestaltig und können, abgesehen vom Aufbau des Gerätes, von Form und Grösse des Auslauftrichters, vom Füllgrad und von der Menge der eingesetzten Füllsubstanz eingeteilt werden.

1. Messung der Zeit, die eine gegebene Menge Substanz zum Durchfluss durch eine Öffnung bestimmter Weite benötigt;
2. Messung der Substanzmenge, die in einem bestimmten Zeitraum ausfliesst; kontinuierliche Bestimmung der während einer Zeit ausfliessenden Substanzmenge.

Je schneller ein Stoff fliesst, umso steiler sind die aufgezeichneten Geraden, so dass der Kotangens des Steigungswinkels ein Mass für die Fliessfähigkeit des Gutes darstellt<sup>3</sup>.

#### 6.1.4.1.10 Fliessfähigkeit (Ringscherzelle)<sup>32</sup>

Mit dem Begriff „gute Fliessfähigkeit“ wird ausgedrückt, dass ein Schüttgut leicht zum Fliessen zu bringen ist. Als „nicht fliessend“ werden Produkte bezeichnet, die zu Auslaufstörungen neigen (z.B. durch Bildung von Schüttgutbrücken oder Schächten, s. Abbildung 1) oder sich während Lagerung und Transport verfestigen. Ursache hierfür ist die Druckfestigkeit des Schüttgutes (Schüttgutfestigkeit).

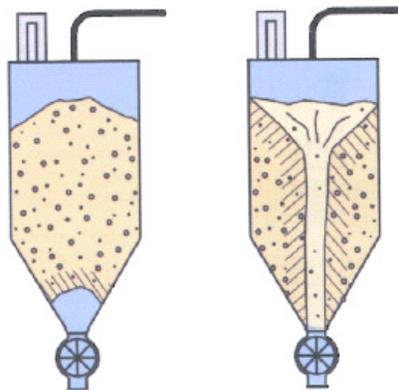


Abbildung 1: links Brückenbildung, rechts Schachtbildung

Abbildung 2 zeigt einen mit einem feinkörnigen Schüttgut gefüllten Hohlzylinder mit reibungsfreien Wänden. Das Schüttgut wird zuerst durch die Verfestigungsspannung  $\sigma_1$  verfestigt. Anschliessend setzt man die zylindrische Schüttgutprobe nach Wegnahme des Hohlzylinders einer zunehmenden Druckspannung aus. Die zum Bruch (zum Fliessen) der Schüttgutprobe führende Spannung ist die Schüttgutfestigkeit  $\sigma_c$ .

## Theoretischer Teil

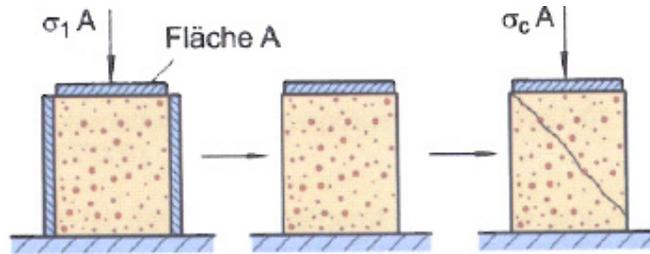


Abbildung 2: Modellversuch zur Druckfestigkeit

Die Schüttgutfestigkeit  $\sigma_c$  steigt mit zunehmender Verfestigungsspannung  $\sigma_1$  an. Einen typischen Verlauf der Schüttgutfestigkeit  $\sigma_c$  in Abhängigkeit der Verfestigungsspannung  $\sigma_1$  zeigt Kurve A (Abbildung 3). Die Fließfähigkeit ist das Verhältnis  $ff_c$  von Verfestigungsspannung  $\sigma_1$  zu Schüttgutfestigkeit  $\sigma_c$  (Formel 7).

$$ff_c = \sigma_1 / \sigma_c$$

### Formel 7: Fließfähigkeit

Je grösser die Fließfähigkeit  $ff_c$  ist, desto besser fließt das Schüttgut. Folgende Einteilung ist üblich (s. Tabelle 1).

FFC-Wert	Fließfähigkeit
$FFC < 1$	nicht fließend
$1 < FFC < 2$	sehr kohäsiv (bis nicht fließend)
$2 < FFC < 4$	kohäsiv
$4 < FFC < 10$	leicht fließend
$FFC > 10$	frei fließend

Tabelle 1: Einstufung der Fließfähigkeit

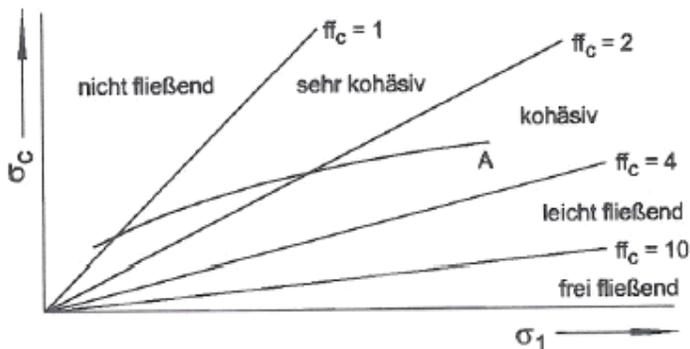


Abbildung 3: Schüttgutfestigkeit  $\sigma_c$  in Abhängigkeit von der Verfestigungsspannung  $\sigma_1$ ; Bereiche unterschiedlicher Fließfähigkeit

In Abbildung 3 sind auch die Grenzen der Bereiche eingezeichnet, die sich aus der oben angegebenen Einteilung ergeben. Das Verhältnis  $ff_c$  und damit auch die Beurteilung der Fließfähigkeit ändert sich mit der Verfestigungsspannung  $\sigma_1$ . Daher ist für Vergleiche ein Messverfahren erforderlich, das die Messung der oben erläuterten Grössen bei definierten Verfestigungsspannungen erlaubt (Schergerät).

Typische Schergeräte sind die Ringschergeräte RST-01.01 (s. Abbildung 4), RST-01.pc<sup>33, 34</sup> und RST-XS (s. Abbildung 5), die in Industrie und Forschung eingesetzt werden. Die Schüttgutprobe wird in den von der Scherzelle gebildeten ringförmigen Scherkanal gefüllt und von oben über einen Deckel mit einer Kraft  $N$  belastet (Einstellung des Spannungsniveaus). Bei der Messung rotiert die Scherzelle langsam in Pfeilrichtung  $\omega$ , während der Deckel mit Hilfe von zwei Zugstangen am Drehen gehindert wird.

## Theoretischer Teil

Dadurch entsteht eine Scherverformung der Schüttgutprobe. Die hierzu notwendige Kraft ( $F_1+F_2$ ) wird gemessen. Aus einem vorgegebenen Ablauf der Messung ergeben sich die Fliesseigenschaften<sup>33, 35</sup>.

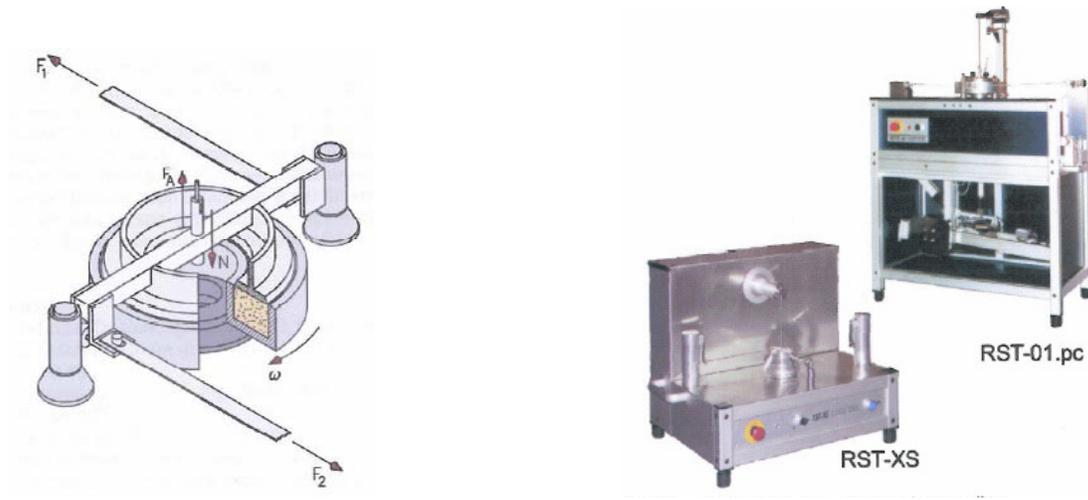


Abbildung 4: links - Ringschergerät RST-01.01/pc (Scherzelle)

Abbildung 5: rechts - Automatische Ringschergeräte

### 6.1.4.1.11 Wassergehalt (Trocknungsverlust)

Der Wassergehalt eines Pulvers ist für dessen technologische Eigenschaften im Allgemeinen von grosser Bedeutung. Kristallwasser, das im Gegensatz zu Sorptionswasser relativ fest gebunden ist, führt zur Ausbildung von Pseudomodifikationen mit verminderter Löslichkeit. Sorptionswasser verursacht eine Erhöhung der Kohäsivität, verschlechtert die Fliesseigenschaften und erhöht die Agglomerationstendenz.

Die Bestimmung des Trocknungsverlustes ist eine gravimetrische Methode, bei der eine abgewogene Menge der Tablettiermischung auf 105°C erhitzt wird, bis das Material eine konstante Masse erreicht hat. Die Massendifferenz wird als Wassergehalt angenommen und nach Formel 8 berechnet.

$$\text{Trocknungsverlust (H}_2\text{O-Gehalt) [\%]} = (m_1 - m_2) 100 \% / m_1$$

$m_1$  = eingewogene Masse der Tablettiermischung [g]

$m_2$  = Masse der Tablettiermischung nach der Trocknung [g]

**Formel 8: Trocknungsverlust**

### 6.1.5 Tabletteneigenschaften

Moldenhauer et al. (1980)<sup>7</sup> beschrieben das Tablettieren als Kompromisslösung: „Der eigentliche Sinn des Tablettierens besteht darin, einen Wirkstoff in fester Form möglichst problemlos applizierbar zu machen und gleichzeitig dem Organismus optimal zur Resorption zur Verfügung zu stellen. Bei den physikalischen Eigenschaften des Presslings steht neben der ausreichenden mechanischen Festigkeit seine rasche Zerfallbarkeit bzw. Wirkstofffreigabe im Vordergrund. Normal peroral zu applizierende Tabletten stellen daher einen Kompromiss zwischen zwei gegensätzlichen Forderungen dar, der ausreichend festen Bindungskräfte für den Zusammenhalt der Tablette und der schnellen Lockerung dieser Bindungskräfte für einen raschen Zerfall der Tablette. Die Tabletteneigenschaften hängen hauptsächlich von den physikalischen Eigenschaften der verwendeten Wirk- und Hilfsstoffe, der Aufbereitungstechnik des pressfertigen Schüttgutes und den Bedingungen während des Pressvorganges, besonders vom Pressdruck ab“. Die zur Beurteilung von Presslingen herangezogenen Mess- und Untersuchungsmethoden lassen sich entsprechend den beiden unterschiedlichen Stadien der Herstellung in zwei Gruppen einteilen: dynamische Messungen während der Kompressionszyklen und statische Messungen an den Endprodukten.

### 6.1.5.1 Aussehen

Die Gestalt der Tabletten kann sehr vielfältig sein. Neben scheiben- und diskusförmigen gibt es ovale, ei- herz-, ringförmige, dreieckige und rechteckige Tabletten. Sie sind gelegentlich mit einfacher oder kreuzförmiger Bruchkerbe oder mit erhabenen oder vertieften Prägungen versehen. Wegen ihrer höheren Festigkeit gegenüber anderen Formen werden bikonvexe, runde Tabletten mit Steg oder biplane Tabletten bevorzugt (s. Abbildung 6). Letztere besitzen wegen der geringeren Kantenfestigkeit zylindrischer Formen meist einen facettierten Rand.<sup>3</sup>

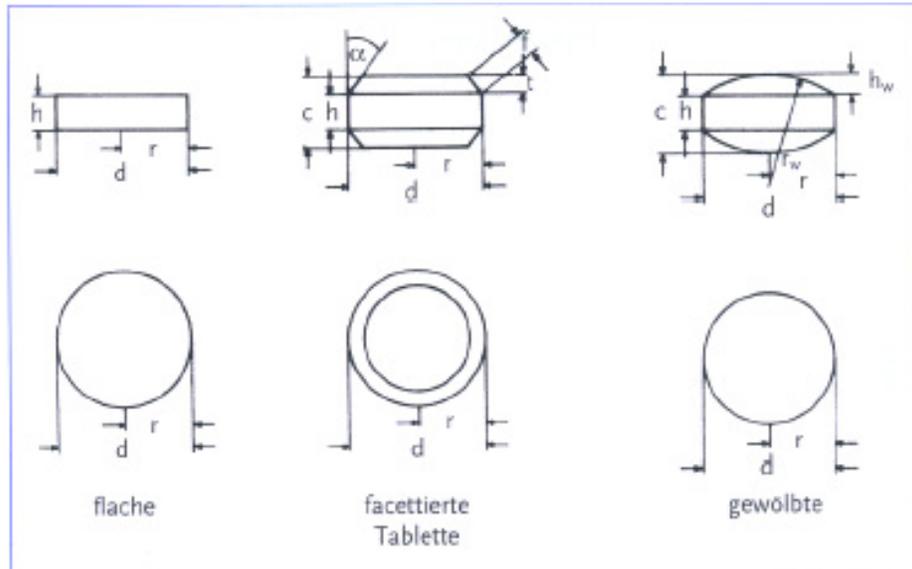


Abbildung 6: Wichtige Tablettenformen und Bezeichnungen<sup>2</sup>

$h$  = Steghöhe,  $c$  = Dicke,  $d$  = Durchmesser,  $r$  = Radius,  $f$  = Facettenrand,  $t$  = Facettentiefe,  $\alpha$  = Facettenwinkel,  $r_w$  = Wölbungsradius,  $h_w$  = Wölbungshöhe

Das Aussehen einer Tablette ist die erste Möglichkeit zur Identifizierung eines Produktes. Dabei werden Eigenschaften wie die Grösse, Form, Wölbungsradius und eine evtl. vorhandene Gravur durch das für die Tablettierung eingesetzte Werkzeug bestimmt. Die Farbe der Tablette dient ebenfalls zur Identifizierung, kann aber auch auf Instabilitäten (farbige Zersetzungsprodukte), Verunreinigungen aus Rohstoffen (schwarze Punkte) oder einen nicht optimal eingestellten Stempelschmierzyklus hinweisen (Ölflecken).

Der Kennzeichnung einer Tablette kommen auch technologische Aufgaben zu, wenn z.B. durch ein optimiertes Design einer Gravur Klebprobleme beim Tablettieren vermindert werden können<sup>36</sup>.

### 6.1.5.2 Masse

Das Tablettengewicht ist unter anderem abhängig vom Tablettendurchmesser (5 – 16 mm) und liegt im Allgemeinen zwischen 0,1 und 1 g.<sup>3</sup> Die Masse der Tablette wird durch die Einstellung der Fülltiefe bei der Dosierung bestimmt. Von dem richtigen Wirkstoffgehalt der Tablettiermischung ausgehend dient die Tablettenmasse indirekt zur Bereitstellung der spezifizierten Wirkstoffdosis in einer Tablette. Die Gleichförmigkeit der Masse hilft als typische Inprozesskontrolle indirekt, die Homogenität der Wirkstoffverteilung zwischen den einzelnen Tabletten (Content Uniformity) über den gesamten Tablettierprozess sicherzustellen. Nichtüberzogene Tabletten und, abgesehen von begründeten und zugelassenen Fällen, Filmtabletten müssen der Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse (2.9.5) entsprechen<sup>74</sup>.

### 6.1.5.3 Dicke

Die Tablettendicke hängt von der dosierten Masse der Tablettiermischung, dem minimalen Stempelabstand und der Komprimierbarkeit der Tablettiermasse ab. Als ideales Mass für die Dicke gilt der halbe Durchmesser einer Tablette.

## Theoretischer Teil

Dies stellt eine gute Weiterverarbeitbarkeit durch ausreichende Festigkeit und gutes Roll- bzw. Fließverhalten für Abpackung und Befüllen sicher. Für die Abpackung wird in der Regel eine bestimmte Tablettendicke spezifiziert, da die Tiefe der Blisternäpfe danach ausgerichtet wird. Auch die Förderung der Tabletten in die Abpacklinien ist von der Tablettendicke abhängig. So neigen z.B. Tabletten mit einer sehr kleinen Dicke bzw. Steghöhe zum Schindeln und lassen sich dadurch nicht gut zuführen.

### 6.1.5.4 Durchmesser

Der Durchmesser der Tablette beträgt gewöhnlich 5 – 16 mm. Für bestimmte Zwecke werden aber auch kleinere (z.B. Augentabletten, bis herab zu 2 mm) bzw. erheblich grössere Tabletten (z.B. Badetabletten, bis zu 40 mm) hergestellt.<sup>3</sup> Der Tablettendurchmesser hängt hauptsächlich vom Durchmesser der Matrize und den Tablettierstempeln ab, die zum Tablettieren eine geschlossene Kammer bilden. Bei Materialien mit einer starken elastischen Rückdehnung ist ein Tablettendurchmesser zu erwarten, der oberhalb des Matrizendurchmessers liegt.

### 6.1.5.5 Mechanische Eigenschaften

Die mechanischen Eigenschaften eines kompaktierten Materials (Tablettierbarkeit, Komprimabilität (compactibility) und Kompressibilität (compressibility) können zur Beurteilung der Robustheit einer Formulierung oder eines Prozesses benutzt werden und bieten einen wertvollen Einblick in den Kompaktierprozess. Es ist bekannt, dass die Qualität der Tabletten durch zwei verschiedene Faktoren während der Herstellung beeinflusst wird. Nyström et al. (1993)<sup>37</sup> nennen als einen Faktor die Tablettierbedingungen in Form des Pressdruckes, Roberts und Rowe (1985)<sup>38</sup> die Tablettiergeschwindigkeit und Chulia et al. (1994)<sup>39</sup> die Kontinuität des Prozesses. Der zweite Faktor wird von Eriksson und Alderborn (1995)<sup>40</sup> und von Adolfsson et al. (1999)<sup>41</sup> als die Verformungseigenschaften des zu verpressenden Materials, wie elastische, plastische Verformung und Sprödebruch, beschrieben. Die Komprimiereigenschaften von Pulvern wurden mit verschiedenen Parametern untersucht, wie z.B. der Druckausbeute mittels Heckel-Analyse durch Humbert-Droz et al. (1983)<sup>42</sup>. Van der voort maarschalk et al. (1997)<sup>43</sup> bestimmten den Spannungsabbau und Picker (2001)<sup>44</sup> untersuchte die elastische Ausdehnung.

#### 6.1.5.5.1 Tablettierbarkeit (Tabletability)

Ritschel und Bauer-Brandl<sup>45</sup> definierten die Tablettierbarkeit und Komprimabilität („compactibility“, Verpressbarkeit) als die Fähigkeit eines Pulvers oder Granulates, Komprimat bestimmter Festigkeit zu bilden. Dies wird üblicherweise in der Form von Tablettenfestigkeit als Funktion der Presskraft ausgedrückt. Die Tablettierbarkeit beschreibt die Effektivität des angewandten Druckes in der Vergrößerung der Zerreißfestigkeit (Härte) der Tablette und demonstriert die Beziehung zwischen der Presskraft (Ursache) und der Stärke des Kompaktates (Effekt). Normalerweise erzeugt eine höhere Presskraft eine stärkere Tablette. Bei dieser Beziehung wird jedoch häufig eine Geschwindigkeitsabhängigkeit gefunden. Also können Tabletten bei hohen Drücken niedrigere Zerreißfestigkeiten haben, wenn sie überkompaktiert wurden. Die Charakterisierung der Tablettierbarkeit bietet einen hervorragenden Einblick in den Kompaktierprozess und die mechanischen Eigenschaften eines Materials.

Sonnergaard (2006)<sup>46</sup> erwähnte zwei Beispiele in der Literatur, die zeigen, dass das Tablettierbarkeits-Profil in seiner vollen Ausdehnung einen essentiell sigmoiden Verlauf hat<sup>47, 48</sup>. Bei relativ niedrigen Drücken wurde von Kuentz und Leuenberger (2000)<sup>49</sup> gezeigt, dass die mechanische Festigkeit der Tabletten entsprechend einer Potenzfunktion mit ansteigender Presskraft zunimmt (s. Formel 9).

$$\sigma_t = k_3 \sigma^{T_f/2}$$

$\sigma_t$  = Tensile Strength (Zerreißfestigkeit)

$k_3$  = Konstante

$\sigma$  = maximaler Pressdruck

$T_f$  = Konstante

**Formel 9: Zerreißfestigkeit bei niedrigen Presskräften (modifizierte Heckel-Gleichung; Kuentz und Leuenberger)**

## Theoretischer Teil

Die von Kuentz und Leuenberger modifizierte Heckel-Gleichung (s. Formel 9) beschreibt einen leicht steileren Anstieg der Zerreihsfestigkeit in Abhängigkeit vom Pressdruck, als es von einer linearen Abhängigkeit ( $T_u/2 = 1,35$ ) erwartet würde<sup>49</sup>.

Sonnergaard (2006)<sup>46</sup> führte an, dass bei hohen Drücken häufig beobachtet und erwartet wird, dass die Bruchfestigkeit nicht weiter ansteigt und sogar manchmal durch Deckel- oder Laminierungstendenzen auf einen niedrigeren Level absinkt. Die Festigkeit/Druck-Beziehung ist fundamental s-förmig, aber mit einem eindeutig sichtbaren linearen Segment, das den relevantesten und informativsten Teil des Anstiegs der Festigkeit in Abhängigkeit vom Pressdruck beschreibt. Eine einfache, lineare Beziehung zwischen Zerreihsfestigkeit und Druck bis zu 310 MPa wurde von Newton et al. (1971)<sup>50</sup> für Lactose Monohydrat Tabletten zwischen 0,4 und 1 g Masse gefunden. Higuchi et al. (1953)<sup>51</sup> forderten eine logarithmische Beziehung, bei der die Festigkeit gemessen in strong cobb units linear von der logarithmisch umgeformten Presskraft abhängig war (s. Formel 10).

$$CS = a \log(P) + b$$

CS = crushing strength including tensile strength (Bruchfestigkeit inkl. Zerreihsfestigkeit)

a = Konstante

P = maximale Presskraft

b = Konstante

### Formel 10: Higuchi-Gleichung

Newton and Grant (1974)<sup>52</sup> beobachteten eine bessere Übereinstimmung der von Lactose und Dextrose Tabletten abgeleiteten Daten mit einer doppelt logarithmierten Gleichung (s. Formel 11).

$$\log(\sigma_t) = k_4 \log(P) + c_4$$

$\sigma_t$  = tensile strength (Zerreihsfestigkeit)

P = maximale Presskraft

$k_4$  = Konstante

$c_4$  = Konstante

### Formel 11: Newton and Grant-Gleichung

Die Weibull-Gleichung (s. Formel 12), die aus vielen anderen pharmazeutischen Gebieten bekannt ist, wurde in einem Versuch, die Beziehung zwischen Festigkeit der Tabletten und Presskraft zu quantifizieren, von Castillo und Villafuerte (1995)<sup>53</sup> angewendet.

$$\ln(-\ln(1 - D/D_{\max})) = n \ln P_c + I$$

D = Zerreihsfestigkeit der Tabletten [MPa]

$D_{\max}$  = maximale Zerreihsfestigkeit der Tabletten [MPa]

$P_c$  = maximaler Pressdruck

n = Konstante (Steigung der Geraden)

I = Konstante (Achsenabschnitt)

### Formel 12: Weibull-Gleichung

## Theoretischer Teil

### 6.1.5.5.2 Kompaktierbarkeit (Compactability)

Unter Kompaktierbarkeit versteht man das Vermögen eines pulverförmigen Materials, während es verdichtet wird, Tabletten zu formen. Die Kompaktierbarkeit reflektiert die beiden wichtigsten Effekte einer angewandten Presskraft: die Tablettenfestigkeit und die Verdichtung. In vielen Fällen wird die Kompaktierbarkeit einer Formulierung kaum von der Pressgeschwindigkeit beeinflusst, falls sie nicht sogar völlig unabhängig davon ist. Daher wird die Tablettenfestigkeit von der Verdichtung der Tablette bestimmt. Wenn man eine akzeptable Tablettenfestigkeit bei einer akzeptablen Verdichtung mit der aufgewandten Presskraft erreicht, kann eine zufrieden stellende Tablette produziert werden. Ryshkewitch (1953)<sup>54</sup> bezog die Zerreiissfestigkeit eines keramischen Materials (Aluminium und Zirkonium) auf die Porosität (s. Formel 13).

$$\sigma = \sigma_0 e^{-BP}$$

$\sigma$  = tensile strength (Zerreiissfestigkeit) eines porösen Körpers

$\sigma_0$  = (geschätzte) Zerreiissfestigkeit eines nicht-porösen Körpers des gleichen Materials

B = Konstante, die den Effekt der Porositätsänderung auf die Zerreiissfestigkeit beschreibt (Steigung)

P = Porosität

#### Formel 13: Ryshkewitch-Gleichung

Im Zusammenhang mit experimentellem Design sind die Porosität und die Festigkeit die beiden abhängigen Variablen. Sie stellen Antworten auf die Änderung des Pressdruckes dar. Der Pressdruck ist die unabhängige Variable oder Eingangsvariable<sup>46</sup>.

### 6.1.5.5.3 Kompressibilität (Compressibility)

Ritschel und Bauer-Brandl<sup>45</sup> definierten die Kompressibilität („compressibility“) als die Fähigkeit des Pulverbetts, unter dem Pressdruck oder einer anderen Krafteinwirkung sein Volumen zu reduzieren. Die Kompressibilität eines Pulvers wird durch den Ausdruck der Reduktion der Porosität z.B. der Erhöhung der Verdichtung mit steigendem Pressdruck aufgezeigt, häufig durch die Heckel-Gleichung<sup>55</sup> (s. Formel 14) oder deren von Kuentz und Leuenberger (1999)<sup>49</sup> beschriebener Modifikation (s. Formel 9) ausgedrückt. Heckel-Ausdrücke wurden häufig benutzt, sei es, um z.B. den Mechanismus der Deformation zu beschreiben, sei es als ein Werkzeug zur Schätzung der Druckausbeute. Ausserdem weiss man, dass die Tablettenporosität ein wichtiger Parameter für den Tablettenzerfall und die Wirkstofffreisetzung ist, da etwas Porosität erforderlich ist, um das Eindringen der Flüssigkeit in die Tabletten zu erleichtern.

$$\ln(1/1-D) = KP + \ln(1/1-D_0)$$

D = relative Komprimatdichte [-]

K = Proportionalitätskonstante (Heckel-Konstante) [MPa<sup>-1</sup>]

P = Pressdruck [MPa]

D<sub>0</sub> = relative Komprimatdichte bei „0“-Druck [-]

#### Formel 14: Heckel-Gleichung

Da die Geraden im niedrigen Pressdruckbereich gekrümmt sind, beschreibt Formel 14 den Prozess nicht quantitativ. Ersetzt man den Term  $[\ln(1/1-D_0)]$  in Formel 14 durch eine Konstante A, erhält man einen mathematischen Ausdruck, der bis auf die niedrigsten Drücke quantitativ gültig ist (s. Formel 15)<sup>55</sup>.

$$\ln(1/1-D) = KP + A$$

#### Formel 15: quantitative Heckel-Gleichung

## Theoretischer Teil

Carstensen et al. (1990)<sup>56</sup> vertraten die Meinung, dass die Heckel-Gleichung in den Pressdruckbereichen, die bei der Verdichtung pharmazeutischer Pulver benötigt werden, ihre Gültigkeit verliert. Sie veränderten sie dahingehend, dass sie auf den gesamten zu interessierenden Bereich anwendbar ist (s. Formel 16). Während bei Heckel die exponentielle Abnahme der Porosität mit ansteigendem Pressdruck beschrieben ist, postulierten die Autoren, dass bei der Kompression das Luftvolumen in der Tablette abnimmt.

$$\ln(1/1-\varepsilon - J) = -aP + \ln(V_A\rho_w)$$

$\varepsilon$  = Porosität

J = Carstensen-Konstante

P = Pressdruck [MPa]

$V_A$  = Luftvolumen [mm<sup>3</sup>]

$\rho_w$  = wahre Dichte [mg/mm<sup>3</sup>]

### Formel 16: Carstensen-Gleichung

Der Parameter J stellt das Produkt von minimalem Komprimatvolumen und wahrer Dichte des Pulvers dar, davon ausgehend, dass eine Tablette immer noch eine gewisse Restporosität besitzt<sup>49</sup>.

In Anlehnung an Carstensen fand Wiegel anhand direkt verpressbarer Substanzen heraus, dass bei Auftragung der relativen Dichte des Komprimats gegen die Zeit exponentielle Wachstumsverläufe erhalten werden, die eine Obergrenze besitzen. Die Verdichtungsfähigkeit der Substanzen lässt sich mit Formel 17 beschreiben.

$$\rho_r = (\rho_{r(\max)} - \rho_{r(0)})(1 - e^{-k_D P}) + \rho_{r(0)}$$

$\rho_r$  = relative Komprimatdichte [-]

$\rho_{r(\max)}$  = relative Komprimatdichte bei Pressdruck  $\infty$  MPa [-]

$\rho_{r(0)}$  = relative Komprimatdichte bei Pressdruck 0 MPa [-]

$k_D$  = Verdichtungskonstante [MPa]<sup>-1</sup>

P = Pressdruck [MPa]

### Formel 17: Wiegel-Gleichung

Diese Gleichung beschreibt die Abhängigkeit der Plastizität von Pulvern, d.h. die Änderungsrate der Verdichtungsfähigkeit, von den Parametern  $\rho_{r(0)}$ ,  $\rho_{r(\max)}$ , und  $k_D$ . Sie postuliert ebenfalls eine exponentielle Änderung der Porosität durch den Pressdruck, aber unter der Berücksichtigung, dass sich Pulver nicht bis zur wahren Dichte verdichten lassen.

#### 6.1.5.5.4 Kompressibilität vs Kompaktierbarkeit

Sonnergaard (2006)<sup>46</sup> berichtete, dass es nur wenige Untersuchungen an Pulvern über den Zusammenhang zwischen Kompressibilität und Kompaktierbarkeit gibt, vermutlich wegen der Abwesenheit eines einfachen und bekannten Ausdrucks für die Kompressibilität. Celik und Marshall (1989)<sup>57</sup> untersuchten erfolglos die Beziehung zwischen der mechanischen Festigkeit einer Anzahl kompaktierter Materialien und einem Index, der aus der Walker-Gleichung abgeleitet wurde, wobei der Achsenabschnitt V1 durch die Steigung (w) geteilt wurde (s. Formel 18).

$$V = -w \log(P) + V1$$

V = relatives Volumen

P = maximale Presskraft

V1 = relatives Volumen bei einem Druck von 1 MPa

### Formel 18: relatives Volumen nach Celik und Marshall

## Theoretischer Teil

Basierend auf Messungen der Brinellhärte entwickelten Leuenberger und Jetzer (1984)<sup>58</sup> als Herleitung von Kompressibilitäts-Parametern aus Kompaktierbarkeits-Daten die folgende Gleichung (Formel 19).

$$H = H_{\max}(1 - \exp(-\gamma\rho P))$$

H = Brinellhärte

$H_{\max}$  = maximal erreichbarer Härtewert (entspricht Kompaktierbarkeit; je höher, desto besser)

$\gamma$  = Kompressibilitätsparameter des Materials

$\rho$  = relative Dichte

P = maximale Presskraft

### Formel 19: Brinellhärte

Das Ziel ist, die Beziehung zwischen Kompressibilität und Kompaktierbarkeit zu untersuchen, wobei die Kompressibilität als die Steigung der statischen (ausserhalb der Matrize) Walker-Gleichung ausgedrückt wird und die Kompaktierbarkeit als  $C_p$  quantifiziert wird. Sonnergaard (2006)<sup>46</sup> modifizierte dahingehend die Walker-Gleichung (s. Formel 20).

$$V' = -W' \log(P) + V_{sp}$$

$V'$  = spezifisches Volumen [ml/g]

$W'$  = Walker-Konstante, die die Volumenreduktion entsprechend einer Dekade im Druck P

$V_{sp}$  = spezifisches Volumen [ml/g] bei einem Druck von 1 MPa

### Formel 20: modifizierte Walker-Gleichung (Sonnergaard)

In einer kritischen Beurteilung der Heckel-Gleichung führte Sonnergaard (1999)<sup>59</sup> unter anderem die Empfindlichkeit der Heckel-Gleichung gegen kleine Fehler in den Versuchsbedingungen und Variationen in der wahren Dichte an. Verglichen mit der Walker-Gleichung ist nach seiner Meinung das Heckel-Modell weniger reproduzierbar und es hat eine geringere diskriminierende Kraft als eine allgemeine Kompressionskonstante.

#### 6.1.5.5.5 Relative Dichte

Die relative Dichte der Tabletten wird nach Formel 21 bestimmt.

$$\rho_r = \rho / \rho_a$$

wobei:

$\rho_r$  = relative Dichte [-]

$\rho$  = Dichte der Tablette [g/cm<sup>3</sup>]

$\rho_a$  = wahre Dichte [g/cm<sup>3</sup>]

bedeuten.

### Formel 21: Relative Dichte

#### 6.1.5.5.6 Porosität

Die Porosität von Tabletten kann aus der relativen Dichte berechnet werden (s. Formel 22).

$$\varepsilon [\%] = (1 - \rho_r) 100 \%$$

$\varepsilon$  = Porosität [%]

$\rho_r$  = relative Dichte [-]

### Formel 22: Porosität von Tabletten

Moldenhauer et. al. (1980)<sup>7</sup> berichten, dass der Arbeitskreis von Higuchi und Mitarbeitern bei zahlreichen Untersuchungen unter anderem herausfand, dass die scheinbare Dichte und die Härte der Tabletten direkt und die Porosität umgekehrt proportional dem Logarithmus des maximalen Kompressionsdruckes sind.

## Theoretischer Teil

### 6.1.5.5.7 Härte (Brinell-Härte)

Ritschel und Bauer-Brandl<sup>45</sup> definierten die Härte als die Resistenz der Oberfläche gegen das Eindringen von Fremdkörpern (Oberflächenhärte). Je nach Eindringkörper gibt es verschiedene Definitionen (Brinell-Härte, Vickers-Härte usw.). Gemessen wird immer die Eindringtiefe dieser Körper von definierter Masse und Geometrie unter statischen Bedingungen. Die Deformationsfestigkeit der Tablette wird nach Formel 23<sup>75</sup> berechnet.

$$P = 2F/\pi D(D-(D^2-d^2))^{1/2}$$

D = Durchmesser der Eindruckkugel

d = Durchmesser des Eindrucks

#### Formel 23: Brinell-Härte

Die mechanische Stärke, bestimmt als Brinell-Härte (indentation hardness) sollte, gemäss Leuenberger und Jetzer (1984)<sup>58</sup>, gegenüber der Bruchfestigkeit bei Material mit Deckeltendenz bevorzugt werden, da diese die Bruchfestigkeitsmessungen entscheidend stören würde.

### 6.1.5.5.8 Bruchfestigkeit

Ritschel und Bauer-Brandl<sup>45</sup> definierten die Bruchfestigkeit als die Kraft, bei der eine Tablette zwischen zwei flachen Backen senkrecht zur Bewegungsrichtung gerade zerbricht. Sonnergaard (2006)<sup>46</sup> beschrieb, dass die mechanische Stärke einer Tablette einfach durch die Kraft bestimmt wird, die benötigt wird, um die Tablette entlang ihres Durchmessers zu brechen.

Im Europäischen Arzneibuch<sup>74</sup> heisst es: Bei der Herstellung von Tablettenkernen müssen geeignete Massnahmen ergriffen werden, damit sie eine genügend grosse Festigkeit haben, um bei normaler Handhabung weder zu bröckeln noch zu zerbrechen. Dies kann mit Hilfe der Prüfungen „Friabilität von nichtüberzogenen Tabletten“ (2.9.7) und „Bruchfestigkeit von Tabletten“ (2.9.8) nachgewiesen werden.

Leuenberger und Jetzer (1984)<sup>58</sup> kritisierten die diametrale Bruchfestigkeitsmethode, da komplizierte Bruchmuster statt idealen Bruches auftreten könnten. Sonnergaard (2002)<sup>60</sup> untersuchte die Wiederholbarkeit der Bruchfestigkeit an 12 Mustern à jeweils 100 Tabletten und beurteilte die Bruchfestigkeit aufgrund der geringen Variabilität der Ergebnisse zusammen mit der Normalverteilung der Daten als eine zuverlässige Methode zur Beschreibung der mechanischen Eigenschaften der Tabletten. Sonnergaard (2005)<sup>61</sup> zeigte mit einem Test von mehr als 3000 Tabletten für einen Vergleich von 16 auf dem Markt erhältlichen Bruchfestigkeitstestern zwischen Labors, dass der diametrale Bruchfestigkeitstest eine stabile und unkomplizierte Methode zum Ausdruck der mechanischen Qualität von Presslingen darstellt.

Rees und Rue (1978)<sup>47</sup> folgerten aus ihren Untersuchungen, dass die Brucharbeit eine bessere quantitative Aussage der mechanischen Eigenschaften als die Zerreiissfestigkeit darstellt.

Die mechanische Festigkeit einer Tablette steht im engen Zusammenhang mit der Anzahl an Kontaktpunkten, die in dem Pressling erzeugt werden.

Daher ist es erforderlich, die Beziehung zwischen der mechanischen Festigkeit und dem prinzipiell sie erzeugenden Faktor, der Presskraft, darzustellen<sup>46</sup>. Die Presskraft einer bestimmten Substanz ist meistens graphisch als Beziehung zwischen Pressdruck und mechanischer Festigkeit in einem XY-Diagramm dargestellt. Wird die mechanische Festigkeit als Bruchfestigkeit berichtet, dann ist es notwendig, entweder die Dimensionen oder die Tablettenmasse zusätzlich zur Bruchfestigkeit anzugeben<sup>62, 63</sup>.

### 6.1.5.5.9 Spezifische Bruchfestigkeit

Da die Bruch- oder Druckfestigkeit erwartungsgemäss vom Tablettendurchmesser abhängt, schlug Sonnergaard (2006)<sup>46</sup> vor, die Kraft durch Teilen durch die Dimension der Tablette, z.B. die Bruchfläche zu normalisieren. Die spezifische Bruchfestigkeit wird in Pa angegeben und für beidseitig flache, runde Tabletten gemäss Formel 24 berechnet.

## Theoretischer Teil

$$SCS = F/Dh$$

SCS = spezifische Bruchfestigkeit [Pa]

F = Bruchkraft [N]

D = Durchmesser [mm]

h = Steghöhe der Tablette [mm]

**Formel 24: Spezifische Bruchfestigkeit**

### 6.1.5.5.10 *Zerreissfestigkeit*

Nach Ritschel und Bauer-Brandl<sup>45</sup> gibt es im Englischen den weitaus exakteren Begriff tensile strength, der im Deutschen weder eine Entsprechung noch eine breitere Anwendung gefunden hat. Mit ihm werden die Bruchfestigkeitswerte auf den Durchmesser und die Dicke der Tabletten (Querschnittsfläche des Bruchs) normiert, was den Vorteil der direkten Vergleichbarkeit verschiedener Tablettenformate bietet. Die Zerreissfestigkeit flacher Tabletten wird nach Formel 25 berechnet.

$$\sigma_t = 2F/\pi Dh$$

$\sigma_t$  = Zerreissfestigkeit [MPa]

F = Kraft beim Bruch [N]

D = Durchmesser [mm]

h = Steghöhe der Tablette [mm]

**Formel 25: Zerreissfestigkeit flacher Tabletten**

Nach Pitt et al. (1988)<sup>64</sup> wird die Zerreissfestigkeit gewölbter Tabletten nach Formel 26 berechnet.

$$\sigma_t = \frac{10F}{\pi D^2} \left( 2,84 \frac{t}{D} - 0,126 \frac{t}{W} + 3,15 \frac{W}{D} + 0,01 \right)^{-1}$$

$\sigma_t$  = Zerreissfestigkeit [MPa]

F = Kraft beim Bruch [N]

D = Durchmesser [mm]

P = Kraft beim Bruch [N]

t = Dicke über alles [mm]

W = Dicke des zentralen Zylinders [mm]

**Formel 26: Zerreissfestigkeit gewölbter Tabletten**

### 6.1.5.5.11 *Friabilität*

Bei der Bestimmung des Abriebs werden die Tabletten in einer rotierenden Trommel, z.B. einem ERWEKA Abriebprüfgerät mit mehreren Schaufeln, einer Rutsch- und Fallbewegung ausgesetzt, so dass sie sich gegenseitig abschleifen, deckeln oder sogar zerbrechen. Der Rollverschleiss flacher Tabletten ist ungleich höher als derjenige von bikonvexen Tabletten, so dass sich diese Verfahren schwer standardisieren lassen<sup>3</sup>. Der Abrieb berechnet sich nach folgender Formel 27.

$$\% \text{ Abrieb} = (\text{Einwage [g]} - \text{Auswage [g]}) 100 \% / \text{Einwage [g]}$$

**Formel 27: Friabilität (Abrieb)**

### 6.1.5.5.12 *Zerfallszeit*

Im Europäischen Arzneibuch<sup>74</sup> heisst es: Nichtüberzogene Tabletten müssen der Prüfung „Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln“ (2.9.1) entsprechen. Als Flüssigkeit wird Wasser R verwendet. In jedes Röhrchen wird eine Scheibe gelegt. Die Apparatur wird 15 min lang in Betrieb gehalten, abgesehen von begründeten und zugelassenen Fällen. Anschliessend wird der Zustand der Tabletten geprüft. Wenn die Tabletten der Prüfung nicht entsprechen, weil sie an der Scheibe kleben, wird die Prüfung mit 6 weiteren Tabletten ohne Scheibe wiederholt. Die Tabletten entsprechen der Prüfung, wenn alle 6 zerfallen sind.

## Theoretischer Teil

Nach Ritschel und Bauer-Brandl<sup>45</sup> wird die Zerfallbarkeit von Tabletten von folgenden Faktoren beeinflusst:

- Physikalisch-chemische Eigenschaften der Wirkstoffe. Lipophile und aerophile Substanzen sind wasserabstossend. Hygroskopische und leicht wasserlösliche Stoffe können die Poren verstopfen (verschmieren, verleimen) oder durch Bildung hochkonzentrierter Lösungen an der Tablettenoberfläche das Eindringen von Wasser in die Poren verzögern;
- Art und Menge des Sprengmittelzusatzes;
- Verfahrensmethode der Einarbeitung des Sprengmittels, Sprengmittelverteilung zwischen der inneren und äusseren Phase;
- Art und Menge des eventuellen Hydrophilierungsmittel-Zusatzes;
- Art und Menge der verwendeten Fließregulierungs-, Schmier- und Formentrennmittel;
- Korngrösse des Granulates. Die Zerfallszeiten verlängern sich im allgemeinen bei abnehmender Korngrösse, doch liegen auch gegenteilige Befunde vor<sup>65</sup>;
- Porosität der Tablette bzw. Höhe des angewendeten Pressdruckes;
- Quellfähigkeit. Selbst wenn die Porosität einer Tablette niedrig oder gar 0 ist, kann eine Tablette noch gute Zerfallbarkeit besitzen, wenn ihre Quellfähigkeit gross ist. Unter Quellfähigkeit versteht man die Aufnahme eines Lösungsmittels durch verschiedene Substanzen unter Vergrösserung des Volumens, ohne dabei in Lösung zu gehen.

### 6.1.5.5.13 Isotropie

Malamataris et al. (1996)<sup>66</sup> definierten Isotropie als eine Materialeigenschaft mit einer spezifischen Charakteristik, die unabhängig von der Ebene oder Orientierung konstant ist, z.B. verändert sie sich nicht in Abhängigkeit von der Richtung, in der sie gemessen wird. Eine Abweichung von Isotropie wird als Anisotropie bezeichnet. Dadurch, dass pharmazeutische Kompaktate durch uniaxiale Kompression hergestellt werden, sind sie nicht isotropisch. Das Ausmass an Anisotropie ist eine Funktion der physikalischen und physikomechanischen Charakteristiken der Bestandteile einer Tablette und hängt von den Tablettierbedingungen ab. Die Zerreisfestigkeits-Isotropie der Tabletten gilt als Mass für die Isotropie der interpartikulären Bindungen. Malamataris et al. fanden eine log-lineare Korrelation zwischen dem scheinbaren Elastizitätsmodul und der Zerreisfestigkeits-Isotropie der Tabletten (binäre Systeme), ausgedrückt durch das Verhältnis von axialer zu radialer Zerreisfestigkeit heraus.

Das scheinbare Elastizitätsmodul und die Zerreisfestigkeits-Isotropie waren nicht oder nur geringfügig von der Tablettiergeschwindigkeit, aber stark von der Zusammensetzung der Tablettiermischungen abhängig. Kombinationen von Dicalciumphosphat-Dihydrat (Emcompress) und Paracetamol im Volumenverhältnis 2:1 ergaben die höchsten Werte für beide Eigenschaften und die Kombinationen von Paracetamol mit Avicel die niedrigsten Werte. Die hohe elastische Stärke und der dementsprechend grosse Spannungsabbau von Paracetamol tragen zu schwächeren interpartikulären Bindungen und einer niedrigeren Zerreisfestigkeit bei. Im Zusammenhang mit der Zerreisfestigkeits-Isotropie gleichen jedoch der Spröbruch von Emcompress und Paracetamol die Kräfteverteilung aus und verbessern die Zerreisfestigkeits-Isotropie im Vergleich zu Avicel. Die Zerreisfestigkeits-Isotropie kann durch die Erhöhung des scheinbaren Elastizitätsmoduls verbessert werden. Dies kann durch das Einbringen eines Bestandteiles, dessen Partikel spröde brechen oder die eine hohe Druckausbeute besitzen, geschehen.

Wachtmann (1969)<sup>67</sup> empfahl zur Berechnung des scheinbaren Elastizitätsmoduls für Systeme niedriger Porosität Formel 28, die auf der grundlegenden Fließmechanik eines heterogenen Systems beruht:

$$E = E_0[1 - \alpha(1 - p)]$$

E = Scheinbares Elastizitätsmodul

E<sub>0</sub> = Wert bei 0-Porosität

α = Porenform-Konstante (theoretisch: kugelig: 2, zylindrisch: 3, ellipsoidal: 4<sup>68</sup>)

**Formel 28: Scheinbares Elastizitätsmodul**

## Theoretischer Teil

Binäre Mischungen von Avicel PH101, Paracetamol (kristallines Pulver) und Dicalciumphosphat-Dihydrat (Emcompress) ergaben Resultate für  $\alpha$  zwischen 2,2 und 4,9<sup>66</sup>. Diese waren mit den von Roberts and Rowe (1987)<sup>68</sup> veröffentlichten Zahlen zwischen 2,97 und 4,15 für eine Anzahl Hilfsstoffe zur Direkttablettierung vergleichbar.

### 6.1.6 Perkolationstheorie

Das klassische Perkolationsmodell nimmt ein Gitter an, in dem die Gitterplätze mit einer Wahrscheinlichkeit  $p$  besetzt oder mit der entgegengesetzten Wahrscheinlichkeit  $1-p$  leer sind (s. Abbildung 7)<sup>69</sup>. Bei einer definierten Wahrscheinlichkeit  $p_c$ , z.B. der Perkolationsschwelle, wird ein Cluster geformt, das das gesamte Gitter umfasst.

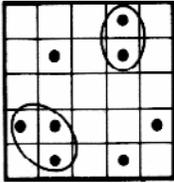


Abbildung 7: Cluster (eingekreiste Strukturen)

Von dieser Schwelle  $p_c$  an dominiert das perkolierende Cluster die allgemeinen Eigenschaften des Gitters. Jede makroskopische Eigenschaft  $\Phi$  gehorcht in der Nähe der Perkolationsschwelle  $p_c$  der in Formel 29 beschriebenen Potenzfunktion.

$$\Phi \propto (p - p_c)^q$$

$\Phi$  = makroskopische Eigenschaft

$p_c$  = Perkolationsschwelle

$q$  = universeller Exponent für verschiedene Gittertypen

( $\infty$  wurde statt dem in Word nicht verfügbaren nach rechts offenen Symbol verwendet)

#### Formel 29: Clustereigenschaften in Abhängigkeit von der Perkolationsschwelle

Die Perkolation ist eine Theorie für ungeordnete Systeme. Ihre mögliche Anwendung für binäre Mischungen kann aufschlussreich am Beispiel der elektrischen Leitfähigkeit dargestellt werden<sup>70</sup>. Man stelle sich vor, dass die besetzten Positionen in einem Gitter die Komponente A, einen guten elektrischen Leiter, und die leeren Gitterpositionen die Komponente B, einen Isolator repräsentieren. Unterhalb der Perkolationsschwelle hat der Leiter A eine niedrige Konzentration und formt isolierte Cluster in der nicht-leitenden Matrix der Substanz B. Entsprechend weist das Gitter keine makroskopische Leitfähigkeit auf. Dieses Verhalten ändert sich enorm oberhalb der definierten Konzentration  $p_c$ , bei der der Leiter ein kohärentes Cluster bildet, das das gesamte Gitter umfasst. Die Funktion der Leitfähigkeit,  $\Sigma$  entspricht einem Potenzgesetz analog der Formel 29 mit einem Exponenten  $\mu = 2$  (in drei Dimensionen).

Die Perkolationstheorie wurde erfolgreich von Leuenberger auf die Physik von Tablettiermischungen aus Pulvern mit unterschiedlichen Deformationseigenschaften übertragen, insbesondere auf die Wirkstofffreisetzung aus Matrixsystemen<sup>71</sup>. Im Falle der uniaxialen Pressung einer Pulvermischung in einer Matrice demonstrierte Leuenberger, dass die Schwelle für „strong bond“-Perkolation in drei Dimensionen durch die zweidimensionale Site-Perkolationsschwelle  $p_c$  abgeschätzt werden kann. Die Bildung eines unendlichen Clusters aus widerstandsfähigen „strong-bond“-Partikeln bei einem definierten axialen Pressdruck stimmt mit einer kritischen relativen Dichte  $\rho_r$  überein. Um einen stabilen, festen Körper zu erhalten, muss das Pulverbett mindestens bis zu diesem kritischen Wert verdichtet werden. Dabei wird durch die gewünschte Rate für die Zerfallszeit eine weitere obere kritische relative Dichte eingeführt, bei der die Perkolationsschwelle für das kontinuierliche Porennetzwerk überschritten wird.

Mielck und Stark (1995)<sup>72</sup> führten an, dass dieses Konzept leider nicht die Geschwindigkeit der Verdichtung berücksichtigt. Während elastische Deformation und Sprödbbruch schnell, wenn nicht sofort erfolgten, benötigte plastischer Fluss Zeit. Bei der Verdichtungsgeschwindigkeit durch die Stempel würde mindestens während der Initialphase durch die schnelle Verdichtung das Phänomen des plastischen Fließens nicht berücksichtigt. Holman (1991)<sup>73</sup> schlug die Möglichkeit vor, die Tablettiergeschwindigkeit in das Konzept der Perkolation zu integrieren.

### 6.1.7 Ablauf der (Direkt)Tablettierung

Tabletten sind gemäss dem europäischen Arzneibuch feste Arzneizubereitungen, die eine Dosis eines Wirkstoffs oder mehrerer Wirkstoffe enthalten. Tabletten werden üblicherweise durch Pressen eines konstanten Volumens von Substanzteilchen hergestellt<sup>74</sup>. Die Tablettierung ist ein Verfahren, bei dem ein loses Pulver eines Arzneistoffes, eines Formulierungsgemisches oder einer Präformulierung (z.B. eines Granulates) zwischen zwei Stempeln zu einem festen Komprimat verdichtet wird<sup>7</sup>. Ziel der Tablettenherstellung ist, das zu verpressende Pulver zu einem formstabilen Pressling mit neuen Festkörpereigenschaften zu verdichten<sup>75</sup>.

Die direkte Herstellung von Tabletten erfolgt in drei Stufen<sup>3</sup> (s. Abbildung 8):

- Mischen der Pulverbestandteile
- Dosierung über die Fülleinrichtung der Tablettiermaschine
- Verdichtung

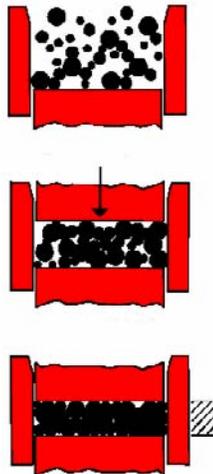


Abbildung 8: Pressvorgang

#### 6.1.7.1 Mischen der Pulver

Im Allgemeinen werden Pulverkomponenten verschiedener Korngrößenverteilungen und Dichten zu einem direkt tablettierbaren Schüttgut vermischt. Durch die nach dem Schwerkraftprinzip arbeitenden Fülleinrichtungen, unterstützt durch die Vibration der Tablettiermaschine, kommt es zu Entmischungen, was von vornherein durch Verwendung von Wirkstoffen und Hilfsstoffen möglichst einheitlicher Korngrößenverteilung verhindert werden sollte.

#### 6.1.7.2 Dosierung

Die Dosiergenauigkeit der Komprimata hängt neben der Güte der Pulvermischung von den Fließeigenschaften des Schüttgutes ab. Durch Änderung der Kornstruktur, sowie durch Zugabe eines Fliessregulierungsmittels kann man die Fliessfähigkeit der Schüttgüter verbessern. Mechanische Austragshilfen, die den Fliessvorgang regulieren, ermöglichen eine kontinuierliche Verarbeitung der Pulver. In diesen Rührflügel-füllschuhen streicht ein horizontal eingebauter Rührflügel das Füllgut in die Matrize, und zugleich wirkt ein horizontal angetriebener Flügel einer Entmischung des Pulvers während der Tablettierung entgegen.

### 6.1.7.3 Pulververdichtung

Nach dem Füllen der Matrize liegt das zu verpressende Material in lose aufgeschütteter Form vor. Durch Rütteln oder Stampfen, also durch Zufuhr geringer mechanischer Energie, lässt sich ein höheres Ordnungsprinzip erzwingen, wobei die Packungsdichte des Haufwerkes erhöht wird. Eine solche Vorverdichtung bewirkt die erste Kompressionsphase nach Eintauchen des Oberstempels in die Matrize, wobei nur wenig Energie verbraucht wird und die in der Tablettenpresse auftretenden Kräfte noch gering sind.

Nach der Vorverdichtung können die einzelnen Partikel der weiteren Volumenverminderung im Matrizenfüllraum nicht ausweichen, ohne deformiert zu werden. Wie sich die Teilchen deformieren lassen, hängt von der kristallographischen Beschaffenheit des Materials ab.

Beim Verpressen, also bei der Volumenreduktion, finden folgende Vorgänge statt<sup>45, 7</sup>:

1. gegenseitige Platzwechsel und Abrollen der Granulatkörner („rearrangement“), ergibt eine dichtere Packung
2. elastische Deformation der weichen Primärteilchen (z.B. Granulatkörner)
3. plastische Deformation der weichen Primärteilchen
4. Bruch der Granulatkörner in eine Anzahl kleinerer Teilchen von grösserer Festigkeit
5. elastische Verformung der gebildeten Sekundärteilchen
6. plastische Deformation der Sekundärteilchen
7. Bruch der Sekundärteilchen

Die Vorgänge 4 bis 6 wurden an Tabletten mittels Elektronenmikroskopie, Porositäts-Presskraft-Studien, Messung der spezifischen Oberfläche und Messung der notwendigen physikalischen Arbeit bestätigt. Die genannten Vorgänge sind nicht scharf voneinander getrennt, sondern laufen bei der Komprimatbildung gleichzeitig nebeneinander ab.

### 6.1.8 Zusammenhaltende Kräfte

Die interpartikulären Bindungen, die einen Pressling zusammenhalten, sind immer noch nicht vollständig geklärt. Es gibt mehrere Theorien, die wahrscheinlich von Fall zu Fall voll oder teilweise zutreffen<sup>7</sup>. Die Tabletten werden von folgenden Kräften zusammengehalten<sup>76</sup>.

- Feststoffbrücken (gebildet durch partielle Lösung, partielles Schmelzen, Sintern, Rekristallisation, molekulare Diffusion, chemische Reaktionen und gehärtete Bindemittel)
- Kapillarkräfte (Flüssigkeitsbrücken) und Oberflächenspannung (diese Kräfte verschwinden in Anwesenheit von Wasser, die Tablette zerfällt.)
- nicht frei bewegliche Bindemittelbrücken (viskose Bindemittel, Adsorptionsschichten)
- intermolekulare Bindungskräfte (Van-der-Waals-Kräfte, Wasserstoffbrücken, elektrostatische Kräfte)
- mechanisches Verhaken (wird im allgemeinen als nicht besonders effektiv betrachtet)

### 6.1.9 Deformationsverhalten

Die Partikeldeformation ist die Änderung der Gestalt von Partikeln unter dem Pressdruck. Man unterscheidet verschiedene Arten der Deformation<sup>45</sup>.

- Die elastische Deformation der Teilchen ist von der Zeit unabhängig, d.h. sie erfolgt spontan nach dem Hooke'schen Gesetz unter Verringerung des Volumens und ist vollkommen reversibel (Beispiel: Gummi).
- Der Bruch der Partikel und damit der Zerfall in mehrere kleinere individuelle Teilchen setzt dann ein, wenn elastische Materialien über ihre Belastbarkeitsgrenze hinaus belastet werden. Ein solches Verhalten kann durch Korngrößenanalyse oder Zunahme der spezifischen Oberfläche im Pressling quantifiziert werden.

## Theoretischer Teil

- Die Begriffe plastische Deformation und viskose Deformation werden zur Beschreibung der Partikel oft synonym verwendet: Beide beschreiben eine bleibende Verformung der Partikel, die von der angewendeten Kraft und zugleich von der Zeitdauer der Krafteinwirkung abhängig ist. Diese Deformation schliesst nicht die Volumenverringerng der Partikel selbst ein und ist nicht reversibel. Im Gegensatz zur Rheologie der halbfesten Materialien wird hier nicht unterschieden, ob es eine Fließgrenze gibt, weil diese bei festen Stoffen immer vorhanden ist.
- Die viskose Verformung der Partikel wird von der plastischen manchmal dadurch unterschieden, dass letztere weitgehend zeitunabhängig ist, d.h. spontan verläuft, während die viskose Deformation langsam vor sich geht („Kriechen“).
- Die viskoelastische Verformung ist eine zeitabhängige Verformung, die zum Teil reversibel ist, zum Teil nicht. Man stellt sich vor, dass viskose und elastische Fließvorgänge gleichzeitig nebeneinander ablaufen.

### 6.1.10 Thermische Betrachtungen zur Tablettenbildung

Nach Moldenhauer (1980)<sup>7</sup> wird die Umwandlung von Pressenergie in Wärme bei vielen mathematischen Berechnungen und auch bei der Auswertung von Kraft-Weg-Diagrammen häufig ungenügend beachtet. Hierbei besteht entweder die Möglichkeit, die Erwärmung der Presswerkzeuge mit Hilfe von Thermoelementen zu ermitteln<sup>77</sup> oder kalorimetrisch an den fertigen Tabletten. Insbesondere zwei Arbeiten, die auf der letztgenannten Methode begründet sind, haben gezeigt, dass 90 %<sup>78, 126</sup> bzw. nahezu die gesamte Arbeit in Wärme umgewandelt wurde. Beide Messmethoden sind aber auch insofern unbefriedigend, da sie nur die durchschnittliche Erwärmung der Tablettenoberfläche bzw. der gesamten Tablette erfassen. Die Rolle der sogenannten „heissen Punkte“ oder der „hot spots“ bleibt dabei im Bereich der Spekulation. In einer 1977 erschienenen Arbeit von Pilpel und Esezobo<sup>79</sup> wird darauf verwiesen, dass die beim Tablettieren tatsächlich ausgebildeten Berührungspunkte oder -flächen, die an der Tablettenbildung beteiligt sind, unter 1/1000 der scheinbaren Kontaktfläche zwischen den Partikeln liegt. Daher können sehr hohe Reibungen an diesen lokalisierten Kontaktpunkten entwickelt werden.

### 6.1.11 Komplikationen bei der Verpressung

Bei der Herstellung von Tabletten können sowohl durch Fehler bei der Vorbereitung des Tablettiergutes als auch durch Mängel an den Presswerkzeugen oder durch falsche Bedienung der Tablettenmaschine Schwierigkeiten auftreten<sup>3</sup>.

#### 6.1.11.1 Das Knallen der Tablettenmaschine

Unter dem Knallen oder Knarren versteht man ein Geräusch, das durch Reibung des Unterstempels in der Matrize entsteht. Es ist auf das Anhaften von Partikeln an der Matrizenwandung bzw. der Seitenfläche des Stempelkopfes zurückzuführen. Die maschinenbedingten Ursachen bestehen entweder in der Verwendung abgenutzter Matrizen oder Stempel oder einer Verkantung des Unterstempels durch die Verschiebung der Matrizenplatte beim Einbau. Wird das Knallen durch das Granulat hervorgerufen, kann dies an einem zu hohen Feuchtigkeitsgehalt, an einem ungeeigneten Schmiermittel oder zu geringen Schmiermittelzusatz liegen<sup>3</sup>.

#### 6.1.11.2 Das Kleben an den Stempeln

Gelegentlich bleiben Teile des Gutes an der Pressfläche der Stempel haften. Dadurch entstehen – sofern das Gut überhaupt noch tablettierbar ist – Tabletten mit rauhen Oberflächen. Die Ursachen dieser Komplikation sind teilweise die gleichen, die auch das Knallen der Maschine hervorrufen, so dass z.B. bei Einsatz von schadhafte Werkzeugen und der Verwendung von Granulaten mit zu grosser Feuchtigkeit beides gleichzeitig auftreten kann.

## Theoretischer Teil

Ursachen, die nur das Kleben an den Stempeln hervorrufen, sind:

- Schmelzen des Gutes unter dem Pressdruck
- zu geringe Kohäsionskräfte, um die Adhäsionskräfte an der Stempeloberfläche zu überwinden
- zu geringer Bindemittelzusatz
- ungünstige Korngrößenverteilung des Granulates
- ungeeigneter oder ungenügender Formentrennmittelzusatz<sup>3</sup>

### 6.1.11.3 Das Deckeln der Tabletten

Man spricht bei Tabletten vom Deckeln, wenn ihre Oberfläche beim Verlassen der Matrize oder dem anschliessenden Transport platzt oder reisst. Häufig entstehen diese Risse am Steg der Tablette und setzen sich meist über den gesamten Querschnitt der Tablette fort. Sie führen dadurch an der Ober- bzw. Unterseite der Tablette zur Abspaltung einer dünnen Schicht, dem Deckel.

Die Ursachen hierfür liegen in folgenden Fällen beim Tablettiergut:

- Verwendung eines zu trockenen Granulates mit unzureichenden Kohäsionskräften
- zu hoher Feuchtigkeitsgehalt; daher Anhaften der Tablette an den Stempeln
- zu geringe Bindemittelwirkung mit unzureichenden Kohäsionskräften
- beim Komprimieren eingeschlossene Luft, die sich beim Nachlassen des Druckes ausdehnt
- Luftadsorption und -einschluss stark poröser Granulate
- zu hoher Pulveranteil des Granulates

Für das Deckeln können aber auch technische Faktoren verantwortlich sein:

- zu hoher Pressdruck (ungenügende mechanische Festigkeit der Tabletten)
- zu hohe Pressgeschwindigkeit (Lufteinschluss, kurze Presszeit)
- ungünstiges Verhältnis von Höhe und Durchmesser der Tabletten<sup>3</sup>

### 6.1.11.4 Ungenügende Festigkeit der Tabletten

Von Tabletten wird eine grosse mechanische Festigkeit verlangt, damit sie die Belastungen, die auf sie vom Zeitpunkt der Herstellung bis zur Einnahme einwirken, unbeschadet überstehen können.

Eine ungenügende Festigkeit kann granulatbedingte Ursachen haben:

- zu geringer Bindemittelzusatz
- zu hoher Feuchtigkeitsgehalt der Tablettenmasse
- Art der Granulatherstellung
- zu geringer Durchmesser
- ungeeigneter FST-Komplex (Fließregulierungs-, Schmier- und Formentrennmittel)

Die Festigkeit wird von der maschinellen Seite her durch folgende Faktoren negativ beeinflusst:

- zu geringer Pressdruck
- ungünstige Tablettenform<sup>3</sup>

### 6.1.11.5 Ungenügende Zerfallbarkeit der Tabletten

Zerfällt eine Tablette bei der entsprechenden Prüfung nicht im vorgeschriebenen Zeitraum, so kann das mit einem zu hohen Druck während der Verpressung zusammenhängen. Lässt sich der Pressdruck aber nicht verringern, ohne dass die Tablette die erforderliche mechanische Festigkeit verliert, muss die Rezeptur geändert werden. Dabei kommen z.B. eine Erhöhung der Menge des Zerfallhilfsmittels oder eine Verringerung der Menge des Bindemittels in Betracht<sup>3</sup>.

### 6.1.11.6 Schwankungen in der Dosierung

Übersteigt die Gewichtsabweichung der Tabletten die vorgeschriebenen Normen, so kann das auf folgenden Ursachen beruhen:

## Theoretischer Teil

- ungleichmässiger Granulatfluss durch zu grosse Granulatkörner oder einen zu hohen Pulveranteil
- ungünstiges Verhältnis von Schütt- zu Stampfvolumen (Gewichtszunahme der Tabletten)
- zu geringe Menge an Fließregulierungsmitteln (ungleichmässige Matrizenfüllung)
- zu hohe Pressgeschwindigkeit<sup>3</sup>

### 6.1.12 Maschinen zur Tablettierung

Zur Herstellung von Tabletten stehen Exzenter- und Rundlaufpressen zur Verfügung<sup>6</sup>. Da sich die vorliegende Arbeit mit der Simulation von Rundläufern befasst, wird auf das Funktionsprinzip der Exzenterpressen nicht eingegangen.

Bei den eingesetzten Maschinen handelt es sich um bei Pfizer in Freiburg für diese Arbeit verfügbare Maschinen älterer Baujahre. Mit den Tablettenpressen der Nachfolgeneration wie z.B. den Korsch Tablettenpressen der XL-Reihe oder der Fette PT 2090i können je nach Ausstattung andere Werte erzielt werden.

Die Besonderheiten der IMA Comprima Tablettenpresse gegenüber den konventionellen Rundläufern werden in den entsprechenden Abschnitten erläutert.

#### 6.1.12.1 Rundläufer

Die Leistungen von Rundlaufpressen reichen von rund 10.000 bis zu 1 Million Tabletten pro Stunde, je nach Anzahl der Stempelpaare, der Rotationsgeschwindigkeit, der Pressstationen und der eventuellen Verwendung von Mehrfachwerkzeugen. Rundlauftablettenpressen eignen sich vor allem zur Herstellung grosser Chargen. Von Nachteil ist, dass die Grösse der herzustellenden Tabletten durch die Grösse der rotierenden Matrizenscheibe und der Anzahl der Stempelpaare begrenzt ist. Je kleiner die Matrizenscheibe und je grösser die Anzahl der Stempelpaare ist, desto kleiner werden die maximalen Durchmesser der einsetzbaren Matrizen sein. Ein weiterer Nachteil ist, dass Rundlaufpressen nicht so hohe Presskräfte erlauben wie Exzenterpressen. Demgegenüber steht der Vorteil einer raschen und wirtschaftlichen Herstellung grosser Tablettenmengen<sup>6</sup>.

Heutzutage sind durchaus hohe Leistungen mit Rundlaufpressen der herkömmlichen Bauart möglich: Die Korsch Technische Rundlaufpresse Typ TRP hat z.B. die gleichen Eigenschaften und ist genauso aufgebaut wie die pharmazeutischen Rundlaufpressen, d.h. mit Vor- und Hauptdruck. Wegen ihrer höheren Fülltiefe und anderer Presswerkzeuge (kein EU-B oder EU-D Werkzeug, sondern patentierte Hochlaststempel, die die hohen Presskräfte ohne Schaden überstehen) erlaubt die TRP z.B. die Fünfschichttechnologie und höhere Presskräfte. So sind z.B. für Salzttabletten oder Batterien Pressdrücke von bis zu 300 kN im Dauerbetrieb möglich<sup>80</sup>.

Bei Rundlaufpressen wird die Verdichtung mit Ober- und Unterstempel, die durch zwei Druckrollen aufeinander zugeführt werden, gleichzeitig bewirkt. Die Stempelpaare (Ober- und Unterstempel) befinden sich gemeinsam mit den Matrizen in einem rotierenden Matrizenstisch, wobei pro Umlauf eines Stempelpaares eine Tablette gepresst wird. Die Auf- und Abbewegungen der Stempel werden in der Hauptsache von schienenartigen Bahnen bestimmt. Zusätzliche Niederzugschienen unterstützen schwierige Bewegungsphasen vor den Pressstationen (Druckrollen) und nach dem Tablettenausstoss. Fülltrichter und Füllrechen stehen bei den Rundlaufpressen im Gegensatz zu den Exzenterpressen fest<sup>6</sup>. Abbildung 9 zeigt eine schematische Darstellung des Pressvorganges auf einer Rundlauftablettenpresse als Seitenansicht, Abbildung 10<sup>81</sup> stellt den Pressvorgang am Beispiel der Fette PT 2090 in der Aufsicht dar.

Abbildung 11<sup>83</sup> zeigt den Aufbau der IMA Comprima Tablettenpresse mit vollständiger Trennung von Produkt- und Maschinenraum, wodurch keine Kontamination der Tabletten mit Schmiermittel erfolgt.

## Theoretischer Teil

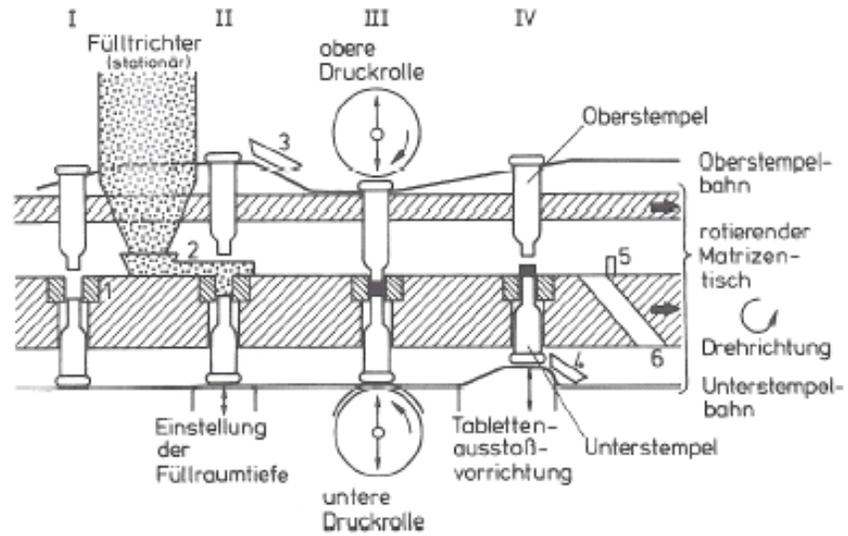
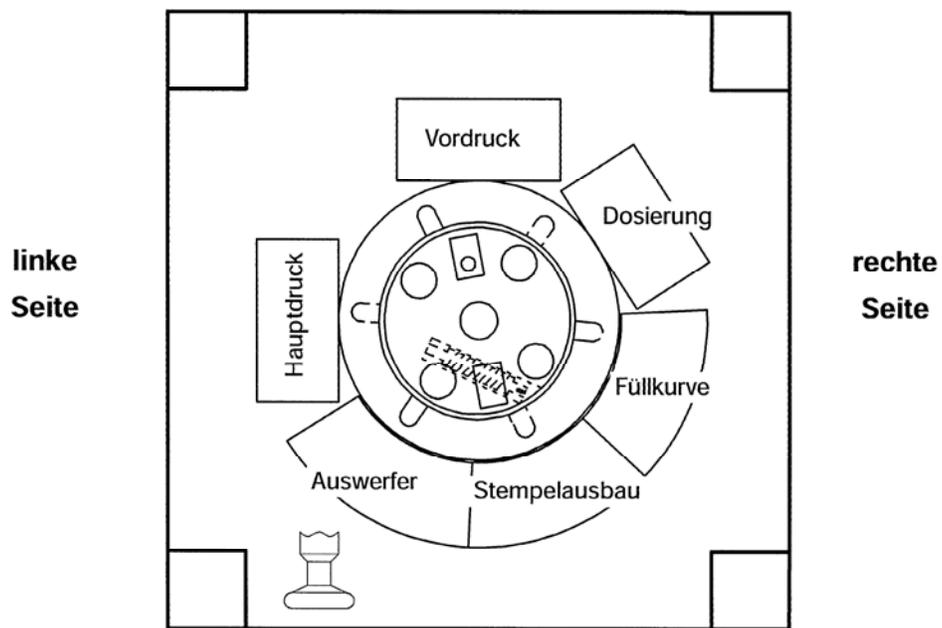


Abbildung 9: Schematische Darstellung des Pressvorganges auf einer Rundlauf-Tablettenpresse (Seitenansicht)<sup>6</sup>

Hinten



Vorne

Abbildung 10: Schematische Darstellung des Pressvorganges auf einer Rundlauf-Tablettenpresse am Beispiel der Fette PT 2090 (Aufsicht)<sup>81</sup>

## Theoretischer Teil

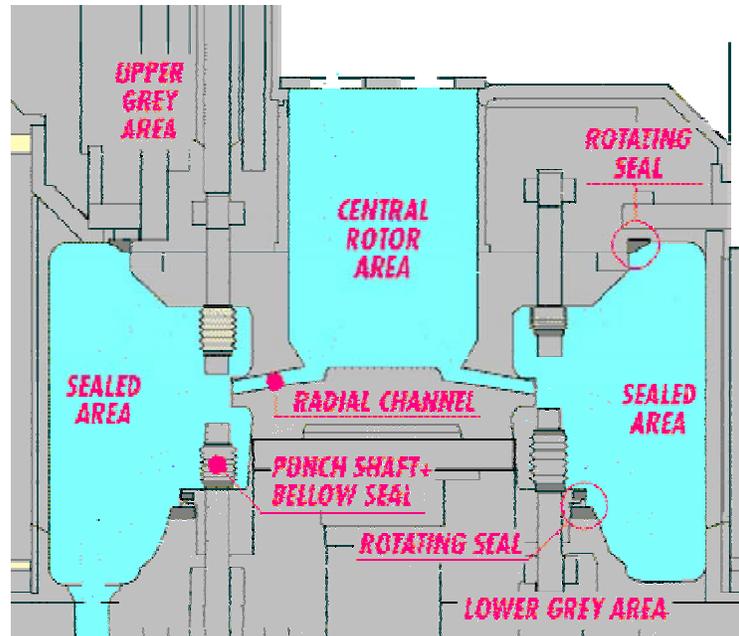


Abbildung 11: IMA Comprima - Produkt- und Maschinenraum<sup>83</sup>

### 6.1.12.1.1 Pressvorgang auf einem Rundläufer

Die einzelnen Schritte des Tablettiervorganges werden in den folgenden Abschnitten genauer beschrieben.

#### 6.1.12.1.1.1 Befüllung der Matrize

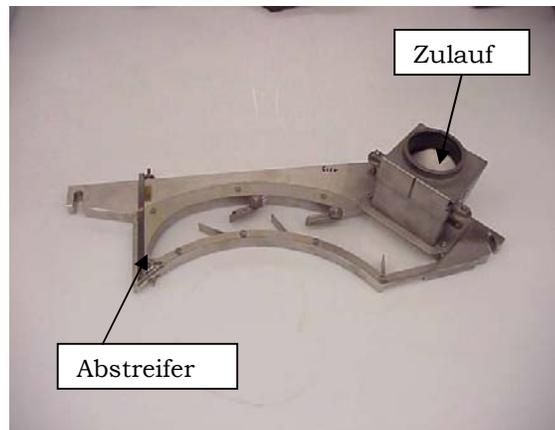
Das Füllen der Matrizen leitet den Tablettiervorgang ein<sup>7</sup>. Beim Rundläufer stehen Füllschuh und Fülltrichter immer fest, während die Matrizenscheibe mit den Matrizenbohrungen unter der Füllschuhöffnung vorbeigleitet. Das Granulat muss also gute Fließeigenschaften besitzen, um durch Trichter und Schuh gleichmäßig ohne Brückenbildung und Stockungen nachzufließen und die Matrizenbohrungen gleichmäßig zu füllen.

Die einfachen Kammerfüllschuhe (s. Abbildung 12) können mit Leitklappen und Regulierschiebern versehen sein. Um ein Anhaften des Granulates an der Fülltrichterwand zu vermeiden, gibt es so genannte Abklopfvorrichtungen, die periodisch kurze Schläge gegen den Fülltrichter ausführen. Voraussetzung für den Einsatz des Kammerfüllschuhs sind gut fließende Granulate. Kammerfüllschuhe sind einfach, daher leicht zu reinigen, und das Granulat kann beim Verpressen beobachtet und beurteilt werden. Es wird wenig Material benötigt, und das Granulat kann fast gänzlich verpresst werden<sup>45</sup>.

Bei sehr schnell laufenden Rundlaufpressen kann die Nachfließgeschwindigkeit des zu tablettierenden Materials problematisch werden. Deshalb sind heute alle Hochleistungs-rundlaufpressen mit Rührflügelfüllschuhen ausgerüstet<sup>6</sup>.

Bei den häufig eingesetzten Rührwerkfüllschuhen (s. Abbildung 16) können die mechanisch bewegten Teile (Rührwalzen, Rührsterne oder Rührflügelräder) horizontal oder vertikal bewegt werden. Bei den Rührsternen und den Rührflügelrädern wird durch eine horizontale Bewegung der vertikal angetriebenen Vorrichtung das Granulat in die Matrizenbohrung gestrichen, während die sich vertikal bewegenden und horizontal angetriebenen Teile ein Nachgleiten des Füllguts im Fülltrichter bzw. aus diesem in den Füllschuh fördern<sup>45</sup>.

## Theoretischer Teil



**Abbildung 12: Kammerfüllschuh**

### 6.1.12.1.1.1.1 Korsch Ph 300e<sup>82</sup> 80

Das zu verarbeitende Material gelangt über den Fülltrichter (optional mit Rührwerkstrichter) in den Füllschuh. Die Unterstempel werden an dieser Stelle über die Füllkurve (10 bis 22 mm – je nach Füllkurve) um einen festen Wert heruntergezogen, um so ein Füllen der Matrize zu ermöglichen. Anschliessend (noch unterhalb des Füllschuhs) werden die Unterstempel über die Dosiereinrichtung auf einen über das Steuerungssystem Pharmakontroll eingestellten Wert angehoben. So wird sichergestellt, dass die benötigte Menge Material in den Matrizen verbleibt. Hinter dem Füllschuh werden nun die Oberstempel über den oberen Kurvenablauf soweit abgesenkt, dass diese in die Matrizen eintauchen.

### Rührflügelfüllschuh und Vorratsbehälter

Der Füllschuh wird von einem Gleichstrommotor mit Schneckengetriebe angetrieben, welcher sich im Kopfstück der Maschine befindet. Die Verbindung zwischen Getriebewelle und Füllschuh erfolgt über eine aufsteckbare Vielzahnkupplung. Die Drehzahlverstellung der Dosierflügel erfolgt über ein Potentiometer am Bedienpult. Das Pressmaterial läuft vom Vorratsbehälter über einen Zwischenstutzen zum Zubringerflügel und von dort in den darunterliegenden linken Dosierflügel. Mit diesem Flügel wird die Hauptfüllung der Matrizen vorgenommen. Mit dem rechten Dosierflügel wird das von der Dosiereinrichtung ausgestossene Überschussmaterial abgestreift. Der Vorratsbehälter liegt auf einer Dichtung am Maschinenkopfstück auf. Mit dem Absperrschieber/Absperrklappe am Trichterauslauf kann je nach Rieselfähigkeit der Pressmasse die Durchlassöffnung verändert werden. Jeder Vorratsbehälter ist mit einem Kapazitivgeber (S38) ausgerüstet.

Optional kann die Tablettenpresse für die Verarbeitung von schwer rieselfähigen Pressmassen mit einem kegeligen Rührwerkstrichter ausgestattet werden.

Über die Materialzuführung gelangt das Pressmaterial in den Füllschuh.

## Theoretischer Teil

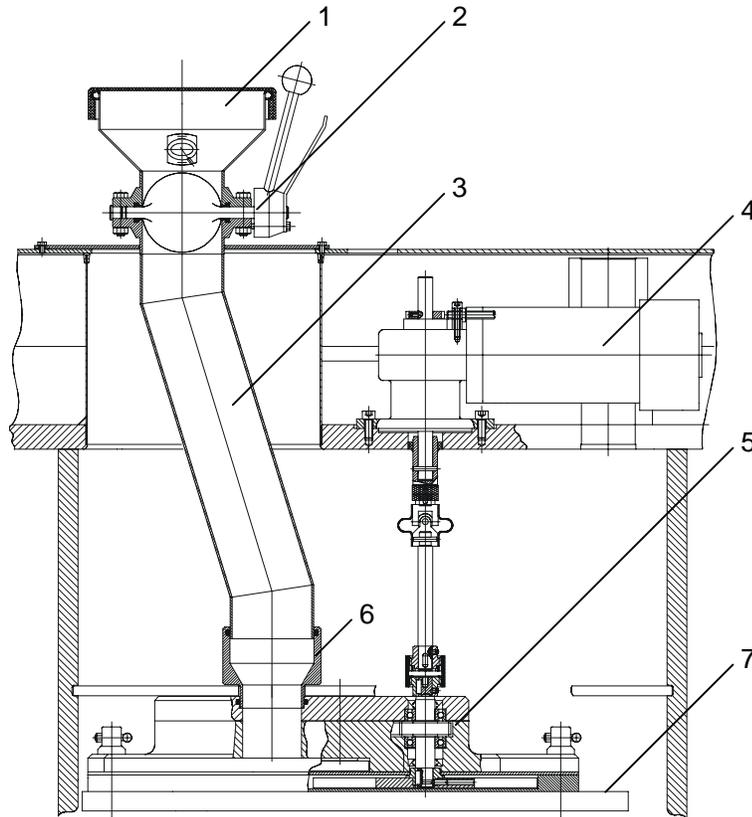


Abbildung 13: Die Materialzuführung der PH 300e mit Rührflügelfüllschuh und Getriebemotor (Beispiel)

Position	Bezeichnung
1	Trichter mit Füllstandsensoren
2	Handklappenventil
3	Materialeinlauf
4	Getriebemotor für Dosierflügel
5	Rührflügelfüllschuh
6	Stützen
7	Spannplatte

Die Materialzuführung der Maschine besteht aus einem Trichter mit Handklappenventil oder Absperrschieber und dem Materialeinlauf, der von oben in das Kopfstück eingeführt wird. Im Trichter ist ein Messfühler (S38) zur Materialanzeige angebracht.

Unterhalb des Füllschuhs werden die Unterstempel durch die Füllkurve (Unterstempelkurve) um einen festen Betrag nach unten gezogen, und die Matrizen werden mit Pressmaterial gefüllt. Dabei ist die eingefüllte Materialmenge grösser als die tatsächlich benötigte (Überschussdosierung).

Im Anschluss an die Füllkurve werden die Unterstempel durch die Dosiereinheit so weit angehoben, bis das in den Matrizen verbleibende Material der gewünschten Füllmenge entspricht. Diese wird am Touchscreen eingestellt. Das überschüssige Pressmaterial wird in den Füllschuh zurückgeleitet.

## Theoretischer Teil

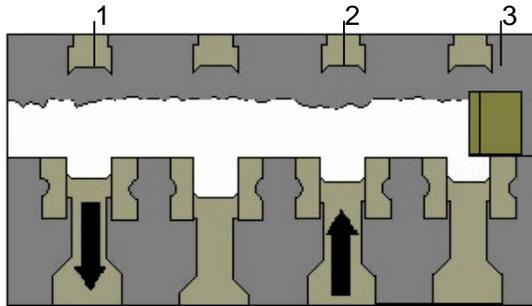


Abbildung 14: Füllen der Matrizen, ausdosieren und zurückleiten des Pressmaterials

Position	Beschreibung
1	Füllen der Matrizen im Bereich der Füllkurve (Unterstempelkurve)
2	Ausdosieren entsprechend der eingestellten Fülltiefe im Bereich der Dosiereinheit
3	Zurückleiten des überschüssigen Pressmaterials durch einen Abstreifer

Der Füllschuh wird von einem Getriebemotor mit Planetengetriebe, der sich im Kopfstück der Maschine befindet, angetrieben. Die Gelenkwelle und die Verbindungswelle des Füllschuhs sind über ein Wellengelenk miteinander verbunden. Die Füllschuhdrehzahl wird am Touchscreen eingestellt.

Das Pressmaterial läuft vom Vorratsbehälter zum oberen Dosierflügel. Dieser Dosierflügel bringt das Material zum linken Rührflügel. Mit diesem Flügel wird die Hauptfüllung der Matrizen vorgenommen. Mit dem rechten Dosierflügel wird das von der Dosiereinheit ausgestossene Überschussmaterial abgestreift.

Unter dem rechten Rührflügel befindet sich der Füllschuheinsatz. Der Füllschuheinsatz ist so konstruiert, dass das Material vom Matrizenentisch abgestreift und zurück in den Rührflügel-füllschuh transportiert wird.

Der Materialabstreifer hinter dem abgestreiften Material liegt zwischen Füllschuh und Matrizenentisch. Er transportiert das Pressmaterial in die Materialrinne. Federn drücken den Materialabstreifer auf den Matrizenentisch.

Der Tablettenabstreifer führt den Materialrücklauf an der linken Seite des Füllschuhs durch. Das Pressmaterial wird von der Materialrinne zurück in den Füllschuh transportiert.



Abbildung 15: Rührflügelfüllschuh (Beispiel)

### 6.1.12.1.1.2 Fette PT 2090<sup>81</sup>

Die Fill-O-Matic besteht aus dem Getriebegehäuse und dem darunterliegenden Füllbereich. Das Getriebegehäuse der Fill-O-Matic ist ein verschraubtes Gehäuse, in dem über Zahnräder das Zuteilrad, Füllrad und Dosierrad angetrieben wird. Wenn nicht anders vereinbart, wird die Fill-O-Matic in Gegenlauf-Ausführung geliefert.

## Theoretischer Teil

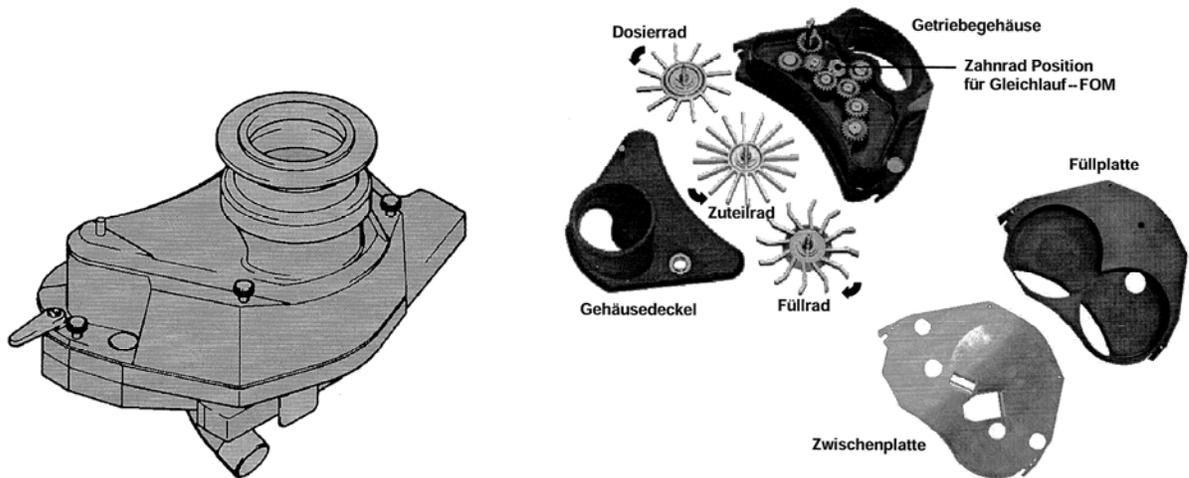


Abbildung 16: links - Fill-O-Matic der Fette PT 2090

Abbildung 17: rechts - Teile der Fill-O-Matic der Fette PT 2090)

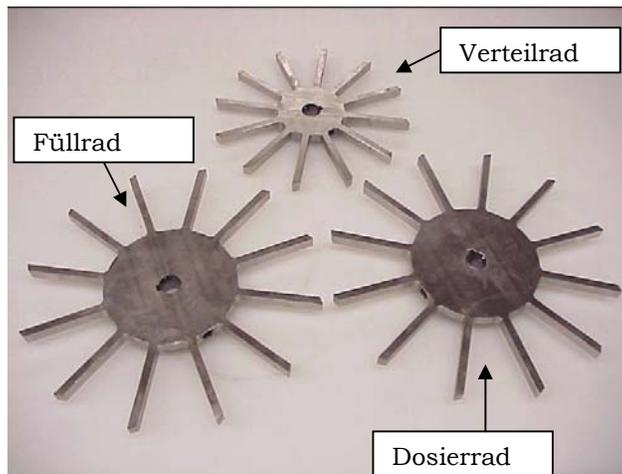


Abbildung 18: Rechteckfüllräder

Besonders bei problematischen Pressmassen und Tablettendurchmessern empfiehlt sich Gleichlauf, d.h. Füll- und Dosierrad laufen dann in gleicher Richtung wie die Matrizenscheibe. Für sehr feines oder schlecht fließendes Produkt ist der Einsatz von Rundstabbrädern hilfreich. Hierzu werden das Zuteilrad und das Füllrad gegen Rundstabbräder getauscht.

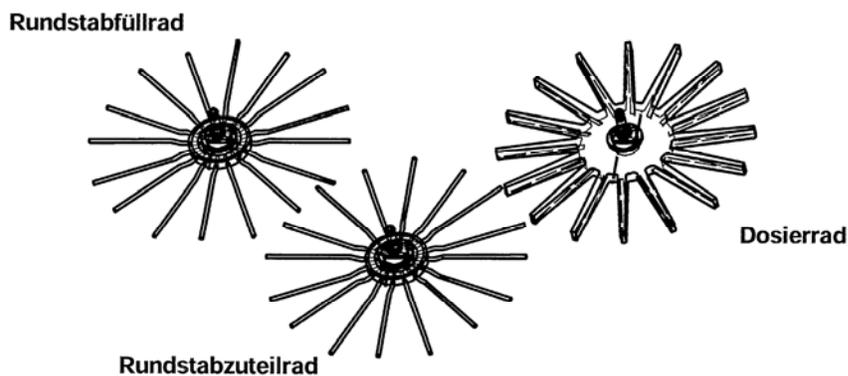


Abbildung 19: Rundstabbräder

## Theoretischer Teil

Die Füllkurven sind in Abstufungen von 2 mm ausgelegt. Die Füllkurven sind signiert mit 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 und 22 mm Füllung. Jede Füllkurve deckt einen Bereich von 5,5 mm ab. Der jeweilige Einsatz der verschiedenen Füllkurven ist produktabhängig. Er hängt z.B. vom jeweiligen Pressgut und dem Verdichtungsverhältnis ab. Es sollte immer eine Füllkurve ausgewählt werden, die garantiert, dass mindestens 1 – 2 mm ausdosiert werden.

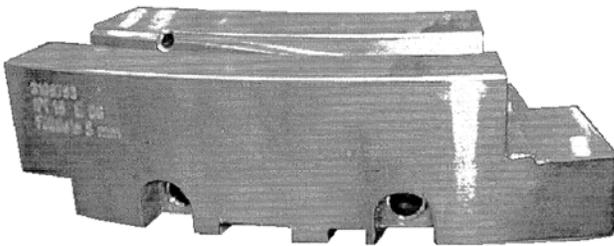


Abbildung 20: links - Füllkurve der Fette PT 2090

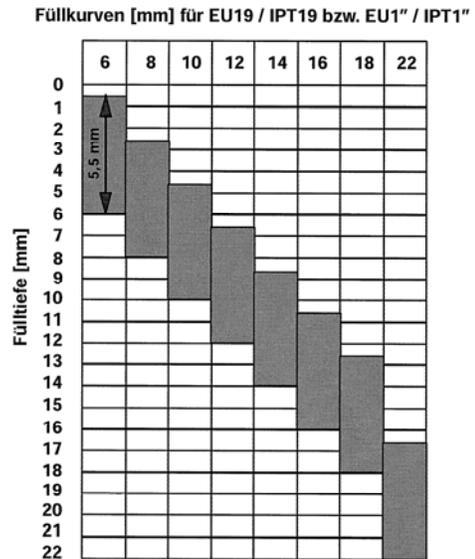


Abbildung 21: rechts - Füllkurvenberechnung

$$h = m / (D^2 \pi / 4) \rho$$

h = Fülltiefe [mm]

m = Tablettenmasse [mg], z.B. 530 mg

D<sup>2</sup> = Fläche des Stempels [mm<sup>2</sup>], z.B. D = 12 mm

ρ = Schüttdichte [mg/mm<sup>3</sup>], z.B. 0,7 mg/mm<sup>3</sup>

### Formel 30: Berechnung der Füllkurve

Aus dem Beispiel ergibt sich eine Fülltiefe von 6,69 mm, zu der noch 2 mm zur Ausdosierung hinzuaddiert werden müssen. Durch die dynamische Funktion des Tablettierens sollte in diesem Falle eine 10 mm Füllkurve eingebaut werden.

#### 6.1.12.1.2 Dosierung

##### 6.1.12.1.2.1 Korsch Ph 300e<sup>82</sup> 80

Um eine gleichmässige Füllung der Matrizen sicherzustellen, arbeitet die Presse mit einer sogenannten Überschussdosierung, d.h. es wird durch die Füllkurve mehr Material in die Matrizen gefüllt als benötigt wird, um dem Pressling sein gewünschtes Gewicht zu geben.

Nachdem die Unterstempel die Füllkurve verlassen haben, werden sie über die Dosiereinheit soweit angehoben, dass die in der Matrize verbleibende Materialsäule der mit Pharmakontroll eingestellten Füllhöhe entspricht.

Um Granulatverluste der Matrizenfüllung bedingt durch die Zentrifugalkraft zu verhindern, sind die Matrizen bis zum Eintauchpunkt der Oberstempel durch die Matrizenabdeckung abgedeckt. Nachdem der Stempel den Füllschuh verlassen hat, wird der Unterstempel um max. 2,5 mm heruntergezogen, um zu verhindern, dass bei hohen Zentrifugalkräften Pressmasse aus der Matrize herausgeschleudert wird. Gleichzeitig wird mittels eines Sensors die Unterstempel-Schwergängigkeit kontrolliert.

## Theoretischer Teil

Während die Unterstempel über die Dosierschiene angehoben werden, werden sie durch die Stempelbremse und den inneren Niederhalter (federbelastetes Kurvensegment) daran gehindert, unkontrollierte Bewegungen auszuführen. Der innere und der äussere Niederhalter drücken die Unterstempel dann auch auf die Dosierkurve, so dass die Stempel dieses Kurvensegment in einer genau definierten Höhe durchlaufen. Die Höhenverstellung der Dosiereinheit erfolgt über das integrierte Schneckengetriebe, das durch einen Schrittmotor angetrieben wird. Die Ansteuerung und damit die Gewichtskontrolle der Presslinge übernimmt Pharmakontroll.

### 6.1.12.1.1.2.2 Fette PT 2090<sup>81</sup>

Die Dosierstation ist eine linear geführte Spindeleinheit. Der angeflanschte Schneckengetriebemotor treibt eine mittels Druckfeder vorgespannte und damit spielfreie Trapezgewindespindel an, die die Wegverstellung vornimmt. Die Dosierstation wird über den Befestigungsflansch am Gehäuse befestigt und ist mit Kegelstiften positioniert. Sie ist optional mit einem Scherkraftaufnehmer ausgerüstet, um die Stempelschwergängigkeit der Unterstempel messen zu können.

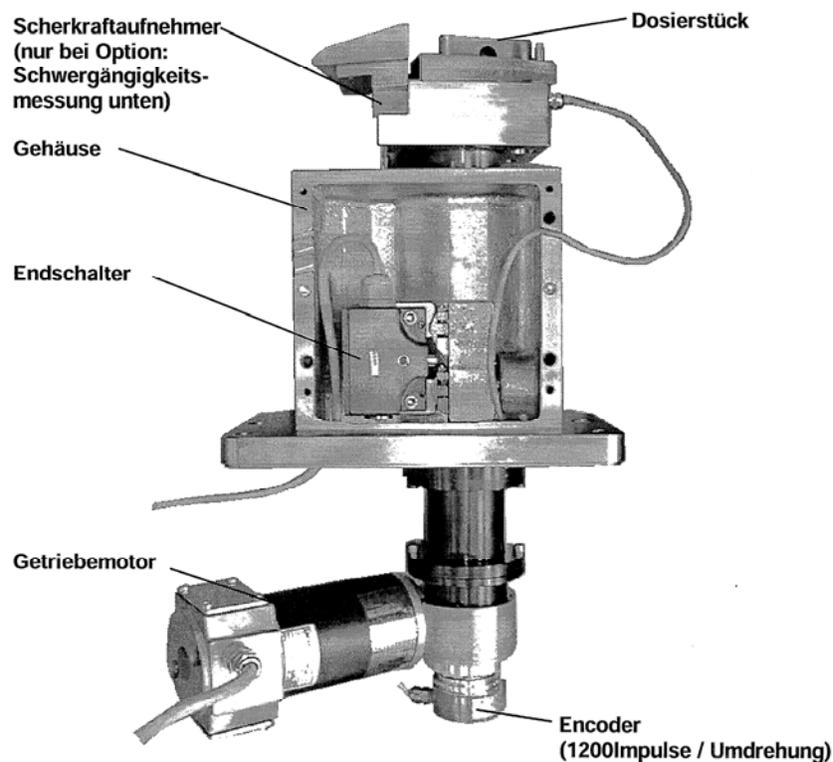


Abbildung 22: Dosierstation der Fette PT 2090

Die Abbremsung der Stempel erfolgt über einen Spannring, der mittels eines O-Ringes einen Verschleissring an die Stempelschäfte presst.

## Theoretischer Teil

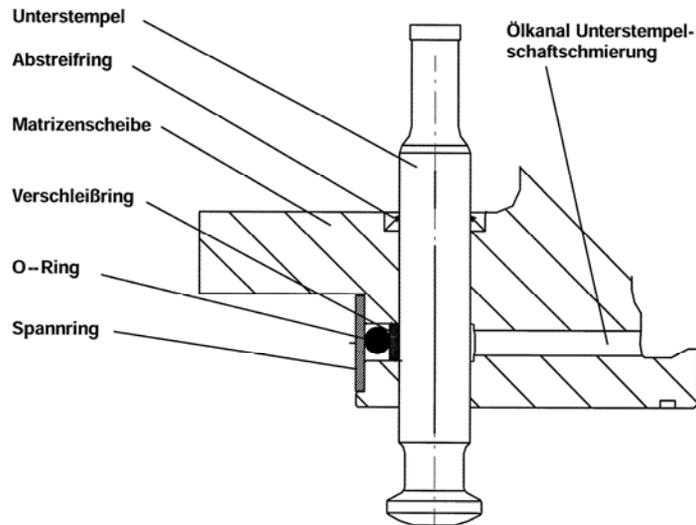


Abbildung 23: Spannring

### 6.1.12.1.1.2.3 IMA Comprima 250/300<sup>83</sup>

Bei der IMA Comprima erfolgt die Pulverzuführung in die Matrizen ausschliesslich durch Zentrifugalkraft. Das gewährleistet eine schonende Behandlung ohne Störung der Mischung und der Tablettenproduktion. Das zu komprimierende Pulver wird vom oberen Maschinenbereich her zugeführt, fällt im Inneren eines vertikalen Fülltrichters herab und sammelt sich in einem Raum im Inneren des Drehturms. Dreissig/Sechsendreissig Radialbohrungen, die den Raum mit der Turmperipherie verbinden, erlauben dem Pulver, das durch die Zentrifugalkraft befördert wird, die gleiche Anzahl an Presstationen zu erreichen (s. Abbildung 24).

Als Konsequenz dieses Verfahrens ist die Matrizenfüllung von zwei Kräften abhängig, nämlich: der Zentrifugalkraft durch die Drehung des Matrizentisches und des Unterdruckes, der durch die schnelle Trennung der Stempel während des Füllschrittes erzeugt wird<sup>84</sup>.

Catellani et al. folgerten aus ihren Untersuchungen an direkttablettierte Mischungen, dass die Entmischungstendenz gut fliessender Pulvermischungen auf der IMA Comprima reduziert ist. Die geschlossene gepackte Situation während der Produktion ist für die Stabilität der Mischungen vorteilhaft. Mit einer Mischung mit Acetylsalicylsäure ( $< 180 \mu\text{m}$ ), die auf einem traditionellen Rundläufer Probleme bezüglich der Variation der Masse und der technologischen Eigenschaften bereitete, konnten sie den Arzneibuchkriterien entsprechende Tabletten erzielen<sup>84</sup>.

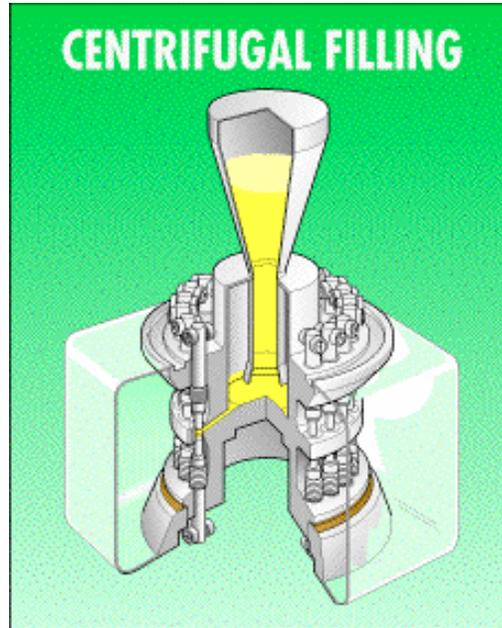


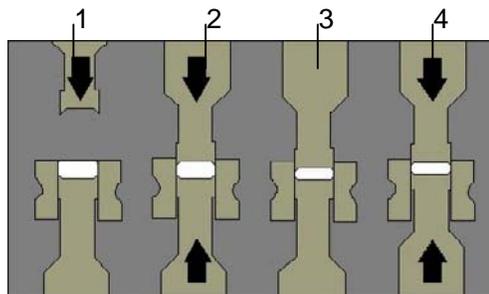
Abbildung 24: Zentrifugale Füllung bei der IMA Comprima

#### 6.1.12.1.1.3 Vorverdichtung

Das Verdichten beginnt in dem Moment, da sich die Stempel aufeinander zu bewegen und dabei Teilchen des Schüttgutes berühren. Damit beginnt der Kompressionszyklus, und die Phasen der Tablettenbildung werden eingeleitet. Im ersten Abschnitt der Kompression findet eine Erhöhung der Packungsdichte mit Volumenabnahme statt. Treten bis zu diesem Zeitpunkt keine kristallographischen Änderungen auf, so kann diese Phase auch als reine Vorverdichtung betrachtet werden. Das kommt dadurch zum Ausdruck, dass der Widerstand des Schüttgutes gegen das verdichtende Werkzeug durch eine günstiger werdende Raumausnutzung der Pressmasse bedingt ist<sup>7</sup>.

##### 6.1.12.1.1.3.1 Korsch Ph 300e<sup>82</sup> 80

Ober- und Unterstempel passieren die obere und untere Vordruckstation, wo sie über die Vordruckrollen soweit aufeinander zubewegt werden, dass das Material vorgepresst wird. Die Stellung von Vor- und Hauptdruckrollen wird über Pharmakontroll eingestellt.



Position	Beschreibung
1	Absenken des Oberstempels
2	Vordruckstation
3	Der Pressling ist vorverdichtet
4	Hauptdruckstation

Abbildung 25: Pressen der Tabletten

Obere Vordruckstation:

Das Schwingensystem der oberen Vordruckrolle ist identisch mit dem der unteren. Die indirekte Verbindung zur Hauptdruckrolle erfolgt hierbei jedoch über zwei Gelenkköpfe und nicht über einen Hydraulikzylinder. Die Einstellung der Höhendifferenz zwischen Vor- und Hauptdruckrolle wird genau wie bei der unteren Vordruckrolle motorisch über eine Exzenterwelle vorgenommen. Die Ansteuerung erfolgt über Pharmakontroll.

## Theoretischer Teil

Untere Vordruckstation:

Die Schwinge mit der unteren Vordruckrolle ist drehbar gelagert und über den Vordruckzylinder indirekt mit der Hauptdruckrolle verbunden.

Bei Verstellen der Hauptdruckrolle bleibt die vorher eingestellte Höhendifferenz zwischen Vor- und Hauptdruckrolle erhalten. Die Höhendifferenz ist über die Exzenterwelle der Vordruckrolle motorisch einstellbar. Die Ansteuerung erfolgt über Pharmakontroll.

### 6.1.12.1.1.3.2 Fette PT 2090<sup>81</sup>

Vordruckstation:

Obere und untere Vordruckstation sind identisch wie die Hauptdruckstation (s. Abbildung 26) aufgebaut, nur dass hier bei der oberen keine Presskraftmessung vorgenommen wird.

### 6.1.12.1.1.4 Hauptverdichtung

Die eigentliche Phase der Verdichtung, oft auch Hauptverdichtung genannt, beginnt spätestens dann, wenn die Packungsdichte nicht mehr auf Kosten einer einfachen Volumenabnahme ohne kristallographische Veränderung zunehmen kann. Dem auf das Gut ausgeübten Zwang zur weiteren Volumenabnahme kann ein Teil der Teilchen nicht mehr ausweichen, da sie an ihrem Aufenthaltsort fixiert sind. Sie werden zunehmend an ihre Nachbarn oder an das Werkzeug gepresst. Dabei treten Spannungen auf, die dadurch gekennzeichnet sind, dass bei der Entlastung reversibel der Ausgangszustand wieder hergestellt wird. In Abhängigkeit von den kristallographischen Eigenschaften der Pressmassen treten mehr oder weniger elastische Verformungen auf, weitere Erhöhung der Beanspruchung führt zu plastischem Verhalten. Plastisches Verhalten hingegen ist durch irreversible Verformung gekennzeichnet, es umfasst das Entstehen von Gitterdeformationen, z.B. durch Gleitvorgänge in kristallinen Feststoffen, das plastische Fließen in amorphen bzw. viskosen Stoffen sowie alle Bruchvorgänge<sup>7</sup>.

### 6.1.12.1.1.4.1 Korsch Ph 300e<sup>82</sup>

Zwischen den Hauptdruckrollen der oberen und unteren Hauptdruckstation wird das Material auf die entgültige Höhe verpresst. Die Stellung von Vor- und Hauptdruckrollen wird über Pharmakontroll eingestellt.

Obere Hauptdruckstation:

Die Schwingensysteme der oberen und unteren Hauptdruckstation sind auf der rechten Seite über eine Zugstange miteinander verbunden. Zur problemlosen Demontage der oberen Hauptdruckstation ist die Zugstange geteilt. Das obere Schwingensystem ist links im Kopfstück der Maschine drehbar gelagert und wird rechts seitlich geführt. Die seitliche Führung verhindert ein Ausweichen der Schwinge beim Pressvorgang. Die DMS-Brücke für das Arbeiten mit Pharmakontroll ist links an der äusseren Schwinge appliziert. Ein Schutzblech verhindert Beschädigungen durch mechanische Einwirkungen.

Untere Hauptdruckstation:

Das untere Schwingensystem ist im Maschinensockel (unterer Kurvenbereich) rechts über eine Säulenführung gelagert. Die Säulenführung verhindert ein seitliches Ausweichen der Schwingen. Zwischen Säulenführung und Druckrolle ist der Hauptdruckzylinder platziert.

Die Presskraft wird bei Tablettiermaschinen der Serie "Pharmapress" grundsätzlich am Oberstempel gemessen (also jeweils an der oberen Hauptdruck- und oberen Vordruckrolle). Die Vordruckrolle oben ist mechanisch mit der Hauptdruckrolle verbunden, um sicherzustellen, dass das Verhältnis zwischen Vordruck- und Hauptdruckrolle konstant bleibt, wenn die Presszoneneinstellung (Eintauchtiefe Oberstempel) verstellt wird.

Unter bestimmten Bedingungen kann das Vorpresskraftsignal das Signal an der Hauptpresskraftstelle beeinflussen. Im Normalfall ist dies allerdings irrelevant, weil die Hauptpresskraft deutlich höher ist und das Signal überlagert.

Zur Erfassung der Presskraft verwenden wir einen Sample & Hold-Messverstärker, der dazu dient, das maximale Presskraftsignal zu erfassen und zu halten, bis die nachgeschaltete Elektronik den Wert ausgelesen hat. Dies setzt voraus, dass der maximale Wert auch immer die maximale Presskraft ist, was tatsächlich auch bei fast allen Applikationen der Fall ist. Ausnahmen sind sehr kleine Messsignale, hohe Drehzahlen der Maschinen und das Aufprallen des Stempels an die Messstelle, die unter Umständen das Presskraftsignal verfälschen könnten.

## Theoretischer Teil

Da dies eine untypische Applikation ist, ist das Messverfahren so zulässig. Der verwendete A/D-Wandler hat eine Auflösung von 10 bit<sup>85</sup>.

Der Teilkreisdurchmesser der Korsch Pharmapress beträgt 410 mm, der Winkel zwischen Vor- und Hauptdruck 70°. Daraus ergibt sich ein Bogenmass von 250,45 mm<sup>86</sup>.

### 6.1.12.1.1.4.2 Fette PT 2090<sup>81</sup>

Hauptdruckstation (s. Abbildung 27):

Die obere und die untere Hauptdruckstation sind identisch aufgebaut. Die Druckstation besteht aus der Führung Druckstation und dem Verstellgetriebe. Die Druckrolle ist wälzgelagert, wird mittels Linearführung geführt und ist über ein vorgespanntes Druckstück mit dem Verstellgetriebe verbunden. Das Verstellgetriebe ist ein Schneckengetriebe, über das mittels vorgespannter und damit spielfreier Gewindespindel die Wegverstellung vorgenommen wird. Führung Druckstation und Verstellgetriebe sind über Befestigungsflansche am Gehäuse befestigt. Die Presskräfte werden mittels leicht austauschbarer Kraftaufnehmer gemessen. Sowohl die obere als auch die untere Hauptdruckstation sind mit Kraftaufnehmern ausgeführt, um eine redundante Messung zu ermöglichen.

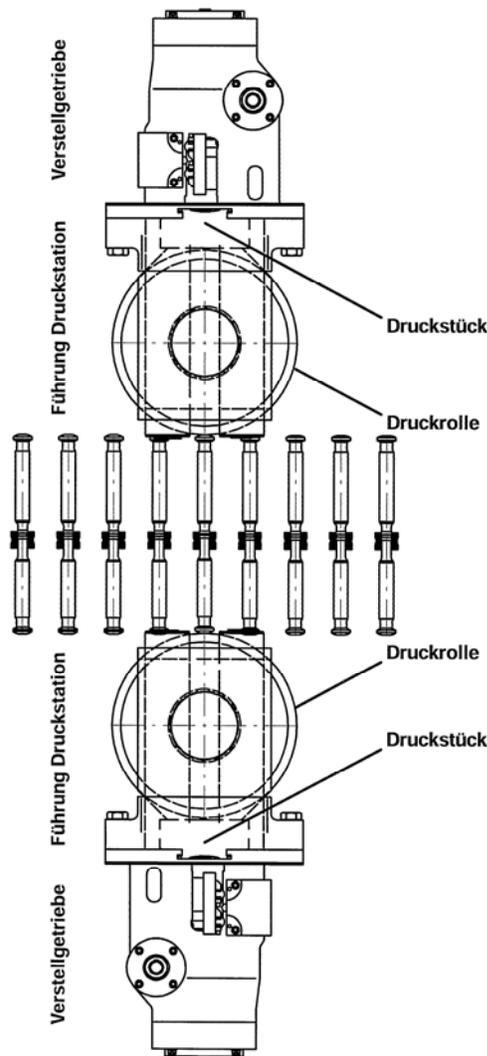


Abbildung 26: Druckstation der Fette PT 2090

## Theoretischer Teil

Entstehung des Presskraftsignals (s. Abbildung 27):

Entsteht zwischen den Werkzeugpaaren (Ober- und Unterstempel) ein Pressdruck bzw. eine Presskraft, so führt diese Kraft zu Verformungen der Druckstationen im Proportionalbereich (Hooksches Gesetz). Da zwischen der zu messenden Kraft und der daraus resultierenden Längenänderung ein proportionaler Zusammenhang besteht, wird mittels Druckmessdosen die Grösse der relativen Längenänderungen erfasst. Diese Messwertaufnehmer sind in den Druckstationen montiert.

Druckmessdosen sind Messumformer; sie werden zum elektrischen Messen mechanischer Grössen benutzt. Durch die auftretenden Verformungen wird der Widerstandswert des Kraftaufnehmers und somit das Ausgangsspannungssignal verändert. Über eine Widerstandsbrückenschaltung der Druckmessdosen werden äussere Einflüsse wie Temperaturdrift kompensiert.

Diese Messsignale müssen zur Weiterverarbeitung verstärkt werden. Ein Trägerfrequenzmessverstärker gewährleistet eine hohe Störsicherheit und Nullpunktstabilität der Presskraftsignale. Parallel dazu gibt ein Drehgeber, oder auch Encoder genannt, der mechanisch mit dem Rotor verbunden ist, einen Umfangsimpuls ab, der zur Bestimmung des 1. Stempels dient, d.h. durch entsprechende Justage entspricht der Umfangsimpuls dem Abfrageimpuls für die Presskraft des 1. Stempelpaares unter der Hauptdruckstation 1. Ausserdem liefert der Encoder 3600 Impulse pro Umdrehung.

Zur Weiterverarbeitung des Presskraftsignals ist es erforderlich, das Signal in seinem Maximum abzufragen. Hierfür werden aus den 3600 Impulsen im Maschinenrechner für die entsprechende Stempelzahl des Rotors Stempelimpulse gebildet. Durch die Encoderimpulse wird eine Analog-Digital-Wandlung des Presskraftsignals ausgelöst. Dieser Vorgang dient dazu, die Signale für den Maschinenrechner lesbar zu machen.

Aus den Presskraftwerten der einzelnen Stempel wird ein arithmetischer Mittelwert über den „Parameter 57 Tablettenzahl für Statistik“ gebildet. Der angezeigte Hauptpresskraftmittelwert beinhaltet nur die Guttabletten.

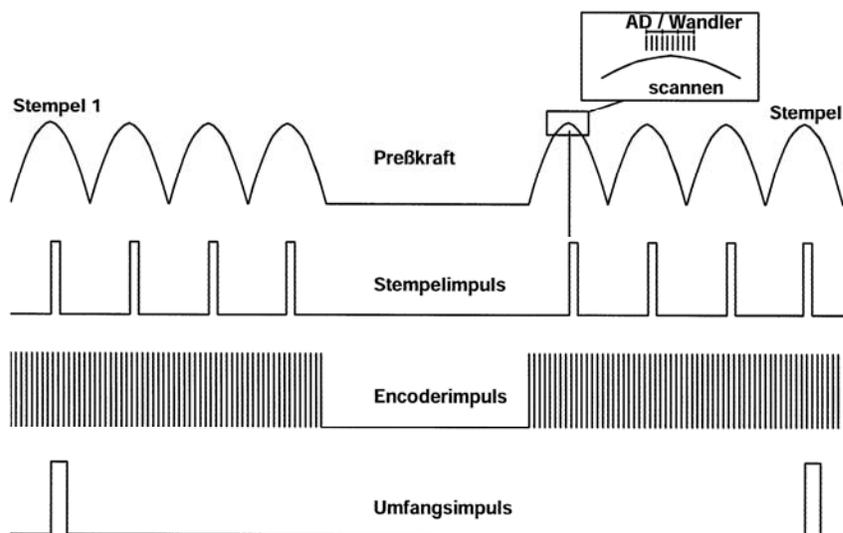


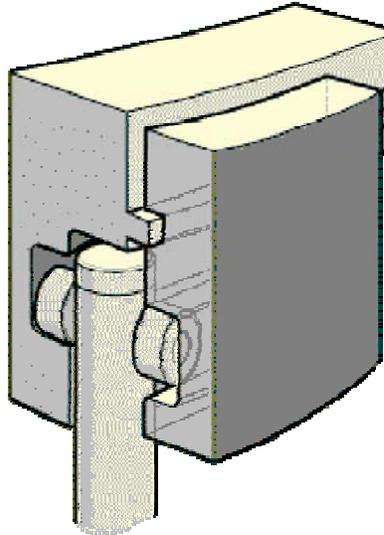
Abbildung 27: Signale der Fette PT 2090

Der Teilkreisdurchmesser der Fette PT 2090 beträgt 410 mm, der Winkel zwischen Vordruck und Hauptdruck  $90^\circ$ , daraus ergibt sich ein Abstand zwischen Vor- und Hauptdruckrolle (Mittelpunkt-Mittelpunkt) von 32.201 cm.

## Theoretischer Teil

### 6.1.12.1.1.4.3 IMA Comprima 250/300<sup>83</sup>

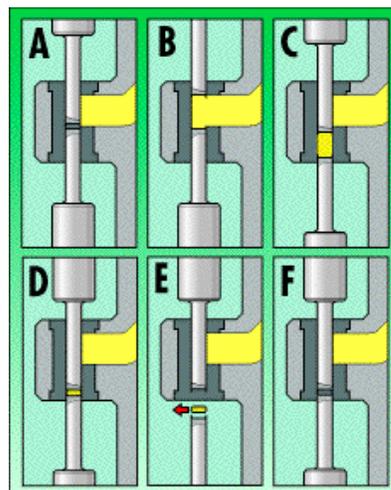
Das kombinierte Kurven-Stempel-System der IMA Comprima erlaubt eine längere Druckhaltung (s. Abbildung 28).



**Abbildung 28: IMA Comprima - Kombiniertes Kurven-Stempel-System**

Die Presstationsen bestehen aus einer Matrize und einem Stempelpaar, die in der Drehung mitgenommen werden, vertikal jedoch frei beweglich sind. Die vertikale Bewegung der Stempel wird von Kurven und Rädern gesteuert, die damit die verschiedenen Pulverbehandlungsphasen aufeinanderfolgend bestimmen.

Der komplette Kompressionsvorgang auf der IMA Comprima wird in Abbildung 29 dargestellt:  
Der Oberstempel bewegt sich aufwärts und gibt die Zuführung in die Matrize frei.  
Beide Stempel bewegen sich abwärts und führen das Produkt dem unteren Teil der Matrize zu.  
Nun finden Vorpressung und Hauptpressung des Produktes durch Zusammenfahren der Stempel statt.  
Der Ausstoss der Tabletten erfolgt nach unten aus der Matrize.



**Abbildung 29: Pulverbehandlungsphasen bei der IMA Comprima 250/300**

Schema der Füllung (A, B), Pressung (C, D), Ausstoss der Tablette nach unten (E) und Rückstellung der Stempel (F)

## **Theoretischer Teil**

Der konstante Kontakt der Stempel mit dem Pulver während der aufeinander folgenden Phasen des Presszyklus verlängert die Druckhaltezeit, folglich wird die Deckel- oder Laminierungstendenz reduziert und die Festigkeit der Tabletten gefördert.

Der Ausstoss der Tabletten erfolgt vom unteren Ende der Matrize; so bewegt sich die Tablette an sauberen Wänden entlang, die nicht in die Reduktion des Pulvervolumens involviert waren. Dann sind Schmierprobleme weniger kritisch<sup>84</sup>.

## Theoretischer Teil

Die Achsen an der IMA Comprima und ihre Stempelpositionierung sind in Abbildung 30 dargestellt.

<p style="text-align: center;"><b>ACHSE 1</b> LADEN</p>		<p>GESAMTHUB DES OBEREN STEMPELS = 15,5 mm (STANDARD)</p>
<p style="text-align: center;"><b>ACHSE 2</b> DOSIERUNG</p>		<p>GESAMTHUB DES OBEREN STEMPELS = 12,5 mm (STANDARD)</p>
<p style="text-align: center;"><b>ACHSE 3</b> KOMPAKTION</p>		<p>GESAMTHUB DES OBEREN STEMPELS = 13,5 mm (STANDARD)</p>
<p style="text-align: center;"><b>ACHSE 4</b> VORVERDICHUNG OBEN</p>		<p>GESAMTHUB DES OBEREN STEMPELS = 13,5 mm (STANDARD)</p>
<p style="text-align: center;"><b>ACHSE 5</b> VERDICHUNG OBEN</p>		<p>GESAMTHUB DES OBEREN STEMPELS = 30,5 mm (FÜR FORMATWECHSEL) 11,5 mm (IN PRODUKT.) (STANDARD)</p>
<p style="text-align: center;"><b>ACHSE 6</b> ÄNDERUNG DER VORVERDICHUNGSPOSITION IN DER MATRITZE</p>		<p>MAX. EINDRINGTIEFE = 2 mm (OPTION)</p>
<p style="text-align: center;"><b>ACHSE 7</b> ÄNDERUNG DER VERDICHUNGSPOSITION IN DER MATRITZE</p>		<p>MAX. EINDRINGTIEFE = 4 mm wenn mit Achse 6 geliefert MAX. EINDRINGTIEFE = 2 mm wenn Achse 6 nicht geliefert wird (OPTION)</p>

Abbildung 30: IMA Comprima - Achsen

## Theoretischer Teil

### 6.1.12.1.5 Ausstoss und Abstreifen der Tablette

Die Ausstossphase wird mit dem Auswurf der Tablette beendet. Ausschliesslich die Tablettenmasse ist zu diesem Zeitpunkt endgültig festgelegt. Form, Grösse und physikalische Eigenschaften können sich auf Grund der elastischen Rückdehnung und kristallografischer Eigenschaften noch ändern, wenngleich die dadurch auftretenden Unterschiede wegen einer nicht ausreichenden Messgenauigkeit solcher Eigenschaften oft nicht erfasst werden können. In der Phase des Ausstossens der Tablette aus der Matrize wirken die Vorgänge der Kompression derart nach, dass durch die Ausbildung von Haftstellen zwischen Pressling und Werkzeug eine oft erhebliche Behinderung des Ausstossens stattfindet, die ausserdem durch die elastische Rückdehnung teilweise verstärkt wird, substanzspezifisch aber auch abgeschwächt werden kann<sup>7</sup>.

#### 6.1.12.1.5.1 Korsch Ph 300<sup>e82' 80</sup>

Während die Oberstempel über den oberen Kurvenablauf in ihre höchste Stellung nach oben gezogen werden, werden die Unterstempel über die Ausstossvorrichtung soweit angehoben, dass die Tabletten aus den Matrizen ausgestossen werden. Der Kopfverschleiss der Unterstempel wird durch die Verwendung von Bronzeschienen für die Tablettenausstossvorrichtung gering gehalten.

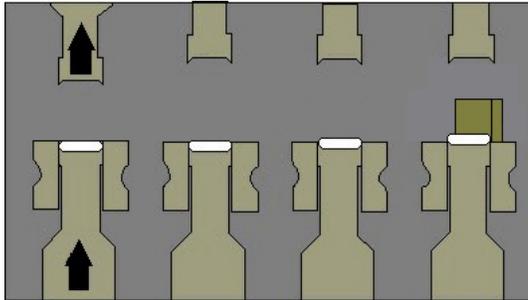


Abbildung 31: Ausstoss und Abstreifen der Tabletten

Die Tabletten werden durch den Tablettenabstreifer von den Unterstempeln gelöst und der Ablaufrutsche zugeführt. Beim Abstreifvorgang verhindert eine Plexiglasabdeckung ein Wegspringen der Tabletten nach oben.

Der Abstreifer ist mit der Funktion "Einzelsortierung" ausgerüstet, d.h. die einzelnen Tabletten, bei denen Pharmakontroll eine Überschreitung der gesetzten Presskraftgrenzen ermittelt, werden Drehzahl synchron aussortiert. Diese Funktionalität wird auch bei der Regelung nach tatsächlichen Presskraftwerten genutzt. In diesem Fall wird die nächste Tablette, die gewogen werden soll, vom Pharmakontroll vorgegeben, über die Einzelsortierung aussortiert und dem Pharmacheck einzeln zugeführt. So ist es möglich, eine Korrelation zwischen Tablettengewicht und Presskraftstation herzustellen.

## Theoretischer Teil

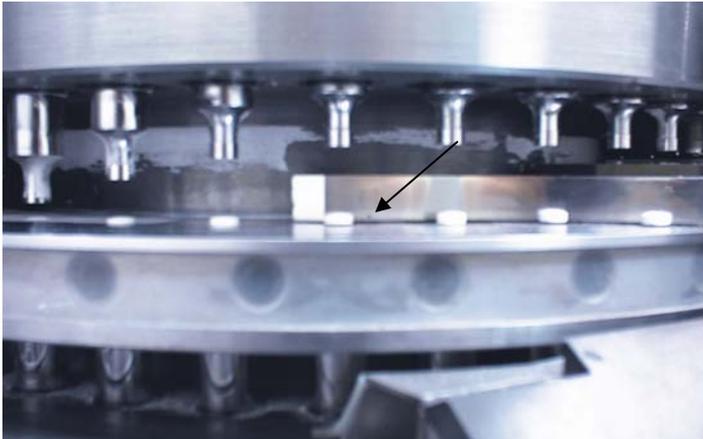


Abbildung 32: Einzelsortierung

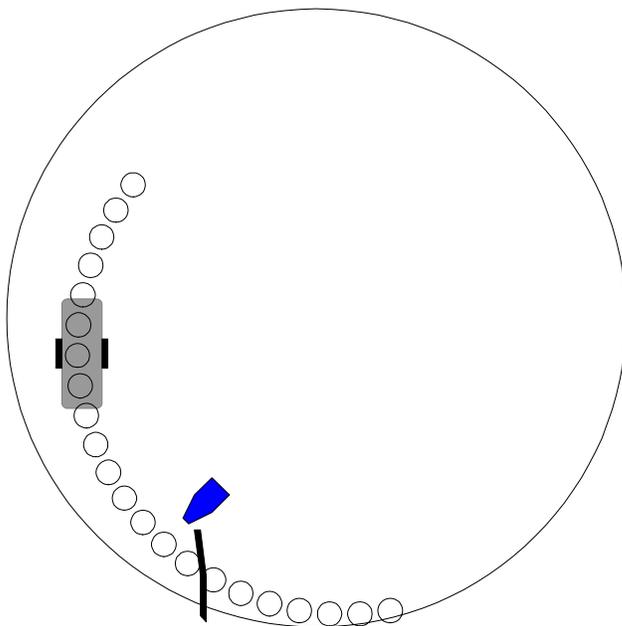


Abbildung 33: Einzelsortierung schematisch

Der Tablettenabstreifer ist zusätzlich so konstruiert, dass er das von dem Abstreifer rechts am Füllschuh in die Rille des Matrizenisches geleitete Material herausholt und dem linken Rührflügel (Füllschuh) zuführt.

Über die Ablaufrutsche werden die Presslinge zur weiteren Verarbeitung (Verpacken usw.) nach aussen geführt.

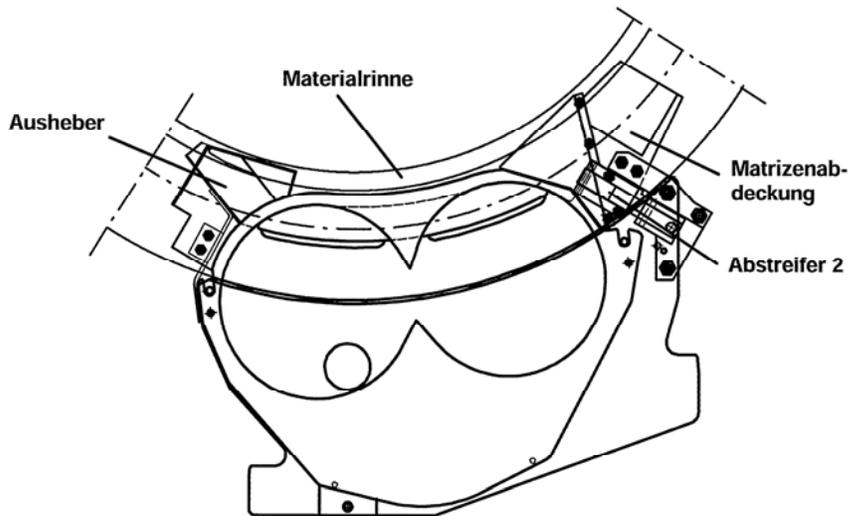
Da die Ausstossschiene an der unteren Hauptdruckrolle anliegt, verändert sich der Winkel der Ausstossschiene, sobald die Steghöhe verändert wird, d.h. bei einer kleinen Steghöhe ist der Winkel klein, bei einer grossen Steghöhe vergrössert sich auch der Winkel der Ausstossschiene<sup>87</sup>.

## Theoretischer Teil

### 6.1.12.1.1.5.2 Fette PT 2090<sup>81</sup>

#### Material Ausheber und Abstreifer 2

Vor der Fill-O-Matic befindet sich ein löffelförmiger Ausheber, der die umlaufende Pulvermenge aus der hinteren Materialrinne der Matrizenscheibe der Fill-O-Matic wieder zuführt. Hinter der Fill-O-Matic ist der Abstreifer 2 gelenkig gelagert und drückt die Abstreifleiste mit einer bestimmten Vorspannung federnd auf die Matrizenscheibe. Ausdosiertes Material wird von der Abstreifleiste in die Materialrinne der Matrizenscheibe gefördert und vom Ausheber wieder den Matrizen als Vorfüllung zugeführt. Die Abstreifleiste besteht aus einer hochverschleissfesten Spezialbronze. Am Halter für die Abstreifleiste ist die Matrizenabdeckung befestigt; sie verhindert bei hoher Geschwindigkeit der Matrizenscheibe, dass Material abgeschleudert werden kann. Die Abdeckung deckt die Matrize bis zum Eintauchpunkt des Oberstempels ab.



**Abbildung 34: Ausheber und Abstreifer 2**

#### Tablettenabstreifer:

Die Krümmung ist nach einer genau berechneten Kurve gefertigt. Um die Tabletten optimal abzustreifen, wird der Tablettenabstreifer so eingestellt, dass der Anfang der Kurve mit der Innenkante der Matrizenbohrung übereinstimmt. Ausserdem darf der Tablettenabstreifer nicht auf der Matrizenscheibe aufliegen. Der Abstand zwischen Matrizenscheibe und Tablettenabstreifer sollte mindestens 0,5 mm betragen.

## Theoretischer Teil

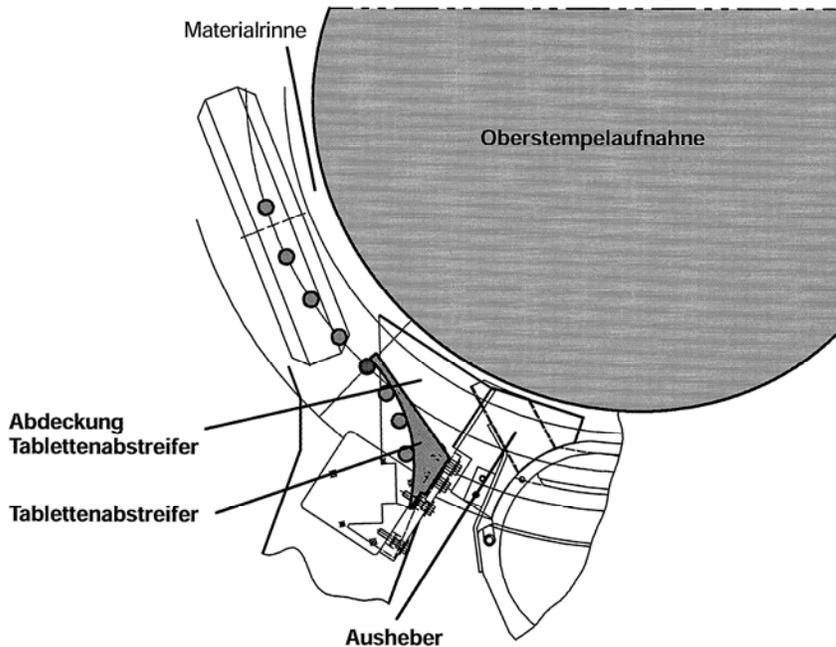


Abbildung 35: Tablettenabstreifer

### 6.1.12.1.1.5.3 IMA Comprima 250/300<sup>83</sup>

Die aus den Matrizen ausgestossenen Tabletten werden über eine Rutsche zu einem Pulverabstreifer befördert und von dort in entsprechende Behälter transportiert.

### 6.1.12.1.1.6 Kalibrierung der Rundläufer-Tablettenpressen

Bei Pfizer in Freiburg werden die Rundläufer-Tablettenpressen nach einem in einer internen SOP<sup>88</sup> festgelegten Kalibrierungsplan kalibriert. Der Kalibrierungsplan umfasst die zu kalibrierenden Messkreise (Füllschuhdrehzahl, Rotordrehzahl, Ausstossleistung, Pressraumtemperatur, Vorpresskraft, Hauptpresskraft), die Messstellen, den Zeitraum, die Toleranzen und die Intervalle für die Kalibrierung. Nachfolgend werden die beiden für die Simulationsversuche relevanten Kalibrierungen der Tablettiergeschwindigkeit (Rotordrehzahl) und der Presskräfte kurz erläutert.

#### 6.1.12.1.1.6.1 Rotordrehzahl

Die Rotordrehzahl wird bei allen Rundläuferpressen mithilfe eines Reflektoraufklebers am Rotor gemessen. Die im Kalibrierprotokoll geforderten Sollwerte werden im Einrichtbetrieb der Tablettenpresse angefahren, mit den angezeigten Werten verglichen und die Bedieneinheit gegebenenfalls nachgeregelt. Die Umdrehungszahl wird mit einem Referenzdrehzahlmessgerät am Rotor gemessen. Der Messwert des Drehzahlmessgerätes und der Anzeigewert der Bedieneinheit der Tablettenpresse werden in das Kalibrierprotokoll eingetragen. Die Messung wird für jeden im Kalibrierprotokoll geforderten Messpunkt wiederholt.

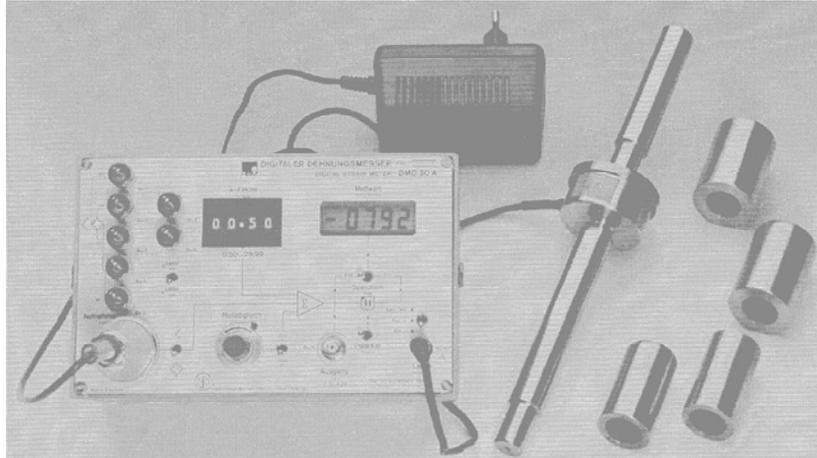
#### 6.1.12.1.1.6.2 Vor- bzw. Hauptpresskraft

Die Vor- bzw. Hauptdruckrollen werden auf den physikalisch kleinstmöglichen Wert eingestellt. Der Messverstärker wird unbelastet auf null Volt abgeglichen, gegebenenfalls tariert und auf den vorgegebenen Messbereich eingestellt. An der Bedieneinheit wird ein Nullabgleich durchgeführt. Die Referenzdruckmessdose wird zwischen die Messstempel in die Presse eingebaut und der komplette Messaufbau zwischen den Vor- bzw. Hauptdruckrollen positioniert, so dass der jeweilige Stempelkopf im Lot des Mittelpunktes der jeweiligen Rolle liegt. Der Drehbewegungssimulator wird an der Maschine angeschlossen und die Anzeige der Presskraft auf null kN kontrolliert. Der Weg der Steghöhe an der Bedieneinheit wird so eingestellt, dass die Stempel mit der Presskraft beaufschlagt werden, die im Kalibrierprotokoll gefordert wird.

## Theoretischer Teil

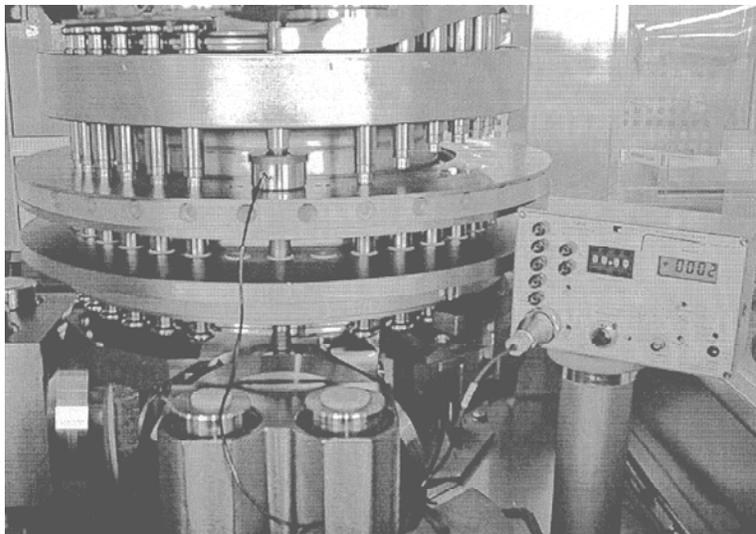
Der gemessene Wert und der Anzeigewert werden in die dafür vorgesehene Tabelle im Kalibrierprotokoll eintragen und die Messung wird für jeden im Kalibrierprotokoll geforderten Messpunkt wiederholt.

Für die Kalibrierung wird das Zubehör der Firma Fette verwendet<sup>81</sup> (s. Abbildung 36):  
Digitaler Dehnungsmesser DMD 20A, TF 225 Hz mit 4 ½-stelliger LCD-Anzeige zum Messen mit DMS und DMA-Aufnehmern Klasse 0,25, mit K-Faktorschalter, Spitzenwertspeicher und Analogausgang sowie eingebaute Nickel-Cadmium-Hochtemperaturzellen mit Ladegerät  
Kalibrierstempelsatz für Stempelschaftdurchmesser 19 mm  
Adapterbuchsen für Stempelschaftdurchmesser 1“ und 35 mm



**Abbildung 36: Kalibrierzubehör**

Abbildung 37 zeigt die Durchführung der Presskraftkalibrierung mit dem Kalibrierzubehör, Abbildung 38 ein Kalibriergerät der Korsch AG.



**Abbildung 37: links- Presskraftkalibrierung der Fette PT 2090**



**Abbildung 38: rechts - Kalibriergerät der Korsch AG**

### 6.1.13 Presswerkzeuge

Die Tablettenmaschinen sind je nach Arbeitsweise mit einem oder mehreren Werkzeugsätzen ausgerüstet, wobei aber vom Prinzip her der Herstellungsvorgang der gleiche ist. Ein Satz dieser Präzisionswerkzeuge besteht aus Ober- und Unterstempel sowie einer Matrize. Die Matrize hat eine flache zylindrische Form und besitzt eine Bohrung, in die von unten ein beweglicher Stempel – der Unterstempel – hineingeschoben wird. Er bildet die untere Begrenzung des Hohlraumes, der zur Aufnahme des zu verpressenden Gutes bestimmt ist und daher auch als Matrizenfüllraum bezeichnet wird. Der Oberstempel taucht von oben her in die Matrizenbohrung ein. Dabei verschliesst er den Matrizenfüllraum, und das eingefüllte Gut wird komprimiert (s. Abbildung 8). Der Ringspalt zwischen Matrizenwandung und Stempeln muss so klein sein, dass das Tablettiergut nicht in ihn eindringen kann. Andererseits muss er das Entweichen von Luft beim Kompressionsvorgang ermöglichen. Bei manchen schnellaufenden Maschinen ist deshalb die Matrizenbohrung nach oben minimal konisch erweitert (sog. Vorweite). Matrizen mit zwei bis zu sechs Bohrungen und entsprechende Stempel-Mehrlinge erlauben die Herstellung eines Vielfachen von Tabletten je Arbeitsgang.

## Theoretischer Teil

Abbildung 39 zeigt eine handelsübliche Matrize Grösse B der Firma Notter<sup>89</sup>

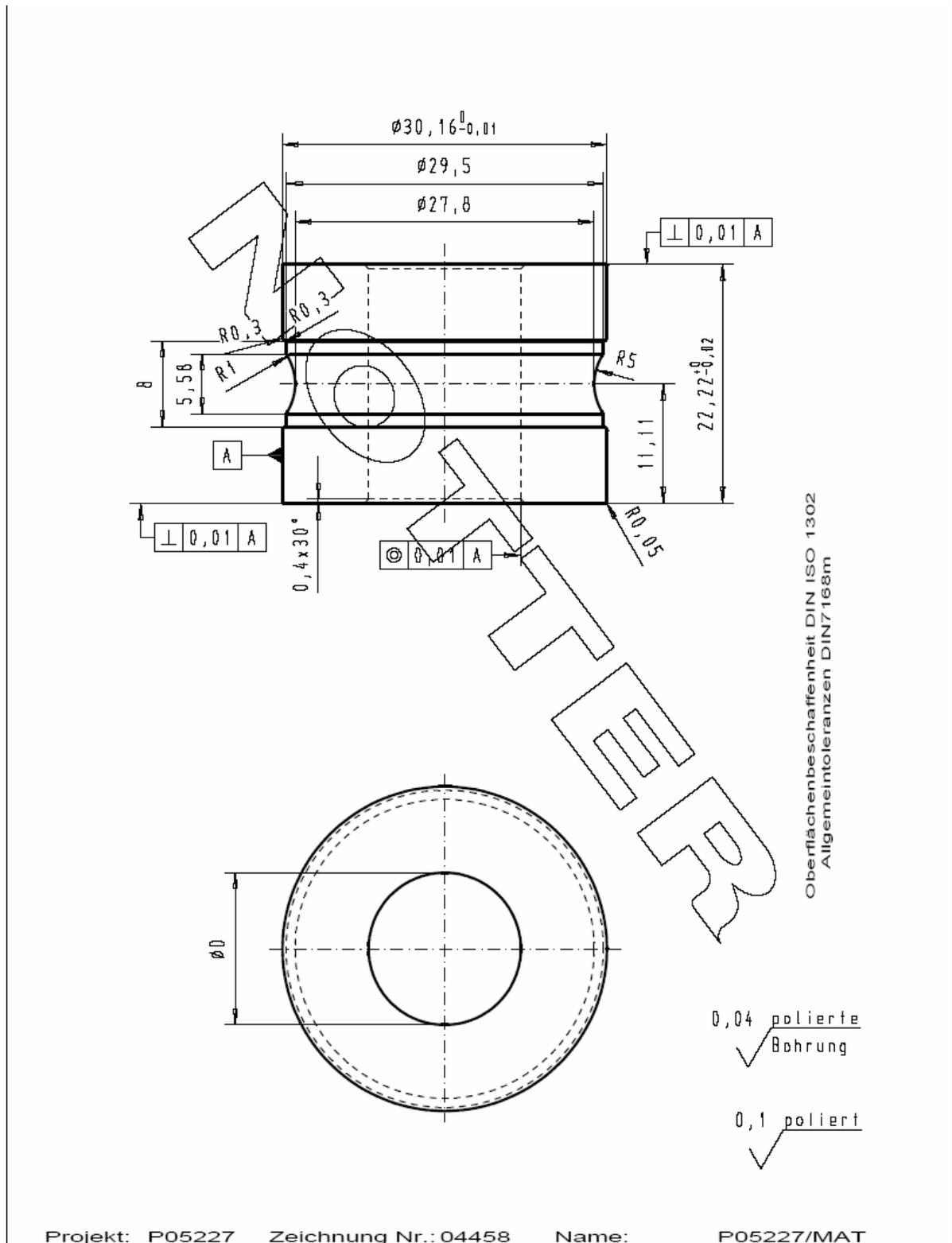


Abbildung 39: Matrize Grösse B der Firma Notter<sup>89</sup>

# Theoretischer Teil

Auf Abbildung 40 ist eine Beispielzeichnung für eine Matrize für die IMA Comprima Tablettenpresse<sup>89</sup> dargestellt.

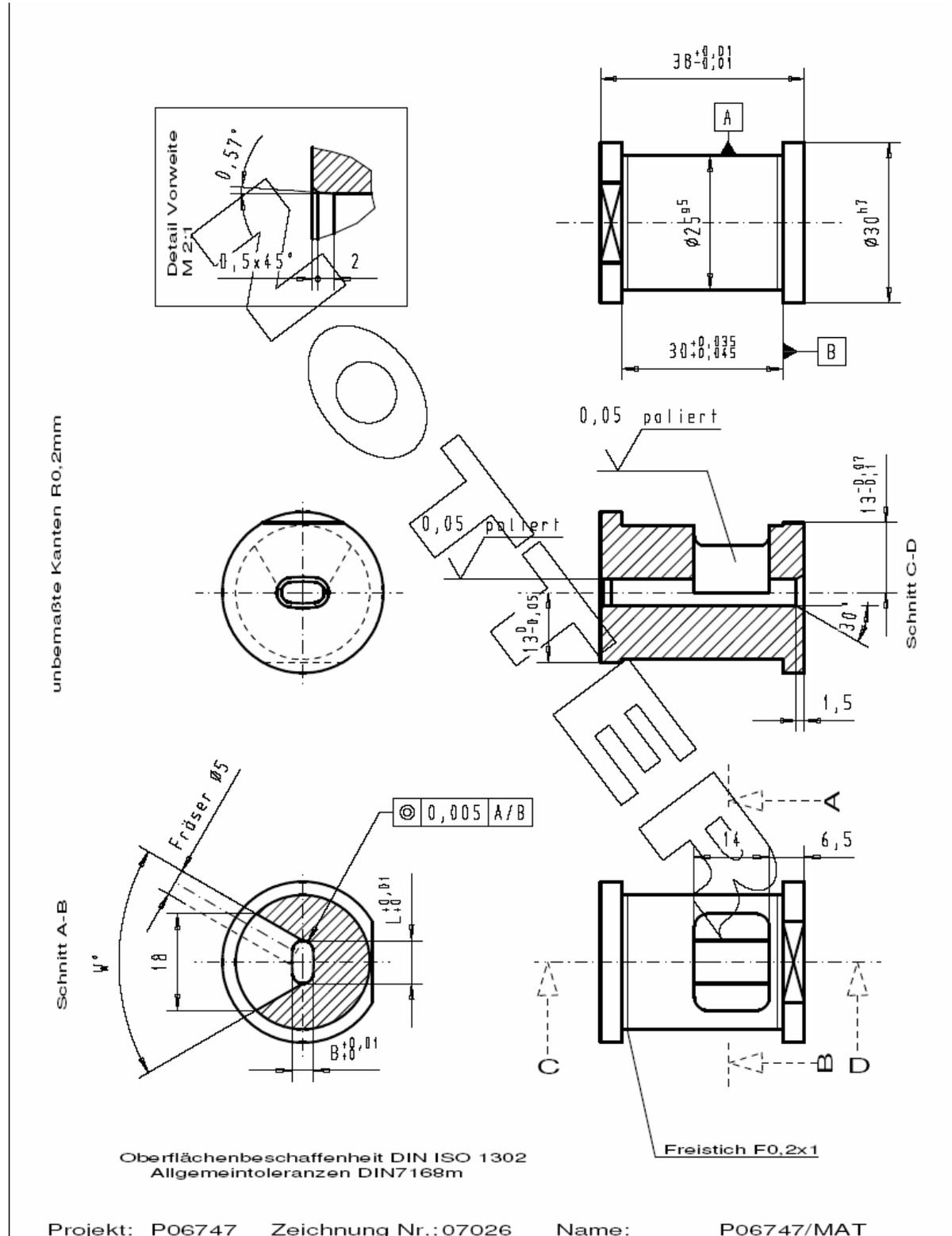


Abbildung 40: Matrize IMA Comprima der Firma Notter<sup>89</sup>

## Theoretischer Teil

Bei den Stempeln werden unterschiedliche Standardmasse unterschieden: Euro und IPT (früher auch als TSM = (Tableting Specification Manual<sup>90</sup>) bezeichnet. Sie unterscheiden sich sowohl im Durchmesser des flachen Teiles des Stempelkopfes (8 mm (Euro-B), 12,7 mm (IPT-B)) als auch in der Länge der Stempel (133,6 mm (Euro-B), 133,35 mm (IPT-B)). Daher müssen die Tablettenpressen mit passenden Führungsschienen für die jeweiligen Stempel ausgestattet sein. Die maximal zulässige Presskraft ist unter anderem vom Schaftdurchmesser des Stempels abhängig. Deshalb werden kleine Tabletten in der Regel mit Stempeln der Grösse B verpresst, grosse Tabletten mit Stempeln der Grösse D mit einem deutlich dickeren Schaft. Die folgenden Abbildungen zeigen Beispielzeichnungen für Oberstempel Euro-B, IPT-B, Euro-D und IPT-D. Bei allen Werkzeuggrössen weisen die Unterstempel ein längeres Unterteil und kürzeres Oberteil als die Oberstempel bei gleichen Gesamtlängen auf. Die Unterschiede zwischen den Stempelmassen von Euro- und IPT-Stempeln sind bei Ober- und Unterstempeln vergleichbar. Daher wurde auf Abbildungen der Unterstempel verzichtet. Bei der IMA Comprima sind die Schäfte integrale Bestandteile der Maschine, die Stempel sind produktspezifische Formateile. Abbildung 41<sup>83</sup> zeigt den Werkzeugaufbau für die IMA Comprima.

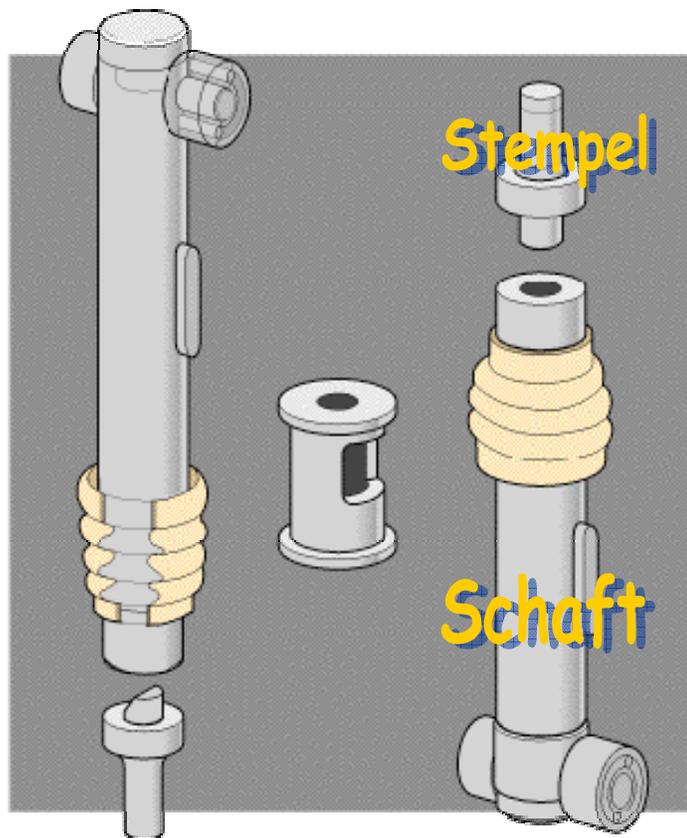


Abbildung 41: Stempel und Schäfte für die IMA Comprima<sup>83</sup>

Die Korsch Technische Rundlaufpresse Typ TRP weist ähnliche (Rollen geführte) Stempel auf. Die patentierten Stempelköpfe sind als Hochlastprofile ausgebildet, um Presskräfte bis 300 kN aufzunehmen.

# Theoretischer Teil

Abbildung 42 zeigt einen Euro-B Oberstempel der Firma Notter.

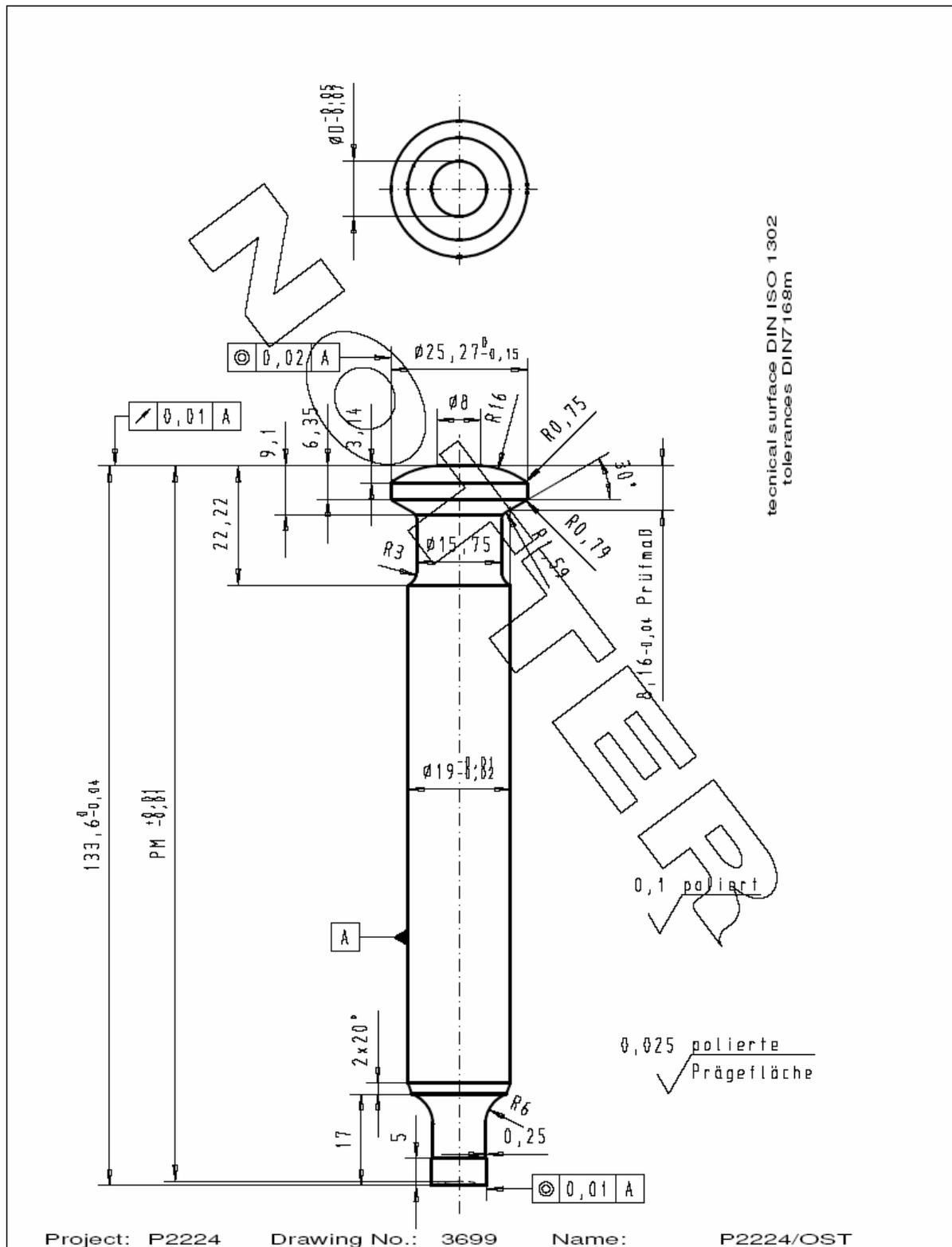


Abbildung 42: Euro-B Oberstempel der Firma Notter<sup>89</sup>

## Theoretischer Teil

Auf Abbildung 43 ist ein IPT-B Oberstempel der Firma Notter dargestellt.

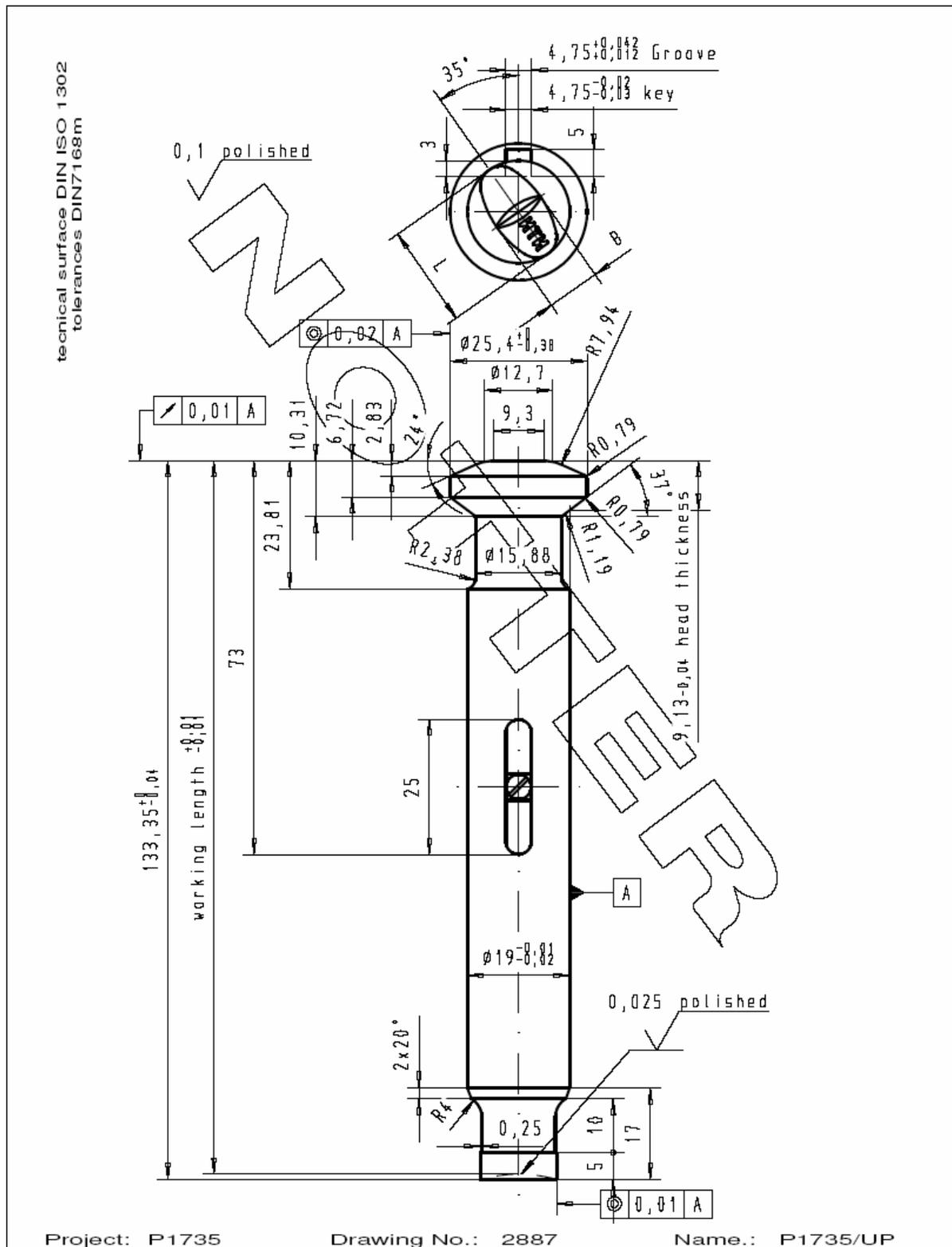


Abbildung 43: IPT-B Oberstempel der Firma Notter<sup>89</sup>

## Theoretischer Teil

Abbildung 44 zeigt einen Euro-D Oberstempel gemäss dem TSM, Abbildung 45 einen IPT-D Oberstempel.

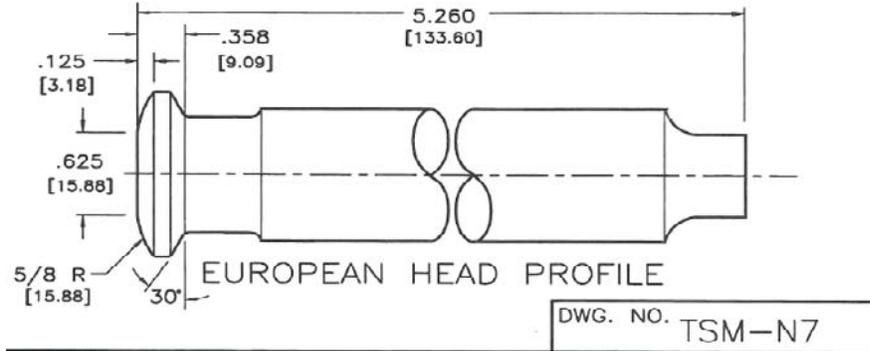


Abbildung 44: Euro-D Oberstempel –TSM<sup>90</sup>

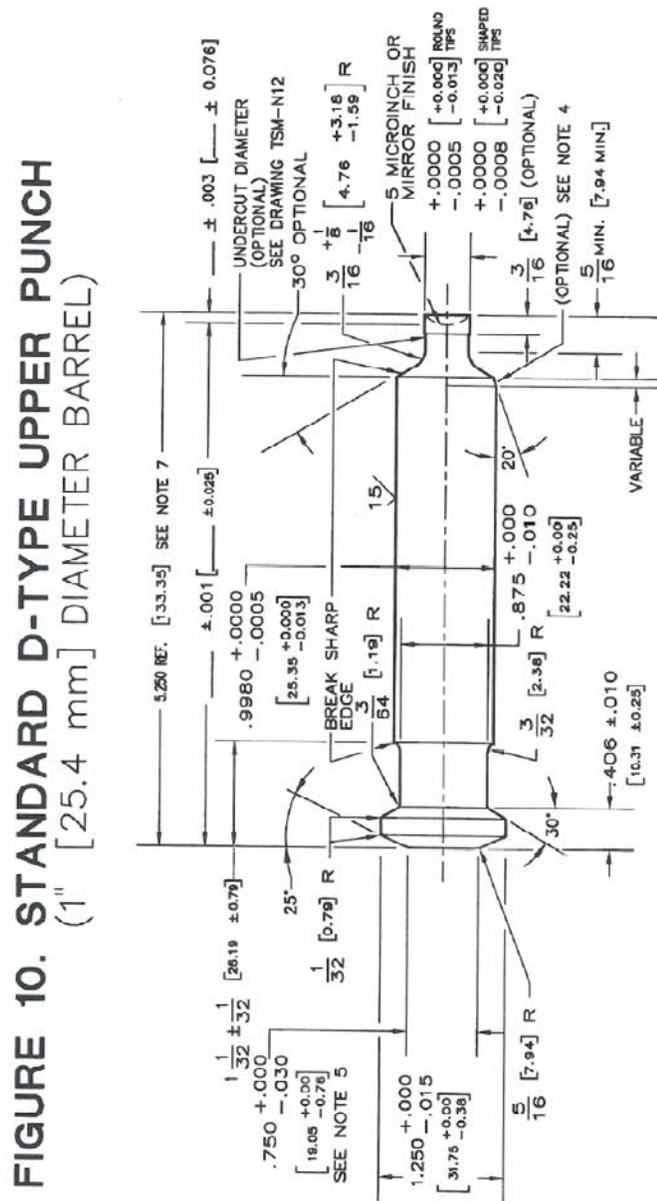


Abbildung 45: IPT-D Oberstempel –TSM<sup>90</sup>

# Theoretischer Teil

Auf Abbildung 46 ist ein Euro-D Oberstempel der Firma Notter dargestellt.

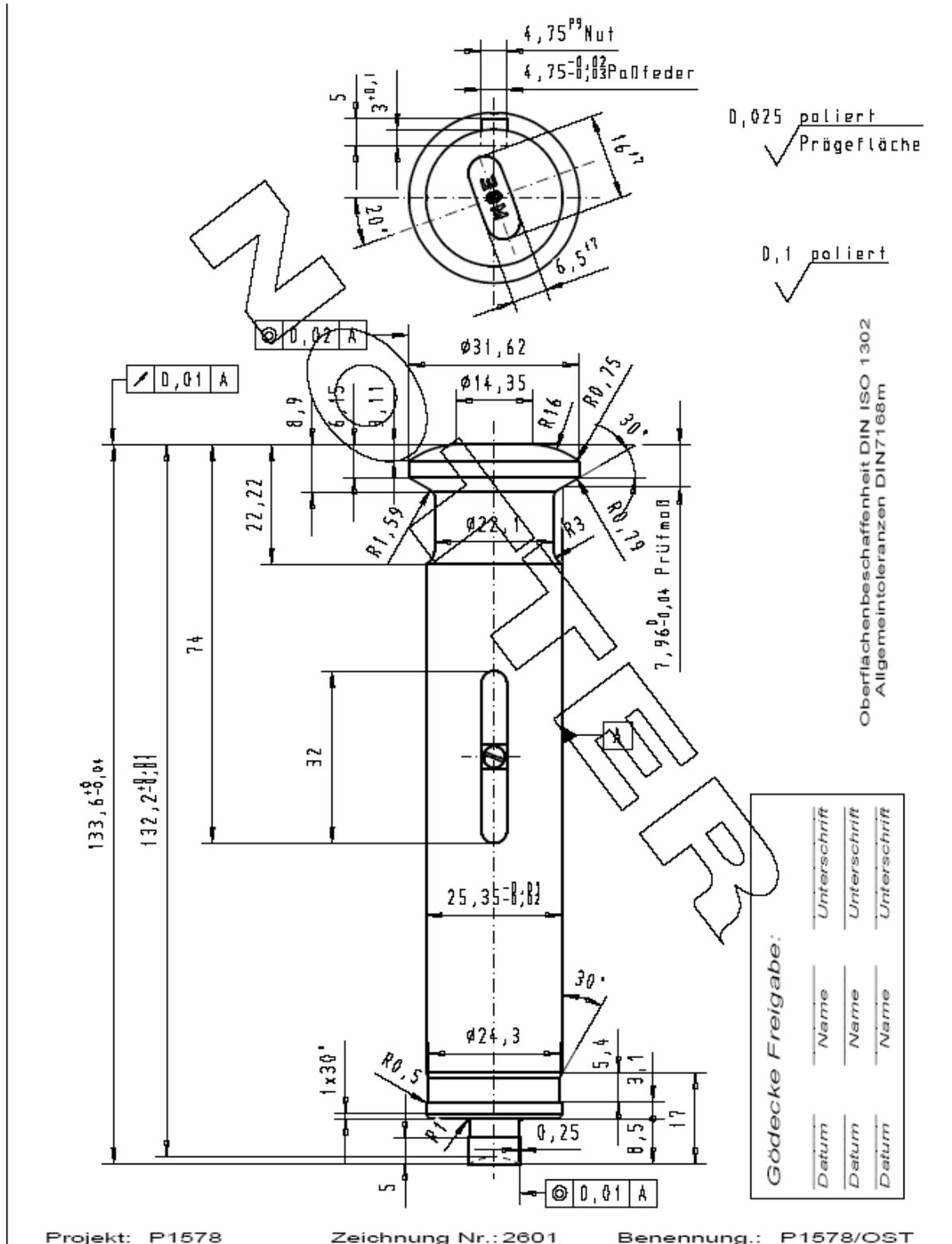


Abbildung 46: Euro-D Oberstempel der Firma Notter<sup>89</sup>

## Theoretischer Teil

Abbildung 47 zeigt einen IPT-D Oberstempel der Firma Notter.

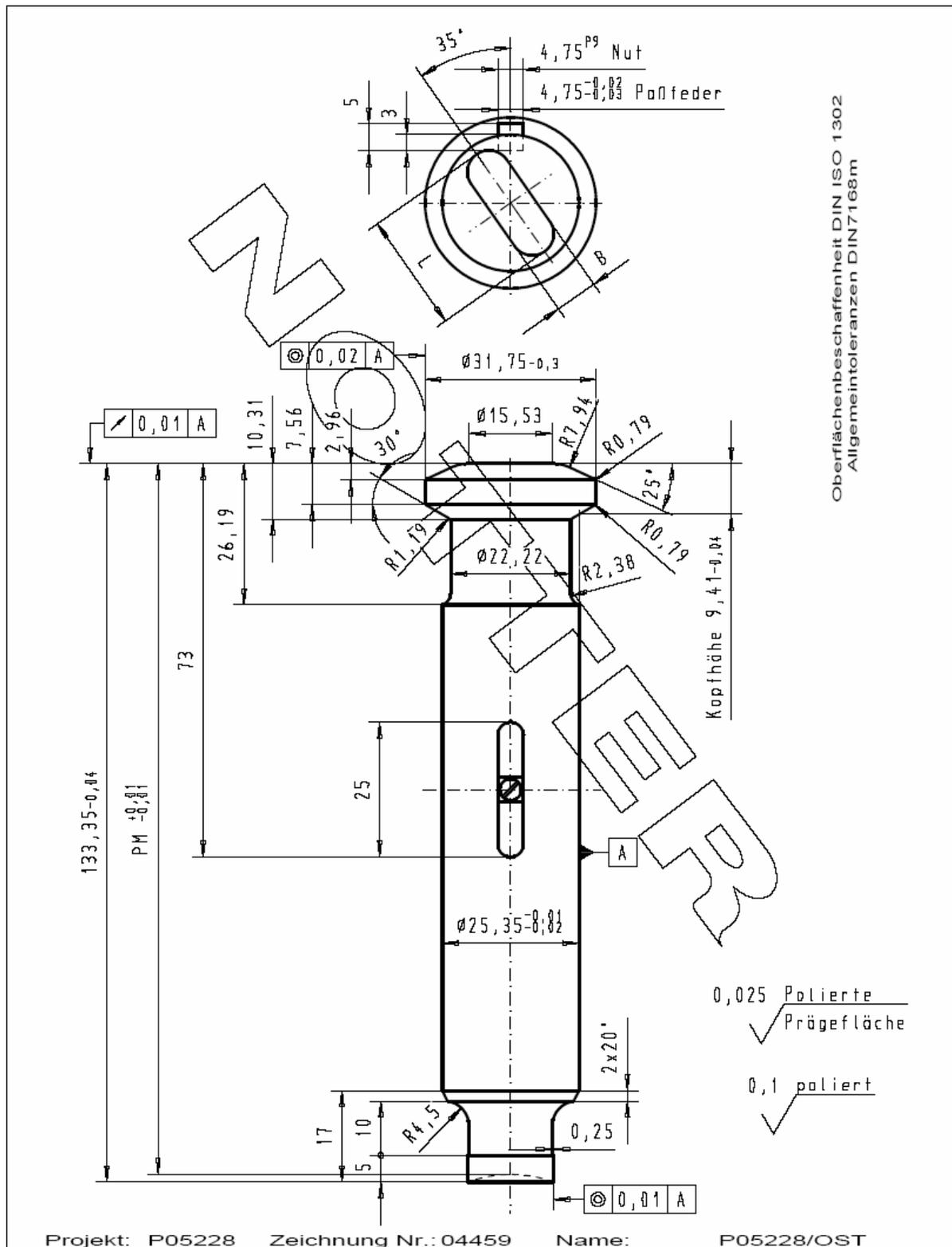


Abbildung 47: IPT-D Oberstempel der Firma Notter<sup>89</sup>

## Theoretischer Teil

Auf Abbildung 48 ist ein IMA Comprima Oberstempel der Firma Notter dargestellt.

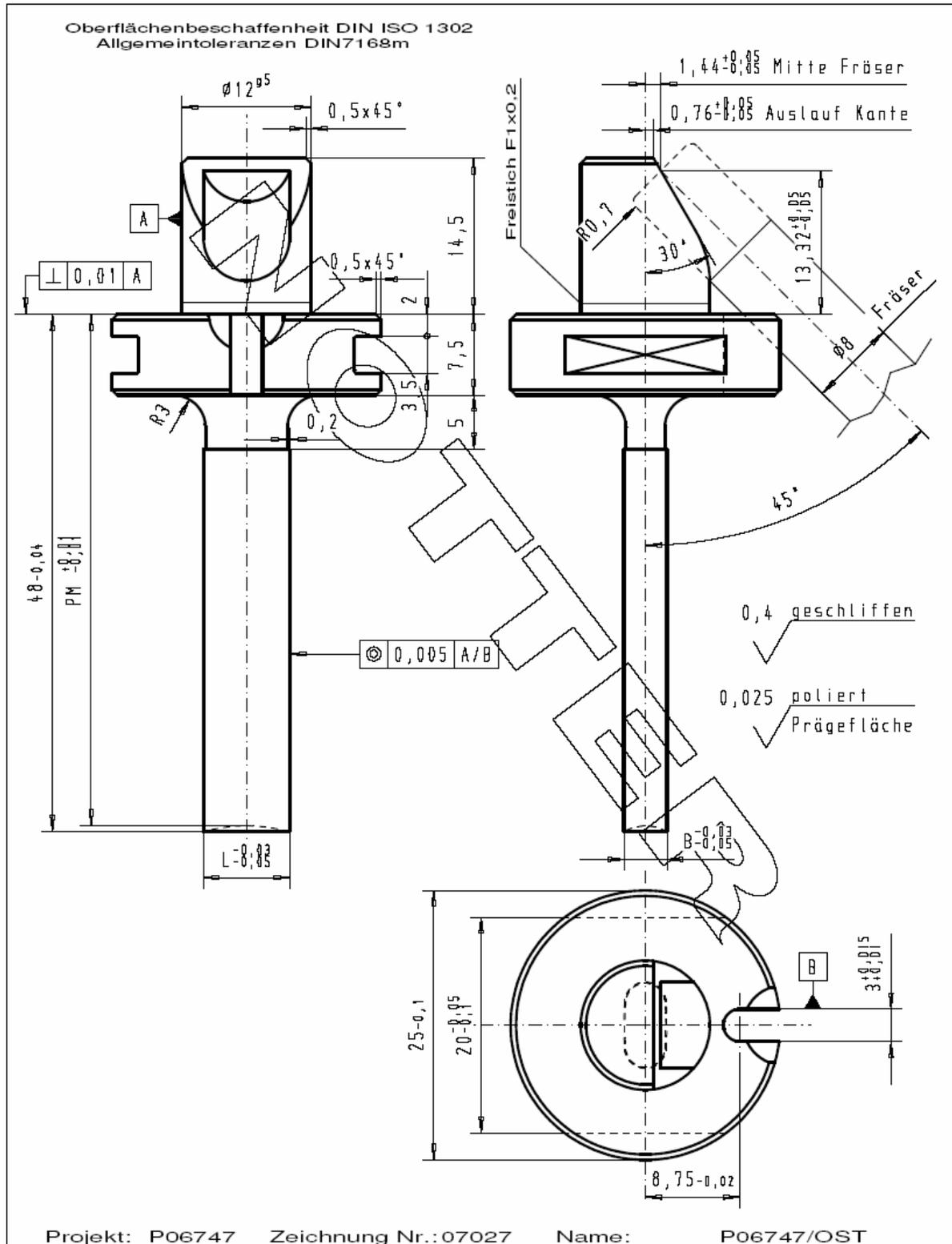


Abbildung 48: IMA Comprima Oberstempel der Firma Notter<sup>89</sup>

### 6.1.14 Kenngrößen bei der Tablettierung

Bei den Kenngrößen bei der Tablettierung wird in diesem Kapitel zwischen Einstellparametern, Messparametern und Auswertungen unterschieden.

#### 6.1.14.1 Einstellparameter

Unter Einstellparametern werden die Kenngrößen verstanden, die an der Tablettenpresse bei der Fertigung von Tabletten eingestellt werden.

##### 6.1.14.1.1 Fülltiefe

Wie im Abschnitt „Befüllung der Matrize“ erläutert, versteht man unter der Fülltiefe (oder auch als Füllhöhe bezeichnet) die Position des Unterstempels auf der Dosierkurve. Dadurch wird die Tablettenmasse bestimmt. Ausgehend von der Oberkante der Matrize (Position „0“) wird die Fülltiefe in negativen Zahlen angegeben. Je tiefer die Fülltiefe eingestellt wird, umso grösser ist die resultierende Tablettenmasse.

##### 6.1.14.1.2 Eintauchtiefe

###### 6.1.14.1.2.1 Korsch Ph 300e<sup>82</sup>

Mit der Oberstempelintauchtiefe wird auch die Presszone innerhalb der Matrizen verschoben. Durch die Einstellung der Oberstempelintauchtiefe wird die Steghöhe nicht verändert, da beide Hauptdruckrollen parallel nach oben oder unten verstellt werden. Die Verstellung erfolgt über das Getriebe am Schwingenpaket der unteren Druckrolle mit Hilfe einer Zugstange.

Bei einigen Präparaten ist es erforderlich, mit der geringsten Eintauchtiefe (-2 mm) zu arbeiten. Der Oberstempel befindet sich dabei beim Pressvorgang noch in der Matrizenvorweite. Die Folge ist eine bessere Entlüftung und somit kein Deckeln der Tabletten.

Die Normalstellung liegt bei ca. -3 mm. Bei -4 mm stehen das obere und das untere Schwingensystem waagrecht.

###### 6.1.14.1.2.2 Fette PT 2090<sup>81</sup>

Die Verstellung der Eintauchtiefe ist notwendig, um den günstigsten Bereich in der Matrize wählen zu können, in welchem dann die Tabletten gepresst werden. Die Eintauchtiefe kann vorgewählt, jedoch auch bei laufender Maschine verändert werden. Eine Verstellung wird vorgenommen z.B. bei starker Matrizenabnutzung, um so eine wirtschaftlichere Ausnutzung der Matrize zu erhalten, ferner um ein symmetrisches Verpressen der Füllung zu erreichen, damit die neutrale Zone in der Mitte der Presslingshöhe liegt, aber auch um Deckelerscheinungen entgegenzuwirken.

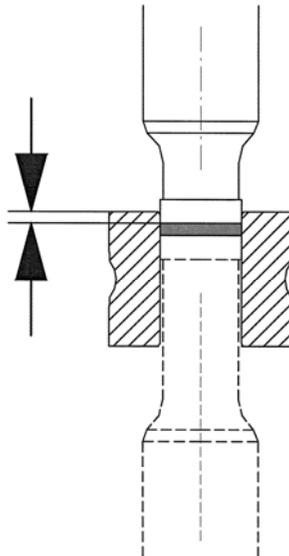
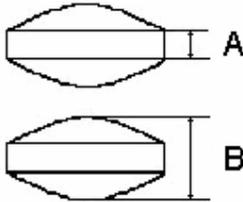


Abbildung 49: Eintauchtiefe

## Theoretischer Teil

### 6.1.14.1.3 Steghöhe

#### 6.1.14.1.3.1 Korsch Ph 300e<sup>82, 80</sup>



Aus der Steghöhe und der Form der Stempelpressfläche (Pressrezess) ergibt sich die Höhe beziehungsweise Dicke der Tabletten, siehe Bild links.

Nach dem Pressvorgang kommt es zu einer Rückdehnung des Pressmaterials; die tatsächliche Steghöhe der Tablette ist grösser als die eingestellte.

Abbildung 50: Steghöhe (A) und Tablettendicke (B)

Die Verstellung erfolgt über ein Getriebe am Schwingensystem der unteren Druckrolle. Dabei wird nur die untere Druckrolle nach oben oder unten verstellt. Bei einer Veränderung der Steghöhe nach (-) und Beibehaltung der Fülltiefe steigt die Presskraft an. Daher muss dabei vorsichtig verfahren und die Tabelle für die maximale Belastung der Pressstempel beachtet werden.

#### 6.1.14.1.3.2 Fette PT 2090<sup>81</sup>

Die Steghöhe ist die zylindrische Höhe der Tablette. Wenn das gewünschte Gewicht erreicht ist, wird über die Steghöhe die genaue Dicke und damit auch die Härte der Tablette eingestellt. Die vorgewählte Steghöhe wird vom entsprechenden Stellmotor angefahren, wenn der entsprechende Lauf angewählt ist. Es wird daher oft im oberen, weiteren Teil der Matrize gearbeitet. Um einen kurzen Ausstossweg bei stark haftendem Material zu erhalten, ist es ebenfalls von Vorteil, eine kleine Eintauchtiefe im oberen, meist konischen Teil der Matrize zu wählen.

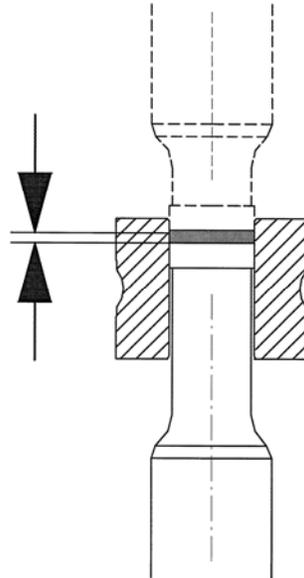


Abbildung 51: Steghöhe

### 6.1.14.2 Tablettiergeschwindigkeit

Die Tablettiergeschwindigkeit kann in verschiedenen Einheiten angegeben werden, z.B. in Tabletten/Stunde oder der Rotordrehzahl in Umdrehungen/Minute. Wichtig ist dabei, die verschiedenen Rotordurchmesser und die eingesetzten Tablettierwerkzeuge zu berücksichtigen. Als Basis für die Eigenschaften einer Tablette wird die Druckhaltezeit angesehen, die ausdrückt, wie lange der grösste Anteil des Pressdruckes auf die Tablettiermasse ausgeübt wurde. Sie wird aus dem Durchmesser des flachen Teiles des Stempelkopfes, der Anzahl der Tablettierstationen, dem Teilkreisdurchmesser der Tablettenpresse (Rotorgrösse) und der Tablettiergeschwindigkeit nach Formel 31 berechnet.

Heutige Korsch Labormaschinen verfügen über die Möglichkeit der Drehzahlverstellung durch "Dwell Time". Wenn das Stempelplateau bekannt ist (wird durch Eingabe der Stempelgeometrie ermittelt), kann die Rotordrehzahl sowohl direkt durch U/min als auch durch die Dwell Time eingegeben werden<sup>80</sup>.

$$DT \text{ [ms]} = \frac{PHF \cdot NP \cdot 3,600,000}{\pi \cdot PCD \cdot TPH}$$

DT = **D**well **T**ime (Druckhaltezeit) [ms]

PHF = **P**unch **H**ead **F**lat (Durchmesser des flachen Bereiches des Stempelkopfes) [mm]

NP = **N**umber of **P**unches (Anzahl Tablettierstationen)

PCD = **P**itch **C**ircle **D**iameter of the turret (Teilkreisdurchmesser)

TPH = press speed in terms of **T**ablets **P**er **H**our (Tablettiergeschwindigkeit gemessen in Tabletten/Stunde)

#### Formel 31: Druckhaltezeit

Über den Effekt der Kompressionsgeschwindigkeit oder Stempelgeschwindigkeit auf Kompaktate wurde in der Literatur berichtet. David und Augsburg (1977)<sup>25</sup> untersuchten den Effekt der Dauer des gesamten Kompressionszyklus auf die Tablettenfestigkeit an den direkt verpressbaren Hilfsstoffen Lactose, Zucker, mikrokristalline Cellulose und Stärke. Sie beobachteten bei einer Zunahme der Dauer des gesamten Kompressionszyklus von 0,09 auf 10 s einen signifikanten Anstieg der Zerreiissfestigkeit der Tabletten aus mikrokristalliner Cellulose und Stärke, aber nicht der Tabletten aus Lactose oder Zucker. Dieser Effekt wurde den Unterschieden im Ausmass des plastischen Fliessens der mikrokristallinen Cellulose oder verpressbaren Stärke und den anderen eingesetzten Materialien zugeschrieben.

Rees (1980)<sup>91</sup> bestätigte, dass die Festigkeit perfekt elastisch-spröder Materialien keine Abhängigkeit von der Kompressionsgeschwindigkeit zeigte. Viskoelastische Partikel, die in der Lage sind, sich plastisch zu verformen, zeigten dagegen deutliche Änderungen in der Festigkeit in Abhängigkeit von der Kompressionsgeschwindigkeit.

Armstrong und Blundell (1985)<sup>92</sup> zeigten, dass ein Pulver, das sich durch Spröddbruch konsolidiert, weniger empfindlich auf Geschwindigkeitsänderungen reagiert als Materialien, die sich primär verformen. Von Armstrong und Palfrey (1989)<sup>93</sup> wurde berichtet, dass viskoelastische Materialien, z.B. mikrokristalline Cellulose empfindlich auf die Kompressionsgeschwindigkeit reagieren; ein Anstieg der Kompressionsgeschwindigkeit führte aufgrund der kürzeren Kompressionsexposition zu einer Abnahme der Tablettenfestigkeit.

#### 6.1.14.2.1 Veränderung der Energie in Abhängigkeit von der Tablettiergeschwindigkeit

Garr und Rubinstein (1990, 1991b),<sup>94, 95</sup> folgerten aus ihren Untersuchungen, dass die Zunahme der Kompressionsenergie bei höheren Kompressionsgeschwindigkeiten daran lag, dass mehr Energie für die elastische Verformung, für Spröddbruch und das Ausbilden von Bindungen benötigt wurde. Nach Nokhodchi et al. (1995)<sup>96</sup> stiegen die plastischen Energien allgemein bei der Erhöhung der Kompressionsgeschwindigkeit an, d.h. bei höherer Geschwindigkeit war mehr Energie zur Tablettenformung erforderlich, um die angestiegene Kohäsionsfähigkeit der Partikel zu überwinden. Gemäss Yu et. al. (1998)<sup>10</sup> wird die elastische Energie nicht für Bindungen gebraucht, aber als Verformungsenergie unter Belastung gespeichert. Die Freisetzung dieser Energie am Ende des Kompressionszyklus ermöglicht den Partikeln, zu ihrer ursprünglichen Form zurückzukehren, und zerstört so schwache Bindungen zwischen Partikeln.

## Theoretischer Teil

Garr (1992)<sup>26</sup> bezeichnete das Verhältnis von elastischer Energie zu plastischer Energie als einen wichtigen Messparameter, da die plastischen Energien bei einer Erhöhung der Kompressionsgeschwindigkeit ansteigen, während die elastischen Energien abnehmen. Armstrong und Haines-Nutt (1972)<sup>97</sup> definierten die elastische Ausdehnung als die Differenz zwischen der Dicke der Presslinge nach dem Ausstoss und in der Matrize, ausgedrückt in Prozent und bezogen auf die Dicke der Presslinge in der Matrize. Malamataris et al. (1984)<sup>98</sup> bestimmten die Belastungsspannung der Tabletten durch die Dicke der Tabletten, wenn diese den Kontakt mit dem Oberstempel verloren hatten, und die Tablettendicke in der Matrize bei maximaler Presskraft, ausgedrückt in Prozent und bezogen auf die Tablettendicke in der Matrize bei maximaler Presskraft.

### 6.1.14.3 Messparameter

#### 6.1.14.3.1 Hauptpresskraft

Nach Shotton und Ganderton (1960)<sup>99</sup> ist die Trennung der Phasen der Tablettierung in die Vorverdichtung mit ihrer rein räumlichen Verschiebung der Teilchen und die Verdichtung mit dem plastisch-elastischen Verhalten mehr theoretisch.

Moldenhauer et al. (1980)<sup>7</sup> erklären, dass genaue Messungen der beim Tablettieren auf die Tablettenmasse einwirkenden Presskraft erst durch elektronische Messverfahren ermöglicht wurden. Ein sehr häufig verwendetes Messsystem ist die Messung der Presskraft mit Hilfe von Dehnungsmessstreifen (DMS). Sie können Formveränderungen, also Dehnungen und Stauchungen an Gegenständen messen und dadurch indirekt die Grössen, die diese Formveränderungen verursachen. Die Ursachen können z.B. Kraft, Druck oder Drehmoment sein. Folienmessgitter-DMS (s. Abbildung 52) bestehen in der Regel aus mäanderförmig geätzten Metallfolien von 3 bis 5  $\mu\text{m}$  Dicke. Im Allgemeinen ist das Messgitter auf einem Kunststoffträger und mit einer Kunststoffolie abgedeckt. Eine Dehnung oder Stauchung des zu untersuchenden Gegenstandes überträgt sich auf den aufgeklebten DMS, verändert dessen Querschnitt und somit auch dessen elektrischen Widerstand. Die Widerstandsänderung des DMS ist – soweit im linearen Bereich des DMS gemessen wird – proportional der Dehnung oder Stauchung bzw. der Kraft, die diese Dehnung oder Stauchung verursacht. Die Widerstandsänderung wird über eine Messbrücke in eine Spannungsänderung umgewandelt. Diese Spannungsänderung wird verstärkt und mit einem geeigneten Registrierverfahren gemessen. Dehnungen, Stauchungen und Leitfähigkeits- bzw. Widerstandsänderungen werden nicht nur durch mechanische, sondern auch durch thermische Einflüsse verursacht.

Um Temperaturschwankungen auszugleichen, werden zu Kraftmessungen mit Hilfe von DMS temperaturkompensierte DMS verwendet. Die Kompensationsschaltung besteht aus zwei aktiven und zwei Kompensations-DMS, die zusammen eine Wheatstone'sche Brücke bilden.

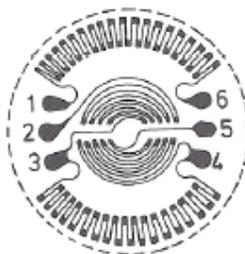


Abbildung 52: Foliengitter-Dehnungsmessstreifen mit 6 Anschlusskontakten<sup>6</sup>

Die beiden aktiven DMS sind in Dehnungsrichtung aufgeklebt, die beiden Kompensations-DMS quer dazu, so dass diese den durch die Dehnung hervorgerufenen Messwert nicht beeinflussen. Die durch Temperaturänderung bedingte Dehnung oder Stauchung verursacht eine gleichmässige Widerstandsänderung aller DMS, so dass sich im unbelasteten Zustand keine Änderung der Spannung am Voltmeter ergibt. Nachteile dieses Messverfahrens bestehen darin, dass mit ihm die Ausstosskraft häufig nicht mit genügender Empfindlichkeit erfasst werden kann. Neben dem Kraftverlauf der Pressung kann allerdings der so genannte Restdruck bestimmt werden, der nach Abheben des Oberstempels bis zum Ausstossen der Tablette am Unterstempel anliegt. Ein weiterer Nachteil dieser Messbrücken ist die zeitliche Messgradauflösung von etwa 1 kHz, die durch die Trägerfrequenz bedingt ist.

## Theoretischer Teil

Schliesslich sei noch ein weiterer Nachteil dieser Messbrücken angeführt. Das betrifft die relativ niedrige Ausgangsleistung von maximal 1 V an 1  $\Omega$ , das entspricht 1 mA. Dadurch kann – bedingt durch die Länge des Leitungssystems - der Störpegel in Relation zur Amplitude des Nutzsignals sehr gross sein.

Schlemmer, Grasmüller und Bründl (1976)<sup>100</sup> zeigten, wie der Quotient aus an Unter- und Oberstempel gemessener maximaler Presskraft zur Optimierung des FST-Stoffzuschlages für Tablettenrezepturen herangezogen werden kann.

### **6.1.14.3.2 Vorpressung und Vorpresskraft**

In einer Studie mit einer Rundläuferpresse über den Effekt der Vorpressung auf die Tablettenfestigkeit fanden Vezin et al. (1983)<sup>101</sup>, dass bei höherer Maschinengeschwindigkeit (1200 – 1500 Tabletten/min) Tabletten, die mit Vorpressung und Hauptpressung von mehr als 200 M/Nm<sup>2</sup> hergestellt wurden, Zeichen der Laminierung zeigten, ihre Zerreiissfestigkeit aber nicht beeinträchtigt wurde. Hiestand et al (1977)<sup>102</sup> begründeten dies mit der Bildung starker einheitlicher Schichten mit einer individuellen, annähernd der der intakten Tablette entsprechenden Zerreiissfestigkeit. Dies ist manchmal charakteristisch für den Bruch von Tabletten - eher als der Bindungsbruch bei eingeschlossener Luft. Vezin et al. (1983)<sup>101</sup> folgerten, dass die Vorteile der Vorpressung von den individuellen Formulierungsbestandteilen und ihrem Verhalten unter Spannung sowie der Tablettenform und der Maschinengeschwindigkeit abhängig sind.

### **6.1.14.3.3 Wegmessungen der Presswerkzeuge**

Moldenhauer (1980)<sup>7</sup> beschrieb die Wegmessung folgendermassen: Zur Messung und Übertragung der von Ober- und Unterstempel zurückgelegten Wege, dienen vorrangig berührungslose induktive Wegaufnehmer<sup>103, 104, 92, 105</sup>. Das Prinzip der Messung beruht auf der Änderung der Induktivität einer stromdurchflossenen Spule durch Veränderung der Lage des Eisenkernes. Beispiele für derartige Instrumentierungen von Tablettenmaschinen stellen die Arbeiten von Higuchi (1953)<sup>106</sup>, Führer (1962)<sup>107</sup>, Shotton und Ganderton (1960)<sup>99</sup> sowie von DeBlaey und Polderman (1971)<sup>108</sup> dar. Ein induktiver Aufnehmer kann einfach mit der Stempelführung verbunden werden.

### **6.1.14.3.4 Matrizenwanddruck**

Carless et al. (1974)<sup>109</sup> beurteilten die Messung des radialen Matrizenwanddruckes als eine sinnvolle Methode zur Beurteilung der Komprimiereigenschaften des zu verpressenden Materials, da der zurückbleibende Matrizenwanddruck den plastischen Eigenschaften des kompaktierten Materials in der Matrize entspricht. Als Gründe für das Deckeln von Tabletten wurden der zurückbleibende Matrizenwanddruck entsprechend der elastischen Entspannung während der Dekompression (Carless et al., 1974)<sup>109</sup>, Spannungskonzentration durch radialen Matrizenwanddruck während der Dekomprimierung (Hiestand et al., 1977)<sup>102</sup> und während des Tablettierens in der Tablette eingeschlossene Luft (Tanino et al., 1995)<sup>110</sup> angegeben. Nach Sugimori tritt Deckeln auf, wenn die Tablette in der letzten Phase des Dekomprimierungsprozesses durch den zurückbleibenden Matrizenwanddruck gebrochen wird (Sugimori und Mori, 1989; Sugimori et al., 1989)<sup>111, 112</sup>. Doelker (2004)<sup>113</sup> führt noch zusätzlich als Untersuchungsgrund die Verminderung der Stempelabnutzung an.

Da Sugimoris Studie unter statischen Bedingungen durchgeführt wurde, prüften Takeuchi et al. (2004)<sup>4</sup> den Matrizenwanddruck verschiedener pharmazeutischer Pulver unter dynamischen Bedingungen. Sie fanden einen engen Zusammenhang zwischen Tablettierproblemen wie Deckeln und Kleben und dem Profil des Matrizenwanddruckes heraus, welches der Plastizität und den Reibungseigenschaften des pharmazeutischen Materials entspricht. Im Falle der kristallinen Lactose korrelieren ein hoher zurückbleibender Matrizenwanddruck und ein scharfer Ausschlag des Matrizenwanddruckes zum Zeitpunkt des Ausstosses der Tablette aus der Matrize der Deckeltendenz der Tabletten. Sowohl der maximale Matrizenwanddruck als auch die Druckübertragungsrate werden als nützliche Parameter zur Beurteilung der Materialeigenschaften beurteilt. Das Verhältnis zwischen RDP (zurückbleibendem Matrizenwanddruck) und MDP (maximalem Matrizenwanddruck) wurden durch Profilmessungen berechnet und der Parameter RDP/MDP anstelle RDP als ein bequemer Parameter zum Vergleich der Komprimiereigenschaften pharmazeutischer Materialien unabhängig von der Presskraft empfohlen.

## Theoretischer Teil

In einem vereinfachten Modell von Shotton et al. (1970)<sup>114</sup> verursacht die Axialkraft die Kompression des Pulvers, und eine Radialkraft ( $F_R$ ) wird auf die Matrizenwand ausgeübt (s. Abbildung 53<sup>113</sup>). Während der Pressung entwickelt sich zwischen den Feststoffteilchen des Pulvers und der Matrizenwand eine Reibungskraft ( $F_d$ ). Wenn „ $\mu$ “ der Reibungskoeffizient zwischen dem Festkörper und der Matrizenwand ist, dann gilt die Beziehung:

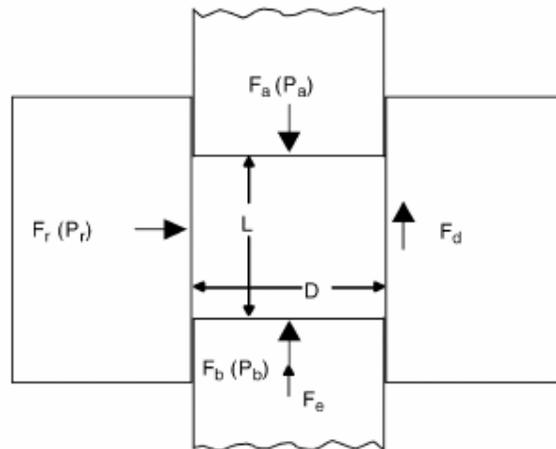
$$F_d = \mu F_R$$

$F_d$  = Reibungskraft

$\mu$  = Reibungskoeffizient

$F_R$  = Radialkraft

### Formel 32: Reibungskraft



**Abbildung 53: Kräfte und Drücke, die auf ein Pulver unter Kompression in einer Stempel- und Matrizenanordnung einwirken**<sup>113</sup>

$F_a(P_a)$  = angewendete(r) Kraft (Druck) des Oberstempels

$F_b(P_b)$  = übertragene(r) Kraft (Druck) auf den Unterstempel

$F_d$  = Kraft, die an die Matrize verloren wird (axiale Reibungskraft)

$F_r(P_r)$  = Kraft (Druck), die (der) radial auf die Matrizenwand übertragen wird

$F_e$  = Ausstosskraft

$D$  = Durchmesser

$L$  = Höhe des Kompaktates

Bei einem vertikalen Kräftegleichgewicht (ausgehend von Formel 32) ist

$$F_d = F_a - F_b$$

$F_d$  = Reibungskraft

$F_a$  = Kompressionskraft

$F_b$  = auf den Unterstempel übertragene Kraft

### Formel 33: Reibungskraft bei einem vertikalen Kräftegleichgewicht

Bei der Herstellung pharmazeutischer Tabletten, bei denen die Tablettiermasse für ein gegebenes Produkt konstant ist, sind die Beziehungen zwischen den aufgewendeten und übertragenen Kräften  $F_a$  und  $F_b$  (oder den entsprechenden Drücken  $P_a$  und  $P_b$ ) praktisch linear. Wenn jedoch die Tiefe des Pulverbettes veränderlich ist, gilt eine logarithmische Beziehung, wie sie von Shaxby und Evans (1923)<sup>115</sup> entwickelt worden ist.

## Theoretischer Teil

$$P_a = P_b e^{4LK/D}$$

$P_a$  = am Oberstempel aufgewendeter Druck  
 $P_b$  = auf den Unterstempel übertragener Druck  
 $L$  = Länge des Presslings  
 $D$  = Durchmesser des Presslings  
 $K$  = Materialkonstante

### Formel 34: Kompressionsdruck (Shaxby und Evans)

Später wurde die Gleichung durch Unkel (1945)<sup>116</sup> verifiziert, welcher zeigte, dass die Konstante „K“ durch das Produkt des Reibungskoeffizienten ( $\mu$ ) und dem Verhältnis von radialer zu axialer Belastung ( $\eta$ ) in dem Pressling ersetzt werden konnte. Daraus ergibt sich:

$$P_a = P_b e^{4L\mu\eta/D}$$

$P_a$  = am Oberstempel aufgewendeter Druck  
 $P_b$  = auf den Unterstempel übertragener Druck  
 $L$  = Länge des Presslings  
 $D$  = Durchmesser des Presslings  
 $\mu$  = Reibungskoeffizient  
 $\eta$  = Verhältnis von radialer zu axialer Belastung

### Formel 35: Unkel-Gleichung

Formel 35 kann in folgender Weise erklärt werden: Um die logarithmische Abnahme der aufgewendeten Kraft entlang des Presslings der Länge „L“ aufzuzeigen, schneiden wir einen unendlich kleinen, elementaren Zylinder „dl“ horizontal heraus. Die axiale Belastung in diesem Zylinder ist  $\sigma_z$  und die radiale Belastung  $\sigma_x$ . Die Beziehung zwischen diesen beiden Belastungen wird gegeben durch:

$$\sigma_x = \eta\sigma_z$$

$\sigma_x$  = radiale Belastung in diesem Zylinder  
 $\sigma_z$  = axiale Belastung in diesem Zylinder  
 $\eta$  = Verhältnis von radialer zu axialer Belastung

### Formel 36: radiale Belastung

Im vertikalen Gleichgewicht um den elementaren Schnitt mit der Länge „dl“ ist die radiale Belastung ( $\sigma_x\mu$ ) am äusseren Zylinderumfang ( $\pi Ddl$ ) im Gleichgewicht mit der Änderung der Belastung in der Zylinderhöhe ( $-d\sigma_z$ ) und damit des Zylindervolumens. Formelmässig ergibt dies:

$$\sigma_x\mu\pi Ddl = -d\sigma_z D^2/4\pi$$

Nach Substitution von  $\sigma_x$  durch  $\eta\sigma_z$ , Kürzung, Neuordnung, Integration und Logarithmierung erhält man:

$$\ln P_O/P_U = 4 * \eta * \mu * L/D$$

$P_O$  = am Oberstempel aufgewendeter Druck  
 $P_U$  = auf den Unterstempel übertragener Druck  
 $L$  = Länge des Presslings  
 $D$  = Durchmesser des Presslings  
 $\mu$  = Reibungskoeffizient  
 $\eta$  = Verhältnis von radialer zu axialer Belastung

### Formel 37: logarithmierte Unkel-Gleichung

## Theoretischer Teil

Nach Moldenhauer (1980)<sup>7</sup> ist die Unkel-Gleichung in praktischer Hinsicht brauchbar, um die Bedeutung eines geringen Länge:Durchmesser-Verhältnisses bei der Tablettenherstellung und die Bedeutung des Einflusses des Reibungskoeffizienten zwischen dem Pulver und der Matrizenwand aufzuzeigen. Die Anwendung von gepulverten Materialien ruft beim Pressen hohe Wandreibungen hervor und - wenn das Länge:Durchmesser-Verhältnis hoch ist - tritt ein beträchtlicher Abfall des angewendeten Druckes entlang des Presslings nach unten auf, der zu einem schwächer gepressten Bereich in der Nähe des stationären Stempels führt. Dieser Unterschied kann durch die Anwendung zweier sich in Druckrichtung bewegender Stempel, wie es bei Rundläufern der Fall ist, reduziert werden. Durch diesen Mechanismus wird eine gleichmässiger Dichte in dem Pressling erzeugt. Der Bereich der geringsten Verfestigung wird dabei auf einer zentralen Ebene zwischen den Stempeln auftreten.

Da der zurückbleibende Matrizenwanddruck von der irreversiblen Deformation des Materials während der Komprimierung abhängt, geniesst er nach Doelker (2004)<sup>113</sup> eine hohe Aufmerksamkeit. Hohe Werte für den radialen, zurückbleibenden Matrizenwanddruck wurden von Shotton und Obiorah (1978)<sup>12</sup>, (1975)<sup>117</sup>, (1976)<sup>118</sup>, (1973)<sup>119</sup> für Materialien berichtet, die Tablettengeräusche verursachten - im Gegensatz zu Materialien, die zu Deckeln und Laminieren neigten. Diese Geräusche wurden der verstärkten axialen Entspannung verbunden mit Sprödbruch in der Dekompressionsphase zugeschrieben. Doelkers Untersuchungen bestätigen Literaturergebnisse, besonders, dass viskoelastische Materialien axialer elastischer Entspannung widerstehen können.

Schmiermittel reduzieren (im weitesten Sinne) sowohl die interpartikuläre Reibung als auch die Reibung an der Matrize. Dadurch lassen sich die Partikel fester und homogener kompaktieren. Das Ergebnis ist eine Erniedrigung des Reibungskoeffizienten der Matrizenwand,  $\mu$ , und eine Erhöhung der radialen Druckübertragung,  $\eta$ . Eine Konsequenz könnte sein, dass das Produkt  $\mu\eta$  kaum durch die Anwesenheit eines Schmiermittels beeinflusst wird. Die einzige Möglichkeit, zwischen den beiden Effekten zu unterscheiden, ist, den Matrizenwanddruck zu messen, um  $\eta$  zu messen und dann  $\mu$  zu berechnen<sup>113</sup>.

Man unterscheidet zwischen statischer und dynamischer Reibung mit zwei unterschiedlichen Reibungskoeffizienten. Unter statischer Reibung versteht man die Kraft, die benötigt wird, um Gleiten zu verursachen. Unter dynamischer Reibung wird die Kraft verstanden, die erforderlich ist, um Gleiten zwischen zwei Oberflächen in Gang zu halten. Koeffizient  $\mu_2$  kann als Konstante definiert werden, da sich die Oberfläche zwischen Pressling und Matrizenwand während des Gleitprozesses nicht verändert. Koeffizient  $\mu_1$  ist eher ein Ergebnis einer formalen mathematischen Berechnung. Beim maximalen angewandten Pressdruck gibt es keine Bewegung. Die axiale Reibungskraft (Kraft, die an die Matrize verloren wird) ist abhängig von der gesamten Kompressionsphase, wogegen sich die angewandte Kraft permanent ändert, genauso wie die Oberfläche und ihre Textur<sup>113</sup>.

Mindestens zwei Reibungskoeffizienten können gemäss Schrank-Junghäni et al. (1984)<sup>127</sup> und Hölzer et al. (1981)<sup>120</sup> während des Tablettierprozesses definiert werden (s. Formel 38 und Formel 39), wobei die Bezeichnungen statischer und dynamischer Reibungskoeffizient nicht mit den obigen Definitionen übereinstimmen.

$$\mu_1 = \frac{\text{Maximale axiale Reibungskraft } F_d}{\text{Maximale Radialkraft } F_r}$$

**Formel 38: statischer Reibungskoeffizient  $\mu_1$**

$$\mu_2 = \frac{\text{Ausstosskraft } F_e}{\text{Zurückbleibende Matrizenwandkraft } F_{r0}}$$

**Formel 39: dynamischer Reibungskoeffizient  $\mu_2$**

Hölzer und Sjorgen (1981)<sup>120</sup> zeigten deutlich den Effekt der Matrizenkonditionierung durch hintereinander hergestellte Tabletten. Bei der Tablettierung von geschmiertem NaCl wurde ein sehr widerstandsfähiger Film auf der Matrizenwand gebildet. Bei mikrokristalliner Cellulose wurde nur ungeschmiertes Material tablettiert, und weder der Pressdruck noch die Reinigung der Matrize beeinflusste den Wert von  $\mu_1$ . Hölzer und Sjorgen (1981)<sup>120</sup> ermittelten für Alprenolol-HCl und mikrokristalline Cellulose abnehmende Werte für  $\mu_1$  mit ansteigendem Pressdruck.

## Theoretischer Teil

Dies lag bei Alprenolol-HCl an einem nicht-linearen Anstieg der axialen Reibungskraft, bei mikrokristalliner Cellulose an einem nicht-linearen Anstieg der maximalen Radialkraft mit ansteigendem Pressdruck. Oberhalb eines bestimmten angewandten Druckes wurde bei Alprenolol-HCl Deckeln beobachtet.

Da die Änderung in der Porosität und in der elastischen Ausdehnung allgemein stärker bei spröden Materialien ausgeprägt ist, kommt Doelker zu dem Ergebnis, dass die axiale Separation das Ergebnis des Nachlassens des zurückbleibenden Matrizenwanddruckes ist.

Krycer et al. (1982)<sup>121</sup> warnen davor, dass die Deckeltendenz nicht immer aus dem zurückbleibenden Matrizenwanddruck vorhergesagt werden kann und fordern einen Deckelindex, der aus dem Gradienten aus elastischer Ausdehnung in Abhängigkeit von dem zurückbleibenden radialen Druck berechnet wird.

Mikrokristalline Cellulose wurde dabei nicht untersucht. Da die elastische Ausdehnung nach dem Ausstoss gemessen wurde, zeigt sie nicht die Ausdehnung in der Matrice an, bei der Probleme auftreten<sup>113</sup>.

Mit dem spröden, aber schlecht kompaktierbaren Paracetamol wurde von Wiederkehr-von-Vinzenz (1979)<sup>122</sup> mit feinen Partikeln, die kohärente Tabletten bildeten, ein viel höherer zurückbleibender Matrizenwanddruck erhalten als mit den gröberen Partikeln, die zum Deckeln neigten. Doelker und Shotton (1977)<sup>123</sup> untersuchten den Matrizenwanddruck für Paracetamol und Dicalciumphosphat, granuliert mit 4 % Povidon, Maisstärke oder Methylcellulose. Für Paracetamol war die radiale Konversion in Anwesenheit eines Bindemittels niedriger, während der zurückbleibende Matrizenwanddruck anstieg. Ein gegensätzlicher Trend wurde für Dicalciumphosphat beobachtet: ansteigende radiale Übertragung und geringfügig reduzierter zurückbleibender Matrizenwanddruck. Andere Berichte stimmen mit der zuvor genannten Studie überein<sup>12, 117, 118</sup>, aber die Arbeit von Carless et al.<sup>124, 125</sup>, beschreibt ansteigende  $\eta$ -Werte für direkt verpressbares Paracetamol.

Es ist durch die meisten Studien klar, dass eine gute radiale Übertragung des Druckes alleine nicht ausreicht, um die Tablettierbarkeit zu erklären, wie am Beispiel Paracetamol belegt wurde. Auf der anderen Seite, wieder für Paracetamol, wurde die Tablettenbildung in Bezug zu einem höheren zurückbleibenden Matrizenwanddruck gesetzt, aber die stärksten Tabletten (mit Povidon als Bindemittel) wurden nicht mit dem höchsten  $P_{r0}$ -Wert assoziiert<sup>123</sup>. Vielleicht spielen der Effekt der Partikelgröße und der Materialhärte neben dem des Bindemittels und der axialen zu radialen Druckübertragung eine besondere Rolle.

### 6.1.14.3.5 Ausstosskraft

Moldenhauer et al. (1980)<sup>7</sup> fassten zusammen, dass Untersuchungen über die Abhängigkeit der in den Maschinen auftretenden Kräfte vom zeitlichen Ablauf bzw. vom zurückgelegten Stempelweg sowohl Einblicke in die Kompressionscharakteristiken der verschiedenen Maschinentypen als auch in das Kompressionsverhalten spezieller Substanzen brachten. Gleichzeitig eröffneten sie auch die Möglichkeit, allgemeine Gesetzmässigkeiten zu ermitteln. In einer Arbeit konnte Parmentier (1974)<sup>126</sup> zeigen, dass die Kraft im Wesentlichen einer hyperbolischen Funktion folgend mit der Verdichtung ansteigt und dann nach Überschreiten des Kompressionsmaximums in einer kurzen Entspannungsphase relativ steil wieder abfällt. Er konnte weiterhin zeigen, dass die Hyperbelcharakteristik dann gut ausgeprägt ist, wenn die Substanzsäule entweder auf Grund der Eigenschaften der Einzelpartikel oder durch eine statische Anordnung der Teilchen im Pulverbett isotrope Verformungseigenschaften aufweist. Bei vielen Materialien, bei denen diese Voraussetzungen nicht erfüllt sind, ist - wenn überhaupt - eine Hyperbelgesetzmässigkeit erst nach Erreichen einer mehr oder minder weit fortgeschrittenen Verdichtung erkennbar. Aus den Druckverlaufskurven lassen sich Betrachtungen zur Energiebilanz ableiten. Die Integration der Druckanstiegskurve stellt diejenige mechanische Energie dar, die von der Maschine bei der Kompression auf die Substanz übertragen wird, während das Integral des Druckabfalls der bei der Entspannung des Presslings wieder freiwerdenden mechanischen Energie entspricht. Bei gut tablettierbaren Substanzen wird bei der Entspannung nur ein sehr kleiner Anteil der für die Kompression aufgewendeten Energie wieder frei. Der grösste Teil der umgewandelten mechanischen Energie konnte im fertigen Pressling als Wärme nachgewiesen werden.

Nach Doelker und Massuelle (2004)<sup>113</sup> kann elastische Deformation auch nach dem Ausstoss der Tablette stattfinden. Deshalb ist es von grösstem Interesse, die Ausdehnung innerhalb und ausserhalb der Matrice quantitativ zu bestimmen. Dies wurde von Carless and Leigh (1974)<sup>109</sup> und von Wiederkehr-von Vinzenz (1979)<sup>122</sup> für ähnliche Modellschubstanzen durchgeführt.

## Theoretischer Teil

Sie beobachteten, dass elastische Ausdehnung hauptsächlich nach dem Tablettenausstoss stattfindet. Diese Autoren waren der Meinung, dass Deckeln und/oder Laminieren, wenn vorhanden, höchstwahrscheinlich während der Dekompression oder gerade beim Ausstoss stattfindet.

Für Hiestand et al. (1977)<sup>102</sup> und Schrank-Junghäni et al. (1984)<sup>127</sup> kommt Reibung bei allen Phasen der Tablettierung vor: Kompression, Dekompression, Vor-Ausstoss, Ausstoss. Tatsächlich werden Tablettierprobleme häufig in den Kompressions- und Dekompressionsphasen erzeugt, aber beim Ausstoss werden sie offensichtlich.

Nach Moldenhauer et al. (1980)<sup>7</sup> ist die Höhe des Ausstossdruckes vom Deformationsverhalten der Substanzen abhängig. Presslinge, die einen überwiegenden Anteil an sphärolithischen Stärkekörnern enthalten, unterliegen während der Pressung einer Art plastischer Deformation, die bis zum Verschmelzen führen kann. Jedoch unterscheidet sich dieses Verhalten der Stärke durch das Fehlen von Kristallgitterbindungen wie beim Milchzucker von echten plastischen Vorgängen. Stärkekörner werden also lediglich durch Kohäsionskräfte zusammengehalten und bilden zum Werkzeug hin adhäsive Bindungen aus. Bei der elastischen Stärke findet ausserdem eine hohe Rückdehnung statt, die den Einzelteilchen beinahe ihre Ursprungsform zurückgibt und einen Teil der während der Kompression geschaffenen Berührungsflächen zwischen Pressmasse und Werkzeug wieder löst. Milchzuckerkristalle, die ein echtes plastisches Verhalten bis hin zum kalten Fliessen zeigen und von geringerer Elastizität sind, benötigen einen höheren Ausstossdruck. Dieser ist, abgesehen von den Materialeigenschaften, auch abhängig von der Höhe des Pressdruckes und der Pressgeschwindigkeit.

### 6.1.14.4 Auswertungen

#### 6.1.14.4.1 Kraft-Zeit-Diagramme

Kraft-Zeit-Diagramme stellen den Druckanstieg bzw. -abfall in Abhängigkeit von der Zeit dar. Emschermann (1978)<sup>128</sup> hat diese Darstellungskurve durch Division der Ordinaten (Presskraft) durch den Maximalwert der Presskraft und Division der Abszisse (Zeit) durch die gemessene Hubzeit standardisiert. In der standardisierten Kraft-Zeit-Kurve konnten charakteristische Unterschiede im gemessenen Kraftverlauf am Oberstempel für verschiedene Tablettiermaterialien deutlich dargestellt werden. Zur Bestimmung der Verformbarkeit (= Tablettierbarkeit) der Pressmaterialien werden die Flächen unter der Kraft-Zeit-Kurve bis zum Maximum und ab dem Maximum der Presskraft berechnet. Der Quotient  $B/A$  charakterisiert die plastisch-elastische Verformbarkeit. Liegt der Wert  $B/A$  nahe 1, so zeigt das Material ausschliesslich oder fast ausschliesslich elastische Verformbarkeit, sinkt der Wert  $B/A$ , so nimmt die plastische Verformbarkeit zu, das Material ist besser tablettierbar. Die Berechnung des Quotienten  $B/A$  zur quantitativen Beschreibung der plastisch-elastischen Verformbarkeit gelingt nach Emschermann auch ohne vorherige Standardisierung der Messdaten.

Von einer homogenen Wirkstoffverteilung in der Pressmasse ausgehend wird die Aufnahme von Druck-Zeit-Diagrammen oder von Maximaldrücken zur In-Prozess-Kontrolle der Tablettenmasse benutzt. Die Steigerung der Leistungsfähigkeit der Tablettenmaschinen macht es unmöglich, selbst mit modernen Wägeautomaten jede hergestellte Tablette während der Produktion einzeln zu wiegen. Mittels der Druck-Zeit-Kurven bietet sich eine indirekte Massekontrolle über die Druckschwankungen an, da die entsprechenden Masseschwankungen mit den Druckschwankungen korrelieren<sup>99</sup>.

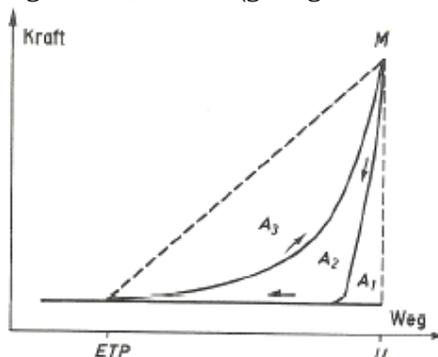
#### 6.1.14.4.2 Kraft-Weg-Diagramme

Mit Hilfe eines sog. induktiven Weggebers kann der Oberstempelweg von dessen Eintauchpunkt in die Matrice bis zum unteren Totpunkt verfolgt werden. Trägt man in ein Diagramm die am Oberstempel auftretende Kraft gegen den zurückgelegten Weg auf, so wird die in Abbildung 54 gezeigte Hysteresisschleife erzeugt. Die von dieser Kurve umschlossene Fläche  $A_2$  entspricht der zum plastischen Verformen des Gutes aufgewendeten Arbeit. Die Fläche  $A_1$  stellt dann diejenige Arbeit dar, die von der Tablette nach dem Zurückweichen des Oberstempels wieder an die Maschine zurückgegeben wird. Sie ist damit ein Mass für die elastische Verformbarkeit der Tablettenmasse.

Das Dreieck zwischen Eintauchpunkt ETP, Kraftmaximum  $M$  und unterem Totpunkt  $U$  repräsentiert die gesamte Arbeit, die die Tablettiermaschine während eines Kompressionsvorganges leisten würde, wenn die Kraft am Oberstempel linear bis zum Maximum ansteige.

## Theoretischer Teil

Die Fläche  $A_3$  ergibt sich aus der Differenz zwischen Gesamtfläche und der Summe von  $A_2$  und  $A_1$ . Sie ist u. a. abhängig von den Packungseigenschaften und von der Plastizität des Tablettiergutes. Eine gut tablettierbare Substanz besitzt demzufolge ein grosses  $A_2$  (= gute plastische Verformbarkeit) sowie kleine Beträge von  $A_3$  und  $A_1$  (geringe elastische Verformbarkeit).



**Abbildung 54: Kraft-Weg-Diagramm**

ETP = Eintauchpunkt, M = maximaler Druck, U = unterer Totpunkt

Stamm und Mathis (1978)<sup>129</sup> werteten die Kraft-Weg-Diagramme zur Optimierung von Tablettenrezepturen aus.

Dürr, Hanssen und Harwalik (1972)<sup>30</sup> bezeichneten die Flächen  $A_3$ ,  $A_2$  und  $A_1$  mit  $E_1$ ,  $E_2$  und  $E_3$  und wählten, um mit nur einer Kenngrösse auszukommen, die Bezeichnung  $E_2\%/(E_3\%E_1\%) = EV$  (Energieverhältnis). Die einzelnen Energiewerte wurden in Prozent angegeben, wobei  $E_1 + E_2 + E_3 = 100\%$  sind. Die Kenngrösse EV hat sich als brauchbare Arbeitshilfe bei der Beurteilung von Pulvern und vornehmlich Granulaten erwiesen; eine physikalische Bedeutung kommt der Kennzahl aber nicht zu. Die Kennzahl EV hat den Nachteil, dass sie druckabhängig ist, so dass man die Kennzahl auf einen bestimmten Druck beziehen muss (EVD). Es besteht auch die Möglichkeit, die Kennzahl bei einer bestimmten Härte zu bestimmen (EVH). Hier kommt jedoch als weiterer Nachteil die Schwierigkeit der exakten Bestimmung der Tablettenhärte hinzu.

Um die Beziehung  $E_2$ /Druck darzustellen, nahmen Dürr, Hanssen und Harwalik die Druck-Weg-Kurven einer Substanz bei mehreren Drücken auf und trugen jeweils  $E_2$  gegen den Maximaldruck auf. Die Energie  $E_2$  nahm zunächst annähernd linear mit dem Druck zu und strebte nach einem Übergangsbereich einem Grenzwert entgegen. Eine solche Abhängigkeit einer Grösse vom Druck lässt sich ganz allgemein mit Gleichungen des folgenden Typs (Formel 40) beschreiben:

$$E_2 = E_{2\infty}P/b + P$$

$E_2$  = Energieaufnahme

$E_{2\infty}$  = Energieübertragung auf die Tablette ( $E_2$ ) bei unendlich grossem Druck (Materialkonstante)

P = Pressdruck

b = Materialkonstante

### Formel 40: Energieaufnahme

Aus zahlreichen Versuchen ergab sich, dass ein kleines b, also eine rasche Energiezunahme in der Tablette mit steigendem Druck eine gut verpressbare Substanz auszeichnet und dass ein grosses  $E_{2\infty}$  günstig ist. Das Verhältnis  $b/E_{2\infty}$  sollte also möglichst klein sein.

Zur raschen Bestimmung der Grössen b,  $E_{2\infty}$  und  $b/E_{2\infty}$  formt man Formel 40 in eine Geradengleichung um (Formel 41).

## Theoretischer Teil

$$P/E_2 = P/E_{2\infty} + b/E_{2\infty}$$

$E_2$  = Energieaufnahme

$E_{2\infty}$  = Energieübertragung auf die Tablette ( $E_2$ ) bei unendlich grossem Druck (Materialkonstante)

$P$  = Pressdruck

$b$  = Materialkonstante

### Formel 41: Druck/Energieaufnahme

Die Kennzahlen  $EV$  und  $b/E_{2\infty}$  unterscheiden sich nicht nur dadurch, dass  $b/E_{2\infty}$  bei gleichbleibenden Versuchsbedingungen eine Materialkonstante,  $EV$  dagegen vom Druck abhängig ist; auch die Aussage der beiden Kennzahlen ist nicht identisch.  $b/E_{2\infty}$  ist eine Messzahl für den Energieanstieg in der Tablette ( $E_2$ ) mit dem Druck.  $E_3$  (Elastizität) macht sich hier nur in der Form bemerkbar, dass mit steigendem  $E_3$  die Zunahme von  $E_2$  mit dem Druck kleiner wird. Bei  $EV = E_2\%/(E_3\%E_1\%)$  dagegen erscheint  $E_3$  als Faktor im Nenner. Eine Änderung von  $E_3$  macht sich hier in der Grösse der Kennzahl stärker bemerkbar.

Zur Ermittlung der Kennzahl  $b/E_{2\infty}$  sowie von  $b$  und  $E_{2\infty}$  wird  $P/E_2$  gegen den Druck aufgetragen. Anschaulich ist auch eine Darstellung, in der  $E_2$  und  $(E_2 + E_3)$  gemeinsam gegen den Druck aufgetragen sind. Hieraus erkennt man direkt, ab welchem Druck überwiegend eine elastische Verformung der Tablette erfolgt. Dies tritt in dem Bereich auf, in dem die beiden Kurven deutlich auseinanderlaufen.

#### 6.1.14.4.3 Presskraft-Härte-Profile<sup>130</sup>

Je nach Kenntnissen eines Produktes und der Produktionserfahrung wird bei Pfizer in Freiburg entweder zu Beginn der Tablettierung eines Ansatzes oder einer Kampagne aus mehreren Ansätzen ein Presskraft-Härte-Profil gemäss der Pfizer-internen SOP erstellt und ausgewertet.

Pharmazeutisch kritische Parameter wie Zerfall, Abrieb und Bruchfestigkeit verhalten sich bei Änderung der Presskräfte nicht immer linear. Um für die Routineproduktion einen Presskraftbereich festlegen zu können, muss der Einfluss der Presskraft auf die oben genannten Parameter geprüft werden. Es darf nur ein Presskraftbereich gewählt werden, der sicherstellt, dass u.a. für Zerfall, Abrieb und Bruchfestigkeit die festgelegten Spezifikationen eingehalten werden.

Unter Berücksichtigung bereits vorhandener Produktinformationen werden 5 bis 7 verschiedene Presskrasteinstellungen vorgenommen. Die Tablettenpresse wird so eingestellt, dass die Parameter „Masse“ und „Dicke“ möglichst nahe am Sollwert liegen. Nach erfolgter Maschineneinstellung wird die Presskraft über die Steghöhe in Stufen von ca.  $\pm 15\%$  (bezogen auf die bei der Masseneinstellung gefundene Presskraft) verstellt. Von jedem Presskraftmuster werden Masse ( $n = 20$ ), Dicke ( $n = 10$ ) und Bruchfestigkeit ( $n = 10$ ) bestimmt. Mindestens von dem Muster mit der höchsten Presskraft wird zusätzlich eine Zerfallsprüfung durchgeführt. Von dem Muster mit der höchsten und niedrigsten Presskraft wird die Friabilität geprüft. Die Bruchfestigkeiten sollten im spezifizierten Bereich laut Herstellungsprotokoll liegen. Die Auswertung erfolgt mit Hilfe der graphischen Darstellung von Presskraft gegen Bruchfestigkeit, Presskraft gegen Zerfall und Presskraft gegen Abrieb. Es wird jene Presskraft ausgewählt, die sicherstellt, dass alle Prüfpunkte (Dicke, Bruchfestigkeit, Zerfall, Friabilität) innerhalb der Spezifikation liegen.

#### 6.1.14.5 Tablettiersimulation

Zu Beginn der Tablettenherstellung konnte der Tablettierprozess nicht erforscht werden, da man nicht in der Lage war, während des Tablettierprozesses die Kraft und den Stempelweg zu messen. 1954 berichteten Higuchi und Mitarbeiter<sup>51</sup> von der Installierung von Dehnungsmessstreifen an einer Tablettenpresse. Dies machte es möglich, die Physik der Tablettierung zu untersuchen. Seit dieser Zeit hat sich die Instrumentierung weiterentwickelt. Piezoelektronische Transducer und lineare variable Differentialtransformatoren (LVDTs) wurden benutzt, um die Kräfte und die Wege, die die Stempel während der Tablettierung durchlaufen, aufzuzeichnen<sup>131</sup>. Die systematische Untersuchung des Tablettierprozesses wurde durch die Einführung von Tablettiersimulatoren deutlich erleichtert.

## Theoretischer Teil

Mit der Einführung der Tablettiersimulatoren (z.B. Hunter et al., 1976<sup>132</sup>) wurde es möglich, zumindest in der Theorie, das Muster und die Geschwindigkeit der Stempelbewegung nachzuahmen, so dass partikuläre Systeme einer Konsolidierungskraft ausgesetzt werden konnten, deren Grössenordnung sich mit der gleichen Rate änderte, wie sie es auf einer konventionellen Presse tun würde<sup>93</sup>.

### 6.1.14.6 Bisherige Simulatoren

“Compaction simulators” sind Hydraulikpressen, die computergesteuert verschiedene Pressprofile nachfahren können, also eine unterschiedliche Dynamik der Belastung ermöglichen. Im Idealfall lassen sich u.a. die Pressprofile von allen Produktionsmaschinen, und diese auch bei verschiedenen Geschwindigkeiten, nachvollziehen<sup>45</sup>.

Die Tablettiersimulatoren wurden speziell dahingehend entwickelt, in der Lage zu sein, den Tablettierverlauf einer beliebigen Presse in Echtzeit darstellen zu können. Dabei werden alle wichtigen Daten während des Tablettierdurchganges aufgenommen.

Asgharnejad und Storey<sup>133</sup> beschrieben 1996 Untersuchungen der Kompaktiereigenschaften eines Wirkstoffes in der Entwicklungsphase mithilfe eines Tablettiersimulators. Der reine Wirkstoff und verschiedene Formulierungen wurden mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten tablettiert und die Ergebnisse mithilfe der Heckel-Gleichung analysiert. Asgharnejad und Storey stellten eine Abnahme der Bruchfestigkeit hauptsächlich aufgrund der ansteigenden Tablettiergeschwindigkeit fest. Der Wirkstoff konsolidierte hauptsächlich durch Sprödbbruch und elastische Deformation mit einem langsamen plastisch deformierenden Anteil. Die Erkenntnisse durch die Simulation waren für die Autoren für das Design und die Auswahl einer robusten Formulierung sehr hilfreich; der Einsatz eines Tablettiersimulators war von grossem Vorteil. Die Hauptnachteile im Zusammenhang mit Tablettiersimulatoren sind nach Meinung der Autoren Kosten und Instandhaltung.

Das letztendliche Ziel eines Simulators ist es, in der Lage zu sein, den genauen Kompaktierzyklus irgendeiner Presse in der tatsächlichen Zeit nachzuahmen. Um dies zu ermöglichen, müssen dem System die Koordinaten der Stempelposition bezogen auf die Zeit angegeben werden. Das Kompaktierprofil kann normalerweise durch theoretisch bekannte Pressengeometrie und Bedingungen oder durch Signale der tatsächlichen Stempelposition, die durch angemessene Weg-Messfühler, die an der Presse montiert werden, erhalten werden. Allgemein gebräuchlich sind radiotelemetrische Vorrichtungen, um die aktuellen Kompaktierzyklen einer Tablettenpresse mit vielen Stationen zu erfassen.

Für die theoretische Kompaktierkurve kann die folgende Formel 42 zur Berechnung benutzt werden, die von Rippie and Danielson (1981)<sup>134</sup> entwickelt wurde. Sie beschreibt die Verschiebung des Oberstempels zum Zeitpunkt des grössten Eintauchens in die Matrize.

$$z = [(r_1 + r_2)^2 - (r_3 \sin \omega t - x)^2]^{1/2}$$

$z$  = vertikale Verschiebung des Oberstempels zur Zeit  $t$

$r_1$  und  $r_2$  = Radien der Druckrollen bzw. des Stempelkopfes

$r_3$  = radiale Entfernung zwischen dem Mittelpunkt des Matrizenstückes und dem Mittelpunkt der Matrize, der so genannte Teilkreisdurchmesser

$x$  = horizontale Entfernung zwischen dem Mittelpunkt des Oberstempels und dem Mittelpunkt der vertikalen Krümmung des Stempelkopfes

$\omega$  = Winkelgeschwindigkeit des Matrizenstückes

#### Formel 42: theoretische Kompaktierkurve

Abbildung 55 zeigt ein Diagramm der geometrischen Beziehungen zwischen den Druckrollen (A) und dem Stempel (B) von der Seite, Abbildung 56 in der Aufsicht.  $z$ ,  $x$ ,  $x_1$ ,  $x_2$ ,  $r_1$  und  $r_2$  sind definiert wie in Formel 42. Die vertikale Achse des Stempels folgt einem horizontalen Weg B.

## Theoretischer Teil

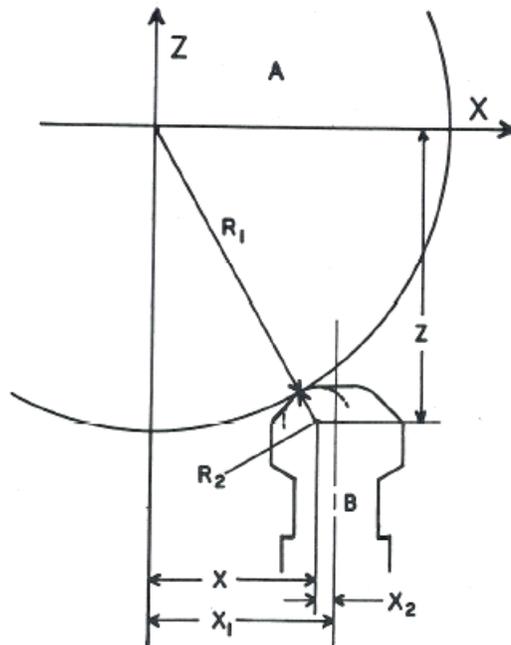


Abbildung 55: Diagramm der geometrischen Beziehungen zwischen den Druckrollen (A) und dem Stempel (B) von der Seite

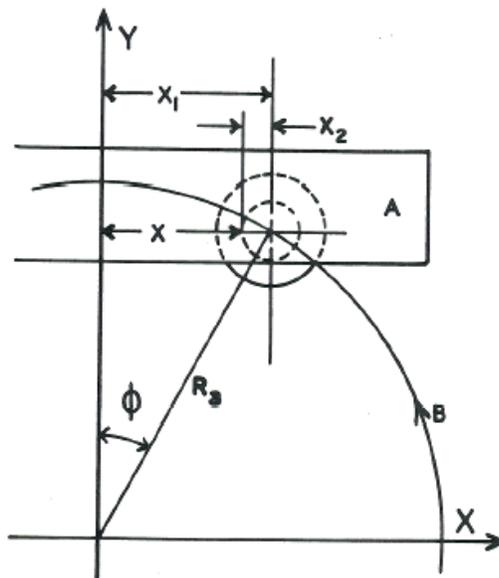


Abbildung 56: Diagramm der geometrischen Beziehungen zwischen den Druckrollen (A) und dem Stempel (B) in der Aufsicht

Dadurch, dass der von Celik und Marschall (1989)<sup>57</sup> beschriebene hydraulische Simulator auch unter kontrollierter Belastung arbeiten kann, können alternative Profile durch die Erfassung der Presskraft als Funktion der Zeit erhalten werden. Solche Profile können nützlich sein, um z.B. die Deformationsänderungen unter Bedingungen ständiger Belastung zu untersuchen.

### 6.1.14.7 Presster

Rundläufer zu instrumentieren ist nach wie vor technisch schwierig und kostenintensiv. Ausserdem wird auf einem Rundläufer relativ viel Material (kg-Mengen) zur Tablettierung benötigt. Dies ist jedoch meistens in der frühen Entwicklungsphase einer Formulierung sehr knapp und teuer. Versuche mit vielen verschiedenen Formulierungen auf Tablettenpressen sind ausserdem sehr zeitintensiv. Aus diesen Gründen wurde der Presster entwickelt, ein mechanischer Simulator, der mit sehr geringem Materialeinsatz die Nachahmung einer Rundläufer-Tablettenpresse sowohl bezüglich der Stempelwege als auch der Druckhaltezeit ermöglicht.

#### 6.1.14.7.1 Funktionsbeschreibung

Der Presster ist ein Tablettiersimulator mit nur einer Tablettierstation, dessen beweglicher Tablettierschlitten mit einer Matrize und Standard IPT-B oder IPT-D Stempeln ausgestattet ist. Der Tablettierschlitten fährt von links nach rechts linear an den Druckrollen entlang und stellt in einem Durchgang eine Tablette her.

Im Unterschied zu den bisher im Markt verfügbaren Tablettiersimulatoren ist der Presster mit austauschbaren Hauptdruckrollen und optional auch Vordruckrollen ausgestattet. Der Durchmesser der Rollen kann entsprechend der beliebig zu simulierenden Tablettenpresse gewählt werden. Die bei B-Werkzeug instrumentierte Matrize, die standardmässig mitgeliefert wird, ist zylindrisch. Sie hat eine maximale Fülltiefe von 17,4 mm und einen Aussendurchmesser von 30,16 mm.

Gemäss der Gerätespezifikation können Tabletten mit einer maximalen Presskraft von 50 kN und einer Druckhaltezeit zwischen minimal 23 ms (0,055 m/s) und maximal 5,8 ms (2,2 m/s) produziert werden. Die Leistungsdaten des Presster-Motors werden mit 1800 UpM (Nenn Drehzahl des Antriebsmotors) und 7,5 HP (Antriebsleistung) angegeben. Die maximale Ausstossleistung des Gerätes liegt bei 4 Tabletten/Minute.

Um die Stempelbewegungen zu messen, sind die Stempelhalterungen mit linear variablen Differentialtransformatoren (LVDTs, Linear Variable Differential Transformers) ausgestattet.

Mithilfe des an den Presster angeschlossenen Computers und der speziellen Presster software kann die Presskurve ausgedruckt werden, die z.B. im Maximum die maximale Presskraft zeigt. Die Darstellung von Kompressibilitäts-Profilen, Heckel-Kurven, Schmiermittel-Studien und vielem mehr ist ebenfalls möglich.

Die folgende Abbildung 57 zeigt ein Schema des Geräteaufbaus einschliesslich der Positionen der Instrumentierungen.

# Theoretischer Teil

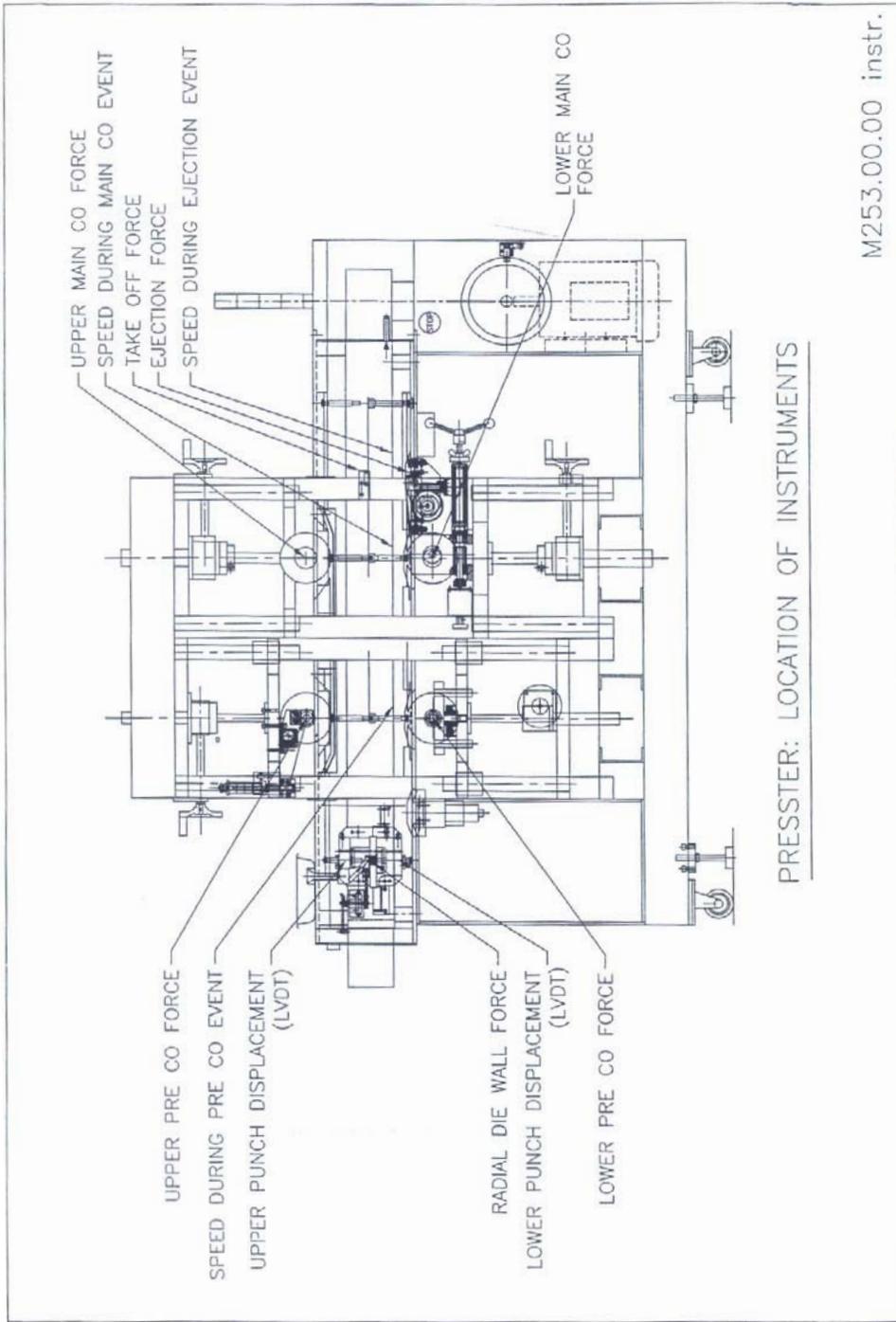


Abbildung 57: Presster Version 104 - Schema mit Instrumentierungen<sup>135</sup>

## Theoretischer Teil

### 6.1.14.7.1.1 Einstellparameter

Als erstes werden der gewünschte Werkzeugsatz und die Druckrollen mit den gleichen Durchmessern wie die zu simulierende Tablettenpresse eingebaut und justiert.

#### 6.1.14.7.1.1.1 Eintauchtiefe

Mit der Justierung der Druckrollen wurde bereits die Eintauchtiefe festgelegt. Sie ist beim Presster standardmässig durch die variablen Druckrollen auf -4 mm eingestellt. Aus Sicherheitsgründen, z.B. zur Vermeidung von Stempelbruch, sind Näherungssensoren eingebaut, die einen Alarm geben, wenn die oberen Druckrollen zu tief oder die unteren Druckrollen zu hoch eingestellt wurden. Diese Näherungssensoren können minimal in ihrer Bohrung versetzt werden, so dass eine Eintauchtiefe von ca. -3,5 mm eingestellt werden kann. Die in der Routineproduktion produktspezifisch verwendeten kleinen Eintauchtiefen von weniger als -3 mm sind aber nicht einstellbar.

#### 6.1.14.7.1.1.2 Tablettiergeschwindigkeit

Im Software-Menue wird eine Charge für den Versuch angelegt und die gewünschte Tablettiergeschwindigkeit zwischen 0,055m/s und maximal 2,2 m/s ausgewählt. Die typischen Produktionsgeschwindigkeiten umgerechnet in lineare Geschwindigkeit liegen zwischen 1500 und 2000 mm/s.

Dabei muss berücksichtigt werden, dass der Presster nur mit IPT-Werkzeug ausgestattet werden kann und evtl. Umrechnungen erforderlich sind.

Die Tablettiergeschwindigkeit wird während des Tablettierzyklus zwischen den Näherungssensoren vor und nach den Druckrollen gemessen. Die Näherungssensoren werden durch Markierungen an der Hinterseite des Tablettierschlittens getriggert.

#### 6.1.14.7.1.1.3 Fülltiefe

Bei manueller Befüllung wird die Fülltiefe auf die tiefste Position (17,4 mm) eingestellt. Bei Befüllung der Matrize mit dem Presster-Füllschuh wird die Fülltiefe im Software-Menue unter „dosing position“ eingestellt und durch den computergesteuerten Schrittmotor angefahren. Sie gibt die Position des Unterstempels auf der Dosierschiene an, wobei die Oberkante des Matrizenstisches das „0“-Niveau darstellt.

#### 6.1.14.7.1.1.4 Steghöhe

Im Software-Menue wird die Steghöhe an den Vordruckrollen unter „precompression position“, an den Hauptdruckrollen unter „compression position“ eingegeben und durch die computergesteuerten Schrittmotoren angefahren.

#### 6.1.14.7.1.1.5 Winkel der Ausstossschiene

Der Winkel der Ausstossschiene kann im Unterschied zu einem Rundläufer zwischen 0° und 15° frei gewählt werden. Unterschiedliche Einstellungen können Aufschluss geben, wenn eine Formulierung zum Kleben neigt.

#### 6.1.14.7.1.1.6 Start des Tablettierzyklus

Der Tablettierzyklus wird im Software-Menue mit „make one tablet“ oder „make all tablets“ gestartet. Für den Testbetrieb ist auch der manuelle Betrieb mit einem Handrad möglich.

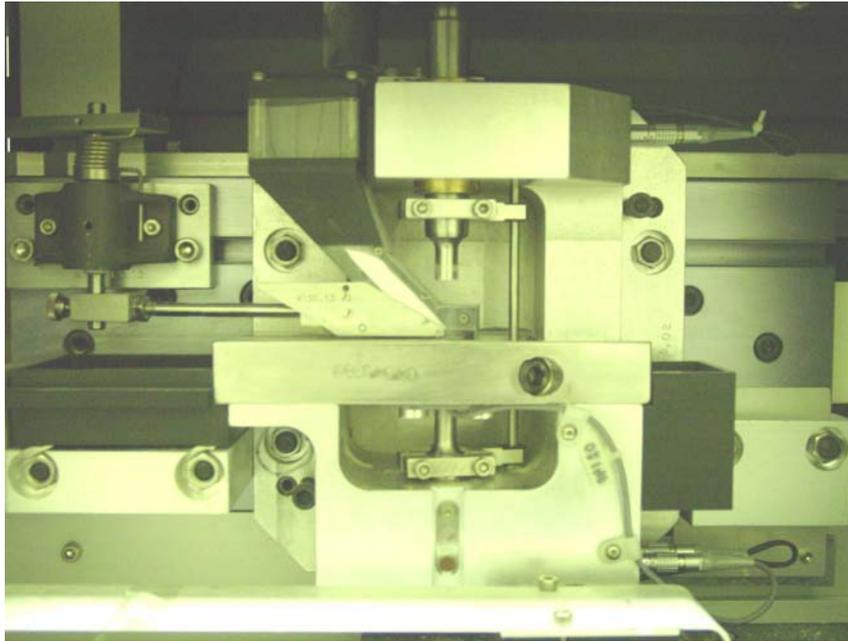
### 6.1.14.7.1.2 Ablauf des Pressvorganges

#### 6.1.14.7.1.2.1 Befüllung

Die Matrize des Pressters kann entweder manuell (z.B. mit einem Spatel) oder mit einem Füllschuh ohne Rührflügel befüllt werden. Hierbei ist jedoch nur eine Befüllung aufgrund der Schwerkraft des Materials möglich, was die Verwendung von schlecht fliessendem Material deutlich einschränkt. Die Matrizenbefüllung mit dem Presster-Füllschuh wird - unabhängig von der Tablettiergeschwindigkeit - immer mit einer langsamen Geschwindigkeit durch gleichzeitige Vor- und Zurückbewegungen des Füllschuhs durchgeführt, während dieser nach rechts bis zum Ende der Dosierschiene fährt. Danach kommt der Tablettierschlitten zunächst zum Stillstand.

## Theoretischer Teil

Anschliessend wird der Tablettierschlitten auf die gewünschte Geschwindigkeit beschleunigt. Abbildung 58 zeigt den Tablettierschlitten mit installiertem Werkzeug und Füllschuh.



**Abbildung 58: Tablettierschlitten mit Füllschuh – Presster Version 104**

### 6.1.14.7.1.2.2 Dosierung

Die Tablettenmasse wird durch die Justierung des Unterstempels bei der Eindosierung des Tablettiergutes in die Matrize bestimmt (dosing position). Der Dosierungsmechanismus ist im Vergleich zu einem Rundläufer deutlich vereinfacht. Es gibt keine Dosierstation, keine Überschussdosierung und keinen Abstreifer, der überschüssiges Material vom Matrizenstisch entfernt.

### 6.1.14.7.1.2.3 Vorpressung

Die Vorverdichtung wird durch die Justierung der Position des Unterstempels an den Vordruckrollen festgelegt (precompression position). Dies entspricht der Steghöhe an den Vordruckrollen bei einem Rundläufer. Zum Schutz der Stempel ist der Presster mit einem Überlastungsschutz versehen.

Die Vor- und Hauptpresskräfte werden mithilfe von Messfühlern mit Dehnungsmessstreifen gemessen. Die Signale werden von Analog/Digitalen-Baugruppen umgewandelt und mit geeigneten Verstärkern nach dem Prinzip einer Wheatstone'schen Brücke entsprechend verstärkt.

### 6.1.14.7.1.2.4 Hauptpressung

Die Tablettendicke (max. 8 mm) wird durch die Justierung der Position des Unterstempels an den Vor- und Hauptdruckrollen festgelegt (precompression position, compression position). Zum Schutz der Stempel ist der Presster mit einem Überlastungsschutz versehen. Die maximale Presskraft des Pressters ist 50 kN.

Der Abstand der Vordruckstation zur Hauptdruckstation von Mittelpunkt zu Mittelpunkt beträgt 56,2 cm. Er ist deutlich grösser als z.B. bei der Korsch Ph 300e oder der Fette PT 2090 Rundlauf-Tablettenpresse, kann aber weder auf den Rundläufern noch auf dem Presster verstellt werden. Abbildung 59 zeigt die Vor- und Hauptdruckstation des Pressters Version 104.



Abbildung 59: Vordruckstation und Hauptdruckstation des Pressters Version 104

### 6.1.14.7.1.2.4.1 Radialer Matrizenwanddruck

Bei Einsatz der instrumentierten Matrize kann der Druck auf die Matrizenwand als Mass für die elastische Entspannung der Tablette gemessen werden.

Der Presster ist mit einem von MCC innovativ gestalteten radialen Matrizenwand-Messfühler ausgestattet. Der Sensor ist in eine Standardmatrize mithilfe von „CNC wire EDM“-Technik eingebaut. Dies bewahrt die Qualität und Funktionalität des Original Werkzeugs. Die innere Oberfläche der Matrize ist fest, es gibt daran keine Eindringungen oder Fugen. Das ist ein signifikanter Vorteil gegenüber anderen bekannten Designs. Das Design von MCC wurde auf einigen Maschinen einschliesslich eines Tablettiersimulators implementiert. Der Messfühler ist so gestaltet, dass er einen Spannungsausgang liefert, der proportional zu der radialen Kraft ist, die, wenn eine Tablette gepresst wird, von dieser auf die innere Oberfläche der Matrize ausgeübt wird. Der radiale Matrizenwanddruck wird gemäss Formel 43 als das Produkt aus der angewandten Presskraft bezogen auf die Fläche der Matrizenöffnung in horizontaler Richtung und der Kontaktfläche zwischen dem Pressling und der Matrize berechnet.

$$p_M = \frac{F}{A_M} \pi D t$$

$p_M$  = radialer Matrizenwanddruck

$F$  = Presskraft

$A_M$  = Fläche der Matrizenöffnung in horizontaler Richtung

$D$  = Durchmesser der Tablette in der Matrize

$t$  = Dicke der Tablette in der Matrize

#### Formel 43: Radialer Matrizenwanddruck

### 6.1.14.7.1.2.5 Ausstoss

Der Auswurf der Tablette erfolgt mit einer speziellen Auswurfschiene, die stufenlos auf einen Winkel zwischen 0° und 15° eingestellt werden kann. Die für den Ausstoss der Tablette nach dem Pressvorgang (Ejection) benötigten Kräfte werden mit Messfühlern mit Dehnungsmessstreifen gemessen und entsprechend verstärkt.

## Theoretischer Teil

### 6.1.14.7.1.2.6 Abstreifen

Der Presster ist mit einem mit Dehnungsmessstreifen instrumentierten Abstreifer (Take-off-Transducer) ausgerüstet. Er misst die Kraft, die benötigt wird, um die Tablette nach dem Ausstoss von der Oberfläche des Unterstempels herunter in die Auffangschale links am Tablettierschlitten zu schieben.

### 6.1.14.7.2 Kalibration der Messeinrichtungen

Für die Kalibrationen der Messeinrichtungen liegen SOPs von MCC vor. Im Rahmen der Qualifizierung des Pressters wurden alle Messeinrichtungen erfolgreich kalibriert. In diesem Abschnitt werden die Kalibrationsverfahren kurz zitiert.

Die Kalibration der Messfühler für Vor- und Hauptpresskraft erfolgt mit einem Standardkalibrations-Kraftaufnehmer, speziellen Messstempeln und einem mit einem Druckmessfühler ausgestatteten hydraulischen Zylinder in vergleichbarer Form wie bei den Rundläufer-Tablettenpressen.

Der Messfühler für die Messung des radialen Matrizenwanddruckes wird mit einer Urethan-Tablette kalibriert, da Urethan ein nicht komprimierbares Material ist und aufgrund seiner Struktur eine optimale Federcharakteristik liefert.

Die Auswurfschiene muss vorsichtig aus der Presse ausgebaut werden; sie wird mit einer Libelle ausserhalb und in einer Aufspannvorrichtung auf ihre Nivellierung geprüft und gegebenenfalls justiert.

Der Messfühler des Abstreifers wird kalibriert, in dem die instrumentierte Abstreif-Einrichtung aus der Presse ausgebaut und in einer Aufspannvorrichtung so platziert wird, dass die Oberfläche nivelliert ist. Anschliessend wird mit kalibrierten Gewichten Kraft auf den Messfühler aufgebracht.

Die Kalibration des Nebenschlusswiderstandes (shunt) erfolgt durch Auflegen eines Widerstandes mit und ohne den über die Brücke eingeschalteten shunt. Die Signaländerung  $\Delta$  mit und ohne den shunt wird notiert. Der Wert der äquivalenten Belastung für den shunt-Widerstand wird durch Multiplizieren der shunt-Ausgangsdifferenz  $\Delta$  mit der Kapazität bei vollem Messbereich und Dividieren durch den Ausgang bei vollem Messbereich bestimmt.

### 6.1.14.7.3 Grenzen des Pressters

Bei Tablettiermischungen mit schlechten Fliesseigenschaften kann durch den rein schwerkraftgesteuerten Füllschuh voraussichtlich keine homogene Befüllung der Matrice sichergestellt werden.

Die langen Entfernungen bzw. grösseren Höhen, die bei der Befüllung einer Produktionsmaschine auftreten und die dadurch resultierenden Entmischungen des Tablettiergutes sind auf dem Simulator nicht darstellbar.

Bei grösseren Ansätzen und dadurch resultierenden langen Tablettierzeiten kommt es häufig zu Stempel- und Geräteerwärmungen. Dieser Effekt ist durch den Presster nicht simulierbar. Ebenso wenig können die bei höheren Geschwindigkeiten auftretenden Gerätevibrationen und dadurch mögliche Entmischungen oder Materialverdichtungen auf dem Presster dargestellt werden.

Die Konstruktion des Pressters entspricht dem Funktionsablauf einer konventionellen Rundläuferpresse. Die bei der IMA Comprima Tablettenpresse vorliegenden Gegebenheiten (Rotationsfüllprinzip, tiefe Presszone, Ausstossmechanismus nach unten) können nicht simuliert werden. Behelfsweise können die Kenndaten einer Fette-Tablettenpresse mit 36 Stempeln eingegeben werden, da diese mit Druckrollen der gleichen Durchmesser wie die IMA Comprima ausgestattet ist.

Dadurch, dass der Presster nicht klimatisiert werden kann, kann es zu Tablettierproblemen bei temperatur- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Tablettiermischungen kommen.

## Theoretischer Teil

### 6.2 Konzept der Arbeit

Tabelle 2 zeigt das Konzept der Arbeit als Überblick.

Versuchsteil	Formulierung (Wirkstoff)	Gerät(e)	Schwerpunkt der Untersuchung
Qualifizierung des Pressters	Placebo	Presster	Test der Funktionstüchtigkeit
Ringversuch	Placebo	4 Presster an verschiedenen Pfizer-Standorten	Gerätevergleich
Modell-Formulierungen Versuche 4 und 5 Versuche 6 und 7	Paracetamol (direkt verpressbar)	Presster	Vergleich unterschiedlicher Natrium-Croscarmellosen; Vergleich unterschiedlicher Paracetamol-Qualitäten
Routineproduktions-Formulierungen	4 Routine-Formulierungen	Presster und Rundläufer	Vergleich zwischen Presster und Rundläufern
Scale Up Ansätze Versuch 1 Versuch 2 Versuch 3	Placebo Paracetamol Paracetamol (direkt verpressbar)	Presster und Rundläufer	Vergleich zwischen Presster und Rundläufern; unterschiedlicher Paracetamolgehalt der Formulierungen

**Tabelle 2: Konzept der Arbeit**

Die Untersuchung der Möglichkeiten des Pressters erfolgte in mehreren Versuchsteilen. Die ersten Teile beschreiben Versuche, die ausschliesslich auf dem Simulator durchgeführt wurden. In den späteren Teilen der Arbeit geht es um vergleichende Versuche zwischen dem Presster und Rundläufer-Tablettenpressen, um die Übertragbarkeit zu prüfen.

Als Testformulierungen für die Versuche mit dem Presster in Basel wurden soweit möglich direkt verpressbare Formulierungen ausgesucht, um die Variabilität des Herstellprozesses bis zur Tablettierung so gering wie möglich zu halten.

Der erste Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Qualifizierung des Pressters. Der Presster wurde qualifiziert, um sicherzustellen, dass er zuverlässige Untersuchungsergebnisse liefert.

Im zweiten Teil werden die Ergebnisse eines Ringversuches zwischen vier bei Pfizer vorhandenen Presster-Versionen mit einer Placebomischung diskutiert.

Der dritte Teil der Arbeit erläutert die Versuche 4 und 5 an Modellformulierungen mit Paracetamol als schwierig verpressbarem Wirkstoff. Bei den Untersuchungen an den direkt verpressbaren paracetamolhaltigen Modellformulierungen wurden verschiedene Chargen Ac-Di-Sol® und Na-Croscarmellose von der Pharmatrans Sanaq AG mitgeprüft. Simuliert wurde eine Korsch Ph 300e Tablettenpresse mit 29 Tablettierstationen.

In den Versuchen 6 und 7 erfolgte ein Austausch des Paracetamols gegen Wirkstoff anderer Qualitäten und Lieferanten. Die beiden variierten Modellformulierungen wurden ebenfalls auf dem Presster untersucht. Dabei wurden sowohl die Korsch Ph 300e/29 als auch die Fette PT 2090 mit 29 Tablettierstationen simuliert.

Im vierten Teil der Arbeit geht es um vergleichende Untersuchungen von Routineprodukten. Dazu wurden 4 Formulierungen als Beispiele für die Simulierbarkeit der Tablettierung auf dem Presster untersucht:

## Theoretischer Teil

- Produkt 1 (Gemfi Kerne) wurde als Beispiel für einen sehr grossen (D tooling) ovalen Kern ausgesucht, der auf einer Korsch Tablettenpresse verpresst wird.
- Produkt 2 (Para 1 Tabletten) diente sowohl zum Vergleich zwischen Korsch und Presster als auch zu der direkt verpressbaren paracetamolhaltigen Modellformulierung.
- Produkt 3 (Para 2 Tabletten) wurde untersucht, da für diese Formulierung die Möglichkeit bestand, sie auf einer Korsch und einer Fette Tablettenpresse zu tablettieren und beide Pressen zu simulieren.
- Produkt 4 (Quina Kerne) diente als Beispiel eines kleinen (B tooling) Kerns in oblong Form, der auf einer Korsch und einer IMA Comprima Tablettenpresse tablettiert werden kann, wobei beide Pressen auf dem Presster simuliert wurden.

Im fünften und letzten Teil der Arbeit, der Versuche 1 bis 3, werden vergleichende Untersuchungen zwischen dem Presster und drei verschiedenen Rundläuferpressen behandelt. Dazu wurden Ansätze im Scale-up Massstab von 60 kg Endmischung hergestellt. Die dabei eingesetzte Formulierung entspricht der Formulierung für den dritten Teil der Arbeit, allerdings mit anderer Wirkstoffkonzentration.

Um zusätzlich die Anwendbarkeit der Perkolationstheorie zu prüfen, wurden die Wirkstoffkonzentrationen zwischen 0 % (Placebo DC), 10 % (Paracetamol 10 % DC) und 90 % (Paracetamol 10 % DC) variiert. Die Endmischungen wurden in Freiburg hergestellt. Jeweils ein Teil wurde nach Basel geschickt und dort auf dem Presster tablettiert, wobei die Korsch Ph 300e/43, Fette PT 2090/43 und IMA Comprima 300/36 Tablettenpressen simuliert wurden. Der Hauptteil der Endmischungen wurde in Freiburg auf den drei simulierten Tablettenpressen tablettiert.

## **Experimenteller Teil Qualifizierung des Pressters**

### **7 Experimenteller Teil**

#### **7.1 Qualifizierung des Pressters**

##### **7.1.1 Einleitung**

Der „EU-Guide to Good Manufacturing Practice“ definiert Qualifizierung als Beweisführung, dass Ausrüstungsgegenstände einwandfrei arbeiten und tatsächlich zu den erwarteten Ergebnissen führen. Der Presster ist ein reines Versuchsgerät. Da er jedoch eine Rundläufer-Tablettenpresse, die in der Routineproduktion eingesetzt wird, simuliert, wurden für die Qualifizierung ähnliche Kriterien wie bei der Qualifizierung einer Tablettenpresse angelegt.

Um ein zuverlässiges Funktionieren des Pressters sicherzustellen, wurde er vor der Durchführung der Versuche mit den Produktmischungen qualifiziert. Die dafür erforderlichen Protokolle wurden in Zusammenarbeit mit dem Gerätehersteller, der Metropolitan Computing Corporation (MCC), erstellt. Da die Qualifizierung erst nach dem Einbau einer neuen Elektronikbox bei MCC begonnen wurde, verzichtete man auf eine Design Qualification, auf Lastenheft, Pflichtenheft und einen Abgleich zwischen Lasten- und Pflichtenheft. Die Qualifizierung wurde teilweise bei MCC in den USA und zum Teil nach Auslieferung des Gerätes in Basel durchgeführt. Die Dokumentation der Qualifizierung erfolgte in Englisch.

##### **7.1.2 Installation Qualification (IQ)**

###### **7.1.2.1 Anforderungen**

Die Installation Qualification entspricht einer Abnahme der Anlage am Aufstellungsort. Hierbei wird eine Prüfung der Herstellerdokumente auf Vollständigkeit durchgeführt. Danach werden die qualitätsrelevanten Anlagenteile sowie die korrekte Installation und die Übereinstimmung mit ausgewählten Teilen der Herstellerdokumentation der Anlage überprüft. Die Auswahl ist innerhalb der IQ-Planung zu erstellen und zu dokumentieren. Im Regelfall handelt es sich um eine visuelle Prüfung auf Identität der ausgewählten Komponenten. Die Erstkalibrierung zu kalibrierender Anlagenteile kalibriert erfolgt Rahmen der IQ<sup>136</sup>.

###### **7.1.2.2 Ergebnis der Installation Qualification des Pressters**

Als Grundlage für die Qualifizierungsprüfungen, besonders OQ und PQ, wurde eine Risikoanalyse erstellt. Der Presster war sowohl bei MCC als auch in Basel optisch einwandfrei. Die Computer-Benutzeroberfläche und Software waren - soweit visuell zu beurteilen - in Ordnung. Die Haupt-Gerätebestandteile waren komplett vorhanden und sahen funktionstüchtig aus. Alle in der Gerätedokumentation aufgelisteten mechanischen und elektronischen Gerätebestandteile waren eingebaut. Die technischen Zeichnungen aller wichtigen mechanischen und elektronischen Gerätebestandteile und die Kalibrierungs-SOPs waren in der aktuellen Version vorhanden. Die Gerätedokumentation war komplett. Eine Übersichtstabelle mit technischen Informationen zu den Messfühlern, wie z.B. die Kalibrationsfaktoren und die Empfindlichkeit, wurde im Rahmen des IQ ausgefüllt (Tabelle 3).

## Experimenteller Teil Qualifizierung des Pressters

<b>Presster Information</b>									
<b>Chan- nel Name</b>	<b>A/D Board Chann- el</b>	<b>ISO Rack Chan- nel</b>	<b>Press- ter Chan- nel</b>	<b>Ampli- fier Gain</b>	<b>Shunt Cal. Res. [kΩ]</b>	<b>Shunt mV</b>	<b>Full Scale Force</b>	<b>Cali- bration Factor</b>	<b>Sensi- tivity MV/V fs</b>
<b>UCO</b>	0	n/a	0	500	456	1,9	49 kN	5,32 kN/V	1,843
<b>ULVDT</b>	1	n/a	1	500	456	---	12,7 mm	1,18939 mm/V	---
<b>LLVDT</b>	2	n/a	2	500	456	---	12,7 mm	-1,41915 mm/V	---
<b>LCO</b>	5	n/a	5	500	456	1,98	49 kN	5,61 kN/V	1,7487
<b>UPC</b>	7	n/a	7	500	456	1,9	9,8 kN	1,27 kN/V	1,5394
<b>LPC</b>	8	n/a	8	500	456	1,85	9,8 kN	1,35 kN/V	1,445
<b>EJ</b>	6	n/a	6	500	456	1,72	1779,3 N	404,84 N/V	0,879
<b>TO</b>	10	n/a	13	500	456	1,611	3,9 N	1,6 N/V	0,4882
<b>RDW</b>	4	n/a	4	500	456	2,28	71,2 kN	9,69 kN/V	1,468
<b>PS</b>	3	n/a	9	n/a	182	n/a	n/a	n/a	n/a

**Tabelle 3: Technische Informationen zu den Presster-Messfühlern**

Der IQ des Pressters wurde sowohl bei MCC als auch in Basel erfolgreich durchgeführt.

### 7.1.3 Operational Qualification (OQ)

#### 7.1.3.1 Anforderungen

Vor Beginn der Operational Qualification müssen alle Prüfungen der IQ erfolgreich durchgeführt worden sein. Dies bestätigt der Ersteller durch seine Unterschrift auf dem Deckblatt des Qualifizierungsberichtes der IQ. Abweichungen von dieser Vorgehensweise müssen begründet werden.

Es handelt sich bei der OQ um eine funktionale Prüfung, anhand derer nachgewiesen werden soll, dass die Anlagen und Systeme entsprechend der Spezifikationen betrieben werden können und dass sie die festgelegten Anforderungen erfüllen.

Basierend auf einer Risikoanalyse werden sowohl die Maschinenfunktionen inklusive der relevanten Betriebsgrenzen (worst case) als auch - sofern vorhanden - die Alarmer gestestet.

Der worst case orientiert sich an den von den Produkten geforderten Betriebszuständen. Dies ist nicht zwangsläufig das Leistungsmaximum der Anlage.

Betriebsgrenzen sollten simuliert werden, ansonsten ist ein geeignetes Produkt oder Placebo einzusetzen<sup>136</sup>.

#### 7.1.3.2 Ergebnis der Operational Qualification des Pressters

Der Presster-Computer und die peripheren Geräte sowie die Software arbeiteten sowohl bei MCC als auch in Basel wie vorgesehen. Die Presster System A/D-Baugruppe zur Umwandlung analoger in digitale Signale und die Messverstärker für die Messfühler wurden bei MCC bereits vor der Qualifizierung erfolgreich kalibriert und die Kalibrierungszertifikate in der Dokumentation abgelegt. Im Rahmen der Qualifizierung bei MCC erfolgte eine Überprüfung der Übereinstimmung der Messfühler mit den Kalibrierzertifikaten, die alle Messfühler erfolgreich bestanden.

Die Schrittmotoren für die Einstellungen von Dosierung, Vorpresskraft, Hauptpresskraft und Auswurf der Tablette wurden auf ihre Genauigkeit der Einstellung untersucht. Ausserdem wurde die Geschwindigkeit des Tablettierschlittens überprüft. Alle Ergebnisse (Tabelle 4) entsprachen den Anforderungen.

## Experimenteller Teil Qualifizierung des Pressters

Test	Expected Value	Actual value	absolute % error (max. 5)	relative % error (max. 5)
<b>Dosing motor 8 mm</b>	8 mm	7,950	0,3	0,625
<b>Dosing motor + 3 mm</b>	11 mm	10,978	0,13	0,2
<b>Dosing motor - 3 mm</b>	8 mm	7,940	0,35	0,75
<b>Precompression motor 6 mm</b>				
<b>Precompression motor 6 mm</b>	6 mm	5,950	0,35	0,83
<b>Precompression motor + 3 mm</b>	9 mm	8,973	0,19	0,3
<b>Precompression motor - 3 mm</b>	6 mm	5,934	0,46	1,1
<b>Compression motor 4 mm</b>				
<b>Compression motor 4 mm</b>	4 mm	3,964	0,44	0,9
<b>Compression motor + 2 mm</b>	6 mm	5,991	0,11	0,15
<b>Compression motor - 2 mm</b>	4 mm	3,971	0,36	0,725
<b>Ejection motor 10°</b>				
<b>Ejection motor 10°</b>	10°	10°	0	0
<b>Ejection motor 13°</b>				
<b>Ejection motor 13°</b>	13°	13°	0	0
<b>Ejection motor 7°</b>				
<b>Ejection motor 7°</b>	7°	7°	0	0
<b>Speed test, 0.75 m/s setup</b>				
<b>Speed test, 0.75 m/s setup</b>	0,75	0,743	0,318	0,93
<b>Speed test, 1.4 m/s setup</b>				
<b>Speed test, 1.4 m/s setup</b>	1,4	1,382	0,818	1,29
<b>Speed test, 2 m/s setup</b>				
<b>Speed test, 2 m/s setup</b>	2,0	1,981	0,864	0,95

Tabelle 4: Überprüfung der Schrittmotoren und Geschwindigkeit des Tablettierschlittens

In allen 9 zu testenden Fällen für die Notaus-Funktionen wurde ein Alarm ausgelöst und der Tablettierschlitten gestoppt; er konnte nach Lösen des Notaus-Schalters bzw. Schliessen der Tür wieder bewegt werden.

Alle Prüfungen der Operational Qualification wurden erfolgreich absolviert.

### 7.1.4 Performance Qualification (PQ)

#### 7.1.4.1 Anforderungen

Die Performance Qualification wird unverzüglich nach erfolgreichem Abschluss von IQ und OQ durchgeführt.

Sie entspricht einer Eignungs- und Leistungsprüfung, bei der Anlagen und Systeme während eines festzulegenden Zeitraumes oder an mindestens 3 Ansätzen beim Einsatz unter Betriebsbedingungen getestet werden. Dabei soll nachgewiesen werden, dass die Anlage für den längerfristigen Betrieb geeignet ist<sup>136</sup>.

#### 7.1.4.2 Ergebnis der Performance Qualification des Pressters

Die Überprüfung der Weitergabe digitaler Signale der A/D-Baugruppen an den Presster-Computer wurde erfolgreich abgeschlossen. Alle Verstärker für die Messfühler wurden einer Kalibration des Nebenwiderstandes (shunt calibration) unterzogen. Bis auf den Messfühler des Abstreifers bestanden alle Verstärker diese Prüfung sofort. Nach einer Rekalibration des Abstreifer-Messfühlers war der Test erfolgreich, und das neue Kalibrierzertifikat für den Abstreifer-Messfühler wurde der Dokumentation beigelegt.

Der Presster ist mit zwei separaten Tablettierschlitten für B- und D-Werkzeug ausgestattet, die jeweils mit ULVDT und LLVDT ausgerüstet sind. Die Überprüfung der LVDTs erfolgte mit einem 1,27 mm Eichmass separat für beide Werkzeuggrößen und war bei MCC und in Basel erfolgreich.

Anschliessend wurde das gesamte Presster-System unter unterschiedlichen Aspekten mit Placebomischungen getestet.

Zuerst wurden mit einer Calciumhydrogenphosphat-Magnesiumstearat-Mischung jeweils drei Chargen à 10 Tabletten mit ansteigenden Hauptpresskräften bei niedriger und drei Chargen bei hoher Geschwindigkeit hergestellt. Masse und Bruchfestigkeit dieser Tabletten wurden bestimmt.

## Experimenteller Teil

### Qualifizierung des Pressters

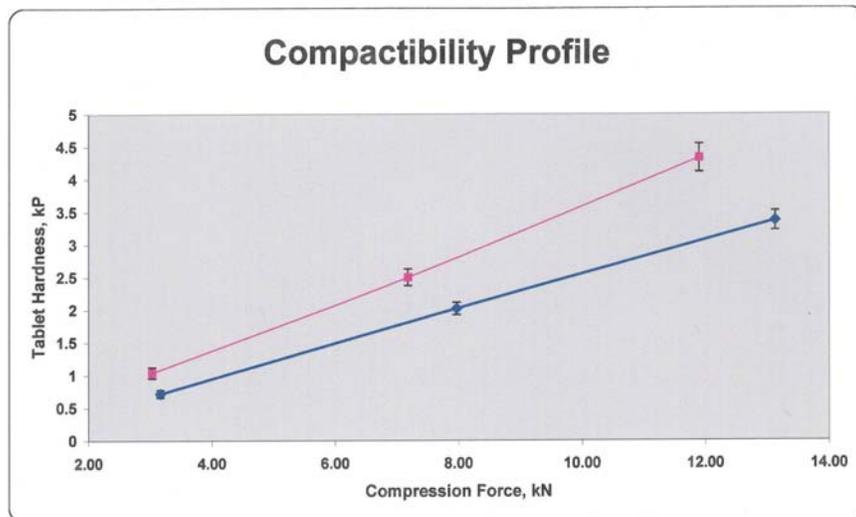
Mithilfe der Presster software wurden für die 6 Chargen die Graphiken „Compactibility graph“ erstellt und ausgedruckt (Abbildung 60, Abbildung 61). Dieser Test wurde bei MCC mit B-Werkzeug und in Basel mit D-Werkzeug erfolgreich durchgeführt.

Zur Erzielung höherer Bruchfestigkeitsergebnisse mit niedrigeren Variationskoeffizienten wurde für alle folgenden Tests auf die Placebomischung aus Lactose, mikrokristalliner Cellulose und Magnesiumstearat gewechselt. Diese wurde auch für den später durchgeführten Ringversuch eingesetzt. Die genaue Formulierung ist bei dem Ringversuch erläutert. Für den Füllschuhtest wurde die Masse einer kompletten Füllung des Füllschuhs rechnerisch in mehrere Tablettenchargen (1 bis 5 bzw. 1 bis 7) aufgeteilt. Die Füllung wurde komplett zu Tabletten verpresst, diese auf ihre Masse und Bruchfestigkeit geprüft und die Ergebnisse der Chargen miteinander verglichen. Dies ergab von Charge zu Charge konsistente Ergebnisse. Allerdings war der Variationskoeffizient für die Bruchfestigkeit der Tabletten deutlich höher als bei den für den Ringversuch auf dem Rundläufer in den USA produzierten Tabletten. Während die Tablettenmasse bei der Durchführung des Füllschuhtests mit B-Werkzeug bei MCC über den gesamten Test homogen verteilt ist, ist bei der Durchführung mit D-Werkzeug in Basel trotz der sehr gut fließenden Tablettiermischung eine deutliche Verschlechterung der Homogenität der Tablettenmasse mit zunehmender Entleerung des Füllschuhs von Charge 1 zu Charge 7 zu beobachten. Besonders bei Versuchen mit D-Werkzeug muss bei der Durchführung weiterer Versuche auf einen relativ vollen und möglichst immer gleichmässig hoch befüllten Füllschuh geachtet werden.

Test	Weight [mg]		Hardness [N]		Pass/ Fail
	Average	CV [%] max. 5 %	Average [kp/N]	CV [%]	
<b>Slow Speed Test</b>					
<b>Batch 1</b>	387	0,49	1,0/10	12,98	P
<b>Batch 2</b>	387	0,49	2,5/25	8,22	P
<b>Batch 3</b>	389	0,49	4,3/42	8,00	P
<b>Fast Speed Test</b>					
<b>Batch 1</b>	297	1,49	0,72/ 7	12,76	P
<b>Batch 3</b>	294	1,13	2,0 /20	7,67	P
<b>Batch 4</b>	288	2,01	3,37/33	7,14	P
<b>Powder Height in Hopper Test</b>					
<b>Batch 1</b>	291	0,98	10,4 /102	5,42	P
<b>Batch 3</b>	293	0,66	10,8 /106	5,56	P
<b>Batch 5</b>	293	0,66	9,71/ 95	7,13	P
<b>Create Compactibility Graph</b>					
<b>The high speed profile indicates a uniformly lower hardness</b>					P

Tabelle 5: Test des Presster-Gesamtsystems mit Placebomischung (CaHPO<sub>4</sub>, Mg-stearat), B-Werkzeug, MCC

## Experimenteller Teil Qualifizierung des Pressers



□ slow  
◇ fast

Attachment to PQ 012, 6. create compactability graph

Graph Data	Compression	Data from file: C:\Presster\02-23-2004 OQ-PQ\IPQ0012SLOW	95%CI-X	95%CI-Y
	3.03		1.04	0.08
	7.18		2.50	0.32
	11.90		4.33	0.37

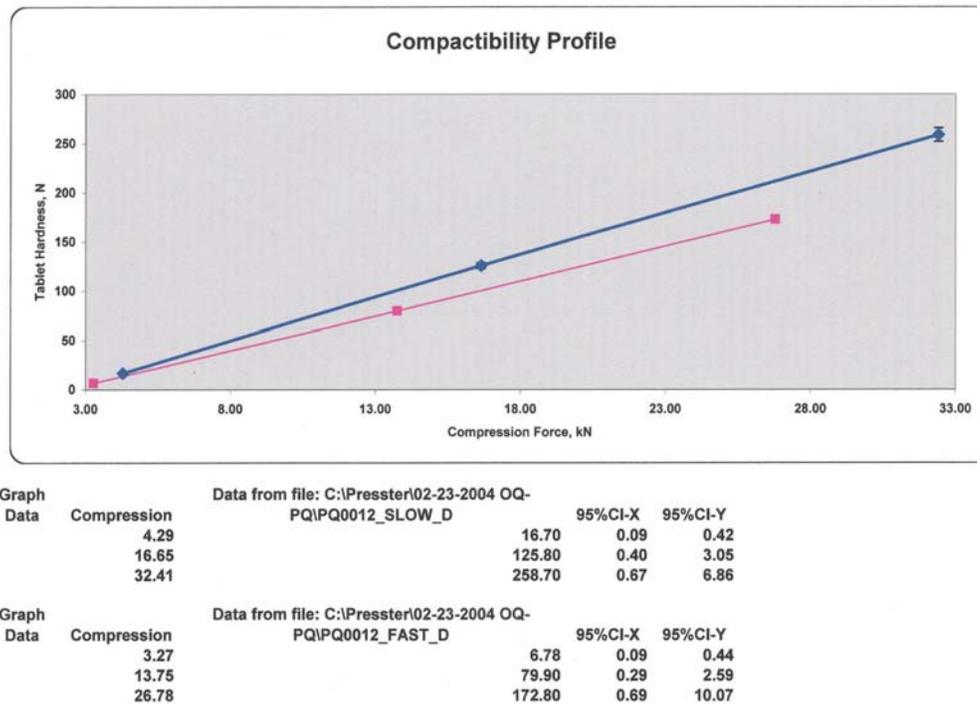
Graph Data	Compression	Data from file: C:\Presster\02-23-2004 OQ-PQ\IPQ0012FAST	95%CI-X	95%CI-Y
	3.16		0.72	0.18
	7.97		2.02	0.40
	13.13		3.37	0.47

Abbildung 60: „Compactability Profile“ mit Placebomischung (Ca-phosphat, Mg-stearat), B-Werkzeug, MCC  
blaue Rauten: hohe Geschwindigkeit; pinkfarbene Quadrate: niedrige Geschwindigkeit

Test	Weight [mg]		Hardness [N]		Pass/ Fail
	Average	CV [%] max. 5 %	Average	CV [%]	
<b>Slow Speed Test</b>					
<b>Batch 1</b>	821,2	0,46	17	4,04	P
<b>Batch 2</b>	818,1	0,95	125	4,09	P
<b>Batch 3</b>	817,8	0,78	260	4,31	P
<b>Fast Speed Test</b>					
<b>Batch 1</b>	748,8	1,03	7	9,84	P
<b>Batch 3</b>	761,1	1,14	80	5,23	P
<b>Batch 4</b>	753,2	1,65	173	9,4	P
<b>Powder Height in Hopper Test</b>					
<b>Batch 1</b>	743,3	1,58	68	11,44	P
<b>Batch 4</b>	758,2	1,14	78	7,48	P
<b>Batch 7</b>	727,6	4,47	57	32,22	P
<b>Create Compactability Graph</b>					
<b>The high speed profile indicates a uniformly lower hardness</b>					P

Tabelle 6: Test des Presser-Gesamtsystems mit Placebomischung (Lactose, MCC, Mg-stearat), D-Werkzeug, Basel

## Experimenteller Teil Qualifizierung des Pressers



**Abbildung 61:** „Compactability Profile“ mit Placebomischung (Lactose, MCC, Mg-stearat), Basel, D-Werkzeug  
 blaue Rauten: niedrige Geschwindigkeit; pinkfarbene Quadrate: hohe Geschwindigkeit

Anschließend wurden die Betriebsgrenzen des Pressers ausgetestet. Jeweils eine Charge à 10 Tabletten wurde mit maximaler Hauptpresskraft bzw. maximaler Vorpresskraft hergestellt, um den Überlastungsschutz zu prüfen. Die korrekte Einstellung der maximalen und minimalen Fülltiefe wurde mit einer Schieblehre nachgemessen. Zur Überprüfung der maximalen Tablettendicke wurde eine Charge à 10 Tabletten mit der Steghöheneinstellung von 8 mm hergestellt und der angezeigte minimale Stempelabstand überprüft. Die maximale und minimale lineare Geschwindigkeit wurden jeweils mit einer Charge à 10 Tabletten bei den erwarteten Geschwindigkeiten getestet und mit den Mittelwerten und Variationskoeffizienten der tatsächlichen Geschwindigkeiten ausgewertet. Der maximale Tablettenausstoss wurde durch die Messung der Gesamtdauer der Herstellung einer Charge à 10 Tabletten im „make all tablets“-Modus mit einer Stoppuhr geprüft.

Die Ergebnisse aller Tests entsprachen den Anforderungen mit Ausnahme des „Tablet Output Limit Test“-Ergebnisses (Tabelle 7). Der Presser ist kein Gerät, das eine höhere Outputleistung erbringen muss. Daher wird das Ergebnis nicht als kritisch und der Test mit der Anpassung der Presser-Spezifikation durch MCC als bestanden beurteilt.

## Experimenteller Teil Qualifizierung des Pressters

Test	Expected Value	Actual Value	% CV or % error
<b>Compression Force Limit Test</b>	50 kN	51,3 kN	2,79
<b>Precompression Force Limit Test</b>	10 kN	10,8 kN	4,28
<b>Maximum Depth of Fill Test</b>	17,4 mm	17,9 mm	n/a
<b>Minimum Depth of Fill Test</b>	2 mm	1,85 mm	n/a
<b>Tablet Thickness Limit Test</b>	8 mm	8,56 mm	0,4
<b>Maximum Linear Speed Limit Test</b>	2,2 m/s	2,147 m/s	0,24
<b>Minimum Linear Speed Limit Test</b>	0,4 m/s	0,405 m/s	0,18
<b>Tablet Output Limit Test</b>	2/min	1,64/min	8,2

**Tabelle 7: Überprüfung der Grenzen des Pressters im Rahmen der Performance Qualification**

Danach erfolgte eine Überprüfung der Maschinenfunktionen entsprechend der zuvor erstellten Risikoanalyse. Der Überlastungsschutz beim Vordruck und Hauptdruck wurde jeweils mit einer Metalltablette mit bekannter Dicke getestet, indem man diese auf eine um 0,5 mm geringere Dicke zu verpressen versuchte. Für die Überprüfung der Anzeige des Abstandes zwischen den Stempeln wurde die Anzeige bei Stempelberührung zwischen den Vordruckrollen und zwischen den Hauptdruckrollen kontrolliert. Die Rollenwechselprüfung umfasste eine Kontrolle der Schrittmotoren auf die Soll-Positionen zum Rollenwechsel und die zuvor eingestellten Positionen nach dem erfolgten Rollenwechsel. Alle Einzelprüfungen erfüllten die Akzeptanzkriterien.

Zum Abschluss des PQ wurde die Robustheit des Pressters überprüft. Dies umfasste die Herstellung von jeweils 3 Chargen à 50 Tabletten bei mittlerer Vorpresskraft (konstant) unter Variation der Geschwindigkeit (hoch und niedrig) in Kombination mit der Hauptpresskraft (hoch und niedrig) und der Druckrollenvariationen (4 Kombinationsmöglichkeiten). Das ergab insgesamt 24 Chargen und jeweils 6 Chargen mit einer Druckrollenkombination. Diese sollten ohne Störungen vom Presster produziert werden. Das Akzeptanzkriterium für die Variationskoeffizienten für die Parameter „lineare Geschwindigkeit, Vorpresskraft und Tablettenmasse“ lag bei 5 %. Da die Variabilität der Presskraft und Bruchfestigkeit von den Schwankungen in der Partikelgrößenverteilung oder der Präzision des Bruchfestigkeitsters abhängt, wurde als Beurteilungskriterium der minimale Stempelabstand mit einem Variationskoeffizienten von 5 % festgelegt.

Der Test wurde bei MCC mit D-Werkzeug, 110 mm Vordruck- und 250 mm Hauptdruckrollen begonnen. Während der Testdurchführung wurde sehr viel Staub produziert (ca. 10 g/50 Tabletten in der Auffangschale). Dadurch waren auch die Tabletten sehr staubig und schwierig aus der Auffangschale herauszunehmen. Bei hoher Geschwindigkeit wurden einige Tabletten nicht in die Auffangschale geleitet, sondern sie landeten irgendwo im Maschinenraum. Dies wurde bereits bei der Prüfung der maximalen Geschwindigkeit festgestellt. Mitten in der Produktion der fünften Charge des ersten Teiles der Robustheitsprüfung löste sich das flache Datenübertragungskabel auf der einen Seite aus seiner Verbindung. Der Test musste für die Gerätereparatur und Verbesserung der Kabelverbindung abgebrochen und in Basel fortgesetzt werden.

Beim Abschluss des ersten Teiles der Robustheitstests in Basel traten bei den letzten beiden Chargen vermutlich softwarebedingte Probleme auf. Die Angaben zu „Werkzeuggröße, Presskräften, Stempelwegen, Auswurfkraft, minimalem Stempelabstand, erreichter linearer Geschwindigkeit, radialem Matrizenwanddruck, eingestellten Positionen der Schrittmotoren, Angabe der Tablettierstationen der simulierten Presse, Angabe des flachen Teiles des Stempelpkopfes und der gewünschten Druckhaltezeit und die erreichte Umdrehungszahl“ waren nach der Testunterbrechung verändert. Sie wurden mit „0“, unrealistischen Werten oder Fragezeichen angegeben. Diese Fehler setzten sich in den weiteren Teilen des Robustheitstest fort.

Sieht man von diesen Softwareproblemen ab, erfüllten alle Chargen die Akzeptanzkriterien.

Aufgrund der Schwierigkeiten bei der Prüfung auf Robustheit wurden die Anforderungen der PQ nicht erfüllt. Möglicherweise spielt auch der Ortswechsel des Gerätes mitten in der Durchführung eine Rolle. Weiterhin ist eine zeitweise Überlastung der Datenübertragungskanäle denkbar, die zu Fehlberechnungen führt.

## **Experimenteller Teil**

### **Qualifizierung des Pressters**

Da die Ergebnisse aller anderen Tests die Anforderungen erfüllen und das Gerät nur für Versuchszwecke benutzt wird, wurde der Presster für die Herstellung von Versuchsansätzen freigegeben.

Die Daten müssen kritisch beurteilt und auf Plausibilität geprüft werden. Eine Überarbeitung der Software inklusive Validierung durch MCC ist erforderlich, da die momentane Softwareversion nicht den im Rahmen dieser Qualifizierung gestellten Anforderungen genügt.

#### **7.1.5 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen**

Bei der Qualifizierung des Pressters wurden alle IQ und OQ Tests sowohl bei MCC als auch in Basel ohne Probleme bestanden. Die Akzeptanzkriterien der PQ Tests bis auf die Prüfung auf Robustheit wurden ebenfalls erfüllt. Bei der Durchführung des Tests auf Robustheit bei MCC trat ein Gerätedefekt auf. Nach der Reparatur des Pressters wurde die Qualifizierung in Basel weitergeführt. Dabei traten Softwareprobleme auf, die zu fehlerhaften Angaben der eingegebenen und gemessenen Parameter führten. Daher gilt der PQ als nicht bestanden. Da die Ergebnisse aller anderen Qualifizierungsprüfungen die Anforderungen erfüllten, wurde das Gerät für die Durchführung von Versuchen freigegeben. MCC sicherte die Ursachenermittlung und Behebung der Softwareprobleme zu.

##### **7.1.5.1 Optimierungsmöglichkeiten**

Bei der Durchführung der Qualifizierung wurden zusätzlich zu den Prüfungen der Akzeptanzkriterien Optimierungsmöglichkeiten des Pressters identifiziert.

Keine der mit maximaler Geschwindigkeit hergestellten Tabletten wurde in der vorgesehenen Auffangschale links am Tablettierschlitten aufgefangen, sondern alle landeten irgendwo in der Maschine. Dies stellt hinsichtlich eines reibungslosen Produktionsablaufes einen deutlichen Mangel im Gerätedesign und der Funktionalität des Pressters dar. MCC wurde gebeten, den Tablettensammelvorgang zu optimieren.

Das Füllprinzip mit dem vorhandenen Füllschuh ist nicht optimal. Eine homogene Matrizenbefüllung ohne einen Rührflügel-Füllschuh macht selbst bei sehr gut fließenden Tablettiermischungen Schwierigkeiten. Der bei der Produktion entstehende Staub erschwert eine akkurate Beurteilung der Tabletten. Die Aufhängung des Füllschuhs am Tablettierschlitten erleichtert die durch Gerätevibrationen auftretende Verdichtung der Pulvermassen im Füllschuh. Zur Herstellung grosser Tabletten erscheint der Füllschuh unterdimensioniert.

Da nur einzelne Tabletten hergestellt werden können und ein Tablettiervorgang momentan mindestens 37 Sekunden dauert, wurde die Beschleunigung der Gesamtdurchlaufzeit vorgeschlagen. Dies ist sehr erstrebenswert, da nicht gleichzeitig Tabletten produziert und die Ergebnisse ausgewertet werden können.

#### **7.1.6 Kalibrierung der Presskraft des Pressters in Basel mit Pfizer Kalibrationsequipment**

##### **7.1.6.1 Einleitung**

Bei den ersten Versuchen zu den Routineproduktionsansätzen traten deutliche Unterschiede in den Bruchfestigkeiten der Tabletten vom Presster und von den Rundläufern auf. Dies war besonders bei der Vorpresskraft auffällig. Sicherheitshalber wurde deshalb am Presster eine statische Kalibration der Presskraft wie bei den Rundläufern bei Pfizer in Freiburg durchgeführt.

##### **7.1.6.2 Material und Methoden**

Zur Überprüfung der Presskräfte am Presster Version 104 in Basel wurde das im theoretischen Teil dieser Arbeit beschriebene Kalibrationsequipment für die Rundläufer-Tablettenpressen von Pfizer in Freiburg benutzt. Die Presskräfte wurden jeweils statisch, d.h. an der stehenden Maschine an der Vor- und Hauptdruckstation mit den Vordruckrollen mit 110 mm und 250 mm Durchmesser und den Hauptdruckrollen mit 250 mm und 300 mm Durchmesser überprüft.

Die Messstempel wurden in den Presster-Tablettierschlitten an den vorgesehenen Stellen eingebaut, mit den Halterungen fixiert und die Messdose anstelle einer Matrize zwischen die Stempel geschoben. Die Messdose wurde mit dem Kraftaufnehmer verbunden. Der Tablettierschlitten wurde zwischen die Druckrollen gefahren und die Druckrollen so weit zusammengefahren, bis die Messdose bzw. der Kraftaufnehmer die gewünschte Kraft anzeigte.

## Experimenteller Teil

### Qualifizierung des Pressters

Die Anzeige am Presster-Monitor wurde notiert und mit der Anzeige des Kraftaufnehmers verglichen. Die Druckrollen wurden schrittweise so weit wie manuell möglich immer weiter zusammengefahren. Nach dem Wechsel der Druckrollen wurde das gleiche Verfahren mit dem anderen Druckrollenpaar bzw. an der anderen Station durchgeführt.

#### 7.1.6.3 Ergebnisse

Die von den Presster-Sensoren angezeigten Presskräfte wurden für jede Presstation und jeden Druckrollen-Durchmesser getrennt gegen die an der Messdose eingestellte Presskraft aufgetragen; sie sind in den folgenden vier Abbildungen dargestellt.

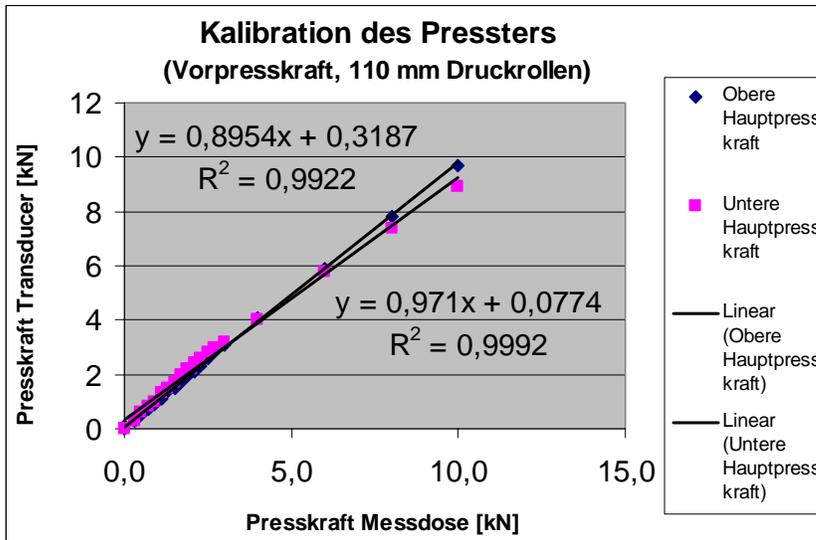


Abbildung 62: Kalibration des Pressters, Vorpresskraft, 110 mm Druckrollen

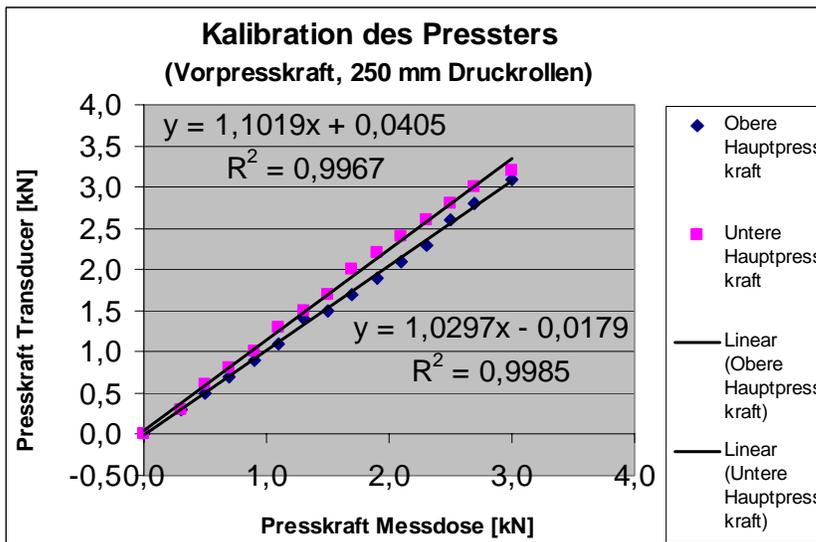


Abbildung 63: Kalibration des Pressters, Vorpresskraft, 250 mm Druckrollen

## Experimenteller Teil Qualifizierung des Pressters

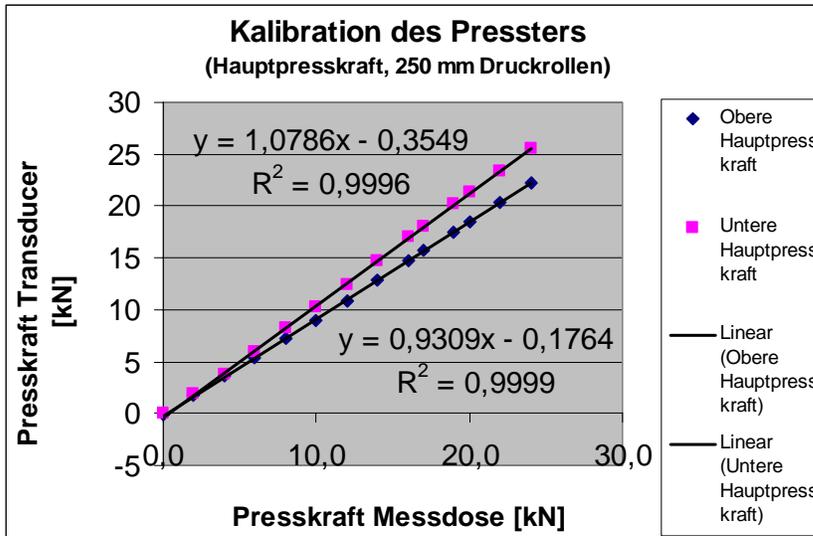


Abbildung 64: Kalibration des Pressters, Hauptpresskraft, 250 mm Druckrollen

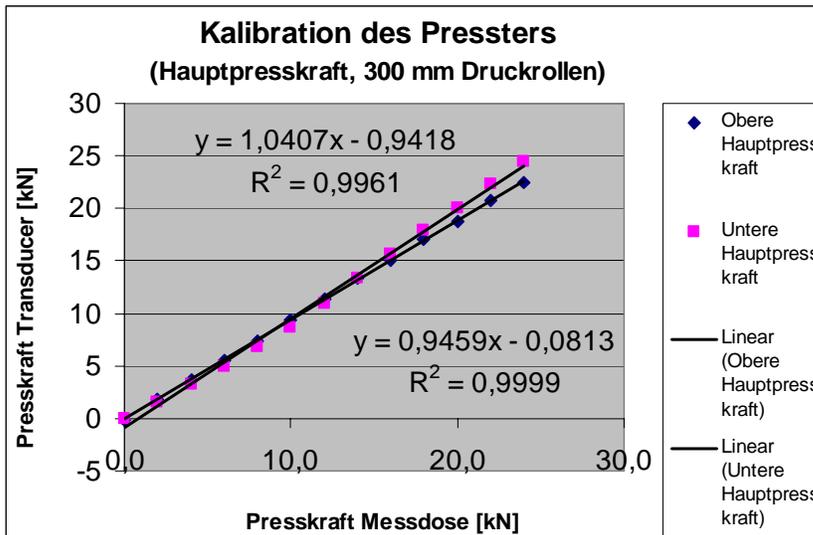


Abbildung 65: Kalibration des Pressters, Hauptpresskraft, 300 mm Druckrollen

### 7.1.6.4 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Bei allen vier Kalibrationsmessungen gibt es eine sehr enge Korrelation zwischen den an der Messdose eingestellten und durch die Sensoren des Pressters angezeigten Presskräften. Weder zwischen der oberen und unteren Presskraft noch zwischen den unterschiedlichen Druckrollen-Durchmessern sind Unterschiede in der Genauigkeit festzustellen. Diese Ergebnisse würden problemlos die Anforderungen für die Kalibration der Rundläufer-Tablettenpressen für die Routineproduktion bei Pfizer in Freiburg erfüllen. Die einwandfreie Messung der Presskräfte wurde damit bestätigt.

## **Experimenteller Teil**

### **Ringversuch**

## **7.2 Ringversuch**

### **7.2.1 Einleitung**

Bei Pfizer existieren an unterschiedlichen Produktions- und Entwicklungsstandorten vier verschiedene Presster-Versionen:

Ann Arbor, MI, USA – Version 103

Basel, Schweiz (in Zusammenarbeit mit Freiburg, Deutschland) – Version 104

Kalamazoo, MI, USA – Version 105

La Jolla, CA, USA – Version 106

Am Beispiel einer Placebo-Tablettiermischung sollte überprüft werden, ob die unterschiedlichen Presster-Versionen die gleichen Tablettiererergebnisse bei den gleichen Maschineneneinstellungen erzielen.

Dabei diene die Bruchfestigkeit der Tabletten als ein Hauptkriterium.

Um die Vergleichbarkeit der an den unterschiedlichen Standorten benutzten Bruchfestigkeitstester zu überprüfen, wurden 4 verschiedene Teilchargen eines Ansatzes Placebotabletten an allen Standorten auf ihre Bruchfestigkeit geprüft. Die Testergebnisse wurden bezüglich ihrer Genauigkeit und Reproduzierbarkeit ausgewertet.

### **7.2.2 Material und Methoden**

#### **7.2.2.1 Modelltablettiermischung**

Die für den vergleichenden Test eingesetzte Modelltablettiermischung wurde nach folgenden Kriterien ausgewählt: Es sollte sich um eine aus möglichst wenigen Komponenten bestehende Mischung handeln, die ausserdem gute Fließ- und Tablettiereigenschaften aufweist. Dadurch sollte ein möglichst effektiver Gerätevergleich ermöglicht werden. Als direkt tablettierbare Mischung wurde eine Mischung aus 64,5 % (w/w) sprühgetrockneter Lactose NF (Foremost), 35,0 % (w/w) mikrokristalliner Cellulose NF (FMC Avicel PH 101) und 0,5 % (w/w) vegetabilis Magnesiumstearat NF Pulver (Mallinckrodt) ausgewählt und zentral in Kalamazoo hergestellt.

#### **7.2.2.2 Herstellung der Modelltabletten in Kalamazoo**

Die Rohstoffe wurden wie gekauft eingesetzt, gemischt und nach Magnesiumstearatzugabe endgemischt. Die absolute Dichte der Endmischung wurde mittels Helium-Pyknometrie bestimmt; sie beträgt 1,54 g/cm<sup>3</sup>.

Die Endmischung wurde auf einer Produktions-Rundläufer-Tablettenpresse zu flachen Tabletten mit 10 mm Durchmesser verpresst. Die Tabletten wurden mit vier verschiedenen Presskräften abgepresst und als vier verschiedene Teilchargen 37629-CJS-A, -B, -C, -D behandelt. Als Zielgrösse galt dabei eine Soll-Bruchfestigkeit von etwa 28 N, 84 N, 130 N und 186 N.

Von jeder der vier Teilchargen wurde jeweils vier Mal ein Muster von ca. 200 Tabletten in einem 200 ml Braunglas für die vier verschiedenen Standorte gezogen.

#### **7.2.2.3 Prüfung der Modelltabletten auf Bruchfestigkeit**

Jeweils ein Set von vier Mustern wurde an die drei anderen Standorte Ann Arbor, Basel und La Jolla geschickt. Ein Musterset wurde in Kalamazoo geprüft.

An allen vier Presster-Standorten wurden die gleichen Bruchfestigkeitstester-Modelle benutzt. Im Falle von Ann Arbor, Kalamazoo und La Jolla war das ein Dr. Schleuniger Pharmatron 6D-Gerät. In Basel wurde der Dr. Schleuniger Pharmatron 8 M Bruchfestigkeitstester verwendet.

Die Bruchfestigkeitstester wurden nicht gesondert kalibriert, da ihre Kalibrierung im regulären Laborablauf durchgeführt wurde. Alle Tabletten wurden innerhalb derselben Woche kurz nach Mustererhalt getestet, um Alterungseffekte der Tabletten zu vermeiden<sup>137</sup>.

Die Geschwindigkeit, mit der die Backen beim Bruchfestigkeitstester zusammenfahren, kann einen Einfluss auf die Höhe der gemessenen Bruchfestigkeit haben<sup>137</sup>.

Daher wurden die Geräte - wenn möglich - auf eine Geschwindigkeit der Bruchbacken von 0,7 mm/s eingestellt. Bei dem Bruchfestigkeitstester in Basel ist die Geschwindigkeit nicht veränderbar; sie beträgt 3 mm/s.

## Experimenteller Teil

### Ringversuch

50 Tabletten jeder Teilcharge wurden an jedem Standort auf ihre Bruchfestigkeit geprüft und die Ergebnisse in N notiert bzw. umgerechnet.

Die Durchschnittsmasse, die Dicke und der Durchmesser der Tabletten der auf dem Rundläufer produzierten Teilchargen wurden gemessen und mithilfe der wahren Dichte die relative Dichte der Tabletten nach der folgenden Formel 44 berechnet.

$$\rho_r = \rho / \rho_a$$

$\rho_r$  = relative Dichte

$\rho$  = Dichte der Tablette [g/cm<sup>3</sup>]

$\rho_a$  = wahre Dichte [g/cm<sup>3</sup>]

#### Formel 44: relative Dichte

Diese Daten wurden unter der Bezeichnung „nominelle Tabletteneigenschaften der vier Teilchargen“ in der folgenden Tabelle 8 zusammengefasst.

Teilcharge	A	B	C	D
Masse [mg]	300	300	300	300
Dicke [mm]	3,69	3,06	2,86	2,7
Durchmesser [mm]	10,03	10,03	10,03	10,02
wahre Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	1,54	1,54	1,54	1,54
relative Dichte [-]	0,66	0,80	0,86	0,91

Tabelle 8: Nominelle Tabletteneigenschaften der vier Teilchargen

#### 7.2.2.4 Herstellung der Modelltabletten an den vier Presster Standorten

Die Tablettiersversuche wurden gemäss einem Pfizer-internen Protokoll durchgeführt. Alle 4 Presster-Standorte stellten die Modelltabletten auf einem Presster-Tablettiersimulator der Metropolitan Computing Corporation (MCC) her, der mit Vordruckrollen und Hauptdruckrollen mit jeweils 250 mm Durchmesser ausgerüstet wurde, um eine Korsch XL 400 Rundläufer-Tablettenpresse zu simulieren. Die Hauptdruckrollen wurden mit einer Eintauchtiefe von -4 mm eingestellt. Die Vordruckstationen wurden mit dem maximalen Stempelabstand von 14,22 mm eingestellt, so dass keine Vorpresskraft ausgeübt wurde. Das standardmässig mit dem Presster von Natoli Engineering gelieferte IPT B-Tablettierwerkzeug (10 mm Durchmesser, flach, rund) und eine instrumentierte Matrize Grösse B wurden eingesetzt.

#### 7.2.2.5 Studiendesign

Die beiden Parameter Hauptpresskraft bzw. Steghöhe und Druckhaltezeit wurden in dem vorliegenden Versuch variiert. Der Tablettiersimulator wurde auf eine Druckhaltezeit von 6 ms, 15 ms und 23 ms eingestellt. Die Ziel-Tablettenmasse war 300 mg. Es wurden Tabletten hergestellt, die eine relative Dichte von 0,7, 0,8 und 0,9, berechnet nach Formel 44 aufweisen sollten. Der Auswurfwinkel wurde während des gesamten Versuches konstant auf 10,5° eingestellt. Das für die Studie eingesetzte Studiendesign ist in Tabelle 9 zusammengefasst. Die Läufe 1, 6 und 11 waren Wiederholungsläufe, um die Variabilität des Versuches einschätzen zu können.

## Experimenteller Teil Ringversuch

Studiendesign			
Lauf Nr.	Tablettenmasse [mg]	Sollwert - relative Dichte	Druckhaltezeit [ms]
1	300	0,8	15
2	300	0,7	6
3	300	0,7	15
4	300	0,7	23
5	300	0,8	6
6	300	0,8	15
7	300	0,8	23
8	300	0,9	6
9	300	0,9	15
10	300	0,9	23
11	300	0,8	15

**Tabelle 9: Studiendesign**

Die Einstellungsparameter des Pressters wurden so angepasst, dass Tabletten mit vergleichbarer relativer Dichte an allen 4 Standorten gewonnen wurden.

35 Tabletten wurden für jeden der in Tabelle 9 gezeigten Läufe produziert. Die Tabletten wurden bezüglich Masse [mg], Dicke [mm], Durchmesser [mm] und Bruchfestigkeit [N] innerhalb von 2 Minuten nach ihrer Herstellung geprüft. Alle Presster-Standorte benutzten für die Prüfung kalibrierte Schieblehren und Bruchfestigkeitstester. Die Geschwindigkeit des Bruchfestigkeitstesters, mit der die Backen zusammenfahren, war etwa 0,7 mm/s bzw. 3 mm/s in Basel.

Die maximale Hauptpresskraft [kN] und die Auswurfkraft [N] wurden für jede einzelne Tablette notiert. Die LVDTs der Presster wurden zu Beginn der Versuchsreihe gemäss der Geräte-Bedienungsanleitung justiert und die Einstellung vor jedem neuen Lauf überprüft. Der Abstand der Druckrollen wurde zu Beginn der Versuchsreihe und nach jeweils 105 Tabletten geprüft.

### 7.2.2.6 Akzeptanzkriterien

Die Tablettiersimulatoren wurden als gleichwertig eingestuft, falls die Unterschiede bei den Mittelwerten der individuell gemessenen Parameter maximal 5 Prozent betragen würden.

## 7.2.3 Ergebnisse und Diskussion

### 7.2.3.1 Vergleich der Bruchfestigkeitstester

Die Ergebnisse der Bruchfestigkeitsmessungen (Mittelwerte und Standardabweichungen) der jeweils 35 Tabletten der vier Teilchargen vom Rundläufer an den vier verschiedenen Presster-Standorten sind in Tabelle 10 dargestellt.

Standort	Teilcharge	37629-CJS-71A	37629-CJS-71B	37629-CJS-71C	37629-CJS-71D
	Zielwert [scu]	4,0	12,0	18,5	26,0
	Zielwert [N]	28	84	130	186
Kalamazoo	Mittelwert	28,4	91,8	135,3	206,4
	Standardabweichung	1,1	3,3	4,9	5,4
Basel	Mittelwert	27,3	90,4	133,3	202,1
	Standardabweichung	1,0	1,9	2,5	5,0
Ann Arbor	Mittelwert	27,2	94,0	138,8	209,3
	Standardabweichung	0,9	2,9	3,4	8,7
La Jolla	Mittelwert	29,0	95,4	141,2	212,3
	Standardabweichung	0,8	2,4	3,9	5,7
Statistik	Mittelwert	28,0	92,9	137,1	207,5
	Standardabweichung	0,9	2,2	3,5	4,4
	Variationskoeffizient	3,1	2,4	2,6	2,1

**Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichungen der Bruchfestigkeit der Tabletten-Teilchargen vom Rundläufer**

## Experimenteller Teil Ringversuch

Wie erwartet zeigten alle geprüften Tabletten eine sehr niedrige Streubreite bezüglich der Bruchfestigkeit bei den weichen Tabletten. Je härter die Tabletten abgepresst wurden, umso grösser sind die Schwankungen in der Bruchfestigkeit. Dies gilt in gleicher Weise für alle vier Standorte, ist also produktionsbedingt bzw. eine Tabletteneigenschaft.

Tabelle 11 zeigt die Mittelwerte der Bruchfestigkeitsmessungen und stellt die Mittelwerte prozentual bezogen auf die Gesamtmittelwerte aller vier Standorte dar.

Standort	Teilcharge	37629-CJS-71A	37629-CJS-71B	37629-CJS-71C	37629-CJS-71D
	Zielwert [scu]	4,0	12,0	18,5	26,0
	Zielwert [N]	28	84	130	186
	Target Value	28	90	135	204
Kalamazoo	Mittelwert	28,4	91,8	135,3	206,4
	% des Gesamtmittelwertes	101,5%	98,8%	98,6%	99,5%
Basel	Mittelwert	27,3	90,4	133,3	202,1
	% des Gesamtmittelwertes	97,8%	97,3%	97,2%	97,4%
Ann Arbor	Mittelwert	27,2	94,0	138,8	209,3
	% des Gesamtmittelwertes	97,1%	101,2%	101,2%	100,9%
La Jolla	Mittelwert	29,0	95,4	141,2	212,3
	% des Gesamtmittelwertes	103,6%	102,7%	103,0%	102,3%
Statistik	Gesamtmittelwert	28,0	92,9	137,1	207,5
	Standardabweichung	0,9	2,2	3,5	4,4
	Variationskoeffizient	3,1%	2,4%	2,6%	2,1%

**Tabelle 11: Mittelwerte und prozentuale Abweichungen vom Gesamtmittelwert der Bruchfestigkeit der Tabletten-Teilchargen**

Die Ergebnisse aus Basel liegen für alle vier Tablettenmuster unterhalb, die aus La Jolla oberhalb der Gesamtmittelwerte. Die Ergebnisse aus Ann Arbor und Kalamazoo liegen teilweise ober- und teilweise unterhalb der Gesamtmittelwerte.

Die bei diesem Vergleich beobachteten Bruchfestigkeitsergebnisse der Modelltabletten vom Rundläufer zeigen wie erwartet Variationen, liegen aber bezüglich der Variationskoeffizienten unterhalb der in der Literatur beschriebenen Resultate<sup>137</sup>. Aufgrund der guten Übereinstimmung der Ergebnisse wurden diese vier Bruchfestigkeitstester auch für den Vergleich der Presster-Tabletten eingesetzt.

### 7.2.3.2 Vergleich der auf den Pressten hergestellten Tabletten

An allen vier Presster-Standorten wurden die jeweils pro Lauf hergestellten 35 Tabletten auf Masse, Dicke, Durchmesser und Bruchfestigkeit geprüft.

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Presster unter Standardbedingungen folgte die Klassifizierung der Tabletten gemäss ihrer Tablettierbarkeit, Komprimierbarkeit und Kompaktierbarkeit.

#### 7.2.3.2.1 Tablettierbarkeit - Zerreiissfestigkeit versus Hauptpresskraft

Zur Bestimmung der Tablettierbarkeit wurde die Zerreiissfestigkeit der Tabletten gemäss Formel 45 berechnet.

$$\sigma = 2(F/\pi dh)$$

$\sigma$  = Zerreiissfestigkeit [MPa]

F = Bruchfestigkeit [N]

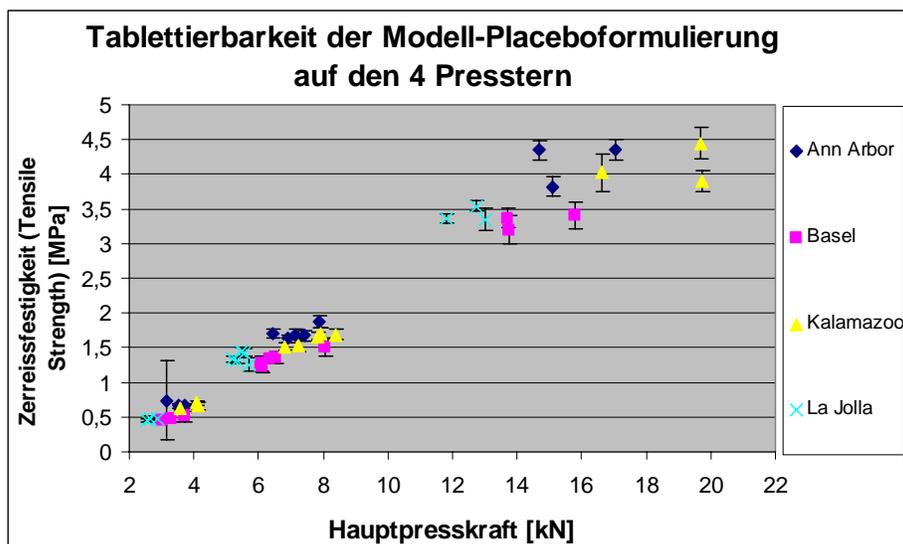
d = Durchmesser [mm]

h = Dicke [mm]

**Formel 45: Zerreiissfestigkeit flacher Tabletten**

## Experimenteller Teil Ringversuch

Abbildung 66 zeigt die Tablettierbarkeit (Zerreissfestigkeit vs Hauptpresskraft) der Placebo-Modelltabletten der 11 Läufe auf den 4 Presstern.



**Abbildung 66: Tablettierbarkeit der Tabletten der 11 Läufe auf den 4 Pressten**

Bei einer Presskraft unter etwa 15 kN werden alle Profile als vergleichbar beurteilt. Mit zunehmender Presskraft wurde eine ansteigende Variabilität beobachtet. Die grösseren Schwankungen bei den Zerreissfestigkeiten werden durch die Variabilität der Bruchfestigkeitsergebnisse verursacht. Bei dem Vergleich der Bruchfestigkeitstester wurden grössere Schwankungen bei den Ergebnissen bei höheren Bruchfestigkeiten bei den auf dem Rundläufer hergestellten Tabletten beobachtet. Daher werden die Unterschiede bei den Presster Tabletten hier ebenfalls als formulierungsbedingt und nicht gerätespezifisch beurteilt.

Die Tablettierbarkeit der Tabletten entspricht an allen vier Standorten einer linearen Funktion. Die Geradengleichungen der Trendlinien und damit die Ergebnisse an den vier Standorten stimmen ganz gut überein. Die leichten Unterschiede werden durch die grösseren Schwankungen bei den höheren Bruchfestigkeiten verursacht (s. Tabelle 14).

Standort	Gleichung der Trendlinie	Korrelationskoeffizient R <sup>2</sup>
Kalamazoo	$y = 0,2284x - 0,156$	0,9795
Ann Arbor	$y = 0,2841x - 0,2979$	0,9812
Basel	$y = 0,2518x - 0,3329$	0,9867
La Jolla	$y = 0,2959x - 0,2849$	0,9904

**Tabelle 12: Gleichungen der Trendlinien zur Tablettierbarkeit**

## Experimenteller Teil Ringversuch

### 7.2.3.2.2 Komprimierbarkeit - Hauptpresskraft versus relative Dichte

Die Komprimierbarkeit der Tabletten der 11 Läufe auf den 4 Pressten wird in Abbildung 67 gezeigt.

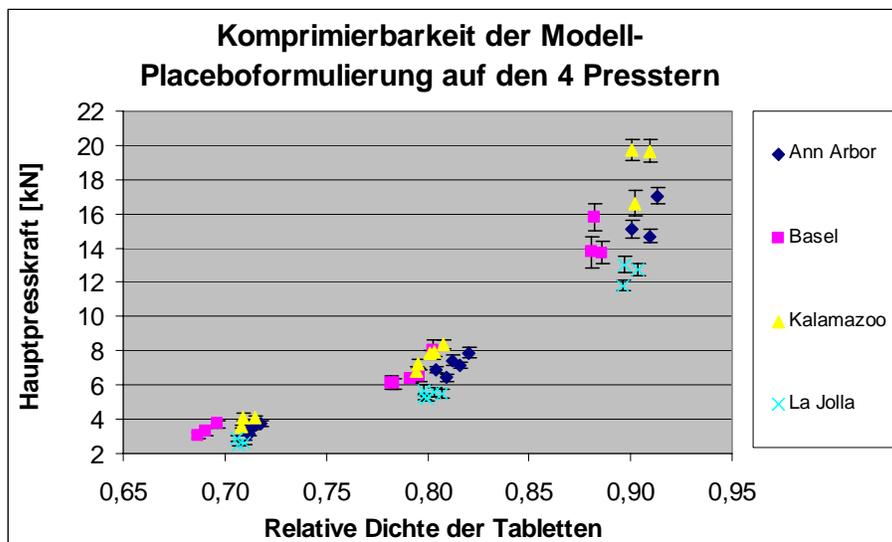


Abbildung 67: Komprimierbarkeit der Tabletten der 11 Läufe auf den 4 Pressten

Tabletten mit einer Verdichtung unter etwa 0,85 zeigen an allen Standorten eine ähnliche Komprimierbarkeit. Bei den höchsten relativen Dichten wurde zwischen den Standorten eine grössere Variabilität in der Komprimierbarkeit beobachtet. In La Jolla wird eine niedrigere resultierende Hauptpresskraft zur Erzielung der gewünschten relativen Dichte der Tabletten benötigt, in Kalamazoo ist die Hauptpresskraft höher als an den anderen Standorten. Dies kann substanzbedingt mit einer grösseren Variabilität in der Komprimierbarkeit der Tabletten bei höherer relativer Dichte zusammenhängen. Die Dicke der in La Jolla und Kalamazoo hergestellten Tabletten war bei einer relativen Dichte von 0,9 identisch. Da die Hauptpresskraft bei der relativen Dichte von 0,9 zwischen den unterschiedlichen Presster-Standorten variabel ist, sollte sie auf gar keinen Fall als Einstellungsparameter für einen Gerätevergleich genommen werden. Dies wurde in dem vorliegenden Versuch auch nicht getan.

Die Komprimierbarkeit der Tabletten entspricht an allen vier Standorten einer exponentiellen Funktion. Dabei stimmen die Ergebnisse der Tabletten der vier Standorte ganz gut überein, wie die Trendlinien der Gleichungen (s. Tabelle 13) belegen. Die leichten Unterschiede in den Gleichungen sind auf die Schwankungen bei einer relativen Dichte von 0,9 zurückzuführen.

Standort	Gleichung der Trendlinie	Korrelationskoeffizient R <sup>2</sup>	Konstante
Kalamazoo	$y = 0,0121e^{8,0958x}$	0,9888	8,1
Ann Arbor	$y = 0,013e^{7,7889x}$	0,9909	7,9
Basel	$y = 0,0164e^{7,6376x}$	0,9822	7,6
La Jolla	$y = 0,009e^{8,0325x}$	0,9924	8,0

Tabelle 13: Gleichungen der Trendlinien zur Komprimierbarkeit

## Experimenteller Teil Ringversuch

### 7.2.3.2.3 Kompaktierbarkeit – Zerreiissfestigkeit versus relative Dichte

Abbildung 68 fasst die Kompaktierbarkeit der Placebo-Modelltabletten an den vier Presster-Standorten zusammen.

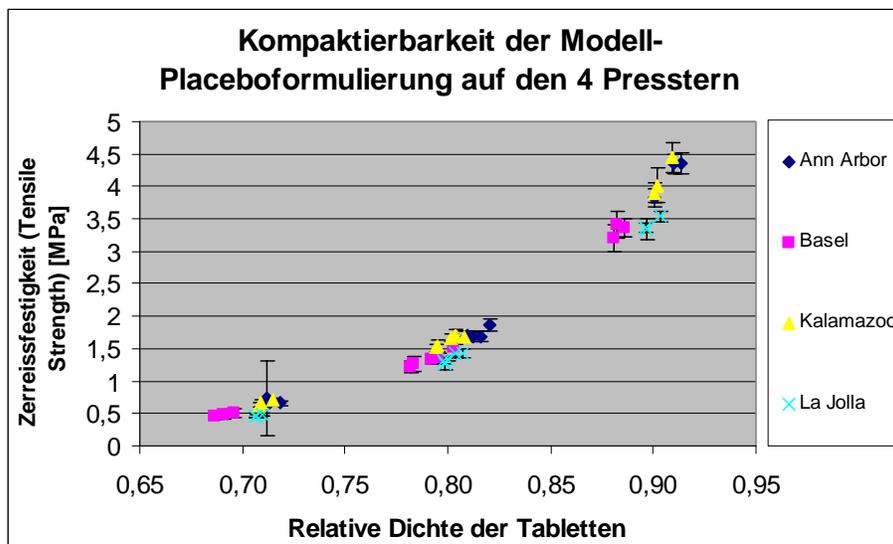


Abbildung 68: Kompaktierbarkeit der Tabletten der 11 Läufe auf den 4 Presstern

Die Kompaktierbarkeit der Tabletten entspricht an allen vier Standorten einer exponentiellen Funktion. Dabei stimmen die Ergebnisse der Tabletten der vier Standorte ganz gut überein, wie die Trendlinien zu den Gleichungen (s. Tabelle 14) belegen. Kleine Unterschiede kommen auch bei der Kompaktierbarkeit durch eine grössere Variabilität der Ergebnisse bei der relativen Dichte von 0,9 zustande.

Standort	Gleichung der Trendlinie	Korrelationskoeffizient R <sup>2</sup>	Konstante
Kalamazoo	$y = 0,0008e^{9,4317x}$	0,9978	9,4
Ann Arbor	$y = 0,0009e^{9,3119x}$	0,9962	9,3
Basel	$y = 0,0004e^{10,096x}$	0,9992	10,1
La Jolla	$y = 0,0003e^{10,384x}$	0,9957	10,4

Tabelle 14: Gleichungen der Trendlinien zur Kompaktierbarkeit

### 7.2.4 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Die an den vier Presster-Standorten eingesetzten Bruchfestigkeitstester wurden mithilfe einer Placebo-Modellformulierung (Teilchargen mit vier verschiedenen Bruchfestigkeiten) vergleichend geprüft. Dadurch wurde sichergestellt, dass die Bruchfestigkeitsergebnisse auf diesen vier Geräten benutzt werden konnten, um die vier Presster Versionen miteinander zu vergleichen. Alle vier Geräte produzierten genaue Testergebnisse mit niedrigen Standardabweichungen. Zwischen den vier Bruchfestigkeitstestern wurden übereinstimmende Ergebnisse ermittelt, deren Variabilität den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen voll entspricht<sup>137</sup>.

Die Tabletten, die mit den verschiedenen Presster Versionen (Tablettiersimulatoren) an den vier Standorten hergestellt wurden, wurden bezüglich ihrer Tablettierbarkeit, Komprimierbarkeit und Kompaktierbarkeit verglichen. Bezüglich dieser drei Eigenschaften stimmen die Tabletten bei den niedrigeren Hauptpresskräften bzw. niedrigeren relativen Dichten sehr gut überein. Bei der höchsten Hauptpresskraft und grössten relativen Dichte wurde bei allen drei Eigenschaften eine grössere Variabilität der Ergebnisse festgestellt.

Diese ist für auf Rundläufern hergestellte Tabletten durchaus üblich und zu einem grossen Teil auch substanzspezifisch, da auch bei dem Vergleich der Bruchfestigkeitstester bei grösseren Bruchfestigkeiten eine grössere Variabilität der Ergebnisse beobachtet wurde.

## **Experimenteller Teil**

### **Ringversuch**

Basierend auf diesen Ergebnissen wird der Ringversuch als erfolgreich und der Presster als ein wertvolles Werkzeug für die Entwicklung von festen Arzneiformen und Herstellprozessen und als nützlich für Prozesstransfers beurteilt.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

### 7.3 Modellformulierungen

#### 7.3.1 Einleitung

In den Versuchen (4 und 5) zu den Modellformulierungen wurde das Sprengmittel Ac-Di-Sol® der Firma FMC Biopolymer mit der Na-Croscarmellose der Pharmatrans Sanaq AG verglichen. Ac-Di-Sol® entspricht den Monographien der NF, EP und JP. Na-Croscarmellose von Pharmatrans ist nach USP spezifiziert. Um mögliche Unterschiede aufzuzeigen, wurden bei den Versuchen 4 und 5 Pulvermischungen mit zwei verschiedenen Mischzeiten hergestellt und mit verschiedenen Presskräften und Geschwindigkeiten auf dem Tablettiersimulator (Presster) tablettiert. Hierbei sollte herausgefunden werden, ob der Presster unterschiedliche Tablettiereigenschaften und eventuelle Tablettierprobleme, wie z.B. Deckeln erkennen lässt. Zur Beurteilung der Tabletten wurde besonders die Zerfallszeit berücksichtigt.

In den Versuchen 6 und 7 wurden zwei weitere Paracetamol-Qualitäten eingesetzt. Mit den beiden neuen Formulierungen wurden ebenso vergleichende Untersuchungen mit dem Presster durchgeführt.

#### 7.3.2 Material und Methoden

##### 7.3.2.1 Formulierungen

Die Versuche 4 und 5 wurden mit einer direkt tablettierbaren Mischung mit einem hohen Anteil an Paracetamol unter verschiedenen Herstellungsbedingungen durchgeführt (Tabelle 15).

Mat.Nr.	Bezeichnung	Charge	Einsatzmenge	ME	%-Anteil
818650	Paracetamol Rhodapap DCP-4	3095123	400,641	g	80,1
805000	Cellulose mikrokr. PH101 EP	3044024	72,532	g	14,6
800010	Stärke vorverkleistert EP	3027024	15,385	g	3,1
800750	Na-Croscarmellose NF/EP/JP Ac-Di-Sol®	3007103 3008044 T420C	7,692	g	1,5
oder	Na-Croscarmellose USP (Pharmatrans)	IM1307 IM1308 IM1309			
826070	Magnesiumstearat EP MF3V Ex Gr	3001093	3,750	g	0,7
			<b>500,000</b>	<b>g</b>	

Tabelle 15: Formulierung - Paracetamol Rhodapap DCP-4-Tabletten für Versuche 4 und 5

Die Formulierungen der Versuche 4, 5, 6 und 7 beruhen auf der Zusammensetzung einer Handelsware, die mit einem zweiten niedrig dosierten Wirkstoff und Ac-Di-Sol® als Sprengmittel im Markt ist. Der zweite Wirkstoff wurde durch die Erhöhung des Anteils an mikrokristalliner Cellulose ersetzt.

Die Formulierungen für Versuche 6 und 7 sind in den beiden folgenden Tabellen dargestellt.

Mat.Nr.	Bezeichnung	Charge	Einsatzmenge	ME	%-Anteil
818670	Paracetamol DC 96 % ex Mallinck	3030014	400,641	g	80,1
805000	Cellulose mikrokr. PH101 EP	3044024	72,532	g	14,6
800010	Stärke vorverkleistert EP	3027024	15,385	g	3,1
800750	Na-Croscarmellose NF/EP/JP	3007103	7,692	g	1,5
826070	Magnesiumstearat EP MF3V Ex Gr	3001093	3,750	g	0,7
			<b>500,000</b>	<b>g</b>	

Tabelle 16: Formulierung - Paracetamol DC 96 % ex Mallinckrodt-Tabletten für Versuch 6

Für Versuch 6 wurde Paracetamol DC 96 % der Firma Mallinckrodt eingesetzt. Paracetamol DC 96 % ist ebenfalls ein direkt verpressbares Paracetamol mit 4 % Gelatine als Bindemittel.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

Für Versuch 7 (Tabelle 17) wurde direkt verpressbares Paracetamol Gran 90 % Compap L eingesetzt.

Mat.Nr.	Bezeichnung	Charge	Einsatzmenge	ME	%-Anteil
830110	Paracetamol Gran 90 % Compap L	3067024	427,351	g	78,9
805000	Cellulose mikrokr. PH101 EP	3044024	45,823	g	9,2
800010	Stärke vorverkleistert EP	3027024	15,385	g	3,1
800750	Na-Croscarmellose NF/EP/JP	3007103	7,692	g	1,5
826070	Magnesiumstearat EP MF3V Ex Gr	3001093	3,750	g	0,7
			<b>500,001</b>	<b>g</b>	

**Tabelle 17: Formulierung - Paracetamol Gran 90 % Compap L-Tabletten für Versuch 7**

Hier wurde die Menge an Paracetamol Gran 90 % Compap L wegen des höheren Bindemittelgehaltes (10 % Bindemittel aus Maisstärke, Crospovidon, Povidon, Stearinsäure) so erhöht, dass der reine Paracetamolgehalt in allen Modellformulierungen gleich gross ist (76,9 %).

### 7.3.2.2 Herstellung

#### 7.3.2.2.1 Aufteilung der Rohstoffchargen

Tabelle 18 gibt eine Übersicht über die Chargennummern der Endmischungen, die Mischzeiten bei der Vormischung und die eingesetzten Na-Croscarmellose-Chargen.

Charge	4.1.a	4.2.a	4.3.a	4.1.b	4.2.b	4.3.b
Mischzeit [Minuten]	10	10	10	20	20	20
Chargennummer Ac-Di-Sol®	3007103	3008044	T420C	3007103	3008044	T420C
Charge	5.1.a	5.2.a	5.3.a	5.1.b	5.2.b	5.3.b
Mischzeit [Minuten]	10	10	10	20	20	20
Chargennummer Na-Croscarmellose Pharmatrans	IM1307	IM1308	IM1309	IM1307	IM1308	IM1309
Charge	6.1		6.2	7.1		7.2
Mischzeit [Minuten]	20		20	20		20
Chargennummer Ac-Di-Sol®	3007103		3007103	3007103		3007103

**Tabelle 18: Chargennummern, Mischzeiten und Na-Croscarmellose-Chargen der Versuche 4, 5, 6 und 7**

Für die Versuche bzw. Chargen 4 und 5 wurden jeweils 6 Chargen à 500 g Endmischung mit jeweils 3 unterschiedlichen Chargen Ac-Di-Sol® und Na-Croscarmellose von Pharmatrans hergestellt, so dass insgesamt 12 Chargen Endmischungen produziert wurden.

Für die Versuche bzw. Chargen 6 und 7 wurden jeweils 2 Portionen à 500 g Endmischung von den beiden geänderten Formulierungen hergestellt. Dabei wurde das gleiche Herstellverfahren wie bei den Versuchen 4 und 5 mit einer Vormischzeit von 20 Minuten verwendet.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

### 7.3.2.2.2 Fließbild der Herstellung

Abbildung 69 zeigt ein Fließbild der Herstellung der Versuchsansätze, das für die Versuche 4 bis 7 gilt.

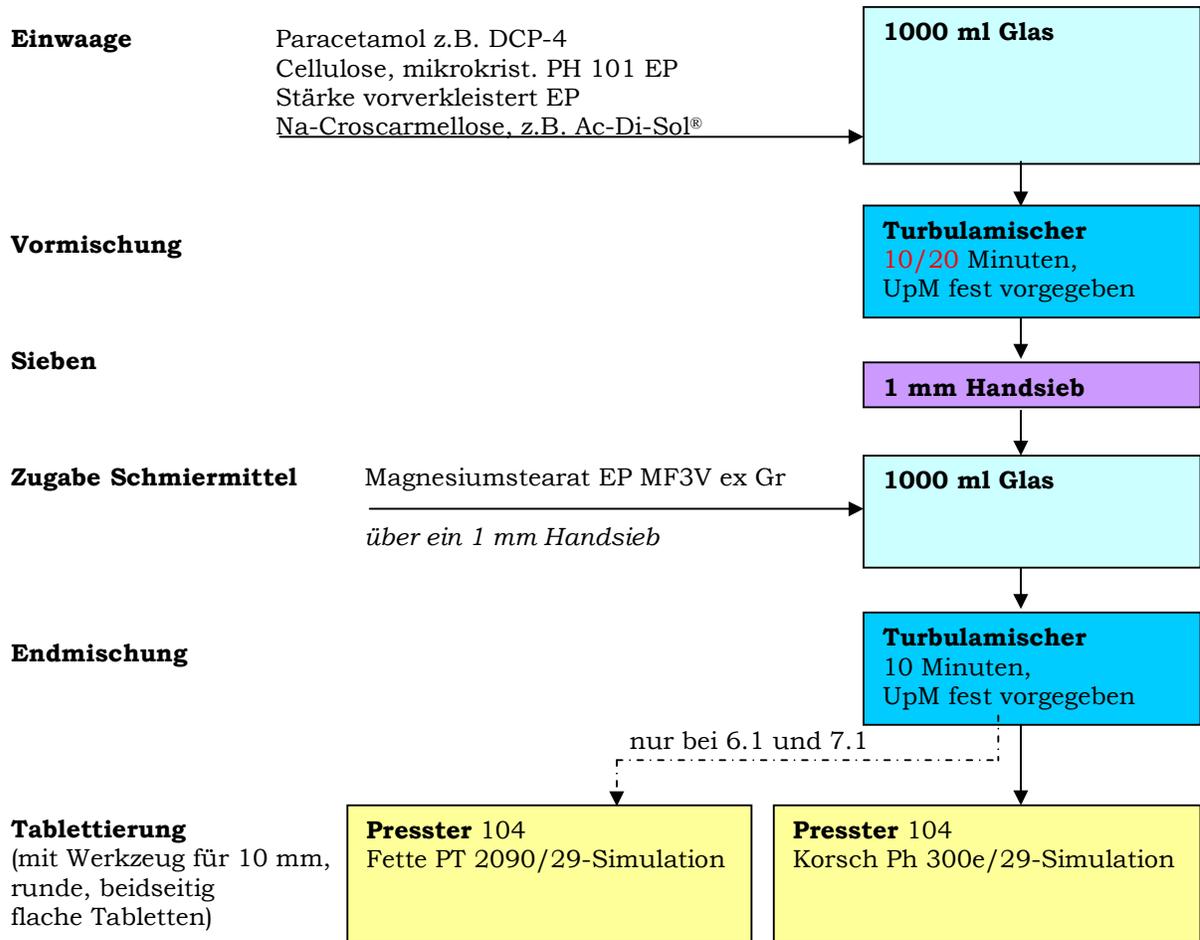


Abbildung 69: Fließbild der Herstellung

### 7.3.2.2.3 Herstellungsgang

#### 7.3.2.2.3.1 Herstellung der Endmischungen

Paracetamol, mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Stärke und Na-Croscarmellose wurden in einer Edelstahlschüssel eingewogen, in ein 1000 ml-Glas des Turbulamischers überführt und 10 bzw. 20 Minuten bei fester Umdrehungszahl gemischt.

Anschließend wurde die Vormischung durch ein Handsieb mit 1 mm Maschenweite gesiebt, um mögliche Agglomerate zu entfernen. Die gesiebte Vormischung wurde wieder in das Glas des Turbulamischers überführt. Magnesiumstearat wurde über ein 1 mm Handsieb zu der gesiebten Vormischung gegeben. Die Endmischung erfolgte 10 Minuten im Turbulamischer bei fester Umdrehungszahl. Die Mischzeit der Endmischung wurde für alle Ansätze von 5 auf 10 Minuten verlängert, da die erste Charge nach fünfminütiger Mischzeit noch nicht homogen gemischt war.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

### 7.3.2.2.3.2 Herstellung der Tabletten auf dem Presster

Die Tablettenherstellung erfolgte auf dem Presster-Tablettiersimulator Version 104 in Basel. Für die Befüllung der Matrize konnte der Presster-Füllschuh eingesetzt werden. Der Presster wurde mit IPT B-Werkzeug (Durchmesser 10 mm, rund, flach) und einer instrumentierten Matrize gerüstet. Die Vor- und Hauptdruckrollen wurden in Übereinstimmung mit der simulierten Tablettenpresse Korsch Ph 300e/29, auf der auch die Handelsware produziert wird, ausgewählt. Die Durchmesser der Vordruckrollen betragen 110 mm, die der Hauptdruckrollen 300 mm. Die Simulation der Fette PT 2090/29 wurde mit den 250 mm Vordruckrollen und 250 mm Hauptdruckrollen jeweils mit Standard-Eintauchtiefen von -4 mm durchgeführt.

#### 7.3.2.2.3.2.1 Testlauf zur Einstellung der Parameter auf dem Presster

In einem Vorversuch zur Korsch-Simulation mit der Pulvermischung 4.1.b, die der Originalformulierung (Handelsware) am nächsten kommt, wurde ein Profil der Hauptpresskraft gegen die eingestellte Steghöhe bei einer Tablettiergeschwindigkeit von 100.000 Tabletten pro Stunde und einer Tablettenmasse von 250 mg erstellt (s. Abbildung 70). Aus dem erhaltenen Profil wurden der lineare Presskraftbereich und die dazugehörigen eingestellten Steghöhen an den Hauptdruckrollen ermittelt. Bei weiteren Testläufen mit höheren Geschwindigkeiten wurden die erforderlichen Fülltiefen ermittelt, um die gewünschte Tablettenmasse von 250 mg zu erhalten. Die Fülltiefe beim Presster muss bei höheren Geschwindigkeiten etwas erhöht werden, da der Materialverlust aus der Matrize etwas grösser wird.

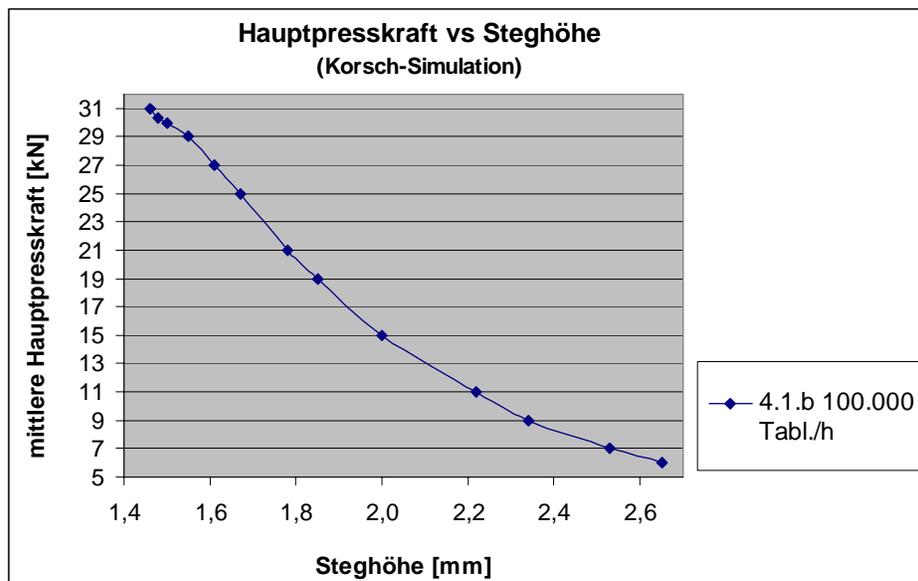


Abbildung 70: Profil der Hauptpresskraft vs Steghöhe der Tablettiermischung 4.1.b

#### 7.3.2.2.3.2.2 Durchführung der Hauptversuche

Nach dem Testlauf wurden alle Endmischungen bei jeweils 3 Geschwindigkeiten geprüft und bei jeder Geschwindigkeit 3 unterschiedliche Steghöhen eingestellt. Die Vorpresskraft bzw. Steghöhe an den Vordruckrollen wurde konstant gehalten.

Der Winkel der Ausstossschiene wurde mit  $10^\circ$  für die gesamte Versuchsreihe konstant eingestellt. Die Steghöhe an den Vordruckrollen wurde mit 3,65 mm bei den Versuchen 4 und 5 und den in der Tabelle 20 angegebenen Werten für die Versuche 6.1 und 7.1 jeweils konstant gehalten. Von jedem Muster wurden bei jeder der in Tabelle 19 bzw. Tabelle 20 genannten Einstellungen bei zu ca.  $\frac{3}{4}$  gefülltem Füllschuh 10 Tabletten einzeln mit der Funktion „make one tablet“ hergestellt und die Masse, Dicke, Durchmesser und Bruchfestigkeit der Tabletten bestimmt.

Anschliessend wurde der Füllschuh wieder aufgefüllt und 6 Tabletten einzeln mit der Funktion „make one tablet“ für die Zerfallsprüfung bzw. 20 Tabletten für die Prüfung auf Friabilität gepresst.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

Für die Versuche 4 und 5 wurden die Steghöhen 2,34 mm, 1,95 mm und 1,61 mm bzw. die Hauptpresskräfte 9 kN, 18 kN und 27 kN ausgewählt, um den gesamten linearen Bereich der Steghöhe-Hauptpresskraft-Kurve abzudecken.

In der Produktion wird versucht, mit möglichst hohen Geschwindigkeiten zu tablettieren. Daher wurden die Versuche 4, 5, 6 und 7 mit 100.000 Tabletten/h, 120.000 Tabletten/h und 139.200 Tabletten/h (Maximalgeschwindigkeit der Tablettenpresse) hergestellt. Das entspricht den Druckhaltezeiten 10,3 ms, 8,6 ms und 7,4 ms. Bei der Fülltiefe wurden die Einstellungen des Vorversuches gewählt.

Bei der Korsch-Simulation des Versuches 6.1 wurden die gleichen Fülltiefen und Steghöhen wie bei den Versuchen 4 und 5 eingestellt. Die Versuche 7.1 Korsch-Simulation und Fette-Simulation und der Versuch 6.1 Fette-Simulation konnten nicht direkt im Anschluss an die vorherigen Versuche durchgeführt werden. Vor diesen drei letzten Versuchen wurde der Presster gereinigt, umgebaut und nach entsprechenden Testläufen die Einstellungen für die Fülltiefen und die Steghöhen neu festgelegt.

Die Endmischungen wurden also in der folgenden Reihenfolge auf dem Presster tablettiert:

4.1.b, 5.1.b, 5.2.b, 5.3.b, 4.2.b, 5.1.a, 5.2.a, 5.3.a, 4.1.a, 4.2.a, 6.1 Korsch-Simulation, 4.3.a, 4.3.b, Reinigung und Umbau des Pressters, 7.1 Korsch-Simulation, 6.1 Fette-Simulation, 7.1 Fette-Simulation.

Die Versuchsbedingungen für die Versuche 4 und 5 sind in Tabelle 19 dargestellt.

Versuch	Tablettiergeschwindigkeit [Tabletten/h]	Druckhaltezeit [ms]	Fülltiefe [mm]	Steghöhe [mm]		Hauptpresskraft [kN]
				Vordruck	Hauptdruck	
4 und 5	100.000	10,3	6,19	3,65	2,34	9
					1,95	18
					1,61	27
	120.000	8,6	6,21		2,34	9
					1,95	18
					1,61	27
	139.200	7,4	6,23		2,34	9
					1,95	18
					1,61	27

**Tabelle 19: Versuchsbedingungen für die Versuche 4 und 5 (Korsch-Simulation)**

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

Tabelle 20 zeigt die Versuchsbedingungen für die Versuche 6 und 7.

Versuch	Tablettiergeschwindigkeit [Tabletten/h]	Druckhaltezeit [ms]	Korsch-Simulation			Fette-Simulation			
			Fülltiefe [mm]	Steghöhe [mm]		Fülltiefe [mm]	Steghöhe [mm]		
				Vordruck	Hauptdruck		Vordruck	Hauptdruck	
6.1	100.000	10,3	6,19	3,65	2,34	6,60	2,90	2,62	
					1,95			2,20	
					1,61			1,86	
	120.000	8,6	6,21			2,34	6,62		2,62
						1,95			2,20
						1,61			1,86
	139.200	7,4	6,23			2,34	6,64		2,62
						1,95			2,20
						1,61			1,86
7.1	100.000	10,3	6,19	3,26	1,71	5,50	2,58	2,32	
					1,11			1,75	
					0,89			1,30	
	120.000	8,6	6,21			1,71	5,52		2,32
						1,11			1,75
						0,89			1,30
	139.200	7,4	6,23			1,71	5,54		2,27
						1,11			1,75
						0,89			1,30

**Tabelle 20: Tablettiergeschwindigkeiten, Druckhaltezeiten, Fülltiefen und Steghöhen für die Versuche 6.1 und 7.1 (Korsch- und Fette-Simulation)**

### 7.3.2.2.3.3 Prüfung der Rohstoffe

Die eingesetzten Rohstoffe sind Standard-Materialien, die üblicherweise für Tablettiermischungen in der Routinefertigung benutzt werden. Die für die Versuche gebrauchten Mengen stammen aus Lieferungen für die Routineproduktion. Nur ein Muster der dritten Ac-Di-Sol®-Charge wurde mit Zertifikat direkt von FMC erhalten. Alle anderen Rohstoffe wurden bei Pfizer in Freiburg gemäss ihrer Spezifikationen geprüft und freigegeben. Anschliessend wurden die benötigten Versuchsmengen nach Basel geschickt. Muster der drei Chargen Na-Croscarmellose der Firma Pharmatrans wurden mit Analysenzertifikaten direkt zur Verfügung gestellt. An den Hilfsstoffen wurden keine zusätzlichen Prüfungen durchgeführt.

Alle Versuchschargen wurden ausser den wechselnden Chargen an Na-Croscarmellose mit denselben Rohstoffchargen hergestellt.

Von den eingesetzten Paracetamol-Chargen wurden elektronenmikroskopische Aufnahmen (SEM) gemacht.

### 7.3.2.2.3.4 Prüfung der Endmischungen

Die Endmischungen aller Versuche wurden üblichen In-Prozess-Kontrollprüfungen unterzogen. Die Siebanalysen wurden mit dem Sonic Sifter 3 Minuten lang durchgeführt. Die Messung des Böschungswinkels erfolgte nach dem Standardverfahren. Die Bestimmung des Schütt- und Stampfvolumens wurde nach der im Europäischen Arzneibuch beschriebenen Methode durchgeführt.

Zusätzlich wurde die wahre Dichte der Endmischungen mittels Heliumpyknometrie (micromeritics, Accupyc 1330) mit 1,5 bar bestimmt. Die Fliessgeschwindigkeiten wurden mit einem Auslauftrichter durch kontinuierliche Messung der Auslaufmenge pro Zeit ermittelt.

### 7.3.2.2.3.5 Prüfung der Tabletten

An den Tabletten wurden mit Standardverfahren die Masse, Dicke und der Durchmesser bestimmt. Die Bruchfestigkeit wurde mit dem Dr. Schleuniger Pharmatron 8 M mit einer Geschwindigkeit von 3 mm/s geprüft. Die Friabilität wurde mit dem ERWEKA Prüfgerät nach der im Europäischen Arzneibuch beschriebenen Methode gemessen. Die Prüfung auf Zerfallszeit wurde ebenfalls wie im Europäischen Arzneibuch beschrieben durchgeführt.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

### 7.3.3 Ergebnisse

#### 7.3.3.1 Rohstoffe

##### 7.3.3.1.1 Paracetamol

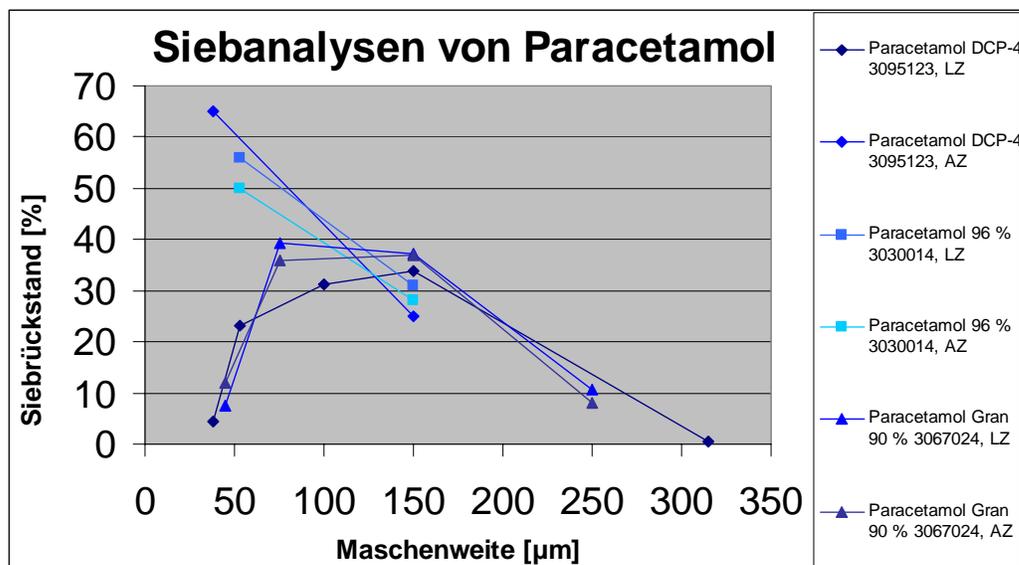
Aufgrund des hohen Gehaltes an Paracetamol in der Tablettiermischung werden die Eigenschaften der Endmischung hauptsächlich durch das Paracetamol bestimmt. Daher wurden für die Verarbeitbarkeit wichtige physikalische Eigenschaften der eingesetzten Paracetamol-Chargen genauer betrachtet. Die Spezifikationen und Ergebnisse (in blauer Schrift) der Siebanalysen sowie Trocknungsverlust, Schütt- und Stampfdichte sind für die drei Paracetamol-Qualitäten in Tabelle 21 und Abbildung 71 aufgeführt.

Prüfpunkt	Ergebnisse					
Siebanalyse	Siebrückstand [%] - kumulativ					
Rohstoff	Paracetamol DCP-4		Paracetamol DC 96 % ex Mallinckrodt		Paracetamol Gran 90 % Compap L	
Materialnummer	818650		818670		830110	
Chargennummer	3095123		3030014		3067024	
Lieferanten-Ch.	0332992		272MN0079		0093803M058	
Siebmaschenweite [µm]	LZ	AZ	LZ	AZ	LZ	AZ
> 315	0,5					
> 250					10,6	max. 25 8
> 150	min. 20 34,3	min. 15 25	min. 20 31	28	47,8	max. 70 45
> 100	65,4					
> 75					87,0	max. 95 81
> 53	min. 70 88,6		min. 70 87	78		
> 45					94,6	min. 80 93
> 38	about 90 93,1	min. 75 90				
Trocknungsverlust [%]			max. 1,5 0,25	0,3	1,0	0,6 – 1,5 1,0
Karl-Fischer [%]	max. 0,5 0,2670					
Schüttdichte [g/ml]	0,3 – 0,5 0,5	0,4				
Stampfdichte [g/ml]	0,4 – 0,6 0,54	0,5		ca. 0,48 0,53		

LZ = Lieferantenzertifikat; AZ = Analysenzertifikat

Tabelle 21: Analysenergebnisse der eingesetzten Paracetamolchargen

## Experimenteller Teil Modellformulierungen



**Abbildung 71: Partikelgrößenverteilung (Siebanalyse) von Paracetamol**

Aufgrund der unterschiedlichen Spezifikationen für die Siebanalysen sind die Partikelgrößenanforderungen nicht über den gesamten Partikelgrößenbereich vergleichbar. Für alle drei Paracetamol-Qualitäten muss der Hauptanteil der Partikel eine Mindestgröße von mehr als 53 µm bzw. 45 µm aufweisen. Damit wird der Bildung von Agglomeraten und der elektrostatischen Aufladung der Tablettiermischung vorgebeugt. Bei Compap L ist im Unterschied zu DCP-4 und DC 96 % mit 250 µm auch eine Obergrenze spezifiziert, die von höchstens einem Viertel der Partikel überschritten werden darf, um ein homogenes Fließverhalten zu gewährleisten. Auch wenn die Siebanalysen von Paracetamol DC 96 % der Firma Mallinckrodt nur mit zwei Maschenweiten durchgeführt wurde ist klar erkennbar, dass der Anteil an Partikeln, die grösser als 45 µm aber kleiner als 150 µm sind, bei Paracetamol DCP-4 um 80 % und bei Paracetamol DC 96 % von Mallinckrodt um 40 % grösser ist als bei Compap L. Die Partikelgrößenverteilung entspricht der in der Literatur empfohlenen grösseren Partikelgröße<sup>138</sup>. Beim Trocknungsverlust ist die Obergrenze von Paracetamol DCP-4 mit 0,5 % deutlich niedriger spezifiziert als bei den beiden anderen Paracetamol-Qualitäten. Die Obergrenze der beiden anderen Paracetamol-Qualitäten ist identisch. Compap L hat zusätzlich noch eine Untergrenze spezifiziert, vermutlich, da zu trockenem Material eine grössere Deckeltendenz der Tabletten hervorrufen könnte. Für Paracetamol Gran 90 % Compap L ergibt sich mit 1,0 % ein etwas höherer Trocknungsverlust als für Paracetamol DCP-4 und Paracetamol 96 % der Firma Mallinckrodt. Damit erfüllen nicht alle Paracetamol-Qualitäten den in der Literatur geforderten Feuchtigkeitsgehalt von 1 %<sup>139, 140</sup>.

Bei DCP-4 und DC 96 % erhält man mit der Angabe der (Schütt- und) Stampfdichte noch eine zusätzliche Information zur Verarbeitbarkeit auch unter mechanischer Beanspruchung, wie z.B. Vibrationen während der Tablettierung. Die Stampfdichte von Paracetamol DCP-4 beträgt 0,5 g/ml. Der im Analysenzertifikat angegebene Wert (0,53 g/ml) für die Stampfdichte von Paracetamol DC 96 % ex Mallinckrodt liegt etwas oberhalb des spezifizierten Richtwertes (0,48 g/ml). Bei Paracetamol Gran 90 % Compap L wurde die Stampfdichte nicht bestimmt. Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen (SEM) sind auf den folgenden drei Abbildungen gezeigt.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

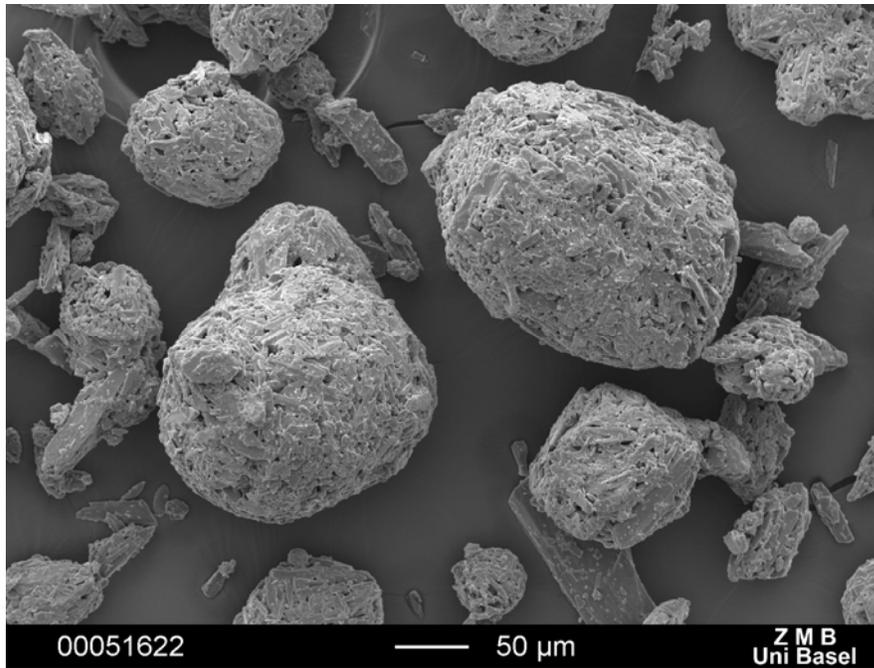


Abbildung 72: SEM-Aufnahme von Paracetamol DCP-4

Paracetamol DCP-4 zeigt entsprechend des Ergebnisses der Siebanalyse Partikel im Grössenbereich von 100 µm und 150 µm. Die Partikel sind annähernd kugelförmig und weisen eine glatte, regelmässige Oberfläche auf. Paracetamol DCP-4 erscheint damit für die Direktverpressung gut geeignet<sup>141</sup>. Das Material zeigt nur kleine Poren.

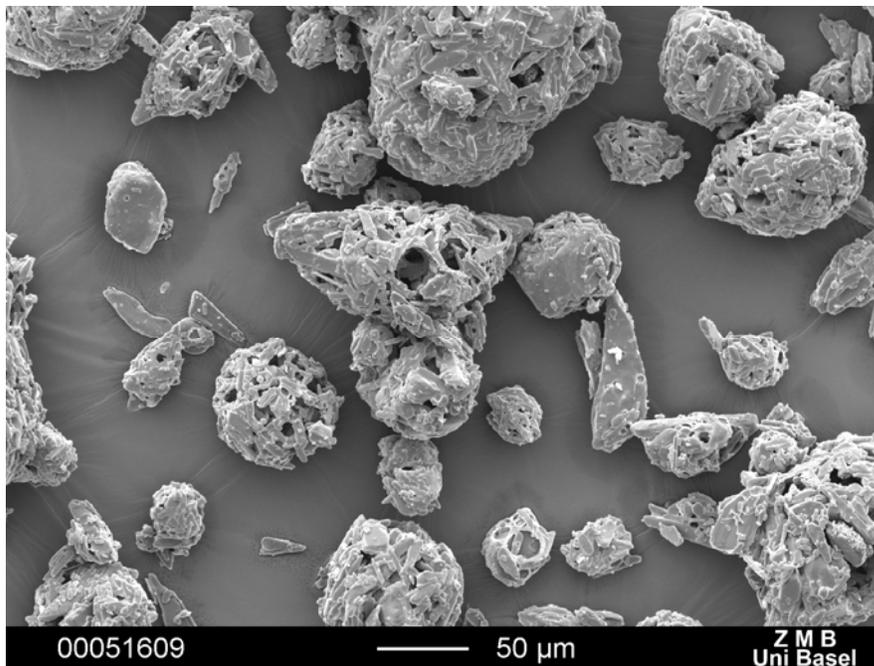


Abbildung 73: SEM-Aufnahme von Paracetamol DC 96 % ex Mallinckrodt

Bei Paracetamol DC 96 % ex Mallinckrodt sind sehr gut die im Vergleich zu den beiden anderen Paracetamol-Qualitäten viel grösseren Poren in den Granulatpartikeln und die gröbere Partikelstruktur zu sehen.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

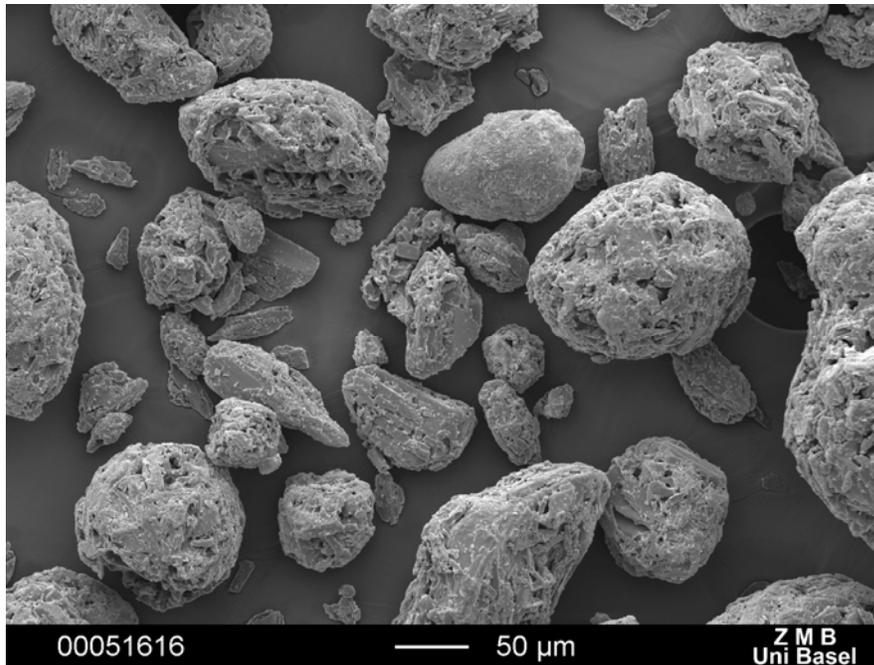


Abbildung 74: SEM-Aufnahme von Paracetamol Gran 90 Compap L

Die Compap L-Partikel sind zum Teil kugelförmig und sehen poröser aus als die DCP-4-Partikel aber stärker kompaktiert als die DC 96 %-Partikel. Im Vergleich zu DCP-4 gibt es einen grösseren Anteil an kleineren Partikeln und Bruchstücke grösserer Partikel. Der grössere Feinanteil ist nach Literaturangaben<sup>138</sup> ungünstig für die Tablettiereigenschaften.

### 7.3.3.1.2 Hilfsstoffe

Tabelle 22 zeigt die Spezifikationen und Ergebnisse (in blauer Schrift) wichtiger Materialeigenschaften der Hilfsstoffe wie Siebanalyse, Trocknungsverlust und Schütt- und Stampfdichte. Die Spezifikationsangaben wurden aus den Materialspezifikationen bzw. Datenblättern der Hersteller entnommen.

**Experimenteller Teil  
Modellformulierungen**

<b>Prüfpunkt</b>	<b>Ergebnisse</b>								
<b>Siebanalyse</b>	<b>Siebrückstand [%] (&gt; x µm) bzw. Siebdurchgang [%] (&lt; x µm) - kumulativ</b>								
<b>Rohstoff</b>	Cellulose mikrokr.	Stärke vorverkl.	Na-Croscarmellose					Mg-stearat	
<b>Materialnr.</b>	805000	800010	800750			Pharmatrans n/a		826070	
<b>Chargenr.</b>	3044024	3027024	3007103, T340C	3008044, T404C	T420C	IM1307	IM1308	IM1309	3001093 C330301
<b>Lieferanten-Ch.</b>	6348C	IN 507409							
<b>Siebmaschenweite [µm]</b>									
> 2000		LZ: 0 LZ: 0							
> 420		LZ: max. 0,5 LZ: 0							
< 420		AZ: min. 90 AZ: 100							
> 250	LZ: ≤ 1,0 LZ: 0,0								
< 150		LZ: 95,9							
> 75	LZ: ≤ 30 LZ: 16,5		LZ: max. 2,0						AZ: max. 1,0 LZ: 0,1 AZ: 0,3
			LZ: 0,5	LZ: 0,1	LZ: 0,3				
> 53	AZ: max. 45 AZ: 35								
< 53		LZ: min. 25 LZ: 35,7							
> 44			LZ: max. 10,0						
			LZ: 2,0	LZ: 0,9	LZ: 1,9				
<b>Trocknungsverlust [%]</b>		LZ: max. 14 AZ: max. 15,0 LZ: 3,5 AZ: 3,5	LZ: max. 6,0 AZ: max. 10,0						LZ: 3,5 AZ: 3,3
			LZ: 1,9 AZ: 2,2	LZ: 1,6 AZ: 1,0	LZ: 2,0	LZ: 4,5	LZ: 4,8	LZ: 4,9	
<b>Schüttdichte [g/ml]</b>	LZ: 0,30								
<b>Stampfdichte [g/ml]</b>		zur Information AZ: 0,89							AZ: 0,20 – 0,30 LZ: 0,24 AZ: 0,23

LZ = Lieferantenzertifikat; AZ = Analysenzertifikat

**Tabelle 22: Spezifikationen und Analyseergebnisse der Hilfsstoffe**

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

Abbildung 75 zeigt die Ergebnisse der Siebanalyse der Hilfsstoffe.

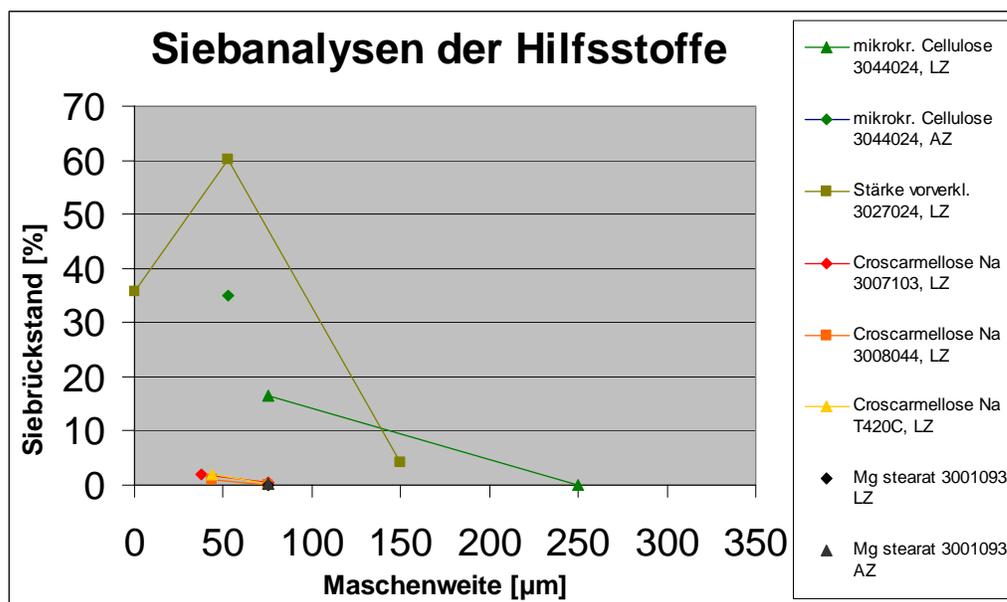


Abbildung 75: Partikelgrössenverteilung (Siebanalyse) der Hilfsstoffe

Die vorverkleisterte Stärke zeigt die grössten Partikel (5 % liegen zwischen 150 und 420 µm). Mikrokristalline Cellulose hat einen Anteil von 16,5 % an Partikeln, die grösser als 75 µm aber kleiner als 250 µm sind. Na-Croscarmellose und Magnesiumstearat zeigen die kleinsten Partikel. Nur 0,1 bis 0,5 % sind grösser als 75 µm.

Ein grosser Anteil der Stärke und Cellulosepartikel ist ebenfalls kleiner als 75 µm. Daher kann von einer guten Mischbarkeit der Rohstoffe und von einem homogenen Fliessverhalten aufgrund einer homogenen Partikelgrössenverteilung in der Pulvermischung ausgegangen werden. Von den Na-Croscarmellose-Chargen von Pharmatrans liegen keine Siebanalysenergebnisse vor.

Der Trocknungsverlust der Pharmatrans-Na-Croscarmellose liegt etwas über dem der Ac-Di-Sol®-Chargen. Da der prozentuale Anteil in der Mischung jedoch nur bei 1,5 % liegt, wird das nicht als kritisch beurteilt.

### 7.3.3.2 Endmischungen

Für die Endmischungen gab es keine Spezifikationen, da es sich um erstmalig hergestellte Versuchsansätze mit Modellformulierungen handelte.

Während der Herstellung wurde die Endmischung der ersten Charge (4.1.b) nach 5 Minuten Mischzeit visuell auf eine homogene Verteilung der Rohstoffe geprüft. Da noch keine homogene Endmischung erreicht war, wurde noch einmal 5 Minuten endgemischt. Danach sah die Endmischung homogen aus und die Mischzeit für die Endmischung wurde bei allen folgenden Chargen direkt auf 10 Minuten verlängert. Die Verteilung der Rohstoffe war bei allen Endmischungen visuell homogen, wurde aber nicht analytisch überprüft.

An allen Endmischungen wurden die Partikelgrössenverteilung mittels Siebanalyse, das Schütt- und Stampfvolumen sowie die Fließfähigkeit durch die Bestimmung des Böschungswinkels und die Fließgeschwindigkeit getestet. Ausserdem wurden die Endmischungen auf ihre absolute Dichte mittels Heliumpyknometrie in Basel geprüft. Der Hausnerfaktor wurde nach der Formel 46<sup>142</sup> berechnet.

Hausnerfaktor (HF) = Stampfdichte [g/cm<sup>3</sup>]/Schüttdichte[g/cm<sup>3</sup>]

**Formel 46: Hausnerfaktor**

Tabelle 23 listet die Ergebnisse der Siebanalysen, der Bestimmungen des Böschungswinkels, Schütt- und Stampfvolumens, des Hausnerfaktors, der Fließgeschwindigkeiten sowie der absoluten Dichte der Endmischungen 4.1.a bis 4.3.b auf.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

Prüfpunkt	Charge					
	Siebrückstand [%]					
Siebanalyse	4.1.a	4.1.b	4.2.a	4.2.b	4.3.a	4.3.b
Siebmaschenweite [µm]						
250	3,7	4,6	2,4	4,1	3,3	2,3
180	13,2	13,1	11,2	11,2	12,4	11,5
150	10,6	10,0	11,2	9,8	12,4	11,0
106	30,7	28,1	30,4	26,5	28,6	30,2
75	15,3	17,6	18,6	18,9	17,9	18,6
45	10,9	10,5	11,8	11,0	11,4	10,6
< 45	15,1	13,9	15,3	17,2	15,0	14,4
<b>Böschungswinkel tan φ</b>	0,66	0,67	0,61	0,68	0,67	0,65
<b>Schüttvolumen [ml/ 100 g]</b>	197	198	196	199	197	196
<b>Stampfvolumen [ml/ 100 g]</b>						
V 500	173	174	172	171	172	172
V 1250	172	173	171	171	172	171
<b>Hausnerfaktor</b>	1,1	1,1	1,1	1,2	1,1	1,1
<b>Fliess- geschwindigkeit Einzelwerte [g/s]</b>	0,8	1,6	1,4	0,7	1,1	0,9
<b>Mittelwert [g/s]/ Standardab- weichung [g/s]/ VK [%]</b>	1,1/0,4/34,0					
<b>Absolute Dichte (Helium- pyknometrie) [g/cm<sup>3</sup>]</b>	1,3510	1,3517	1,3509	1,3523	1,3503	1,3513

**Tabelle 23: Physikalische Eigenschaften der Endmischungen 4.1.a – 4.3.b**

Alle sechs Chargen des Versuches 4 zeigen das gleiche Schütt- und Stampfvolumen. Der Hausnerfaktor ist für alle Chargen mit 1,1 bis 1,2 etwa gleich hoch.

Der Böschungswinkel ist ebenfalls für alle Chargen gleich gross.

Die Messung der Fliessgeschwindigkeit wurde mit der Metaldüse mit der grössten Öffnung (9 mm Durchmesser) durchgeführt. Die Endmischungen aller Versuchschargen zeigten Massefluss. Das Material floss jedoch nicht von alleine durch den Trichter, sondern der Materialfluss musste mit leichten Schlägen auf den Trichterrand aktiviert werden. Teilweise trat auch während des Entleerens des Trichters wieder ein Stillstand im Materialfluss auf, der nur durch weiteres Klopfen auf den Trichterrand behoben werden konnte. Die sechs Endmischungen zeigen grosse Unterschiede bei der Fliessgeschwindigkeit. Bei den Chargen 4.1.a und 4.1.b erhöht sich die Fliessgeschwindigkeit mit der Verlängerung der Mischzeit, bei den anderen Chargen verlangsamt sie sich. Die Ursache für die Unterschiede ist vermutlich eine unterschiedlich starke Aktivierung des Materialflusses durch das erforderliche Klopfen auf den Trichter und nicht unterschiedliche Materialeigenschaften.

Die absolute Dichte der Endmischungen ist für alle sechs Chargen vergleichbar.

Die Ergebnisse der Siebanalysen der Endmischungen des Versuches 4 werden in Abbildung 76 dargestellt.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

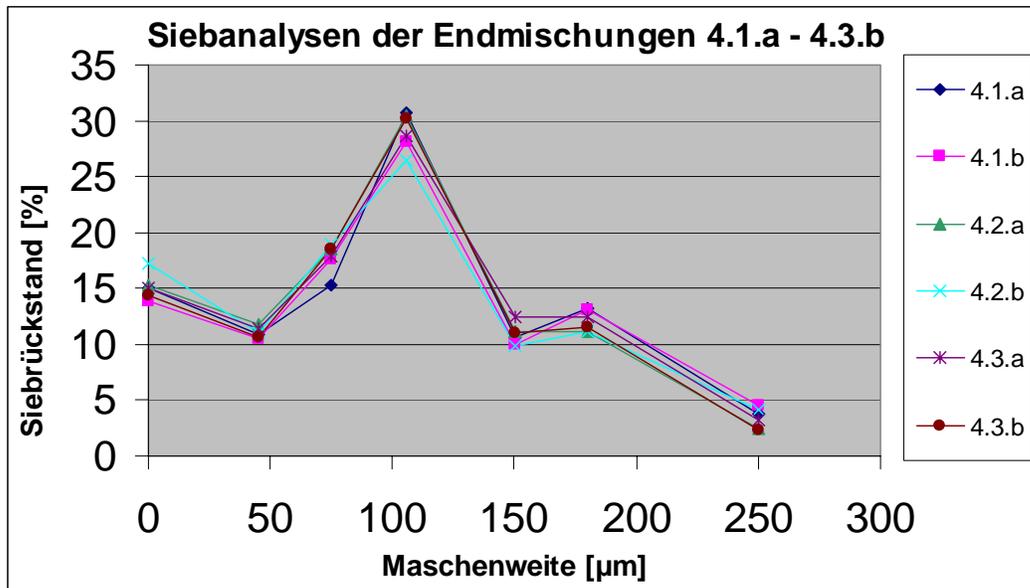


Abbildung 76: Partikelgrößenverteilung (Siebanalyse) der Endmischungen 4.1a - 4.3.b

Alle sechs Chargen des Versuches 4 zeigen eine identische Partikelgrößenverteilung, die durch den hohen Wirkstoffanteil an Paracetamol mit der Partikelgrößenverteilung des Wirkstoffes übereinstimmt.

Tabelle 24 listet die Ergebnisse der Siebanalysen, der Bestimmungen des Böschungswinkels, Schütt- und Stampfvolumens, des Hausnerfaktors, der Fließgeschwindigkeiten sowie der absoluten Dichte der Endmischungen 5.1.a bis 5.3.b auf.

**Experimenteller Teil**  
**Modellformulierungen**

Prüfpunkt	Charge					
	Siebrückstand [%]					
Siebanalyse	5.1.a	5.1.b	5.2.a	5.2.b	5.3.a	5.3.b
Siebmaschenweite [µm]						
250	4,9	6,0	2,9	3,9	3,5	5,2
180	13,5	14,0	13,8	13,8	13,6	12,9
150	11,0	11,7	11,4	11,5	13,3	11,0
106	33,0	29,8	27,5	27,7	27,2	27,9
75	15,4	16,6	18,9	19,7	18,2	18,1
45	10,8	11,5	11,2	10,7	11,4	14,0
< 45	10,4	10,5	13,1	10,4	12,1	11,5
<b>Böschungswinkel tan φ</b>	0,68	0,69	0,67	0,63	0,66	0,69
<b>Schüttvolumen [ml/100 g]</b>	200	204	200	204	205	208
<b>Stampfvolumen [ml/100 g]</b>						
V 500	180	179	178	179	178	180
V 1250	177	178	177	178	177	180
<b>Hausnerfaktor</b>	1,1	1,1	1,1	1,1	1,2	1,2
<b>Fliess- geschwindigkeit Einzelwerte [g/s]</b>	1,0	1,1	0,9	1,1	1,0	1,2
<b>Mittelwert [g/s]/ Standardab- weichung [g/s]/ VK [%]</b>	1,1/0,1/8,7					
<b>Absolute Dichte (Helium- pyknometrie) [g/cm<sup>3</sup>]</b>	1,3525	1,3548	1,3525	1,3524	1,3540	1,3539

**Tabelle 24: Physikalische Eigenschaften der Endmischungen 5.1.a – 5.3.b**

Alle sechs Chargen des Versuches 5 zeigen das gleiche Schütt- und Stampfvolumen. Es ist etwas grösser als bei den sechs Chargen des Versuches 4. Der Hausnerfaktor liegt wie bei Versuch 4 für alle Chargen gleich hoch bei 1,1 bis 1,2. Der Böschungswinkel ist ebenfalls für alle Chargen gleich gross und entspricht den Ergebnissen des Versuches 4. Die sechs Endmischungen zeigen Unterschiede bei der Fliessgeschwindigkeit, jedoch streuen die Ergebnisse nicht so stark wie bei Versuch 4. Die Ursache für die Unterschiede liegt wie bei Versuch 4 vermutlich an unbeabsichtigten Veränderungen bei der Versuchsdurchführung und nicht an unterschiedlichen Materialeigenschaften. Die absolute Dichte der Endmischungen ist für alle sechs Chargen vergleichbar und liegt etwas oberhalb der Daten des Versuches 4.

Die Ergebnisse der Siebanalysen der Endmischungen des Versuches 5 werden in Abbildung 77 dargestellt.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

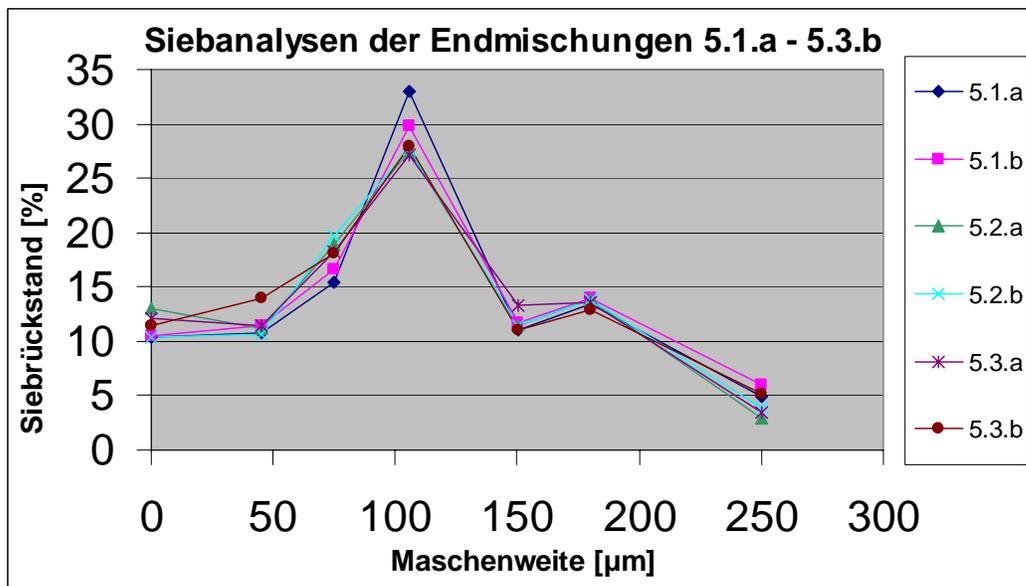


Abbildung 77: Partikelgrößenverteilung (Siebanalyse) der Endmischungen 5.1.a - 5.3.b

Alle sechs Chargen des Versuches 5 zeigen eine übereinstimmende Partikelgrößenverteilung. Der Anteil an Partikeln  $> 45 \mu\text{m}$  ist etwas grösser als bei den Endmischungen des Versuches 4, der Feinanteil ( $< 45 \mu\text{m}$ ) etwas kleiner und führt zu dem etwas kleineren Schütt- und Stampfvolumen der Chargen des Versuches 5.

Die Befüllung der Matrize am Presster erfolgte aufgrund der vorliegenden Füllschuhkonstruktion nur über die Schwerkraft der Tablettiermischung. Während der Tablettierung wurde beobachtet, dass der Füllschuh mehrfach gerüttelt werden musste, da sich Luftnester im Pulverbett gebildet hatten. Dies war bei den Mischungen, die Na-Croscarmellose von Pharmatrans enthalten, deutlich häufiger erforderlich, als bei den Ac-Di-Sol® enthaltenden Mischungen. Die physikalischen Daten der Endmischungen geben jedoch keinen Hinweis auf einen entscheidenden Unterschied.

Tabelle 25 listet die Ergebnisse der Siebanalysen, der Bestimmungen des Böschungswinkels, Schütt- und Stampfvolumens, des Hausnerfaktors, der Fliessgeschwindigkeiten sowie der absoluten Dichte der Endmischungen 6.1, 6.2, 7.1 und 7.2 auf.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

Prüfpunkt	Charge			
	Siebrückstand [%]			
Siebmaschenweite [µm]	6.1	6.2	7.1	7.2
250	2,50	2,20	6,09	5,29
180	10,59	10,00	21,08	19,98
150	11,59	12,00	13,49	13,29
106	31,57	30,80	25,07	25,97
75	22,68	24,30	12,89	12,89
45	17,88	16,30	10,59	11,69
< 45	3,90	3,50	8,59	10,59
Böschungswinkel tan φ	0,77	0,75	0,59	0,56
Schüttvolumen [ml/ 100 g]	226	238	184	186
Stampfvolumen [ml/ 100 g]				
V 500	199	203	170	168
V 1250	199	202	169	167
Hausnerfaktor	1,1	1,2	1,1	1,1
Absolute Dichte (Helium- pyknometrie) [g/cm <sup>3</sup> ]	1,3624	1,3588	1,3425	1,3447

Tabelle 25: Physikalische Eigenschaften der Endmischungen 6.1, 6.2, 7.1 und 7.2

Die Endmischungen 7.1 und 7.2 zeigen übereinstimmend mit dem höheren Grobanteil und niedrigeren Feinanteil ein etwas niedrigeres Schütt- und Stampfvolumen als die Endmischungen 6.1 und 6.2. Der Hausnerfaktor ist für alle 4 Chargen mit 1,1 bis 1,2 etwa gleich hoch. Bei der Durchführung der Böschungswinkelbestimmung wurde ein deutlich schnelleres und homogeneres Fließen der Endmischungen 7.1 und 7.2 im Vergleich zu den Endmischungen 6.1 und 6.2 beobachtet. Dies wird durch die kleineren Werte für die Böschungswinkel der Endmischungen 7.1 und 7.2 bestätigt und korreliert mit dem aus anderen Bestimmungen gefolgerten günstigeren Fließverhalten der Endmischungen 7.1 und 7.2<sup>142</sup>.

Die absolute Dichte der Endmischungen 6.1 und 6.2 mit Paracetamol DC 96 % ex Mallinckrodt liegt etwas über der der Endmischungen der Versuche 4 und 5 (Paracetamol DCP-4). Die absolute Dichte der Endmischungen 7.1 und 7.2 mit Paracetamol Gran 90 % Compap L liegt geringfügig unterhalb der der Endmischungen der Versuche 4 und 5.

Die Ergebnisse der Siebanalysen der Endmischungen der Versuche 6 und 7 werden in Abbildung 78 dargestellt.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

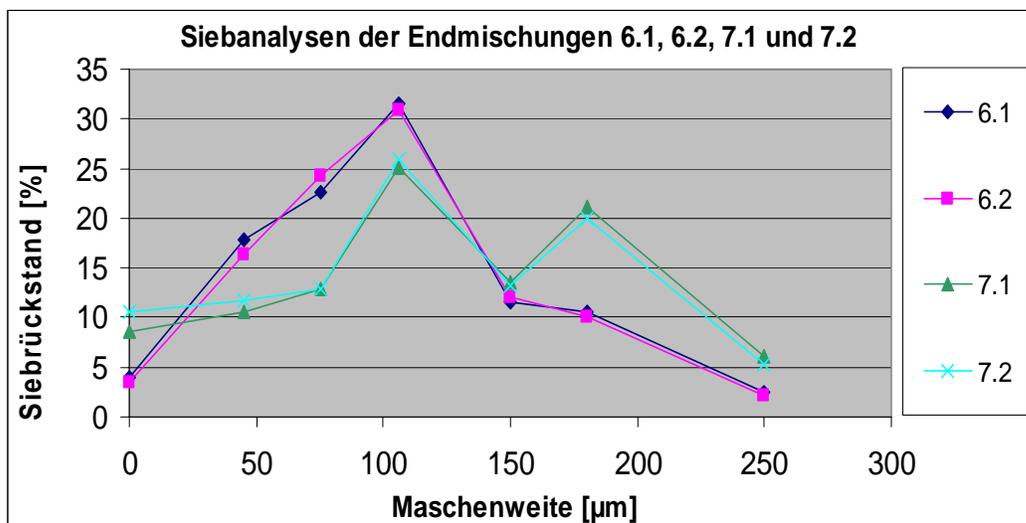


Abbildung 78: Siebanalysen der Endmischungen 6.1, 6.2, 7.1 und 7.2

Die Partikelgrößenverteilung der Endmischungen 6.1 und 6.2 sowie 7.1 und 7.2 ist aufgrund der jeweils gleichen Zusammensetzungen und Rohstoffchargen -wie erwartet- identisch. Bei den Endmischungen 6.1 und 6.2 ist der Anteil an Partikeln, die kleiner als 150 µm sind, grösser und der Anteil an Partikeln, die grösser als 150 µm sind, kleiner als bei den Endmischungen 7.1 und 7.2. Trotz der bi-modalen Verteilung haben die Endmischungen 7.1 und 7.2 eine für eine gute Fließfähigkeit günstigere Partikelgrößenverteilung als die Endmischungen 6.1 und 6.2. Die Partikelgrößenverteilung korreliert gut mit den Böschungswinkeln und den Schütt- und Stampfvolumina.

### 7.3.3.3 Tabletten

Da die bei den vorliegenden Versuchen hergestellten Endmischungen noch nie zuvor tablettiert wurden, gab es keine Spezifikationen für die Tabletten. Die mit dem Presster produzierten Tabletten wurden bezüglich Masse, Dimensionen, Dicke und Bruchfestigkeit jeweils direkt im Anschluss an die Herstellung der Tabletten geprüft.

#### 7.3.3.3.1 Beschreibung

Die Beschreibung der Tabletten wurde durch das eingesetzte Werkzeug bestimmt, d.h. runde, beidseitig flache Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm. Alle hergestellten Tabletten erfüllten dieses Kriterium. Es wurden keine Klebestellen, abgeschlagene Kanten oder ähnliche Fehler entdeckt.

#### 7.3.3.3.2 Tablettenmasse versus Fülltiefe

Um einen möglichst breiten Presskraftbereich abdecken zu können und ein angemessenes Verhältnis von Tablettendurchmesser zu -dicke zu erzielen, wurden 250 mg als Richtwert für die Tablettenmasse ausgewählt. Tabelle 26 listet die Tablettiergeschwindigkeiten, die Druckhaltezeiten und die eingestellten Fülltiefen bei den Versuchen 4.1.a bis 5.3.b auf.

Versuch	Tablettiergeschwindigkeit [Tabletten/h]	Druckhaltezeit [ms]	Fülltiefe [mm]
4 und 5	100.000	10,3	6,19
	120.000	8,6	6,21
	139.200	7,4	6,23

Tabelle 26: Tablettiergeschwindigkeiten, Druckhaltezeiten und Fülltiefen für die Versuche 4 und 5

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

An jeder Charge wurden bei allen Einstellungen jeweils 10 Tabletten auf ihre Masse geprüft. Auf Abbildung 79 wurden die Tablettenmassen (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Chargen 4.1.a bis 4.3.b (Tabletten mit Paracetamol DCP-4 und Ac-Di-Sol®) gegen die eingestellten Fülltiefen bei den in Tabelle 26 aufgelisteten drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten aufgetragen.

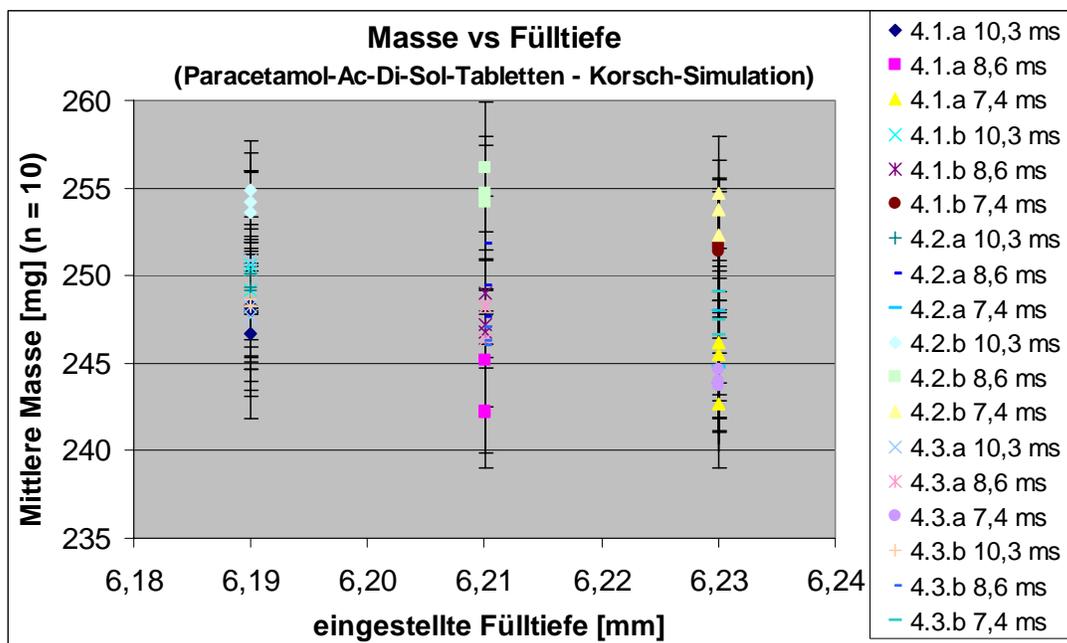


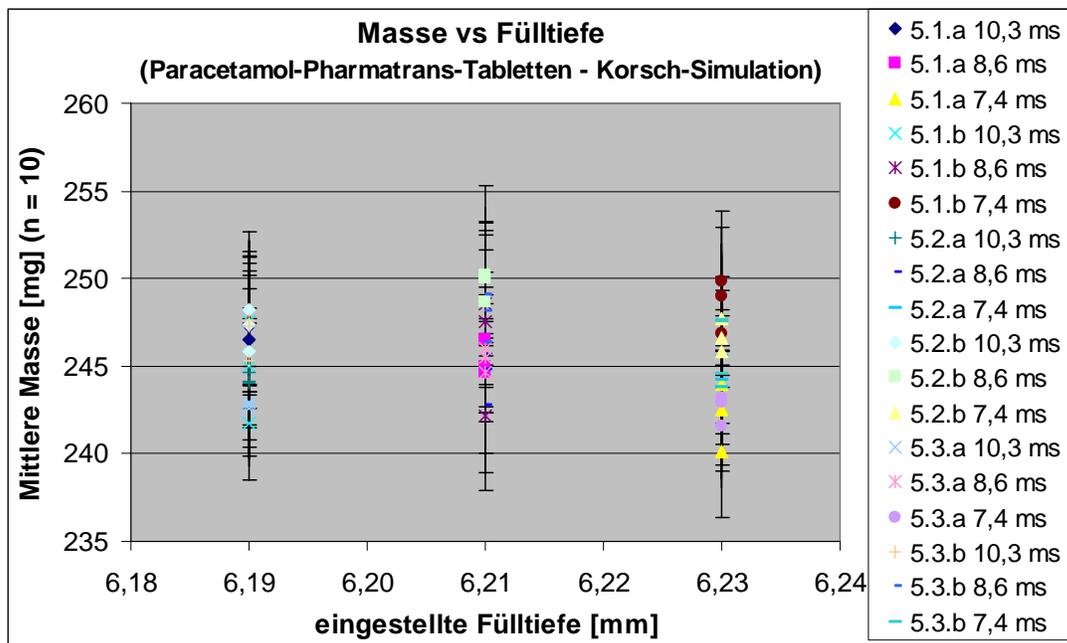
Abbildung 79: Mittlere Masse vs Fülltiefe der Chargen 4.1.a - 4.3.b (Paracetamol DCP-4; Ac-Di-Sol®) bei drei verschiedenen Druckhaltezeiten

Bis auf zwei Ausnahmen liegt die mittlere Tablettenmasse aller Chargen der Versuche 4.1.a bis 4.3.b bei der Zielmasse von 250 mg. Bei Versuch 4.2.b sind die Tablettenmassen bei allen drei Geschwindigkeiten bzw. Fülltiefen etwas grösser als die der anderen Chargen. Bei Charge 4.1.a liegen die Tablettenmassen etwas unterhalb der der anderen Chargen. Da bezüglich der physikalischen Eigenschaften der Endmischungen keine Auffälligkeiten entdeckt wurden, liegt die Ursache hierfür in einem ungleichmässigen Materialfluss aus dem Presster-Füllschuh in die Matrize. Dies wird durch die verhältnismässig hohen Standardabweichungen unabhängig von den drei Tablettiergeschwindigkeiten bestätigt.

Das Verhalten der Endmischungen bei der Bestimmung der Fließgeschwindigkeit stimmt mit der Beobachtung der Fließproblematik bei der Tablettierung mit dem Presster überein. Das ungünstige Fließverhalten auf dem Presster lässt jedoch nicht notwendigerweise auf eine problematische Verarbeitbarkeit der Endmischungen auf einem Rundläufer schliessen. Durch einen Rührflügelfüllschuh ist eine wesentlich gleichmässiger Befüllung möglich als nur aufgrund der Schwerkraft.

Abbildung 80 zeigt die Tablettenmassen (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Chargen 5.1.a bis 5.3.b (Tabletten mit Paracetamol DCP-4 und Pharmatrans Na-Croscarmellose) aufgetragen gegen die eingestellten Fülltiefen bei den in Tabelle 26 aufgelisteten drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen



**Abbildung 80: Mittlere Masse vs Fülltiefe der Chargen 5.1.a - 5.3.b (Paracetamol DCP-4; Pharmatrans) bei drei verschiedenen Druckhaltezeiten**

Die mittleren Massen der Chargen 5.1.a bis 5.3.b liegen bei allen drei Geschwindigkeiten bzw. Fülltiefen im Schnitt leicht unterhalb des Zielwertes von 250 mg und etwas unterhalb der mittleren Tablettenmassen der Chargen 4.1.a bis 4.3.b.

Dieses Ergebnis korreliert mit dem etwas höheren Schütt- und Stampfvolumen und dem etwas niedrigeren Feinanteil der Endmischungen mit Na-Croscarmellose von Pharmatrans. Bei der volumetrischen Dosierung wird durch das etwas höhere Schüttvolumen der Endmischungen weniger Masse in die Matrizie dosiert. Auch bei Versuch 5 belegen die relativ hohen Standardabweichungen den ungleichmässigen Materialfluss aus dem Presster-Füllschuh in die Matrizie.

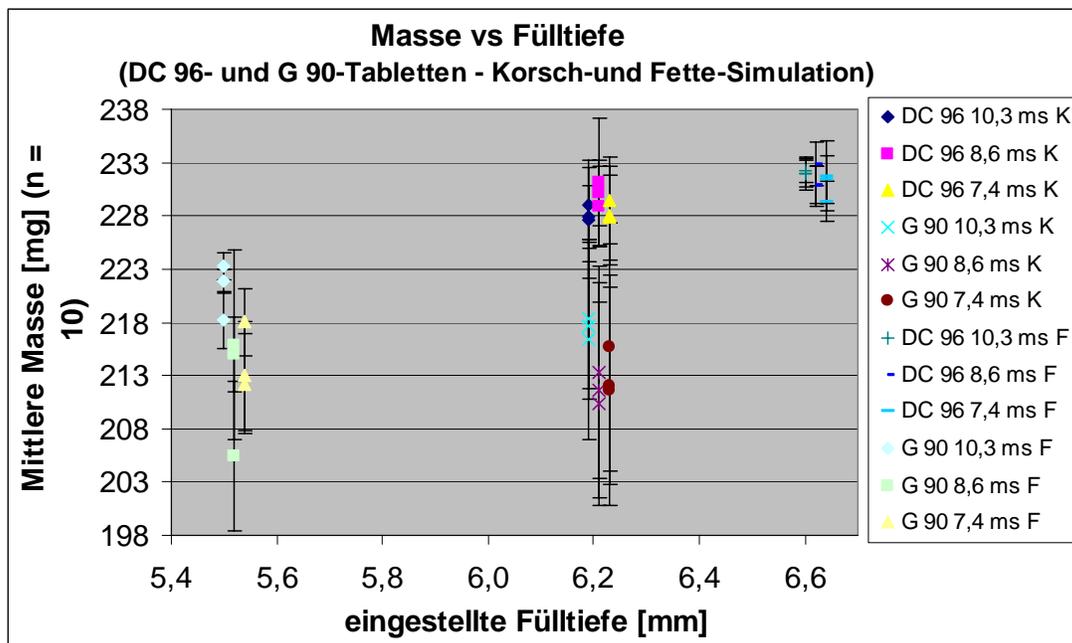
Für die Simulationen der Korsch- und Fette-Tablettenpressen waren bei den Versuchen 6 und 7 von jeder Formulierung 500 g Endmischung, d.h. die Chargen 6.1 und 7.1 ausreichend. Daher wurden die zweiten Portionen (6.2 und 7.2) nicht tablettiert. Tabelle 27 listet die Tablettiergeschwindigkeiten, die Druckhaltezeiten und die eingestellten Fülltiefen bei den Versuchen 6.1 und 7.1 bei der Korsch- und Fette-Simulation mit dem Presster auf.

Versuch	Tablettiergeschwindigkeit [Tabletten/h]	Druckhaltezeit [ms]	Fülltiefe [mm]		
			Korsch-Simulation		Fette-Simulation
			6.1 und 7.1	6.1	7.1
6.1 und 7.1	100.000	10,3	6,19	6,60	5,50
	120.000	8,6	6,21	6,62	5,52
	139.200	7,4	6,23	6,64	5,54

**Tabelle 27: Tablettiergeschwindigkeiten, Druckhaltezeiten und Fülltiefen für die Versuche 6.1 und 7.1, Korsch- und Fette-Simulation**

Auf Abbildung 81 ist die Auftragung der Tablettenmassen (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Versuche 6.1 (Paracetamol DC 96 %) und 7.1 (Paracetamol 90 % Compap L) gegen die eingestellten Fülltiefen bei den in Tabelle 27 aufgelisteten drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten bei der Simulation der Korsch Ph 300e/29 und Fette PT 2090/29 mit dem Presster dargestellt.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen



**Abbildung 81: Mittlere Masse vs Fülltiefe der Chargen 6.1 (DC 96 %) und 7.1 (G 90 %) bei drei verschiedenen Druckhaltezeiten – Korsch- und Fette-Simulation**

Die mittleren Tablettenmassen der Charge 6.1 (Paracetamol DC 96 %) liegen bei allen drei Geschwindigkeiten bzw. Fülltiefen etwa bei 230 mg. Damit sind sie deutlich kleiner als die mittleren Tablettenmassen der Versuche 4 und 5.

Bei der Korsch-Simulation sind trotz der gleichen Fülltiefen die mittleren Massen der Tabletten der Charge 7.1 (Paracetamol 90 % Compap L) deutlich kleiner als die der Charge 6.1. Der Unterschied der Tablettenmasse wird bei Charge 7.1 trotz der Anpassung der Fülltiefe an die höhere Geschwindigkeit noch um ca. 5 mg grösser.

Bei der Endmischung 7.1 mit Paracetamol 90 % Compap L ist der Materialverlust aus der Matrize bei höherer Geschwindigkeit etwas grösser als bei 6.1 (Paracetamol DC 96 %). Die kleineren mittleren Massen der Tabletten des Versuches 6.1 im Vergleich zu den Versuchen 4 und 5 korrelieren mit dem grösseren Schütt- und Stampfvolumen der Endmischung des Versuches 6.1.

Aufgrund des niedrigsten Schütt- und Stampfvolumens der Endmischung des Versuches 7.1 müssten die Tabletten eigentlich schwerer sein als die der Versuche 4, 5 und 6.1. Die Endmischung des Versuches 7.1 hat mit 20 % den grössten Anteil an Partikeln, die grösser als 180 µm sind. Da die Befüllung der Presster-Matrize mit dem Füllschuh nur aufgrund der Schwerkraft erfolgt, ist eine Entmischung der Pulvermischung im Füllschuh denkbar<sup>142</sup>.

Auch bei der Fette-Simulation sind die Tabletten des Versuches 7.1 mit Paracetamol 90 % Compap L deutlich leichter als die Tabletten des Versuches 6.1 mit Paracetamol DC 96 %. Trotz der bei der Fette-Simulation bei den beiden Formulierungen unterschiedlich eingestellten Fülltiefen ist der Unterschied in der mittleren Tablettenmasse genauso gross wie bei der Korsch-Simulation. Materialfluss- und Verdichtungseffekte der Endmischung im Füllschuh des Pressers spielen offensichtlich eine grössere Rolle als die Fülltiefeinstellung. Der Materialverlust aus der Matrize wird bei dem Versuch 7.1 bei der Fette-Simulation ebenfalls mit höherer Geschwindigkeit grösser.

Sowohl bei der Korsch- als auch bei der Fette-Simulation sind die Standardabweichungen bei Versuch 7.1 (Compap L) grösser als bei 6.1 (DC 96 %). Dieses Ergebnis stimmt mit dem während der Tablettierung beobachteten stockenderen Fließverhalten der Compap L-haltigen Endmischung überein. Diese Beobachtung steht im Widerspruch zu dem leichteren und homogeneren Fließen der Endmischung des Versuches 7.1 bei der Bestimmung des Böschungswinkels. Für die Beurteilung der Verarbeitbarkeit müssen also immer verschiedene Materialeigenschaften untersucht und Experimente durchgeführt werden.

Von den vorliegenden Endmischungen fließen die Paracetamol Rhodapap DCP-4-haltigen Endmischungen der Versuche 4 und 5 am schnellsten und gleichmässigsten in die Matrize.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

### 7.3.3.3 Tablettierbarkeit - Zerreiissfestigkeit versus Hauptpresskraft

An jeder Charge wurden bei allen Einstellungen jeweils 10 Tabletten auf ihre Dicke, Durchmesser und Bruchfestigkeit geprüft und mit den Ergebnissen die Zerreiissfestigkeit gemäss Formel 47 berechnet.

$$\sigma_t = 2 P / \pi D t$$

$\sigma_t$  = Zerreiissfestigkeit [MPa]

D = Durchmesser [mm]

P = Kraft beim Bruch [N]

t = Dicke über alles [mm]

#### Formel 47: Zerreiissfestigkeit flacher Tabletten

Auf Abbildung 82 wurde für Versuch 4 (Paracetamol DCP-4 und Ac-Di-Sol®) die Tablettierbarkeit als Zerreiissfestigkeit der Tabletten (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die angewandte Hauptpresskraft (Mittelwerte) aufgetragen.

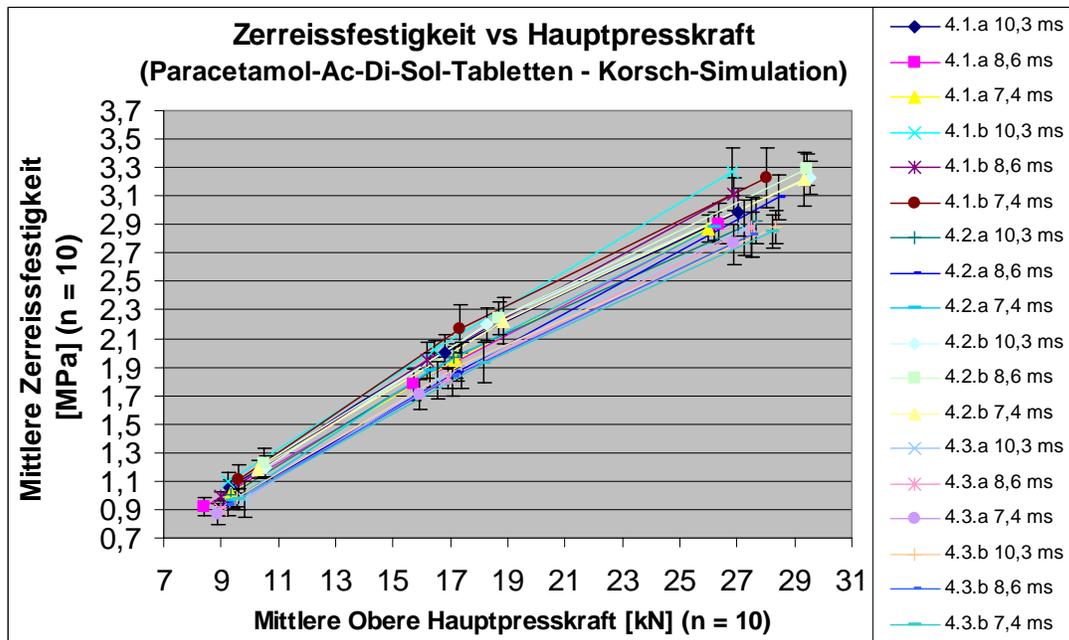


Abbildung 82: Zerreiissfestigkeit vs Hauptpresskraft des Versuches 4 (Paracetamol DCP-4; Ac-Di-Sol®)

Bei allen 6 Chargen des Versuches 4 steigt die Zerreiissfestigkeit mit steigender Hauptpresskraft wie erwartet an. **Die Ergebnisse der Tabletten, die mit gleicher Steghöhe verpresst wurden, liegen jeweils sehr eng zusammen. Es ist kein Effekt der Druckhaltezeit zu sehen.**

Abbildung 83 zeigt die Tablettierbarkeit als Zerreiissfestigkeit der Tabletten (Mittelwerte und Standardabweichungen) des Versuches 5 (Paracetamol DCP-4 und Pharmatrans-Na-Croscarmellose) aufgetragen gegen die angewandte Hauptpresskraft (Mittelwerte).

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

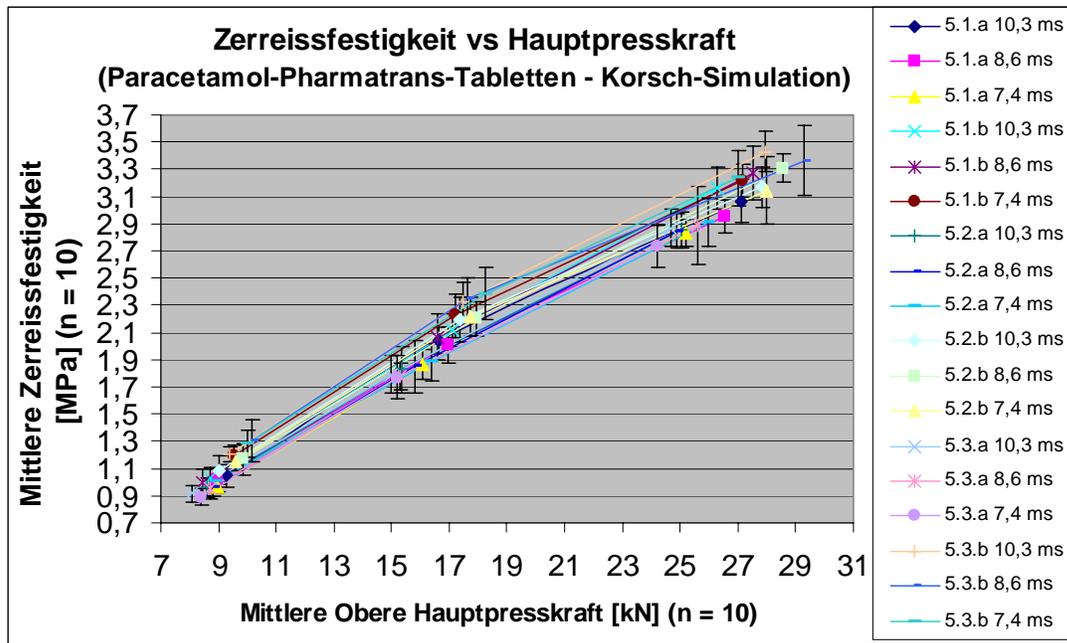


Abbildung 83: Zerreissfestigkeit vs Hauptpresskraft des Versuches 5 (Paracetamol DCP-4; Pharmatrans)

Auch bei allen 6 Chargen des Versuches 5 steigt die Zerreissfestigkeit mit steigender Hauptpresskraft wie erwartet an. Die Ergebnisse der Tabletten, die mit gleicher Steghöhe verpresst wurden, liegen ebenfalls jeweils sehr eng zusammen. Auch bei Versuch 5 ist kein Effekt der Druckhaltezeit zu erkennen.

**Weder zwischen den verschiedenen Na-Croscarmellose-Qualitäten, noch zwischen den Mischzeiten oder den verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten gibt es einen Unterschied in der Zerreissfestigkeit der Tabletten bei gleicher Hauptpresskraft. Beide Na-Croscarmellose-Qualitäten lassen sich in den Endmischungen bei gleichen Bedingungen zu Tabletten mit gleicher Zerreissfestigkeit verarbeiten.**

Auf Abbildung 84 ist die Tablettierbarkeit als Auftragung der Zerreissfestigkeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Tabletten der Versuche 6.1 (Paracetamol DC 96 %) und 7.1 (Paracetamol 90 % Compap L) gegen die angewandte Hauptpresskraft (Mittelwerte) bei der Simulation der Korsch Ph 300e/29 und Fette PT 2090/29 auf dem Presster dargestellt.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

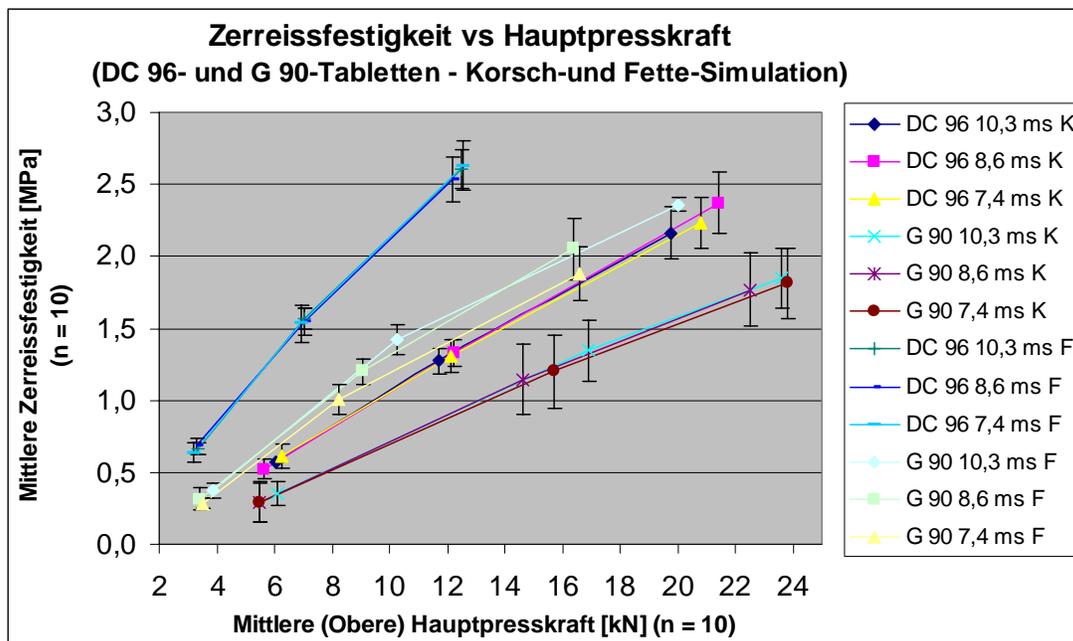


Abbildung 84: Zerreissfestigkeit vs Hauptpresskraft der Chargen 6.1 (DC 96 %) und 7.1 (G 90 %) – Korsch- und Fette-Simulation

Bei der Korsch- und Fette-Simulation steigen die Zerreissfestigkeiten beider Formulierungen –wie erwartet- mit steigender Hauptpresskraft an. Die Standardabweichungen steigen ebenfalls mit steigender Hauptpresskraft bei beiden Versuchen etwas an. **Es ist kein Effekt der Druckhaltezeit zu erkennen. Die niedrigeren Zerreissfestigkeiten der Tabletten des Versuches 7.1 (G 90 %) liegen an der deutlich kleineren Tablettenmasse (vgl. Abbildung 81).**

Bei der Fette-Simulation steigt die Zerreissfestigkeit bei beiden Formulierungen mit steigender Hauptpresskraft steiler an als bei der Korsch-Simulation, d.h. mit kleineren Presskräften wurden etwas höhere Zerreissfestigkeiten erzielt. **Dies liegt vermutlich an den kleineren Steghöhen, die bei der Fette-Simulation eingestellt waren und dadurch für eine stärkere Verdichtung der Tabletten sorgten.**

**Die Ergebnisse der vier Versuche belegen die sehr gute Verarbeitbarkeit der Endmischungen mit direkt verpressbarem Paracetamol. Auch mit sehr hohen Presskräften und bei sehr hohen Geschwindigkeiten lassen sich die Endmischungen zu Tabletten mit guter Zerreissfestigkeit verpressen. Aufgrund der unterschiedlichen Tablettenmassen können die drei unterschiedlichen Paracetamol-Qualitäten nicht direkt miteinander verglichen werden.**

### 7.3.3.3.4 Kompaktierbarkeit - Ln Zerreissfestigkeit versus Porosität

Zur Normierung der Daten wurde die Porosität mit der Formel 48<sup>142</sup> berechnet.

$$\varepsilon = (1 - \rho_r) * 100 \%$$

$$\varepsilon = \text{Porosität} [\%]$$

$$\rho_r = \text{relative Dichte} = \rho / \rho_a$$

$$\rho = \text{Dichte der Tablette} [\text{g}/\text{cm}^3]$$

$$\rho_a = \text{wahre Dichte} [\text{g}/\text{cm}^3]$$

**Formel 48: Porosität**

Zur Prüfung auf die Anwendbarkeit einer logarithmischen Abhängigkeit entsprechend der Ryshkewitch-Gleichung (s. Formel 49)<sup>143</sup> wurde der natürliche Logarithmus der Zerreissfestigkeit gegen die Porosität der Tabletten aufgetragen.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

$$TS = TS_0 \cdot \exp(-k\varepsilon)$$

TS = tensile strength (Zerreissfestigkeit)

TS<sub>0</sub> = geschätzte Zerreissfestigkeit bei Null-Porosität

ε = Porosität

k = Konstante, die den Effekt der Porositätsänderung auf die Bruchfestigkeit beschreibt

### Formel 49: Ryshkewitch-Gleichung

Auf Abbildung 85 wurde für Versuch 4 (Paracetamol DCP-4 und Ac-Di-Sol®) die Kompaktierbarkeit als der natürliche Logarithmus der Zerreissfestigkeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die Porosität der Tabletten aufgetragen.

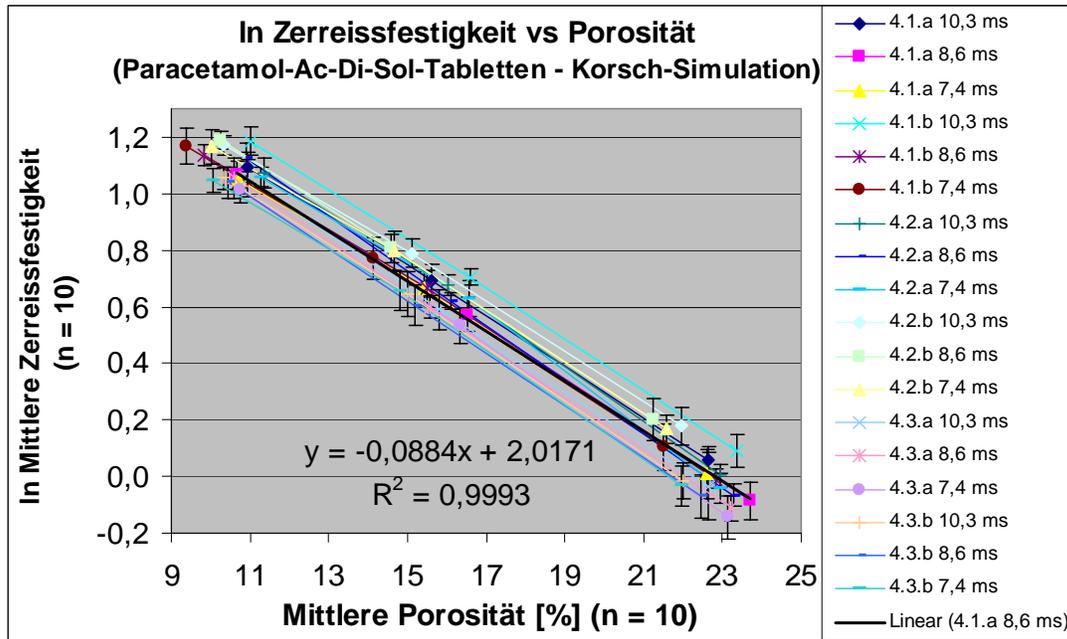


Abbildung 85: In Zerreissfestigkeit vs Porosität des Versuches 4 (Paracetamol DCP-4; Ac-Di-Sol®)

**Der natürliche Logarithmus der Zerreissfestigkeit verhält sich indirekt proportional zur Porosität der Tabletten und entspricht der Ryshkewitch-Gleichung.** Für die Teilcharge 4.1.a, 8,6 ms wurde die Geradengleichung der Trendlinie berechnet. Sie lautet:  $y = -0,0883x + 2,0176$ . Der Korrelationskoeffizient R<sup>2</sup> beträgt 0,9993. Für die Konstante k ergibt sich 0,09 und für die Zerreissfestigkeit bei einer Porosität von 0 % 7,5 MPa.

Die Ergebnisse der unterschiedlichen Chargen liegen sehr eng zusammen. Nur der ln der Zerreissfestigkeit der Charge 4.1.b bei 10,3 ms liegt etwas oberhalb der anderen Chargen, da die Tabletten der Charge 4.1.b aufgrund des kleineren minimalen Stempelabstandes etwas stärker verdichtet wurden.

Abbildung 86 zeigt die Kompaktierbarkeit als den natürlichen Logarithmus der Zerreissfestigkeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Tabletten des Versuches 5 (Paracetamol DCP-4 und Pharmatrans-Na-Croscarmellose) aufgetragen gegen die Porosität der Tabletten.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

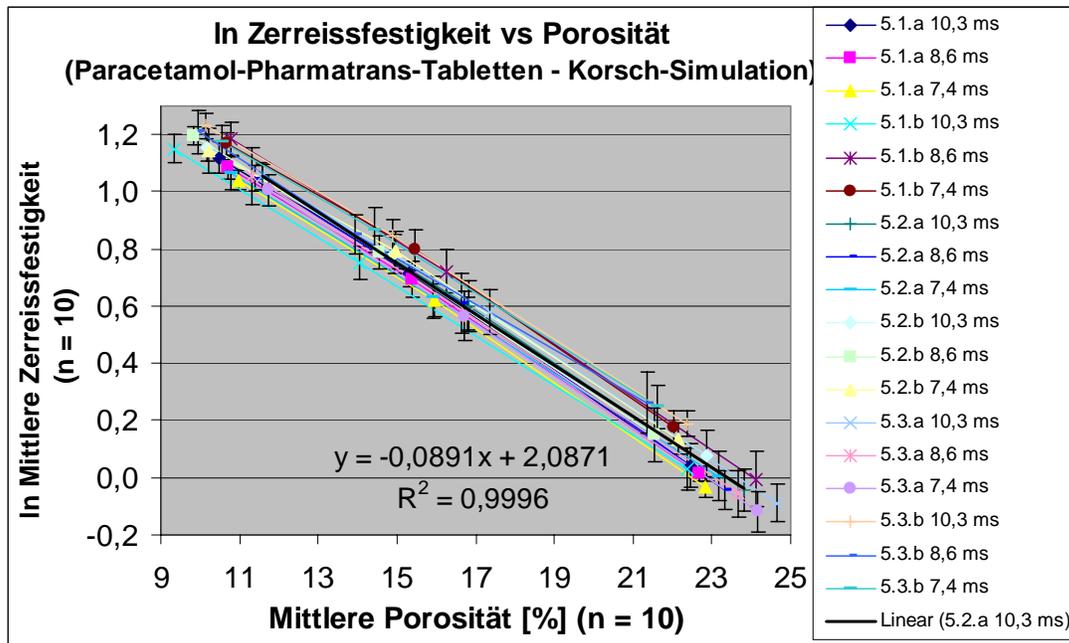


Abbildung 86: In Zerreihsfestigkeit vs Porosität des Versuches 5 (Paracetamol DCP-4; Pharmatrans)

**Der natürliche Logarithmus der Zerreihsfestigkeit verhält sich auch bei Versuch 5 indirekt proportional zur Porosität der Tabletten und entspricht der Ryshkewitch-Gleichung.** Für die Teilcharge 5.1.a, 8,6 ms wurde die Geradengleichung der Trendlinie berechnet. Sie lautet:  $y = -0,0897x + 2,0564$ . Der Korrelationskoeffizient  $R^2$  beträgt = 0,9988. Für die Konstante k ergibt sich 0,09 und für die Zerreihsfestigkeit bei einer Porosität von 0 % 7,8 MPa.

Die Ergebnisse der unterschiedlichen Chargen liegen sehr eng zusammen. Nur die Logarithmen der Zerreihsfestigkeit der Charge 5.1.b bei 8,6 und 7,4 ms liegen etwas oberhalb der anderen Chargen, da die Tabletten der Charge 5.1.b aufgrund des kleineren minimalen Stempelabstandes etwas stärker verdichtet wurden.

**Die Ergebnisse der Kompaktierbarkeit der Tabletten, dargestellt als Zerreihsfestigkeit bezogen auf die Porosität der Tabletten bestätigen auch aufgrund der ähnlichen Gleichungen für die Ryshkewitch-Gleichung, dass zwischen den Na-Croscarmellosen unterschiedlicher Hersteller kein Unterschied besteht.**

Auf Abbildung 87 ist die Kompaktierbarkeit als Auftragung des natürlichen Logarithmus der Zerreihsfestigkeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Versuche 6.1 (Paracetamol DC 96 %) und 7.1 (Paracetamol 90 % Compap L) gegen die Porosität der Tabletten bei der Simulation der Korsch Ph 300/29 und Fette PT 2090/29 mit dem Presster dargestellt.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

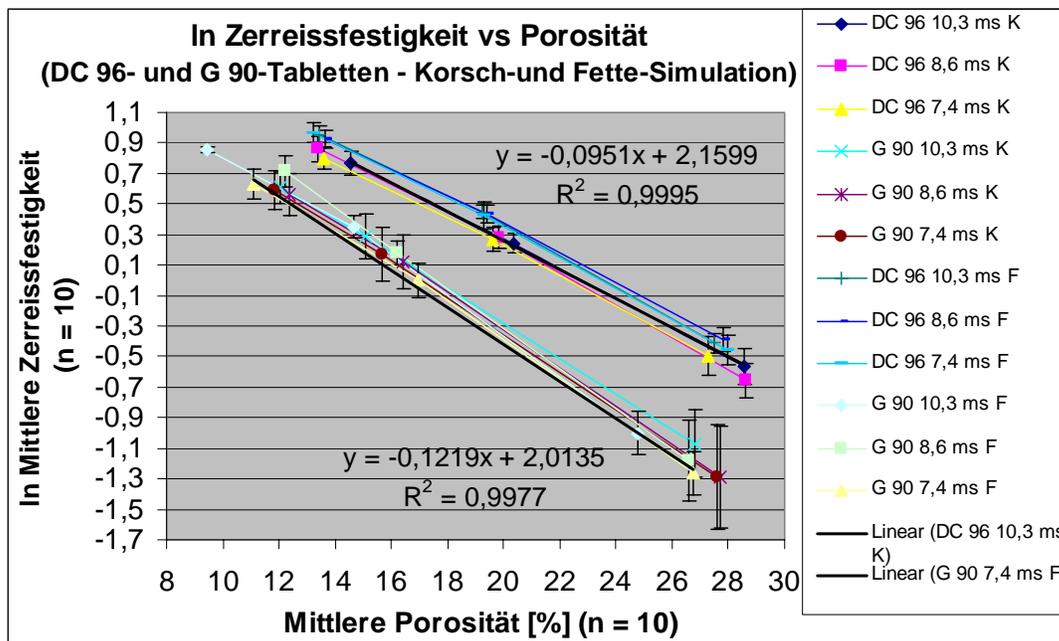


Abbildung 87: In ZerreiBfestigkeit vs Porosität der Chargen 6.1 (DC 96 %) und 7.1 (G 90 %) – Korsch-und Fette-Simulation

Die Logarithmen der ZerreiBfestigkeiten der Tabletten der Versuche 6 und 7 sind indirekt proportional zur Porosität und entsprechen der Ryshkewitch-Gleichung. Wegen der niedrigeren Tablettenmassen liegen die ZerreiBfestigkeiten unterhalb der Werte der Versuche 4 und 5. Aufgrund der niedrigsten Masse liegt die ZerreiBfestigkeit der G 90 % Compap L-Tabletten noch unterhalb der der DC 96 %-Tabletten. Bei beiden Formulierungen liegen die beiden Geraden, die die Korsch- und Fette-Simulationen repräsentieren, sehr eng zusammen. **Das bedeutet, bei beiden Formulierungen ist kein Geräteeffekt zu erkennen.** Wegen der Massenunterschiede der Tabletten können die beiden Formulierungen nicht direkt miteinander verglichen werden.

Für beide Formulierungen wurde jeweils beispielhaft an einer Teilcharge die Geradengleichung der Trendlinie berechnet. Bei DC 96, 10,3 ms K ist die Gleichung:  $y = -0,0948x + 2,1583$  mit einem Korrelationskoeffizienten  $R^2$  von 0,9996. Für G 90, 7,4 ms F ergibt sich die Gleichung:  $y = -0,1159x + 1,9814$  mit einem Korrelationskoeffizienten  $R^2$  von 0,9996. Daraus ergeben sich die Konstanten  $k$  von 0,09 bzw. 0,1 und die ZerreiBfestigkeiten bei 0 % Porosität von 8,7 MPa bzw. 7,3 MPa.

### 7.3.3.3.5 ZerreiBfestigkeit der Tabletten versus Druckhaltezeit

Auf Abbildung 88 wurde für Versuch 4 (Paracetamol DCP-4 und Ac-Di-Sol®) die ZerreiBfestigkeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Tabletten gegen die Druckhaltezeit, getrennt nach eingestellten Steghöhen aufgetragen.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

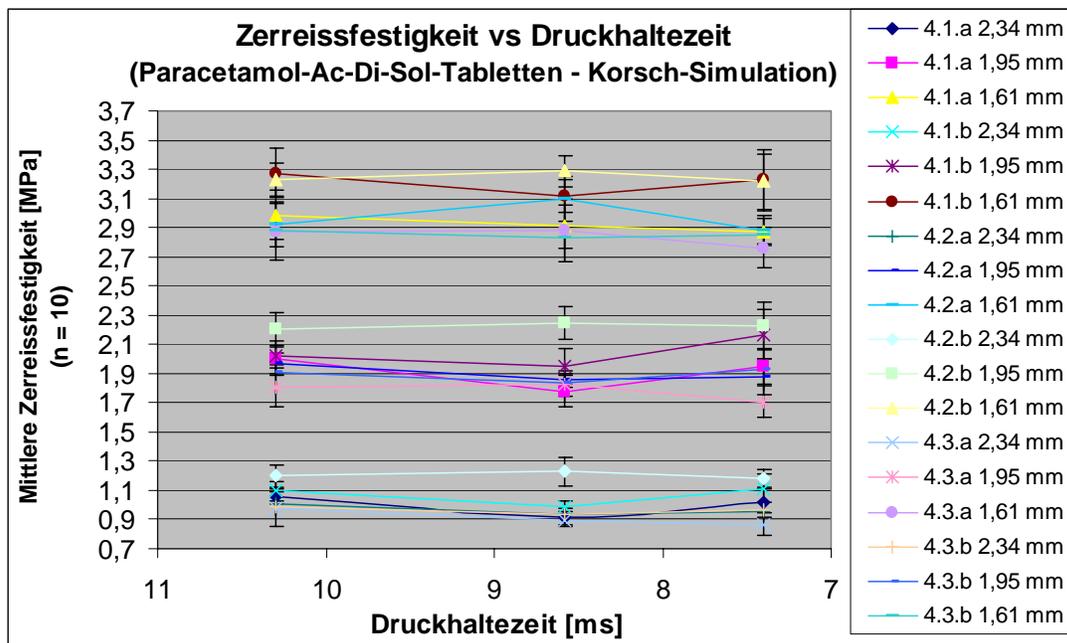


Abbildung 88: ZerreiBfestigkeit vs Druckhaltezeit des Versuches 4 (Paracetamol DCP-4; Ac-Di-Sol®)

**Bei allen drei eingestellten Steghöhen ist bei den ZerreiBfestigkeiten der Tabletten kein Effekt der unterschiedlichen Druckhaltezeiten zu erkennen.**

Abbildung 89 zeigt die ZerreiBfestigkeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Tabletten des Versuches 5 (Paracetamol DCP-4 und Pharmatrans-Na-Croscarmellose) aufgetragen gegen die Druckhaltezeit, getrennt nach eingestellten Steghöhen.

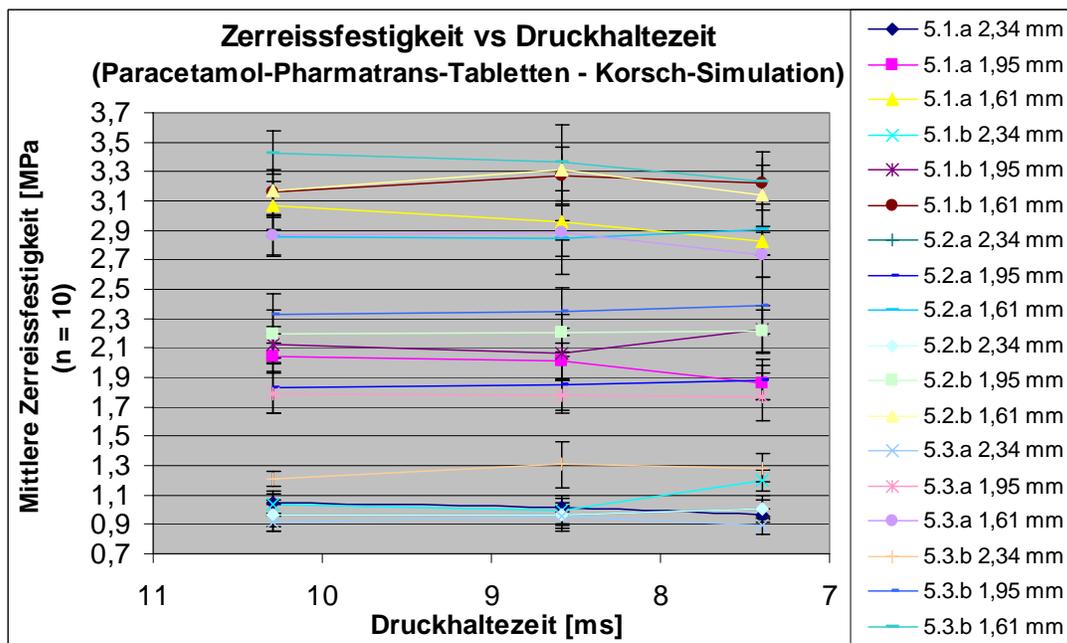


Abbildung 89: ZerreiBfestigkeit vs Druckhaltezeit des Versuches 5 (Paracetamol DCP-4; Pharmatrans)

**Auch bei den Tabletten des Versuches 5 haben die unterschiedlichen Druckhaltezeiten bei allen drei Steghöhen keinen Effekt auf die ZerreiBfestigkeiten der Tabletten.**

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

Auf Abbildung 90 ist die Auftragung der ZerreiBfestigkeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Versuche 6.1 (Paracetamol DC 96 %) und 7.1 (Paracetamol 90 % Compap L) gegen die Druckhaltezeit, getrennt nach eingestellten Steghöhen bei der Simulation der Korsch Ph 300e/29 und Fette PT 2090/29 mit dem Presster dargestellt.

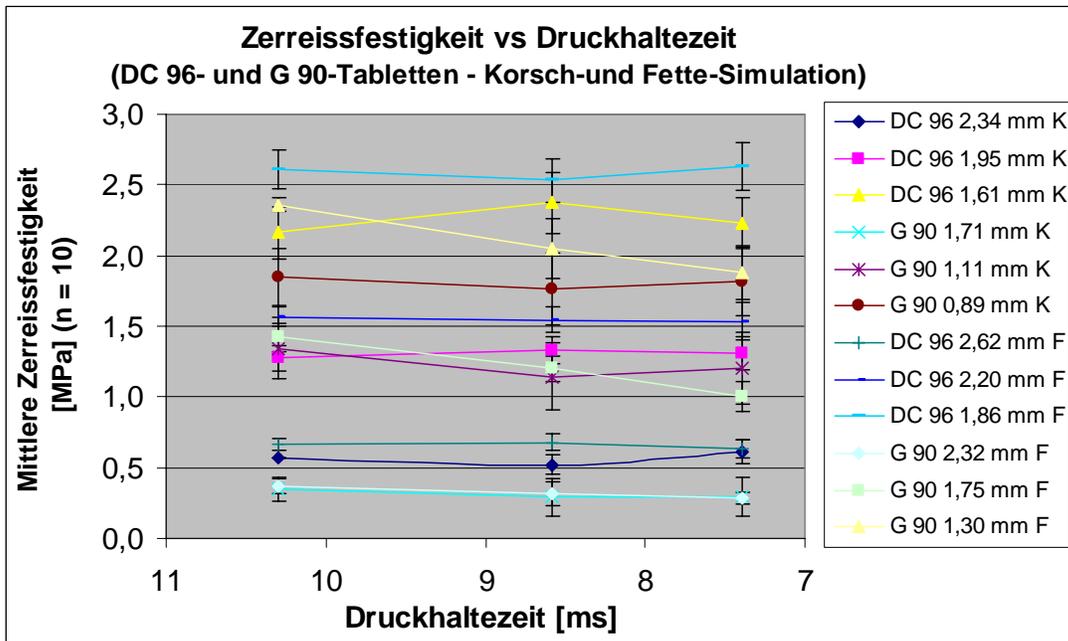


Abbildung 90: ZerreiBfestigkeit vs Druckhaltezeit der Chargen 6.1 (DC 96 %) und 7.1 (G 90 %) – Korsch-und Fette-Simulation

Bei der Korsch-Simulation ist bei allen drei eingestellten Steghöhen bei beiden Formulierungen kein Effekt der unterschiedlichen Druckhaltezeiten auf die ZerreiBfestigkeiten der Tabletten zu erkennen. Bei der Fette-Simulation ist bei den Tabletten 6.1 (DC 96 %) kein Effekt der Druckhaltezeit auf die ZerreiBfestigkeit der Tabletten zu sehen. Die Tabletten des Versuches 7.1 (G 90 %) zeigen jedoch im Unterschied dazu bei 1,75 mm und 1,30 mm Steghöhe eine Erniedrigung der ZerreiBfestigkeit bei kürzer werdenden Druckhaltezeiten.

Das Verhalten der Mischungen von Versuch 4 und 5 spricht für einen effektiven Bindemittelzusatz, der die in der Literatur beobachtete Verminderung der ZerreiBfestigkeit von paracetamolhaltigen Formulierungen bei zunehmender Tablettiergeschwindigkeit verhindern kann<sup>144</sup>. PVP erwies sich in publizierten Versuchen als effektives Bindemittel zur Herstellung von Tabletten mit verbesserter Bruchfestigkeit und ohne Deckeltendenz sogar bei hohen Kompressionsgeschwindigkeiten<sup>145</sup>. So zeigen sich die Mischungen von Versuch 4 und 5 als robust gegenüber Druckhaltezeitverkürzungen. Die Mischung von Versuch 7 lässt sich ebenfalls bei hohen Geschwindigkeiten ohne Verminderung der ZerreiBfestigkeit gut verarbeiten. Die Tablettiermischung mit Paracetamol Compap L (G 90 %) zeigte bei der Fette-Simulation eine leichte Reduktion der ZerreiBfestigkeit bei kurzen Druckhaltezeiten. Das bedeutet, der Anteil an elastischer Entspannung ist bei diesen Tabletten bei höheren Geschwindigkeiten erhöht.

### 7.3.3.3.6 Vorpresskraft versus Steghöhe

Auf Abbildung 91 wurde für den Versuch 4 (Paracetamol DCP-4 und Ac-Di-Sol®) die Vorpresskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die eingestellte Steghöhe an den Vordruckrollen aufgetragen.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

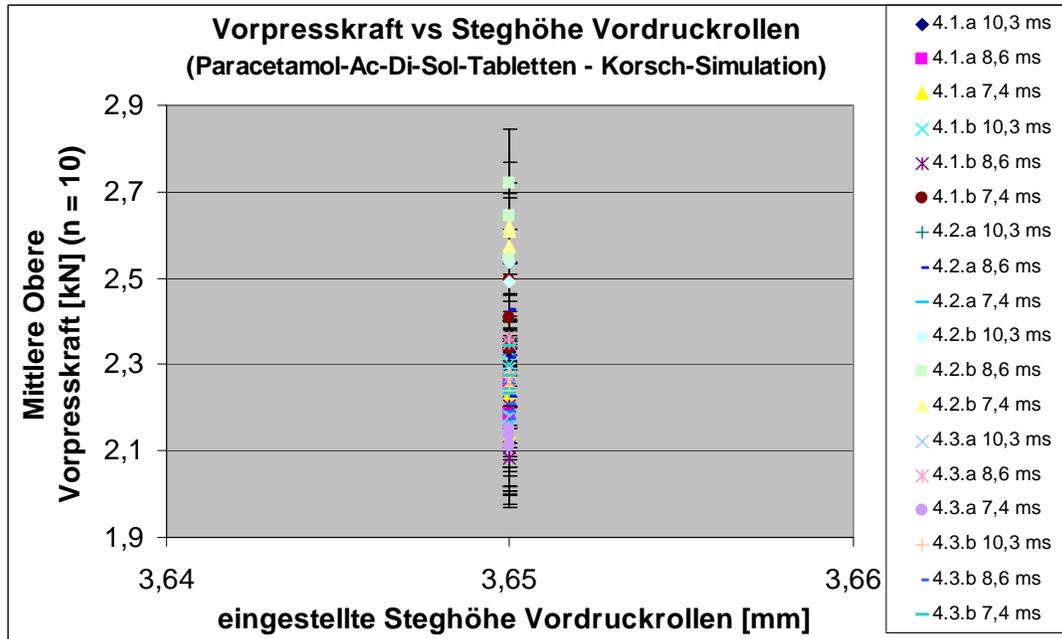


Abbildung 91: Vorpresskraft vs Steghöhe Vordruckrollen des Versuches 4 (Paracetamol DCP-4; Ac-Di-Sol®)

Die Tabletten des Versuches 4 wurden alle mit der gleichen Steghöhe an den Vordruckrollen (3,65 mm) verpresst. Dabei zeigen die resultierenden Vorpresskräfte bei den Tabletten Schwankungen zwischen 2,0 und 2,7 kN. **Die höheren Vorpresskräfte korrelieren sehr gut mit den Tabletten mit etwas grösserer mittlerer Masse (vgl. Abbildung 79), d.h um eine Tablette mit einer grösseren Masse gleich stark vorzuverdichten wird etwas mehr Kraft benötigt.**

Abbildung 92 zeigt die Vorpresskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) des Versuches 5 (Paracetamol DCP-4 und Pharmatrans-Na-Croscarmellose) aufgetragen gegen die eingestellte Steghöhe an den Vordruckrollen.

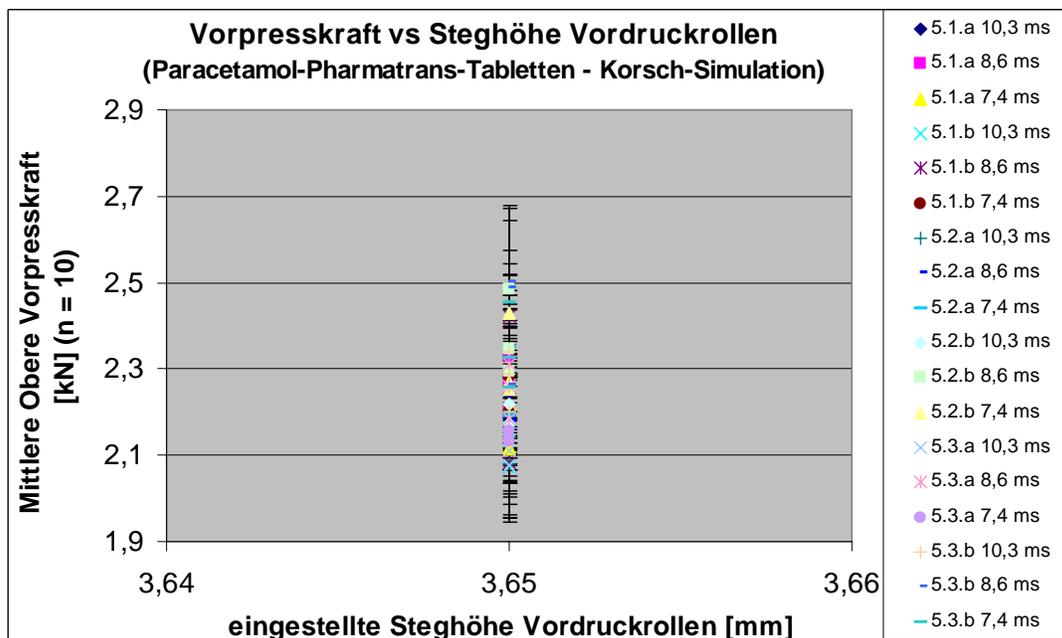


Abbildung 92: Vorpresskraft vs Steghöhe Vordruckrollen des Versuches 5 (Paracetamol DCP-4; Pharmatrans)

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

Die Tabletten des Versuches 5 wurden ebenfalls mit einer Steghöhe von 3,65 mm an den Vordruckrollen verpresst. Die resultierenden Vorpresskräfte schwanken zwischen 2,0 und 2,5 kN. **Auch bei Versuch 5 korrelieren die höheren Vorpresskräfte sehr gut mit den Tabletten mit etwas grösserer mittlerer Masse (vgl. Abbildung 80) wie bei Versuch 4.**

Auf Abbildung 93 ist die Auftragung der Vorpresskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Versuche 6.1 (Paracetamol DC 96 %) und 7.1 (Paracetamol 90 % Compap L) gegen die eingestellte Steghöhe an den Vordruckrollen bei der Simulation der Korsch Ph 300e/29 auf dem Presster dargestellt.

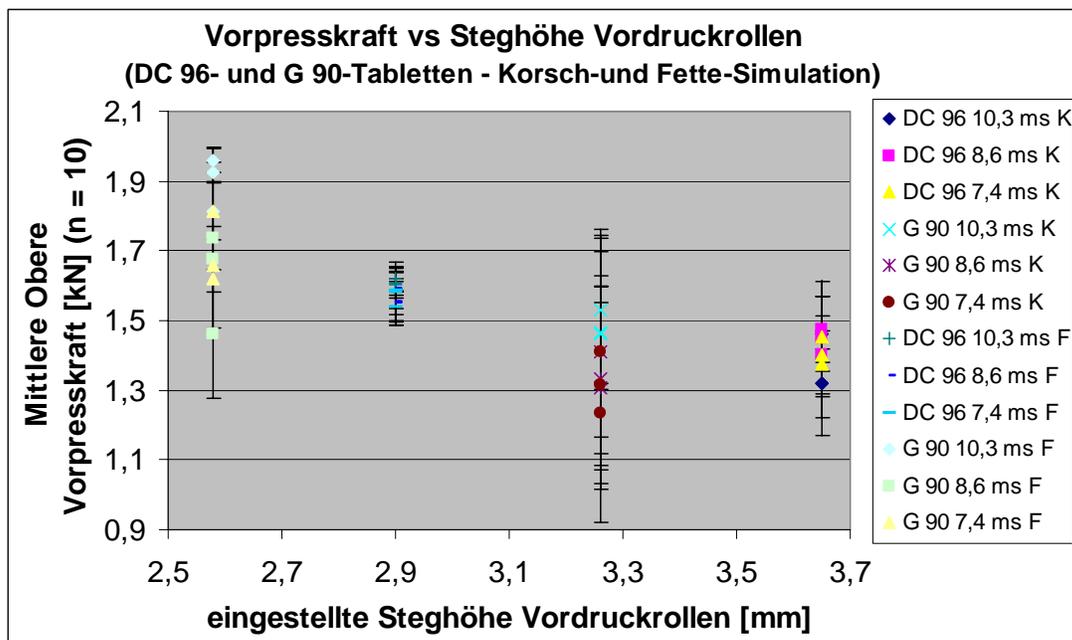


Abbildung 93: Vorpresskraft vs Steghöhe Vordruckrollen der Chargen 6.1 (DC 96 %) und 7.1 (G 90 %) – Korsch- und Fette-Simulation

Für die Versuche 6.1 und 7.1 wurde der Presster auf eine mittlere Vorpresskraft von 1,5 kN eingestellt. Für die Auswertung wurden die Vorpresskräfte so aufgetragen, wie sie auch an den simulierten Tablettenpressen gemessen werden, d.h. für die Korsch-Simulation die Vorpresskraft der oberen Vordruckrolle und für die Fette-Simulation die der unteren Vordruckrolle. Deshalb sind die Vorpresskräfte bei der Korsch-Simulation etwas niedriger als 1,5 kN und bei der Fette-Simulation etwas höher als 1,5 kN.

**Bei beiden Formulierungen und beiden Simulationen korrelieren die Vorpresskräfte sehr gut mit der Tablettenmasse, d.h. bei einer grösseren Tablettenmasse sind die Vorpresskräfte grösser.** Die Schwankungen bei den Vorpresskräften sind auf die Variabilität der Tablettenmasse zurückzuführen. Sie sind bei den Compap L-Tabletten (G 90 %) aufgrund grösserer Schwankungen bei der Tablettenmasse deutlich grösser als bei den DC 96 %-Tabletten. Aufgrund der Gerätereinigung und des -umbaus zwischen der Korsch- und Fette-Simulation wurden bei der Fette-Simulation etwas niedrigere Steghöhen eingestellt, um die resultierenden mittleren Vorpresskräfte von 1,5 kN zu erreichen. Die niedrigeren Tablettenmassen bei Versuch 7.1 im Vergleich zu 6.1 führten auch bei der Fette-Simulation zur Einstellung kleinerer Steghöhen bei gleicher resultierender Vorpresskraft.

### 7.3.3.3.7 Hauptpresskraft versus Steghöhe

Für die Auswertung wurden bei allen Versuchen die Hauptpresskräfte so aufgetragen, wie sie auch an den simulierten Tablettenpressen gemessen werden, d.h. für die Korsch-Simulation die Hauptpresskraft der oberen Hauptdruckrolle und für die Fette-Simulation der Mittelwert der beiden Hauptpresskräfte an der oberen und unteren Hauptdruckrolle. Da die Hauptpresskräfte an der unteren Hauptdruckrolle in der Regel etwas grösser sind als die an der oberen, sind die Hauptpresskräfte bei der Fette-Simulation tendenziell etwas höher als bei der Korsch-Simulation.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

Auf Abbildung 94 wurde für den Versuch 4 (Paracetamol DCP-4 und Ac-Di-Sol®) die Hauptpresskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die eingestellten Steghöhen aufgetragen.

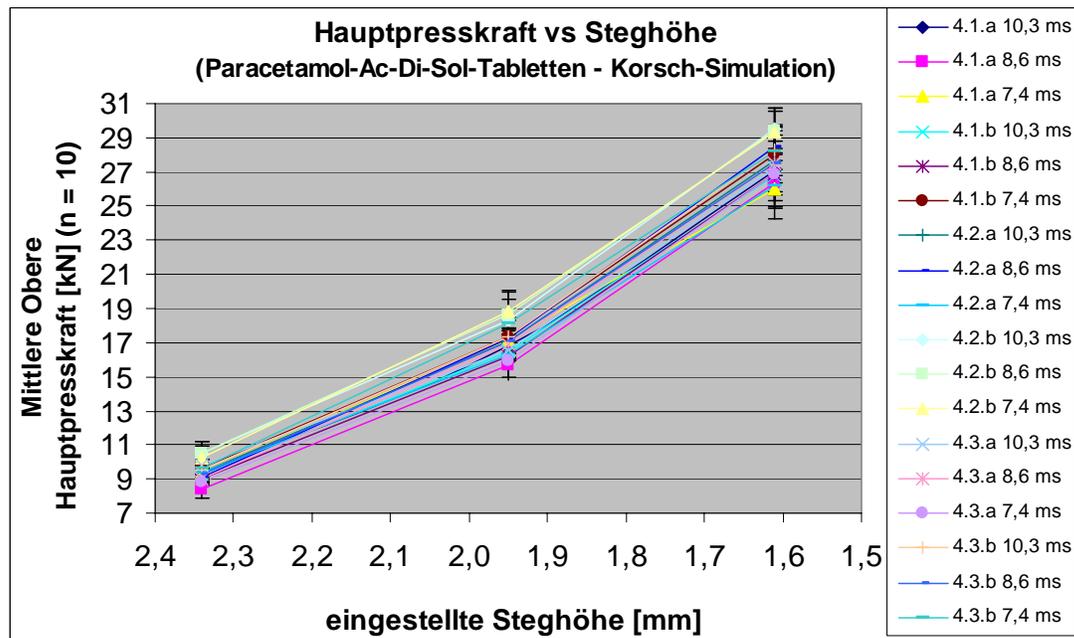


Abbildung 94: Hauptpresskraft vs Steghöhe des Versuche 4 (Paracetamol DCP-4; Ac-Di-Sol®)

Alle Tabletten des Versuches 4 zeigen mit kleiner werdender Steghöhe eine immer grösser werdende Hauptpresskraft. Dabei steigt die Hauptpresskraft zwischen 1,9 und 1,6 mm stärker an als zwischen 2,3 und 1,9 mm. Bei den kleiner werdenden Steghöhen muss also für die immer stärkere Verdichtung der Tabletten eine immer grössere Kraft aufgewendet werden. Erwartungsgemäss werden die Standardabweichungen bei der Hauptpresskraft mit kleiner werdender Steghöhe immer grösser. **Die Hauptpresskräfte der verschiedenen Endmischungen liegen sehr eng zusammen. Geringfügige Unterschiede sind in den unterschiedlichen Tablettenmassen begründet (vgl. Abbildung 79), d.h. schwerere Tabletten führen bei gleicher Steghöhe zu einer höheren Hauptpresskraft. Zwischen den unterschiedlichen Na-Croscarmellose-Chargen und den verschiedenen Mischzeiten sowie den unterschiedlichen Druckhaltezeiten gibt es bezüglich der Hauptpresskraft in Abhängigkeit von der Steghöhe keine Unterschiede.**

Abbildung 95 zeigt die Hauptpresskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) des Versuches 5 (Paracetamol DCP-4 und Pharmatrans-Na-Croscarmellose) aufgetragen gegen die eingestellten Steghöhen.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

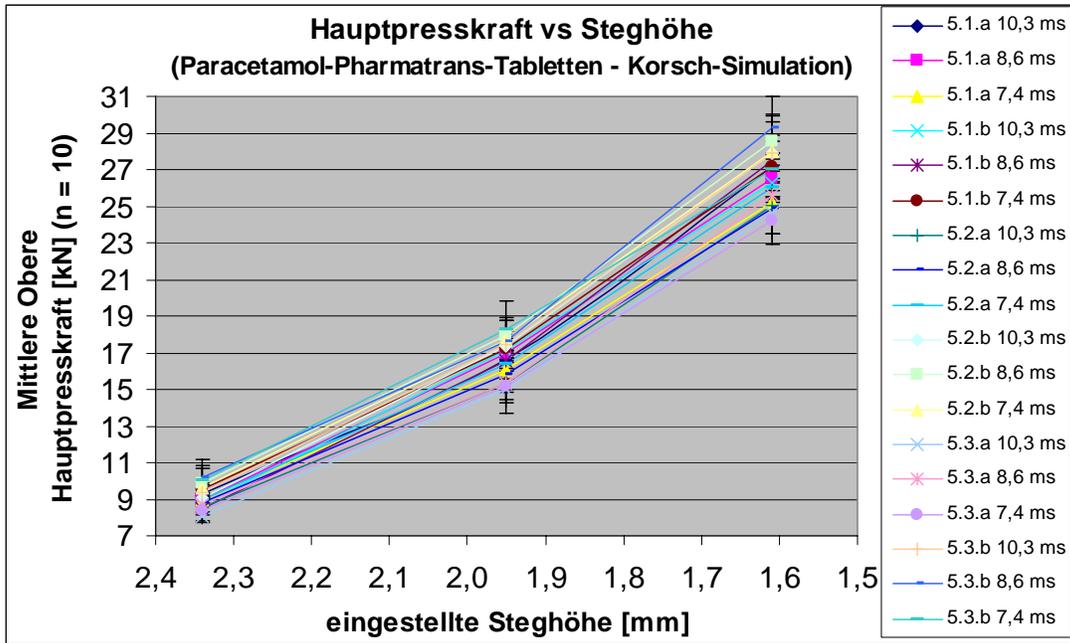


Abbildung 95: Hauptpresskraft vs Steghöhe des Versuches 5 (Paracetamol DCP-4; Pharmatrans)

Die Tabletten des Versuches 5 zeigen ein mit den Tabletten des Versuches 4 vergleichbares Bild. **Zwischen den unterschiedlichen Na-Croscarmellose-Chargen und den verschiedenen Mischzeiten sowie den unterschiedlichen Druckhaltezeiten gibt es auch bei Versuch 5 keine Unterschiede. Die Tabletten mit Na-Croscarmellose der beiden getesteten Hersteller sind vergleichbar.**

Auf Abbildung 96 ist die Auftragung der Hauptpresskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Versuche 6.1 (Paracetamol DC 96 %) und 7.1 (Paracetamol 90 % Compap L) gegen die eingestellten Steghöhen bei der Simulation der Korsch Ph 300e/29 und Fette PT 2090/29 auf dem Presster dargestellt.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

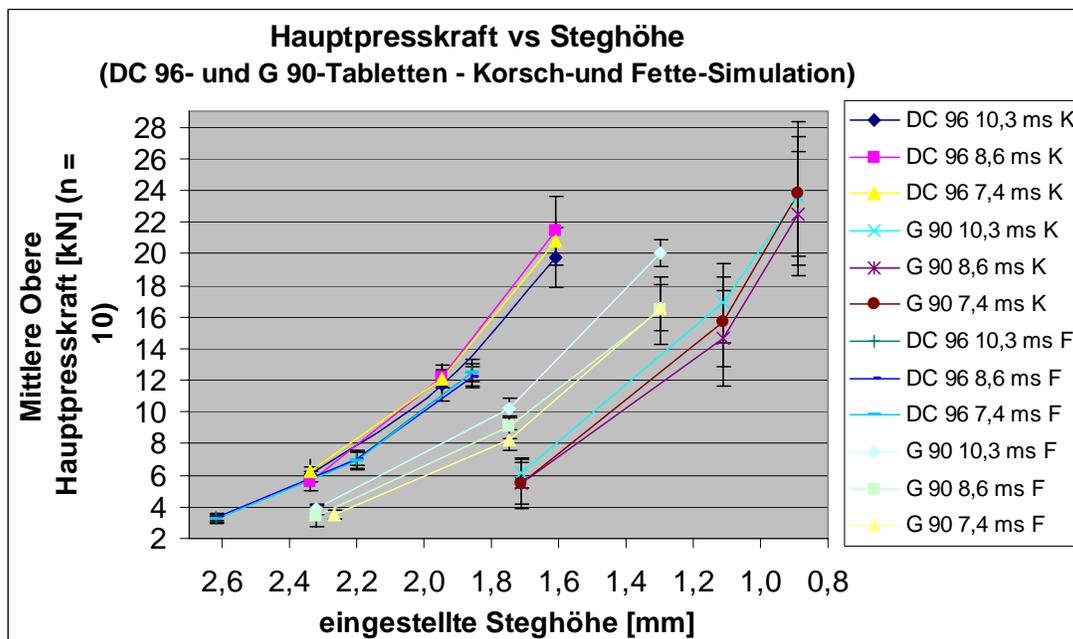


Abbildung 96: Hauptpresskraft vs Steghöhe der Chargen 6.1 (DC 96 %) und 7.1 (G 90 %) – Korsch-und Fette-Simulation

Bei der Korsch-Simulation steigt die Hauptpresskraft zwischen 2,0 mm und 1,6 mm bzw. 1,1 und 0,9 mm stärker an als zwischen 2,4 mm und 2,0 mm bzw. 1,7 mm und 1,1 mm. Die Standardabweichungen der Hauptpresskräfte steigen erwartungsgemäss mit steigender Hauptpresskraft an. **Geringfügige Unterschiede im Verlauf der Graphiken sind in der unterschiedlichen Tablettenmasse begründet. Bei beiden Formulierungen wird kein Effekt der Druckhaltezeit beobachtet. Aufgrund der geringeren Tablettenmassen bei Versuch 6.1 (DC 96 %) und 7.1 (G 90 %) sind die resultierenden Hauptpresskräfte deutlich kleiner als bei den Versuchen 4 und 5.** Durch die unterschiedlichen Tablettenmassen und Steghöhen aufgrund des Geräteumbaus zwischen den beiden Versuchen können die Graphiken des Versuches 6.1 und 7.1 nicht miteinander verglichen werden.

**Die grössere Standardabweichung bei den Hauptpresskräften der Compap L-Tabletten (7.1, G 90 %) spiegelt die grösseren Schwankungen bei der Tablettenmasse wieder, die in der Folge auch zu grösseren Schwankungen bei der Tablettendicke führten.**

Auch bei der Fette-Simulation steigt bei beiden Formulierungen die Hauptpresskraft in dem Bereich der kleineren Steghöhen stärker an. **Bei der Einstellung einer vergleichbaren Steghöhe ist die resultierende Hauptpresskraft bei der Fette-Simulation des Versuches 6.1 gleich gross, bei Versuch 7.1 etwas grösser als bei der Korsch-Simulation. Dies hängt mit den unterschiedlichen Tablettenmassen bei der Korsch- und Fette-Simulation zusammen.** Aus dem Verpressen einer schwereren Tablette mit der gleichen Steghöhe resultiert eine grössere Hauptpresskraft. **Die Standardabweichung der Hauptpresskraft ist bei den Compap L-Tabletten (7.1, G 90 %) besonders bei den kurzen Druckhaltezeiten deutlich grösser als bei den DC 96 %-Tabletten. Dies ist in den stärker schwankenden Tablettenmassen bei den Compap L-Tabletten begründet und bewirkt für diesen Versuch eine stärker schwankende Tablettendicke.**

### 7.3.3.3.8 Komprimierbarkeit - In Hauptpresskraft versus Tablettendicke

Auf Abbildung 97 wurde für den Versuch 4 (Paracetamol DCP-4 und Ac-Di-Sol®) die Komprimierbarkeit als der natürliche Logarithmus der Hauptpresskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die Tablettendicke (Mittelwerte) aufgetragen.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

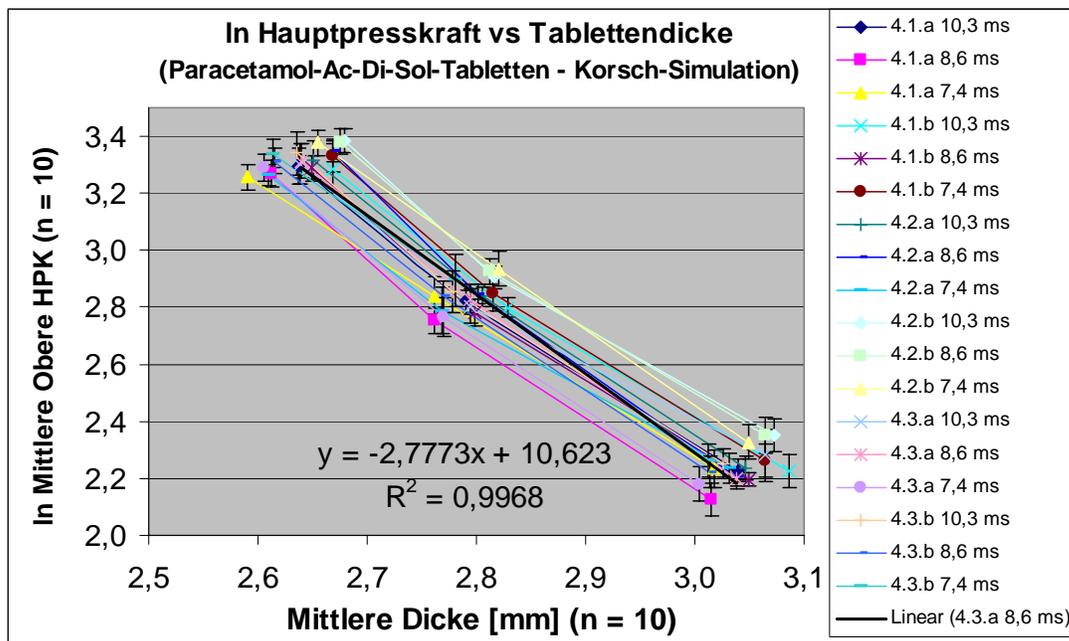


Abbildung 97: In Hauptpresskraft vs Tablettendicke des Versuches 4 (Paracetamol DCP-4; Ac-Di-Sol®)

**Alle Tabletten des Versuches 4 zeigen eine indirekt proportionale Abhängigkeit zwischen Tablettendicke und dem natürlichen Logarithmus der Hauptpresskraft.** Um Tabletten mit kleinerer Dicke zu erhalten, d.h. für eine immer stärkere Verdichtung der Tabletten muss eine immer grössere Kraft aufgewendet werden.

Erwartungsgemäss werden die Standardabweichungen des ln der Hauptpresskraft mit kleiner werdender Tablettendicke grösser. Die Streuungen der Tablettendicke sind bei Einstellung der gleichen Steghöhe abhängig von der Streuung der Tablettenmasse (vgl. Abbildung 79). Der erreichte minimale Stempelabstand ist ebenfalls von der Tablettenmasse abhängig, die gegenüber den in die Matrize eintauchenden Stempeln einen mechanischen Widerstand bildet.

**Es gibt keinen Effekt der unterschiedlichen Na-Croscarmellose-Chargen, verschiedenen Mischzeiten oder unterschiedlichen Druckhaltezeiten.**

Abbildung 98 zeigt die Komprimierbarkeit als den natürlichen Logarithmus der Hauptpresskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) des Versuches 5 (Paracetamol DCP-4 und Pharmatrans-Na-Croscarmellose) aufgetragen gegen die Tablettendicke (Mittelwerte).

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

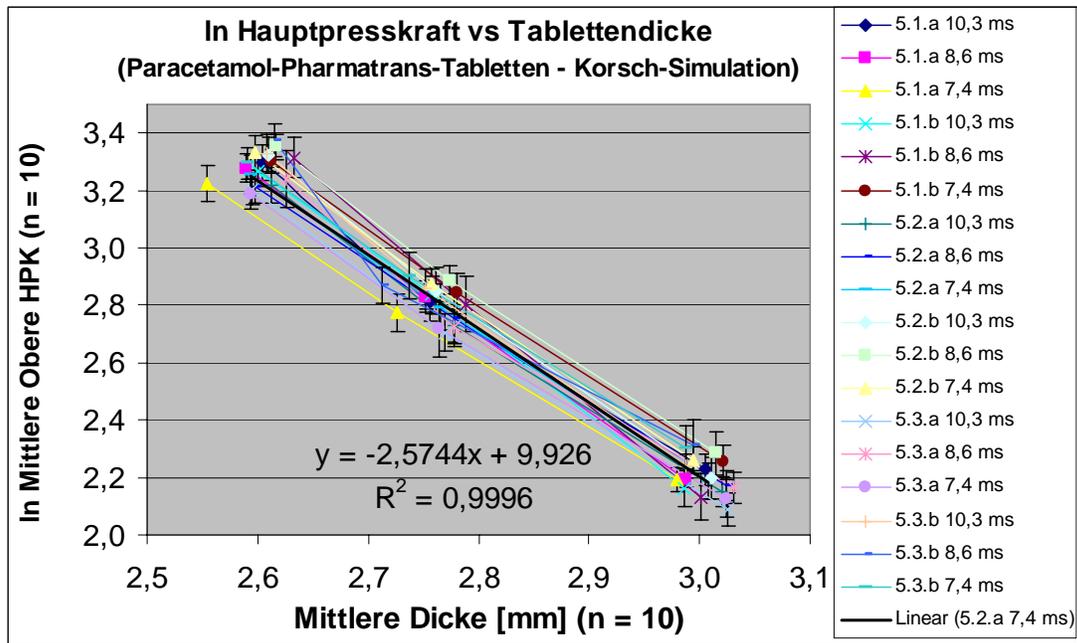


Abbildung 98: In Hauptpresskraft vs Tablettendicke des Versuches 5 (Paracetamol DCP-4; Pharmatrans)

**Die Tabletten des Versuches 5 zeigen ebenfalls eine indirekt proportionale Abhängigkeit zwischen Tablettendicke und dem natürlichen Logarithmus der Hauptpresskraft. Es wird kein Effekt der unterschiedlichen Na-Croscarmellose-Chargen, der verschiedenen Mischzeiten oder der unterschiedlichen Druckhaltezeiten beobachtet. Die Tabletten mit Na-Croscarmellose der beiden getesteten Hersteller zeigen vergleichbare In Hauptpresskraft-Dicke-Profile.**

Auf Abbildung 99 ist die Komprimierbarkeit als Auftragung des natürlichen Logarithmus der Hauptpresskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Versuche 6.1 (Paracetamol DC 96 %) und 7.1 (Paracetamol 90 % Compap L) gegen die Tablettendicke (Mittelwerte) bei der Simulation der Korsch Ph 300e/29 und Fette PT 2090/29 mit dem Presster dargestellt.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

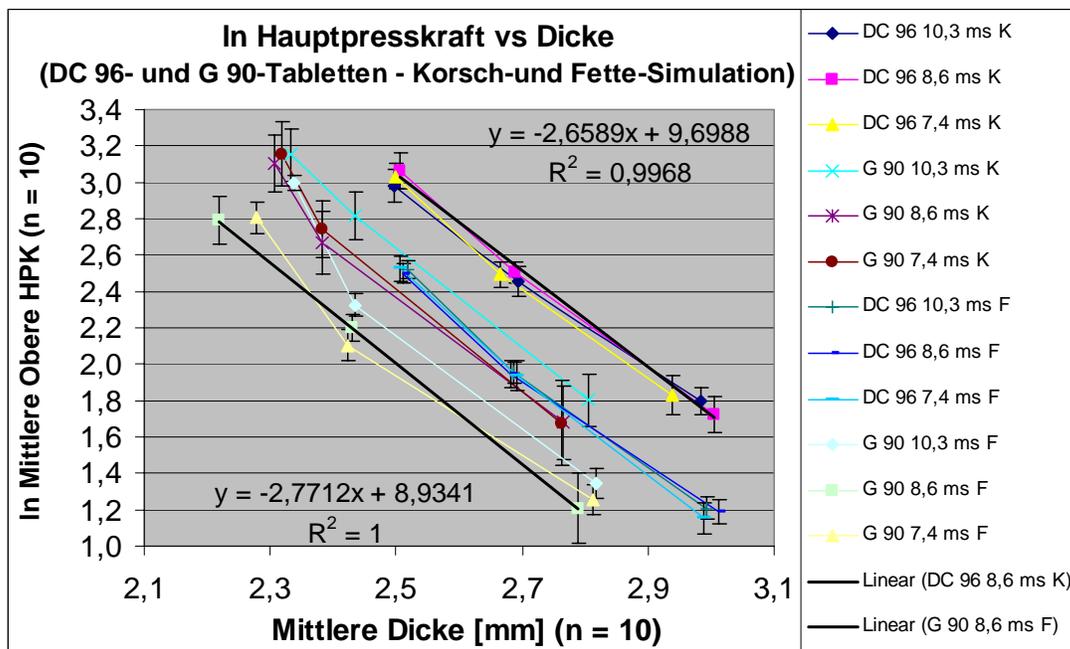


Abbildung 99: In Hauptpresskraft vs Tablettendicke der Chargen 6.1 (DC 96 %) und 7.1 (G 90 %) – Korsch- und Fette-Simulation

**Auch bei den Versuchen 6 und 7 steigt bei beiden Simulationen die Hauptpresskraft mit kleiner werdender Tablettendicke, d.h. höher verdichteter Tabletten stärker an. Bei beiden Formulierungen wird kein Effekt der Druckhaltezeit beobachtet.**

Aufgrund der geringeren Tablettenmassen bei Versuch 6.1 (DC 96 %) und 7.1 (G 90 %) sind die natürlichen Logarithmen der Hauptpresskräfte bei der Korsch-Simulation deutlich kleiner als bei den Versuchen 4 und 5. **Die natürlichen Logarithmen der Hauptpresskräfte sind bei den G 90 %-Tabletten aufgrund der kleineren Masse bei gleicher Tablettendicke niedriger als die der DC 96 %-Tabletten. Bei der gleichen Tablettendicke ist der natürliche Logarithmus der Hauptpresskraft bei der Fette-Simulation bei beiden Formulierungen kleiner als bei der Korsch-Simulation. Dies hängt mit den grösseren Tablettenmassen bei der Korsch-Simulation zusammen (vgl. Abbildung 81).** Beim Verpressen einer schwereren Tablette auf die gleiche Dicke ist die resultierende Hauptpresskraft grösser. Die Standardabweichung der natürlichen Logarithmen der Hauptpresskraft ist bei den Compap L-Tabletten (7.1, G 90 %) bei beiden Simulationen aufgrund der stärker schwankenden Tablettenmassen deutlich grösser als bei den DC 96 %-Tabletten.

Für die Versuche 4 bis 7 wurden die Geradengleichungen der Trendlinien in Tabelle 28 vergleichend dargestellt.

Formulierung	Druckhaltezeit [ms]	Geradengleichung der Trendlinie	Korrelationskoeffizient R <sup>2</sup>	Konstante k	Achsenabschnitt
4.3.a	8,6	$y = -2,78x + 10,632$	0,9968	2,8	10,6
5.2.a	7,4	$y = -2,5751x + 9,9302$	0,9996	2,6	9,9
DC 96 K	8,6	$y = -2,6577x + 9,6989$	0,9965	2,7	9,7
G 90 F	8,6	$y = -2,7533x + 8,8987$	0,9999	2,8	8,9

Tabelle 28: Geradengleichungen der Trendlinien und Kenndaten zu den Tabletten der Versuche 4 - 7

Die Geradengleichungen sind für alle vier Versuche sehr ähnlich. Geringe Unterschiede sind vermutlich in der unterschiedlichen Tablettenmasse begründet.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

### 7.3.3.3.9 Tablettendicke und relative Dichte versus Steghöhe

An jeder Charge wurden bei allen Einstellungen jeweils 10 Tabletten auf ihre Dicke geprüft. Auf Abbildung 100 wurden für den Versuch 4 (Paracetamol DCP-4 und Ac-Di-Sol®) die Tablettendicken und relativen Dichten (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die am Presster eingestellten Steghöhen aufgetragen.

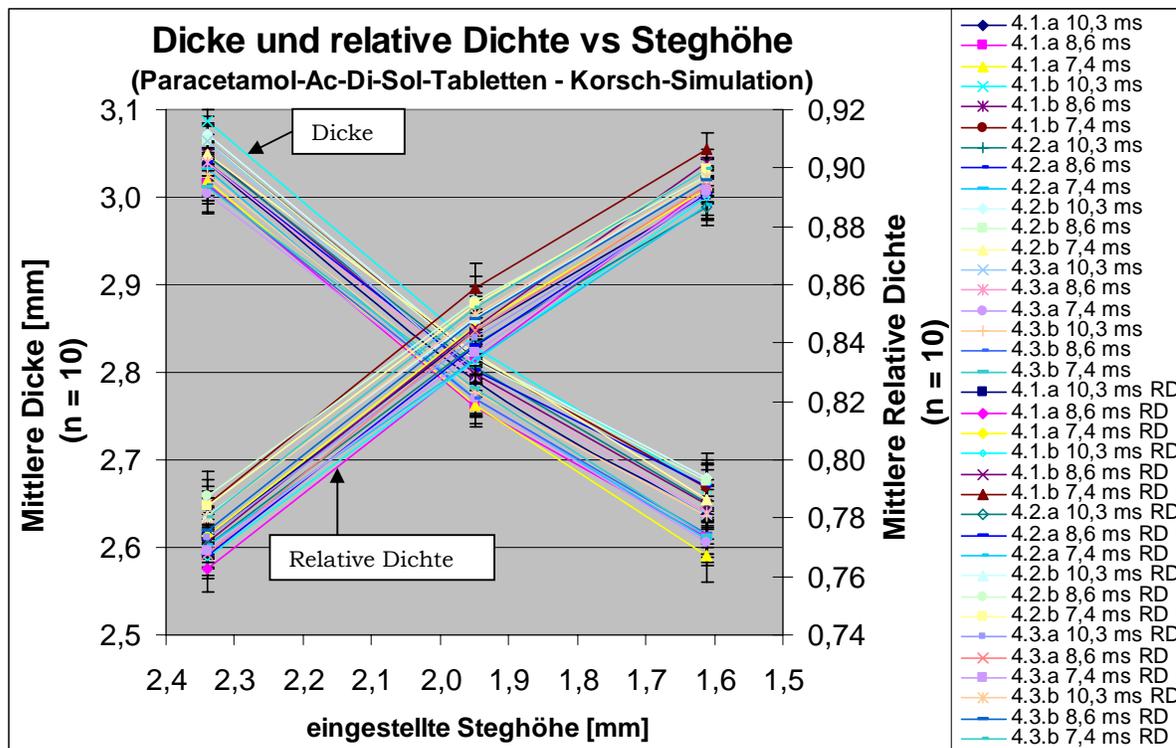


Abbildung 100: Dicke und relative Dichte vs Steghöhe der Chargen 4.1.a - 4.3.b (Paracetamol DCP-4; Ac-Di-Sol®)

**Mit kleiner werdender Steghöhe wird auch die Tablettendicke direkt proportional kleiner.** Dabei macht es keinen Unterschied, mit welcher Geschwindigkeit die Tabletten hergestellt werden. Die Standardabweichungen bei den Dickeergebnissen steigen mit kleiner werdender Steghöhe erwartungsgemäss an.

**Die relative Dichte der Tabletten des Versuches 4 steigt linear mit kleiner werdender Steghöhe an. Zwischen den einzelnen Teilchargen gibt es keine Unterschiede.**

Abbildung 101 zeigt die Tablettendicken und relativen Dichten (Mittelwerte und Standardabweichungen) des Versuches 5 (Paracetamol DCP-4 und Pharmatrans-Na-Croscarmellose) aufgetragen gegen die eingestellten Steghöhen.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

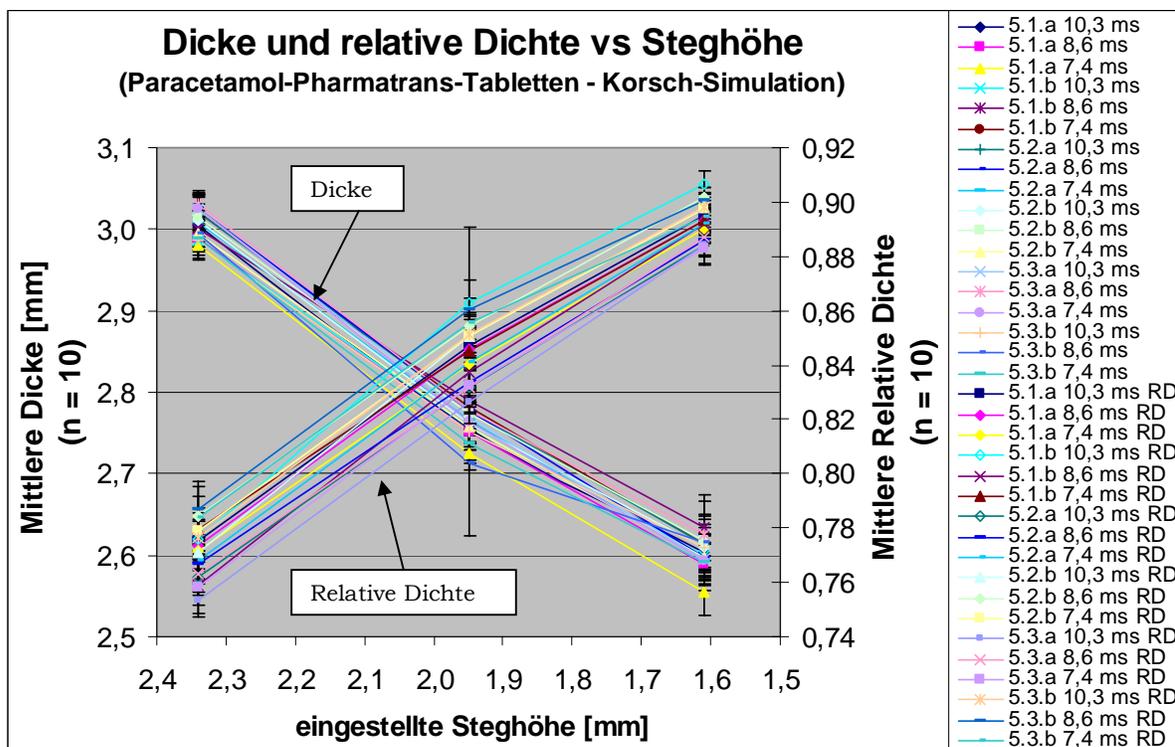


Abbildung 101: Dicke und relative Dichte vs Steghöhe des Versuches 5 (Paracetamol DCP-4; Pharmatrans)

**Auch die Dicke der Tabletten des Versuches 5 wird mit kleiner werdender Steghöhe direkt proportional kleiner. Bei den Tabletten der Chargen 5.1.a – 5.3.b ist wie bei Versuch 4 kein Effekt der Druckhaltezeit zu erkennen.** Die Standardabweichungen der Dickeergebnisse steigen mit kleiner werdender Steghöhe an. **Die Tabletten der Versuche 4 und 5 zeigen bei gleicher Steghöhe eine vergleichbare Dicke.**

**Auch bei Versuch 5 verhält sich die relative Dichte der Tabletten umgekehrt proportional zur Steghöhe. Zwischen den einzelnen Teilchargen gibt es keine Unterschiede.**

Auf Abbildung 102 ist die Auftragung der Tablettendicken und relativen Dichten (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Versuche 6.1 (Paracetamol DC 96 %) und 7.1 (Paracetamol 90 % Compap L) gegen die eingestellten Steghöhen bei der Simulation der Korsch Ph 300e/29 und Fette PT 2090/29 auf dem Presster dargestellt.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

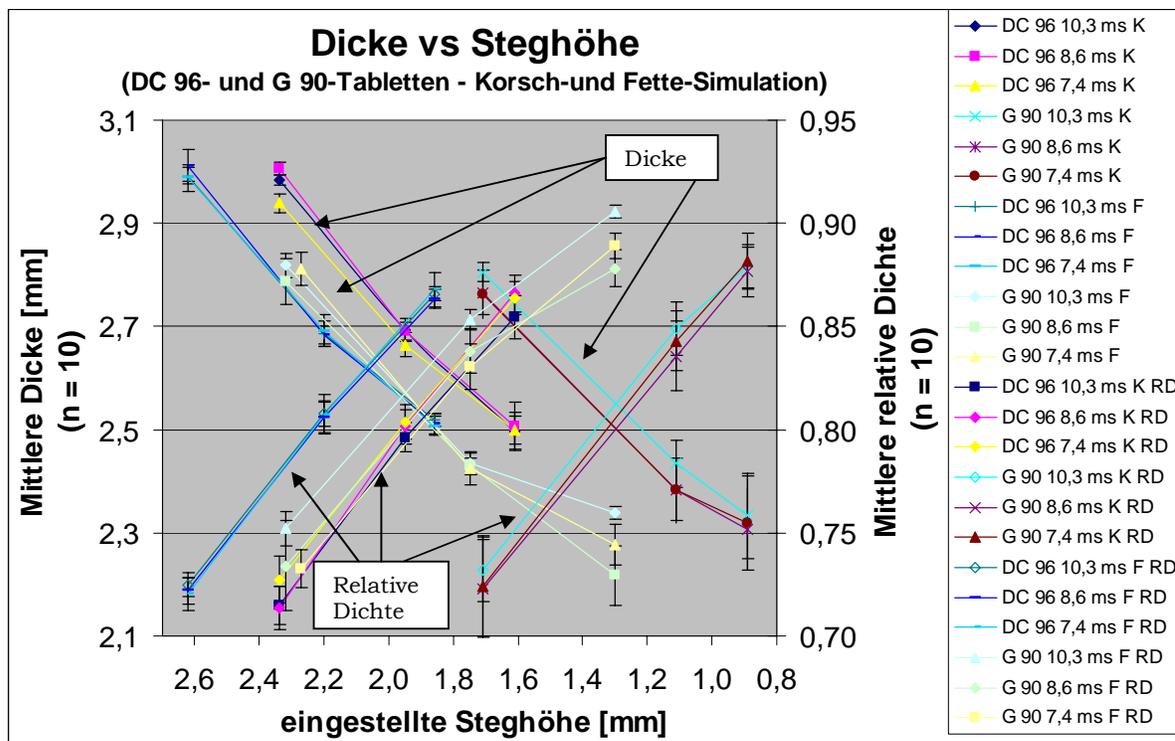


Abbildung 102: Dicke und relative Dichte vs Steghöhe der Chargen 6.1 (DC 96 %) und 7.1 (G 90 %) – Korsch- und Fette-Simulation

Die Korsch-Simulation der Versuche 6.1 (DC 96 %) und 7.1 (G 90 %) wurde an unterschiedlichen Terminen durchgeführt. Zunächst erfolgte der Versuch 6.1 (DC 96 %). Nach Gerätereinigung und -umbau wurde Versuch 7.1 (G 90 %) im Anschluss an einen Testlauf durchgeführt.

**Bei beiden Formulierungen und beiden Simulationen ist eine direkt proportionale Abhängigkeit zwischen Dicke und Steghöhe erkennbar. Je kleiner die Steghöhe eingestellt wurde, umso kleiner ist die Tablettendicke.**

**Bei der Korsch-Simulation sind die Compap L-Tabletten (G 90 %) trotz der deutlich geringeren Masse um ca. 0,2 mm dicker als die DC 96 %-Tabletten.** Im Unterschied dazu zeigen die unterschiedlichen Formulierungen bei der Fette-Simulation bei gleichen Steghöhen vergleichbare Dickeergebnisse.

Daher wurden der minimale Stempelabstand und die Dicke gegen die eingestellten Steghöhen aufgetragen. **Dabei wurden deutliche Unterschiede im minimalen Stempelabstand gefunden, die die unterschiedlichen Dickeresultate verursacht haben.**

**Bei beiden Simulationen gibt es bei den Tabletten der Charge 6.1 (DC 96 %) keinen Unterschied zwischen den verschiedenen Druckhaltezeiten. Die geringfügig grössere Dicke der mit 10,3 ms verpressten Compap L-Tabletten (G 90 %; 7.1.) bei der Korsch-Simulation liegt an deren grösserer Masse. Die grösseren Standardabweichungen bei den Tablettenmassen der Compap L-Tabletten (G 90 %) resultieren in grösseren Standardabweichungen bei den Tablettendicken.**

Die relativen Dichten der Tabletten der Versuche 6.1 und 7.1 steigen ebenfalls linear mit kleiner werdender Steghöhe an. **Die Unterschiede in den relativen Dichten zwischen den verschiedenen Formulierungen und Simulationen sind in den Dickeunterschieden der Tabletten begründet.**

### 7.3.3.3.10 Minimaler Stempelabstand und Dicke versus Steghöhe

Für die Verdichtung und die daraus resultierende Dicke und Bruchfestigkeit der Tabletten ist nicht (nur) die eingestellte Steghöhe entscheidend sondern der tatsächliche minimale Abstand, den die Stempel an den Hauptdruckrollen erreicht haben. Deshalb wurden die minimalen Stempelabstände und die Tablettendicken in Abhängigkeit der eingestellten Steghöhen genauer untersucht.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

Auf Abbildung 103 wurden für den Versuch 4 (Paracetamol DCP-4 und Ac-Di-Sol®) die minimalen Stempelabstände und die Dicke (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die eingestellten Steghöhen aufgetragen.

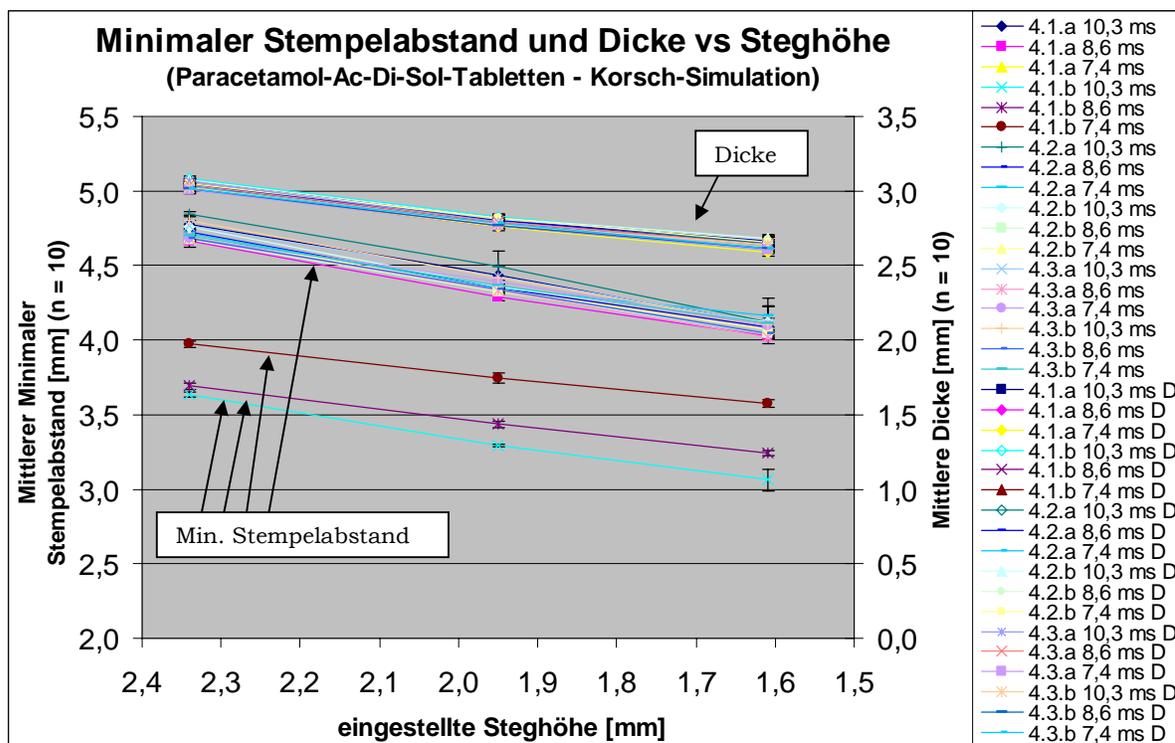


Abbildung 103: Minimaler Stempelabstand und Dicke vs Steghöhe des Versuches 4 (Paracetamol DCP-4; Ac-Di-Sol®)

**Die eingestellte Steghöhe und der minimale Stempelabstand sowie die Dicke verhalten sich bei allen Druckhaltezeiten direkt proportional.** Dabei weichen die Ergebnisse der Teilchargen 4.1.b 8,6 ms und 7,4 ms, das sind die zweite und dritte Teilcharge, die auf dem Presster hergestellt wurden, deutlich von den anderen Chargen ab. **Bei Versuch 4.1.b ist bei allen drei Druckhaltezeiten und Steghöhen eine deutliche Abweichung des minimalen Stempelabstandes nach unten zu erkennen. Dadurch war der minimale Stempelabstand bei der gleichen eingestellten Steghöhe um 0,4 bis 1 mm geringer.** Aufgrund der vergleichbaren Tablettenmassen aller Teilchargen wurden die Tabletten der Charge 4.1.b stärker verdichtet als die Tabletten der anderen Teilchargen. Die Tablettendicke war jedoch unauffällig. Das hängt sicherlich damit zusammen, dass in dem eingestellten Steghöhenbereich nur eine geringe Dickenänderung der Tabletten stattfindet.

Abbildung 104 zeigt die minimalen Stempelabstände und die Dicken (Mittelwerte und Standardabweichungen) des Versuches 5 (Paracetamol DCP-4 und Pharmatrans-Na-Croscarmellose) aufgetragen gegen die eingestellten Steghöhen.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

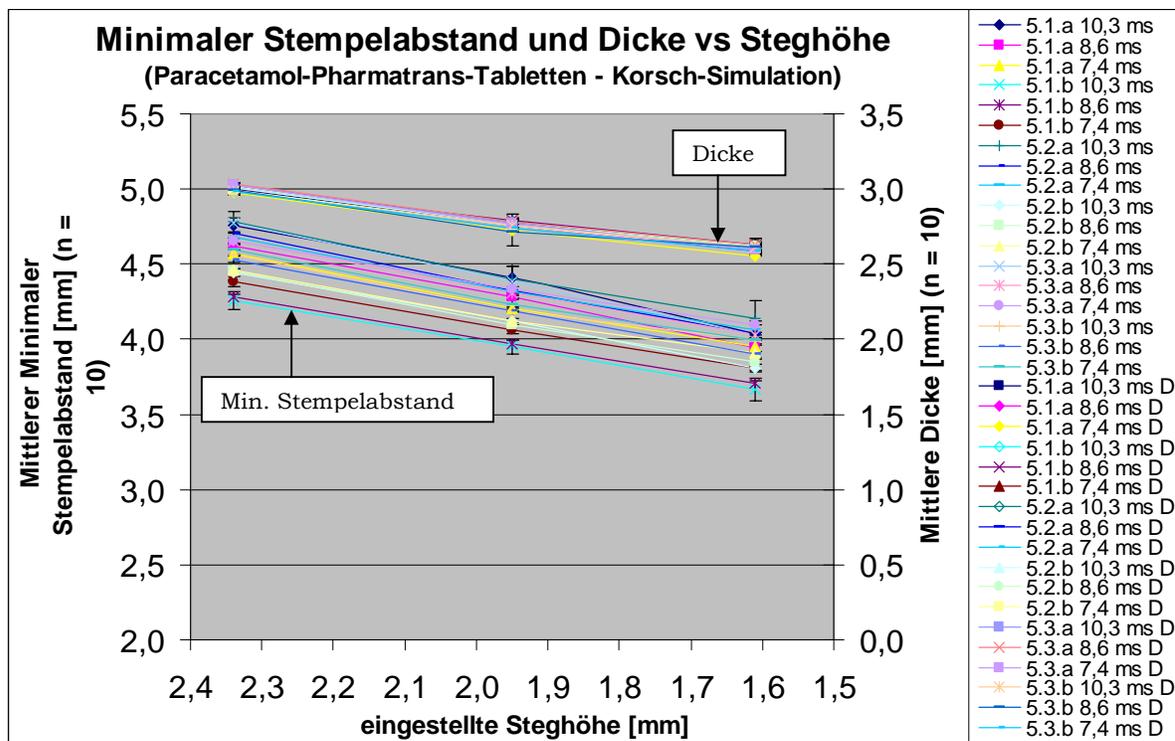


Abbildung 104: Minimaler Stempelabstand und Dicke vs Steghöhe des Versuches 5 (Paracetamol DCP-4; Pharmatrans)

Bei Versuch 5.1.b weicht der minimale Stempelabstand ebenfalls bei allen drei Druckhaltezeiten und Steghöhen nach unten ab. Die Abweichung beträgt allerdings nur wenige Zehntelmillimeter und ist damit längst nicht so auffällig wie bei Versuch 4.1.b. Das bedeutet, die Tabletten der Charge 5.1.b wurden aufgrund der vergleichbaren Tablettenmassen etwas stärker verdichtet als die Tabletten der anderen Teilchargen.

Auf Abbildung 105 ist die Auftragung des minimalen Stempelabstandes und der Dicke (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Versuche 6.1 (Paracetamol DC 96 %) und 7.1 (Paracetamol 90 % Compap L) gegen die eingestellte Steghöhe bei der Simulation der Korsch Ph 300e/29 auf dem Presster dargestellt.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

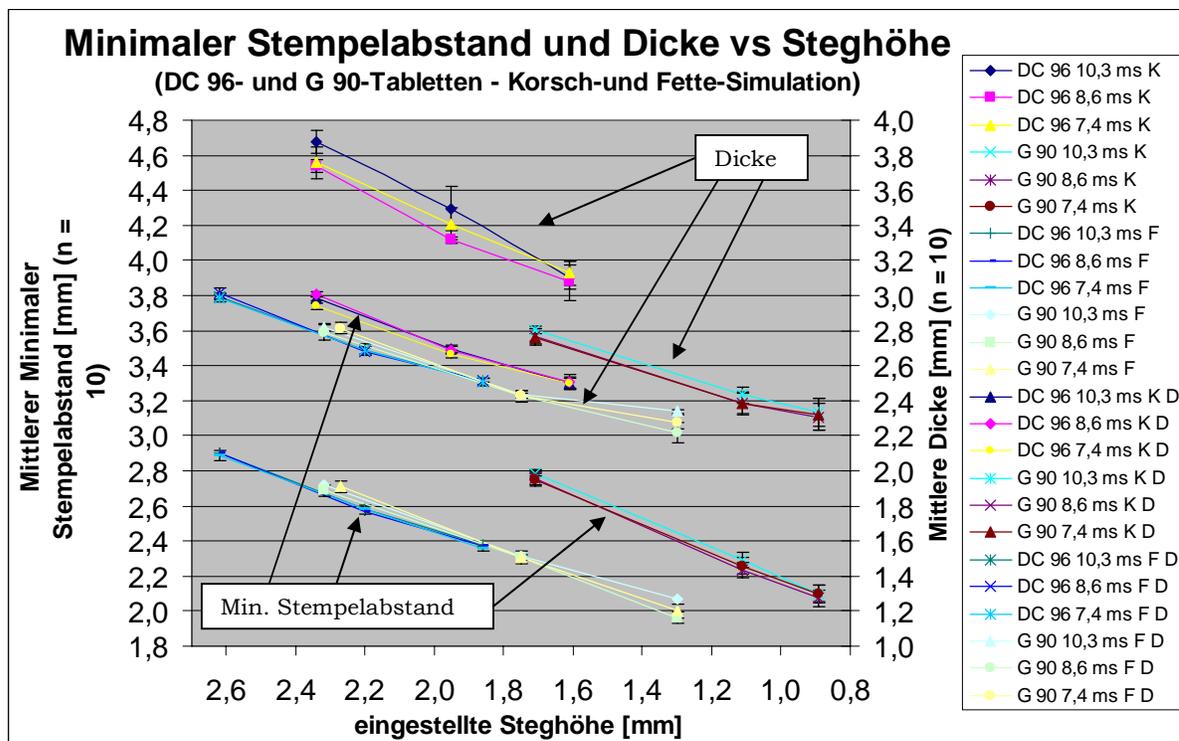


Abbildung 105: Minimaler Stempelabstand und Dicke vs Steghöhe der Chargen 6.1 (DC 96 %) und 7.1 (G 90 %) – Korsch- und Fette-Simulation

Bei Versuch 6.1 (DC 96 %) wurden die gleichen minimalen Stempelabstände bei den gleichen Steghöhen wie bei den Versuchen 4 und 5 erreicht. Zwischen eingestellter Steghöhe und minimalem Stempelabstand liegen bei allen drei Druckhaltezeiten einheitlich ca. 2 mm. Beim Verpressen der Compap L-Endmischung (7.1; G 90 %) sind die minimalen Stempelabstände deutlich geringer als bei der DC 96 %-Endmischung.

Durch die Gerätereinigung und den -umbau zwischen den beiden Versuchen 6.1 und 7.1 konnte der minimale Stempelabstand deutlich verringert werden. Vermutlich wurde bei Versuch 6.1 durch Geräteverschmutzung mit Tablettenstaub der mechanische Widerstand für den Unterstempel vergrößert, so dass der Unterstempel nicht die gewünschte Position erreichte.

Das bedeutet für zukünftige Versuche, dass der Tablettierwagen, besonders die Matrize früher als bei den vorliegenden Versuchen gereinigt werden sollte. Auch ein Stempelausbau und deren Reinigung wird z.B. nach der Herstellung von ca. 100 Tabletten empfohlen.

Der minimale Stempelabstand bei den Compap L-Tabletten liegt ca 1 mm über der eingestellten Steghöhe und damit in einem zu erwartenden Bereich. **Der deutlich grössere minimale Stempelabstand ist vermutlich die Ursache für die etwas geringere Bruchfestigkeit der DC 96 %-Tabletten bei der Korsch-Simulation im Vergleich zur Fette-Simulation.** Bei der Fette-Simulation liegt der minimale Stempelabstand bei etwa 0,7 mm über den eingestellten Steghöhen, und zwar identisch für beide Formulierungen bei allen drei Druckhaltezeiten. Das bestätigt die zur Korsch-Simulation gezogenen Schlussfolgerungen.

### 7.3.3.3.11 Eintauchtiefe des Oberstempels und höchste Position des Unterstempels versus Steghöhe

Um die Ursache für die unterschiedlichen minimalen Stempelabstände genauer zu untersuchen, wurden die Positionen des Ober- und Unterstempels getrennt voneinander ausgewertet. Die Eintauchtiefe des Oberstempels wurde bei der Justierung der Rollen auf -4 mm festgelegt und während der Versuche nicht verändert. Mit der Einstellung der Steghöhe am Presster wurde der gewünschte minimale Stempelabstand vorgewählt. Damit wurde von der Software des Gerätes der Sollwert für die höchste Position des Unterstempels berechnet.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

Auf Abbildung 106 wurden für den Versuch 4 (Paracetamol DCP-4 und Ac-Di-Sol®) die Eintauchtiefen des Oberstempels (OS) und die höchsten Positionen des Unterstempels (US) (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die eingestellten Steghöhen aufgetragen.

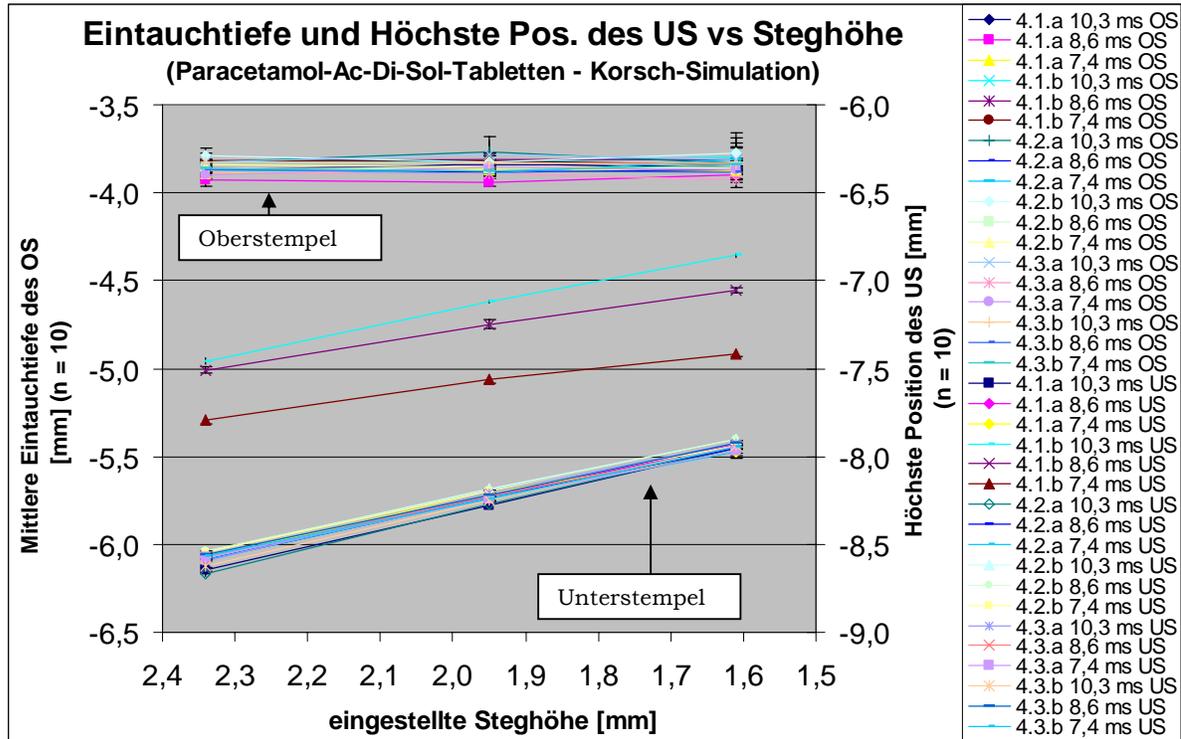


Abbildung 106: Eintauchtiefe des OS und höchste Position des US vs Steghöhe des Versuches 4 (Paracetamol DCP-4; Ac-Di-Sol®)

Bei Versuch 4 lagen die Eintauchtiefen zwischen ca. 3,8 und 3,95. Bei den drei Druckhaltezeiten lagen die Ergebnisse aller Chargen jeweils eng zusammen. Sie korrelieren mit den Tablettenmassen, d.h. bei den Chargen mit schwereren Tabletten waren die Eintauchtiefen etwas kleiner. Das bestätigt, dass die Tablettenmasse dem eintauchenden Oberstempel einen mechanischen Widerstand entgegenbringt, der bei einer grösseren Tablettenmasse entsprechend grösser ist. Bei 10 ms war die Eintauchtiefe ca. 0,05 mm geringer als bei den anderen beiden Druckhaltezeiten. Die Standardabweichungen sind bei einigen Chargen besonders bei 10,3 ms relativ gross. Bei der als erstes verarbeiteten Charge 4.1.b waren die Eintauchtiefen bei den Steghöhen 2,34 mm und 1,95 mm gleich gross. **Die Schwankungen der Eintauchtiefen der Oberstempel waren viel zu gering, um als Ursache für die unterschiedlichen minimalen Stempelabstände in Frage zu kommen.**

Die höchste Position des Unterstempels war bei Versuch 4 - wie erwartet - direkt proportional zur eingestellten Steghöhe. Bei allen Chargen, bis auf 4.1.b, lagen die höchsten Positionen des Unterstempels übereinstimmend zwischen -7,8 und -8,8 mm. Bei Charge 4.1.b wies der Unterstempel bei allen drei Druckhaltezeiten eine auffällig höhere Position auf (-6,8 bis -7,8 mm). **Da als erstes die Endmischung 4.1.b (in der Reihenfolge 10,3 ms, 8,6 ms, 7,4 ms) und als zweites die Endmischung 5.1.b tablettiert wurden, kann gefolgert werden, dass mit zunehmender Anzahl hergestellter Tabletten die höchste Position des Unterstempels immer weiter sank und der Unterstempel die Zielposition nicht mehr erreichte. Dies lag vermutlich an einem durch zunehmende Geräteverschmutzung steigenden mechanischen Widerstand, z.B. durch kleine Pulverrückstände an der Matrizeninnenwand im unteren Bereich der Matrize. Während der Herstellung der Chargen wurden aber keine Geräusche festgestellt oder Klebe- oder Fehlstellen an den Tabletten beobachtet, die auf dieses Problem aufmerksam gemacht hätten.**

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

Abbildung 107 zeigt die Eintauchtiefen des Oberstempels (OS) und die höchsten Positionen des Unterstempels (US) (Mittelwerte und Standardabweichungen) des Versuches 5 (Paracetamol DCP-4 und Pharmatrans-Na-Croscarmellose) aufgetragen gegen die eingestellten Steghöhen.

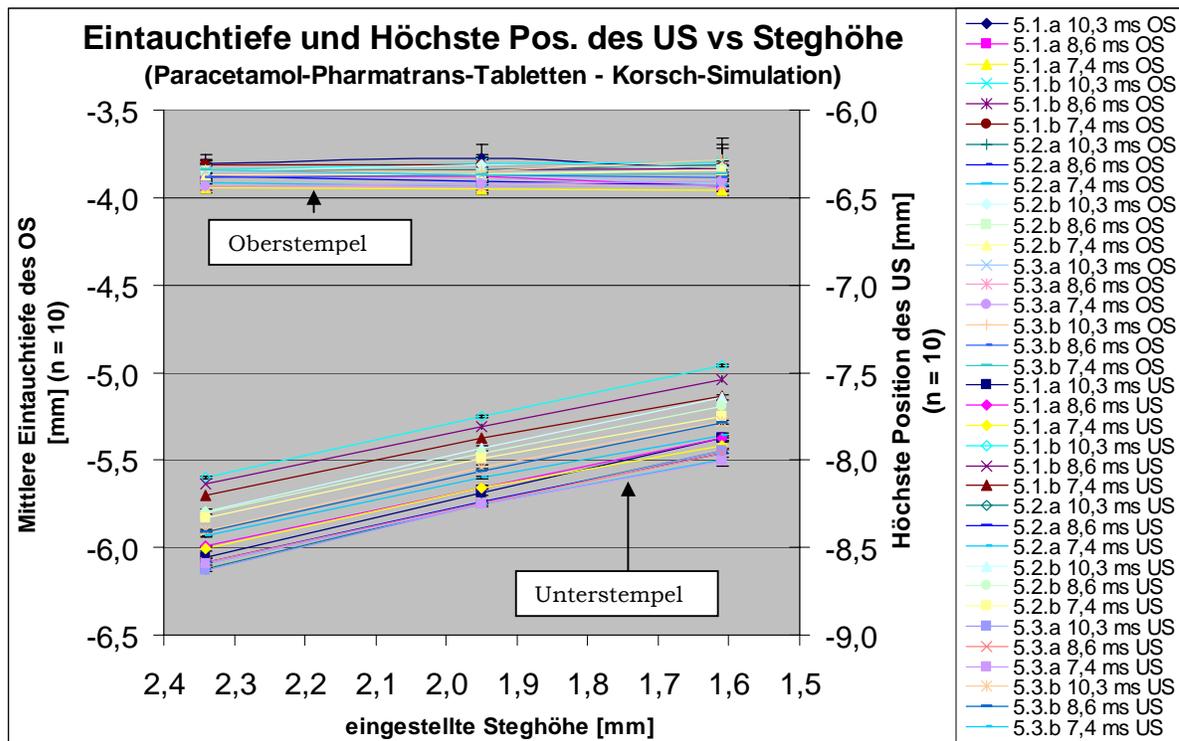


Abbildung 107: Eintauchtiefe des OS und höchste Position des US vs Steghöhe der Chargen 5.1 - 5.3 (Paracetamol DCP-4; Pharmatrans)

**Bei Versuch 5 liegen die Eintauchtiefen zwischen ca. 3,8 und 3,95. Sie korrelieren wie bei Versuch 4 mit den Tablettenmassen.** Bei den meisten Chargen ist bei 10 ms die Eintauchtiefe ca. 0,05 mm geringer als bei den anderen beiden Druckhaltezeiten. Bei Versuch 5 ist die Standardabweichung bei 10,3 ms zum Teil relativ gross. **Auch bei Versuch 5 konnte die Bewegung der Oberstempel als Ursache für die unterschiedlichen minimalen Stempelabstände ausgeschlossen werden.**

Die höchste Position des Unterstempels war bei allen Chargen des Versuches 5 ebenfalls direkt proportional zur eingestellten Steghöhe. Bei allen Chargen bis auf 5.1.b lagen die höchsten Positionen des Unterstempels übereinstimmend zwischen -7,8 und -8,8 mm. Bei Charge 5.1.b wies der Unterstempel bei allen drei Druckhaltezeiten eine minimal höhere Position auf (-7,4 bis -8,2 mm). **Mit zunehmender Anzahl hergestellter Tabletten (Charge 5.1.b wurde in der Reihenfolge 10,3 ms, 8,6 ms, 7,4 ms durchgeführt) sank die höchste Position des Unterstempels immer weiter. Dabei ist der Unterschied zu den anderen Läufen, wie auch beim minimalen Stempelabstand, bei 5.1.b deutlich kleiner als bei 4.1.b. Die Schlussfolgerungen zu Versuch 4 werden dadurch bestätigt.**

Auf Abbildung 108 ist die Auftragung der Eintauchtiefen des Oberstempels (OS) und der höchsten Positionen des Unterstempels (US) (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Versuche 6.1 (Paracetamol DC 96 %) und 7.1 (Paracetamol 90 % Compap L) gegen die Steghöhen bei der Simulation der Korsch Ph 300e/29 und Fette PT 2090/29 mit dem Presster dargestellt.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

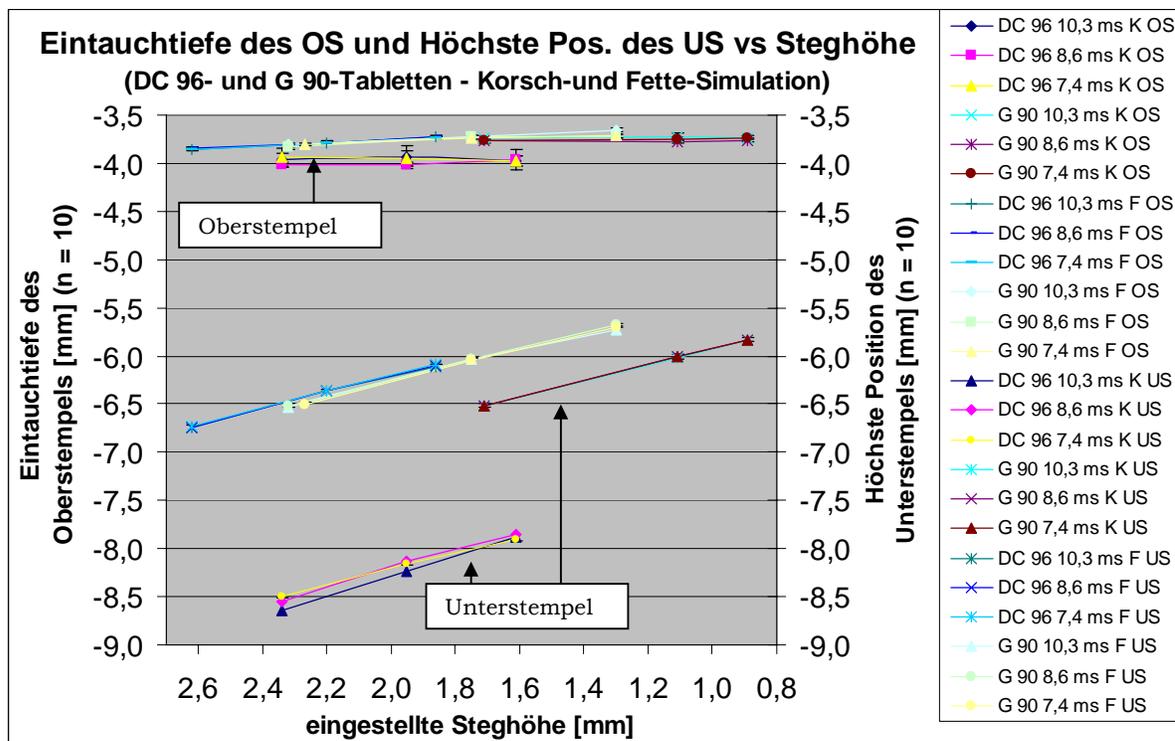


Abbildung 108: Eintauchtiefe des OS und höchste Position des US vs Steghöhe der Chargen 6.1 (DC 96 %) und 7.1 (G 90 %) – Korsch- und Fette-Simulation

Bei den Versuchen 6.1 (DC 96 %) und 7.1 (G 90 %) wurden bei der Korsch-Simulation Eintauchtiefen zwischen ca. 3,7 und 4,0 mm, bei der Fette-Simulation zwischen ca. 3,7 und 3,85 mm festgestellt. **Bei beiden Versuchen ist kein Effekt der unterschiedlichen Druckhaltezeiten auf die Eintauchtiefen feststellbar.**

Zu den Eintauchtiefen des Oberstempels kann zusammenfassend festgestellt werden, dass bis auf eine Ausnahme (DC 96 % 8,6 ms DHZ, s. Abbildung 108) zwar nicht die statisch mit leerer Matrize eingestellten Eintauchtiefen von -4,0 mm erreicht wurden, der Oberstempel aber während aller Versuche mit einer akzeptablen Schwankungsbreite wiederholt seine gleiche tiefste Position erreicht hat. **Die unterschiedlichen minimalen Stempelabstände sind also nicht in Schwankungen bei den Bewegungen des Oberstempels begründet.** Grundsätzlich weichen die Stempelwege zwischen der Theorie (leere Matrize) und der Praxis (gefüllte Matrize) voneinander ab<sup>146</sup>.

Auch bei Versuch 6.1 und 7.1 verhält sich die höchste Position des Unterstempels direkt proportional zur eingestellten Steghöhe. Sie liegt jeweils übereinstimmend bei allen drei Druckhaltezeiten bei Versuch 6.1 bei -7,8 bis -8,8 mm, bei Versuch 7.1 bei -5,8 bis -6,5 mm.

Die zwischen den Versuchen 6.1 und 7.1 festgestellte Veränderung des minimalen Stempelabstandes wurde dadurch verursacht, dass sich der Unterstempel bei Versuch 6.1 nicht an die Zielposition bewegte. Nach Versuch 6.1 wurde das Gerät abgesaugt. Es erfolgte kein Umbau, da beide Versuche mit denselben Rollen durchgeführt wurden. Das führte bei Versuch 7.1 zu deutlich höheren Positionen des Unterstempels.

**Bei der Fette-Simulation verhält sich die höchste Position des Unterstempels direkt proportional zur eingestellten Steghöhe. Sie liegt jeweils übereinstimmend bei allen drei Druckhaltezeiten bei beiden Versuchen bei -5,8 bis -6,8 mm.**

Damit sind die bei der Fette-Simulation erreichten höchsten Positionen des Unterstempels vergleichbar mit denen des Versuches 7.1 bei der Korsch-Simulation.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

Die unterschiedlichen minimalen Stempelabstände wurden bei den verschiedenen Versuchen durch verschiedene Positionen des Unterstempels verursacht. Diese entstanden vermutlich durch Geräteverschmutzung. Jeweils nach einer Gerätereinigung bzw. -absaugung wurden die erwarteten Positionen erreicht. Etwa 100 Tabletten der vorliegenden Formulierungen können also am Stück ohne eine Gerätereinigung präzise produziert werden.

### 7.3.3.3.12 Radialer Matrizenwanddruck versus Hauptpressdruck

Da die vorliegenden Versuche mit der instrumentierten Matrize durchgeführt wurden, konnte auch der radiale Druck auf die Matrizenwand gemessen werden. Die Hauptpresskraft wurde nach Formel 50 in Hauptpressdruck umgerechnet.

$$p \text{ [MPa]} = (F \text{ [kN]} \cdot 1.000 / \pi \cdot r^2 \text{ [m}^2]) / 1.000.000$$

F = (mittlere, obere) Hauptpresskraft

r = Radius der Tablette (5 mm)

**Formel 50: Hauptpressdruck**

Auf Abbildung 109 wurde für den Versuch 4 (Paracetamol DCP-4 und Ac-Di-Sol®) der radiale Matrizenwanddruck (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen den angewandten Hauptpressdruck (Mittelwerte) aufgetragen.

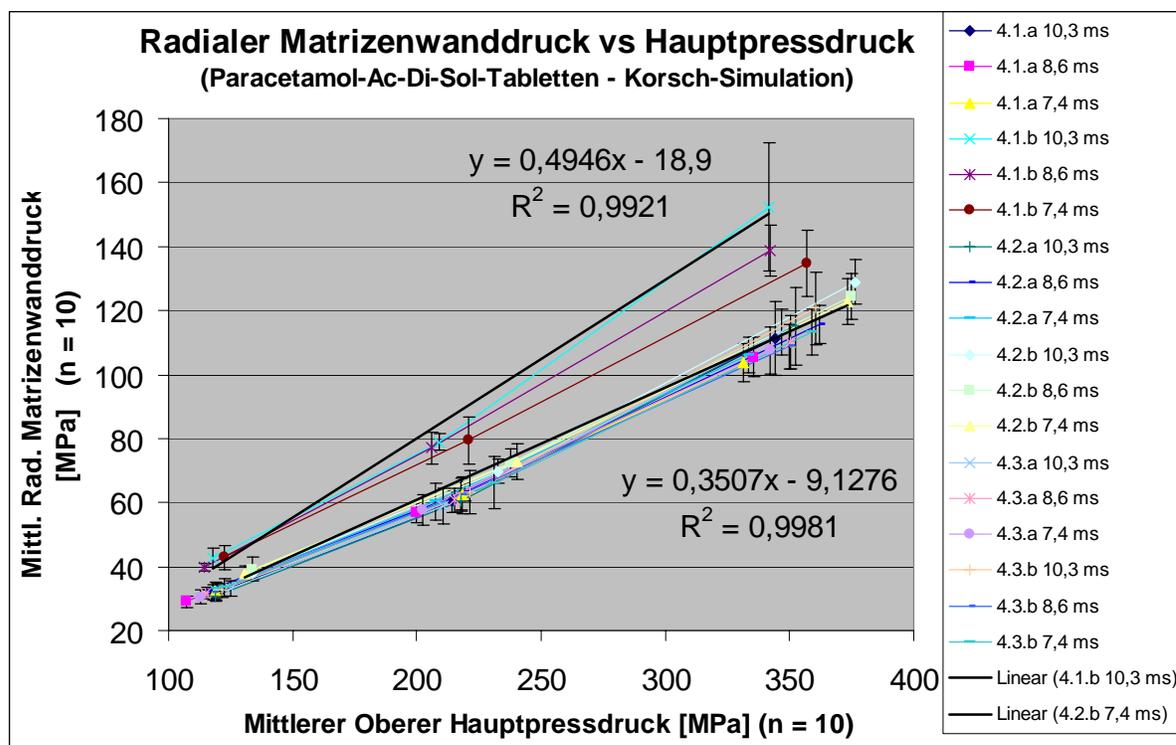


Abbildung 109: Radialer Matrizenwanddruck vs Hauptpressdruck der Chargen 4.1.a - 4.3.b (Paracetamol DCP-4; Ac-Di-Sol®)

Alle Chargen des Versuches 4 zeigen übereinstimmend bei den verschiedenen Mischzeiten und unterschiedlichen Druckhaltezeiten einen deutlichen Anstieg des radialen Matrizenwanddruckes mit steigendem Hauptpressdruck. Aufgrund der elastischen Ausdehnung von Paracetamol entspricht das den Erwartungen. Die radialen Matrizenwanddrücke der Charge 4.1.b liegen etwas oberhalb der der anderen Chargen.

Dadurch, dass der minimale Stempelabstand bei diesen Chargen geringer war, wurden die Tabletten stärker komprimiert und dehnten sich anschliessend stärker elastisch aus.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

Beispielhaft wurden für die Teilchargen 4.1.b 10,3 ms und 4.2.b 7,4 ms die Geradengleichungen für die Trendlinien berechnet. Für 4.1.b 10,3 ms ergibt sich dabei  $y = 0,4946x - 18,9$  mit einem Korrelationskoeffizienten  $R^2$  von 0,9921 und für 4.2.b 7,4 ms  $y = 0,3507x - 9,1276$  mit einem Korrelationskoeffizienten  $R^2$  von 0,9981.

Am Beispiel der Charge 4.1.b wurde mithilfe der Unkel-Gleichung (s. Formel 51) der Reibungskoeffizient der Matrizenwand berechnet.

$$P_O = P_U e^{4L\mu\eta/D}$$

$P_O$  = am Oberstempel aufgewendeter Druck

$P_U$  = auf den Unterstempel übertragener Druck

$L$  = Länge des Presslings

$D$  = Durchmesser des Presslings

$\mu$  = Reibungskoeffizient

$\eta$  = Verhältnis von radialer zu axialer Belastung

### Formel 51: Unkel-Gleichung

Für die Berechnung von  $\mu$  ergibt sich daraus die Gleichung:  $\mu = \frac{\ln P_O/P_U}{4 L/D * P_r/P_O}$

Anschliessend wurden mit den erhaltenen Werten für  $\mu$  die axialen Reibungskräfte bei Charge 4.1.b mithilfe der Formel 52 berechnet und ebenfalls in Tabelle 29 eingetragen.

$$F_d = \mu F_r$$

$F_d$  = Kraft, die an die Matrize verloren wird (axiale Reibungskraft)

$\mu$  = Koeffizient der Matrizenwandreibung

$F_r$  ( $P_r$ ) = Kraft (Druck), die (der) radial auf die Matrizenwand übertragen wird

### Formel 52: axiale Reibungskraft

$P_r$  wurde folgendermassen in  $F_r$  umgerechnet:

$$F_r [\text{kN}] = P_r [\text{MPa}] 2 \pi r t$$

$r$  = Radius der Tablette [m]

$t$  = Dicke der Tablette [m]

Das Poisson Verhältnis wurde nach Formel 53 berechnet.

$$P_r = (v/1 - v) P_a$$

$P_r$  = radialer Druck

$v$  = Poisson-Verhältnis

$P_a$  = axialer Druck

### Formel 53: Radial übertragender Druck

Die Auflösung der Formel 53 nach  $v$  ergibt:  $v = P_r/P_a / (1 + P_r/P_a)$

Die folgende Tabelle 29 zeigt die Drücke, Dimensionen der Tabletten und berechnete Kenndaten (Stressverhältnis  $\eta$ , Reibungskoeffizient der Matrizenwand  $\mu$ , axiale Reibungskraft  $F_d$  und Poisson-Verhältnis  $v$ ) für die Charge 4.1.b (Mittelwerte und Standardabweichungen).

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

Druck- haltezeit [ms]	$P_a$ [MPa]	$P_b$ [MPa]	L [mm]	D [mm]	$P_r$ [MPa]	$\eta =$ $P_r/P_a$	$\mu$	$F_d$ [kN]	$v$
10,3	118,0 7,1	97,0 6,5	3,09 0,01	9,99 0,01	42,9 3,1	0,36 0,02	0,44 0,06	1,8 0,2	0,27 0,01
	209,2 6,9	178,8 4,7	2,83 0,02	9,97 0,00	78,9 2,6	0,38 0,01	0,37 0,03	2,6 0,3	0,27 0,00
	341,6 32,6	304,5 26,8	2,67 0,04	9,97 0,01	152,4 20,0	0,45 0,02	0,24 0,03	3,1 0,6	0,31 0,01
8,6	114,5 2,8	94,1 3,0	3,05 0,01	9,94 0,01	39,8 1,2	0,35 0,01	0,46 0,03	1,7 0,1	0,26 0,00
	206,0 10,3	177,4 9,9	2,80 0,01	9,92 0,01	77,1 4,9	0,37 0,01	0,36 0,03	2,4 0,2	0,27 0,00
	342,0 15,7	306,1 12,0	2,65 0,02	9,91 0,01	138,8 8,0	0,41 0,01	0,26 0,03	2,9 0,4	0,29 0,00
7,4	122,4 7,0	101,1 6,5	3,06 0,02	9,93 0,01	43,0 3,7	0,35 0,01	0,44 0,07	1,8 0,3	0,26 0,01
	220,8 14,9	191,8 13,4	2,82 0,02	9,91 0,01	79,4 7,4	0,36 0,01	0,35 0,03	2,4 0,2	0,26 0,01
	357,2 22,1	319,1 18,5	2,67 0,03	9,90 0,00	134,6 10,4	0,38 0,01	0,28 0,02	3,1 0,3	0,27 0,00

**Tabelle 29 : Drücke, Dimensionen der Tabletten und berechnete Kenndaten für Charge 4.1.b**

Die Ergebnisse der berechneten Kenngrößen entsprechen den in der Literatur angegebenen Werten<sup>147</sup>. Es ist kein Effekt der unterschiedlichen Druckhaltezeiten erkennbar.

Das berechnete Stressverhältnis  $\eta$  ist etwas kleiner als die Steigung der Geraden, die als Trendlinie in Abbildung 109 eingefügt wurde.

Abbildung 110 zeigt den radialen Matrizenwanddruck (Mittelwerte und Standardabweichungen) des Versuches 5 (Paracetamol DCP-4 und Pharmatrans-Na-Croscarmellose) aufgetragen gegen den angewandten Hauptpressdruck (Mittelwerte).

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

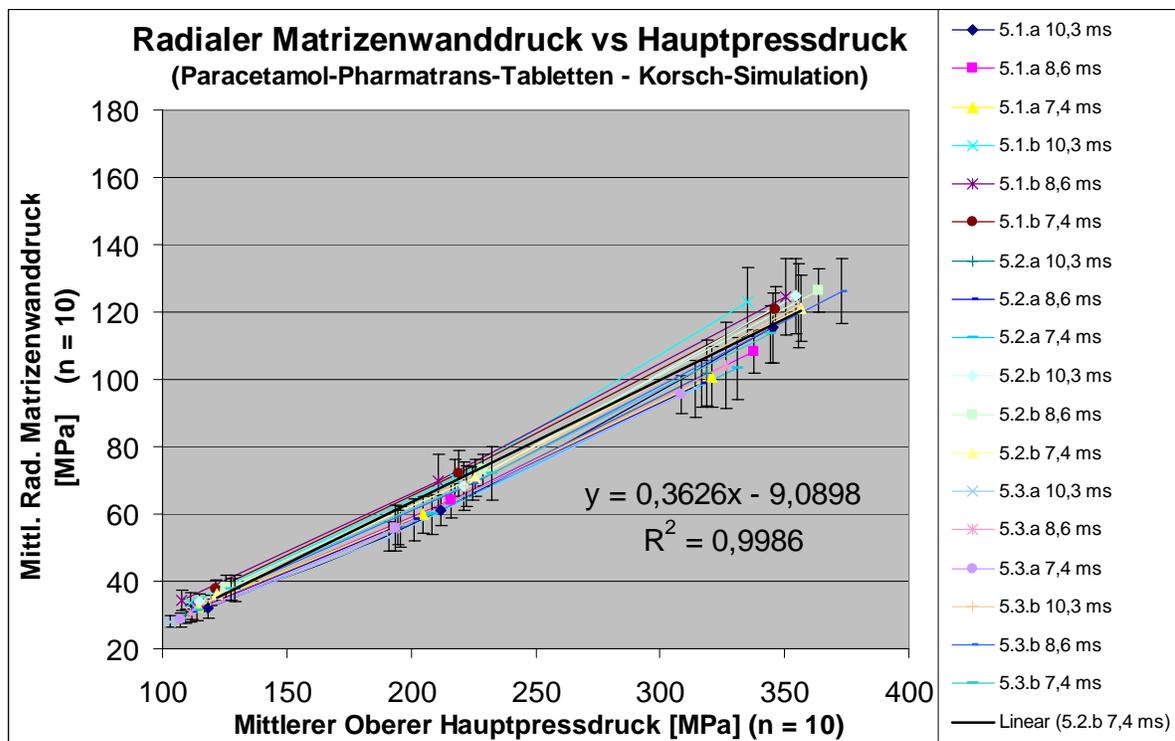


Abbildung 110: Radialer Matrizenwanddruck vs Hauptpressdruck des Versuches 5 (Paracetamol DCP-4; Pharmatrans)

Bei den Tabletten des Versuches 5 steigt der radiale Matrizenwanddruck mit steigendem Hauptpressdruck unabhängig von den verschiedenen Mischzeiten und unterschiedlichen Druckhaltezeiten deutlich an. Die radialen Matrizenwanddrücke der Charge 5.1.b liegen geringfügig oberhalb der der anderen Chargen. Dadurch, dass der minimale Stempelabstand bei diesen Chargen etwas geringer war, erfolgte bei diesen Tabletten eine etwas stärkere Komprimierung und folglich eine etwas stärkere elastische Ausdehnung.

Für die Teilcharge 5.2.b 7,4 ms wurde die Geradengleichung für die Trendlinie berechnet. Sie lautet:  $y = 0,3626x - 9,0898$ . Der Korrelationskoeffizient  $R^2$  beträgt 0,9986.

Zwischen den Versuchen der Korsch-Simulation und der Fette-Simulation wurde eine neue Software-Version auf dem Presster installiert. Dadurch kam es zu Problemen bei der Berechnung der radialen Matrizenwanddrücke für die Fette-Simulationen. Dies wurde zunächst nicht bemerkt, da alle anderen Daten in Ordnung waren. Eine Nachberechnung der Werte ist nicht möglich, da die Spannungsmesswerte des Sensors nicht gespeichert werden.

Auf Abbildung 111 ist die Auftragung des radialen Matrizenwanddruckes (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Versuche 6.1 (Paracetamol DC 96 %) und 7.1 (Paracetamol 90 % Compap L) gegen den angewandten Hauptpressdruck (Mittelwerte) bei der Simulation der Korsch Ph 300e/29 mit dem Presster dargestellt.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

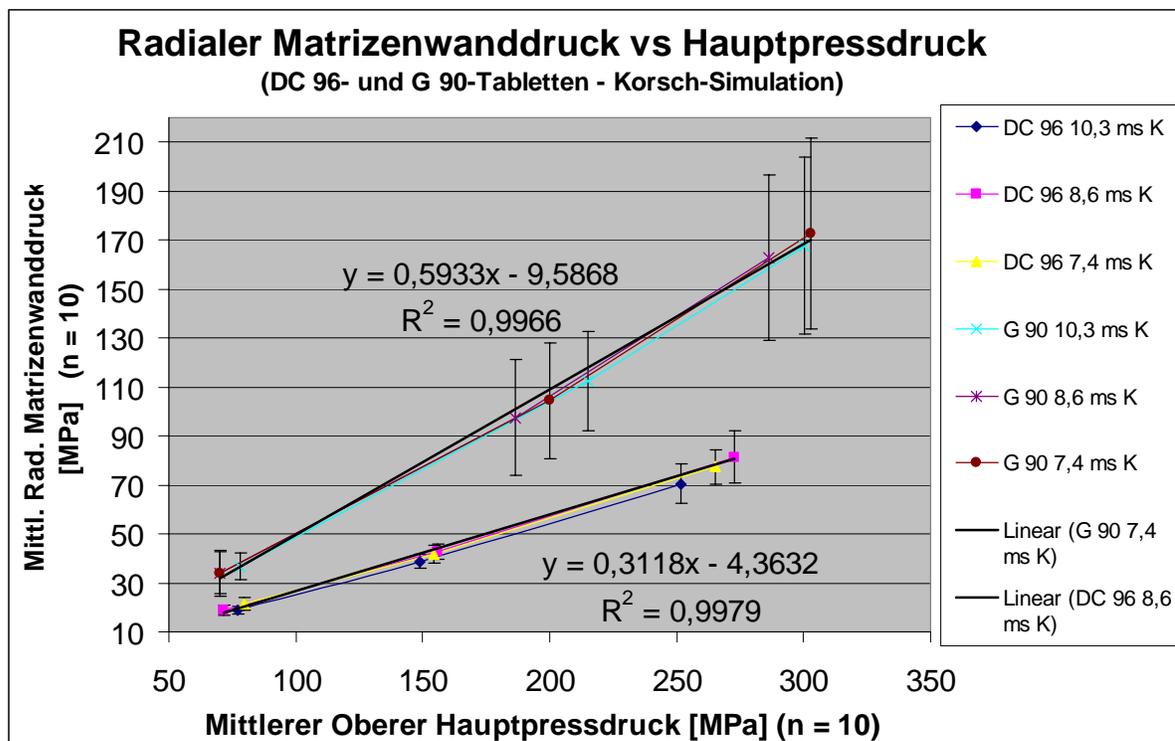


Abbildung 111: Radialer Matrizenwanddruck vs Hauptpressdruck der Chargen 6.1 (DC 96 %) und 7.1 (G 90 %) – Korsch-Simulation

Beide Formulierungen zeigen einen deutlichen Anstieg des radialen Matrizenwanddruckes mit steigendem Hauptpressdruck. **Trotz ihrer geringeren Masse steigt der Matrizenwanddruck bei den Compap L-Tabletten (G 90; 7.1) stärker an. Das spricht für ihre grössere elastische Ausdehnung im Vergleich zu den DC 96 %-Tabletten.** Auffällig sind auch die deutlich grösseren Standardabweichungen bei den Compap L-Tabletten. Dies ist durch die grösseren Schwankungen bei der Tablettenmasse begründet. Bei gleicher Steghöhe wurden die Tabletten unterschiedlich stark verdichtet.

Dadurch, dass die radialen Matrizenwanddrücke von der Fette-Simulation nicht richtig erfasst wurden, konnte kein Vergleich der Simulationen durchgeführt werden.

Für die Teilchargen G 90 7,4 ms K und DC 96 8,6 ms K wurden die Geradengleichungen für die Trendlinien berechnet. Für G 90 7,4 ms K lautet die Gleichung:  $y = 0,5933x - 9,5868$ .

Der Korrelationskoeffizient  $R^2$  beträgt 0,9966. Für DC 96 8,6 ms K ergab sich eine Trendlinie mit der Gleichung:  $y = 0,3118x - 4,3632$  und einem Korrelationskoeffizient  $R^2$  von 0,9979.

Die folgende Tabelle 30 zeigt die Drücke, Dimensionen der Tabletten und berechneten Kenndaten (Stressverhältnis  $\eta$ , Reibungskoeffizient der Matrizenwand  $\mu$ , axiale Reibungskraft  $F_d$  und Poisson-Verhältnis  $\nu$ ) für die Versuche 6 und 7 (Mittelwerte und Standardabweichungen).

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

Formu- lierung und Druck- haltezeit [ms]	P <sub>a</sub> [MPa]	P <sub>b</sub> [MPa]	L [mm]	D [mm]	P <sub>r</sub> [MPa]	η = P <sub>r</sub> /P <sub>a</sub>	μ	F <sub>d</sub> [kN]	v
DC 96 10,3	77,0	61,4	2,98	9,99	19,0	0,25	0,78	1,4	0,20
	5,7	5,3	0,01	0,01	1,6	0,01	0,12	0,2	0,01
	148,8	126,4	2,69	9,99	38,8	0,26	0,58	1,9	0,21
	12,8	9,0	0,02	0,01	2,9	0,00	0,09	0,4	0,00
	251,6	219,1	2,50	9,99	70,5	0,28	0,50	2,7	0,22
	23,7	20,7	0,04	0,01	8,0	0,01	0,06	0,4	0,00
DC 96 8,6	71,6	57,1	3,01	9,99	18,9	0,26	0,71	1,3	0,21
	7,6	5,7	0,01	0,01	2,0	0,01	0,06	0,2	0,00
	155,8	133,4	2,69	9,99	42,6	0,27	0,53	1,9	0,21
	9,1	8,8	0,02	0,01	3,1	0,01	0,05	0,1	0,00
	272,9	240,4	2,51	9,98	81,4	0,30	0,43	2,7	0,23
	27,3	24,7	0,05	0,01	10,7	0,01	0,06	0,3	0,01
DC 96 7,4	79,6	65,5	2,94	9,98	21,4	0,27	0,62	1,2	0,21
	9,6	6,7	0,02	0,02	2,4	0,01	0,12	0,3	0,01
	154,2	129,6	2,67	9,97	41,7	0,27	0,61	2,1	0,21
	11,4	11,0	0,02	0,00	3,8	0,01	0,08	0,2	0,00
	265,1	235,3	2,50	9,97	77,4	0,29	0,41	2,5	0,23
	18,4	15,9	0,03	0,01	6,8	0,01	0,05	0,4	0,00
G 90 10,3	77,9	63,7	2,81	10,03	36,7	0,47	0,37	1,2	0,32
	11,3	9,2	0,02	0,01	5,4	0,02	0,07	0,3	0,01
	214,9	192,1	2,43	10,01	112,3	0,52	0,22	1,9	0,34
	31,5	28,4	0,05	0,00	20,2	0,02	0,03	0,3	0,01
	300,2	272,9	2,33	10,00	167,6	0,56	0,19	2,3	0,36
	48,1	43,4	0,08	0,00	36,0	0,02	0,03	0,5	0,01
G 90 8,6	69,9	56,8	2,77	10,02	34,1	0,49	0,39	1,1	0,33
	17,2	15,5	0,04	0,01	8,4	0,03	0,05	0,2	0,01
	186,2	166,2	2,38	10,01	97,5	0,52	0,23	1,7	0,34
	38,7	36,0	0,06	0,00	23,6	0,02	0,03	0,3	0,01
	286,5	262,7	2,31	10,00	162,8	0,57	0,16	1,9	0,36
	49,8	44,6	0,08	0,00	33,9	0,02	0,02	0,5	0,01
G 90 7,4	69,9	58,2	2,76	10,01	33,9	0,49	0,35	1,0	0,33
	20,2	17,4	0,05	0,00	9,5	0,02	0,11	0,4	0,01
	200,1	178,8	2,38	10,00	104,4	0,52	0,23	1,8	0,34
	36,1	33,5	0,06	0,01	23,7	0,02	0,05	0,4	0,01
	302,9	277,3	2,32	10,00	172,7	0,57	0,17	2,1	0,36
	57,9	52,3	0,09	0,00	39,1	0,02	0,03	0,5	0,01

**Tabelle 30 : Drücke, Dimensionen der Tabletten und berechnete Kenndaten für die Versuche 6 und 7**

Auch für die Versuche 6 und 7 entsprechen die Ergebnisse der berechneten Kenngrößen den in der Literatur angegebenen Werten<sup>147</sup>. Es ist kein Effekt der unterschiedlichen Druckhaltezeiten erkennbar.

Das berechnete Stressverhältnis  $\eta$  ist für beide Formulierungen, wie schon bei Charge 4.1.b bemerkt, etwas kleiner als die Steigung der Geraden, die als Trendlinie in Abbildung 111 eingefügt wurde.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

### 7.3.3.3.13 Ausstossdruck versus Hauptpressdruck

Die Ausstosskraft der Tabletten wurde mithilfe der Formel 54 in den Ausstossdruck umgerechnet.

$$p \text{ [MPa]} = (F \text{ [N]} / \pi * r^2 \text{ [m}^2]) / 1.000.000$$

F = mittlere Ausstosskraft

r = Radius der Tablette (5 mm)

**Formel 54: Ausstossdruck**

Auf Abbildung 112 wurde für den Versuch 4 (Paracetamol DCP-4 und Ac-Di-Sol®) der Ausstossdruck (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen den natürlichen Logarithmus des angewandten Hauptpressdruckes (Mittelwerte) aufgetragen.

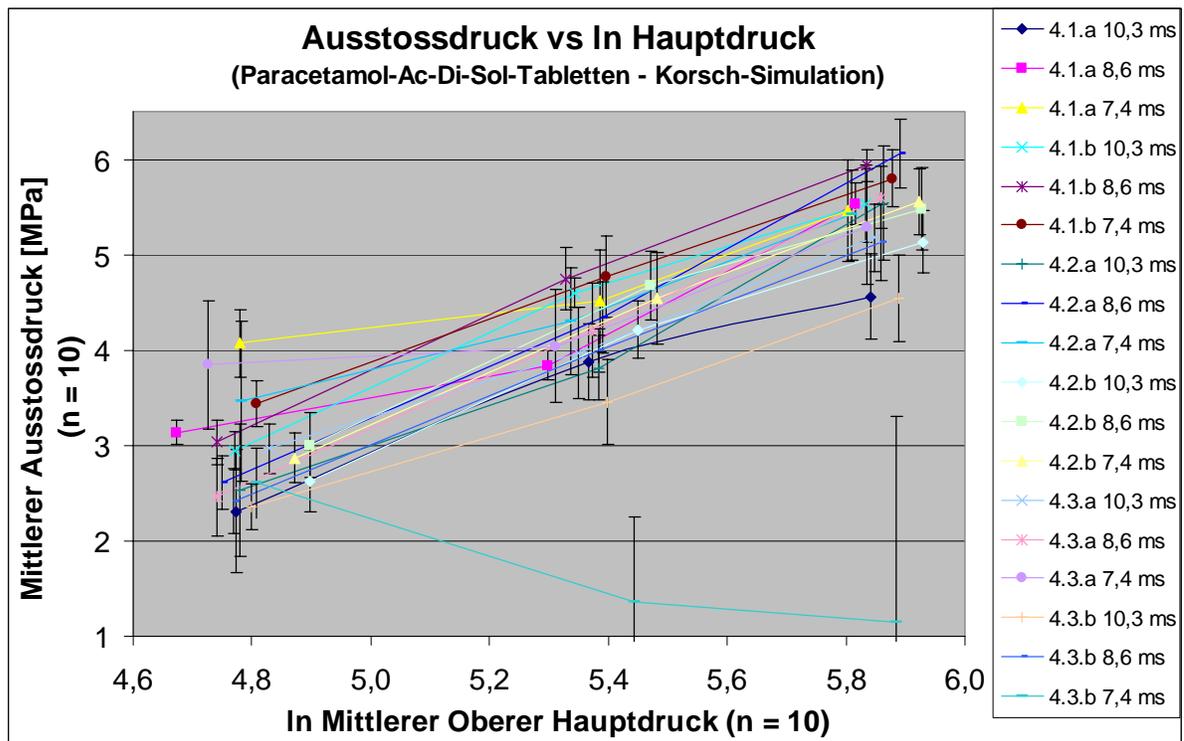


Abbildung 112: Ausstossdruck vs ln Hauptpressdruck des Versuches 4 (Paracetamol DCP-4; Ac-Di-Sol®)

**Bei der Auftragung des Ausstossdruckes gegen den natürlichen Logarithmus des Hauptpressdruckes ist für alle Chargen und Druckhaltezeiten des Versuches 4 eine lineare Abhängigkeit erkennbar.** Erwartungsgemäss stiegen die Ausstossdrücke mit steigendem ln des Hauptpressdruckes aufgrund der elastischen Ausdehnung von Paracetamol an. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Mischzeiten und Druckhaltezeiten sind minimal und zeigen keinen Trend. Die deutlich von den anderen Chargen abweichenden Ergebnisse der Charge 4.3.b, 7,4 ms werden durch diverse Fehlmessungen verursacht. Bei einigen Tabletten ist die Ausstosskraft „0“ oder liegt klar unterhalb von 50 N. Daher werden die Ergebnisse dieser Teilcharge nicht in die Bewertung miteinbezogen. Da die anderen Daten dieser Teilcharge ordnungsgemäss gemessen wurden, fielen die sehr niedrigen Ausstossdrücke zunächst nicht auf. Die Ursache für die Fehlmessungen konnte im Nachhinein nicht ermittelt werden. Für die Teilcharge 4.3.a 8,6 ms gilt die Geradengleichung:  $y = 2,81 x - 10,871$  mit einem Korrelationskoeffizienten  $R^2$  von 0,9999.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

Abbildung 113 zeigt die Ausstosdrücke (Mittelwerte und Standardabweichungen) des Versuches 5 (Paracetamol DCP-4 und Pharmatrans-Na-Croscarmellose) aufgetragen gegen den natürlichen Logarithmus der angewandten Hauptpressdrücke (Mittelwerte).

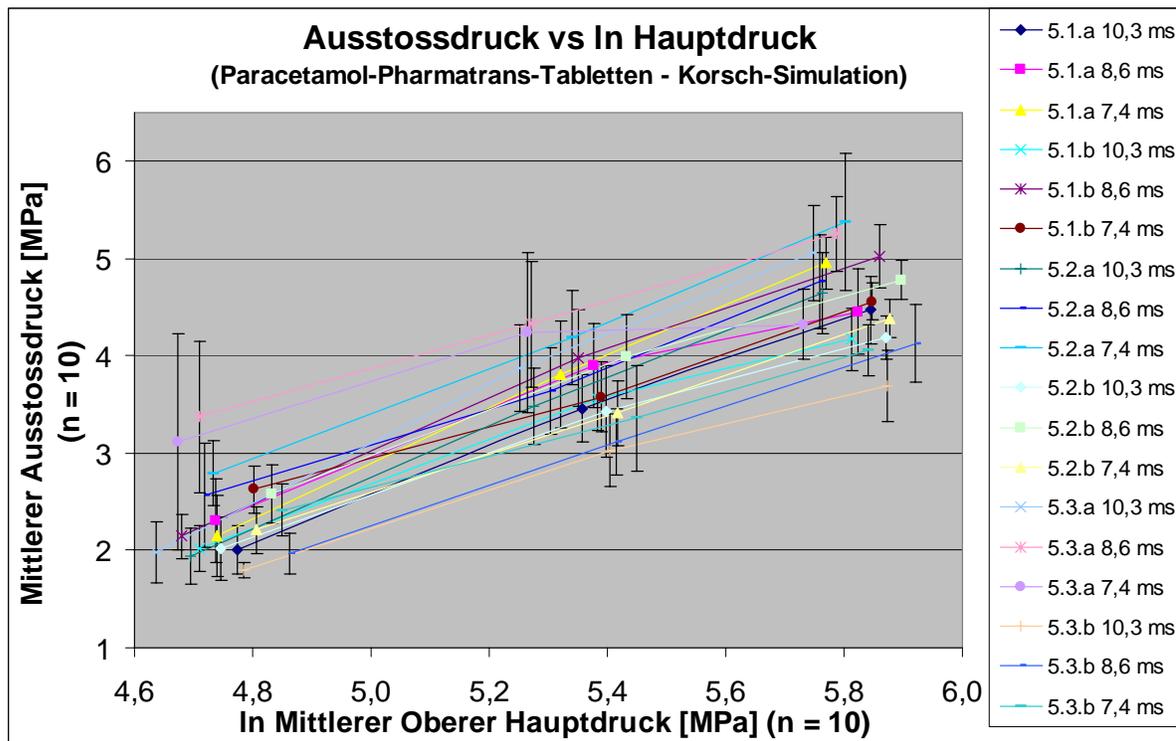


Abbildung 113: Ausstosdruck vs ln Hauptpressdruck des Versuches 5 (Paracetamol DCP-4; Pharmatrans)

**Bei der Auftragung des Ausstosdruckes gegen den natürlichen Logarithmus des Hauptpressdruckes ist für alle Chargen und Druckhaltezeiten des Versuches 5 eine lineare Abhängigkeit erkennbar.** Die Ausstosdrücke steigen mit steigendem ln des Hauptpressdruckes aufgrund der elastischen Ausdehnung von Paracetamol an. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Mischzeiten und Druckhaltezeiten sind auch bei diesem Versuch minimal und zeigen keinen Trend. **Die Ausstosdrücke der Tabletten des Versuches 5 liegen aufgrund der etwas niedrigeren Tablettenmasse ca. 0,5 MPa unterhalb von Versuch 4. Es gibt keinen Unterschied zwischen den verschiedenen Na-Croscarmellose-Chargen und den Na-Croscarmellosen verschiedener Hersteller bezüglich der Ausstosdrücke der Tabletten.**

Für die Teilcharge 5.1.a 7,4 ms gilt die Geradengleichung:  $y = 2,7292 x - 10,766$  mit einem Korrelationskoeffizienten  $R^2$  von 0,9988.

Auf Abbildung 114 ist die Auftragung der Ausstosdrücke (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Versuche 6.1 (Paracetamol DC 96 %) und 7.1 (Paracetamol 90 % Compap L) gegen die natürlichen Logarithmen der angewandten Hauptpressdrücke (Mittelwerte) bei der Simulation der Korsch Ph 300e/29 und Fette PT 2090/29 mit dem Presster dargestellt.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

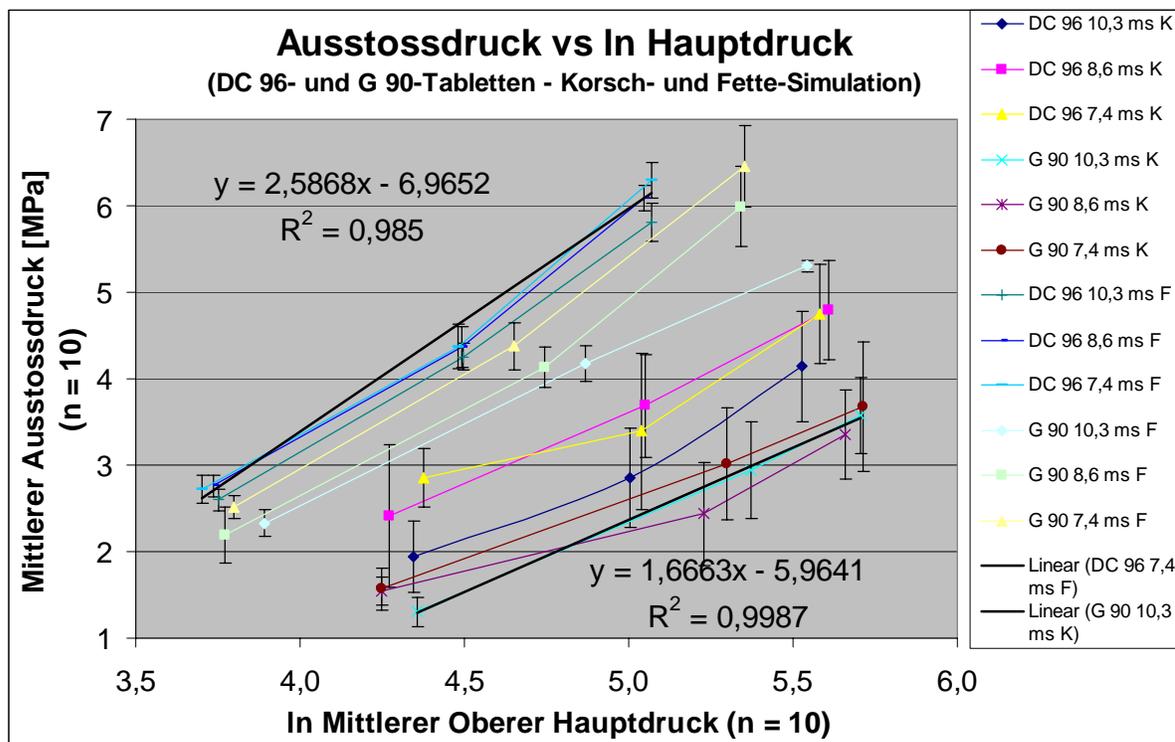


Abbildung 114: Ausstossdruck vs ln Hauptdruck der Chargen 6.1 (DC 96 %) und 7.1 (G 90 %) – Korsch- und Fette-Simulation

Bei der Auftragung des Ausstossdruckes gegen den natürlichen Logarithmus des Hauptdruckes ist für die Versuche 6.1 und 7.1 ebenfalls eine lineare Abhängigkeit zu erkennen. Die DC 96 %-Tabletten zeigen aufgrund der etwas grösseren Tablettenmasse bei allen drei Presskräften und allen Druckhaltezeiten etwas grössere Ausstossdrücke. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Druckhaltezeiten sind minimal und in den Schwankungen bei der Tablettenmasse begründet.

Auffällig ist der deutlich grössere Anstieg der Ausstossdrücke bei beiden Formulierungen bei der Fette-Simulation. Da für diese Simulation keine Ergebnisse des radialen Matrizenwanddruckes vorliegen, konnte nicht geprüft werden, ob –wie vermutet– die grösseren Ausstossdrücke mit einer stärkeren radialen elastischen Entspannung der Tabletten korrelieren.

Für die beiden Teilchargen mit den niedrigsten und höchsten Ausstosskräften bzw. Ausstossdrücken wurden die Geradengleichungen berechnet. Für die Teilcharge DC 96 7,4 ms F gilt die Geradengleichung:  $y = 2,5868 x - 6,9652$  mit einem Korrelationskoeffizienten  $R^2$  von 0,985. Bei der Teilcharge G 90 10,3 ms K lautet die Geradengleichung:  $y = 1,6663 x - 5,9641$ . Der Korrelationskoeffizient  $R^2$  ist 0,9957. Für die Korsch-Simulation verläuft die Gerade flacher als für die Fette-Simulation. Bei den DC 96 %-Tabletten schneidet die Gerade die y-Achse wegen der grösseren Tablettenmasse bei einem Megapascal mehr als bei den leichteren G 90 % Compap L-Tabletten.

### 7.3.3.14 Friabilität

Vor Beginn der Korsch-Simulationsversuche mit der Endmischung 7.1 wurden jeweils 2 Chargen à 20 Tabletten der Endmischungen 4.1.b, 6.1 und 7.1 auf dem Presster, die Korsch Ph 300e/29 Tablettenpresse simulierend, hergestellt. Bei allen drei Endmischungen waren jeweils die Druckhaltezeit, Fülltiefe und Steghöhen an den Vordruckrollen und Hauptdruckrollen gleich eingestellt. Die Prüfung auf Friabilität zum Vergleich der 3 Chargen erfolgte gemäss EP mit jeweils 20 Tabletten und 100 Umdrehungen bei 25 Umdrehungen pro Minute.

Die Friabilitäts-Ergebnisse aufgetragen gegen die eingestellten Steghöhen sind in Abbildung 115 dargestellt. Die mittleren Tablettenmassen sind umrahmt in der Abbildung angegeben.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

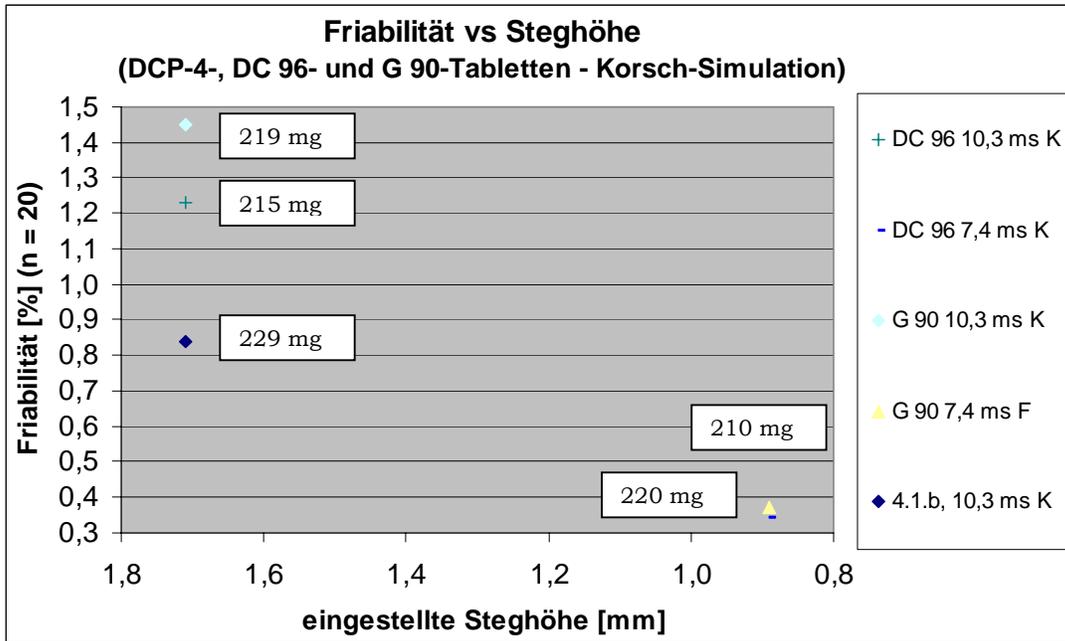


Abbildung 115: Friabilität vs Steghöhe der Chargen 4.1.b, 6.1 (DC 96 %) und 7.1 (G 90 %) – Korsch-Simulation

**Aufgrund der niedrigeren Tablettenmassen und dadurch schwächeren Verdichtung zeigen die Tabletten der Endmischungen 6.1 und 7.1 bei der Steghöhe 1,71 mm eine etwas höhere Friabilität als die Tabletten der Endmischung 4.1.b.** Auch bei der kleineren Steghöhe sind die Tablettenmassen bei 6.1 und 7.1 ebenfalls niedriger als bei 4.1.b. Bei der Steghöhe von 0,89 mm weisen die Tabletten der Versuche 6.1 und 7.1 eine vergleichbare Friabilität auf. Bei der kleineren Steghöhe werden die Tabletten stark genug verdichtet, um eine ausreichende mechanische Festigkeit auszubilden.

Bei der Fette-Simulation der Endmischungen 6.1 und 7.1 wurden von beiden Formulierungen bei drei verschiedenen Druckhaltezeiten und jeweils unterschiedlichen Steghöhen jeweils 20 Tabletten produziert. Die Prüfung auf Friabilität erfolgte ebenfalls gemäss EP mit jeweils 20 Tabletten und 100 Umdrehungen bei 25 Umdrehungen pro Minute. Die Ergebnisse aufgetragen gegen die relative Dichte der Tabletten sind in Abbildung 116 dargestellt. Die mittleren Tablettenmassen sind in Kästchen angegeben.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

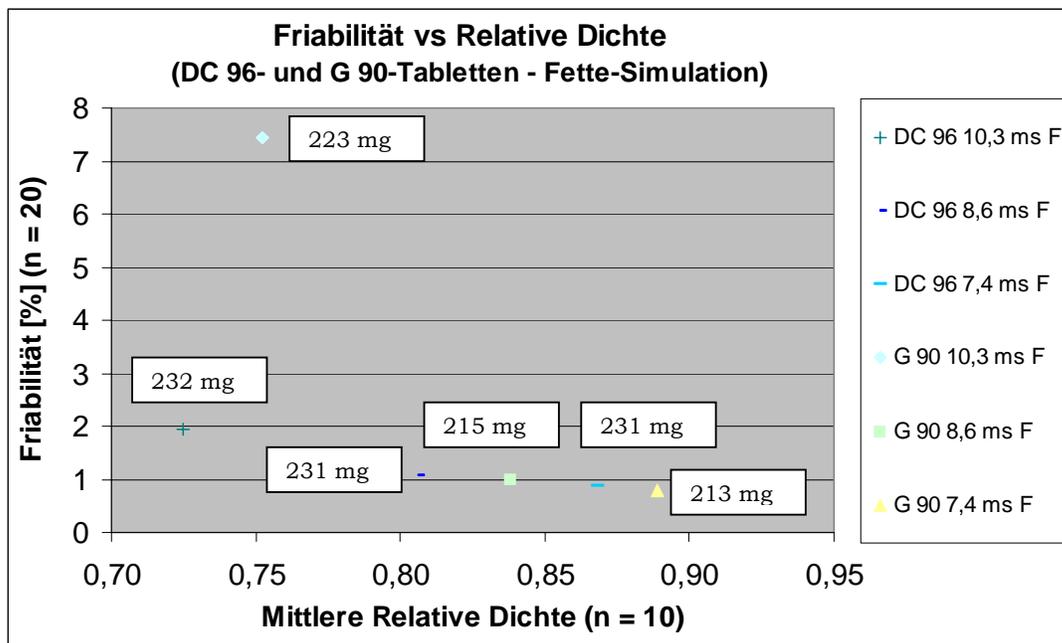


Abbildung 116: Friabilität vs Relative Dichte der Chargen 6.1 (DC 96 %) und 7.1 (G 90 %) - Fette-Simulation

Wie erwartet nimmt die Friabilität bei beiden Formulierungen mit steigender relativer Dichte ab. **Aufgrund der relativ kleinen Masse und sehr geringen Zerreiissfestigkeit der Compap L-Tabletten ist die Friabilität bei einer relativen Dichte von 0,75 extrem hoch (7,4 %).** Ab einer relativen Dichte von 0,8 zeigen beide Formulierungen vergleichbare niedrige Friabilitätsergebnisse. **Hier ist deutlich die Korrelation zwischen der relativen Dichte, der Zerreiissfestigkeit und der Friabilität erkennbar. Je grösser die relative Dichte ist, umso grösser ist die Zerreiissfestigkeit und umso kleiner die Friabilität der Tabletten.**

### 7.3.3.3.15 *Ln Zerfallszeit versus Porosität*

Bei jeder der in Tabelle 19 dargestellten Bedingungen wurden jeweils 6 Tabletten mit dem Zerfallstester nach EP mit Scheiben auf ihre Zerfallszeit in Wasser geprüft. Um eine möglichst genaue und objektive Beurteilung zu erreichen, wurden zur Auswertung die mittleren Zerfallszeiten und die Standardabweichungen, nicht die maximalen Zerfallszeiten herangezogen.

Auf Abbildung 117 wurde für den Versuch 4 (Paracetamol DCP-4 und Ac-Di-Sol<sup>®</sup>) der natürliche Logarithmus der Zerfallszeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die Porosität der Tabletten (Mittelwerte) aufgetragen.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

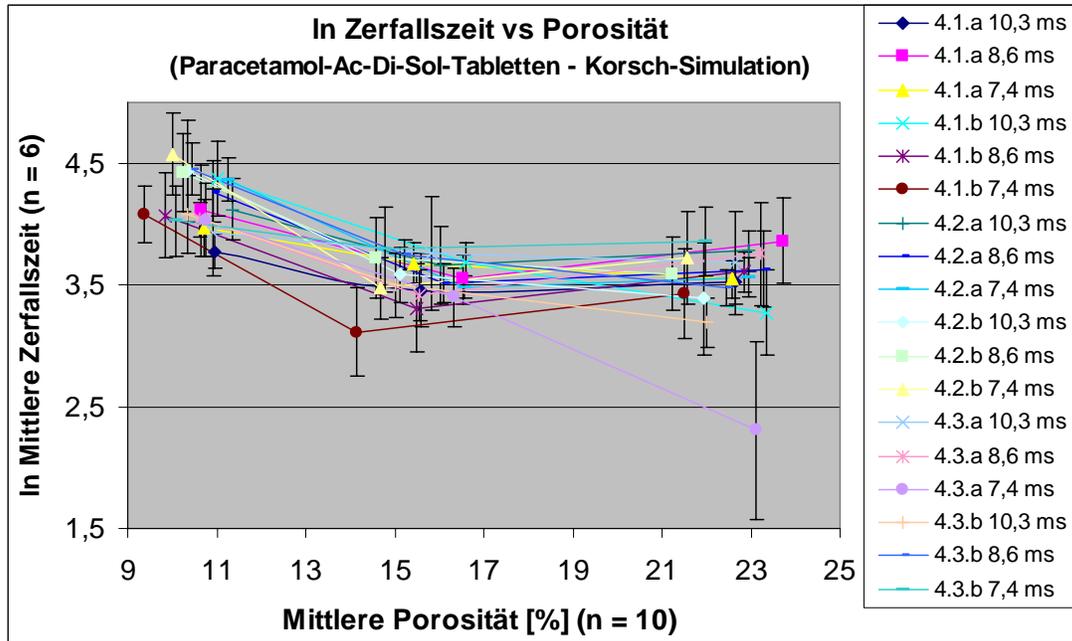


Abbildung 117: In Zerfallszeit vs Porosität des Versuches 4 (Paracetamol DCP-4; Ac-Di-Sol®)

Die Zerfallszeit und damit auch der natürliche Logarithmus der Zerfallszeit der Tabletten des Versuches 4 blieben im Bereich einer Porosität von 23 bis 15 % zunächst konstant. Erwartungsgemäss stieg er aber dann mit niedrigerer Porosität der Tabletten aufgrund des höheren Widerstandes gegen das Eindringen der Wassermoleküle deutlich an. Da die Tabletten sehr schnell zerfallen, sind die Standardabweichungen relativ gross und steigen bei den Tabletten mit niedrigerer Porosität an. **Zwischen den unterschiedlichen Na-Croscarmellose-Chargen, Mischzeiten und Druckhaltezeiten gibt es keinen Unterschied in dem natürlichen Logarithmus der Zerfallszeit der Tabletten.** Dass keine lineare Abhängigkeit zwischen dem natürlichen Logarithmus der Zerfallszeit und der Porosität der Tabletten über den gesamten Bereich der Porosität besteht, weist darauf hin, dass die Zerfallszeit nicht nur durch die Porosität der Tabletten beeinflusst wird. Andere Einflussgrössen sind die Grösse der Oberfläche der Tabletten und ihre Benetzbarkeit<sup>148</sup>.

Abbildung 118 zeigt den natürlichen Logarithmus der Zerfallszeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) des Versuches 5 (Paracetamol DCP-4 und Pharmatrans-Na-Croscarmellose) aufgetragen gegen die Porosität der Tabletten (Mittelwerte).

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

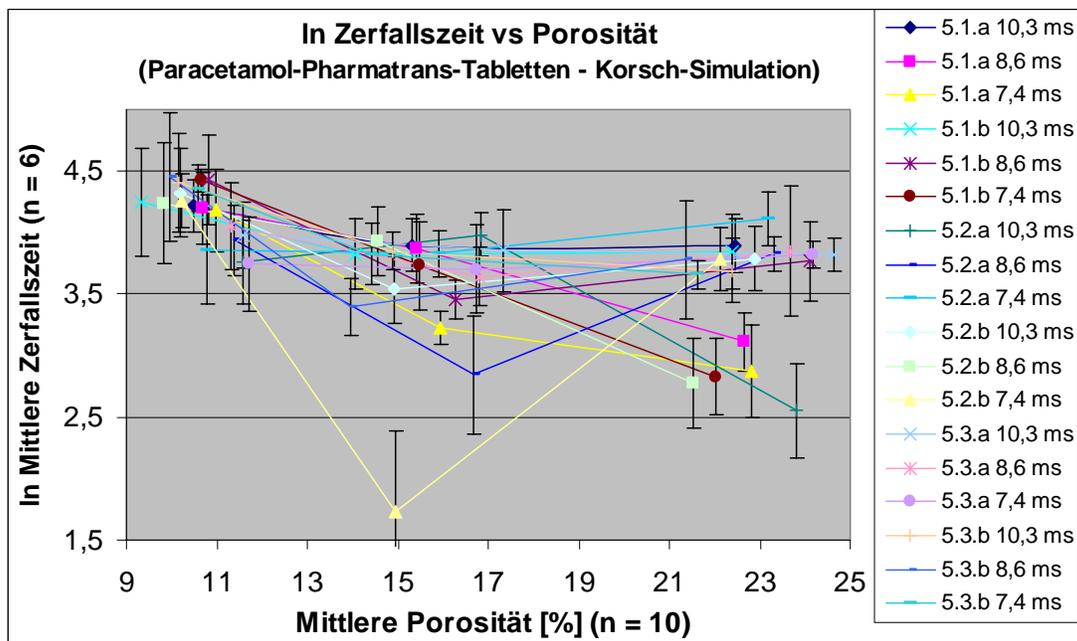


Abbildung 118: ln Zerfallszeit vs Porosität der Chargen 5.1.a – 5.3.b (Paracetamol DCP-4; Pharmatrans)

Bei Versuch 5 ist die Zerfallszeit der Tabletten wie bei Versuch 4 im Bereich einer Porosität von 24 % bis 15 % zunächst konstant, steigt dann aber auch mit kleinerer Porosität der Tabletten aufgrund des höheren Widerstandes gegen das Eindringen der Wassermoleküle deutlich an. Da die Tabletten sehr schnell zerfallen, sind die Standardabweichungen relativ gross und steigen wie bei Versuch 4 bei den Tabletten mit kleinerer Porosität an. **Zwischen den unterschiedlichen Na-Croscarmellose-Chargen, Mischzeiten und Druckhaltezeiten gibt es keinen Unterschied in der Zerfallszeit der Tabletten.** Die niedrigeren Zerfallszeiten der Chargen 5.2.a, 8,6 ms und 5.2.b, 7,4 ms hängen vermutlich mit verfahrensbedingten Messwertschwankungen bei der Prüfung auf Zerfallszeit zusammen. Sie sind nicht formulierungs- oder herstellungstechnisch bedingt. **Auch bei Versuch 5 besteht keine lineare Abhängigkeit zwischen Porosität und ln Zerfallszeit über den gesamten Bereich der Porosität.**

Auf Abbildung 119 ist die Auftragung des natürlichen Logarithmus der Zerfallszeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Versuche 6.1 (Paracetamol DC 96 %) und 7.1 (Paracetamol 90 % Compap L) gegen die Porosität der Tabletten (Mittelwerte) bei der Simulation der Korsch Ph 300e/29 mit dem Presster dargestellt.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

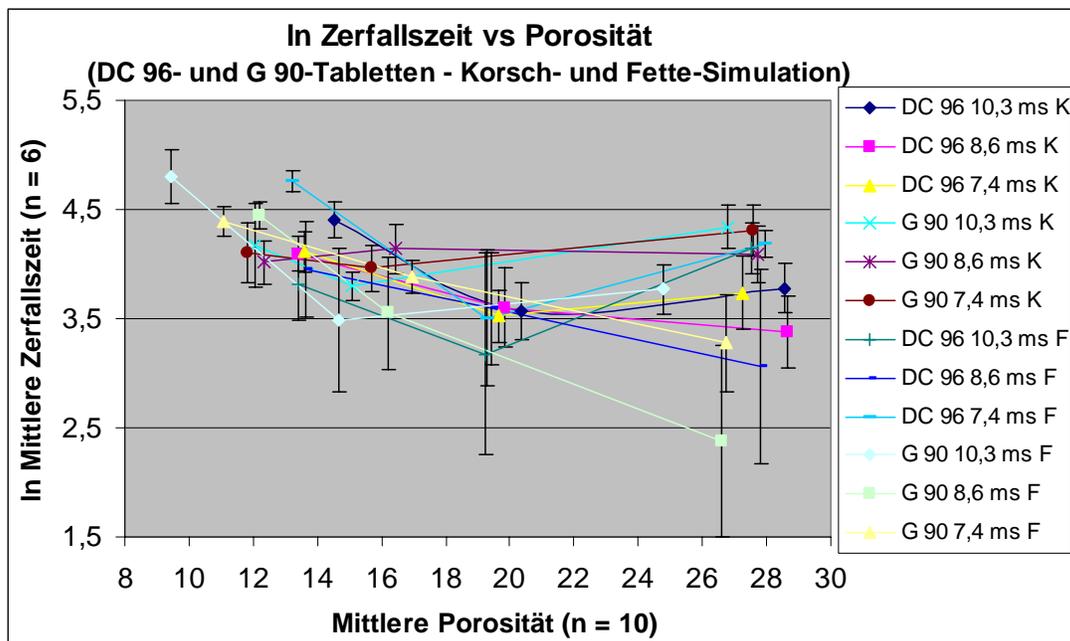


Abbildung 119: In Zerfallszeit vs Porosität der Chargen 6.1 (DC 96 %) und 7.1 (G 90 %) – Korsch- und Fette-Simulation

**Auch bei den Tabletten der Versuche 6 und 7 bleibt die Zerfallszeit bei beiden Formulierungen und bei der Simulation beider Tablettenpressen zwischen einer Porosität von 28 % und 15 % unter Berücksichtigung verfahrensbedingter Messwertschwankungen konstant.** Im Bereich der Porosität von weniger als 15 % steigen die natürlichen Logarithmen der Zerfallszeit für beide Formulierungen und beide Simulationen an. Die grösseren Standardabweichungen bei den Compap L-Tabletten (G 90 %) resultieren aus den grösseren Schwankungen bei der Tablettenmasse. Wie aufgrund der ähnlichen Formulierungen erwartet, zeigen die Tabletten der Versuche 6 und 7 ein vergleichbares Zerfallszeitprofil in Abhängigkeit von der Porosität wie die Tabletten der Versuche 4 und 5.

### 7.3.3.3.16 Statistische Auswertung der Zerfallszeiten der Versuche 4 und 5

Zur statistischen Auswertung der Zerfallszeiten der Versuche 4 und 5 wurde der Vergleich der Streuung zweier kleiner Stichproben nach Pillai und Buenaventura gewählt.

Die Differenzen zwischen Maximal- und Minimalwert (Bereiche; Ranges) der Zerfallsmessungen der Versuche 4 und 5 wurden getrennt nach Na-Croscarmellose-Hersteller jeweils bei der gleichen Soll-Hauptpresskraft bei den unterschiedlichen Tablettiergeschwindigkeiten miteinander verglichen. Daraus ergeben sich für jeden Na-Croscarmellose-Hersteller 54 Vergleiche.

Die Quotienten der Bereiche liegen für fast alle durchgeführten Vergleiche unterhalb des Tabellenwertes, d.h. für diese Vergleiche stimmen die Streubreiten der Zerfallszeitmessungen überein. Die folgende Tabelle 31 zeigt die Datensatzpaare, bei denen die Quotienten über dem Tabellenwert liegen.

## Experimenteller Teil Modellformulierungen

Charge	Na-Croscarmellose	Mischzeit [Minuten]	Sollwerte			
			Tablettiergeschwindigkeit [Tabl./h]	Hauptpresskraft [kN]	Tablettiergeschwindigkeit [Tabl./h]	Hauptpresskraft [kN]
4.2.a	Ac-Di-Sol®, 3008	10	120.000	9	139.200	9
			100.000	18	139.200	18
4.3.a	Ac-Di-Sol®, T420C	10	100.000	18	120.000	18
					139.200	18
4.3.b	Ac-Di-Sol®, T420C	20	100.000	9	139.200	9
			120.000	9		
			120.000	18	139.200	18
5.1.a	Pharmatrans, IM-1307	10	100.000	18	139.200	18
			120.000	18	139.200	18
5.1.b	Pharmatrans, IM-1307	20	100.000	9	139.200	9
			120.000	18	139.200	18
			100.000	27	139.200	27
			120.000	27		
5.2.b	Pharmatrans, IM-1308	20	120.000	18	139.200	18
			120.000	27	139.200	27
5.3.a	Pharmatrans, IM-1309	10	100.000	9	120.000	9
			120.000	9	139.200	9
5.3.b	Pharmatrans, IM-1309	20	100.000	9	139.200	9
			120.000	9	139.200	9

**Tabelle 31: Datensatzpaare, bei denen die Quotienten über dem Tabellenwert liegen**

Da 108 Datenvergleiche vorgenommen wurden, ist der Anteil der nicht übereinstimmenden Datensätze gering. Es ist auffällig, dass bei den nicht übereinstimmenden Proben überwiegend Tabletten sind, die bei der Tablettiergeschwindigkeit von 139.200 Tabletten/Stunde gefertigt wurden.

Insofern korreliert dieses Ergebnis mit der grösseren Streubreite der Dicke, Bruchfestigkeit und besonders der Zerfallszeit der Tabletten, die mit der höchsten Sollgeschwindigkeit von 139.200 Tabletten/Stunde verpresst wurden. Die Nicht-Übereinstimmung der Zerfallszeitbereiche dieser einzelnen Muster wird nicht als kritisch bezüglich der Beurteilung der Vergleichbarkeit der Na-Croscarmellose unterschiedlicher Chargen und Hersteller angesehen.

### 7.3.4 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

#### 7.3.4.1 Versuche 4 und 5

Das in den Endmischungen der Versuche 4 und 5 eingesetzte Paracetamol Rhodapap DCP-4 wies die in der Literatur bevorzugte kugelförmige Struktur<sup>141</sup> und Partikelgrössenverteilung<sup>138</sup> auf. PVP ist gemäss Literaturangaben ein sehr effektives Bindemittel<sup>144</sup> und in Paracetamol Rhodapap DCP-4 zu 4 % enthalten. Die Tablettiermischungen der Versuche 4 (Ac-Di-Sol®) und 5 (Na-Croscarmellose der Pharmatrans Sanaq AG) zeigten nur geringe Unterschiede im Schütt- und Stampfvolumen, die ohne Auswirkungen für die Verarbeitbarkeit auf dem Presster waren.

Die Tabletten der Versuche 4 und 5 und damit die beiden Na-Croscarmellose-Qualitäten zeigten in den vorliegenden Versuchen mit der direkt tablettierbaren Paracetamolmischung vergleichbare Eigenschaften in allen geprüften Parametern wie Masse, Dicke, Zerreiissfestigkeit, Friabilität und Zerfall.

Die Zerreiissfestigkeit der Tabletten nahm mit höherer Geschwindigkeit nicht ab, war also unabhängig von der Druckhaltezeit und bewies damit die guten Bindemittelqualitäten von PVP.

Die Kompaktierbarkeit der Tabletten entsprach wie in der Ryshkewitch-Gleichung einer logarithmischen Beziehung zwischen Zerreiissfestigkeit und Porosität mit einer Konstanten von 0,09 und der berechneten Zerreiissfestigkeit bei 0 % Porosität von 7,5 MPa für Versuch 4 und 7,8 MPa für Versuch 5.

## Experimenteller Teil

### Modellformulierungen

Die bei der Vorpressung und Hauptpressung eingestellten Steghöhen führten zu vergleichbaren Presskräften.

Die Komprimierbarkeit der Tabletten wies eine indirekt proportionale Abhängigkeit zwischen dem natürlichen Logarithmus der Hauptpresskraft und der Tablettendicke auf. Die Steigung der Geraden betrug -2,8 (Versuch 4) bzw. -2,6 (Versuch 5). Die Tablettendicke nahm linear mit kleiner werdenden Steghöhen ab, die relative Dichte linear zu.

Im Laufe der Versuchsdurchführung nahm der minimale Stempelabstand bei gleicher Steghöhe zu, da der Unterstempel nicht mehr die Sollposition erreichte. Dies hängt vermutlich mit einer leichten Geräteverschmutzung im unteren Bereich der Matrize zusammen. Um dies zu vermeiden, wird eine frühere Gerätereinigung, vor allem ein Ausbau der Matrize zur Reinigung empfohlen.

Die Eintauchtiefen des Oberstempels waren –wie erwartet- aufgrund des Materialwiderstandes etwas kleiner als eingestellt<sup>149</sup> aber mit einer geringen Schwankungsbreite über den gesamten Versuchsverlauf konstant.

Der radiale Matrizenwanddruck verhielt sich direkt proportional zum Hauptpressdruck; ein eindeutiger Hinweis auf die elastische Entspannung des Paracetamols. Der beispielhaft für Charge 4.1.b daraus berechnete Reibungskoeffizient  $\mu$  beträgt in Abhängigkeit vom Pressdruck 0,24 bis 0,46. Das Verhältnis von axialer zur radialen Belastung  $\eta$  ist unabhängig vom Pressdruck und beträgt 0,26 bis 0,31. Diese Werte stimmen mit den Literaturangaben überein<sup>147</sup>.

Der Ausstossdruck nimmt linear mit dem ln des Hauptpressdruckes zu, wobei die Steigung der Geraden 2,8 beträgt. Beispielhaft wurden zusätzlich 20 Tabletten der Endmischung 4.1.b verpresst und auf ihren Abrieb geprüft. Er betrug 0,8 %. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Tablettenmasse aufgrund anderer Geräteeinstellungen deutlich geringer war als bei den Versuchen 4 und 5.

Die Länge der Zerfallszeit wurde durch eine unterschiedliche Tablettiergeschwindigkeit nicht beeinflusst. Die Schwankungen der Ergebnisse waren bei einer hohen Tablettiergeschwindigkeit erwartungsgemäss deutlich grösser als bei einer mittleren und langsamen Geschwindigkeit. Im niedrigen bis mittleren Hauptpresskraftbereich zwischen 9 und 18 kN bzw. einer Porosität der Tabletten zwischen 23 % und 15 % ist die Zerfallszeit konstant; darüber bewirkt eine Erniedrigung der Porosität eine erhöhte Zerfallszeit.

Bei beiden Na-Croscarmellose-Qualitäten sind keine chargen- oder mischzeitbezogenen Unterschiede bezüglich der allgemeinen Parameter, insbesondere der Zerfallszeit der Tabletten festzustellen. Zur statistischen Auswertung der Zerfallszeit wurde der Vergleich der Streuung zweier kleiner Stichproben nach Pillai und Buenaventura durchgeführt. Der überwiegende Prozentsatz der Datensätze stimmte dabei überein. Nur bei 8 von 108 Datensatzpaaren lag der Quotient über dem Tabellenwert. Dies galt hauptsächlich für bei hoher Geschwindigkeit hergestellte Tabletten, bei denen die Variabilität bei der Zerfallszeit grösser war.

#### 7.3.4.2 Versuche 6 und 7

Paracetamol DC 96 % und Paracetamol 90 % Compap L wiesen kleinere Granulatpartikel mit im Falle von DC 96 % grösserer Porosität auf.

Der Materialfluss der Endmischungen war deutlich schlechter, was zu kleineren Tablettenmassen bei gleicher Fülltiefeinstellung führte.

Die auch für die Versuche 6 und 7 unterschiedlichen Tablettenmassen erschwerten den Vergleich zwischen den beiden Formulierungen.

Die Zerreiissfestigkeit stieg bei beiden Formulierungen und bei beiden Simulationen mit der Hauptpresskraft an; dabei gab es Unterschiede aufgrund der unterschiedlichen Tablettenmassen.

Die Kompaktierbarkeit war jeweils für eine Formulierung auf beiden Geräten vergleichbar. Sie entsprach auch bei den Versuchen 6 und 7 wie in der Ryshkewitch-Gleichung einer logarithmischen Beziehung zwischen Zerreiissfestigkeit und Porosität. Die Konstanten betragen 0,1 für Versuch 6 und 0,12 für Versuch 7 und zeigten mit den Versuchen 4 und 5 vergleichbare Werte.

Die Tabletten des Versuches 7 wiesen bei der Fette-Simulation aufgrund kleinerer Steghöhen höhere Zerreiissfestigkeiten als bei der Korsch-Simulation auf. Bei der Fette-Simulation wurde ausserdem eine leichte Erniedrigung der Zerreiissfestigkeit mit kürzer werdenden Druckhaltezeiten beobachtet. Die geringere Bindemittelwirkung der Bindemittelmischung zeigte bei der Fette-Simulation einen Effekt, der bei der Korsch-Simulation nicht sichtbar war.

## **Experimenteller Teil**

### **Modellformulierungen**

Die bei der Vorpressung und Hauptpressung eingestellten Steghöhen führten bei vergleichbarer Tablettenmasse zu vergleichbaren Presskräften.

Bei der Auftragung des In der Hauptpresskraft gegen die Dicke zeigten beide Formulierungen bei beiden Simulationen lineare Abhängigkeiten. Exemplarisch wurden die Geradengleichungen für Paracetamol DC 96 %-Tabletten bei der Korsch-Simulation mit 8,6 ms und für Paracetamol 90 % Compap L-Tabletten bei der Fette-Simulation mit 8,6 ms berechnet. Die Konstanten betragen 2,7 bzw. 2,8 und entsprechen den bei den Versuchen 4 und 5 ermittelten Werten.

Die Tablettendicke nahm erwartungsgemäss linear mit kleiner werdenden Steghöhen ab, die relative Dichte linear zu.

Zwischen der Korsch-Simulation der Versuche 6 und 7 gab es eine Unterbrechung und Gerätereinigung. Der Versuch 7 führte zu deutlich kleineren minimalen Stempelabständen verbunden mit Dicke- und Bruchfestigkeitsunterschieden der Tabletten. Die Ursache ist vermutlich Geräteverschmutzung wie bereits bei den Versuchen 4 und 5 beschrieben. Auch bei Versuch 6 lag der zu grosse minimale Stempelabstand an einer zu niedrigen Position des Unterstempels.

Bei den Versuchen 6 und 7 stiegen die radialen Matrizenwanddrücke bei der Korsch-Simulation mit steigender Presskraft an. Für die Fette-Simulation liegen keine Daten vor. Der Anstieg der radialen Matrizenwanddrücke ist ein eindeutiger Hinweis auf die elastische Entspannung des Paracetamols nach dem Verpressen. Bei den Compap L-haltigen Tabletten stieg der radiale Matrizenwanddruck trotz ihrer geringeren Masse und relativen Dichte deutlich stärker an als bei den DC 96 %-Tabletten. Das lässt vermuten, dass die Bindemittelmischung trotz des höheren prozentualen Anteils weniger effektiv ist als PVP oder Gelatine und die Tabletten sich stärker elastisch ausdehnen. Für einen Vergleich zwischen den beiden Formulierungen müssten Tabletten mit den gleichen Massen und Dicken hergestellt und verglichen werden.

Der Reibungskoeffizient  $\mu$  ist unabhängig von der Druckhaltezeit und beträgt in Abhängigkeit vom Pressdruck für die DC 96 %-Tabletten 0,41 bis 0,78, für die Compap L-Tabletten 0,16 bis 0,39. Das Verhältnis von axialer zur radialer Belastung  $\eta$  ist unabhängig vom Pressdruck und beträgt für die DC 96 %-Tabletten 0,20 bis 0,23, für die Compap L-Tabletten 0,32 bis 0,36.

Der Ausstossdruck steigt linear mit dem ln des Hauptpressdruckes an.

Die Friabilität von zwei bei der Korsch-Simulation mit unterschiedlichen Steghöhen verpressten Tablettenmustern lag bei 1,2 % (DC 96 %) und 1,45 % (Compap L) bei einer Steghöhe von 1,7 mm und bei 0,35 % für beide Formulierungen bei einer Steghöhe von 0,9 mm. Bei der Fette-Simulation lag die Friabilität auch abhängig von der Tablettenmasse zwischen 1 und 2 %. Eine Ausnahme gab es bei den Compap L-Tabletten mit 7,5 % bei einer relativen Dichte von 0,75. Dieser Wert korreliert mit der relativ kleinen Masse und der sehr geringen Zerreiissfestigkeit der Tabletten.

Die natürlichen Logarithmen der Zerfallszeit blieben zwischen einer Porosität von 28 % und 15 % konstant und stiegen bei einer Porosität von weniger als 15 % an. Die grösseren Standardabweichungen bei Compap L resultieren aus grösseren Schwankungen bei der Tablettenmasse.

#### **7.3.4.3 Presster**

Mithilfe des Presster-Tablettiersimulators lassen sich unterschiedliche Formulierungen sehr gut untersuchen, wobei sowohl eventuelle Unterschiede bei der Tablettierung bei unterschiedlichen Geschwindigkeiten als auch bei verschiedenen Steghöhen und den daraus resultierenden Presskräften erkennbar werden.

Die Messung des radialen Matrizenwanddruckes ist hilfreich zur Ermittlung der elastischen Entspannung einer Formulierung.

Vermutlich durch den nicht vorhandenen Abstreifer nach der Dosierung und das Nichtvorhandensein einer Staubabsaugung des Gerätes ist der Presster deutlich empfindlicher gegen eine Verschmutzung der Stempel und der Matrize als eine Rundläufer-Tablettenpresse. Basierend auf den Erfahrungen bei den vorliegenden Versuchen wird auch bei nicht zum Kleben neigenden Formulierungen eine Reinigung des Gerätes, besonders der Stempel und Matrize nach ca. 100 Tabletten empfohlen. Dadurch soll eine mühelose Beweglichkeit der Stempel gewährleistet und Fehlmessungen vermieden werden.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

### 7.4 Routineproduktions-Formulierungen

#### 7.4.1 Einleitung

Dieser Teil der Arbeit befasst sich mit vergleichenden Untersuchungen zwischen Rundläuferpressen und dem Presster. Normalerweise würde man zunächst die Tablettierung simulieren und danach die Formulierung auf einer Rundläuferpresse tablettieren. Die vorliegenden Versuche wurden in der umgekehrten Reihenfolge der späteren Nutzung des Simulators durchgeführt. Sie dienen der Überprüfung, ob Tabletten, die bei möglichst gleichen Bedingungen auf dem Presster hergestellt werden, die gleichen Eigenschaften haben wie die auf den Rundläufern hergestellten Tabletten. Dadurch wurde die Übertragbarkeit der Bedingungen vom Presster auf die Rundläufer getestet.

#### 7.4.2 Material und Methoden

##### 7.4.2.1 Formulierungen

Als Formulierungen für diesen Teil der Arbeit wurden 4 Produkte ausgewählt, die seit mehreren Jahren in der Routine produziert werden und deren Herstellprozesse erfolgreich validiert wurden. Es wurden sowohl sehr kleine als auch sehr grosse Tabletten mit verschiedenen Wirk- und Hilfsstoffen ausgewählt. Ausserdem wurde darauf geachtet, dass die Tabletten auf unterschiedlichen Tablettenpressen routinemässig produziert werden bzw. tablettiert werden können. Damit sollte bei der Produktauswahl ein möglichst umfassendes Bild gewonnen werden. Zur Wahrung der Vertraulichkeit der Informationen wurden die Handelsnamen der Produkte durch Phantasienamen ersetzt und nur die qualitativen Zusammensetzungen angegeben. Dem Referenten und dem Koreferenten lagen diese Informationen zur Bewertung der Arbeit vor.

Tabelle 32 bis Tabelle 35 stellen die Strukturen der vier Produkte detailliert dar.

Mat.Nr.	Bezeichnung	Charge	Einsatzmenge	ME	%-Anteil
818650	Paracetamol Rhodapap DCP-4	3095123	322,825	kg	80,1
		3096044	255,300	kg	
811200	Codeinphosphat Hemihyd. EP	3053034			
805000	Cellulose mikrok. PH101 EP	3048074			
800010	Stärke vorverkleistert EP	3030074			
800750	Croscarmellose Natrium EP	3008044			
826070	Magnesiumstearat EP MF3V Ex Gr	3002014			
			<b>721,500</b>	<b>kg</b>	

Tabelle 32: Struktur der Para 1 Tabletten (1,11 Mio. Tabletten)

Mat.Nr.	Bezeichnung	Charge	Einsatzmenge	ME	%-Anteil
862110	Gemfibrozil US	3270054	149,400	kg	81,1
		3275054	318,600	kg	
805410	Stärke Vorverkleistert EP Ex Roquette	3014024			
801900	Siliciumdioxid HD Ungepr. EP	3006013			
842920	Polysorbat 80 V EP/NF	3032034			
805260	Siliciumdio. Gef. DAB/NF (AL-1-FP)	3024103			
804080	Na-Carboxymethylstärke A EP	3016024			
826050	Magnesiumstearat V EP/NF	3022024			
			<b>577,200</b>	<b>kg</b>	

Tabelle 33: Struktur der Gemfi Kerne (520.000 Kerne)

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

Mat.Nr.	Bezeichnung	Charge	Einsatzmenge	ME	%- Anteil
830110	Paracetamol Gran 90 % Compap L	3072074	555,556	kg	76,1
830120	Pseudoephedrin-HCl Grob EP	3071074			
805000	Cellulose mikrokr. PH101 EP	3048074			
800010	Stärke vorverkleistert EP	3030074			
800750	Croscarmellose Natrium EP	3008044			
826050	Magnesiumstearat V EP/NF	3022024			
			<b>730,000</b>	<b>kg</b>	

**Tabelle 34: Struktur der Para 2 Tabletten (1 Mio. Tabletten)**

Mat.Nr.	Bezeichnung	Charge	Einsatzmenge	ME	%- Anteil
803020	Quinapril HCl (IRL/TM)	3459114	40,620	kg	5,6
804890	Magnesiumcarbonat (Morton)	3108104			
827120	Lactose DMV 200 EP	3043094			
817510	Gelatine Pulver EP	3023084			
805950	Crospovidone EP	3033094			
826050	Magnesiumstearat V EP/NF	3023094			
			<b>725,000</b>	<b>kg</b>	

**Tabelle 35: Struktur der Quina Kerne (7,5 Mio. Kerne)**

Die folgende Tabelle 36 zeigt die spezifischen Daten der vier Ansätze, unter denen sie auch im Fertigungs- und Steuerungssystem bei Pfizer in Freiburg zu finden sind.

Bezeichnung*	Mat.Nr.	Ansatznummer	Auftragsnummer
Para 1 Tabletten	940220	3251104	315191
Gemfi Filmtabletten	926370	3212064	363839
Para 2 Tabletten	957100	3216104	324100
Versuch: Tablettierung auf der Fette PT 2090/29	777777	BS/2097	
Quina Filmtabletten	913058	3000124/3001124	387978

\*die Bezeichnungen wurden zur Wahrung der Vertraulichkeit anonymisiert

**Tabelle 36: Bezeichnungen und Nummern der Routineproduktions-Ansätze**

Die folgende Tabelle 37 zeigt die Beschreibungen und Abmessungen der geprüften Tabletten. Das Volumen und die Oberfläche der Tabletten wurden nach den Formeln berechnet, die mit den Werkzeugzeichnungen vom Werkzeughersteller geliefert wurden.

## Experimenteller Teil

### Routineproduktions-Formulierungen

Prüfpunkt	Formulierung			
	Para 1	Gemfi	Para 2	Quina
Beschreibung*	weisse, runde, planparallele Tablette mit Facettenrand; einseitig umlaufende Prägung	weisse, ovale, biconvexe (Film)tablette	weisse, biconvexe Tablette in Oblongform mit einseitiger Teilkerbe und Prägung beidseitig der Teilkerbe	weisser, ovaler, biconvexer Kern mit beidseitiger Teilkerbe und Prägung versetzt auf beiden Seiten
Wölbungsradius		6	6,92	Mitte: 5,41; aussen 5,6
Durchmesser [mm]	13			
Länge [mm]		21,5	15,92	9,5
Breite [mm]		10,0	8,53	4,25
Steghöhe H [mm]	Dicke – 0,8 mm	Dicke – 5,08 mm	Dicke – 2,78 mm	Dicke – 0,76 mm
Volumen [mm <sup>3</sup> ]	93,7 + 132,7 * H	474 + 172,1 * H	195 + 120,2 * H	11,4 + 32,1 * H
Oberfläche [mm <sup>2</sup> ]	273,4 + 40,8 * H	407,2 + 51,8 * H	263,5 * 41,6 * H	80,3 + 22,6 * H
Max. Presskraft [kN]	73	56,7	48	20,8
Stahlqualität	B5			

\*die Beschreibungen wurden zur Wahrung der Vertraulichkeit anonymisiert

**Tabelle 37: Tablettenbeschreibungen und –abmessungen**

## 7.4.2.2 Herstellung

### 7.4.2.2.1 Geräte

#### 7.4.2.2.1.1 Tablettenpressen

Die Herstellung der Endmischungen der Routineprodukte erfolgte bei Pfizer in Freiburg. Die Endmischungen wurden auf dem Tablettiersimulator Presster, Version 104 in Basel und auf verschiedenen Rundläufer Tablettenpressen in Freiburg gemäss den Herstellungsprotokollen zu Tabletten verpresst. Die Korsch Ph 300e- und Fette PT 2090-Pressen wurden je nach Tablettengrösse mit einem Rotor mit 29 Stempelpaaren für die grossen bzw. 43 Stempelpaaren für die kleinen Tabletten gerüstet. Die Tablettierung auf der IMA Comprima 300 wurde mit einem festen Rotor mit 36 Stempelpaaren und einem speziellen IMA-Comprima-Werkzeugsatz durchgeführt.

#### 7.4.2.2.1.2 Tablettierwerkzeug

Tabelle 38 zeigt, auf welchen Geräten, mit welchen Druckrollen-Durchmessern und mit welchem Werkzeug die Tabletten der vier Produkte in Freiburg und Basel hergestellt wurden. Die unterschiedlichen Werkzeuggrössen bei Para 1 Tabletten DC hängen damit zusammen, dass ursprünglich geplant war, den Ansatz auf Endmischungsstufe in Freiburg zu teilen, mit einem Euro-B-Werkzeugsatz halb auf einer Korsch und halb auf einer Fette Presse zu tablettieren und entsprechend auf dem Presster zu simulieren. Dies war jedoch aus betriebsinternen Gründen nicht möglich.

## Experimenteller Teil

### Routineproduktions-Formulierungen

Produkt	Freiburg			Basel (Presster)	
	Tablettenpresse	Druckrollen-Durchmesser [mm] Vordruck/ Hauptpressdruck	Werkzeug	Druckrollen-Durchmesser [mm] Vordruck/ Hauptpressdruck	Werkzeug
Para 1	Korsch Ph 300e/29	150/300	Euro-D	150/300	IPT-B
Gemfi	Korsch Ph 300e/29	150/300	Euro-D	150/300	IPT-D
Para 2	Korsch Ph 300e/29	150/300	Euro-D	150/300	IPT-D
	Fette PT 2090/29	250/250	Euro-D	250/250	IPT-D
Quina	Korsch Ph 300e/43	150/300	Euro-B	150/300	IPT-B
	IMA Comprima 300	250/250	IMA Comprima	250/250	IPT-B

**Tabelle 38: Tablettenpressen, Druckrollen und Werkzeuge der vier Routineprodukte**

Der Presster in Basel wurde mit den passenden Vordruck- und Hauptdruckrollen gerüstet, je nachdem, welche Tablettenpresse simuliert wurde. Passend zu den in der Routineproduktion eingesetzten Matrizen und Tablettierstempeln waren speziell für die Versuche IPT B- bzw. IPT D-Stempel bei dem gleichen Werkzeughersteller angefertigt worden. Diese Stempel kamen auf dem Presster zum Einsatz. Die Euro- und IPT-Matrizen sind von den Abmessungen her identisch. Für die Versuche auf dem Presster wurde jeweils eine neu angefertigte Matrize eingesetzt. Die Stempelunterteile, die die Tablettenform und den Durchmesser bestimmen, sind bei dem Euro-Werkzeugsatz für die Korsch- und die Fette-Presse, dem Werkzeugsatz für die IMA Comprima sowie dem IPT-Werkzeug für den Presster für das jeweilige Produkt identisch.

#### 7.4.2.2.1.3 Prüfung der Rohstoffe und Endmischungen

Die eingesetzten Rohstoffe sind gemäss dem Europäischen Arzneibuch bzw. firmeneigener Vorschriften spezifiziert und waren vor Produktionsbeginn von der Qualitätssicherung bei Pfizer in Freiburg freigegeben. An den Rohstoffen wurden keine zusätzlichen Prüfungen durchgeführt.

Die Endmischungen der vier Versuchsansätze wurden den im Rahmen der Routinefertigung üblichen In-Prozess-Kontrollprüfungen nach Standardverfahren wie Siebanalyse mit Retsch VE 1000 oder Sonic Sifter, Schütt- und Stampfvolumen, Böschungswinkel und Trocknungsverlust unterzogen.

Zusätzlich für die Simulationsversuche wurde die wahre Dichte der Endmischungen mittels Heliumpyknometrie (micromeritics, Accupyc 1330) mit 1,5 bar bestimmt, um die relative Dichte der Tabletten zu berechnen.

#### 7.4.2.2.1.4 Prüfung der Tabletten

An den Tabletten wurden in Freiburg und Basel mit Standardverfahren die Masse, Dicke und der Durchmesser bestimmt.

Die Bruchfestigkeit wurde in Freiburg mit dem Erweka TBH 30 Tablettenhärte tester mit einer Geschwindigkeit von 2,30 mm/s (Gemfi: 3,00 mm/s) und in Basel mit dem Dr. Schleuniger Pharmatron 8 M mit einer Geschwindigkeit von 3 mm/s geprüft.

Die Friabilität wurde an beiden Standorten mit einem ERWEKA Prüfgerät nach der im Europäischen Arzneibuch beschriebenen Methode (100 Umdrehungen, 25 U/min) gemessen.

Die Prüfung auf Zerfallszeit erfolgte für die in Freiburg und Basel hergestellten Tabletten nach der im Europäischen Arzneibuch beschriebenen Methode mit Wasser als Zerfallsmedium und Scheiben in Freiburg.

Bezüglich der Anzahl an Prüflingen bzw. der zu testenden Masse wurden die Vorgaben der internen SOPs von Pfizer in Freiburg als Vorgabe berücksichtigt.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

### 7.4.2.2.2 Fließbild der Herstellung

Abbildung 120 zeigt ein Fließbild der Herstellung der Versuchsansätze.

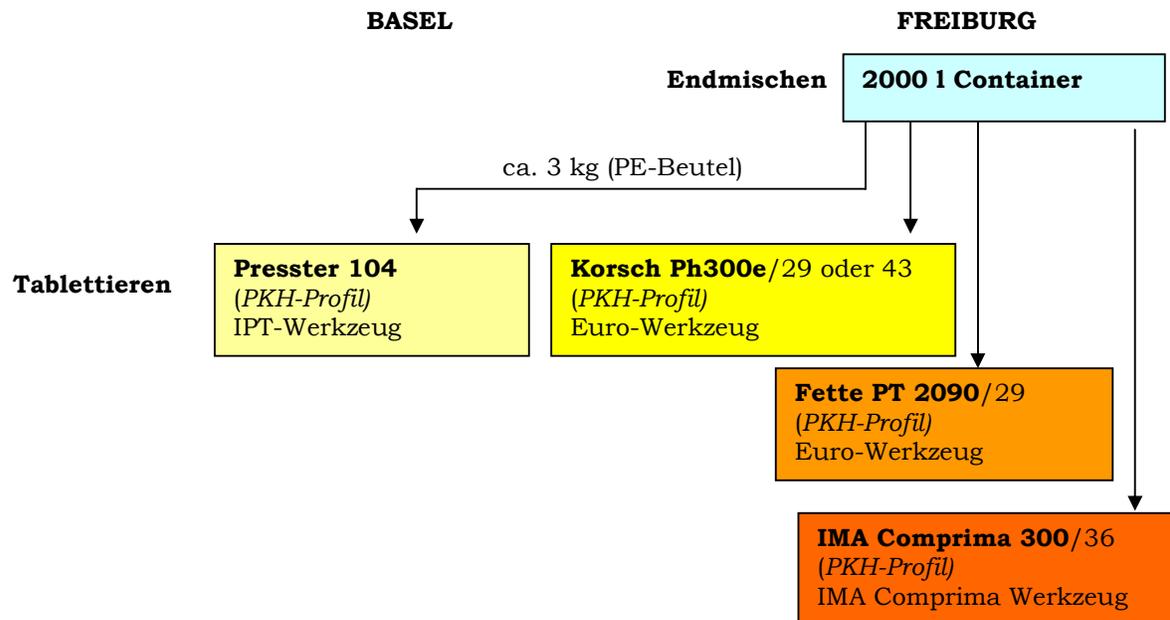


Abbildung 120: Fließbild der Versuche zu den Routineproduktions-Formulierungen

### 7.4.2.2.3 Herstellungsgang

#### 7.4.2.2.3.1 Herstellung der Endmischungen

Die vier Routineprodukte wurden bis zur fertigen Endmischung im 2000 l Container wie in der Routine nach den entsprechenden Herstellungsprotokollen gefertigt. Auf der Endmischungsstufe wurden von jedem Produkt ca. 3 kg Endmischung in einem PE-Beutel entnommen und für die Simulationsversuche auf dem Presster nach Basel geschickt. Die IPC-Prüfungen der Endmischungen erfolgten in Freiburg. Die wahren Dichten der Endmischungen wurden in Basel mit einem Heliumpyknometer gemessen.

#### 7.4.2.2.3.2 Tablettierung auf den Rundläufern

Die Endmischung von 2 Produkten (Para 1, Gemfi) wurde in Freiburg wie bei einem Routineansatz tablettiert. Bei zwei weiteren Produkten (Para 2 und Quina) erfolgte die Aufteilung des Ansatzes und die Tablettierung auf zwei verschiedenen Tablettenpressen.

Bei Para 2 wurde ein Teil des Routineansatzes, der auf einer Korsch Ph 300e verpresst wurde, als Versuchsansatz auf einer Fette PT 2090 tablettiert. Dies ermöglichte die Untersuchung eines Ansatzes auf zwei verschiedenen Tablettenpressen sowie deren Simulation.

Für Quina wurde aus formalen Gründen ein Scale-up Herstellungsprotokoll erstellt, das bis auf die Tablettierung identisch mit dem für die Routineproduktion war. Da Quina auf der Korsch- und der IMA Comprima-Tablettenpresse validiert ist, wurde die Endmischung des Ansatzes halbiert und jeweils eine Hälfte auf einer Korsch Ph 300e/43 und einer IMA Comprima 300/36 verpresst. So konnte auch an diesem Produkt die Tablettierung auf zwei verschiedenen Pressen und deren Simulation untersucht werden.

Zu Beginn der Tablettierung wurde in Freiburg von jedem Produkt auf jeder Tablettenpresse ein Presskraft-Bruchfestigkeits-Profil (PKH-Profil) erstellt.

#### 7.4.2.2.3.3 Tablettiersimulation auf dem Presster

Die sechs Presskraft-Bruchfestigkeits-Profile der Freiburger Routineproduktion wurden in Basel auf dem Presster reproduziert.

Die Befüllung der Matrize erfolgte -wenn möglich- mit dem Füllschuh, um die Herstellung der geplanten Tablettenanzahl in einer angemessenen Zeit zu gewährleisten.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

Die IMA Comprima ist in der Auflistung der mit dem Presster simulierbaren Pressen nicht enthalten. Aufgrund der gleichen Druckrollen-Durchmesser wurde daher die Fette PT 2090 Presse eingegeben. Die Tablettiergeschwindigkeit bzw. Druckhaltezeit (s. Tabelle 39) konnte aus den vorliegenden Unterlagen von IMA<sup>150</sup> berechnet werden.

Geschwindigkeit [Tabletten/h]	Druckhaltezeit [ms]
100.000	23,6
200.000	11,8
300.000 (Maximalgeschwindigkeit)	7,8

**Tabelle 39: Geschwindigkeiten und Druckhaltezeiten für die IMA Comprima 300/36 Tablettenpresse**

Für die Versuche auf dem Presster und den konventionellen Rundläufern wurde die Tablettiergeschwindigkeit mithilfe der Formel 55 berechnet.

$$DT \text{ [ms]} = \frac{PHF \cdot NP \cdot 3,600,000}{\pi \cdot PCD \cdot TPH}$$

DT = **D**well **T**ime (Druckhaltezeit) [ms]

PHF = **P**unch **H**ead **F**lat (Durchmesser des flachen Bereiches des Stempelkopfes) [mm]

NP = **N**umber of **P**unches (Anzahl Tablettierstationen)

PCD = **P**itch **C**ircle **D**iameter of the turret (Teilkreisdurchmesser)

TPH = press speed in terms of **T**ablets **P**er **H**our (Tablettiergeschwindigkeit gemessen in Tabletten/Stunde)

### Formel 55: Druckhaltezeit

Die folgenden Tabellen zeigen die auf den jeweiligen Geräten eingesetzten Werkzeuge, die Tablettiergeschwindigkeiten und Druckhaltezeiten für die vier Routineprodukte. Zeichnungen zu den verwendeten Werkzeugen sind im theoretischen Teil dieser Arbeit abgebildet.

In Tabelle 40 werden die Detailinformationen für den Versuch zu Para 1 Tabletten auf der Korsch Ph 300e/29 und dem Presster dargestellt.

Formulierung	Para 1 Tabletten					
	Presster			Korsch		
Gerät	Version 104			Ph 300e		
Typ	1			29		
Anzahl Stempelpaare	1			29		
Werkzeug	IPT-B			Euro-D		
	Ø [mm]	DHZ [ms]	v [Tabletten/h]	Ø [mm]	DHZ [ms]	v [Tabletten/h]
TSM	12,7	18,9	54.500	15,88	18,9	68.000
Notter	12,7	18,9	54.500	14,35	17,1	

**Tabelle 40: Tablettiergeschwindigkeiten und Druckhaltezeiten auf den verschiedenen Geräten für Para 1 Tabletten**

Das TSM (Tablet Specification Manual)<sup>151</sup> enthält im Kapitel “Common Head Configurations of D-Type Punches” eine Zeichnung eines Euro-D-Stempels, in der der Durchmesser des flachen Teiles des Stempelkopfes mit 15,88 mm angegeben wird. Mit dieser Angabe wurden die Berechnungen für den Versuch durchgeführt und sind in Tabelle 40 in schwarzen Zahlen dargestellt. Es ergaben sich 18,9 ms für die Druckhaltezeit und 54500 Tabletten/Stunde als Tablettiergeschwindigkeit auf dem Presster.

Erst nach der Durchführung des Versuches wurde eine Beispiel-Werkzeugzeichnung der Firma Notter<sup>152</sup> für Euro-D-Stempel vorgelegt, in der 14,35 mm für den Durchmesser des flachen Teiles des Stempelkopfes angegeben werden. Notter fertigt die grossen Euro-D-Stempelköpfe im Unterschied zu den Massen im TSM mit einer zusätzlichen Abrundung des flachen Teiles des Stempelkopfes, um die Reibungskräfte zwischen Stempeln und Druckrollen zu vermindern. Dadurch wird der mechanische Verschleiss der Stempel und Druckrollen verringert und deren Lebensdauer verlängert.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

Mit der Angabe von Notter (14,35 mm) wurde die Druckhaltezeit auf der Korsch nachberechnet und in Tabelle 40 in blauer Schrift angegeben. Der Versuch auf dem Presster wurde demnach mit einer Druckhaltezeit von 18,9 ms statt 17,1 ms durchgeführt. Die Wiederholung des Versuches mit der Einstellung der gleichen Steghöhen und den gleichen Druckhaltezeiten erfolgte exemplarisch auch für diese Formulierung am Beispiel der Para 2 Tabletten.

Tabelle 41 stellt die eingesetzten Werkzeuge, die Tablettiergeschwindigkeiten und Druckhaltezeiten für den Versuch zu Gemfi Kernen auf der Korsch Ph 300e/29 und dem Presster dar.

Formulierung	Gemfi Kerne						
Gerät	Presster			Korsch			
Typ	Version 104			Ph 300e			
Anzahl Stempelpaare	1			29			
Werkzeug	IPT-D			Euro-D			
	Ø [mm]	DHZ [ms]	v [Tabletten/h]	Ø [mm]	DHZ [ms]	v [Tabletten/h]	
TSM	19,05	18,4	83.916	TSM	15,88	18,4	70.000
		16,6	93.015				
Notter	15,53	18,4	68.410	Notter	14,35	16,6	
		16,6	75.828				
Euro-B	12,7	14,7	70.000*	Euro-B	12,7	14,7	
Notter	15,53	18,0	70.000				

**Tabelle 41: Tablettiergeschwindigkeiten und Druckhaltezeiten auf den verschiedenen Geräten für Gemfi Kerne**

Der Versuch zu Gemfi Kernen war der erste Versuch mit dem Presster mit IPT-D Werkzeug. Der Presster wurde mit den passenden Führungsschienen und Tablettierschlitten umgerüstet und das IPT-D-Werkzeug eingebaut und justiert. Bei der Auswahl der Tablettiergeschwindigkeit wurde übersehen, dass die Presster-Software in diesem Bedienungs-menue trotz des Geräteumbaus auf IPT-D Werkzeug standardmässig den Durchmesser des flachen Teiles des Stempelkopfes für IPT-B-Werkzeug (12,7 mm) angibt. Daher wurde versehentlich für die Berechnung der Druckhaltezeit auf der Korsch und der Tablettiergeschwindigkeit auf dem Presster der Durchmesser des flachen Teiles des Stempelkopfes von Euro-B- statt Euro-D-Werkzeug eingesetzt. Die Presster-Tabletten wurden mit einer Geschwindigkeit von 70.000 Tabletten/h hergestellt. Der Fehler fiel jedoch erst nach Abschluss des Versuches auf. Die Druckhaltezeiten wurden für beide Geräte auch mit den Angaben von Notter neu berechnet (blaue Zahlen). Dabei ergaben sich auf der Korsch 16,6 ms und auf dem Presster 18,0 ms (s. grüne Zahlen), da ja das richtige IPT-D-Werkzeug auf dem Presster eingesetzt wurde. Aufgrund der guten Übereinstimmung der Ergebnisse auf den beiden Geräten wird davon ausgegangen, dass der nur geringe Unterschied von 1,4 ms bei den Druckhaltezeiten keinen Einfluss auf die Tabletteneigenschaften hat. Der Versuch wurde nicht wiederholt.

In Tabelle 42 werden die eingesetzten Werkzeuge, die Tablettiergeschwindigkeiten und Druckhaltezeiten für den Versuch zu Para 2 Tabletten auf der Korsch Ph 300e/29, der Fette PT 2090 und dem Presster dargestellt.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

Formulierung							
Gerät	Presster			Korsch			
Typ	Version 104			Ph 300e			
Anzahl Stempelpaare	1			29			
Werkzeug	IPT-D			Euro-D			
	Ø [mm]	DHZ [ms]	v [Tabletten/h]		Ø [mm]	DHZ [ms]	v [Tabletten/h]
TSM	19,05	16,5	93.579	TSM	15,88	16,5	45 UpM/ 78.000
		14,9	103.700				
Notter	15,53	16,5	76.288	Notter	14,35	14,9	
		14,9	84.500				
<b>Wiederholung</b>							
Notter Test bei	15,53	14,9	84.500 103.700				
Gerät	Presster			Fette			
Typ	Version 104			PT 2090			
Anzahl Stempelpaare	1			29			
Werkzeug	IPT-D			Euro-D			
	Ø [mm]	DHZ [ms]	v [Tabletten/h]		Ø [mm]	DHZ [ms]	v [Tabletten/h]
TSM	19,05	12,3	125.533	TSM	15,88	12,3	Ansatz: 61 UpM/ 105.000; PKH-Profil: 75.000
		11,1	139.700				
Notter	15,53	12,3	102.337	Notter	14,35	11,1 15,5	
		11,1	113.401				
<b>Wiederholung</b>							
Notter	15,53	15,5	81.200				

Tabelle 42: Tablettiergeschwindigkeiten und Druckhaltezeiten auf den verschiedenen Geräten für Para 2 Tabletten

Mit der Angabe von Notter zum Durchmesser des flachen Teiles des Stempelkopfes (14,35 mm) wurde die Druckhaltezeit auf der Korsch und Fette für Para 2 Tabletten ebenfalls nachberechnet und in Tabelle 42 in blauer Schrift angegeben. Bei dem ersten Presster-Versuch zur Fette-Simulation lag als Information aus Freiburg die Zusammenfassung des Ansatzes vor, auf der die Tablettiergeschwindigkeit mit 105.000 Tabletten /Stunde angegeben war und ein PKH-Profil ohne Geschwindigkeitsangabe. Daher wurde davon ausgegangen, dass das PKH-Profil bei 105.000 Tabletten/Stunde erstellt wurde. Vor dem Wiederholungsversuch wurde das Herstellprotokoll erhalten, dass die Tablettiergeschwindigkeit beim Einstellmuster mit 75.000 Tabletten/Stunde angab. Bei der Wiederholung des Presster-Versuches zur Fette-Simulation wurden diese Angaben berücksichtigt und die Tablettierung auf dem Presster mit der gleichen Druckhaltezeit wie auf der Fette (15,5 ms) durchgeführt. Bei der Wiederholung des Presster-Versuches zur Korsch-Simulation wurde ein Testlauf mit 20 Tabletten bei der Einstellung der niedrigsten Steghöhe mit einer Geschwindigkeit von 103.700 Tabletten/Stunde zum Vergleich mit dem ersten Versuch durchgeführt.

Tabelle 43 zeigt die eingesetzten Werkzeuge, die Tablettiergeschwindigkeiten und Druckhaltezeiten für den Versuch zu Quina Kernen auf der Korsch Ph 300e/43, der IMA Comprima 300/36 und dem Presster.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

Formulierung	Quina Kerne						
Gerät	Presster			Korsch			
Typ	Version 104			Ph 300e			
Anzahl Stempelpaare	1			43			
Werkzeug	IPT-B			Euro-B			
	Ø [mm]	DHZ [ms]	v [Tabletten/h]		Ø [mm]	DHZ [ms]	v [Tabletten/h]
TSM, Notter	12,7	7,5	203.600	TSM, Notter	8,0	7,5	50 UpM/ 129.000
Gerät	Presster			IMA Comprima			
Typ	Version 104			300			
Anzahl Stempelpaare	1			36			
Werkzeug	IPT-B			IMA			
	Ø [mm]	DHZ [ms]	v [Tabletten/h]		Ø [mm]	DHZ [ms]	v [Tabletten/h]
TSM, Notter	12,7	8,1	157.800	IMA		8,1	290.000

Tabelle 43: Tablettiergeschwindigkeiten und Druckhaltezeiten auf den verschiedenen Geräten für Quina Kerne

### 7.4.3 Ergebnisse

#### 7.4.3.1 Endmischungen

Bis auf Schüttvolumen und Trocknungsverlust sind in den Herstellprotokollen der Produkte keine Spezifikationen angegeben. Als weitere Information wurden aus den Schütt- und Stampfvolumina auch die Hausnerfaktoren nach der Formel 56<sup>142</sup> berechnet.

Hausnerfaktor (HF) = Stampfdichte [g/cm<sup>3</sup>]/Schüttdichte[g/cm<sup>3</sup>]

Formel 56: Hausnerfaktor

Tabelle 44 zeigt die für die vier Produktionsansätze ermittelten Ergebnisse für Böschungswinkel, Schütt- und Stampfvolumina, Hausnerfaktoren und wahre Dichte.

Prüfpunkt	Spezifikation	Formulierung (Endmischung)			
		Para 1 Tabletten	Gemfi Kerne	Para 2 Tabletten	Quina Kerne
Böschungswinkel	zur Information	0,63	0,9	0,71	0,70
Schüttvolumen [ml/ 100 g]	Spezifikation	200 – 240	160 – 200	190 – 230	zur Information
	Ist-Wert	202	174	193; 195	132
Stampfvolumen [ml/ 100 g] V <sub>500</sub> V <sub>1250</sub>	zur Information				
		172	161	169	110
		172	160	169	110
Hausnerfaktor	nicht spezifiziert	1,2	1,1	1,2	1,2
wahre Dichte (Heliumpyknometrie) [g/cm <sup>3</sup> ]	nicht spezifiziert	1,3378	1,1630	1,3348	1,7120

Tabelle 44: Physikalische Eigenschaften der Endmischungen der vier Routineprodukte

## Experimenteller Teil

### Routineproduktions-Formulierungen

Die niedrigeren Böschungswinkel für die Endmischungen von Para 1, Para 2 und Quina im Vergleich zu Gemfi stimmen mit der Beobachtung des deutlich leichteren und gleichmässigeren Fließens der drei Pulvermischungen im Vergleich zur Gemfi Endmischung bei der Verarbeitung auf dem Presster überein. Diese Korrelation wird auch in der Literatur beschrieben<sup>142</sup>.

Die Ergebnisse aller drei Ansätze erfüllen die vorgegebenen Spezifikationen für die Schüttvolumina. Die Stampfvolumina wurden nur zur Information bestimmt. Das Schüttvolumen der beiden paracetamolhaltigen Produkte Para 1 und Para 2 ist etwa gleich gross. Gemfi Endmischung zeigt ein deutlich niedrigeres Schütt- und Stampfvolumen. Die Ergebnisse bei Quina Endmischung sind mit Abstand am niedrigsten.

Die Hausnerfaktoren bei Para 1, Para 2 und Quina liegen mit 1,2 relativ hoch. In der Literatur wird ein Wert möglichst nicht grösser als 1 empfohlen<sup>142</sup>. Unter mechanischer Belastung wie z.B. Vibrationen des Füllschuhs des Pressters kommt es zur Verdichtung des Materials. Daher sind Anpassungen der Geräteeinstellungen erforderlich, wie z.B. die Änderung der Fülltiefe. Bei diesen drei Endmischungen wurde eine zunehmende Verdichtung des Pulverbettes im Presster-Füllschuh während der Herstellung der Presster-Tabletten beobachtet.

Da bei Gemfi die Matrizenbefüllung des Pressters manuell erfolgte, liegen keine Erfahrungen zur Verdichtung des Pulverbettes im Presster-Füllschuh vor.

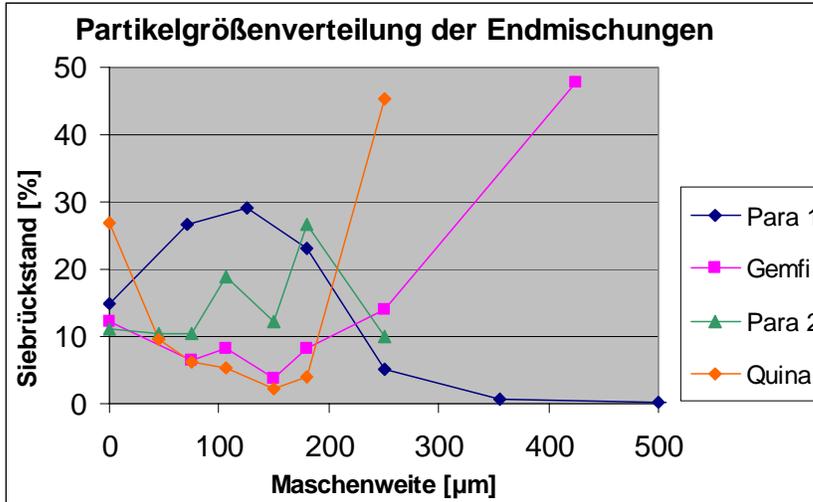
Bei der wahren Dichte weisen die beiden paracetamolhaltigen Formulierungen ein sehr ähnliches Ergebnis auf. Das Resultat von Gemfi zeigt eine deutlich niedrigere wahre Dichte der Endmischung, wogegen die wahre Dichte der Endmischung von Quina klar über den Ergebnissen der paracetamolhaltigen Endmischungen liegt.

Für die Siebanalysen wurden je nach benutztem Gerät und Methode jeweils 100 g bzw. 10 g Endmischung eingesetzt. Die Bestimmungen erfolgten mit dem Retsch VE 1000 oder dem Sonic Sifter mit einer Amplitude von 1,5 bzw. 4 oder 5 über eine Siebdauer von 10 bzw. 3 Minuten. Die entsprechend der Herstellungsvorschriften benutzten Geräte für die Siebanalysen, die Einstellungsparameter, die Maschenweiten der eingesetzten Siebe und die Ergebnisse der Siebanalysen sind in Tabelle 45 und in Abbildung 121 graphisch dargestellt.

<b>Bestimmung</b>		<b>Siebrückstand [%]</b>			
<b>Spezifikation</b>		<b>zur Information</b>			
<b>Gerät</b>		<b>Retsch VE 1000</b>	<b>Sonic Sifter</b>		
<b>Einstellung</b>		n/a	Shift Pulse		
<b>Siebdauer [min]</b>		10	3		
<b>Einwaage [g]</b>		100,0	10,0		
<b>Amplitude</b>		1,5	4	5	
<b>Formulierung (Endmischung)</b>		<b>Para 1 Tabletten</b>	<b>Gemfi Kerne</b>	<b>Para 2 Tabletten</b>	<b>Quina Kerne</b>
<b>Siebe</b>					
<b>Maschenweite [µm]</b>					
<b>Retsch VE 1000</b>	<b>Sonic Sifter</b>				
	<45			11,2	26,9
	45			10,5	9,6
<71		14,9			
	<75		12,3		
71		26,7			
	75		6,4	10,5	6,3
	106		8,3	18,9	5,4
125		29,1			
	150		3,8	12,3	2,3
180	180	23,1	8,3	26,6	4,1
250	250	5,1	14,1	9,9	45,3
355		0,6			
	425		47,7		
500		0,2			
800		0,3			
1000		0,2			

**Tabelle 45: Partikelgrößenverteilung (Siebanalysen) der Endmischungen der vier Routineprodukte**

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen



**Abbildung 121: Partikelgrößenverteilung (Siebanalysen) der Endmischungen der vier Routineprodukte**

Aus Tabelle 45 und Abbildung 121 wird deutlich, dass bei Para 1 der Hauptanteil der Partikel (78,9 %) grösser als 71 µm aber kleiner als 250 µm ist. Bei Gemfi besteht knapp die Hälfte (47,7 %) der Endmischung aus Partikeln, die grösser als 425 µm sind. Eine grössere Maschenweite als 425 µm wurde bei der Siebanalyse nicht eingesetzt, so dass eine Begrenzung der Partikelgrösse nach oben nicht möglich ist.

Die relativ grosse Partikelgrösse ist eine Erklärung für das stockende und ungleichmässige Fliesen der Endmischung bei der Verarbeitung auf dem Presster. Auf der anderen Seite sind 12,3 % der Partikel kleiner als 75 µm. Durch diese ungleichmässige Grössenverteilung der Partikel werden Fliessprobleme begünstigt.

Die Endmischung von Quina zeigt -ähnlich wie die von Gemfi- einen vergleichsweise hohen Anteil (45 %) an Partikeln, die grösser als 250 µm sind, wobei auch hier eine Begrenzung nach oben nicht möglich ist. Gleichzeitig fällt bei Quina aber auch ein vergleichsweise hoher Anteil (26,9 %) an Partikeln auf, die kleiner als 45 µm sind. Diese Partikelgrössenverteilung ist theoretisch noch ungünstiger als die von Gemfi. Dadurch, dass die Quina Kerne sehr klein sind, liess sich die Endmischung trotz der ungünstigen Partikelgrössenverteilung besser als die Gemfi-Endmischung auf dem Presster verarbeiten.

Vergleicht man die Ergebnisse der Siebanalysen mit den Resultaten der Böschungswinkel, so kann gefolgert werden, dass sich bei Para 1 die Ergebnisse des kleinen Böschungswinkels und der homogenen Partikelgrössenverteilung gegenseitig bestätigen. Da der Böschungswinkel von Quina kleiner ist als der von Gemfi, scheint die Partikelgrössenverteilung mit dem hohen Feinanteil in der Quina-Endmischung entgegen den Erwartungen das Fliessverhalten eher positiv zu beeinflussen.

Der Trocknungsverlust der Endmischungen wurde entsprechend der Vorgaben in den Herstellungsvorschriften bestimmt. Die Details und Ergebnisse zu den Bestimmungen der Trocknungsverluste der vier Endmischungen sind in Tabelle 46 aufgeführt.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

Formulierung	Para 1 Tabletten	Gemfi Kerne	Para 2 Tabletten	Quina Kerne
<b>Gerät</b>	<b>Mettler HR 73</b>	<b>Sartorius</b>	<b>Sartorius</b>	<b>Mettler HR 73</b>
<b>Prozedurname</b>	1	1	7	Quinapril
<b>Trocknungsart</b>	Standard			Standard
<b>Temperatur [°C]</b>	100	52	100	100
<b>Probemenge [g]</b>	4	3	2,5 – 3,5	4
<b>Trocknungsart</b>		Halbautomatik	Vollautomatik	
<b>Endpunktbestimmung</b>	3	0,1 %, 30s	Trend	3
<b>Anzeigemodus</b>	%	n/a	n/a	%
<b>Trocknungsverlust [%]</b>				
<b>Spezifikation</b>	max. 0,8 – 1,4	max. 1,2	zur Information	max. 2,5
<b>Ist-Wert</b>	1,1	0,5	1,4	1,6

**Tabelle 46: Trocknungsverluste der Endmischungen der vier Routineprodukte**

Bei allen vier Produkten erfüllten die Ergebnisse der Bestimmungen der Trocknungsverluste problemlos die Spezifikationen. Die Gemfi Endmischung zeigte den mit Abstand am niedrigsten Trocknungsverlust gefolgt von Para 1 und Para 2, bei denen der Trocknungsverlust in erster Linie von dem Feuchtigkeitsgehalt des direkt verpressbaren Paracetamols bestimmt wurde. Die Endmischung von Quina zeigte mit 1,6 % den höchsten Trocknungsverlust. Nach Literaturangaben erhöht ein höherer Wassergehalt die Kohäsivität, verschlechtert die Fliesseigenschaften und erhöht die Agglomerationstendenz<sup>142</sup>.

### 7.4.3.2 Tabletten

Für die Tabletten bzw. Kerne der Filmtabletten der vier Routineprodukte liegen Spezifikationen vor, aus denen ein Auszug in der folgenden Tabelle 47 gezeigt wird. Diese Spezifikationen dienen als Grundlage für die vergleichenden Untersuchungen der Tabletten vom Presster und den Rundläufer-Tablettenpressen.

## Experimenteller Teil

### Routineproduktions-Formulierungen

Prüfpunkt	Formulierung			
	Para 1 Tabletten	Gemfi Kerne	Para 2 Tabletten	Quina Kerne
Beschreibung* (n = 20)	weisse, runde, planparallele Tablette mit Facettenrand; einseitig umlaufende Prägung	weisse, ovale, biconvexe (Film)tablette	weisse, biconvexe Tablette in Oblongform mit einseitiger Teilerbe und Prägung beidseitig der Teilerbe	weisser, ovaler, biconvexer Kern mit beidseitiger Teilerbe und Prägung versetzt auf beiden Seiten
Durchmesser [mm] (n = 10)	12,9 – 13,2			
Länge [mm] (n = 10)		21,5 – 21,7	15,8 – 16,1	9,4 – 9,7
Breite [mm] (n = 10)		10,0 – 10,2	8,4 – 8,7	4,2 – 4,6
Dicke [mm] (EW) (n = 10)	4,3 – 4,9	8,2 – 8,5	6,5 – 6,8	2,2 – 3,0
Masse/Tablette [mg] (MW; n = 20)	617,5 – 682,5 (theor. 650,0)	1087,8 – 1132,2 (theor. 1110,0)	715,4 – 744,6 (theor. 730,0)	97,5 – 102,5 (theor. 100,0)
Gleichförmigkeit der Masse (n = 20)	entsprechend EP	entsprechend EP	entsprechend EP	entsprechend EP
Bruchfestigkeit [N] (n = 10)	100 – 220 (EW)	80 – 180 (EW)	90 – 190 (EW)	50 – 130 N (MW)
Friabilität [%] (n = 10)	max. 2	max. 0,5	max. 1,0	max. 0,6 (n = 20)
Zerfallszeit (EP) [min] (n = 6)	max. 10	max. 15	max. 15	max. 15

EW = Einzelwert; MW = Mittelwert; \*die Beschreibungen wurden zur Wahrung der Vertraulichkeit anonymisiert

**Tabelle 47: Auszug aus den Tablettenspezifikationen der vier Routineprodukte**

An den Mustern der Presskraft-Bruchfestigkeits-Profile wurden an einer gemäss der Freiburger SOP<sup>153</sup> festgelegten Anzahl Tabletten pro Muster die in Tabelle 47 aufgelisteten Prüfungen durchgeführt. Bei der niedrigsten und höchsten Presskraft wurde die Friabilität der Tabletten untersucht. Die Prüfung auf Zerfallszeit wurde bei den Tabletten, die mit der höchsten Presskraft hergestellt wurden, durchgeführt. Die Prüfungen erfolgten gegen die in Tabelle 47 aufgeführten Spezifikationen der Tabletten bzw. Kerne. Sie wurden sowohl in Freiburg als auch in Basel direkt im Anschluss an die Herstellung der Tabletten durchgeführt.

Die Prüfungen wurden an dem jeweiligen Herstellungsort der Prüflinge mit den dort vorhandenen Geräten durchgeführt, d.h. die Endmischungen und Tabletten der Rundläuferpressen wurden in Freiburg, die Presster-Tabletten in Basel untersucht. Als Gerätevergleich wurden jeweils die Muster der Presskraft-Bruchfestigkeits-Profile aus Freiburg auf den Geräten in Basel auf Masse, Dicke, Durchmesser, Bruchfestigkeit und Friabilität geprüft. Die Ergebnisse dieser Vergleichsuntersuchungen wurden in die Datenauswertung bei den jeweiligen Produkten integriert.

Die Beschreibung der Tabletten erfüllte bei allen Mustern die Spezifikation. Sie diente der Identifizierung der Tabletten bzw. der Überprüfung, dass das richtige Werkzeug verwendet wurde, ist jedoch für die Simulationsbeurteilung nicht relevant.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

### 7.4.3.2.1 Para 1 Tabletten

Nach der Auswertung des Presskraft-Bruchfestigkeits-Profiles wurden die Muster in Freiburg wie üblich weggeworfen und konnten nicht in Basel nachgemessen werden. Deshalb wurde das Mischmuster des Gesamtansatzes in Basel nachgemessen und die Ergebnisse dieses Musters mit in die Auswertungen aufgenommen. Die Steghöhen an den Vordruck- und Hauptdruckrollen und die Vorpresskräfte wurden für das vorliegende Presskraft-Bruchfestigkeits-Profil in Freiburg -wie in der Routine üblich- nicht dokumentiert. Daher konnten die Graphiken „Vorpresskraft vs Steghöhe Vordruckrollen“ und „Hauptpresskraft vs Steghöhe“ nicht erstellt werden. Eine Abschätzung der eingestellten Steghöhen konnte aufgrund der bekannten Einstellung der Steghöhe für die Tablettierung des Gesamtansatzes erfolgen und die Schätzwerte mit den auf dem Presster eingestellten Steghöhen verglichen werden.

#### 7.4.3.2.1.1 Tablettenmasse versus Fülltiefe

Auf Abbildung 122 wurden die Massen (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Para 1 Tabletten gegen die eingestellten Fülltiefen für die Tablettierung auf der Korsch Ph 300e/29 und dem Presster aufgetragen.

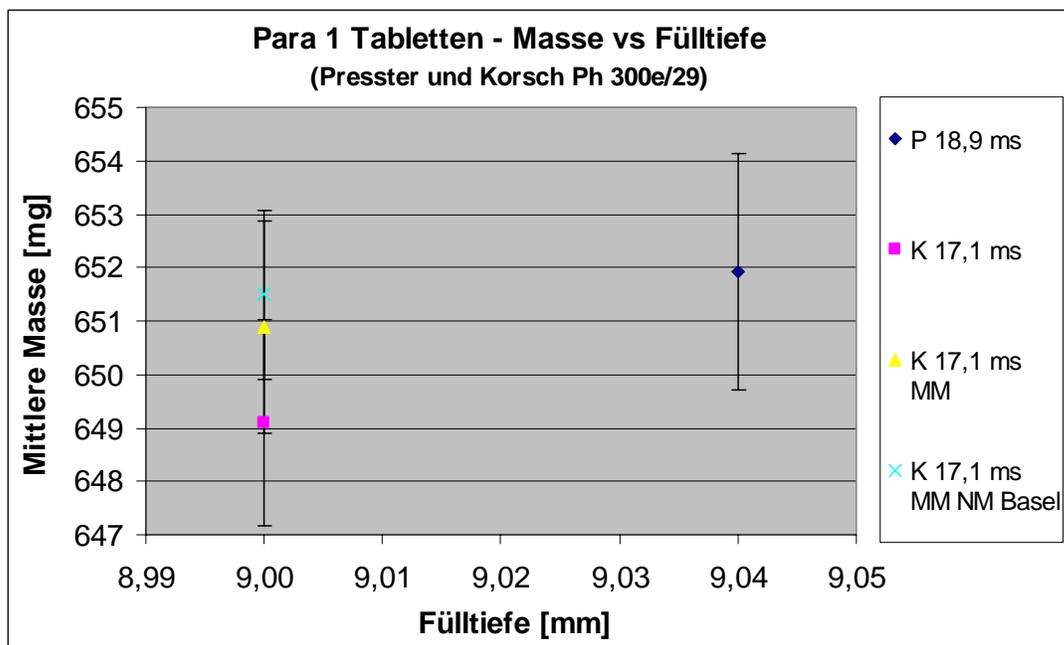


Abbildung 122: Para 1 Tabletten - Presster und Korsch Ph 300e/29 - Masse vs Fülltiefe

Legende	Gerät	Druck- haltezeit [ms]	Kommentar
P 18,9 ms	Presster (Korsch-Simulation)	18,9	zur Druckhaltezeit s. Tabelle 40
K 17,1 ms	Korsch Ph 300e/29	17,1	zur Druckhaltezeit s. Tabelle 40
MM Freiburg	Korsch Ph 300e/29	17,1	Messung des Mischmusters des Gesamtansatzes in Freiburg
MM NM Basel	Korsch Ph 300e/29	17,1	Nachmessung des Mischmusters des Gesamtansatzes in Basel

Tabelle 48: Erklärung der Legende in Abbildung 122 bis Abbildung 125

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

Alle Tabletten liegen bezüglich ihrer mittleren Masse (Sollwert: 617,5 – 682,5 mg) und der Standardabweichungen innerhalb der spezifizierten Richtwert-Grenzen. In einem Testlauf wurde die Fülltiefe am Presster für eine Tablettenmasse von 650 mg bestimmt. Durch die steigende Verdichtung der Endmischung im Presster-Füllschuh wurden die Presster-Tabletten im Mittel etwas schwerer als die Korsch-Tabletten. Die beiden Ergebnisse der mittleren Masse des Mischmusters über den Gesamtansatz liegen sehr eng zusammen und belegen eine sehr gute Übereinstimmung der in Freiburg und Basel benutzten Waagen bzw. eine gute Homogenität der Tablettenmasse über den Gesamtansatz.

### 7.4.3.2.1.2 Tablettierbarkeit - Zerreiissfestigkeit versus Hauptpresskraft

Die Zerreiissfestigkeit der Tabletten wurde nach Formel 57 berechnet. Die geringfügige Volumenverringering durch die Facette wurde nicht berücksichtigt.

$$\sigma_t = 2 F / \pi D h$$

$\sigma_t$  = Zerreiissfestigkeit [MPa]

F = Kraft beim Bruch [N]

D = Durchmesser [mm]

h = Steghöhe der Tablette [mm]

#### Formel 57: Zerreiissfestigkeit flacher Tabletten

Auf Abbildung 123 wurde die Tablettierbarkeit als Zerreiissfestigkeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die angewandte Hauptpresskraft (Mittelwerte) für die Tablettierung auf der Korsch Ph 300e/29 und dem Presster aufgetragen.

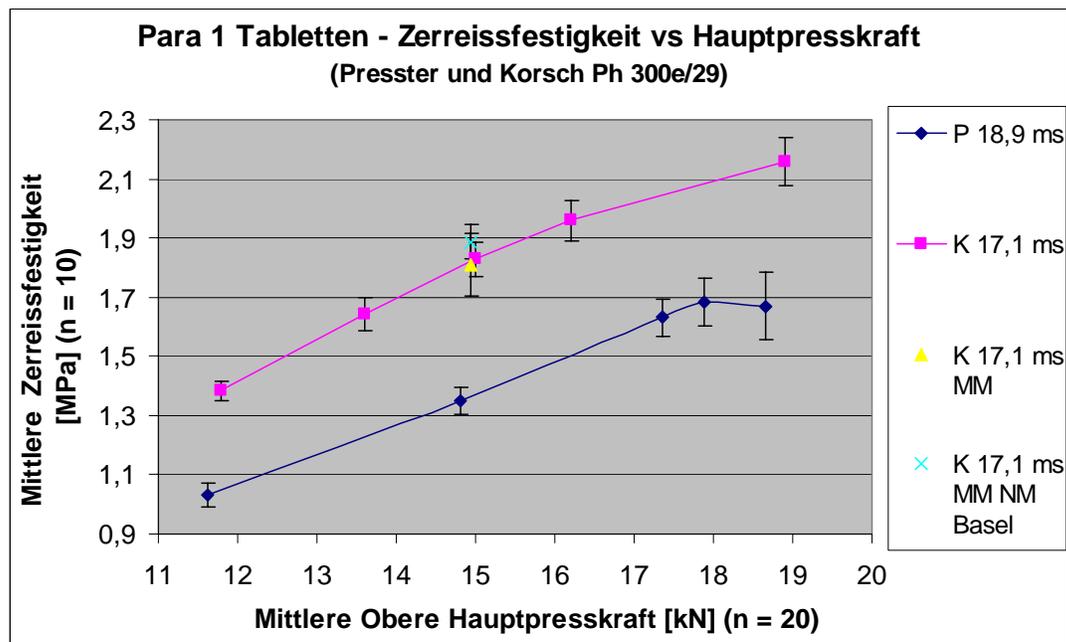


Abbildung 123: Para 1 Tabletten - Presster und Korsch Ph 300e/29 – Tablettierbarkeit - Zerreiissfestigkeit vs Hauptpresskraft

**Die Zerreiissfestigkeit der Korsch-Tabletten liegt über den gesamten Bereich deutlich oberhalb der der Presster-Tabletten.** Die beiden Zerreiissfestigkeitsergebnisse des Mischmusters stimmen miteinander und mit den Ergebnissen des Korsch-Profiles sehr gut überein. **Die Differenz zwischen den Presster- und Korsch-Tabletten kommt also nicht durch unterschiedliche Messergebnisse verschiedener Geräte zustande.**

## Experimenteller Teil

### Routineproduktions-Formulierungen

Die Unterschiede in den Zerreiissfestigkeiten sind in erster Linie durch Bruchfestigkeitsunterschiede der Tabletten bedingt. **Diese kommen dadurch zustande, dass die Presster-Tabletten mit der gleichen Hauptpresskraft wie beim Rundläufer hergestellt wurden, anstatt sie mit der gleichen Steghöhe auf die gleiche Dicke zu verpressen.** Die Presskraft ist das Resultat der eingestellten Steghöhe und der Masse des verpressten Materials. Die Presster-Tabletten wurden bei der gleichen resultierenden Hauptpresskraft durch die Einstellung grösserer Steghöhen weniger stark verdichtet und ihre Bruchfestigkeit war dementsprechend geringer. Eine deutlich niedrigere Bruchfestigkeit der Presster-Tabletten wurde auch bei Para 2 Tabletten erhalten. **Die Ursache wurde bei dem Versuch mit Para 2 Tabletten genauer untersucht und durch Wiederholungsmessungen bestätigt.**

Im Bereich der Presskraft zwischen 17,5 kN und 18,5 kN ist bei den Presster-Tabletten ein Plateau erkennbar. Im Gegensatz dazu steigt die Zerreiissfestigkeit der Korsch-Tabletten in demselben Bereich weiter an. Das bedeutet, die Grenze der Verfestigung ist bei den Presster-Tabletten bei einer niedrigeren Presskraft als bei den Korsch-Tabletten erreicht.

#### 7.4.3.2.1.3 Kompaktierbarkeit - Ln Zerreiissfestigkeit versus Porosität

Zur Normierung der Daten wurde die Porosität mit der Formel 58<sup>142</sup> berechnet.

$$\varepsilon = (1 - \rho_r) * 100 \%$$

$\varepsilon$  = Porosität [%]

$\rho_r$  = relative Dichte =  $\rho / \rho_a$

$\rho$  = Dichte der Tablette [g/cm<sup>3</sup>]

$\rho_a$  = absolute Dichte [g/cm<sup>3</sup>]

#### Formel 58: Porosität

Für die Dichteberechnung der Tabletten wurde die in Tabelle 37 angegebene Volumeberechnung eingesetzt.

Zur Prüfung auf die Anwendbarkeit einer wie in der Ryshkewitch-Gleichung (s. Formel 59) beschriebenen logarithmischen Abhängigkeit wurde der natürliche Logarithmus der Zerreiissfestigkeit gegen die Porosität der Tabletten aufgetragen.

$$TS = TS_0 * \exp(-k\varepsilon)$$

TS = tensile strength (Zerreiissfestigkeit)

TS<sub>0</sub> = geschätzte Zerreiissfestigkeit bei Null-Porosität

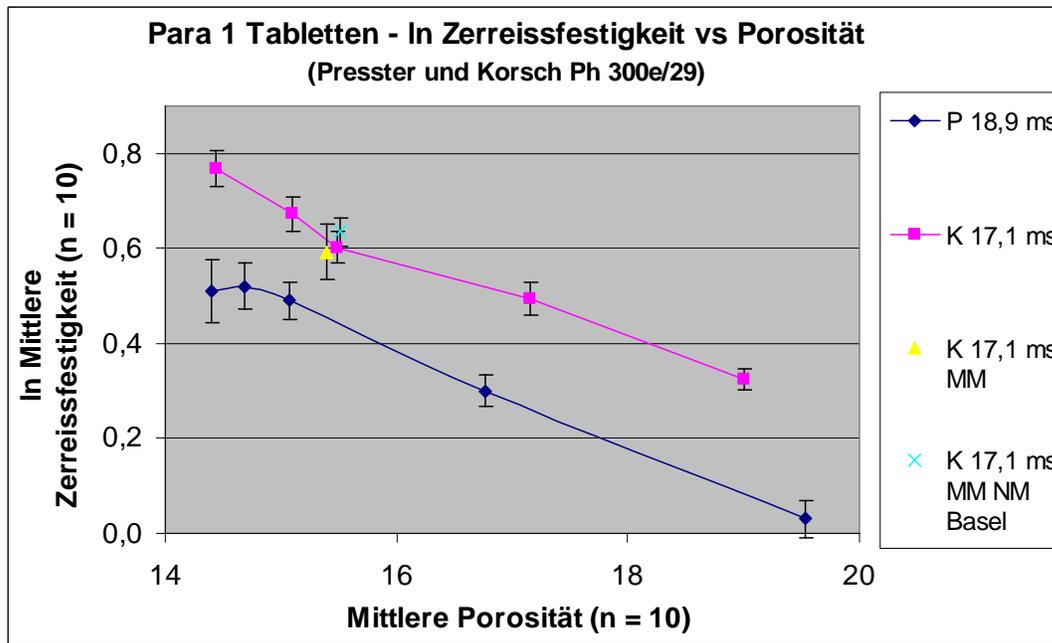
$\varepsilon$  = Porosität

k = Konstante, die den Effekt der Porositätsänderung auf die Bruchfestigkeit beschreibt

#### Formel 59: Ryshkewitch-Gleichung

Auf Abbildung 124 wurde die Kompaktierbarkeit als der natürliche Logarithmus der Zerreiissfestigkeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die Porosität der Para 1 Tablette (Mittelwerte) für die Tablettierung auf der Korsch Ph 300e/29 und dem Presster aufgetragen.

**Experimenteller Teil**  
**Routineproduktions-Formulierungen**



**Abbildung 124: Para 1 Tabletten - Presster und Korsch Ph 300e/29 – Kompaktierbarkeit - In ZerreiBfestigkeit vs Porosität**

**Der natürliche Logarithmus der ZerreiBfestigkeit der Tabletten verhält sich bei beiden Geräten indirekt proportional zur Porosität der Tabletten.** Die Korsch-Tabletten zeigen über den gesamten Bereich einen höheren natürlichen Logarithmus der ZerreiBfestigkeit als die Presster-Tabletten. Die beiden in Freiburg und Basel ermittelten Ergebnisse des Mischmusters stimmen sehr gut überein.

Während bei der Tablettierung auf der Korsch die ZerreiBfestigkeit zwischen einer Porosität von 15 % und 14,4 % weiter ansteigt, wird bei den Presster-Tabletten das Plateau der ZerreiBfestigkeit erreicht. Der In der ZerreiBfestigkeit bleibt konstant und steigt trotz der sinkenden Porosität nicht weiter an. Dies weist auf die für Paracetamol typischen Verformungseigenschaften (elastisch-spröde) und eine hohe Deckeltendenz hin. Auf beiden Geräten wurde allerdings kein Deckeln beobachtet.

Für beide Tablettenkollektive wurden die Geradengleichungen der Trendlinien für die Kompaktierbarkeit der Para 1 Tabletten berechnet und in Tabelle 49 vergleichend dargestellt.

Formulierung	Gerät	Geradengleichung der Trendlinie	Korrelationskoeffizient R <sup>2</sup>	Konstante k	Ln ZerreiBfestigkeit <sub>0</sub>
Para 1 Tabletten	Korsch	$y = -0,0919x + 2,0642$	0,9782	0,09	2,1
	Presster	$y = -0,0984x + 1,954$	0,9931	0,1	2

**Tabelle 49: Geradengleichungen der Trendlinien und Kenndaten zu Para 1 Tabletten - Kompaktierbarkeit**

Die Geradengleichungen für Korsch- und Presster-Tabletten stimmen bezüglich ihrer Steigung sehr gut überein. Die etwas unterschiedlichen Achsenabschnitte hängen mit der unterschiedlichen Steghöheneinstellung der beiden Geräte zusammen. Die gleiche Problematik wurde auch bei dem Versuch an den Para 2 Tabletten beobachtet und dort genauer untersucht.

**7.4.3.2.1.4 Komprimierbarkeit - In Hauptpresskraft versus Tablettendicke**

Auf Abbildung 125 wurde die Komprimierbarkeit als der natürliche Logarithmus der an der Korsch Ph 300e/29 und am Presster angewandten Hauptpresskraft gegen die Tablettendicke (Mittelwerte und Standardabweichungen) für die Para 1 Tabletten aufgetragen.

**Experimenteller Teil**  
**Routineproduktions-Formulierungen**

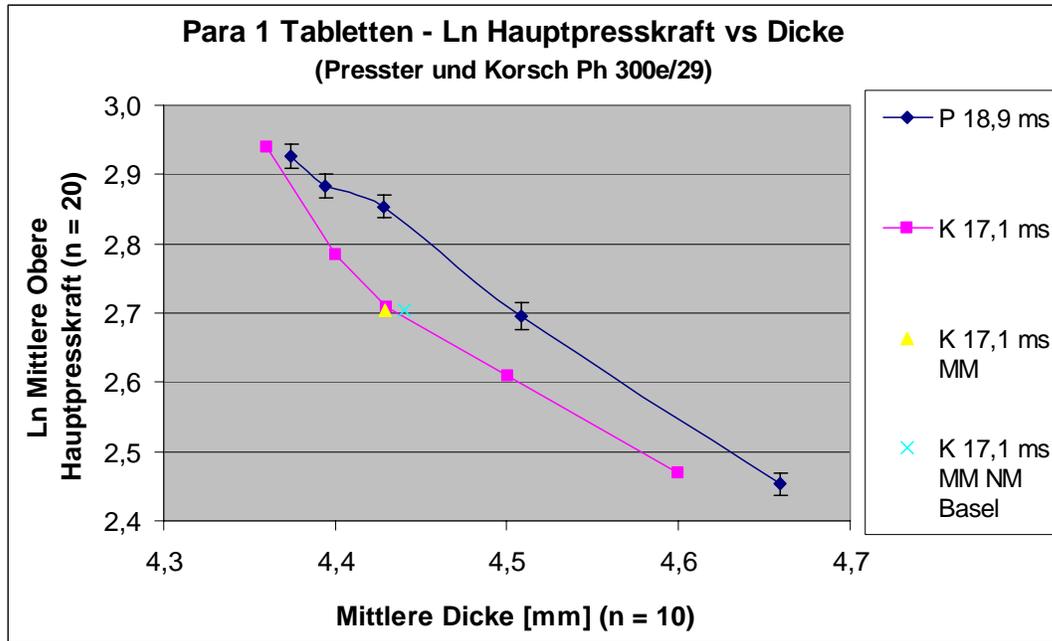


Abbildung 125: Para 1 Tabletten - Presster und Korsch Ph 300e/29 – Komprimierbarkeit - ln Hauptpresskraft vs Dicke

Die Standardabweichungen der Hauptpresskräfte der Korsch-Tablettenpresse sind nicht bekannt, da keine Ausdrücke der Presseneinstellungen für das PKH-Profil erstellt wurden. Alle Tabletten erfüllen die Einzelwert-Spezifikation der Dicke (4,3 – 4,9 mm). Die Tablettdicken des Mischmusters weisen vergleichbare Ergebnisse zwischen den Messungen in Freiburg und Basel auf. Es bestehen also keine Unterschiede an den verschiedenen Standorten im Messverfahren zur Dickebestimmung.

**Der ln der Hauptpresskraft steigt für Presster und Korsch fast im gesamten Dickebereich linear mit kleiner werdender Dicke an.** Nur in Richtung der kleinsten Dicke kennzeichnet ein stärkerer Anstieg des ln der Hauptpresskraft die Grenze der Komprimierbarkeit der Formulierung.

Die Graphik zeigt etwas dickere Presster-Tabletten als Korsch-Tabletten. Dabei bleibt der Unterschied von ca. 0,05 mm über den ln-Bereich von 2,5 bis 2,8 gleich gross. Dann nimmt die Differenz ab und bei 19 kN bzw. einem ln von 2,9 sind die Tabletten gleich dick. **Die Herstellung mit der gleichen Hauptpresskraft führte aufgrund der dabei eingestellten grösseren Steghöhen am Presster zu weicheren und dickeren Presster-Tabletten.**

Für beide Tablettenkollektive wurden die Geradengleichungen der Trendlinien für die Komprimierbarkeit der Para 1 Tabletten berechnet und in Tabelle 50 vergleichend dargestellt.

Formulierung	Gerät	Geradengleichung der Trendlinie	Korrelationskoeffizient R <sup>2</sup>	Konstante k	Achsenabschnitt
Para 1 Tabletten	Korsch	$y = -1,6671x + 10,219$	0,9969	1,7	10,2
	Presster	$y = -1,8302x + 10,861$	0,946	1,8	10,9

Tabelle 50: Geradengleichungen der Trendlinien und Kenndaten zu Para 1 Tabletten - Komprimierbarkeit

Die Unterschiede in den Geradengleichungen sind in den unterschiedlichen Steghöhen-einstellungen zwischen Rundläufer und Presster begründet. Ein Wiederholungsversuch mit der Einstellung der gleichen Steghöhen wurde beispielhaft mit Para 2 Tabletten erfolgreich durchgeführt.

## Experimenteller Teil

### Routineproduktions-Formulierungen

#### 7.4.3.2.1.5 Minimaler Stempelabstand und Tablettendicke versus Steghöhe

Auf Abbildung 126 wurden der minimale Stempelabstand und die Tablettendicke (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die am Presster bei der Simulation der Korsch Ph 300e/29 eingestellte Steghöhe aufgetragen. Da der minimale Stempelabstand für die Korsch Ph 300e/29 nicht vorliegt, konnte diese Graphik nur für den Presster erstellt werden.

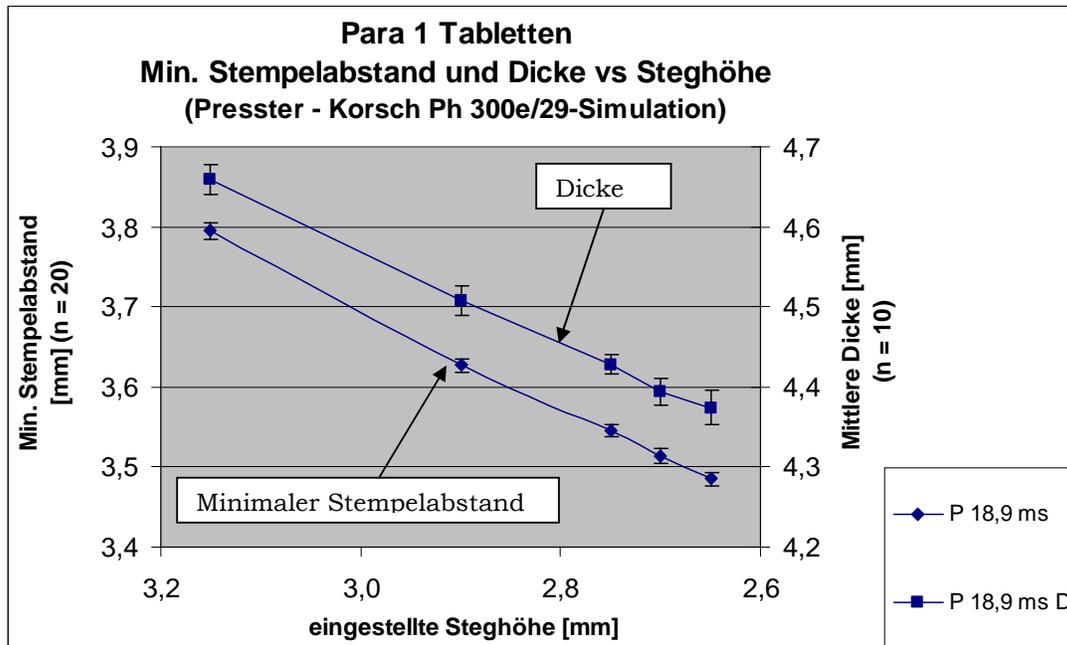


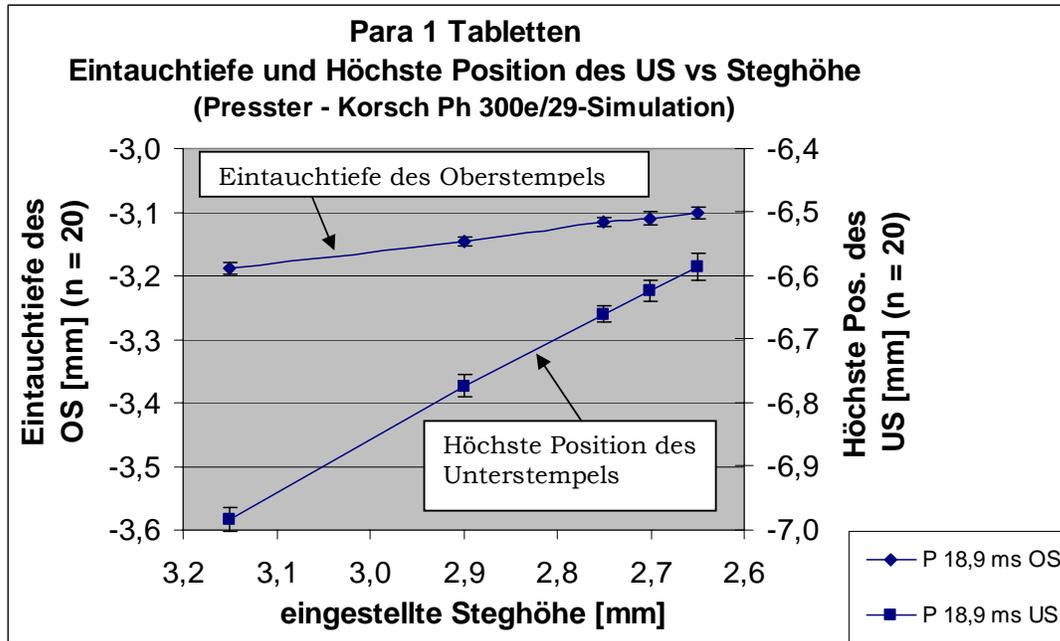
Abbildung 126: Para 1 Tabletten - Presster - Korsch Ph 300e/29-Simulation – Minimaler Stempelabstand und Tablettendicke vs Steghöhe

Minimaler Stempelabstand und Tablettendicke verhalten sich beide umgekehrt proportional zur Steghöhe. Der parallele Verlauf über den gesamten Steghöhenbereich weist auf eine gleich starke axiale Rückdehnung der Tabletten nach dem Verpressen unabhängig von der eingestellten Steghöhe bzw. dem erreichten minimalen Stempelabstand hin.

#### 7.4.3.2.1.6 Eintauchtiefe und höchste Position des Unterstempels versus Steghöhe

Auf Abbildung 127 wurden die Eintauchtiefe des Oberstempels (OS) und die höchste Position des Unterstempels (US) (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die am Presster bei der Simulation der Korsch Ph 300e/29 eingestellten Steghöhen für die Para 1 Tabletten aufgetragen. Da die tatsächliche Eintauchtiefe des Oberstempels und die höchste Position des Unterstempels für die Korsch Ph 300e/29 nicht vorliegen, konnte diese Graphik nur für den Presster erstellt werden.

**Experimenteller Teil**  
**Routineproduktions-Formulierungen**



**Abbildung 127: Para 1 Tabletten - Presster - Korsch Ph 300e/29-Simulation – Eintauchtiefe und höchste Position des Unterstempels vs Steghöhe**

Die Eintauchtiefe des Oberstempels ist etwas kleiner als die auf der Korsch-Presse beim Hauptdruck eingestellte Eintauchtiefe (-3,5 mm). Dadurch wurden die Tabletten auf dem Presster etwas besser entlüftet<sup>156</sup>. Die Eintauchtiefe auf dem Presster wurde mit kleinerer Steghöhe minimal kleiner. Da der Unterschied im Zehntelmillimeterbereich liegt, wird er nicht als kritisch beurteilt.

Der Unterstempel bewegte sich mit kleineren Steghöhen an eine immer höhere Position. Die lineare Abhängigkeit von Steghöhe und höchster Position des Unterstempels sowie die kleinen Standardabweichungen sprechen für die einwandfreie mechanische Funktion der Unterstempelbewegung.

### 7.4.3.2.2 Gemfi Kerne

#### 7.4.3.2.2.1 Kernmasse versus Fülltiefe

Die Gemfi Kerne sind extrem gross und schwer (theoretisch 1110 mg) und die Endmischung floss nur sehr stockend aus dem Presster-Füllschuh. Dadurch waren die Schwankungen bei der Kernmasse beim Presster-Versuch zunächst deutlich ausserhalb des spezifizierten Bereiches (1087,8 – 1132,2 mg). Daher wurden die Kernmassen einzeln ausgewogen und die Presster-Matrize bei maximaler Fülltiefeinstellung (17,4 mm) manuell befüllt.

Abbildung 128 zeigt für beide Geräte die Massen (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Gemfi Kerne aufgetragen gegen die eingestellte Fülltiefe sowie die Ergebnisse der Nachmessungen der Muster von der Korsch-Tablettenpresse in Basel.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

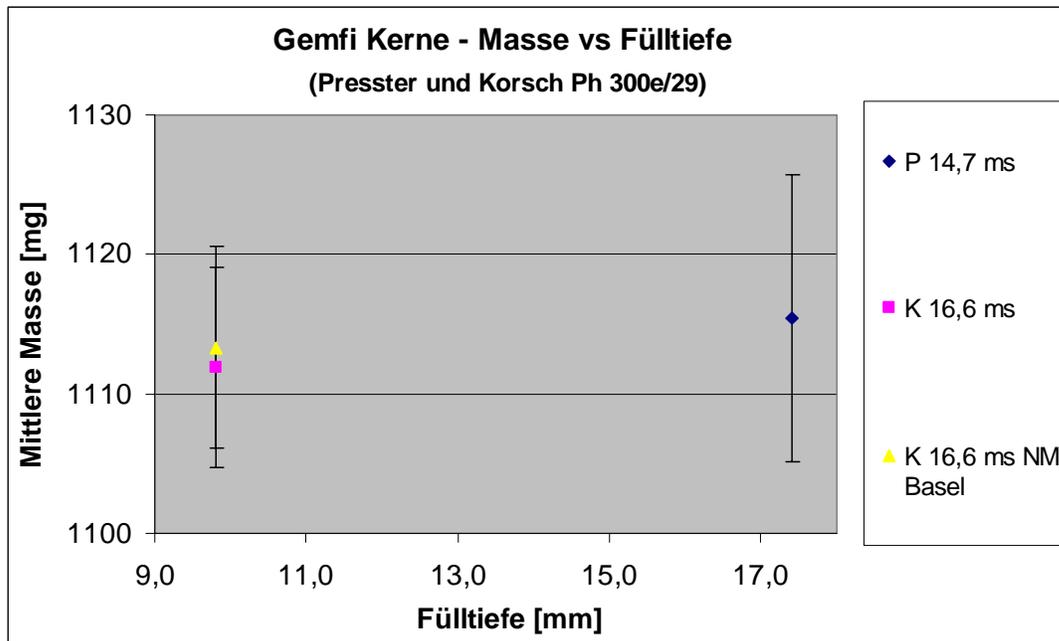


Abbildung 128: Gemfi Kerne - Presster und Korsch Ph 300e/29 - Masse vs Fülltiefe

Legende	Gerät	Druck- haltezeit [ms]	Kommentar
P 14,7 ms	Presster (Korsch-Simulation)	14,7	zur Druckhaltezeit s. Tabelle 41
K 16,6 ms	Korsch Ph 300e/29	16,6	zur Druckhaltezeit s. Tabelle 41
K 16,6 ms NM Basel	Korsch Ph 300e/29	16,6	Nachmessung der Muster des PKH- Profils von der Korsch Ph 300e/29 in Basel

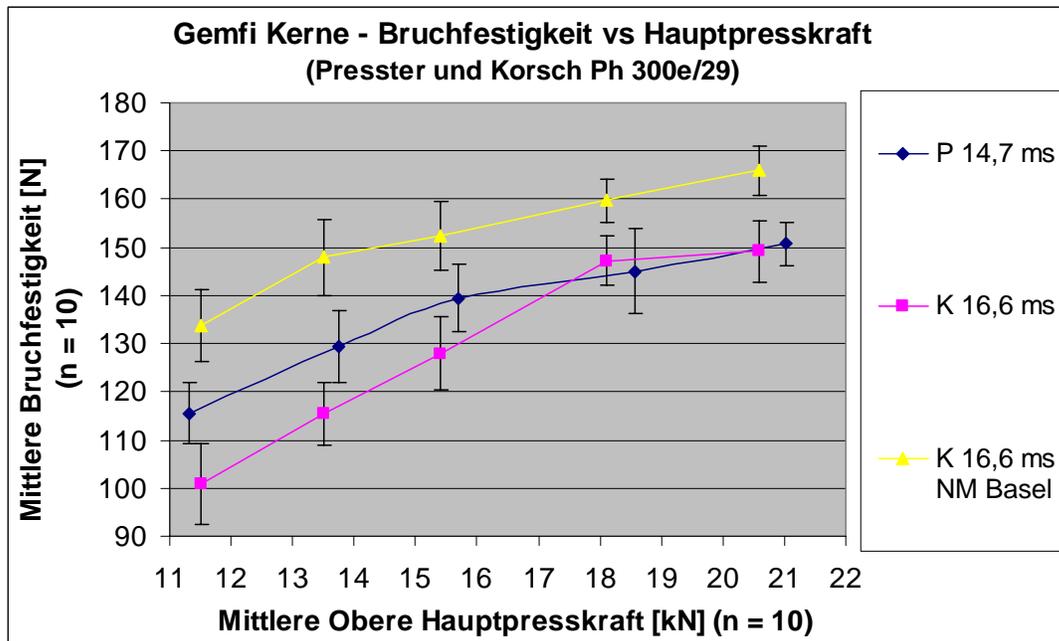
Tabelle 51: Erklärung der Legende in Abbildung 128 bis Abbildung 134

Alle Kerne liegen bezüglich ihrer mittleren Masse und der Standardabweichungen innerhalb der spezifizierten Vorgaben. Die Ergebnisse der Nachmessungen der Korsch-Muster stimmen mit den Resultaten der Messungen in Freiburg sehr gut überein.

### 7.4.3.2.2 Tablettierbarkeit - Bruchfestigkeit versus Hauptpresskraft

Auf Abbildung 129 wurde die Tablettierbarkeit als Bruchfestigkeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Gemfi Kerne gegen die angewandte Hauptpresskraft (Mittelwerte) für die Tablettierung auf der Korsch Ph 300e/29 und dem Presster sowie die Ergebnisse der Nachmessungen der Muster von der Korsch-Tablettenpresse in Basel aufgetragen.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen



**Abbildung 129:** Gemfi Kerne - Presster und Korsch Ph 300e/29 – Tablettierbarkeit - Bruchfestigkeit vs Hauptpresskraft

Alle Kerne von Presster und Korsch erfüllen die Einzelwert-Sollvorgabe für die Bruchfestigkeit (80 – 180 N). Zwischen 11,5 kN und 15,5 kN sind die Bruchfestigkeiten der Presster-Kerne um 15 N bis 10 N höher als die der Korsch-Kerne, wobei der Unterschied mit steigender Presskraft sinkt. Bei ca. 17,5 kN kreuzen sich die Profile von Presster und Korsch und zeigen bei den beiden höchsten Presskräften (18,6 kN und 21,0 kN) vergleichbare Bruchfestigkeitsergebnisse.

**Die Unterschiede in den Bruchfestigkeiten zwischen den Presster- und Korsch-Kernen resultieren aus den verschiedenen Steghöhen-Einstellungen auf den beiden Geräten, da die Presster-Kerne mit der gleichen Vorpresskraft und Hauptpresskraft wie auf dem Rundläufer verpresst wurden.**

Die Resultate der Nachmessungen der Korsch-Muster in Basel sind einheitlich höher als die Ergebnisse der Messungen in Freiburg. Der Unterschied beträgt bei 11,5 kN 35 N und sinkt mit steigender Presskraft auf ca. 15 N bei 18 kN und 20,5 kN. Die Unterschiede in der Bruchfestigkeit liegen an der Alterung der Kerne (zwischen den beiden Messungen in Freiburg und Basel lagen 3 Monate) und nicht an den verschiedenen Bruchfestigkeitstestern. Aufgrund des niedrigen Schmelzpunktes von Gemfibrozil (58° - 61°C)<sup>154</sup> und des hohen Gemfibrozilgehaltes in der Formulierung (81,1%) kann für die Alterung der Kerne ein teilweises Sintern als mögliche Ursache angesehen werden<sup>142</sup>.

### 7.4.3.2.2.3 Kompaktierbarkeit - Ln Bruchfestigkeit versus Porosität

Die Porosität der Kerne wurde nach Formel 58 berechnet. Für die Dichteberechnung der Tabletten wurde die in Tabelle 37 angegebene Volumenberechnung eingesetzt.

Auf Abbildung 130 wurde die Kompaktierbarkeit als der natürliche Logarithmus der Bruchfestigkeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die Porosität (Mittelwerte) der Gemfi Kerne von der Korsch Ph 300e/29 und dem Presster sowie die Ergebnisse der Nachmessungen der Muster von der Korsch-Tablettenpresse in Basel aufgetragen.

**Experimenteller Teil**  
**Routineproduktions-Formulierungen**

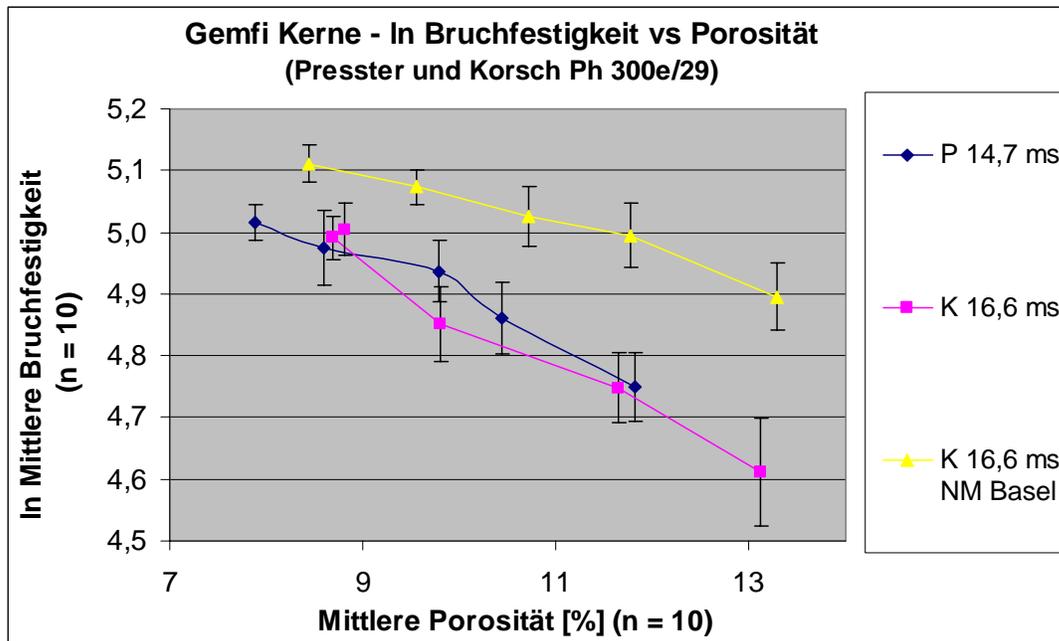


Abbildung 130: Gemfi Kerne - Presster und Korsch Ph 300e/29 – Kompaktierbarkeit - In Bruchfestigkeit vs Porosität

Wie aus den bisherigen Versuchsauswertungen erwartet, zeigen die Presster-Kerne aufgrund der kleineren Steghöhen bei der Hauptpressung eine niedrigere Porosität als die Korsch-Kerne. Die beiden bei dem ln von 5,0 eng zusammenliegenden Punkte der Korsch-Kurve belegen, dass bei einer weiteren Verkleinerung der Steghöhe (vgl. Abbildung 132) keine Erniedrigung der Porosität und keine Steigerung des ln der Bruchfestigkeit der Kerne mehr erreicht werden kann. An diesem Punkt ist die Grenze der Kompaktierbarkeit der Formulierung erreicht. Im Unterschied dazu lassen sich die Presster-Kerne noch weiter zu Kernen mit geringerer Porosität und grösserer Bruchfestigkeit verdichten. Die Unterschiede zwischen Presster und Korsch liegen an den unterschiedlichen Steghöheneinstellungen auf den beiden Geräten (vgl. Abbildung 131 und Abbildung 132). Die deutlich höhere Bruchfestigkeit der in Basel geprüften Korsch-Muster hängt mit der bereits zuvor erläuterten Alterung dieser Muster zusammen.

Für beide Tablettenkollektive wurden die Geradengleichungen der Trendlinien für die Kompaktierbarkeit der Gemfi Kerne berechnet und in Tabelle 52 vergleichend dargestellt.

Formulierung	Gerät	Geradengleichung der Trendlinie	Korrelationskoeffizient R <sup>2</sup>	Konstante k	Ln Bruchfestigkeit
Gemfi Kerne	Korsch	y = -0,0857x + 5,7333	0,976	0,09	5,7
	Korsch NM Basel	y = -0,0433x + 5,4851	0,9743	0,04	5,5
	Presster	y = -0,0668x + 5,5552	0,9601	0,07	5,6

Tabelle 52: Geradengleichungen der Trendlinien und Kenndaten zu Gemfi Kernen - Kompaktierbarkeit

Die etwas unterschiedlichen Geradengleichungen bestätigen die aufgrund der verschiedenen Steghöhen-Einstellungen und der Alterung der Kerne bestehenden Unterschiede.

#### 7.4.3.2.2.4 Vorpresskraft versus Steghöhe

Auf Abbildung 131 wurde die Vorpresskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die eingestellten Steghöhen an den Vordruckrollen an der Korsch Ph 300e/29 und am Presster für die Gemfi Kerne aufgetragen.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

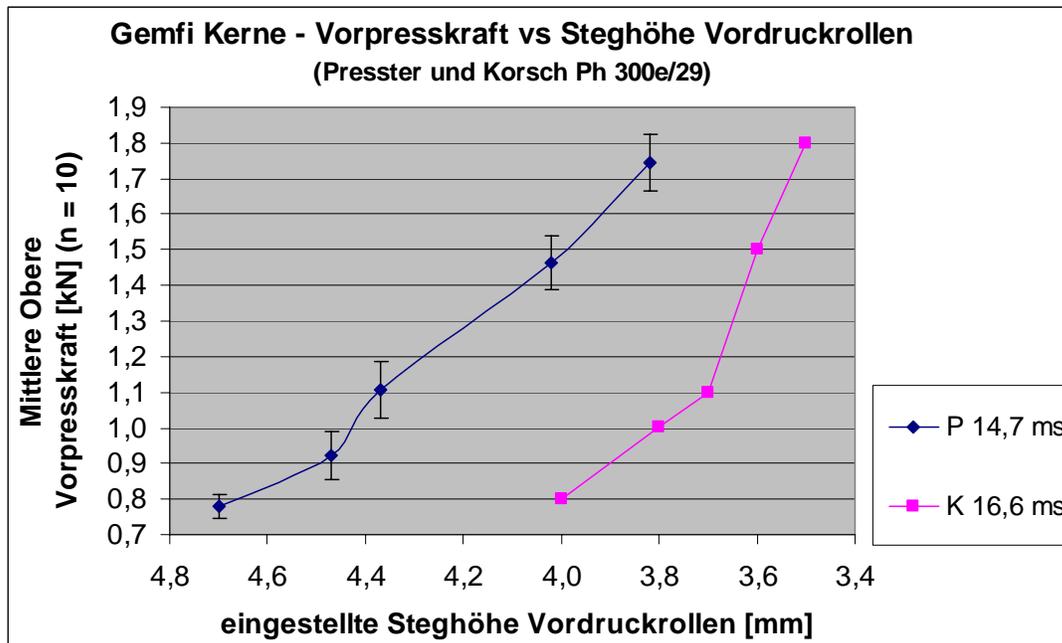


Abbildung 131: Gemfi Kerne - Presster und Korsch Ph 300e/29 – Vorpresskraft vs Steghöhe Vordruckrollen

Die Standardabweichungen der Vorpresskräfte auf der Korsch-Tablettenpresse sind nicht bekannt, da die Korsch-Software diese standardmässig nicht angibt.

**Abbildung 131 zeigt, dass für die Erreichung der gleichen Vorpresskraft wie auf der Korsch-Tablettenpresse auf dem Presster deutlich grössere Steghöhen an den Vordruckrollen eingestellt waren. Dies führte bei gleicher Tablettenmasse zu einer geringeren Entlüftung und Vorverdichtung der Presster-Tabletten.** Die Unterschiede in den Steghöhen betragen bei 0,8 kN bis 1,1 kN Vorpresskraft ca. 0,7 mm, sinken bei 1,5 kN auf 0,4 mm und betragen bei 1,8 kN 0,3 mm. Dieser Verlauf entspricht der immer besseren Übereinstimmung der Bruchfestigkeiten der Presster- und Korsch-Kerne mit steigenden Hauptpresskräften (vgl. Abbildung 129). Die Vorverdichtung des Materials spielt für die spätere Verdichtung der Kerne und die Ausbildung ihrer Eigenschaften eine grosse Rolle.

### 7.4.3.2.2.5 Hauptpresskraft versus Steghöhe

Auf Abbildung 132 wurden die angewandten Hauptpresskräfte (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die eingestellten Steghöhen an der Korsch Ph 300e/29 und am Presster für die Gemfi Kerne aufgetragen.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

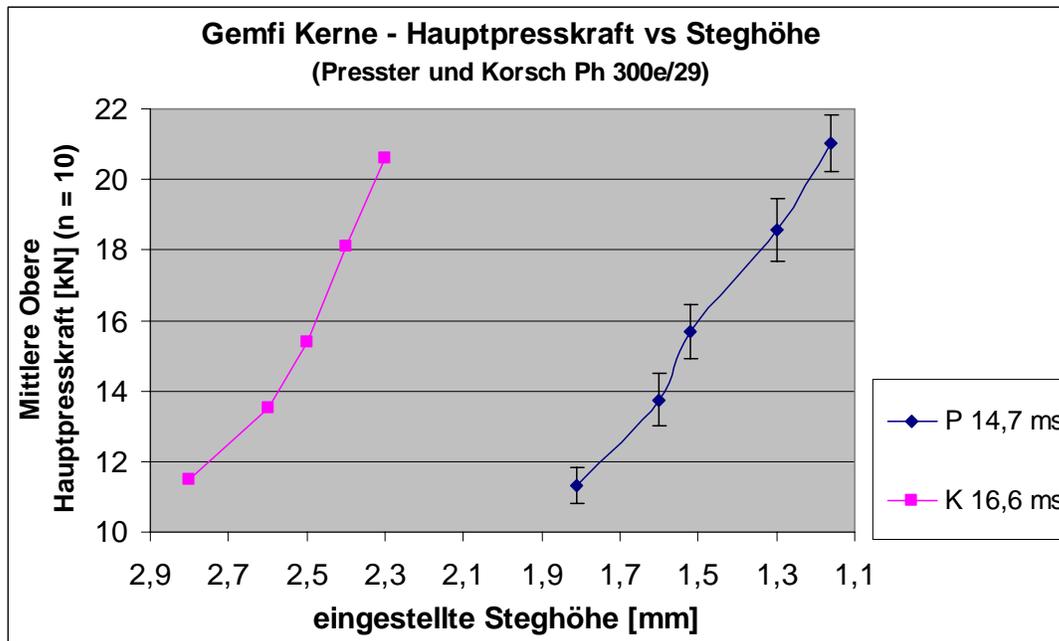


Abbildung 132: Gemfi Kerne - Presster und Korsch Ph 300e/29 – Hauptpresskraft vs Steghöhe

Da die Standardabweichungen der Hauptpresskräfte der Korsch-Tablettenpresse bei der Erstellung des PKH-Profiles standardmässig nicht dokumentiert wurden, liegen diese für die Korsch-Graphik nicht vor.

**Für die Hauptpressung auf dem Presster waren deutlich kleinere Steghöhen als bei der Korsch eingestellt, um die gleichen Hauptpresskräfte zu erhalten. Die Presster-Kerne wurden über den gesamten Verlauf des Profils während der Hauptpressung stärker verdichtet als die Korsch-Kerne.** Dies wird durch die grössere Bruchfestigkeit der Presster-Kerne im Bereich zwischen 11 kN und 16 kN Hauptpresskraft auch wiedergespiegelt (s. Abbildung 129). Aufgrund der steigenden Steghöhendifferenz zwischen den Presster- und Korsch-Kernen müsste der Bruchfestigkeitsunterschied noch weiter ansteigen. Die Profile von Korsch- und Presster-Kernen zeigen aber beide im oberen Presskraftbereich ab 16 kN einen deutlich flacheren Verlauf der Bruchfestigkeitskurven, so dass in diesem Bereich die Grenzen der Kompaktierung der Endmischung erreicht sind (s. Abbildung 129).

Möglicherweise wird die geringere Vorverdichtung der Presster-Kerne durch die stärkere Verdichtung zum Teil kompensiert, da die Ergebnisse der resultierenden Dicken und Bruchfestigkeiten der Presster- und Korsch-Kerne trotzdem relativ gut übereinstimmen.

### 7.4.3.2.6 Komprimierbarkeit - ln Hauptpresskraft versus Tablettendicke

Auf Abbildung 133 wurde die Komprimierbarkeit als der natürliche Logarithmus der mittleren oberen Hauptpresskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die mittlere Dicke der Gemfi Kerne (Mittelwerte) für die Tablettierung auf der Korsch Ph 300e/29 und dem Presster sowie die Ergebnisse der Nachmessungen der Muster von der Korsch-Tablettenpresse in Basel aufgetragen.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

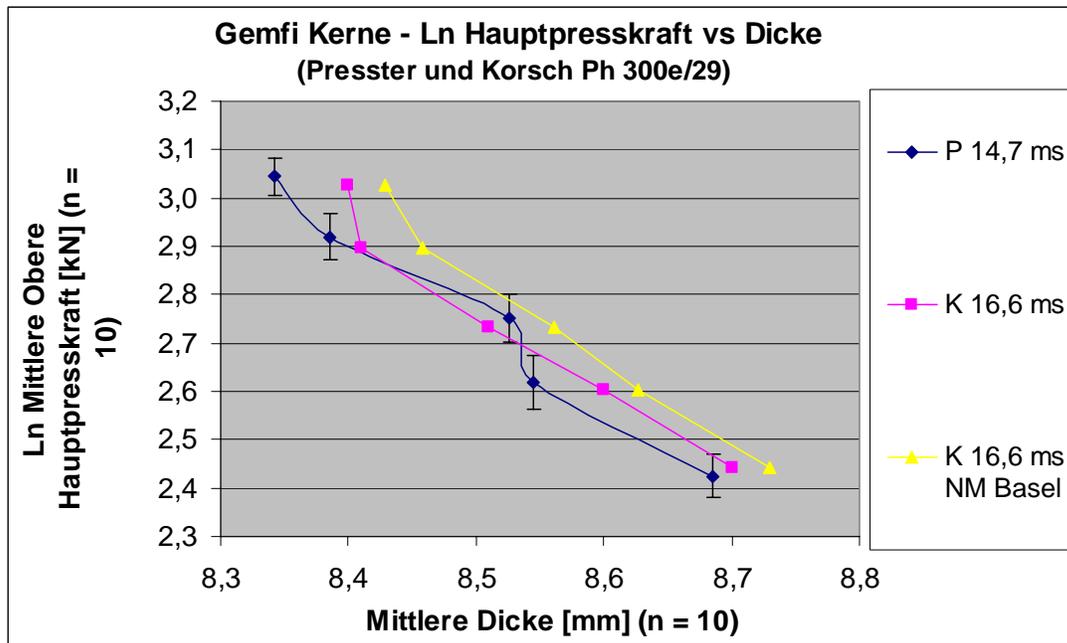


Abbildung 133: Gemfi Kerne - Presster und Korsch Ph 300e/29 – Ln Hauptpresskraft vs Dicke

Da die Standardabweichungen der Hauptpresskräfte der Korsch-Tablettenpresse bei der Erstellung des PKH-Profiles nicht dokumentiert wurden, konnten die Standardabweichungen der natürlichen Logarithmen der Hauptpresskräfte für die Korsch-Graphik nicht berechnet werden. **Die Auftragung des In der Hauptpresskraft gegen die Dicke ergibt für beide Geräte einen weitestgehend linearen Verlauf der Graphik und eine gute Übereinstimmung zwischen den beiden Geräten.** Im Dickebereich von weniger als 8,4 mm steigt der In der Hauptpresskraft stärker an. Das liegt daran, dass die Tabletten nicht weiter komprimiert werden können und einen grösseren Widerstand gegen die Stempel aufweisen. Die Ergebnisse der Nachmessungen der Korschmuster zeigen eine sehr gute Übereinstimmung der Dicke der Kerne mit den Resultaten aus Freiburg.

Für beide Kernmuster wurden die Geradengleichungen der Trendlinien für die Komprimierbarkeit der Gemfi Kerne berechnet und in Tabelle 53 vergleichend dargestellt.

Formulierung	Gerät	Geradengleichung der Trendlinie	Korrelationskoeffizient R <sup>2</sup>	Konstante k	Achsenabschnitt
Gemfi Kerne	Korsch	$y = -1,7742x + 17,864$	0,9645	1,8	17,8
	Korsch NM Basel	$y = -1,8553x + 18,624$	0,9842	1,9	18,6
	Presster	$y = -1,7624x + 17,727$	0,9746	1,8	17,7

Tabelle 53: Geradengleichungen der Trendlinien und Kenndaten zu Gemfi Kernen - Komprimierbarkeit

Die Ähnlichkeit der Geradengleichungen der Trendlinien für die beiden Geräte belegt die gute Übereinstimmung der Dickeergebnisse der auf beiden Geräten hergestellten Tabletten.

### 7.4.3.2.2.7 Dicke und relative Dichte versus Steghöhe

Auf Abbildung 134 wurden die Dicken und relativen Dichten der Kerne (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die eingestellten Steghöhen an der Korsch Ph 300e/29 und am Presster für die Gemfi Kerne aufgetragen.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

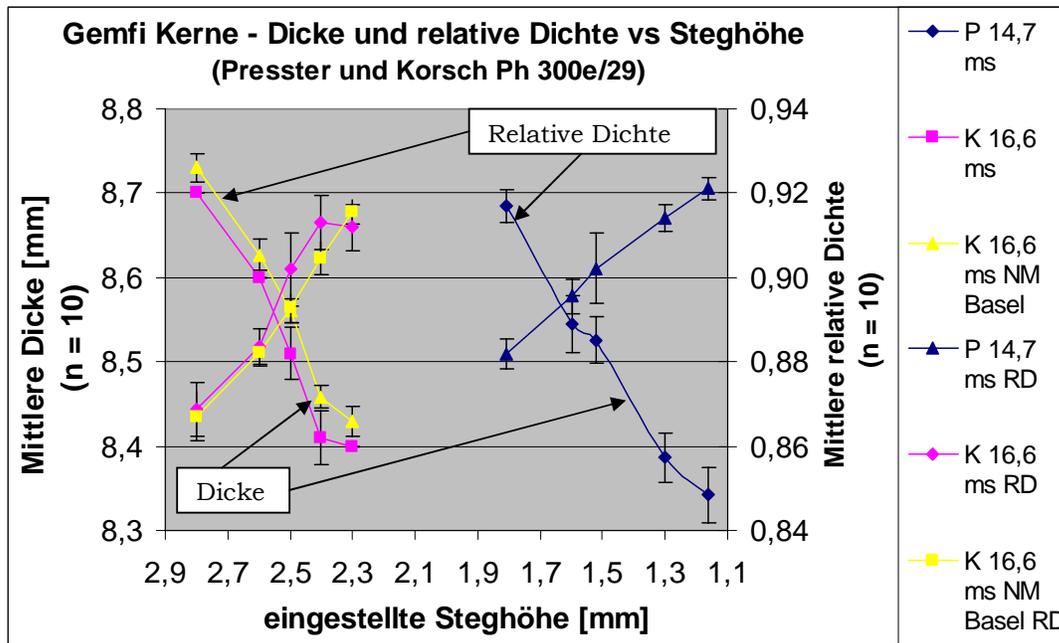


Abbildung 134: Gemfi Kerne - Presster und Korsch Ph 300e/29 – Dicke und relative Dichte vs Steghöhe

**Die Dickeergebnisse der in Freiburg und Basel gemessenen Korsch-Kerne stimmen sehr gut überein und erfüllen problemlos die Einzelwertspezifikation von 8,2 – 8,5 mm. Die deutlich unterschiedlichen Steghöhen zwischen Presster und Korsch kommen durch die Einstellung der gleichen Hauptpresskraft auf dem Presster zustande.**

Auffällig ist, dass trotz der grossen Steghöhendifferenz von ca. 1 mm bei der Hauptpressung die Dicke der Kerne zwischen Presster und Korsch kaum unterschiedlich ist. Der tiefste Wert der Presster-Kerne liegt bei 8,34 mm, der der Korsch-Kerne bei 8,4 mm (auf eine Nachkommastelle gerundet). Diese geringe Dickendifferenz resultiert auch in einer guten Übereinstimmung der Bruchfestigkeitsergebnisse. Die relativen Dichten der Kerne verhalten sich –wie erwartet- genau umgekehrt wie die Dicke der Kerne. Trotz der deutlich unterschiedlichen Steghöhen zwischen Presster und Korsch, die durch das Verpressen der Kerne auf die gleichen resultierenden Presskräfte zustande kamen, unterscheidet sich die relative Dichte der Kerne nur in der zweiten Nachkommastelle. Das bedeutet, die Endmischung wird in einem relativ grossen Steghöhenebereich (2,8 – 1,8 mm bzw. 2,4 – 1,4 mm) gleich stark verdichtet und die unterschiedlichen Steghöheneinstellungen führen trotzdem zu gleich starken Verdichtungen der Kerne.

### 7.4.3.2.2.8 Minimaler Stempelabstand und Tablettendicke versus Steghöhe

Auf Abbildung 135 wurden der minimale Stempelabstand und die Tablettendicke (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die am Presster bei der Simulation der Korsch Ph 300e/29 eingestellten Steghöhen für die Gemfi Kerne aufgetragen. Da der minimale Stempelabstand für die Korsch Ph 300e/29 nicht vorliegt, konnte diese Graphik nur für den Presster erstellt werden.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

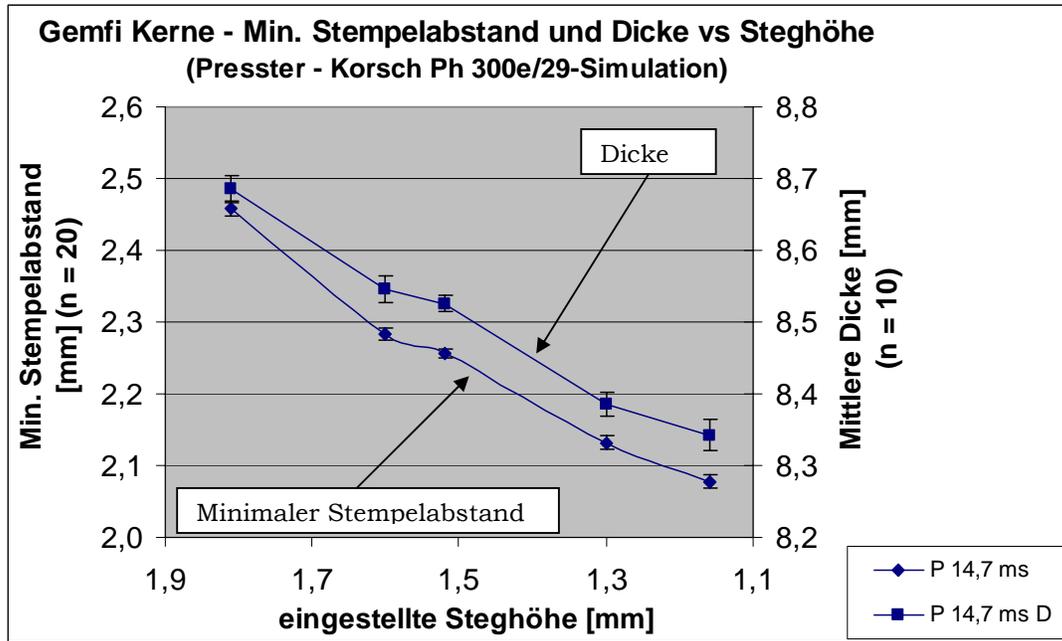


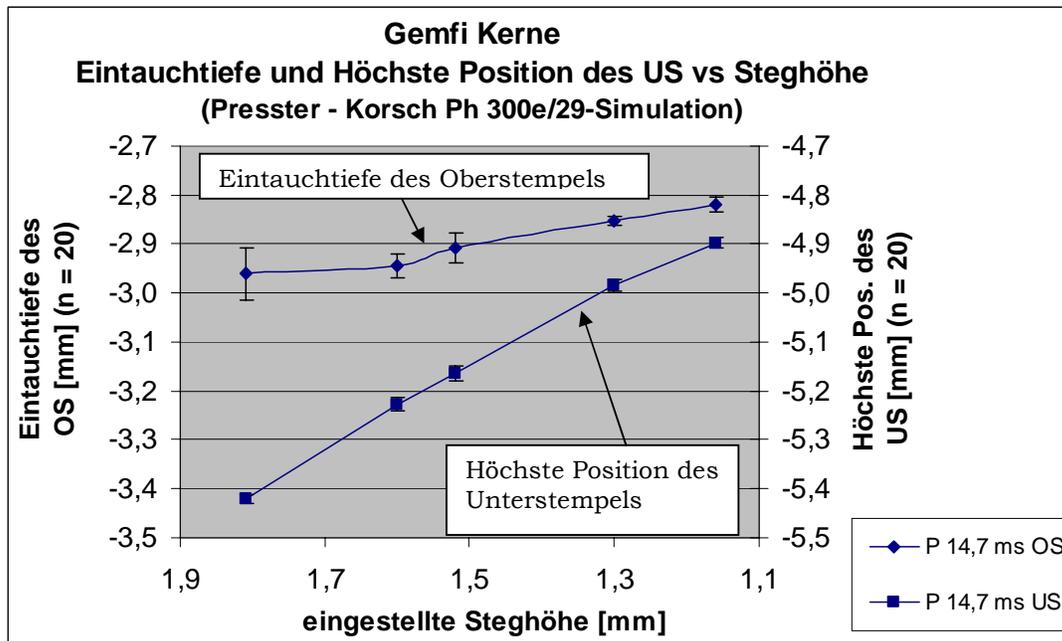
Abbildung 135: Gemfi Kerne - Presster - Korsch Ph 300e/29-Simulation – Minimaler Stempelabstand und Tablettendicke vs Steghöhe

Minimaler Stempelabstand und Tablettendicke verhalten sich beide umgekehrt proportional zur Steghöhe. Der parallele Verlauf über den gesamten Steghöhenbereich weist auf eine gleich starke axiale Rückdehnung der Tabletten nach dem Verpressen unabhängig von der eingestellten Steghöhe bzw. dem erreichten minimalen Stempelabstand hin.

### 7.4.3.2.2.9 Eintauchtiefe und höchste Position des Unterstempels versus Steghöhe

Auf Abbildung 136 wurden die Eintauchtiefe des Oberstempels (OS) und die höchste Position des Unterstempels (US) (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die am Presster bei der Simulation der Korsch Ph 300e/29 eingestellten Steghöhen für die Gemfi Kerne aufgetragen. Da die tatsächliche Eintauchtiefe des Oberstempels und die höchste Position des Unterstempels für die Korsch Ph 300e/29 nicht vorliegen, konnte diese Graphik nur für den Presster erstellt werden.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen



**Abbildung 136: Gemfi Kerne - Presster - Korsch Ph 300e/29-Simulation – Eintauchtiefe des Oberstempels und höchste Position des Unterstempels vs Steghöhe**

Die Eintauchtiefe des Oberstempels wird mit kleinerer Steghöhe minimal kleiner und stimmt nur bei den grösseren Steghöhen mit der auf der Korsch-Presse eingestellten Steghöhe beim Hauptdruck (-3,0 mm) überein. Da der Unterschied im Zehntelmillimeterbereich liegt, wird er nicht als kritisch beurteilt.

Der Unterstempel bewegt sich mit kleineren Steghöhen an eine immer höhere Position. Die lineare Abhängigkeit von Steghöhe und höchster Position des Unterstempels sowie die kleinen Standardabweichungen sprechen für die einwandfreie mechanische Funktion der Unterstempelbewegung.

### 7.4.3.2.3 Para 2 Tabletten

#### 7.4.3.2.3.1 Tablettenmasse versus Fülltiefe

Auf Abbildung 137 wurden die Massen (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Para 2 Tabletten gegen die eingestellten Fülltiefen für die Tablettierung auf der Korsch Ph 300e/29, der Fette PT 2090/29 und dem Presster sowie die Ergebnisse der Nachmessungen der Muster von der Korsch- und Fette-Tablettenpresse in Basel aufgetragen.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

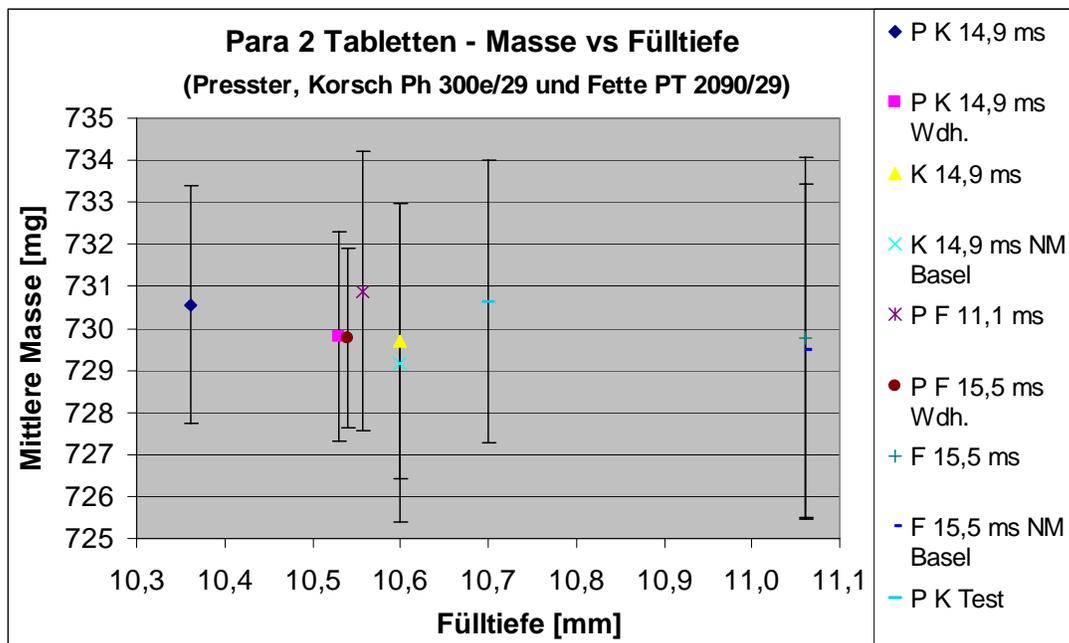


Abbildung 137: Para 2 Tabletten – Presster, Korsch Ph 300e/29 und Fette PT 2090/29 - Masse vs Fülltiefe

Legende	Gerät	Druck- haltezeit [ms]	Kommentar
P K 14,9 ms	Presster (Korsch-Simulation)	14,9 (19,05 mm)	zur Druckhaltezeit s. Tabelle 42
P K 14,9 ms Wdh.	Presster (Korsch-Simulation) Wiederholungsversuch	14,9 (15,53 mm)	zur Druckhaltezeit s. Tabelle 42
K 14,9 ms	Korsch Ph 300e/29	14,9	zur Druckhaltezeit s. Tabelle 42
K 14,9 ms NM Basel	Korsch Ph 300e/29	14,9	Nachmessung der Musters des PKH-Profiles von der Korsch Ph 300e/29 in Basel
P K Test	Presster (Korsch-Simulation)	14,9 (19,05 mm)	Testlauf im Rahmen des Wiederholungsversuches; zur Druckhaltezeit s. Tabelle 42
P F 11,1 ms	Presster (Fette-Simulation)	11,1	zur Druckhaltezeit s. Tabelle 42
P F 15,5 ms Wdh.	Presster (Fette-Simulation) Wiederholungsversuch	15,5	zur Druckhaltezeit s. Tabelle 42
F 15,5 ms	Fette PT 2090/29	15,5	zur Druckhaltezeit s. Tabelle 42
F 15,5 ms NM Basel	Fette PT 2090/29	15,5	Nachmessung der Musters des PKH-Profiles von der Fette PT 2090/29 in Basel

Tabelle 54: Erklärung der Legende in Abbildung 137 bis Abbildung 143

**Alle Tabletten liegen bezüglich ihrer mittleren Masse (Sollwert: 715,4 – 744,6 mg) und der Standardabweichungen innerhalb der spezifizierten Richtwert-Grenzen.** Dabei konnte auf dem Presster bei dem ersten Versuch zur Korsch-Simulation eine um ca. 0,3 mm kleinere Fülltiefe als auf der Korsch zur Erreichung der Sollmasse eingestellt werden. Bei dem Wiederholungsversuch auf dem Presster zur Korsch-Simulation wurde die gleiche Fülltiefe wie bei den beiden Fette-Versuchen eingestellt (ca. 0,2 mm kleiner). **Diese Daten belegen, dass für jedes Gerät und jeden Versuch die Fülltiefe individuell angepasst werden muss.**

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

### 7.4.3.2.3.2 Tablettierbarkeit - Bruchfestigkeit versus Hauptpresskraft

Auf Abbildung 138 wurde die Tablettierbarkeit als Bruchfestigkeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Para 2 Tabletten gegen die angewandte Hauptpresskraft (Mittelwerte) für die Tablettierung auf der Korsch Ph 300e/29, der Fette PT 2090/29 und dem Presster sowie die Ergebnisse der Nachmessungen der Muster von der Korsch- und Fette-Tablettenpresse in Basel aufgetragen.

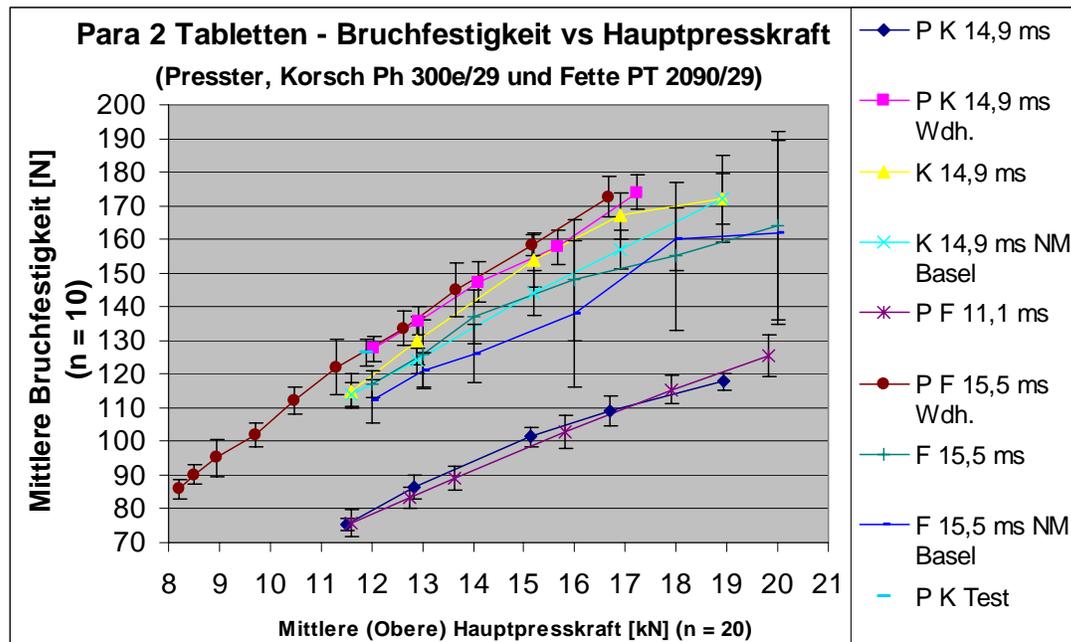


Abbildung 138: Para 2 Tabletten – Presster, Korsch Ph 300e/29 und Fette PT 2090/29 - Bruchfestigkeit vs Hauptpresskraft

Die Bruchfestigkeit der Para 2 Tabletten liegt bis auf die beiden untersten Muster des ersten Presster-Versuches im Einzelwert-Sollbereich (90 – 190 N). Als erstes fällt die deutlich niedrigere Bruchfestigkeit der Presster-Tabletten des ersten Presster-Versuches im Vergleich zu den Korsch-Tabletten auf. Der Unterschied beträgt zwischen 30 N und 50 N und ist vergleichbar mit der Differenz bei dem ersten Versuch zu Para 1 Tabletten (vgl. Abbildung 123).

Die Bruchfestigkeitsmessungen der Korsch- und Fette-Muster in Basel und Freiburg führten mit einem maximalen Unterschied der Mittelwerte von 10 N zu vergleichbaren Ergebnissen.

Beim ersten Presster-Versuch wurden auf dem Presster die gleichen Vorpresskräfte und Hauptpresskräfte wie auf den Rundläufern eingestellt. Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Bruchfestigkeiten zwischen den Presster- und Rundläufer-Tabletten wurden die Versuche auf dem Presster mit der Einstellung der gleichen Steghöhen an den Vordruckrollen und Hauptdruckrollen wiederholt. **Die Bruchfestigkeiten der Presster-Tabletten der Wiederholungsversuche stimmen sehr gut mit denen der Rundläufer-Tabletten überein. Das belegt, dass zur Erreichung der gleichen Verdichtung einer Tablette die gleichen Steghöhen, nicht die gleichen Hauptpresskräfte (Resultierende aus Tablettenmasse und Steghöhe) eingestellt werden müssen.**

Bei der Tablettierung auf der Fette und der Fette-Simulation steigen die Standardabweichungen mit steigenden Presskräften stark an. **Dies liegt zum Teil an den etwas grösseren Schwankungen bei der Tablettenmasse. Ausserdem trat ab einer Hauptpresskraft von 16 kN während der Durchführung des Bruchfestigkeitstest an den Fette-Tabletten Deckeln einzelner Tabletten auf. Bei der Tablettierung auf dem Presster, der Korsch Tablettenpresse und der Bruchfestigkeitsprüfung dieser Tabletten wurde jedoch kein Deckeln der Tabletten beobachtet.**

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

Dies hängt damit zusammen, dass die Steghöhe bei der Vorpresskraft auf der Fette um 0,4 mm kleiner bis gleich gross und die Steghöhe bei der Hauptpresskraft um 0,2 mm kleiner als auf der Korsch eingestellt wurden. Die stärkere elastische Rückdehnung der bei kleineren Steghöhen verpressten Fette-Tabletten führte bei mechanischer Belastung während der Bruchfestigkeitsprüfung vereinzelt zum Deckeln<sup>155</sup>.

**Die Bruchfestigkeits-Hauptpresskraft-Gerade der Presster-Tabletten des Wiederholungsversuches der Fette-Simulation ist nach links verschoben und beginnt in einem Bereich niedrigerer Hauptpresskraft und Bruchfestigkeit. Das liegt daran, dass trotz der Einstellung der gleichen Steghöhen am Presster wie auf der Fette die Tabletten unterschiedlich stark verdichtet wurden.** Der Versuch wurde mit weiteren Einstellungen so lange weitergeführt, bis mehrere Tabletten-Muster die gleichen Bruchfestigkeiten wie die Fette-Tabletten aufwiesen.

### 7.4.3.2.3.3 Kompaktierbarkeit - Ln Bruchfestigkeit versus Porosität

Auf Abbildung 139 wurde die Kompaktierbarkeit als der natürliche Logarithmus der Bruchfestigkeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Para 2 Tabletten gegen die Porosität (Mittelwerte) für die Tablettierung auf der Korsch Ph 300e/29, der Fette PT 2090/29 und dem Presster sowie die Ergebnisse der Nachmessungen der Muster von der Korsch- und Fette-Tablettenpresse in Basel aufgetragen.

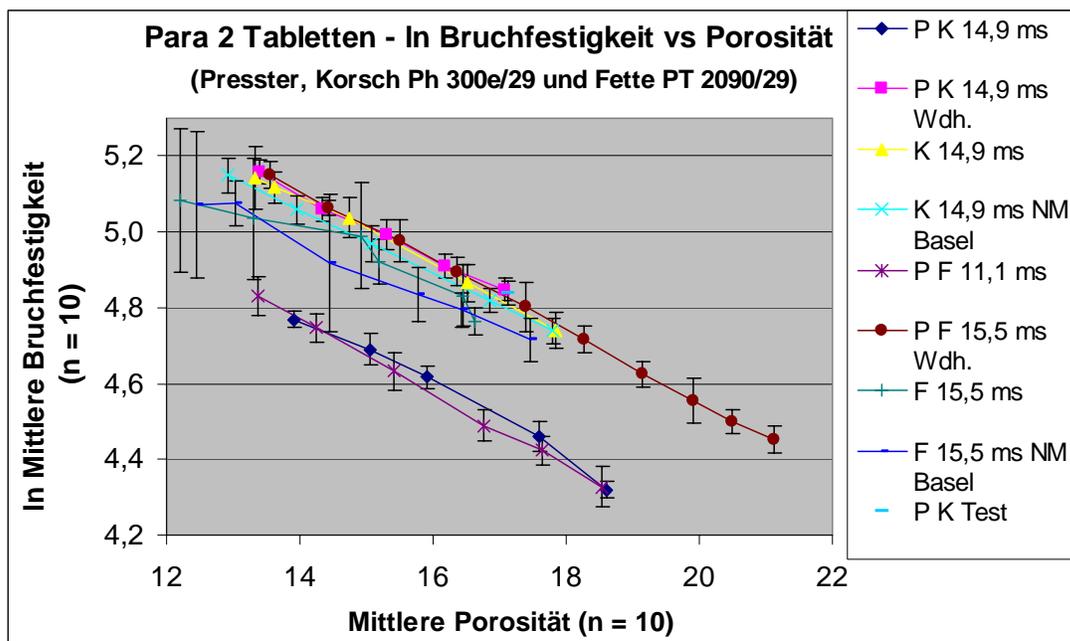


Abbildung 139: Para 2 Tabletten - Presster, Korsch Ph 300e/29 und Fette PT 2090/29 – Kompaktierbarkeit - In Bruchfestigkeit vs Porosität

**Die Tabletten der ersten Presster-Versuche zeigen deutlich kleinere natürliche Logarithmen der Bruchfestigkeit als die Rundläufer-Tabletten. Die Ergebnisse der in Freiburg und Basel geprüften Rundläufer-Tabletten stimmen überein. Bei den Wiederholungsversuchen auf dem Presster mit der Einstellung der gleichen Steghöhen stimmen die natürlichen Logarithmen der Bruchfestigkeiten der Tabletten sehr gut mit den Rundläufer-Ergebnissen überein. Dies bestätigt die Überlegung, dass zur Erzielung des gleichen Verhältnisses zwischen Porosität und Bruchfestigkeit einer Tablette die gleiche Steghöhe eingestellt werden muss.** Die Standardabweichung der natürlichen Logarithmen der Bruchfestigkeit der Fette-Tabletten steigt mit sinkender Porosität aufgrund der Deckeltendenz der Tabletten stark an.

Beim Wiederholungsversuch der Fette-Simulation auf dem Presster beginnt die Gerade im Bereich grösserer Porosität und niedrigerer Logarithmen der Bruchfestigkeit. Zwischen einer Porosität von 18 % und 13 % stimmen die Graphiken besser überein.

## Experimenteller Teil

### Routineproduktions-Formulierungen

Diese Ergebnisse korrelieren mit den grösseren Dicken der Presster-Tabletten. Der Bereich der Porosität, in dem die Linie der Fette-Tabletten parallel zur x-Achse verläuft und die Grenze der Kompaktierbarkeit der Formulierung erreicht ist, wurde nur bei der Tablettierung auf der Fette erreicht. Das Deckeln einzelner Tabletten während der Bruchfestigkeitsprüfung begann jedoch bereits bei einer Porosität von ca. 14%. Das hängt mit den auf der Fette im Vergleich zur Korsch kleineren eingestellten Steghöhen zusammen.

Für beide Simulationen und Geräte wurden die Geradengleichungen der Trendlinien für die Kompaktierbarkeit der Para 2 Tabletten berechnet und in Tabelle 55 vergleichend dargestellt.

Formulierung	Muster	Geradengleichung der Trendlinie	Korrelationskoeffizient $R^2$	Konstante k	Ln Bruchfestigkeit
Para 2 Tabletten	P K 14,9 ms Wdh.	$y = -0,0837x + 6,2703$	0,9952	0,08	6,3
	Korsch 14,9 ms	$y = -0,0893x + 6,3392$	0,9974	0,09	6,3
	Korsch 14,9 ms NM Basel	$y = -0,0839x + 6,2317$	0,9999	0,08	6,2
	P F 15,5 ms Wdh.	$y = -0,0933x + 6,4169$	0,9994	0,09	6,4
	Fette 15,5 ms	$y = -0,067x + 5,9275$	0,904	0,07	5,9
	Fette 15,5 ms NM Basel	$y = -0,0746x + 6,0155$	0,9855	0,07	6,0

**Tabelle 55: Geradengleichungen der Trendlinien und Kenndaten zu Para 2 Tabletten - Kompaktierbarkeit**

**Die sehr gut übereinstimmenden Geradengleichungen bestätigen die Vergleichbarkeit der Herstellung der Tabletten auf dem Presster und der Korsch Tablettenpresse. Bei der Fette-Simulation weicht die Geradengleichung für die Simulation auf dem Presster etwas von den Gleichungen für die Fette-Muster und die Nachmessungen dieser Muster in Basel ab.** Dies liegt vermutlich an den etwas grösseren minimalen Stempelabständen bei der Wiederholung der Fette-Simulation mit dem Presster. Trotz der Einstellung der gleichen Steghöhen wurden die Presster-Tabletten im Vergleich zu den Fette-Tabletten geringer verdichtet.

#### 7.4.3.2.3.4 Vorpresskraft versus Steghöhe

Auf Abbildung 140 wurde die Vorpresskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die eingestellten Steghöhen an den Vordruckrollen an der Korsch Ph 300e/29, der Fette PT 2090/29 und am Presster für die Para 2 Tabletten aufgetragen.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

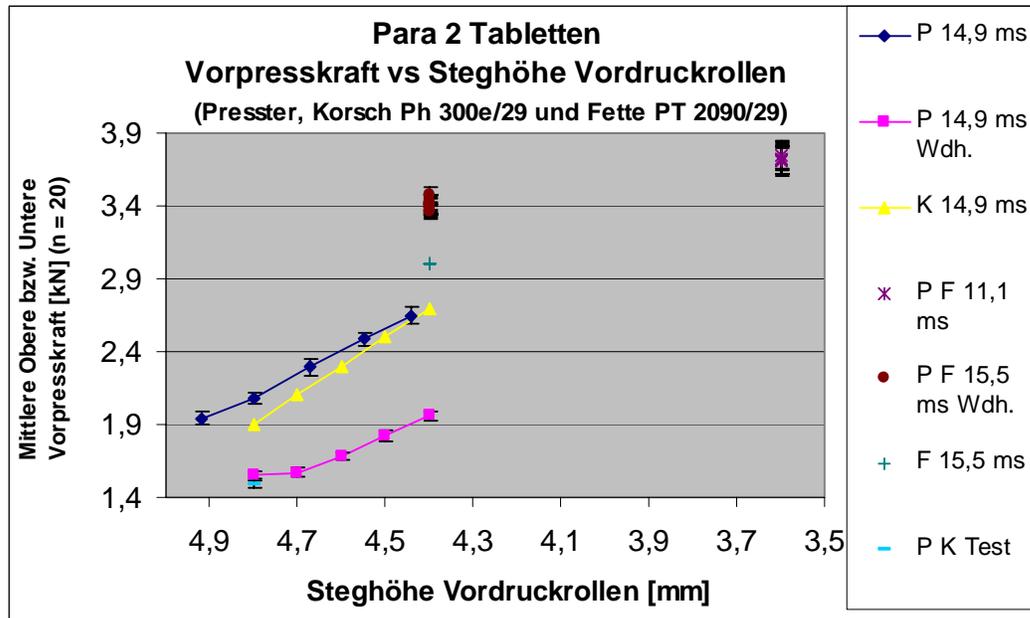


Abbildung 140: Para 2 Tabletten - Presster, Korsch Ph 300e/29 und Fette PT 2090/29 – Vorpresskraft vs Steghöhe Vordruckrollen

Bei den ersten Presster-Versuchen sind die Presster-Steghöhen bei der Korsch-Simulation um 0,1 mm bis 0,05 mm grösser, bei der Fette-Simulation um 0,8 mm kleiner als die auf den Rundläufern eingestellten Steghöhen. Bei den Presster-Wiederholungsversuchen wurden die gleichen Steghöhen wie auf den Rundläufern eingestellt. Die resultierenden Vorpresskräfte weichen auf dem Presster von denen auf der Korsch um 0,3 kN bis 0,7 kN nach unten, auf der Fette um 0,4 kN nach oben ab. **Das bedeutet, dass bei der Einstellung der gleichen Vorpresskraft auf dem Presster die Endmischung bei der Korsch-Simulation geringer, bei der Fette-Simulation stärker vorverdichtet wurde als auf den Rundläufern.**

Die geringe Differenz bei den Vorpresskräften zwischen Presster (Fette-Simulation) und Fette ergibt sich aus der Einstellung des Pressters auf eine mittlere Vorpresskraft von 3 kN aber der Auftragung der unteren Vorpresskraft bei beiden Geräten.

### 7.4.3.2.3.5 Hauptpresskraft versus Steghöhe

Auf Abbildung 141 wurde die angewandte Hauptpresskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die eingestellten Steghöhen an der Korsch Ph 300e/29, der Fette PT 2090/29 und am Presster für die Para 2 Tabletten aufgetragen.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

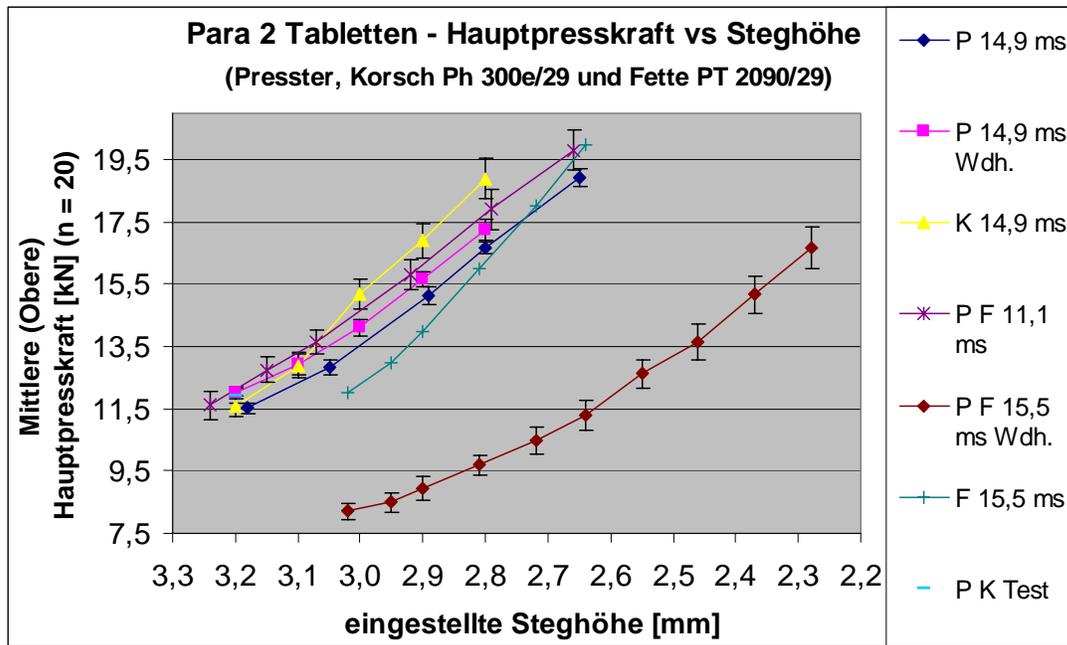


Abbildung 141: Para 2 Tabletten - Presster, Korsch Ph 300e/29 und Fette PT 2090/29 – Hauptpresskraft vs Steghöhe

Bei den ersten Presster-Versuchen verlaufen beide Geraden der Rundläufer steiler als die Presster-Geraden, so dass zur Erzielung der gleichen Hauptpresskraft auf dem Presster grössere Steghöhen eingestellt wurden. **Dies führte zu einer schwächeren Verdichtung der Presster-Tabletten, die demzufolge eine geringere Bruchfestigkeit aufwiesen.**

**Bei den Presster-Wiederholungsversuchen wurden die gleichen Steghöhen wie auf den Rundläufern eingestellt.** Die resultierenden Hauptpresskräfte auf dem Presster wichen -wie erwartet- im Bereich kleinerer Steghöhen von den Rundläufern um ca. 1 bis 2 kN nach unten ab. Bei dem Presster-Wiederholungsversuch zur Fette-Simulation liegt die Gerade jedoch deutlich unterhalb der anderen Geraden. Bei der Verarbeitung der gleichen Endmischung auf demselben Gerät würde bei der Einstellung der gleichen Steghöhe auch eine vergleichbare Presskraft erwartet. Die deutliche Presskraftdifferenz deutet auf eine unterschiedliche Geräteeinstellung zwischen dem ersten Presster-Versuch und dem Wiederholungsversuch hin. **In Abbildung 144 ist der grössere minimale Stempelabstand bei dem Wiederholungsversuch der Fette-Simulation als Ursache für die dickeren und weicheren Presster-Tabletten trotz Einstellung der gleichen Steghöhe wie auf dem Rundläufer dargestellt.**

### 7.4.3.2.3.6 Komprimierbarkeit - In Hauptpresskraft versus Tablettendicke

Auf Abbildung 142 wurde die Komprimierbarkeit als der natürliche Logarithmus der angewandten Hauptpresskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die Dicke der Para 2 Tabletten für die Tablettierung auf der Korsch Ph 300e/29, der Fette PT 2090/29 und am Presster sowie die Ergebnisse der Nachmessungen der Muster von der Korsch- und Fette-Tablettenpresse aufgetragen.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

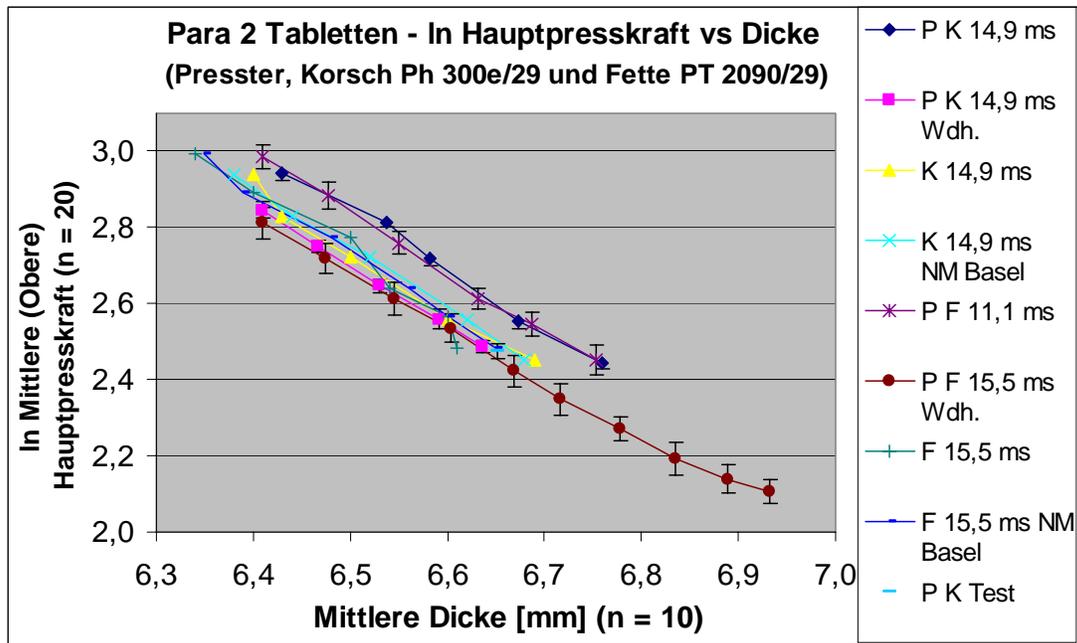


Abbildung 142: Para 2 Tabletten - Presster, Korsch Ph 300e/29 und Fette PT 2090/29 – Komprimierbarkeit - In Hauptpresskraft vs Dicke

Die Graphiken der beiden Rundläufer und der Wiederholungen auf dem Presster zeigen eine sehr gute Übereinstimmung. Nur das In Hauptpresskraft-Dicke-Profil der Tabletten der Wiederholung der Fette-Simulation beginnt in einem Bereich grösserer Dicke und kleinerer Logarithmen der Hauptpresskräfte aufgrund kleinerer minimaler Stempelabstände bei diesem Versuch. Aus der Graphik wird ebenfalls ersichtlich, dass bei den beiden ersten Simulationen durch die Einstellung auf die gleichen Hauptpresskräfte Tabletten mit jeweils ca. 0,1 mm grösserer Dicke erhalten wurden.

Für beide Simulationen und Geräte wurden die Geradengleichungen der Trendlinien für die Komprimierbarkeit der Para 2 Tabletten berechnet und in Tabelle 56 vergleichend dargestellt.

Formulierung	Gerät	Geradengleichung der Trendlinie	Korrelationskoeffizient R <sup>2</sup>	Konstante k	Achsenabschnitt
Para 2 Tabletten	P K 14,9 ms Wdh.	$y = -1,5776x + 12,955$	0,9991	1,6	13
	Korsch 14,9 ms	$y = -1,6228x + 13,287$	0,9797	1,6	13,2
	Korsch 14,9 ms NM Basel	$y = -1,5952x + 13,112$	0,998	1,6	13,1
	P F 15,5 ms Wdh.	$y = -1,3985x + 11,765$	0,9952	1,4	11,8
	Fette 15,5 ms	$y = -1,7832x + 14,312$	0,9739	1,8	14,3
	Fette 15,5 ms NM Basel	$y = -1,6479x + 13,444$	0,9954	1,6	13,4

Tabelle 56: Geradengleichungen der Trendlinien und Kenndaten zu Para 2 Tabletten - Komprimierbarkeit

Die Geradengleichungen für die Muster vom Rundläufer und ihre Nachmessungen in Basel stimmen jeweils gut überein. Für die Presster-Tabletten bei der Korsch-Simulation ergibt sich eine sehr gute Übereinstimmung der Geraden mit der Korsch-Geraden. Bei der Fette-Simulation liegt die Hälfte der Ergebnisse in einem Bereich grösserer Dicke und einem kleineren Logarithmus der Hauptpresskraft als bei den Tabletten vom Rundläufer.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

Dies führt zu einem flacheren Verlauf der Geraden und zu einem niedrigeren Schnittpunkt der Geraden mit der y-Achse. Daher stimmen die beiden Geradengleichungen zu den Fette- und Presster-Tabletten nicht so gut überein.

### 7.4.3.2.3.7 Tablettendicke und relative Dichte versus Steghöhe

Auf Abbildung 143 wurden die Dicke und die relative Dichte der Para 2 Tabletten (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die an der Korsch Ph 300e/29 und am Presster eingestellten Steghöhen sowie die Ergebnisse der Nachmessungen der Muster von der Korsch- und Fette-Tablettenpresse in Basel aufgetragen.

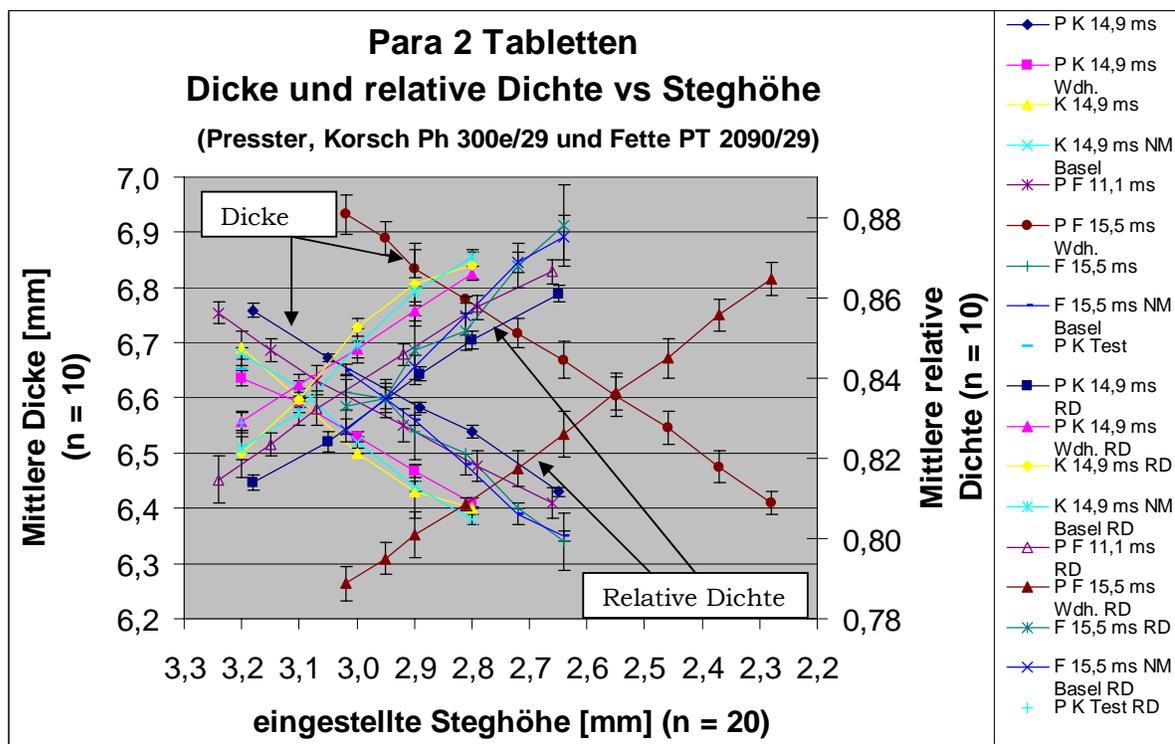


Abbildung 143: Para 2 Tabletten - Presster, Korsch Ph 300e/29 und Fette PT 2090/29 – Dicke und relative Dichte vs Steghöhe

Bei den beiden ersten Presster-Versuchen waren die Presster-Tabletten bei gleicher eingestellter Steghöhe dicker und ihre relative Dichte grösser als die der Rundläufer-Tabletten. Dies lag an der Einstellung des Pressters auf die gleichen Hauptpresskräfte (s. Abbildung 141 und Abbildung 142).

**Bei dem Wiederholungsversuch zur Korsch-Simulation stimmten Dicke und relative Dichte der Presster-Tabletten sehr gut mit den Ergebnissen der Korsch-Tabletten überein.**

Der Wiederholungsversuch der Fette-Simulation ergab Tabletten mit ca. 0,3 mm grösserer Dicke und um 0,05 geringerer relativer Dichte. Das hängt mit dem grösseren minimalen Stempelabstand trotz Einstellung der gleichen Steghöhen wie auf der Fette zusammen (s. Abbildung 144).

### 7.4.3.2.3.8 Minimaler Stempelabstand und Dicke versus Steghöhe

Abbildung 144 stellt die Auftragung des minimalen Stempelabstandes und der Dicke (Mittelwerte und Standardabweichungen) in Abhängigkeit von den eingestellten Steghöhen bei der Simulation der Korsch Ph 300e/29 und der Fette PT 2090/29 mit dem Presster für die Para 2 Tabletten dar.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

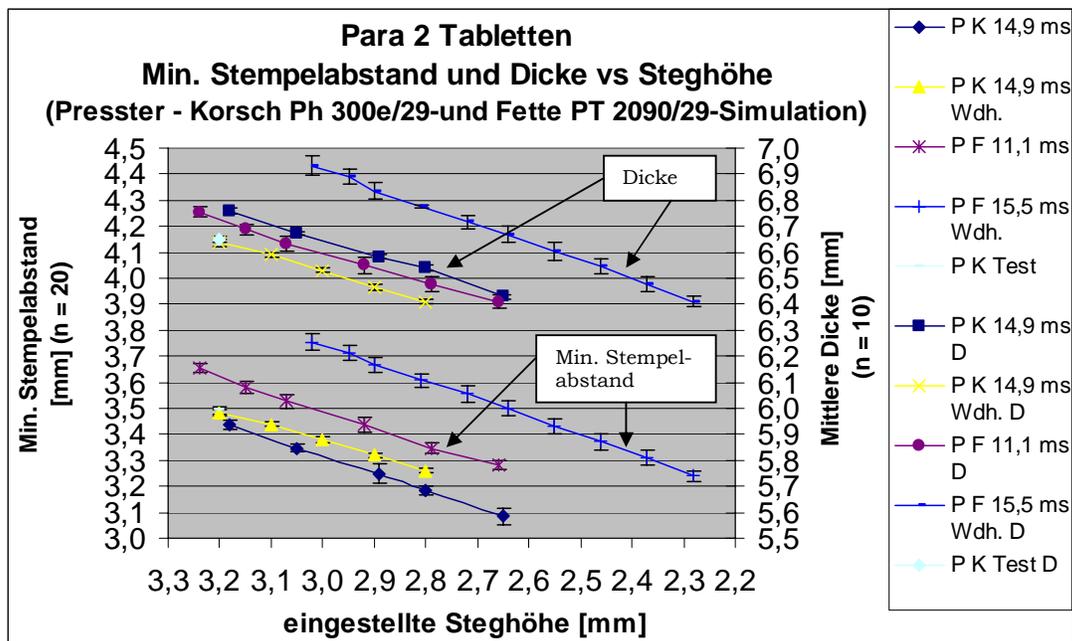


Abbildung 144: Para 2 Tabletten – Presster - Korsch Ph 300e/29- und Fette PT 2090/29-Simulation – Minimaler Stempelabstand und Dicke vs Steghöhe

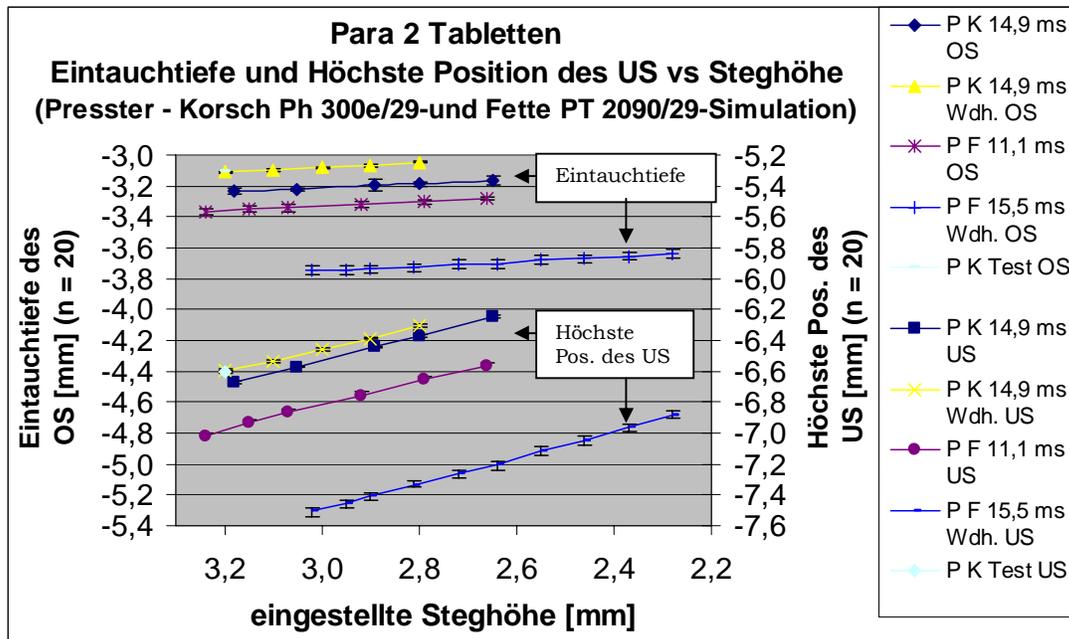
Bei gleicher Steghöhe war der minimale Stempelabstand bei der Korsch-Simulation beim Wiederholungsversuch weniger als 0,1 mm grösser, bei der Fette-Simulation ca. 0,25 mm grösser als bei den ersten Presster-Versuchen. Dadurch wurde die Endmischung beim Wiederholungsversuch bei der Einstellung der gleichen Steghöhe bei der Korsch-Simulation gleich stark, bei der Fette-Simulation weniger verdichtet als bei den ersten Versuchen. So wurden die Presster-Tabletten beim Wiederholungsversuch der Fette-Simulation entsprechend dicker als die Fette-Tabletten.

Da sich die Differenz über den gesamten Bereich erstreckt, wird als Ursache für die unterschiedlichen minimalen Stempelabstände bei den beiden Fette-Simulationen eine unterschiedliche Stempeljustierung vermutet. Sowohl bei dem ersten als auch beim Wiederholungsversuch auf dem Presster wurden zuerst die Korsch und dann die Fette simuliert. Das bedeutet, bei den Korsch-Simulationen wurden die gereinigte Matrize und Stempel jeweils frisch eingebaut und justiert. Für die Fette-Simulationen wurden entsprechend der Presster-Geräteanleitung die Tablettiermischungen aus dem Füllschuh abgelassen, der Tablettierschlitten sorgfältig abgesaugt und die Stempel und die Matrize mit einem mit Isopropanol getränkten fuselfreien Tuch gereinigt. Das Werkzeug wurde nicht ausgebaut, da es für den nachfolgenden Versuch verwendet werden sollte und einsatzbereit war. Die Einstellung der Eintauchtiefen an den 250 mm Vordruckrollen und 250 mm Hauptdruckrollen für die Fette-Simulation funktionierte problemlos und ergab keinen Anlass, die Werkzeugjustierung zu hinterfragen. Um zu vermeiden, dass die Druckrolleneinstellung möglicherweise durch geringste Pulverrückstände nicht präzise genug erfolgen kann, wird grundsätzlich auch bei einem Druckrollenwechsel der Werkzeugausbau und eine neue Werkzeugjustierung empfohlen.

### 7.4.3.2.3.9 Eintauchtiefe und höchste Position des Unterstempels versus Steghöhe

Abbildung 145 stellt die Auftragung der Eintauchtiefe des Oberstempels (OS) und der höchsten Position des Unterstempels (US) (Mittelwerte und Standardabweichungen) in Abhängigkeit von den eingestellten Steghöhen bei der Simulation der Korsch Ph 300e/29 und der Fette PT 2090/29 auf dem Presster für die Para 2 Tabletten dar.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen



**Abbildung 145: Para 2 Tabletten – Presster - Korsch Ph 300e/29- und Fette PT 2090/29-Simulation – Eintauchtiefe und höchste Position des Unterstempels vs Steghöhe**

Bedingt durch die Gerätekonstruktion konnten auf dem Presster nicht die Eintauchtiefen wie auf den Rundläufern eingestellt werden. Auf der Korsch-Pressen betrug die Eintauchtiefe beim Hauptdruck -2,8 mm, auf der Fette-Pressen -3,2 mm. Die Tabletten wurden dadurch auf den Rundläufern besser entlüftet<sup>156</sup>. Die Eintauchtiefen der Oberstempel auf dem Presster sind praktisch konstant; sie zeigen mit kleiner werdender Steghöhe nur einen minimalen Anstieg. Die höchsten Positionen der Unterstempel der ersten Pressterversuche und des Wiederholungsversuches der Korsch-Simulation sind unauffällig.

Bei der Wiederholung der Fette-Simulation auf dem Presster liegt die Eintauchtiefe des Oberstempels ca. 0,3 mm tiefer als beim ersten Versuch. Die höchste Position des Unterstempels liegt jedoch bei gleichen eingestellten Steghöhen ca. 0,6 mm tiefer als bei dem ersten Versuch.

**Der grössere minimale Stempelabstand bei der Wiederholung der Fette-Simulation resultiert also daraus, dass der Unterstempel nicht die Sollposition erreicht hat.** Die Ursache liegt vermutlich in einem erhöhten mechanischen Widerstand, der z.B. durch Geräteverschmutzung (Pulverrückstände) im unteren Bereich der Matrize entstand. Bei der Versuchsdurchführung wurden keine Geräusche oder fehlerhafte Tabletten beobachtet.

Die Beeinträchtigung der Unterstempelbeweglichkeit wurde bereits bei den Modellformulierungen entdeckt. Zur Vermeidung solcher Probleme wird eine Gerätereinigung nach ca. 100 Tabletten empfohlen. Um die Matrize auch in ihrem unteren Bereich reinigen zu können, empfiehlt sich, sie auszubauen.

### 7.4.3.2.4 Quina Kerne

Aufgrund des anderen Funktionsprinzips der IMA Comprima ist die vergleichende Betrachtung der auf dem Presster und dem Rundläufer hergestellten Kerne besonders interessant. Die Simulation der IMA Comprima auf dem Presster mit Quina Endmischung wurde zweimal durchgeführt. Beim ersten Versuch wurden die gleichen Hauptpresskräfte eingestellt. Der Wiederholungsversuch wurde mit den gleichen Steghöhen, d.h. den Einstellungswerten der Achse 5 auf der IMA Comprima durchgeführt.

Für die Gegenüberstellung der Tablettenmasse mit der eingestellten Fülltiefe wurde für die IMA Comprima die Einstellung der Achse 2 genommen.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

### 7.4.3.2.4.1 Kernmasse versus Fülltiefe

Auf Abbildung 146 wurden die Massen (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Quina Kerne gegen die eingestellten Fülltiefen für die Tablettierung auf der Korsch Ph 300e/43, der IMA Comprima 300/36 und dem Presster aufgetragen.

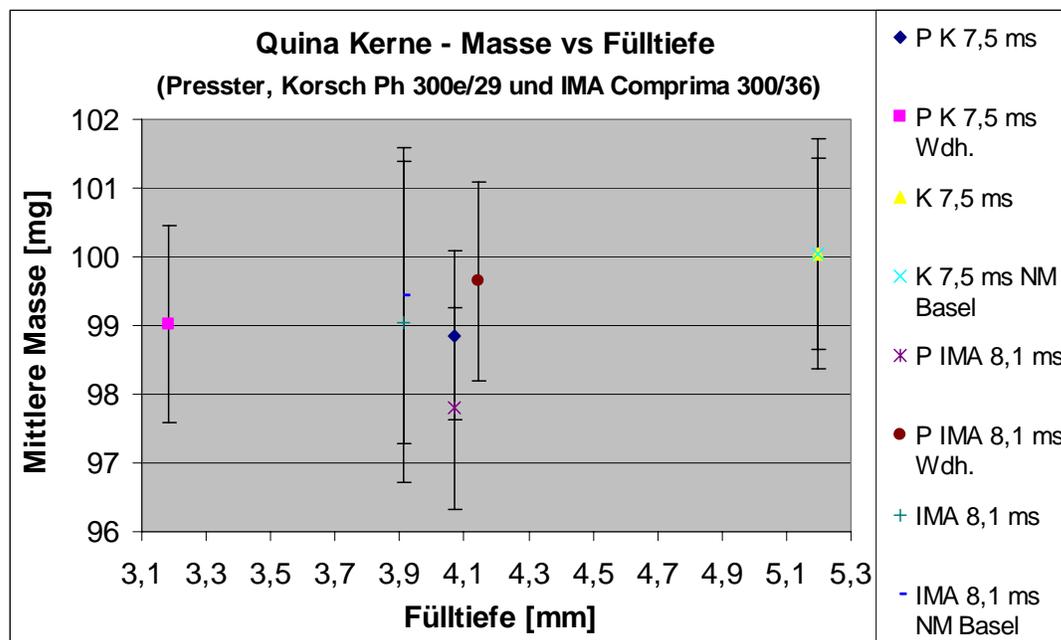


Abbildung 146: Quina Kerne – Presster, Korsch Ph 300e/43 und IMA Comprima 300/36 - Masse vs Fülltiefe

Legende	Gerät	Druck- haltezeit [ms]	Kommentar
P K 7,5 ms	Presster (Korsch-Simulation)	7,5	zur Druckhaltezeit s. Tabelle 43
P K 7,5 ms Wdh.	Presster (Korsch-Simulation) Wiederholungsversuch	7,5	zur Druckhaltezeit s. Tabelle 43
K 7,5 ms	Korsch Ph 300e/43	7,5	zur Druckhaltezeit s. Tabelle 43
K 7,5 ms NM Basel	Korsch Ph 300e/43	7,5	Nachmessung der Musters des PKH-Profiles von der Korsch Ph 300e/29 in Basel
P IMA 8,1 ms	Presster (Fette-Simulation)	8,1	zur Druckhaltezeit s. Tabelle 43
P IMA 8,1 ms Wdh.	Presster (Fette-Simulation) Wiederholungsversuch	8,1	zur Druckhaltezeit s. Tabelle 43
IMA 8,1 ms	IMA Comprima 300/36	15,5	zur Druckhaltezeit s. Tabelle 43
IMA 8,1 ms NM Basel	IMA Comprima 300/36	15,5	Nachmessung der Musters des PKH-Profiles von der Fette PT 2090/29 in Basel

Tabelle 57: Erklärung der Legende in Abbildung 146 bis Abbildung 152

Die Standardabweichungen der Hauptpresskräfte der Korsch-Tablettenpresse sind nicht bekannt, da die entsprechenden Ausdrücke für das PKH-Profil nicht erstellt wurden. Die Quina Kerne weisen mit theoretisch 100 mg von allen vier Routineproduktions-Formulierungen die mit Abstand kleinste Masse auf. **Alle Kerne liegen bezüglich ihrer mittleren Masse (Sollwert: 97,5 – 102,5 mg) und der Standardabweichungen innerhalb der spezifizierten Richtwert-Grenzen.** Auf dem Presster konnte eine beim ersten Versuch um 1 mm, beim Wiederholungsversuch um 2 mm kleinere Fülltiefe als auf der Korsch zur Erreichung der Sollmasse eingestellt werden.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

Auf der IMA Comprima konnte eine um ca. 1 mm kleinere Fülltiefe als auf der Korsch-Presse zur Erreichung der Sollmasse eingestellt werden. Die Fülltiefe ist ebenfalls etwas kleiner als die auf dem Presster. Durch das Einwirken der Zentrifugalkräfte kann also auf dem Presster durch reine Schwerkraft oder auf einem konventionellen Rundläufer mit einer Rührflügel-Füllschuh-Konstruktion. Die Fülltiefen beim ersten Versuch auf dem Presster und dem Wiederholungsversuch zur IMA Comprima-Simulation liegen im gleichen Bereich.

### 7.4.3.2.4.2 Tablettierbarkeit - Bruchfestigkeit versus Hauptpresskraft

Auf Abbildung 147 wurde die Tablettierbarkeit als Bruchfestigkeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Quina Kerne gegen die angewandte Hauptpresskraft (Mittelwerte) für die Tablettierung auf der Korsch Ph 300e/43, der IMA Comprima 300/36 und dem Presster sowie die Ergebnisse der Nachmessungen der Muster von der Korsch- und der IMA Comprima-Tablettenpresse in Basel aufgetragen.

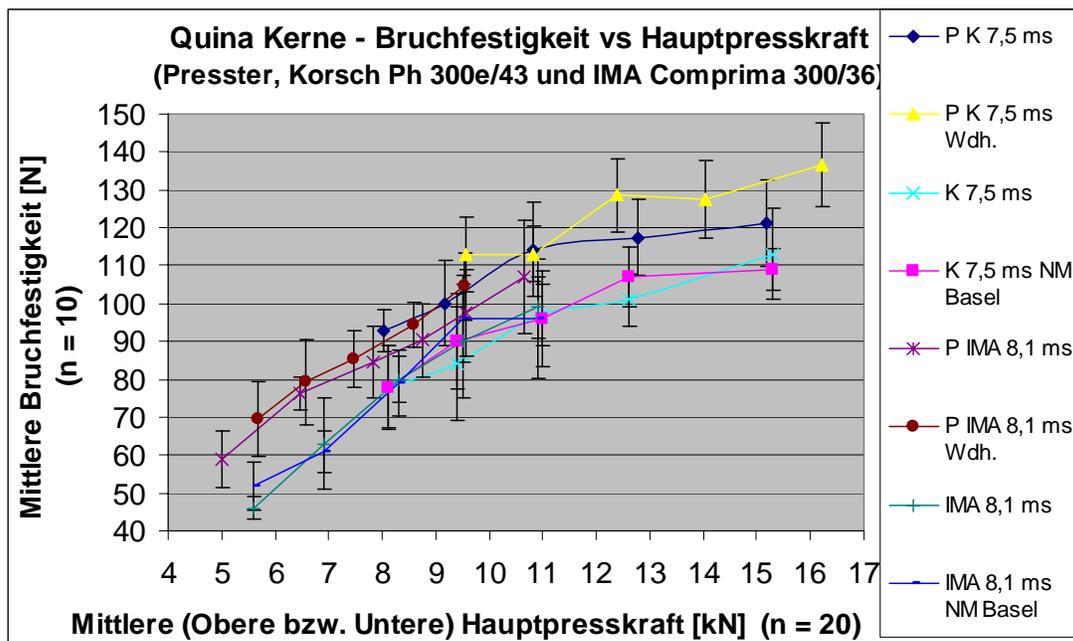


Abbildung 147: Quina Kerne - Presster, Korsch Ph 300e/43 und IMA Comprima 300/36 - Tablettierbarkeit Bruchfestigkeit vs Hauptpresskraft

**Bis auf den höchsten Wert des Presster-Wiederholungsversuches (Korsch-Simulation) und den niedrigsten Wert des IMA Comprima-Profiles erfüllen alle Kerne die Mittelwert-Sollvorgabe für die Bruchfestigkeit (50 – 130 N).**

Die Ergebnisse für die in Freiburg und Basel gemessenen Kerne stimmen für Korsch und IMA Comprima sehr gut überein.

Die Bruchfestigkeiten der Presster-Kerne liegen bei den beiden ersten Versuchen ca. 10 N oberhalb der der Rundläufer-Kerne. **Bei den ersten Simulationsversuchen wurde der Presster auf die gleichen Presskräfte wie auf den Rundläufern eingestellt. Dies führte zur Einstellung etwas kleinerer Steghöhen auf dem Presster bei der Korsch-Simulation und dadurch etwas stärker verdichteten Presster-Kernen. Bei der IMA Comprima-Simulation wurden grössere Steghöhen eingestellt und die Kerne trotzdem stärker verfestigt als die Rundläufer-Kerne (vgl. Abbildung 150).**

**Bei den Presster-Wiederholungsversuchen waren die Presster-Kerne trotz der Einstellung der gleichen Steghöhen um ca. 10 bis 20 N härter als die Rundläufer-Kerne.**

Die Betrachtung der minimalen Stempelabstände (s. Abbildung 153) gibt Aufschluss über die unterschiedlichen Dicken und damit zusammenhängenden Bruchfestigkeiten der Presster-Kerne.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

### 7.4.3.2.4.3 Kompaktierbarkeit - In Bruchfestigkeit versus Porosität

Auf Abbildung 148 wurde die Kompaktierbarkeit als der natürliche Logarithmus der Bruchfestigkeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Quina Kerne gegen die Porosität (Mittelwerte) für die Tablettierung auf der Korsch Ph 300e/43, der IMA Comprima 300/36 und dem Presster sowie die Ergebnisse der Nachmessungen der Muster von der Korsch- und der IMA Comprima-Tablettenpresse in Basel aufgetragen.

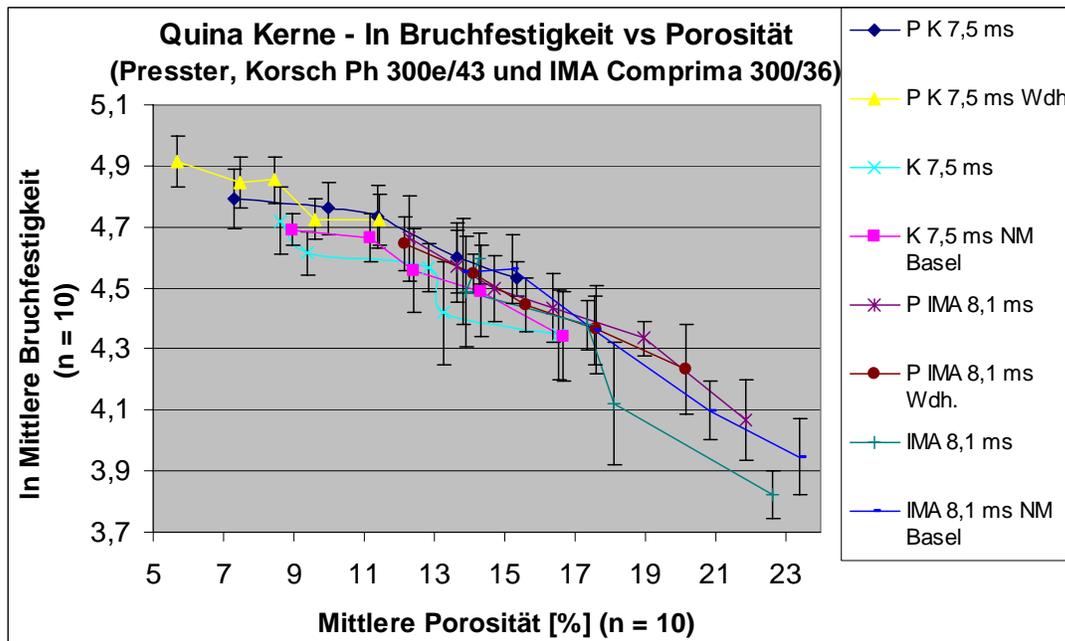


Abbildung 148: Quina Kerne - Presster, Korsch Ph 300e/43 und IMA Comprima 300/36 – Kompaktierbarkeit - In Bruchfestigkeit vs Porosität

Bei den ersten Presster-Simulationen von Korsch und IMA Comprima ist der natürliche Logarithmus der Bruchfestigkeit der Presster-Kerne bei gleicher Porosität vergleichbar mit dem der Rundläufer- Kerne. **Allerdings liegen die Ergebnisse der Presster-Kerne in einem Bereich geringerer Porosität und niedrigerer Werte für die natürlichen Logarithmen der Bruchfestigkeit. Die Presster-Kerne wurden also stärker verdichtet als die Kerne vom Rundläufer. Die geringere Porosität der Presster-Kerne korreliert mit deren geringerer Dicke und höherer Bruchfestigkeit (vgl. Abbildung 147 und Abbildung 151).**

Bei den Wiederholungsversuchen auf dem Presster mit der Einstellung der gleichen Steghöhe wurde für die Korsch-Simulation eine nach links verschobene Graphik, d.h. Kerne mit kleinerer Porosität und grösseren natürlichen Logarithmen für die Bruchfestigkeit erhalten.

Bei der IMA Comprima-Simulation liegen die beiden Geraden für beide Versuche übereinander, die Gerade des Wiederholungsversuches ist ebenfalls nach links verschoben und signalisiert den gleichen Trend wie bei dem Korsch Versuch.

Die Ergebnisse der in Freiburg und Basel geprüften Rundläufer-Kerne liegen eng zusammen. Nur bei 23 % und 18 % Porosität weisen die IMA Comprima-Kerne bei der Nachmessung etwas höhere Werte für den Logarithmus der Bruchfestigkeit auf als die Kerne vom Rundläufer. Dies wird zum Teil durch das unterschiedliche Dicke- und Porositätsergebnis bei der Nachmessung des Musters bei 18 % Porosität verursacht.

**Durch die fehlende Vorpressung bei dem IMA Comprima Versuch sind die Kompaktierbarkeitsergebnisse variabler als beim Korsch-Versuch.** Unter Berücksichtigung der relativ grossen Standardabweichungen werden die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Rundläufer-Kerne in Freiburg und Basel nicht als kritisch beurteilt.

Bei den Kernen von der IMA Comprima steigt der Logarithmus der Bruchfestigkeit zwischen einer Porosität von 15 % und 14 % nicht weiter an. Das bedeutet, dass bei dieser Porosität der Kerne die Grenze der Kompaktierbarkeit erreicht ist.

## Experimenteller Teil

### Routineproduktions-Formulierungen

Auf der Korsch und bei der Korsch-Simulation steigen die natürlichen Logarithmen der Bruchfestigkeit bis zu der geringsten gemessenen Porosität weiter an. **Durch die Vorverpressung der Kerne kann also eine höhere und einheitlichere Kompaktierbarkeit der Kerne erreicht werden.**

Für beide Simulationen und Geräte wurden die Geradengleichungen der Trendlinien für die Kompaktierbarkeit der Quina Kerne berechnet und in Tabelle 58 vergleichend dargestellt.

For- mulierung	Muster	Geradengleichung der Trendlinie	Korrelations- koeffizient R <sup>2</sup>	Kon- stante k	Ln Bruch- festigkeit [N]
Quina Kerne	P K 7,5 ms Wdh.	$y = -0,0361x + 5,1205$	0,8564	0,04	5,1
	Korsch 7,5 ms	$y = -0,0437x + 5,0639$	0,8747	0,04	5,1
	Korsch 7,5 ms NM Basel	$y = -0,0468x + 5,143$	0,9507	0,05	5,1
	P IMA 8,1 ms Wdh.	$y = -0,0515x + 5,2669$	0,9953	0,05	5,3
	IMA 8,1 ms	$y = -0,0851x + 5,7502$	0,9257	0,09	5,8
	IMA 8,1 ms NM Basel	$y = -0,0689x + 5,5559$	0,98	0,07	5,6

**Tabelle 58: Geradengleichungen der Trendlinien und Kenndaten zu Quina Kernen - Kompaktierbarkeit**

Für die Korsch-Simulation stimmen die Geradengleichungen gut überein. Geringfügige Unterschiede sind in den Schwankungen der Bruchfestigkeits- und Dickeergebnisse der Kerne begründet, die in die Berechnung der Porosität eingehen.

Bei der IMA Comprima-Simulation liegen die Geraden aufgrund unterschiedlicher Bruchfestigkeitsergebnisse weiter auseinander und die Geradengleichungen stimmen nicht so gut überein. Die unterschiedliche Bruchfestigkeit entstand durch verschiedene minimale Stempelabstände, zu denen es trotz der Einstellung der gleichen Steghöhen auf dem Presster wie auf der IMA Comprima kam.

Durch die fehlende Vorverpressung auf der IMA Comprima und bei der IMA Comprima-Simulation sind die Standardabweichungen bei den Logarithmen der Bruchfestigkeit deutlich höher als bei dem Korsch-Versuch.

#### 7.4.3.2.4.4 Vorpresskraft versus Steghöhe

Auf Abbildung 149 wurde die Vorpresskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die eingestellte Steghöhe an den Vordruckrollen an der Korsch Ph 300e/43 und dem Presster für die Quina Kerne aufgetragen.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

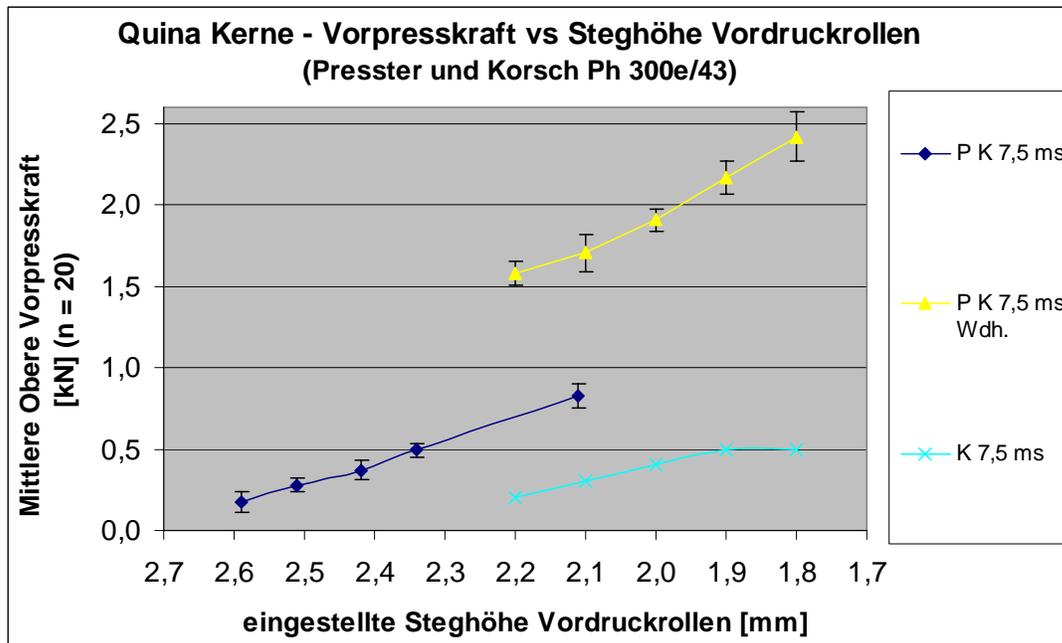


Abbildung 149: Quina Kerne – Presster und Korsch Ph 300e/43 – Vorpresskraft vs Steghöhe Vordruckrollen

Da der IMA Comprima-Versuch ohne Vorpressung durchgeführt wurde, gibt es die Darstellung „Vorpresskraft vs Steghöhe Vordruckrollen“ nur für den Korsch-Versuch.

Beim ersten Presster-Versuch ist die Presster-Steghöhe um 0,4 mm grösser als die Steghöhe auf der Korsch. Das bedeutet, die Presster-Tabletten wurden schwächer vorverdichtet als die Korsch-Tabletten. **Beim Presster-Wiederholungsversuch wurden die gleichen Steghöhen wie auf der Korsch eingestellt.** Die resultierenden Vorpresskräfte weichen auf dem Presster beim Wiederholungsversuch von denen auf der Korsch bei einer Steghöhe von 2,2 mm um 1,5 kN nach oben ab. Mit kleiner werdender Steghöhe steigt die Differenz an und beträgt bei einer Steghöhe von 1,8 mm fast 2 kN. **Bei der Einstellung der gleichen Vorpresskraft auf dem Presster wie auf der Korsch-Tablettenpresse wurden die Endmischungen durch unterschiedliche Steghöhen auf den verschiedenen Geräten unterschiedlich vorverdichtet.**

### 7.4.3.2.4.5 Hauptpresskraft versus Steghöhe

Auf Abbildung 150 wurden die angewandten Hauptpresskräfte (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die eingestellten Steghöhen an der Korsch Ph 300e/43, der IMA Comprima 300/36 und dem Presster für die Quina Kerne aufgetragen.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

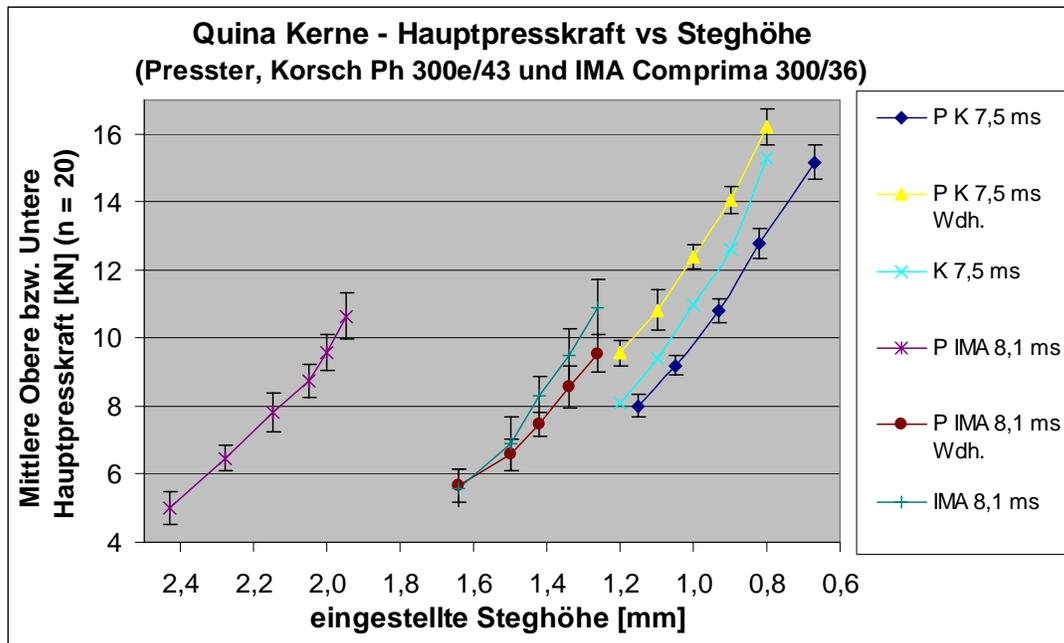


Abbildung 150: Quina Kerne - Presster, Korsch Ph 300e/43 und IMA Comprima 300/36 – Hauptpresskraft vs Steghöhe

Beim ersten Presster-Versuch zur Korsch-Simulation mit der Einstellung der gleichen Hauptpresskräfte liegen die Steghöhen auf dem Presster um 0,05 mm bis 0,15 mm unterhalb der Steghöhen auf der Korsch-Presse. Das bedeutet eine stärkere Verdichtung der Presster-Kerne, wobei der Unterschied mit kleineren Steghöhen grösser wird. Die Hauptpresskräfte des Presster-Wiederholungsversuches mit der Einstellung der gleichen Steghöhen liegen um 1,5 kN über denen der Korsch. Nur bei der kleinsten Steghöhe (0,8 mm) beträgt die Differenz durch einen stärkeren Anstieg der Presskraft auf der Korsch nur 0,5 kN.

Bei der IMA Comprima-Simulation sind die Ergebnisse des Presster-Wiederholungsversuches gegenüber denen des ersten Versuches um ca. 0,7 mm nach links parallel verschoben. Während die resultierende Hauptpresskraft beim Presster-Wiederholungsversuch für die Steghöhen von 1,64 mm und 1,50 mm bei Presster und IMA Comprima identisch ist, steigt die Presskraft auf der IMA Comprima steiler an. Die Differenz zwischen Presster und IMA Comprima wächst mit kleiner werdender Steghöhe immer weiter bis auf einen Unterschied von 1,5 kN bei 1,26 mm Steghöhe an.

**Zur Erreichung der gleichen Verdichtung der Tabletten müssen die gleichen Steghöhen eingestellt werden, die nicht zwingend zu den gleichen resultierenden Hauptpresskräften auf den unterschiedlichen Geräten führen.**

### 7.4.3.2.4.6 Komprimierbarkeit - Ln Hauptpresskraft versus Dicke

Auf Abbildung 151 wurde die Komprimierbarkeit als der natürliche Logarithmus der angewandten Hauptpresskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die Dicke der Kerne für die Tablettierung auf der Korsch Ph 300e/43, der IMA Comprima 300/36 und dem Presster sowie die Ergebnisse der Nachmessungen der Muster von der Korsch- und der IMA Comprima-Tablettenpresse in Basel für die Quina Kerne aufgetragen.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

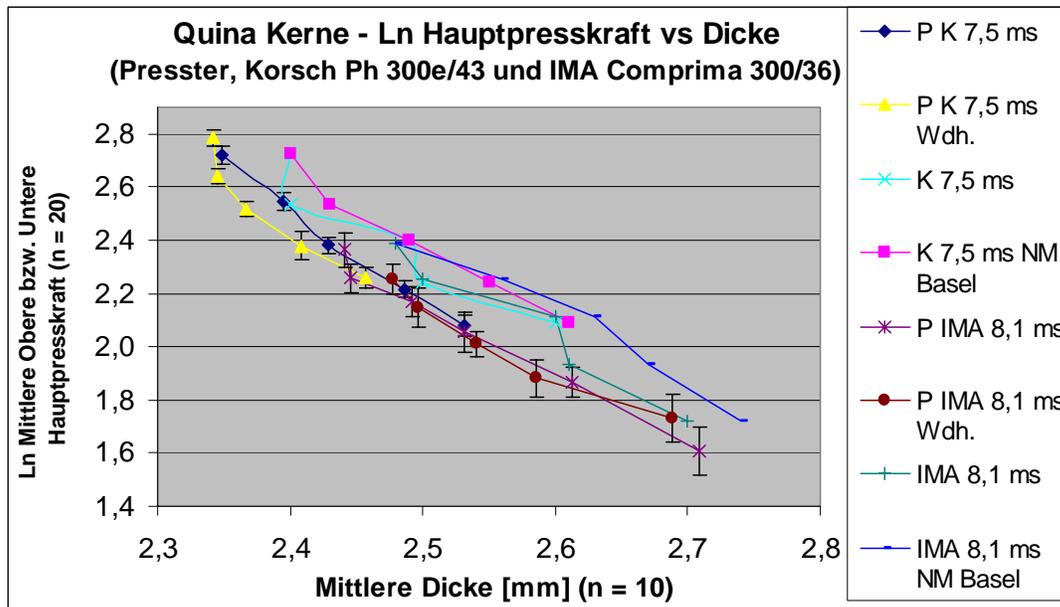


Abbildung 151: Quina Kerne - Presster, Korsch Ph 300e/43 und IMA Comprima 300/36 – Komprimierbarkeit - Ln Hauptpresskraft vs Dicke

Die Standardabweichungen der natürlichen Logarithmen der Hauptpresskräfte für die Rundläufer sind nicht bekannt; daher wurden nur die Mittelwerte aufgetragen.

Die Auftragung des natürlichen Logarithmus der Hauptpresskraft gegen die Dicke der Kerne ergibt für alle drei Geräte Geraden. Die Grenze der Komprimierbarkeit der Kerne wird durch einen stärkeren Anstieg der Geraden signalisiert. Sie wird auf den verschiedenen Maschinen bei unterschiedlichen Dicken erreicht: bei der Korsch-Simulation auf dem Presster bei 2,35 mm, auf der Korsch bei 2,4 mm, bei der IMA Comprima-Simulation bei 2,45 mm. **Durch die Vorverpressung auf der Korsch und bei der Korsch-Simulation konnten die Kerne auf eine geringere Dicke komprimiert werden, die auch einer grösseren Festigkeit entspricht (vgl. Abbildung 148).**

Die Ergebnisse beider Presster-Versuche zur Korsch-Simulation liegen in einem Bereich geringerer Dicke der Kerne und höherer Werte für den natürlichen Logarithmus der Bruchfestigkeit. Trotz der Einstellung der gleichen Steghöhen wurden beim Wiederholungsversuch nicht die gleichen Kerndicken erzielt. Dieses Ergebnis wurde durch die Auftragung der minimalen Stempelabstände und Kerndicken gegen die eingestellten Steghöhen genauer untersucht (vgl. Abbildung 153).

Bei der Simulation der IMA Comprima lagen die Resultate des ersten Versuches parallel unterhalb der Rundläufer-Geraden und etwas nach links verschoben, d.h. die Presster-Kerne waren etwas dünner als die IMA Comprima-Kerne. Beim Wiederholungsversuch verlief die Presster-Gerade etwas flacher unterhalb der IMA Comprima-Geraden. Die Kerndicken bei gleichen natürlichen Logarithmen der Hauptpresskraft waren identisch.

Für beide Simulationen und Geräte wurden die Geradengleichungen der Trendlinien für die Komprimierbarkeit der Quina Kerne berechnet und in Tabelle 59 vergleichend dargestellt.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

Formulierung	Gerät	Geradengleichung der Trendlinie	Korrelationskoeffizient R <sup>2</sup>	Konstante k	Achsenabschnitt
Quina Kerne	P K 7,5 ms Wdh.	$y = -4,0517x + 12,175$	0,8947	4,1	12,1
	Korsch 7,5 ms	$y = -2,7862x + 9,3027$	0,8747	2,8	9,3
	Korsch 7,5 ms NM Basel	$y = -2,846x + 9,5021$	0,9733	2,8	9,5
	P IMA 8,1 ms Wdh.	$y = -2,3983x + 8,1379$	0,9478	2,4	8,1
	IMA 8,1 ms	$y = -2,8415x + 9,4075$	0,9397	2,8	9,4
	IMA 8,1 ms NM Basel	$y = -2,5771x + 8,8237$	0,9667	2,6	8,8

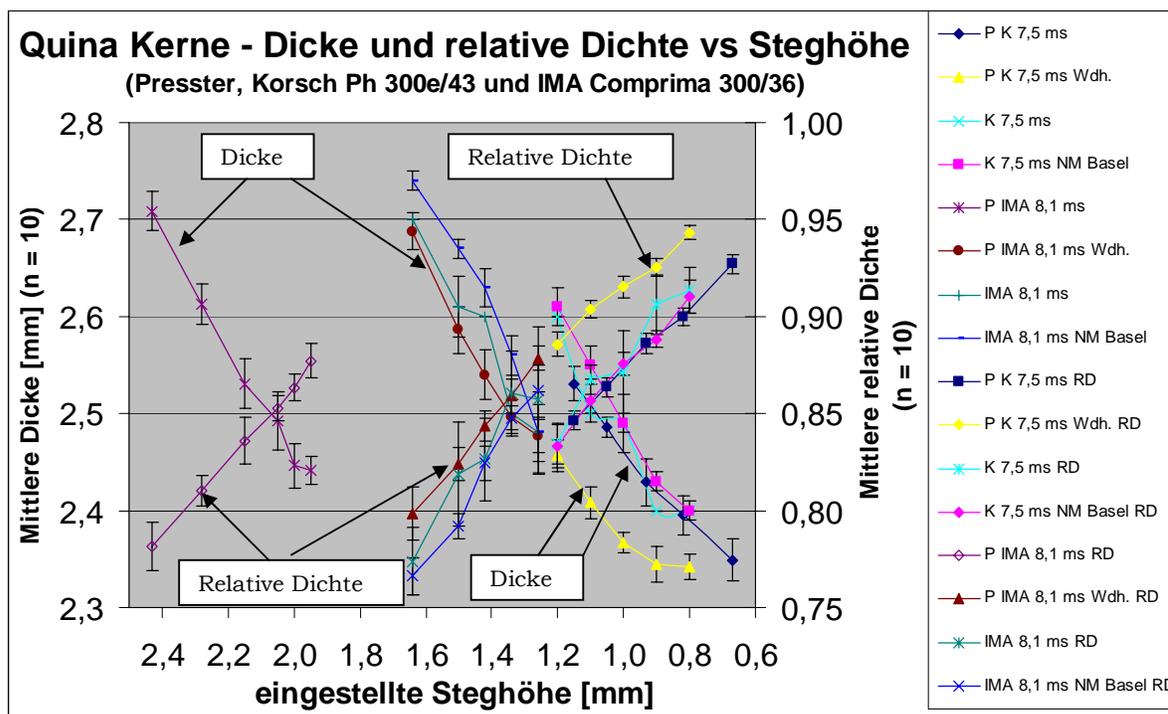
**Tabelle 59: Geradengleichungen der Trendlinien und Kenndaten zu Quina Kernen - Komprimierbarkeit**

Für den Korsch-Versuch stimmen die Geradengleichungen für die in Freiburg und Basel geprüften Korsch-Muster sehr gut überein. Die Gerade für die Presster-Kerne verläuft aufgrund der unterschiedlichen Dicke etwas steiler als die Gerade der Rundläufer-Kerne. Der Schnittpunkt mit der y-Achse der Gerade für die Presster-Kerne ist etwas grösser.

Bei dem Wiederholungsversuch zur IMA Comprima-Simulation gibt es eine bessere Übereinstimmung zwischen den Geradengleichungen zur Komprimierbarkeit der Kerne vom Rundläufer und vom Presster. Hier weist die Gerade vom Rundläufer eine minimal grössere Konstante (Steigung) und einen etwas grösseren Achsenabschnitt auf.

### 7.4.3.2.4.7 Dicke und relative Dichte der Kerne versus Steghöhe

Auf Abbildung 152 wurden die Dicke und die relative Dichte der Quina Kerne (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die an der Korsch Ph 300e/43, der IMA Comprima 300/36 und dem Presster eingestellten Steghöhen sowie die Ergebnisse der Nachmessungen der Muster von der Korsch- und der IMA Comprima-Tablettenpresse in Basel aufgetragen.



**Abbildung 152: Quina Kerne - Presster, Korsch Ph 300e/43 und IMA Comprima 300/36 – Dicke und relative Dichte vs Steghöhe**

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

**Die Dickeresultate aller Quina Kerne erfüllen problemlos die Einzelwertspezifikation von 2,2 – 3,0 mm. Die Dickeergebnisse der in Freiburg und Basel gemessenen Kernmuster von beiden Rundläufern stimmen unter Berücksichtigung der Ergebnisrundung in Freiburg auf eine Nachkommastelle sehr gut überein.**

Die Dicke der Kerne des ersten Presster-Versuches, bei dem mit den gleichen Presskräften gearbeitet wurde, entspricht der Dicke der Korsch-Kerne. Beim Wiederholungsversuch ist die Dicke der Presster-Kerne jedoch wider Erwarten etwas geringer (0,15 bis 0,05 mm) als die der Korsch-Kerne.

Beim Presster-Wiederholungsversuch stimmt die Dicke der Kerne vom Presster mit der von der IMA Comprima sehr gut überein. Trotz der im Vergleich zur ersten IMA Comprima-Simulation um 0,7 mm kleineren eingestellten Steghöhe ist die Dicke der erhaltenen Kerne nur um ca. 0,05 mm dünner.

Aufgrund der gleichen Kernmassen verhalten sich die relativen Dichten umgekehrt zu den Dicken. Das heisst, die etwas dünneren Presster-Kerne weisen auch eine grössere relative Dichte auf als die Kerne von den Rundläufern. Bei gleich dicken Kernen ist auch die relative Dichte gleich gross.

### 7.4.3.2.4.8 Minimaler Stempelabstand und Dicke versus Steghöhe

Abbildung 153 stellt die Auftragung des minimalen Stempelabstandes und der Dicke der Kerne (Mittelwerte und Standardabweichungen) in Abhängigkeit von den eingestellten Steghöhen bei der Simulation der Korsch Ph300e/43 und der IMA Comprima 300/36 auf dem Presster für die Quina Kerne dar.

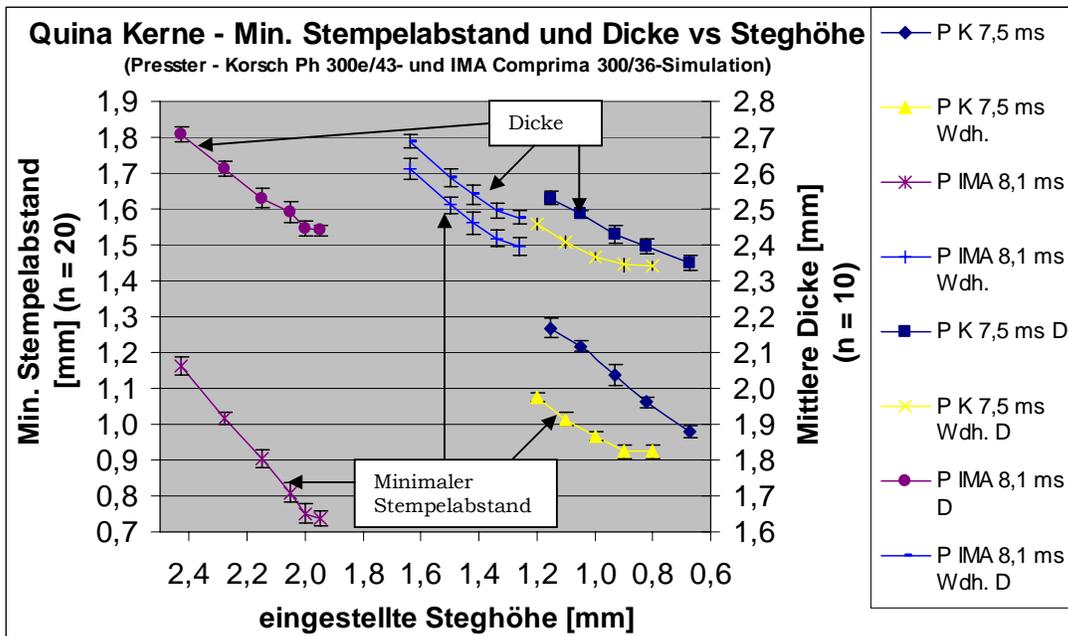


Abbildung 153: Quina Kerne – Presster - Korsch Ph 300e/43- und IMA Comprima 300/36-Simulation – Minimaler Stempelabstand und Dicke vs Steghöhe

Bei der Korsch-Simulation ist der minimale Stempelabstand bei der gleichen Steghöheneinstellung beim Wiederholungsversuch 0,2 mm kleiner als beim ersten Versuch. Dadurch wurden die Presster-Tabletten beim Wiederholungsversuch bei der gleichen Steghöheneinstellung stärker verdichtet als beim ersten Versuch.

**Die kleineren minimalen Stempelabstände führen trotz der Einstellung der gleichen Steghöhe wie auf der Korsch beim Wiederholungsversuch zu dünneren Presster-Kernen.**

Minimaler Stempelabstand und Tablettendicke verlaufen zwischen 0,9 mm und 0,8 mm Steghöhe parallel zur x-Achse. Beim ersten Versuch verringerten sich beide Grössen weiterhin mit kleiner werdenden Steghöhen.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

Da der minimale Stempelabstand beim Wiederholungsversuch kleiner war als beim ersten Versuch, konnte die Endmischung ab 0,9 mm Steghöhe nicht stärker verdichtet werden. Ausserdem fällt auf, dass der minimale Stempelabstand zwischen Steghöhen von 1,2 bis 1,0 mm etwas kleiner als die eingestellte Steghöhe war.

Durch den mechanischen Widerstand der Endmischung in der Matrize ist der minimale Stempelabstand in der Regel grösser als die eingestellte Steghöhe. Bei der Einstellung so kleiner Steghöhen befindet man sich im Grenzbereich der Maschine. Die Qualifizierung wurde mit einer Steghöhe von 4 mm durchgeführt. Insofern ist der minimale Unterschied nachvollziehbar.

Bei der IMA Comprima-Simulation fällt ein grosser Unterschied des minimalen Stempelabstandes zwischen dem ersten Presster-Versuch und dem Wiederholungsversuch auf, der nicht durch die Einstellung kleinerer Steghöhen als bei dem ersten Versuch erklärbar ist.

Beim Wiederholungsversuch wurden die gleichen Steghöhen wie auf der IMA Comprima eingestellt. Die minimalen Stempelabstände des ersten Versuches waren kleiner als die eingestellten Steghöhen und führten zu einer unbeabsichtigten stärkeren Verdichtung der Tabletten. Diese machte sich allerdings nur in einer minimal geringeren Dicke der Kerne bemerkbar (vgl. Abbildung 153).

Beim Wiederholungsversuch entsprachen die minimalen Stempelabstände mit Resultaten von eingestellter Steghöhe +0,1 mm den Erwartungen. Die Ursache für die unterschiedlichen minimalen Stempelabstände wurde durch die getrennte Betrachtung von Ober- und Unterstempel genauer untersucht (s. Abbildung 154).

### 7.4.3.2.4.9 Eintauchtiefe und höchste Position des Unterstempels versus Steghöhe

Abbildung 154 stellt die Auftragung der Eintauchtiefe des Oberstempels (OS) und der höchsten Position des Unterstempels (US) (Mittelwerte und Standardabweichungen) in Abhängigkeit von den eingestellten Steghöhen bei der Simulation der Korsch Ph 300e/43 und der IMA Comprima 300/36 auf dem Presster für die Quina Kerne dar.

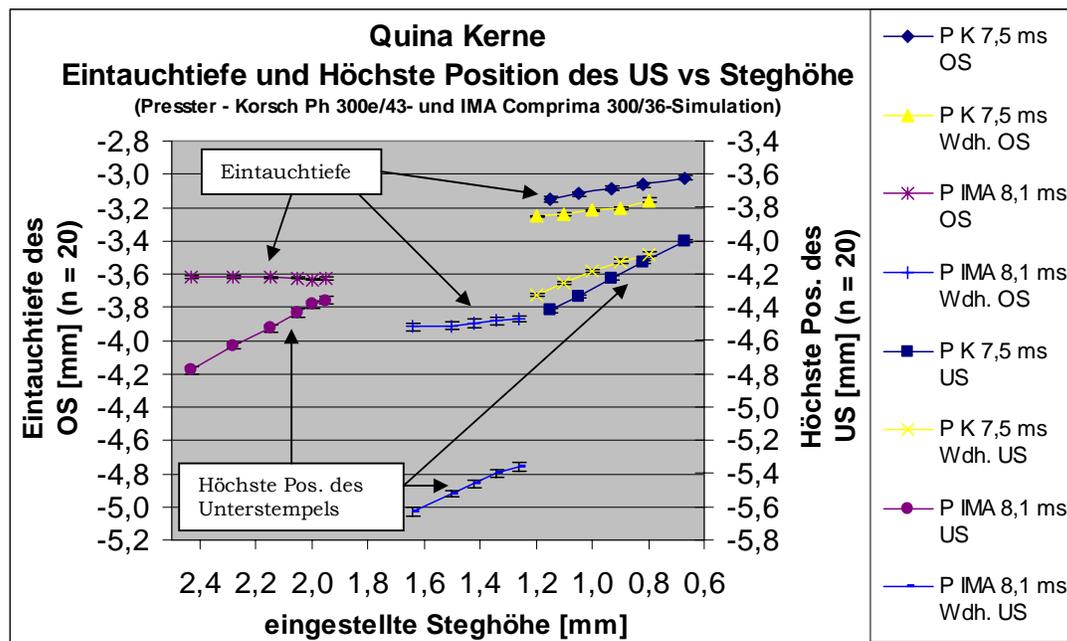


Abbildung 154: Quina Kerne – Presster - Korsch Ph 300e/43- und IMA Comprima 300/36-Simulation – Eintauchtiefe und höchste Position des Unterstempels vs Steghöhe

Bei der Korsch-Pressen war beim Hauptdruck eine Eintauchtiefe von - 3,0 mm eingestellt. Die Eintauchtiefen auf dem Presster waren beim ersten Simulationsversuch gleich gross, beim zweiten etwas niedriger als auf dem Rundläufer. Die Quina Kerne wurden auf der Korsch etwas besser entlüftet<sup>156</sup>. Die Eintauchtiefen auf dem Presster entsprachen den eingestellten Werten und blieben über den gesamten Versuch konstant.

## Experimenteller Teil

### Routineproduktions-Formulierungen

Die Presszone der IMA Comprima liegt durch den im theoretischen Teil erläuterten, speziellen Funktionsablauf deutlich unterhalb der auf dem Presster einstellbaren Eintauchtiefen. Bei der IMA Comprima-Simulation wurden die Eintauchtiefen deutlich grösser als bei der Korsch-Simulation gewählt.

Die höchste Position des Unterstempels stieg bei der Korsch-Simulation wie erwartet mit kleiner werdender Steghöhe bei beiden Versuchen an. Durch die minimal grössere Eintauchtiefe und die minimal höhere Position des Unterstempels ergab sich bei gleicher Steghöhe ein etwas kleinerer minimaler Stempelabstand beim Wiederholungsversuch (vgl. Abbildung 153).

Bei der IMA Comprima-Simulation war die Eintauchtiefe des Oberstempels beim Wiederholungsversuch 0,3 mm tiefer als beim ersten Versuch. Die höchste Position des Unterstempels lag jedoch trotz der deutlich grösseren eingestellten Steghöhen bei dem ersten Versuch um 0,8 mm höher als beim Wiederholungsversuch.

Dadurch entstanden die unbeabsichtigt kleinen minimalen Stempelabstände beim ersten Presster-Versuch zur IMA Comprima-Simulation (vgl. Abbildung 153). Beim Wiederholungsversuch passten die höchste Position des Unterstempels und der minimale Stempelabstand von ca. 1,7 bis 1,5 mm genau zu der eingestellten Steghöhe von ca. 1,6 bis 1,2 mm.

Die Ursache, warum sich der Unterstempel beim ersten Versuch zu weit nach oben bewegt hat, konnte im Nachhinein nicht ermittelt werden. Aufgrund dieser Problematik muss auf eine sehr sorgfältige Justierung der Stempel und regelmässige Überprüfung der Positionen geachtet werden.

#### 7.4.3.2.5 Ausstosskraft versus Hauptpresskraft

Auf Abbildung 155 wurde die Ausstosskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die angewandte Hauptpresskraft (Mittelwerte) für alle vier Routineproduktions-Formulierungen bei der Simulation der Korsch-, Fette- und IMA Comprima-Tablettenpressen auf dem Presster aufgetragen.

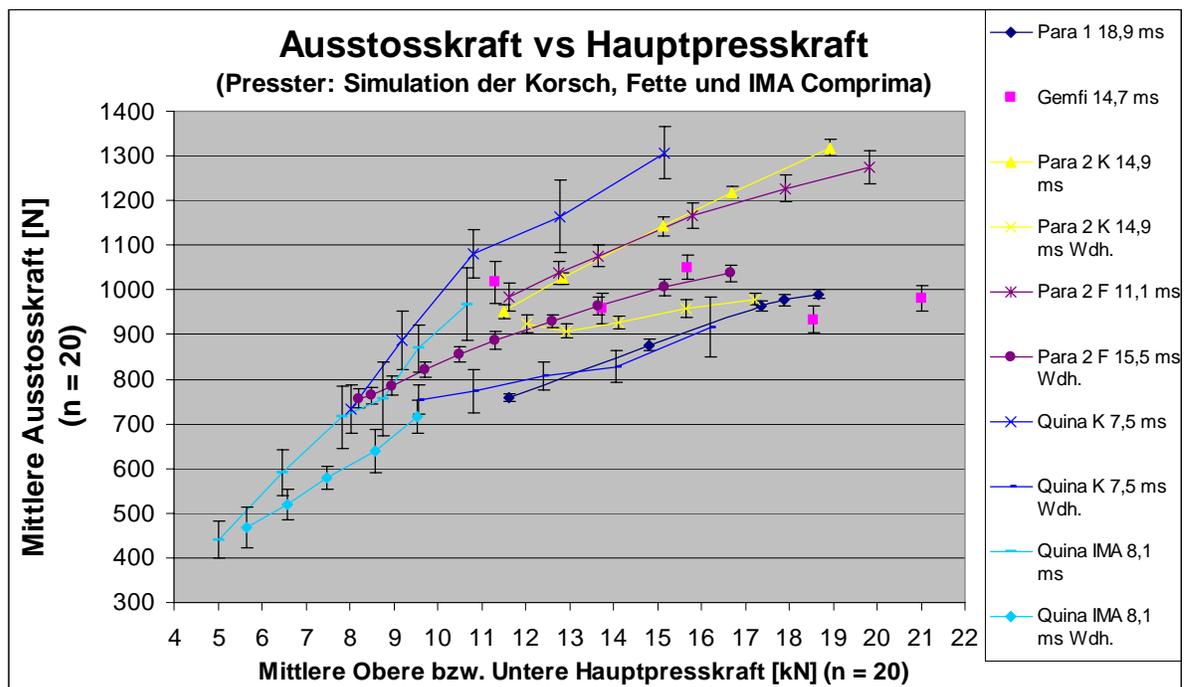


Abbildung 155: Ausstosskraft vs Hauptpresskraft für alle Routineproduktions-Formulierungen

#### 7.4.3.2.5.1 Para 1 Tabletten

Bei Para 1 Tabletten stiegen die Ausstosskräfte aufgrund des überwiegend spröde-elastischen Verformungsverhaltens durch den hohen Paracetamolanteil in der Endmischung -wie erwartet- bis zu einer Hauptpresskraft von 17,4 kN steil und dann bis zu 18,7 kN leichter an.

## **Experimenteller Teil**

### **Routineproduktions-Formulierungen**

Obwohl bei 18 kN das Plateau der Zerreiissfestigkeit erreicht ist (vgl. Abbildung 123), stiegen die Ausstosskräfte bei den hohen Presskräften weiter an.

Die zugeführte Energie kann nicht zur weiteren Verfestigung der Tabletten genutzt werden und wird durch die Rückdehnung der Tabletten abgeführt<sup>157</sup>. Die elastische Entspannung des Materials nach dem Pressvorgang steigt mit steigender Hauptpresskraft weiter und die Tabletten setzen dem Unterstempel einen mit steigender Presskraft grösser werdenden Widerstand entgegen. Da sich die Tabletten ohne Pulverrückstände an den Stempeln oder in der Matrize ausstossen liessen und optisch einwandfrei waren, werden die hohen Ausstosskräfte nicht als kritisch beurteilt.

#### **7.4.3.2.5.2 Gemfi Kerne**

Die Ausstosskräfte lagen im Mittel bei 990 N, zeigten aber keine Abhängigkeit von der Hauptpresskraft. Die hohen Ausstosskräfte hängen einerseits mit der Grösse der Kerne zusammen (es muss viel Material bewegt werden), weisen aber auch aufgrund des hohen Widerstandes der Kerne auf eine Klebetendenz der Formulierung hin.

Rückstände an den Stempeln bzw. der Matrizeninnenwand wurden bei dem Pressterversuch nicht beobachtet und die Kerne wiesen keine Fehlstellen auf. Bei der Messung der Bruchfestigkeit wurden aber leichte Klebestellen der Kerne an den Backen des Bruchfestigkeitstesters beobachtet.

#### **7.4.3.2.5.3 Para 2 Tabletten**

Bei den beiden ersten Presster-Versuchen zur Korsch- und Fette-Simulation stiegen die Ausstosskräfte aufgrund des spröde-elastischen Verformungsverhaltens durch den hohen Paracetamolanteil in der Endmischung -wie erwartet- mit steigender Presskraft an.

Bei den Wiederholungsversuchen waren die Ausstosskräfte niedriger und stiegen mit grösser werdender Hauptpresskraft schwächer an. Das hängt damit zusammen, dass bei den Wiederholungsversuchen stärker verdichtete und mechanisch festere Tabletten erhalten wurden als bei den ersten Presster-Versuchen. Die mechanisch stabileren Tabletten der Wiederholungsversuche setzten beim Ausstoss dem Unterstempel weniger Widerstand entgegen.

#### **7.4.3.2.5.4 Quina Kerne**

Berücksichtigt man, dass es sich um einen sehr kleinen Kern mit nur 100 mg Masse handelt, sind die Ausstosskräfte sehr hoch und weisen auf mögliches Kleben der Kerne hin. Während der Herstellung der Kerne wurden jedoch weder auf dem Presster noch auf dem Rundläufer Klebestellen beobachtet. Auch bei den Bruchfestigkeitsmessungen gab es keine Klebestellen.

Bei den beiden ersten Presster-Versuchen zur Korsch- und IMA Comprima-Simulation stiegen die Ausstosskräfte mit steigender Presskraft stark an. Bei beiden Wiederholungsversuchen waren die Ausstosskräfte niedriger und stiegen deutlich schwächer an. Diese Ergebnisse passen zu den bei den Wiederholungsversuchen stärker verdichteten und verfestigten Kernen, die dem Unterstempel beim Ausstoss weniger Widerstand entgegensezten und dadurch zu vergleichsweise niedrigeren Ausstosskräften führten.

#### **7.4.3.2.6 Friabilität in Abhängigkeit von der Porosität**

Die Friabilität der Kerne wurde gemäss der Pfizer-SOP an den mit der höchsten und niedrigsten Hauptpresskraft hergestellten Tabletten bzw. Kernen bestimmt. Die Prüfungen wurden nach der im Europäischen Arzneibuch beschriebenen Methode<sup>158</sup> durchgeführt.

Auf Abbildung 156 wurde die Friabilität (Einzelwert) gegen die Porosität (Mittelwerte) für die auf dem Presster, der Korsch, Fette- und IMA Comprima-Tablettenpresse hergestellten Tabletten bzw. Kernen sowie die Ergebnisse der Nachmessungen der Muster von den Rundläufer-Tablettenpressen in Basel aufgetragen.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

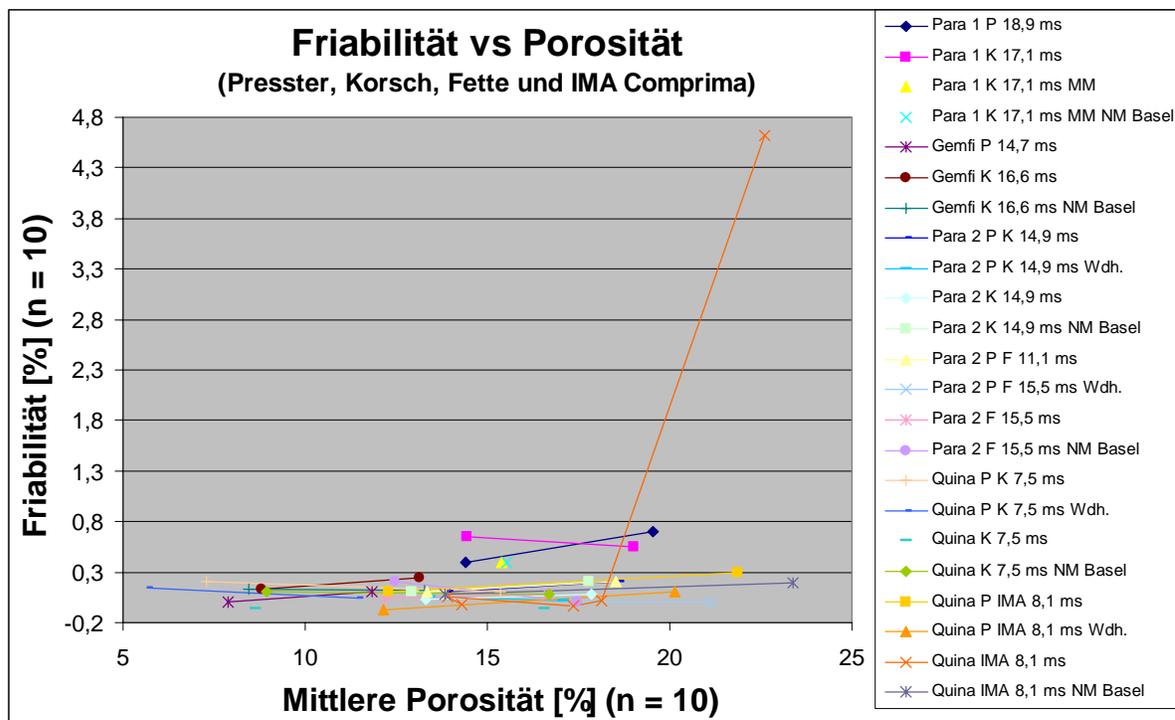


Abbildung 156: Friabilität vs Porosität für alle Routineproduktions-Formulierungen

Die Ergebnisse der Para 1 Tabletten von Presster und Korsch entsprechen voll der Spezifikation (max. 2 %) und sind vergleichbar. Die etwas höhere Friabilität der Para 1 Tabletten im Vergleich zu den drei anderen getesteten Routineproduktions-Formulierungen passt zu der beobachteten Bruchempfindlichkeit der Para 1 Tabletten. Nach dem Versand nach Basel waren einige Tabletten in dem etwa zur Hälfte gefüllten Musterglas beschädigt. Bei den meisten Tabletten waren trotz der Facette Stücke am Tablettenrand herausgebrochen.

Die Tabletten bzw. Kerne aller drei anderen Formulierungen erfüllen problemlos die Spezifikation (max. 0,5 % für Gemfi Kerne, max. 1,0 % für Para 2 Tabletten, max. 0,6 % für Quina Kerne). Die Ergebnisse liegen unter 0,3 % mit einem leichten Trend zu einer niedrigeren Friabilität bei geringerer Porosität. Sie belegen eine gute Eignung der Tabletten bzw. Kerne zur Weiterverarbeitung z.B. Abpackung über den gesamten Porositätsbereich. Zwischen den auf den unterschiedlichen Geräten verpressten Tabletten bzw. Kernen ist kein gerätebedingter Unterschied zu erkennen. Die einzige Ausnahme stellt das Ergebnis (4,6 %) der auf der IMA Comprima produzierten Quina Kerne bei einer Porosität von 22,6 % dar. Die Nachmessung dieses Kernmusters in Basel ergab eine Friabilität von 0,2 %. Vermutlich hängt das hohe Resultat mit der besonders hohen Friabilität einzelner Kerne zusammen, die bei der Messung in Freiburg Bestandteil der Probe waren. Dies wäre bei der niedrigen Presskraft und den niedrigen Bruchfestigkeitsergebnissen für dieses Muster nicht verwunderlich. Aufgrund des von der Spezifikation abweichenden Ergebnisses für dieses Muster wurde die Friabilität bei allen Presskrafteinstellungen geprüft, bei denen sie jeweils klar unter 0,3 % lag.

### 7.4.3.2.7 Ln Zerfallszeit versus Porosität

Die Zerfallszeit der Tabletten bzw. Kerne wurde gemäss der Freiburger SOP (EP-Verfahren, Wasser, 37°C, Scheiben) an den mit der höchsten Hauptpresskraft hergestellten Tabletten bzw. Kernen bestimmt. Die Zerfallszeiten wurden in Sekunden umgerechnet und logarithmiert.

Auf Abbildung 157 wurde der natürliche Logarithmus der Zerfallszeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die Porosität (Mittelwerte) für die auf dem Presster, der Korsch-, Fette- und der IMA Comprima-Tablettenpresse hergestellten Tabletten bzw. Kerne aufgetragen.

## Experimenteller Teil Routineproduktions-Formulierungen

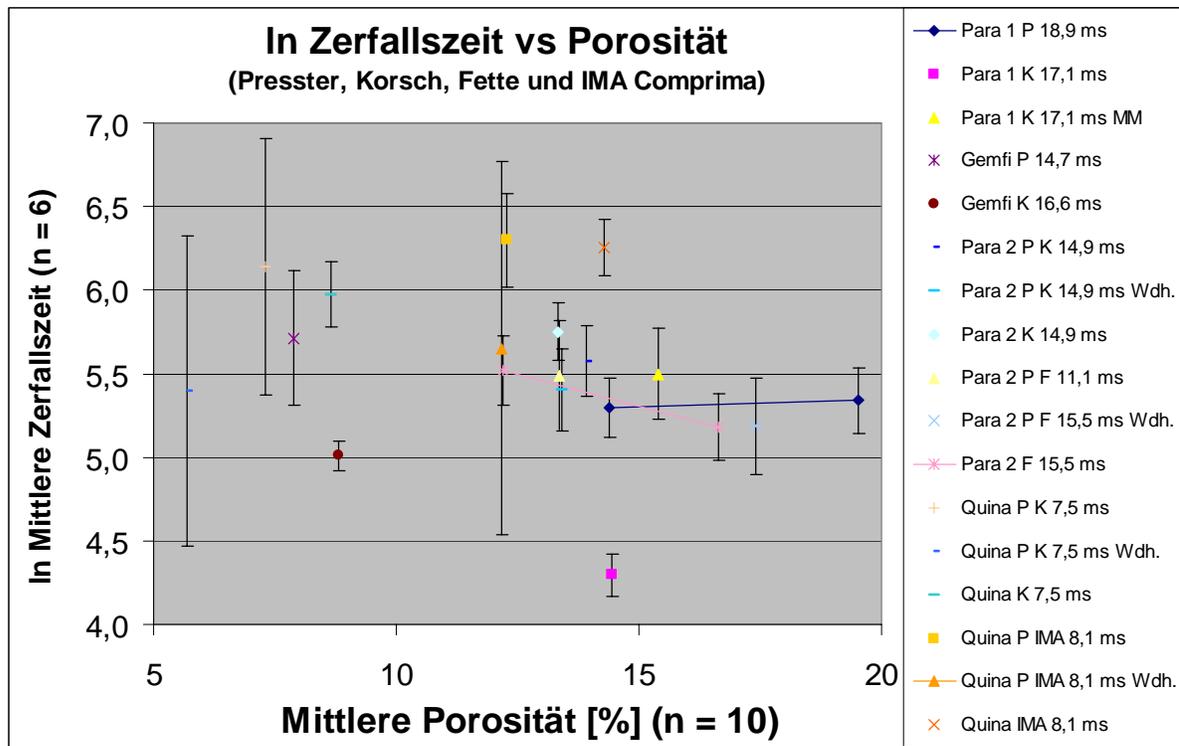


Abbildung 157: In Zerfallszeit vs Porosität für alle Routineproduktions-Formulierungen

Die Zerfallszeiten aller vier getesteten Routineproduktions-Formulierungen erfüllen problemlos die Spezifikation von maximal 15 Minuten. Die mittleren Zerfallszeiten liegen in einem Bereich von 1,2 bis 9,4 Minuten bzw. des natürlichen Logarithmus der Zerfallszeit von 4,3 bis 6,3.

Nur bei ausgewählten Mustern wurde die Zerfallszeit an Tabletten unterschiedlicher Porosität geprüft. Bei Para 1 Tabletten (Presster, Korsch-Simulation) verändert sich die Zerfallszeit zwischen 14 % und 20 % Porosität trotz einer deutlichen Steigerung der mittleren Bruchfestigkeit von 98 N auf 150 N nicht. Die Zerfallszeit der Tabletten des Mischmusters vom Rundläufer ist vergleichbar mit der der Presster-Tabletten. Die Tabletten der höchsten Presskrafteinstellung des Korsch-PKH-Profiles zerfielen deutlich schneller. Da es sich um eine paracetamolhaltige Formulierung handelt, kann eine Deckeltendenz aufgrund der hohen Bruchfestigkeit von 194 N (trotz der kleinen Standardabweichung bei den Bruchfestigkeitsergebnissen) als Ursache für die kurze Zerfallszeit dieses Musters angesehen werden.

Die auf der Korsch hergestellten Gemfi Kerne zerfielen vermutlich aufgrund ihrer etwas grösseren Porosität um 3 Minuten (ln 0,7) schneller als die Presster-Kerne.

Die Zerfallszeit der Para 2 Tabletten ist vergleichbar mit der der Para 1 Tabletten. Bei beiden Presster-Versuchen liegt die Zerfallszeit der Presster-Tabletten etwas unterhalb der der Korsch-Tabletten. Dabei ist jedoch der Unterschied von etwa einer Minute bei den grossen Tabletten als unbedeutend zu bewerten. Die Zerfallszeiten der Tabletten beider Presster-Versuche zur Fette-Simulation stimmen sehr gut mit denen der Fette-Tabletten überein. Die Para 2-Fette-Tabletten zeigen eine Zerfallszeiterhöhung von 3 Minuten (ln 5,2) auf 4,4 Minuten (ln 5,5) mit geringer werdender Porosität (16,6 % auf 12,2 %).

Produktbedingt zeigen die Ergebnisse der Zerfallszeiten bei Quina Kernen deutlich grössere Standardabweichungen als bei den anderen drei Produkten. Trotz unterschiedlicher Porositäten zwischen 5,7 % und 14,3 % liegen die ln der Zerfallszeiten unabhängig von der Porosität zwischen 5,5 und 6,3 entsprechend 3,2 bzw. 9,4 Minuten.

Die Presster-Kerne der ersten Versuche zerfallen vergleichbar schnell wie die Kerne der Rundläufer. Bei beiden Wiederholungsversuchen der Simulationen wurden kürzere Zerfallszeiten für die Presster-Kerne beobachtet.

## **Experimenteller Teil**

### **Routineproduktions-Formulierungen**

#### **7.4.4 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen**

##### **7.4.4.1 Tablettenmassen**

Bei allen vier Routineproduktions-Formulierungen erfüllten die Tabletten- bzw. Kernmassen auf allen Geräten die vorgegebenen Spezifikationen. Die Fülltiefeinstellung wurde individuell an den unterschiedlichen Geräten an die Sollmasse angepasst und lag beim Presster in vergleichbaren Bereichen wie auf den Rundläufern. Bei Gemfi Kernen wurde aufgrund der grossen Kernmasse und der schlechten Fliessfähigkeit der Endmischung aus dem Presster-Füllschuh mit einer manuellen Befüllung der Matrize gearbeitet.

##### **7.4.4.2 Tablettierbarkeit - Zerreiissfestigkeit versus Hauptpresskraft**

Die Zerreiissfestigkeit bzw. Bruchfestigkeit der paracetamolhaltigen Formulierungen lag bei den ersten Simulationsversuchen auf dem Presster unabhängig von der simulierten Rundläuferpresse deutlich unterhalb der der Rundläufer-Tabletten. Dies lag an der Einstellung des Pressters auf die gleichen resultierenden Presskräfte wie auf den Rundläufern. Bei dem Wiederholungsversuch zur Korsch-Simulation der Para 2 Tabletten konnte mit der Einstellung der gleichen Steghöhen eine vergleichbare Festigkeit der Presster-Tabletten erzielt werden. Bei der Tablettierung der Para 2 Tabletten wurde nur auf der Fette PT 2090/29 bei den höheren Presskräften bei der Durchführung der Bruchfestigkeitsmessungen Deckeln einzelner Tabletten beobachtet. Das lag daran, dass auf der Fette-Tablettenpresse kleinere Steghöhen eingestellt wurden als auf der Korsch-Presse. So wurden die Tabletten bei gleicher Hauptpresskraft auf der Fette-Presse stärker verdichtet. Bei der für Paracetamol typischen elastischen Rückdehnung der Tabletten nach dem Verpressen kam es dann bei zusätzlicher mechanischer Belastung zum Deckeln. Die Bruchfestigkeiten der Gemfi Kerne von Presster und Korsch waren vergleichbar. Bei den Quina Kernen lagen die Bruchfestigkeiten der Presster-Kerne bei beiden Versuchen oberhalb von denen der Rundläufer-Kerne. Dies lag an Abweichungen der minimalen Stempelabstände am Presster von den Sollwerten.

Die Nachmessung der Muster von den Rundläufern in Basel ergab mit den Daten in Freiburg übereinstimmende Ergebnisse. Nur bei den Gemfi Kernen lagen die Bruchfestigkeitsergebnisse in Basel aufgrund der Alterung der Kerne oberhalb der Freiburger Resultate.

##### **7.4.4.3 Kompaktierbarkeit - In Zerreiissfestigkeit versus Porosität**

Bei allen Formulierungen wurde die Porosität der Tabletten bzw. Kerne berechnet und die Kompaktierbarkeit in Form der Auftragung des natürlichen Logarithmus der Zerreiissfestigkeit bzw. Bruchfestigkeit gegen die Porosität untersucht. Alle vier Produkte zeigten auf den verschiedenen Geräten eine lineare Abhängigkeit zwischen dem natürlichen Logarithmus der Festigkeit und der Porosität. Ihre Kompaktierbarkeit entsprach damit einer wie in der Ryshkewitch-Gleichung beschriebenen exponentiellen Abhängigkeit. Die Geradengleichungen der berechneten Trendlinien ergaben Konstanten von 0,09 für Para 1 Tabletten, 0,09 für Gemfi Kerne, 0,07 bis 0,09 für Para 2 Tabletten und 0,04 (Korsch) bzw. 0,09 (IMA Comprima) für Quina Kerne.

Der daraus gefolgerte natürliche Logarithmus der Zerreiissfestigkeit bei 0 % Porosität betrug für Para 1 Tabletten 2,1, der ln der Bruchfestigkeit für Gemfi Kerne 5,7, für Para 2 Tabletten 5,9 (Fette) bzw. 6,3 (Korsch) und für Quina Kerne 5,1 (Korsch) bzw. 5,8 (IMA Comprima). Am Beispiel der Quina Kerne wurde gezeigt, dass durch die Vorpressung der Kerne eine höhere und einheitlichere Kompaktierbarkeit erreicht werden kann.

##### **7.4.4.4 Dicke und relative Dichte versus Steghöhe**

Bei allen Formulierungen nahmen die Tablettendicken mit kleinerer Steghöhe ab. Die relativen Dichten verhielten sich umgekehrt proportional. Durch das Verarbeiten der Tabletten bzw. Kerne auf dem Presster mit den gleichen Presskräften wie auf den Rundläufern kam es zu unterschiedlichen Steghöheneinstellungen. Dadurch stimmten die Dicken und relativen Dichten der Tabletten bzw. Kerne der unterschiedlichen Geräte nicht überein.

Bei dem Wiederholungsversuch zu Para 2 Tabletten wurde exemplarisch gezeigt, dass die Dicken und relativen Dichten der Tabletten bei gleicher Steghöheneinstellung sehr gut übereinstimmen.

## **Experimenteller Teil**

### **Routineproduktions-Formulierungen**

#### **7.4.4.5 Komprimierbarkeit - In Hauptpresskraft versus Dicke**

Zur Untersuchung der Komprimierbarkeit wurde der natürliche Logarithmus der Hauptpresskraft gegen die Dicke der Tabletten bzw. Kerne aufgetragen. Für die ersten Versuche der paracetamolhaltigen Tabletten wurden aufgrund der unterschiedlichen Steghöhen und resultierenden Dicken keine guten Übereinstimmungen zwischen den Rundläufer- und Presster-Geraden gefunden. Bei der Wiederholung des Versuches für Para 2 Tabletten mit der Einstellung der gleichen Steghöhen und Erzielung der gleichen Dicken passten die Geradengleichungen gut zusammen. Die Steigung der Geraden betrug für Para 1 Tabletten 1,7, für Gemfi Kerne 1,8, für Para 2 Tabletten 1,6 (Korsch) bzw. 1,8 (Fette) und für Quina Kerne 2,8 (Korsch und IMA Comprima). Am Beispiel der Quina Kerne wurde gezeigt, dass die Kerne mithilfe der Vorpressung auf eine geringere Dicke in Kombination mit einer höheren mechanischen Festigkeit verpresst werden können.

#### **7.4.4.6 Presster-Stempelpositionen**

Für die Presster-Simulationen wurden der minimale Stempelabstand und die Dicke gegen die eingestellte Steghöhe aufgetragen. Sie verliefen bei allen Produkten parallel. Die Eintauchtiefe des Oberstempels war fast konstant; nur bei kleineren Steghöhen wurde sie minimal kleiner, wobei die Änderung im Zehntelmillimeterbereich lag.

Der Unterstempel erreichte bei den meisten Versuchen zuverlässig die entsprechend der eingestellten Steghöhe, der gewählten Eintauchtiefe und des Produktwiderstandes gewünschte höchste Position.

Eintauchtiefe und höchste Position des Unterstempels zeigten bei allen Versuchen sehr kleine Standardabweichungen. Bei dem Wiederholungsversuch zur Fette-Simulation für die Para 2 Tabletten erreichte der Unterstempel nicht die Sollpositionen. Dadurch entstanden trotz der Einstellung der gleichen Steghöhen wie auf der Fette dickere und weichere Presster-Tabletten. Eine genaue Ursache für dieses Problem konnte im Nachhinein nicht identifiziert werden. Es wird eine geringe Verschmutzung durch Pulverrückstände im unteren Teil der Matrize vermutet, die zu einem mechanischen Widerstand für den Unterstempel geführt haben.

Bei der Korsch-Simulation der Quina Kerne führten kleinere minimale Stempelabstände trotz der Einstellung der gleichen Steghöhe wie auf der Korsch beim Wiederholungsversuch zu dünneren Presster-Kernen als beim ersten Versuch und im Vergleich zu den Korsch-Kernen. Beim ersten Versuch zur IMA Comprima-Simulation bewegte sich der Unterstempel 0,8 mm weiter nach oben als beim Wiederholungsversuch und die minimalen Stempelabstände waren kleiner als die eingestellten Steghöhen. Die Ursache dafür konnte im Nachhinein nicht ermittelt werden.

Die kleinen Steghöhen (< 4 mm) wurden bei der Qualifizierung des Pressters nicht geprüft. Daher gibt es für die Einstellung der kleinen Steghöhen keinen Nachweis über die Genauigkeit der Einstellung. Es sollte auf eine sorgfältige Werkzeugjustierung und regelmässige Reinigung des Gerätes inklusive Werkzeugausbau geachtet werden.

#### **7.4.4.7 Ausstosskraft vs Hauptpresskraft**

Bei Gemfi Kernen lagen die Ausstosskräfte im Mittel unabhängig von der Hauptpresskraft bei 990 N, bei allen anderen Formulierungen stiegen die Ausstosskräfte mit steigender Hauptpresskraft an. Für stärker verdichtete und mechanisch festere Tabletten wurden vergleichsweise niedrigere Ausstosskräfte und flacher verlaufende Geraden beobachtet.

#### **7.4.4.8 Friabilität versus Porosität**

Die Friabilität aller vier Formulierungen erfüllte problemlos die vorgegebenen Spezifikationen und belegte eine gute Eignung zur Weiterverarbeitung, z.B. Befilmen oder Abpacken. Die etwas höheren Friabilitätsergebnisse der Para 1 Tabletten (im Mittel ca. 0,5 %) passten zu der beobachteten Bruchempfindlichkeit. Der Abrieb der drei anderen Formulierungen lag unter 0,3 % mit einem leichten Trend zu einer niedrigeren Friabilität bei geringerer Porosität. Das abweichende Ergebnis (4,6 %) der Quina Kerne für das IMA Comprima Muster mit der grössten Porosität (22,6 %) konnte bei der Nachmessung in Basel nicht bestätigt werden.

## **Experimenteller Teil**

### **Routineproduktions-Formulierungen**

#### **7.4.4.9 Ln Zerfallszeit versus Porosität**

Mit mittleren Zerfallszeiten zwischen 1,2 und 9,4 Minuten (ln 4,3 bis 6,3) erfüllten alle vier gestesteten Formulierungen problemlos die Spezifikation von maximal 15 Minuten. Para 1 und Para 2 Tabletten zeigten vergleichbare Zerfallszeiten.

Zwischen einer Porosität von 14 % und 20 % war die Zerfallszeit von Para 1 Tabletten unverändert. Die Para 2 Fette-Tabletten zeigten mit geringer werdender Porosität (von 16,6 % auf 12,2 %) eine Zerfallszeiterhöhung von 3 auf 4,4 Minuten (ln 5,2 auf 5,5). Quina Kerne wiesen produktbedingt höhere Standardabweichungen bei den (ln der) Zerfallszeiten auf. Die Zerfallszeit lag zwischen 3,2 und 9,4 Minuten (ln 5,5 bis 6,3) und war in dem geprüften Bereich von 5,7 % und 14,3 % unabhängig von der Porosität.

## Experimenteller Teil

### Scale Up Ansätze

## 7.5 Scale Up Ansätze

### 7.5.1 Einleitung

Bei diesem Teil der Arbeit sollte einer der wichtigsten Schritte in der Entwicklung einer Tablettierformulierung näher untersucht werden, nämlich der Scale up, d.h. die Vergrößerung eines Produktionsansatzes in einen deutlich grösseren Massstab als in dem bisher produziert wurde. Dieser Scale up wurde gemäss der Thematik der Arbeit an direkt tablettierbaren Pulvermischungen durchgeführt. Da die eingesetzten Formulierungen auf erfolgreichen Routineproduktions-Formulierungen beruhen, brauchten keine Ansätze im Kleinmassstab vorab produziert zu werden. Es wurden sofort 3 Ansätze mit je 90 kg Endmischung in Freiburg hergestellt.

Die Endmischungen aller drei Ansätze wurden sowohl auf dem Presster in Basel als auch auf drei verschiedenen Rundläufern in Freiburg zu Tabletten verarbeitet, so dass Vergleiche zwischen den unterschiedlichen Formulierungen, zwischen dem Simulator und den simulierten Tablettenpressen und zwischen den unterschiedlichen Rundläufern möglich sind. Um Variabilitäten in den Rohstoffchargen als zusätzliche Einflussgrössen auszuschalten, wurden von allen Rohstoffen in den drei Ansätzen jeweils dieselben Chargen eingesetzt, wie Tabelle 60 bis Tabelle 62 belegen.

Durch die eingesetzten Formulierungen mit unterschiedlichem Wirkstoffgehalt sollte zusätzlich zur Überprüfung der Simulation auch die Anwendbarkeit der Perkolationstheorie untersucht werden. Dazu wurde der Einfluss der Wirkstoffkonzentration auf die Zerzeissfestigkeit und die Zerfallszeit als kritische Eigenschaften der Tabletten geprüft.

### 7.5.2 Material und Methoden

#### 7.5.2.1 Formulierungen

Als Formulierungen für diesen Teil der Arbeit wurden eine Placebomischung und zwei Tablettiermischungen mit unterschiedlichen Paracetamolgehalten ausgewählt. Der Haupthilfsstoff ist mikrokristalline Cellulose PH 101. Bei den beiden Verum-Ansätzen beträgt der Gehalt an reinem Paracetamol einmal 10 % und bei dem anderen Ansatz 90 %. Dabei wurde bei der Berechnung berücksichtigt, dass die eingesetzte direkt verpressbare Paracetamolqualität bereits 4 % PVP enthält. Die Ausgleichsmenge der beiden Verum-Formulierungen ist – passend zu dem Placeboansatz - mikrokristalline Cellulose, so dass der prozentuale Gehalt an vorverkleisterter Stärke, Na-Croscarmellose und Magnesiumstearat bei allen drei Ansätzen gleich gross ist. Die Strukturen wurden jeweils für 90 kg Endmischung bzw. 600.000 Tabletten erstellt. Alle benötigten Rohstoffe sind im Europäischen Arzneibuch monographiert und wurden gemäss EP in Freiburg für die Freigabe zur Produktion analysiert. Die für die Versuche erforderlichen Mengen wurden aus dem Rohstoffbestand in Freiburg entnommen. Tabelle 60 bis Tabelle 62 stellen die Zusammensetzungen der Formulierungen der drei Ansätze detailliert dar.

Mat.Nr.	Bezeichnung	Charge	Einsatzmenge	ME	%-Anteil
805000	Cellulose mikrokr. PH101 EP	3049084	85,171	kg	94,63
800010	Stärke vorverkleistert EP	3027024	2,769	kg	3,08
800750	Na-Croscarmellose EP	3008044	1,385	kg	1,54
826070	Magnesiumstearat EP	3002014	0,675	kg	0,75
			<b>90,000</b>	<b>kg</b>	

Tabelle 60: Formulierung der Placebo DC Tabletten

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

Mat.Nr.	Bezeichnung	Charge	Einsatzmenge	ME	%-Anteil
818650	Paracetamol Rhodapap DCP-4	3098044	9,369		10,41
805000	Cellulose mikrokr. PH101 EP	3049084	75,800	kg	84,22
800010	Stärke vorverkleistert EP	3027024	2,769	kg	3,08
800750	Na-Croscarmellose EP	3008044	1,385	kg	1,54
826070	Magnesiumstearat EP	3002014	0,675	kg	0,75
			<b>89,998</b>	<b>kg</b>	

**Tabelle 61: Formulierung der Paracetamol 10 % DC Tabletten**

Mat.Nr.	Bezeichnung	Charge	Einsatzmenge	ME	%-Anteil
818650	Paracetamol Rhodapap DCP-4	3098044	84,405		93,78
805000	Cellulose mikrokr. PH101 EP	3049084	0,767	kg	0,85
800010	Stärke vorverkleistert EP	3027024	2,769	kg	3,08
800750	Na-Croscarmellose EP	3008044	1,385	kg	1,54
826070	Magnesiumstearat EP	3002014	0,675	kg	0,75
			<b>90,001</b>	<b>kg</b>	

**Tabelle 62: Formulierung der Paracetamol 90 % DC Tabletten**

Entsprechend den Pfizer Freiburg SOPs wurden die Ansätze als Versuchsansätze gekennzeichnet und nach den im Fertigungs- und Steuerungssystem vergebenen Auftragsnummern abgearbeitet. Die folgende Tabelle 63 zeigt die spezifischen Daten der drei Ansätze.

Bezeichnung	Mat.Nr.	Ansatznummer	Auftragsnummer
**Placebo DC Tabletten	977901	3000	318234
**Paracetamol 10 % DC Tabletten	977921	3000	317947
**Paracetamol 90 % DC Tabletten	977911	3000	317946

**Tabelle 63: Bezeichnungen und Nummern der Scale-up Ansätze**

### 7.5.2.2 Spezifikationen

#### 7.5.2.2.1 Rohstoffe

Die eingesetzten Rohstoffe sind gemäss dem Europäischen Arzneibuch spezifiziert. Da es sich um die gleichen Rohstoffe handelt, die auch für die Untersuchungen an den Modellformulierungen verwendet wurden, gilt die dort beschriebene Rohstoffcharakterisierung auch für diesen Teil der Arbeit.

#### 7.5.2.2.2 Endmischung

Für die Endmischungen wurden keine Spezifikationen festgelegt. Verschiedene Prüfpunkte wurden zur Information im Rahmen der Inprozesskontrolle getestet und die Ergebnisse der Prüfungen ausgewertet.

#### 7.5.2.2.3 Tabletten

Als Anhaltspunkt für die Maschineneinstellungen wurde für die zu produzierenden Tabletten eine „Spezifikation“ mit Richtwerten (s. Tabelle 64) erstellt. Dazu ermöglichten die Masse des Tablettierwerkzeuges zusammen mit den Vorgaben der Pfizer Freiburg SOPs die Erstellung der Beschreibung und der Richtwerte für den Durchmesser. Für die Festlegung der Richtgrenzen der Masse, Dicke, Bruchfestigkeit, Friabilität und Zerfallszeit wurden die Grenzwerte des Produktes genommen, das mit diesem Tablettierwerkzeug in der Routine gefertigt wird. Die Grenzen wurden aber zum Teil deutlich erweitert, um den unterschiedlichen Eigenschaften der verschiedenen Endmischungen (Formulierungen) zu entsprechen.

## Experimenteller Teil

### Scale Up Ansätze

Prüfpunkt	Sollwert (Richtwert)
Beschreibung	weisse, runde, leicht gewölbte Tablette mit Teilerbe auf einer Seite
Durchmesser	7,0 – 7,2 mm (Richtwert)
Dicke	3,2 – 3,7 mm (Richtwert)
Masse/Tablette	150,0 mg ± 2,5% (146,3 – 153,8 mg); (Mittelwert; n = 20)
Gleichförmigkeit der Masse	entsprechend EP
Druckfestigkeit	30 – 300 N (Richtwert)
Friabilität	max. 2,0 % (Richtwert)
Zerfallszeit (EP)	max. 10 min.

**Tabelle 64: Richtspezifikation der Tabletten**

### 7.5.2.3 Herstellung

#### 7.5.2.3.1 Geräte

##### 7.5.2.3.1.1 Tablettenpressen

Die Herstellung der Endmischung erfolgte bei Pfizer in Freiburg in dem Bereich PPD Operations mithilfe des qualifizierten Equipments, das auch für die Produktion von GMP-Ansätzen eingesetzt wird. Die Endmischungen wurden auf dem Tablettiersimulator Presster, Version 104 in Basel und auf drei verschiedenen Rundläufer Tablettenpressen in Freiburg zu Tabletten verpresst, einer Korsch Ph 300e/43, einer Fette PT 2090/43 und einer IMA Comprima 300/36. Für die Korsch- und Fette-Presse wurde jeweils ein Rotor mit 43 Stempelpaaren eingebaut. Die IMA Comprima 300 steht im Bereich der Freiburger Routineproduktion und ist mit einem festen Rotor mit 36 Tablettierstationen ausgestattet.

##### 7.5.2.3.1.2 Tablettierwerkzeug

Die beiden konventionellen Rundläuferpressen konnten nacheinander mit demselben Euro B-Werkzeugsatz benutzt werden. Die IMA Comprima 300 wurde mit einem speziellen IMA-Werkzeugsatz gerüstet. Der Presster wurde mit IPT B-Werkzeug gerüstet. Abbildungen mit Beispielzeichnungen der Firma Notter für die eingesetzten Werkzeuge sind im theoretischen Teil dieser Arbeit zu finden.

Die Stempelunterteile, die die Tablettenform und den Durchmesser bestimmen, sind bei dem Euro B-Werkzeugsatz für die Korsch/Fette, dem Werkzeugsatz für die IMA Comprima sowie dem IPT B-Werkzeug für den Presster identisch.

Die Tabletten sind rund, biconvex und mit einer einseitigen Teilerbe versehen, die durch den Unterstempel hineingepresst wird. Der Tablettendurchmesser beträgt 7 mm. Der Wölbungsradius (R10) entspricht auf beiden Seiten ca. 1,5 Mal dem Tablettendurchmesser. Damit handelt es sich um eine normal gewölbte Tablette<sup>148</sup>. Das Volumen der Tablette wird nach folgender Formel 60 berechnet, die mit der Werkzeugzeichnung vom Werkzeughersteller<sup>152</sup> geliefert wurde.

$$V = 21,3 + 38,5 \cdot H \text{ [mm}^3\text{]}$$

V = Volumen  
H = Steghöhe

#### **Formel 60: Volumenberechnung der Tabletten**

Die Differenz zwischen Steghöhe und Tablettendicke beträgt auf der Oberseite 0,61 mm und auf der Unterseite 0,58 mm. Zur Berechnung der Steghöhe wurden von der gemessenen Tablettendicke jeweils 1,19 mm abgezogen.

Zur Berechnung der Tablettendicke wurde die folgende Formel 61 vom Werkzeughersteller<sup>152</sup> mitgeliefert.

## **Experimenteller Teil**

### **Scale Up Ansätze**

$$O = 81,2 + 22 * H \text{ [mm}^2\text{]}$$

#### **Formel 61: Oberflächenberechnung der Tabletten**

Die maximale Presskraft beträgt 23 kN. Die für das Werkzeug eingesetzte Stahlqualität hat die Bezeichnung B5.

#### **7.5.2.3.1.3 Prüfung der Rohstoffe**

Die eingesetzten Rohstoffe sind gemäss dem Europäischen Arzneibuch bzw. firmeneigenen Vorschriften spezifiziert und wurden vor Produktionsbeginn von der Qualitätssicherung bei Pfizer in Freiburg freigegeben. An den Rohstoffen wurden keine zusätzlichen Prüfungen durchgeführt.

#### **7.5.2.3.1.4 Prüfung der Endmischungen**

Die Endmischungen der drei Versuchsansätze wurden nach Standardverfahren wie Siebanalyse mit dem Sonic Sifter (10 g, Amplitude 5, 3 Minuten), Schütt- und Stampfvolumen, Böschungswinkel und Trocknungsverlust (Mettler HR 73, Standardprogramm, 4 g, 100°C, Endpunkt) unterzogen.

Die Messungen zur Fließfähigkeit erfolgten mit dem Ringschergerät RST-XS mit jeweils 10 g Endmischung. Zusätzlich wurde die wahre Dichte der Endmischungen mittels Heliumpyknometrie (micromeritics, Accupyc 1330) mit 1,5 bar bestimmt, um die relative Dichte der Tabletten zu berechnen.

#### **7.5.2.3.1.5 Prüfung der Tabletten**

Die Prüfungen wurden an dem jeweiligen Herstellungsort der Prüflinge mit den dort vorhandenen Geräten durchgeführt, d.h. die Endmischungen und Tabletten der Rundläuferpressen in Freiburg, die Presster-Tabletten in Basel.

In Basel wurden an den Tabletten mit Standardverfahren die Masse, Dicke und der Durchmesser bestimmt. Die Bruchfestigkeit wurde mit dem Dr. Schleuniger Pharmatron 8 M Bruchfestigkeitstester mit einer Geschwindigkeit von 3 mm/s gemessen.

In Freiburg wurden mit dem Erweka Multicheck Masse, Dicke, Durchmesser und Bruchfestigkeit mit einer Geschwindigkeit von 2,30 mm/s geprüft.

Die Friabilität wurde an beiden Standorten mit einem ERWEKA Prüfgerät nach der im Europäischen Arzneibuch beschriebenen Methode (100 Umdrehungen, 25 U/min) gemessen.

Die Prüfung auf Zerfallszeit erfolgte für die in Freiburg und Basel hergestellten Tabletten nach der im Europäischen Arzneibuch beschriebenen Methode mit Wasser als Zerfallsmedium und Scheiben in Freiburg.

Bezüglich der Anzahl an Prüflingen bzw. der zu testenden Masse wurden die Vorgaben der internen SOPs von Pfizer in Freiburg als Vorgabe berücksichtigt.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

### 7.5.2.3.2 Fließbild der Herstellung

Die folgende Abbildung 158 zeigt ein Fließbild des Herstellungsganges für die Placebo DC Tabletten. Die Herstellung von Paracetamol 10 % DC Tabletten und Paracetamol 90 % DC Tabletten erfolgte analog.

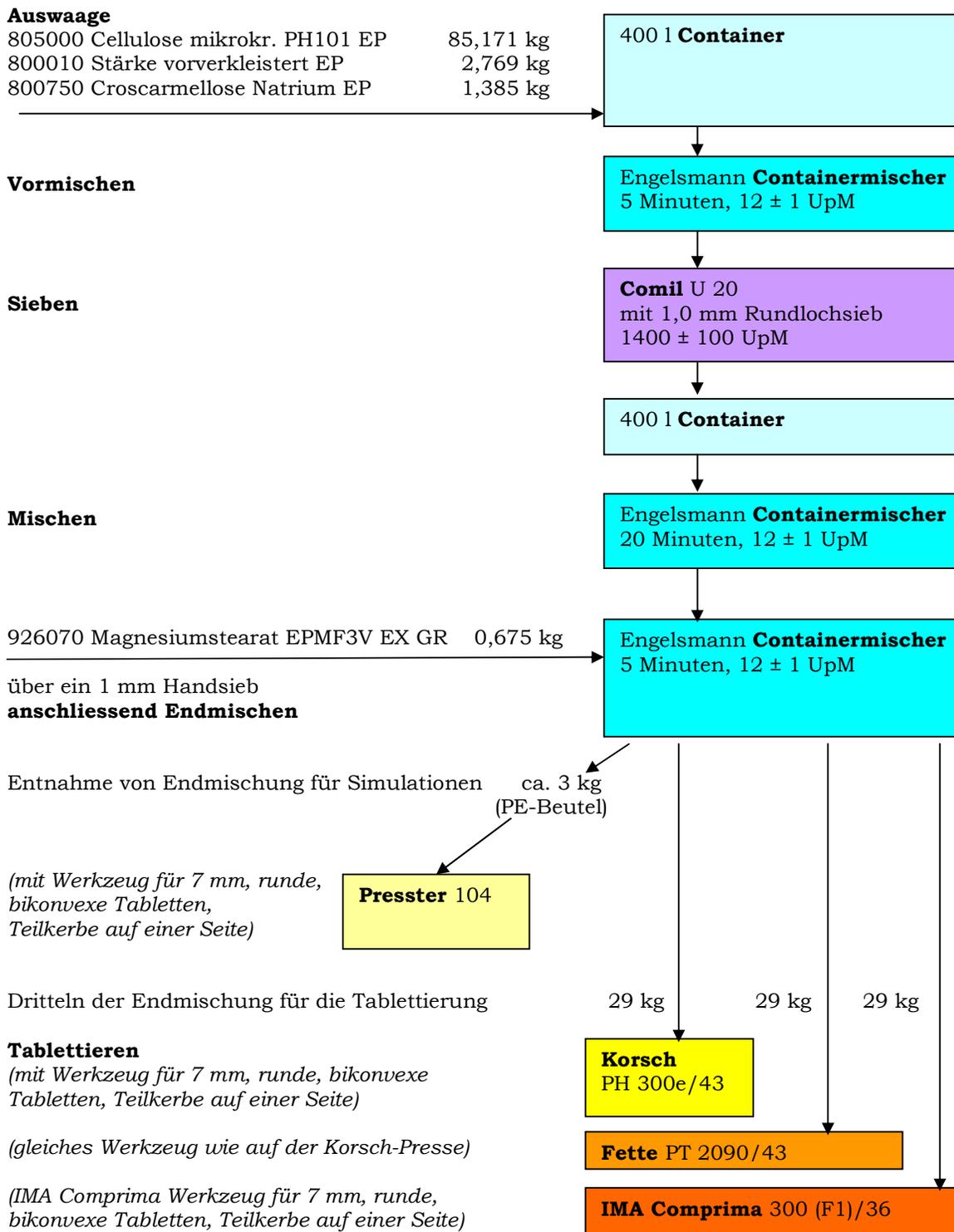


Abbildung 158: Fließbild der Herstellung der Placebo DC Tabletten

## Experimenteller Teil

### Scale Up Ansätze

#### 7.5.2.3.3 Herstellungsgang

##### 7.5.2.3.3.1 Herstellung der Endmischungen

Die Herstellung der Tablettierformulierungen erfolgte in Anlehnung an die Routineproduktion der Ausgangsformulierung. Die Rohstoffe wurden auf einer Bodenwaage bzw. Tischwaage ausgewogen, in einen 400 l Container überführt und 5 Minuten bei 12 UpM vorgemischt. Dann wurde der Container oberhalb der Siebmaschine angedockt und die Vormischung über die mit einem 1,0 mm Rundlochsieb eingerichtete Siebmaschine in einen zweiten 400 l Container unterhalb der Siebmaschine überführt. Anschliessend kam der Container für einen zweiten Mischschritt wieder für 20 Minuten bei 12 UpM auf den Engelsmann Containermischer. Danach wurde Magnesiumstearat über ein 1 mm Handsieb zugegeben. Dann folgte die Endmischung auf dem Engelsmann Containermischer 5 Minuten lang bei 12 UpM. Von jeder der drei Endmischungen wurden ca. 3 kg entnommen, in PE-Beutel abgefüllt und für die Simulationen der drei Tablettenpressen (Korsch, Fette, IMA Comprima) mit dem Presster nach Basel geschickt.

##### 7.5.2.3.3.2 Tablettiersimulation auf dem Presster

Auf dem Presster wurden Presskraft-Bruchfestigkeits-Profile aller drei Formulierungen erstellt. Mit jeder Formulierung wurden alle drei Pressen (Korsch, Fette, IMA Comprima) simuliert. Dabei wurde jeweils für die niedrigste Tablettiergeschwindigkeit, also 10 ms Druckhaltezeit ein komplettes Profil gefahren. Bei den beiden höheren Geschwindigkeiten wurden nur die niedrigsten Presskräfte und die Presskräfte um den Wendepunkt der 10 ms-Kurve herum angefahren. So konnte man sehen, ob eine geschwindigkeitsabhängige Verschiebung des Wendepunktes der Presskraft-Bruchfestigkeits-Kurve auftrat. Um möglichst mechanisch stabile Tabletten zu erhalten und unterschiedliche Vorpresskräfte als eine zusätzliche Variable zu vermeiden, wurde auf dem Presster durchgehend mit einer Vorpresskraft von ca. 1,5 kN tablettiert. Die Befüllung der Matrize erfolgte mit dem kleinen Presster-Füllschuh, um die Herstellung der geplanten Tablettenanzahl in einer angemessenen Zeit zu gewährleisten.

Bei der Simulation der IMA Comprima wurde am Presster eine Fette PT 2090 Presse eingegeben. Die Tablettiergeschwindigkeit bzw. Druckhaltezeit konnte aus den vorliegenden Angaben von IMA<sup>150</sup> (s. Tabelle 65) berechnet werden.

Geschwindigkeit [Tabletten/h]	Druckhaltezeit [ms]
100.000	23,6
200.000	11,8
300.000 (Maximalgeschwindigkeit)	7,8

Tabelle 65: Geschwindigkeiten und Druckhaltezeiten für die IMA Comprima 300/36 Tablettenpresse

Für die Versuche auf dem Presster und den konventionellen Rundläufern wurde die Tablettiergeschwindigkeit mithilfe der Formel 62 berechnet.

$$DT [ms] = \frac{PHF \cdot NP \cdot 3,600,000}{\pi \cdot PCD \cdot TPH}$$

DT = **D**well **T**ime (Druckhaltezeit) [ms]

PHF = **P**unch **H**ead **F**lat (Durchmesser des flachen Bereiches des Stempelkopfes) [mm]

NP = **N**umber of **P**unches (Anzahl Tablettierstationen)

PCD = **P**itch **C**ircle **D**iameter of the turret (Teilkreisdurchmesser)

TPH = press speed in terms of **T**ablets **P**er **H**our (Tablettiergeschwindigkeit gemessen in Tabletten/Stunde)

**Formel 62: Druckhaltezeit**

## Experimenteller Teil

### Scale Up Ansätze

Die software der Korsch-Tablettenpresse nimmt als Wahl der Tablettiergeschwindigkeit nur ganzzahlige Rotorumdrehungen an. Daher wurden die Umdrehungen gewählt und eingegeben, die den gewünschten Druckhaltezeiten am nächsten kamen. Die Fette-software nimmt für die Tablettiergeschwindigkeit auf volle Hundert gerundete Tablettenanzahlen pro Stunde an. Hier wurden ebenfalls die Zahlen eingegeben, die den gewünschten Druckhaltezeiten am nächsten kamen. Tabelle 66 zeigt die Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten auf den verschiedenen Geräten.

<b>Gerät Typ Anzahl Stempelpaare Werkzeug Durchmesser des flachen Teiles des Stempelkopfes [mm]</b>	<b>Presster V. 104 1 IPT-B  12,7</b>	<b>Korsch Ph 300e 43 Euro-B  8</b>	<b>Fette PT 2090 43 Euro-B  8</b>	<b>IMA Comprima 300 36 IMA  n/a</b>
Druckhaltezeit [ms]	10,0	10,1	10,0	
Tablettiergeschwindigkeit [UpM]/[Tabletten/h]	152.000	37 UpM/ 95.460	96.000	
Druckhaltezeit [ms]				9,2
Tablettiergeschwindigkeit [Tabletten/h]				260.000
Druckhaltezeit [ms]	8,0	8,1	8,1	8,0
Tablettiergeschwindigkeit [UpM]/[Tabletten/h]	190.000	46 UpM/ 118.680	118.700	290.000
Druckhaltezeit [ms]				7,8
Tablettiergeschwindigkeit [Tabletten/h]				300.000
Druckhaltezeit [ms]	6,0	6,0	6,0	
Tablettiergeschwindigkeit [UpM]/[Tabletten/h]	253.000	62 UpM/ 159.960	160.000	

**Tabelle 66: Tablettiergeschwindigkeiten und Druckhaltezeiten auf den verschiedenen Geräten**

Da sich die Druckhaltezeiten auf den verschiedenen Geräten nur minimal unterscheiden, wurden sie bis auf die 7,8 ms auf der IMA Comprima zur Vereinfachung für die Ergebnisauswertung auf ganze Zahlen gerundet.

#### 7.5.2.3.3.3 Tablettierung auf den Rundläufern

##### 7.5.2.3.3.3.1 Korsch Ph 300e/43

Für die Tablettierung in Freiburg wurde jeweils ein Container mit einer Endmischung oberhalb einer Tablettenpresse beginnend mit der Korsch Ph 300e/43 angedockt. Jeweils maximal ein Drittel der Endmischung wurde zur Erstellung von Presskraft-Bruchfestigkeits-Profilen verarbeitet und zwar in der Reihenfolge: Placebo, Paracetamol 10 %, Paracetamol 90 %. Da die Konstruktion der Druckrollen der Tablettenpresse eine kleine Steghöhe bei der Vorpressung zusammen mit einer grossen Steghöhe bei der Hauptpressung nicht ermöglicht<sup>156</sup>, wurden die Steghöhen bei der Vorpressung so klein wie möglich eingestellt.

##### 7.5.2.3.3.3.2 Fette PT 2090/43

Anschliessend erfolgte die Tablettierung auf der Fette PT 2090 Tablettenpresse. Auf der Fette-Presse ist eine unabhängige Einstellung der Steghöhen für die Vorpressung und Hauptpressung möglich<sup>159</sup>. Daher wurden zum besseren Vergleich zwei Datensätze produziert: einmal Tabletten, die mit der gleichen Vorpresskraft wie auf dem Presster hergestellt wurden (Datenreihe „F P“) und dann Tabletten, die mit den meist niedrigeren Vorpresskräften wie auf der Korsch produziert wurden (Datenreihe „F K“).

##### 7.5.2.3.3.3.3 IMA Comprima 300/36

Die letzten Drittel der Endmischungen wurden auf der IMA Comprima 300 mit 36 Stationen abgepresst. Die Vordruckstation war aus innerbetrieblichen Gründen ausser Betrieb gesetzt und konnte nicht benutzt werden. Deshalb wurden die Vordruckrollen auf maximalen Abstand gefahren und die drei Versuchsansätze nur mit den Hauptpresskräften tablettiert.

## Experimenteller Teil

### Scale Up Ansätze

Um trotzdem einen Vergleich mit Presster-Daten zu ermöglichen, wurden im Anschluss an die Tablettierung auf der IMA Comprima auf dem Presster 2 Teilchargen Tabletten ohne Vorpresskraft produziert. Jede Endmischung der drei Formulierungen wurde mit zwei unterschiedlichen Hauptpresskräften bei einer Druckhaltezeit von 8 ms tablettiert und die Presslinge anschliessend untersucht.

### 7.5.3 Ergebnisse

#### 7.5.3.1 Endmischungen

Tabelle 67 listet die Ergebnisse der Prüfungen an den Endmischungen (Siebanalysen, Böschungswinkel, Schütt- und Stampfvolumen, Trocknungsverlust, Fliessfaktoren, wahre Dichte) auf. Die Hausnerfaktoren wurden nach der Formel 63<sup>142</sup> berechnet.

Hausnerfaktor (HF) = Stampfdichte [g/cm<sup>3</sup>]/Schüttdichte[g/cm<sup>3</sup>]

Formel 63: Hausnerfaktor

Prüfpunkt	Charge		
	Siebrückstand [%]		
Siebanalyse	Placebo DC	Paracetamol 10 % DC	Paracetamol 90 % DC
Siebmaschenweite [µm]			
250	0,7	0,6	3,4
180	0,5	1,9	14,4
150	1,2	2,1	10,8
106	4,9	6,9	32,4
75	12,4	13,6	16,8
45	28,0	27,0	11,2
< 45	51,5	47,6	10,7
<b>Böschungswinkel tan φ</b>	0,885	0,883	0,640
<b>Schüttvolumen [ml/100 g]; [ml/50 g]</b>	268 134	249	197
<b>Stampfvolumen [ml/100 g]; [ml/50 g]</b>	216; 108	204	173
V <sub>500</sub>	212; 106	202	172
V <sub>1250</sub>	210; 105		
V <sub>2500</sub>			
<b>Hausnerfaktor</b>	1,26	1,23	1,15
<b>Trocknungsverlust [%]</b>	3,5	3,2	0,8
<b>Fliessfaktor (FFC-Wert)</b>	5,8	8,0	8,7
<b>Fliessfähigkeit</b>	leicht fliessend	leicht fliessend	leicht fliessend
<b>Absolute Dichte [g/cm<sup>3</sup>]</b>	1,5591	1,5298	1,3096

Tabelle 67: Physikalische Eigenschaften der Endmischungen

Die Ergebnisse der Siebanalysen der Endmischungen werden in Abbildung 159 dargestellt.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

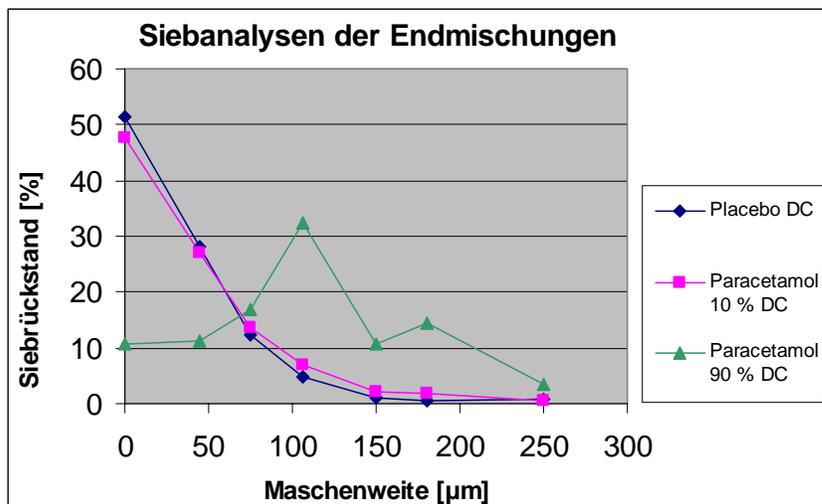


Abbildung 159: Siebanalyse der Endmischungen

Der niedrigere Böschungswinkel für die Endmischung von „Paracetamol 90 % DC“ stimmt mit der Beobachtung während der Herstellung überein, dass die Endmischung dieses Ansatzes deutlich leichter und gleichmässiger floss. Diese Korrelation entspricht den Literaturangaben<sup>142</sup>. Zwischen den Endmischungen der Ansätze „Placebo DC“ und „Paracetamol 10 % DC“, die das gleiche Böschungswinkelergebnis lieferten, war auch optisch kein Unterschied in der Fließfähigkeit erkennbar.

Die Endmischungen des Placeboansatzes und des Ansatzes mit 10 % Paracetamol zeigten eine fast identische Partikelgrößenverteilung, 92 % bzw. 88 % ihrer Partikel sind kleiner als 100 µm. Die Partikelgrößenverteilung der Endmischung des Ansatzes mit 90 % Paracetamol wird - wie erwartet - von Paracetamol bestimmt und zeigt mit 61 % an Partikeln, die grösser als 100 µm sind, einen deutlich grösseren Anteil in diesem Bereich.

Vergleicht man die Ergebnisse der Siebanalysen mit den Bestimmungen der Böschungswinkel, so kann gefolgert werden, dass die Partikelgrößenverteilung in der Endmischung von Paracetamol 90 % DC zu einem günstigeren Fließverhalten beiträgt. Dies liegt daran, dass die etwas grösseren Paracetamol-Partikel eine geringere Neigung zu elektrostatischer Aufladung und Agglomeration aufweisen. Diese Beobachtungen bestätigen Literaturangaben<sup>160</sup>.

Die Schütt- und Stampfvolumina wurden in der Reihenfolge: Placebo, Paracetamol 10 % und Paracetamol 90 % immer kleiner. Dabei war der Unterschied zwischen Placebo und Paracetamol 10 % mit Differenzen von 19 ml beim Schüttvolumen bzw. 14 bis 10 ml beim Stampfvolumen deutlich geringer als zwischen Paracetamol 10 % und Paracetamol 90 % (52 ml Unterschied beim Schüttvolumen bzw. 31 – 30 ml beim Stampfvolumen). Mit zunehmendem Gehalt an Paracetamol kam es zu einer deutlichen Verringerung des Schütt- und Stampfvolumens, also zu einer Verdichtung der Endmischung.

Der bei der Endmischung „Paracetamol 90 % DC“ nahe bei 1 liegende Hausnerfaktor spricht für eine gute Fließfähigkeit und Verarbeitbarkeit in grossen Ansätzen<sup>142</sup>. Die grösseren Hausnerfaktoren der anderen beiden Endmischungen korrelierten mit den anderen Ergebnissen.

Die Trocknungsverluste der Endmischungen des Placeboansatzes und Paracetamol 10 %-Ansatzes sind fast gleich aber deutlich grösser als bei der Endmischung von Paracetamol 90 % (0,8 %). Die geringere Feuchtigkeit beeinflusst die Fliesseigenschaften der Endmischung von Paracetamol 90 % günstig<sup>142</sup>.

Die Prüfung auf Fließfähigkeit mit der Ringscherzelle ergab für alle drei Pulvermischungen ein Ergebnis im Bereich „leicht fließend“. Der Trend des immer günstigeren Fließverhaltens in der Reihenfolge Placebo, Paracetamol 10 %, Paracetamol 90 % wird durch die ermittelten FFC-Werte bestätigt. Der Fließfaktor von Paracetamol 10 % liegt deutlich näher an dem von Paracetamol 90 % als an dem des Placeboansatzes. Dies entspricht dem während der Tablettierung beobachteten Fließverhalten der Ansätze viel besser als die Ergebnisse der Böschungswinkel. Der mit der Ringscherzelle gemessene Fließfaktor stellt damit ein deutlich genaueres Kriterium für die Fließfähigkeit im Sinne der Verarbeitbarkeit einer Pulvermischung dar, als z.B. der Böschungswinkel<sup>142</sup>.

## Experimenteller Teil

### Scale Up Ansätze

Die wahre Dichte der Endmischungen nimmt in der Reihenfolge: Placebo, Paracetamol 10 % und Paracetamol 90 % erst um 0,03 g/cm<sup>3</sup>, dann um 0,23 g/cm<sup>3</sup> deutlich ab. Sie verhält sich genau gegenläufig zur Schütt- und Stampfdichte der Endmischungen. Mit einem deutlich niedrigeren Wert für die wahre Dichte weist die Paracetamol 90 %-Endmischung ein viel poröseres Material auf als die beiden anderen Endmischungen.

#### 7.5.3.2 Tabletten

An den Mustern der Presskraft-Bruchfestigkeits-Profile wurden an einer gemäss den Freiburger SOPs festgelegten Anzahl Tabletten pro Muster die in Tabelle 68 aufgelisteten Prüfungen durchgeführt. Die Prüfungen erfolgten gegen die Richtspezifikation für die Tabletten.

Prüfpunkt	Richtwert	Tablettenanzahl/ Muster
Beschreibung	weisse, runde, leicht gewölbte Tablette mit Teilerbe auf einer Seite	20
Durchmesser	7,0 – 7,2 mm	10
Dicke	3,2 – 3,7 mm	10
Masse/Tablette	150,0 mg ± 2,5 % (146,3 – 153,8 mg)	20
Bruchfestigkeit	30 – 300 N	10
Friabilität	max. 2,0 %	20
Zerfallszeit (EP)	max. 10 min.	6

**Tabelle 68: Prüfungen an den Tabletten**

##### 7.5.3.2.1 Beschreibung der Tabletten

Die Beschreibung der Tabletten entsprach bei allen Mustern den Angaben in Tabelle 68. Sie diente der Identifizierung der Tabletten bzw. der Überprüfung, dass das richtige Werkzeug verwendet wurde, ist jedoch für die Simulationsbeurteilung nicht relevant.

##### 7.5.3.2.2 Gerätevergleich zwischen Messschieber und Erweka Multicheck zu Dicke und Durchmesser

Um Unterschiede bei der Dicke- und Durchmesser-Messung zwischen dem in Freiburg verwendeten Erweka Multicheck und dem in Basel verwendeten Messschieber auszuschliessen, wurde ein Gerätevergleich durchgeführt. Dafür wurden die auf der Fette PT 2090/43 mit einer Druckhaltezeit von 10 ms verpressten Tabletten der PKH-Profilen aller drei Formulierungen verwendet. An jeweils 10 Tabletten wurde im Freiburger IPC-Labor mit dem in Basel eingesetzten Messschieber Dicke und Durchmesser bestimmt. Direkt anschliessend wurden die Tabletten mit dem Erweka Multicheck auf Masse, Dicke, Durchmesser und Bruchfestigkeit getestet. Auf Abbildung 160 wurde die mittlere Dicke der Tabletten aller drei Formulierungen gegen die Hauptpresskraft aufgetragen. Die Datensätze mit „M“ bezeichnen die Ergebnisse mit dem Messschieber, die mit „E“ die Erweka-Ergebnisse.

Experimenteller Teil  
Scale Up Ansätze

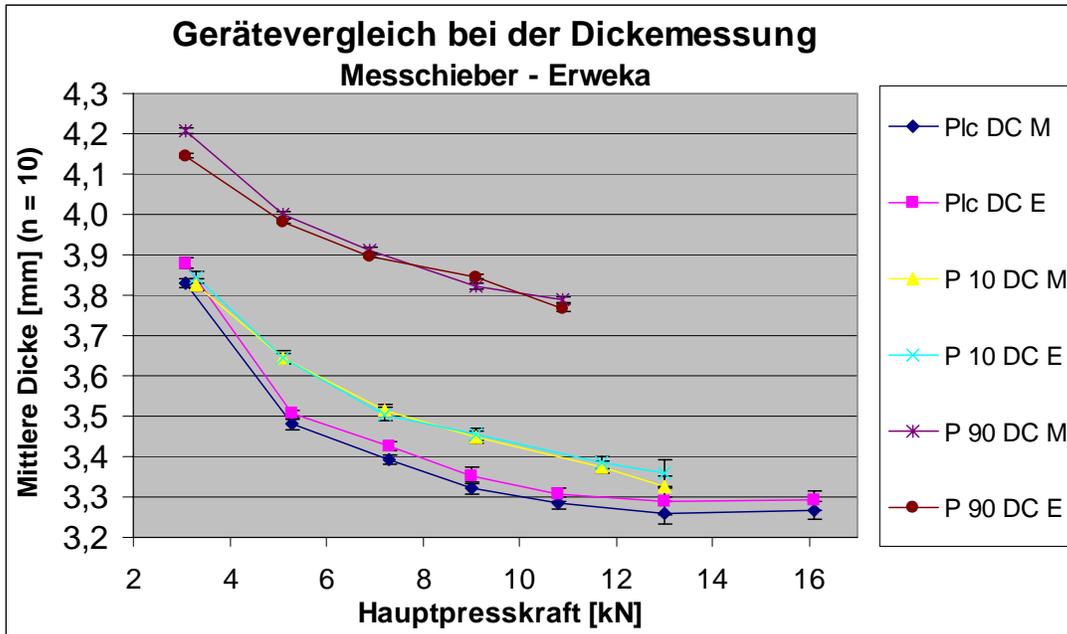


Abbildung 160: Gerätevergleich Messschieber - Erweka bei der Dickemessung – Fette PT 2090/43 –Tabletten aller drei Formulierungen

Die Dickeergebnisse zeigen eine sehr gute Übereinstimmung der Daten beider Geräte für alle drei Formulierungen.

Abbildung 161 zeigt die Auftragung der Ergebnisse der Durchmesser-Bestimmungen der Tabletten aller drei Formulierungen gegen die Hauptpresskraft.

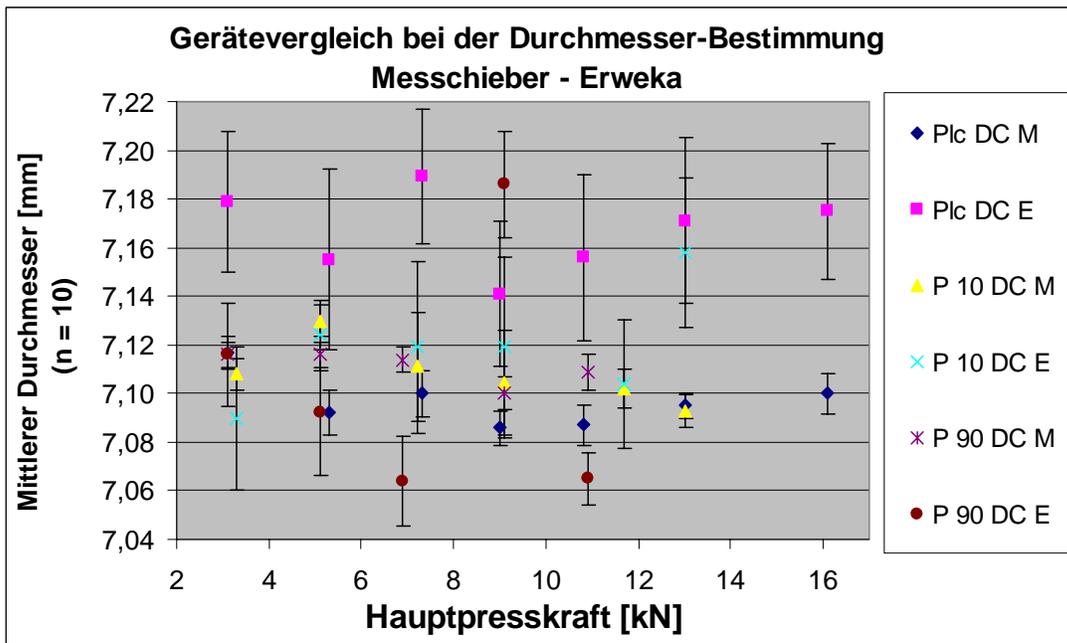


Abbildung 161: Gerätevergleich Messschieber - Erweka bei der Durchmesser-Bestimmung – Fette PT 2090/43 –Tabletten aller drei Formulierungen

## Experimenteller Teil

### Scale Up Ansätze

Die Ergebnisse der Durchmesser-Bestimmungen zeigen Unterschiede im Hundertstel-Millimeter-Bereich in beiden Richtungen. Bei den Placebo DC und Paracetamol 10 % DC Tabletten sind die Erweka-Ergebnisse etwas grösser; bei den Paracetamol 90 % DC Tabletten sind die Resultate mit dem Messschieber etwas höher.

Um die Relevanz für die weitere Verarbeitung der Daten zu prüfen, wurden mit beiden Datensätzen die Zerreiissfestigkeiten bestimmt und ebenfalls gegen die Hauptpresskraft aufgetragen (s. Abbildung 162).

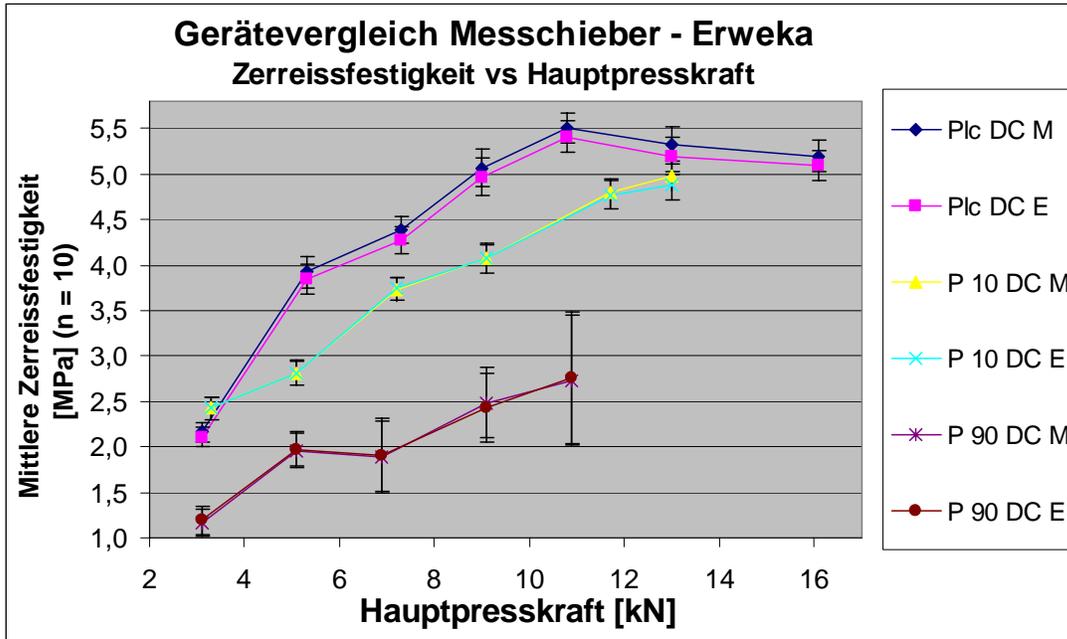


Abbildung 162: Gerätevergleich Messschieber - Erweka – Zerreiissfestigkeit vs Hauptpresskraft – Fette PT 2090/43 –Tabletten aller drei Formulierungen

Die mit den Dicke- und Durchmesser-Ergebnissen der beiden Geräte berechneten Zerreiissfestigkeiten stimmen bei allen drei Formulierungen über den gesamten Presskraftbereich sehr gut überein. Daher wurden die Ergebnisse ohne Korrekturfaktoren für den Vergleich zwischen den Presster- und Rundläufer-Tabletten verwendet.

#### 7.5.3.2.3 Tablettenmasse versus Fülltiefe

##### 7.5.3.2.3.1 Füllprinzip Presster

Auf dem Presster erfolgt die Füllung der Matrize aus dem Füllschuh bei einer langsamen Geschwindigkeit unabhängig von der späteren Tablettiergeschwindigkeit. Der Unterstempel bewegt sich entlang einer Schiene an die vorgewählte Fülltiefe-Position (dosing position), während der Füllschuh durch leichte Hin- und Herbewegungen das Pulver gravimetrisch eindostiert. Anschliessend bewegt sich der Füllschuh nach hinten, und der Tablettierschlitten kommt für wenige Sekunden zum Stillstand. Die Matrize ist nicht abgedeckt und bis zur Oberkante mit Tablettiermasse gefüllt. Dann bewegt sich der Tablettierschlitten mit der vorgewählten Geschwindigkeit nach rechts zum Tablettieren.

##### 7.5.3.2.3.2 Füllprinzip Konventioneller Rundläufer

Beim Rundläufer wird die Matrize zu Beginn des Tablettierzyklus bei der festgelegten Tablettiergeschwindigkeit aus einem Rührflügel-Füllschuh gefüllt. Der Unterstempel wird an eine etwas tiefere Position als die gewählte Fülltiefe gefahren, wodurch eine leichte Überfüllung erfolgt. Anschliessend wird der Unterstempel entlang der Dosierschiene wieder etwas nach oben geführt. Dadurch wird das überschüssige Tablettiermaterial wieder ausdosiert und durch einen Abstreifer vom Matrizenstisch entfernt.

## Experimenteller Teil

### Scale Up Ansätze

Am Ende des Füllzyklus bewegt sich der Unterstempel wieder minimal abwärts, um Pulververluste durch Herausschleudern aus der Matrize zu minimieren.

Bei den Rundläufern mit konventionellem Füllprinzip entsteht bei den höheren Tablettiergeschwindigkeiten ein Materialdefizit. Trotz einer entsprechenden Anpassung der Füllschuhdrehzahl fließt das Material vertikal nicht schnell genug nach und würde dann bei gleichbleibender Fülltiefe zu einer geringeren Tablettenmasse führen. Daher wird in der Regel bei höherer Geschwindigkeit die Fülltiefe nach unten angepasst, um die Tablettenmasse beizubehalten.

#### 7.5.3.2.3.3 Versuchsergebnisse

##### 7.5.3.2.3.3.1 Presster und Korsch Ph 300e/43

Sowohl auf dem Presster als auch auf der Korsch Tablettenpresse wurde eine umso grössere Fülltiefe gewählt, je schneller die Tabletten verpresst wurden, um damit grössere Pulververluste bei höheren Geschwindigkeiten entsprechend auszugleichen.

Bei den Versuchen wurden bei den drei verschiedenen Druckhaltezeiten für die unterschiedlichen Hauptpresskräfte bzw. Steghöhen jeweils Teilchargen à 20 Tabletten hergestellt. Da die Tablettenmasse unabhängig von der eingestellten Steghöhe ist, wurden die mittleren Massen und Standardabweichungen für jeweils die bei gleicher Druckhaltezeit verpressten Tabletten berechnet und gegen die eingestellten Fülltiefen aufgetragen (Abbildung 163).

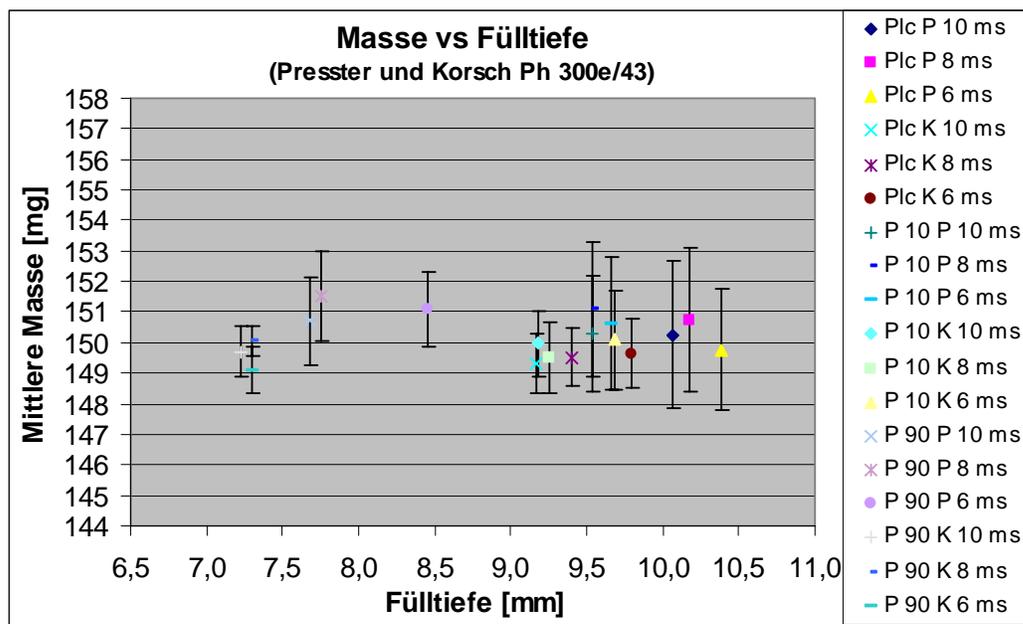


Abbildung 163: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und Korsch Ph 300e/43 - Masse vs Fülltiefe

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

Legende	Formulierung	Gerät	Druckhaltezeit [ms]
PLC P 10 ms	Placebo DC	Presster (Korsch-Simulation)	10
PLC P 8 ms			8
PLC P 6 ms			6
PLC K 10 ms		Korsch	10
PLC K 8 ms			8
PLC K 6 ms			6
P 10 P 10 ms	Paracetamol 10 % DC	Presster (Korsch-Simulation)	10
P 10 P 10 ms			8
P 10 P 10 ms			6
P 10 K 10 ms		Korsch	10
P 10 K 8 ms			8
P 10 K 6 ms			6
P 90 P 10 ms	Paracetamol 90 % DC	Presster (Korsch-Simulation)	10
P 90 P 8 ms			8
P 90 P 6 ms			6
P 90 K 10 ms		Korsch	10
P 90 K 8 ms			8
P 90 K 6 ms			6

Tabelle 69: Erklärung der Legende zu Abbildung 163

Alle Tabletten liegen bezüglich ihrer mittleren Masse und der Standardabweichungen innerhalb des zuvor festgelegten Richtwertes von  $150 \text{ mg} \pm 2,5 \%$  ( $146,3 - 153,8 \text{ mg}$ ). **Dabei konnte auf der Korsch Tablettenpresse bei allen drei Formulierungen eine etwas geringere Fülltiefe zur Erreichung der gewünschten Masse eingestellt werden. Eine Ursache dafür liegt vermutlich in dem geringeren Pulververlust aus der Matrize durch das aufwändigere Füllprinzip mit dem Abstreifmechanismus und der Abwärtsbewegung des Unterstempels. Ausserdem führt die Befüllung mithilfe des Rührflügels zu einer gleichmässigen Beschickung der Matrize ohne Luftlöcher. Dadurch nimmt die gewünschte Tablettiermasse ein geringeres Volumen ein.**

**Die kleineren Standardabweichungen bei den Tablettenmassen auf der Korsch belegen, dass durch den komplizierteren Füllmechanismus bei allen drei Formulierungen eine höhere Dosiergenauigkeit erreicht werden kann.** Dies ist für die Routineproduktion erforderlich, kann aber für ein Versuchsgerät vernachlässigt werden.

Je kleiner das Schüttvolumen der Tablettiermischung und je leichter die Fliessfähigkeit, umso kleiner ist die eingestellte Fülltiefe. Bei Paracetamol DC 90 % sind die eingestellten Fülltiefen um ca. 2 mm kleiner als bei Placebo DC und Paracetamol 10 % DC. Zwischen Placebo DC und Paracetamol 10 % DC beträgt der Unterschied nur etwa 0,5 mm.

### 7.5.3.2.3.3.2 Presster und Fette PT 2090/43

Auch bei dem Versuch auf der Fette PT 2090/43 Tablettenpresse und ihrer Simulation auf dem Presster wurden Teilchargen à 20 Tabletten bei den unterschiedlichen Steghöhen bzw. Hauptpresskräften bei jeder Druckhaltezeit gebildet. Die mittleren Massen und Standardabweichungen für jeweils die bei gleicher Druckhaltezeit verpressten Tabletten wurden berechnet und gegen die eingestellten Fülltiefen aufgetragen (Abbildung 164). Die Datenbeschriftung erfolgte analog wie bei dem Korsch-Versuch.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

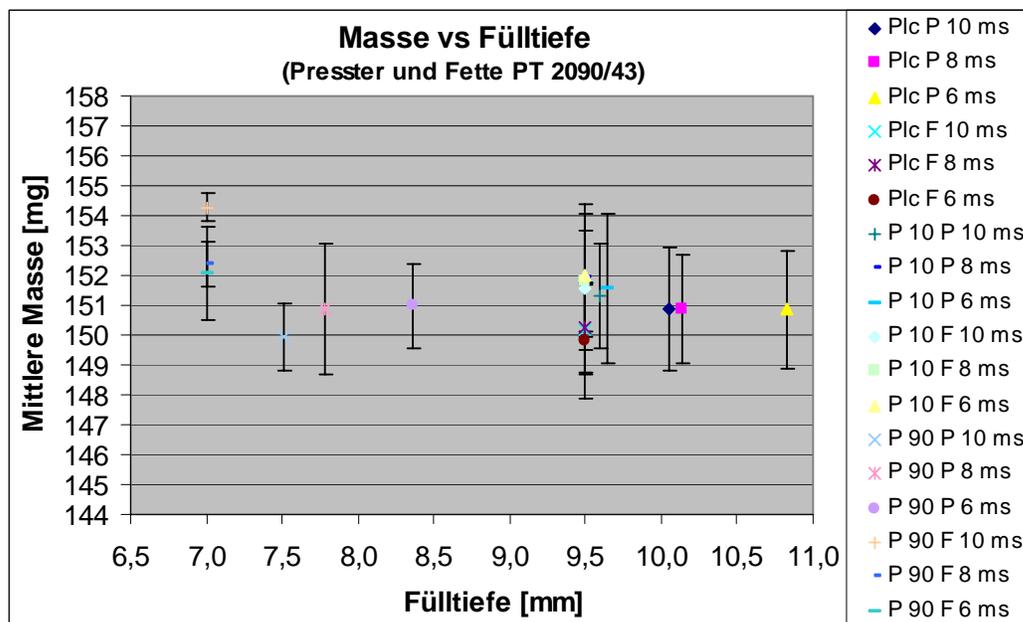


Abbildung 164: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und Fette PT 2090/43 - Masse vs Fülltiefe

Die Tabletten lagen bis auf Paracetamol 90 % auf der Fette bezüglich ihrer mittleren Masse und der Standardabweichungen innerhalb des gewünschten Bereiches von 146,3 – 153,8 mg. **Dabei konnte auch auf der Fette PT 2090-Tablettenpresse genauso wie auf der Korsch Ph 300e/43 eine etwas geringere Fülltiefe als beim Presster zur Erreichung der gewünschten Masse eingestellt werden. Dies liegt an dem aufwändigeren Fill-O-Matic-Füllprinzip, das wie bei der Korsch-Presse zu einer vollständigen und homogenen Befüllung der Matrize ohne Luftlöcher führt und ein gleichmässigeres Nachfließen der Tablettiermischung im Füllschuh ermöglicht**<sup>159</sup>.

Die etwas grösseren Tablettenmassen bei Paracetamol 90 % DC auf der Fette-Presse liegen daran, dass die eingebaute Füllkurve für das geringere Schüttvolumen von Paracetamol 90 % nicht optimal war<sup>159</sup>. Der Versuch wurde zwischen Routineproduktionen durchgeführt und sowohl das Tablettierwerkzeug als auch die Tablettenpresse wurden dringend für Folgeproduktionen benötigt. Deshalb war ein Umbau nicht möglich und die Ergebnisse wurden so akzeptiert.

### 7.5.3.2.3.4 Füllprinzip IMA Comprima

Die Befüllung der Matrize erfolgt zentrifugal aus einem Fülltrichter in der Mitte der Tablettenpresse. Die geförderte Pulvermenge wird durch die Einstellung der Achse 1 bestimmt, die Dosierung in die Matrize durch die Einstellung der Achse 2. Dabei geben die Achsen-einstellungen die Positionen des Oberstempels in der Matrize an. Die Matrizen werden zentrifugal in ihrem unteren Bereich gefüllt. Erfahrungsgemäss kann der zur homogenen Dosierung des Tablettiermaterials erforderliche Massefluss in die Matrizen nur bei hohen Rotorgeschwindigkeiten erreicht werden. Zur Einstellung der Maschine wird üblicherweise eine Geschwindigkeit von 150.000 Tabletten/h gewählt. Die Produktion erfolgt in der Regel bei Geschwindigkeiten von über 200.000 Tabletten/h.

### 7.5.3.2.3.5 Versuchsergebnisse

Für den Versuch wurden die drei Geschwindigkeiten 260.000 Tabletten/h, 290.000 Tabletten/h und 300.000 Tabletten/h (Maximalgeschwindigkeit) gewählt, um einen möglichst grossen Bereich der Maschine abzudecken. Dies entspricht Druckhaltezeiten von 9 ms, 8 ms und 7,8 ms. Die auf den beiden anderen Rundläufern erzielbare Druckhaltezeit von 6 ms ist auf der IMA Comprima konstruktionsbedingt nicht einstellbar. Bei der 10 ms entsprechenden Geschwindigkeit lief die Maschine zu langsam für eine akzeptable Variabilität der Tablettenmasse.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

Auf dem Presster wurden von jeder der drei Formulierungen 2 Teilchargen à 20 Tabletten bei einer Druckhaltezeit von 8 ms ohne Vorpresskraft hergestellt. Die mittlere Masse und Standardabweichung der jeweils 40 Tabletten wurde für Abbildung 165 verwendet.

Auf Abbildung 165 ist die Auftragung der Tablettenmasse (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Tabletten aller drei Formulierungen gegen die am Presster und an der IMA Comprima 300/36 eingestellte Fülltiefe bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten dargestellt.

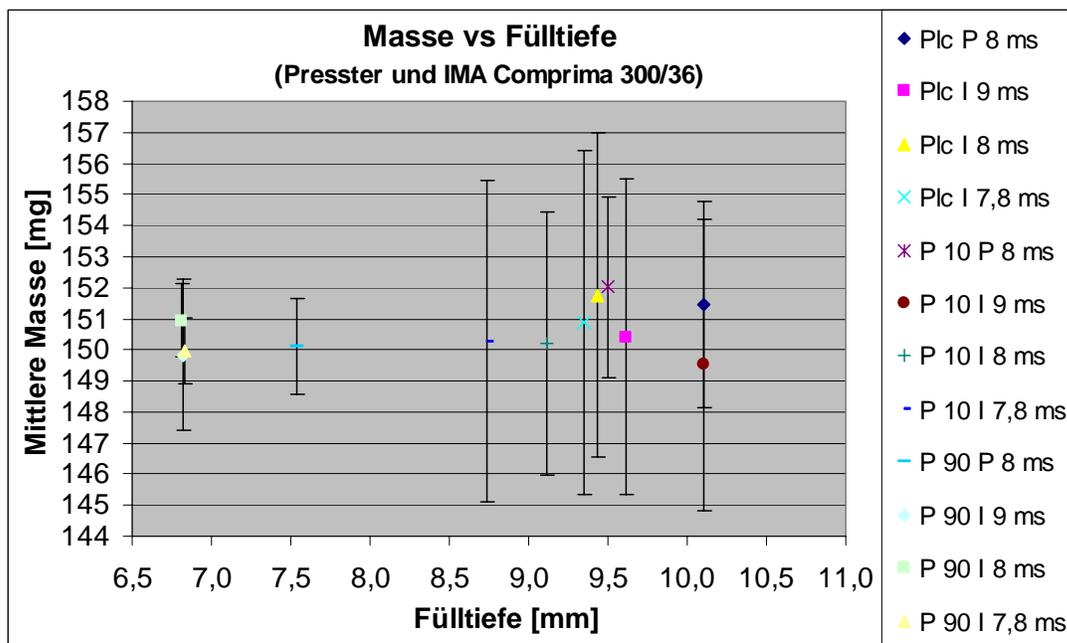


Abbildung 165: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und IMA Comprima 300/36 - Masse vs Fülltiefe

Alle Tabletten lagen bezüglich ihrer mittleren Masse in dem vorher festgelegten Bereich von 146,3 – 153,8 mg. **Die Fülltiefen am Presster wurden vergleichbar zu den bisherigen Versuchen eingestellt; sie führen zu vergleichbaren Tablettenmassen auf dem Simulator. Die Standardabweichungen sind beim Presster für alle drei Formulierungen etwas grösser als bei den Simulationen der anderen beiden Rundläufer mit Vorpressung. Durch die Vorverdichtung bleibt die Matrize kürzere Zeit offen, und der Pulververlust aus der Matrize wird minimiert und einheitlicher.**

Bei den Placebotabletten war die Fülltiefe auf der IMA Comprima 300 gleich hoch wie bei der Korsch und Fette eingestellt. Die deutlich grösseren Standardabweichungen bei den Tablettenmassen bei der IMA Comprima lagen weit ausserhalb der für eine Routineproduktion entsprechend der Freiburger SOP geforderten IPC-Grenzen. Sie belegen die schwierige Einstellung dieser Maschine auf die gewünschte Tablettenmasse bei der Verarbeitung der Placebomischung. Da es sich um Versuchsansätze zur Information handelte, wurde die Tablettierung trotzdem weitergefahren. Die Erhöhung der Tablettiergeschwindigkeit führte zu keiner Verbesserung.

**Bei Paracetamol 10 % DC konnte aufgrund des etwas leichteren Fließens dieser Mischung eine kleinere Fülltiefe eingestellt werden. Je höher die Tablettiergeschwindigkeit war, umso kleiner war die Fülltiefe. Der maximale Unterschied von 1,5 mm macht die Abhängigkeit der Fülltiefeinstellung von der Tablettiergeschwindigkeit besonders deutlich.** Auch bei Paracetamol 10 % sind die Standardabweichungen bei der Masse deutlich grösser als bei der Tablettierung auf der Korsch- und Fette-Pressen und durch die Geschwindigkeitserhöhung nicht deutlich verbesserbar.

**Bei der Verarbeitung von Paracetamol 90 % DC-Endmischung wird der Unterschied zwischen den Formulierungen am deutlichsten. Die Fülltiefe war mit ca. 6,8 mm noch kleiner als bei den beiden anderen Rundläufern (ca. 7,2 mm). Das Material floss so schnell und gleichmässig in die Matrizen, dass keine geschwindigkeitsabhängige Anpassung der Fülltiefe auf der IMA Comprima erforderlich war.**

## Experimenteller Teil

### Scale Up Ansätze

Die Standardabweichungen bei den Tablettenmassen sind deutlich niedriger als bei den beiden anderen Formulierungen und liegen nur bei Paracetamol 90 % DC innerhalb der geforderten IPC-Grenzen.

Um den Vergleich mit den anderen Maschinen bezüglich der Tabletteneigenschaften nicht zu verfälschen, wurden bei allen drei Formulierungen nur Tabletten auf Dicke, Durchmesser und Bruchfestigkeit geprüft, deren Einzelmasse innerhalb des Bereiches von 146 – 154 mg lag.

Auf der IMA Comprima sind bezüglich der Tablettenmasse nur Formulierungen mit einer guten Fließfähigkeit zufriedenstellend tablettierbar. Dafür liefert die Maschine jedoch maximal mehr als doppelt so hohe Ausstosszahlen im Vergleich zu den beiden konventionellen Rundläufern. Sie ist für Produkte mit grösseren Produktionsvolumina sehr interessant.

#### 7.5.3.2.4 Presster und Korsch Ph 300e/43

##### 7.5.3.2.4.1 Tablettierbarkeit – Zerreiissfestigkeit versus Hauptpresskraft

Bei der niedrigsten Tablettiergeschwindigkeit (10 ms Druckhaltezeit) wurde ein komplettes PKH-Profil (Presskraft-Bruchfestigkeits-Profil) mit mindestens 5 Punkten erstellt. Beim Anfahren der höchstmöglichen Hauptpresskraft sowohl auf dem Presster als auch auf der Korsch-Tablettenpresse musste die maximale Stempelbelastung von 23 kN berücksichtigt werden. Daher liegen für hohe Presskräfte nur einzelne Ergebnisse vor. Bei den höheren Geschwindigkeiten (8 und 6 ms Druckhaltezeit) wurden jeweils die niedrigste Presskraft und die Presskräfte um den Wendepunkt (ca. 11 kN) des PKH-Profiles bei 10 ms herum angefahren. Für jede Hauptpresskraft wurde eine Teilcharge hergestellt und 10 Tabletten auf ihre Bruchfestigkeit getestet. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Zerreiissfestigkeit der Tabletten aller drei Formulierungen wurden gegen die am Presster und an der Korsch Ph 300e/43 Tablettenpresse angewandte obere Hauptpresskraft bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten aufgetragen (Abbildung 166).

Um die Bruchfestigkeitsergebnisse bezüglich der Dicke und des Durchmessers der Tabletten zu normieren, wurde die Zerreiissfestigkeit nach Formel 64<sup>161</sup> für gewölbte Tabletten berechnet.

$$\sigma_t = \frac{10 F}{\pi D^2} \left( 2,84 \frac{t}{D} - 0,126 \frac{t}{W} + 3,15 \frac{W}{D} + 0,01 \right)^{-1}$$

$\sigma_t$  = Zerreiissfestigkeit [MPa]

F = Kraft beim Bruch [N]

D = Durchmesser [mm]

P = Kraft beim Bruch [N]

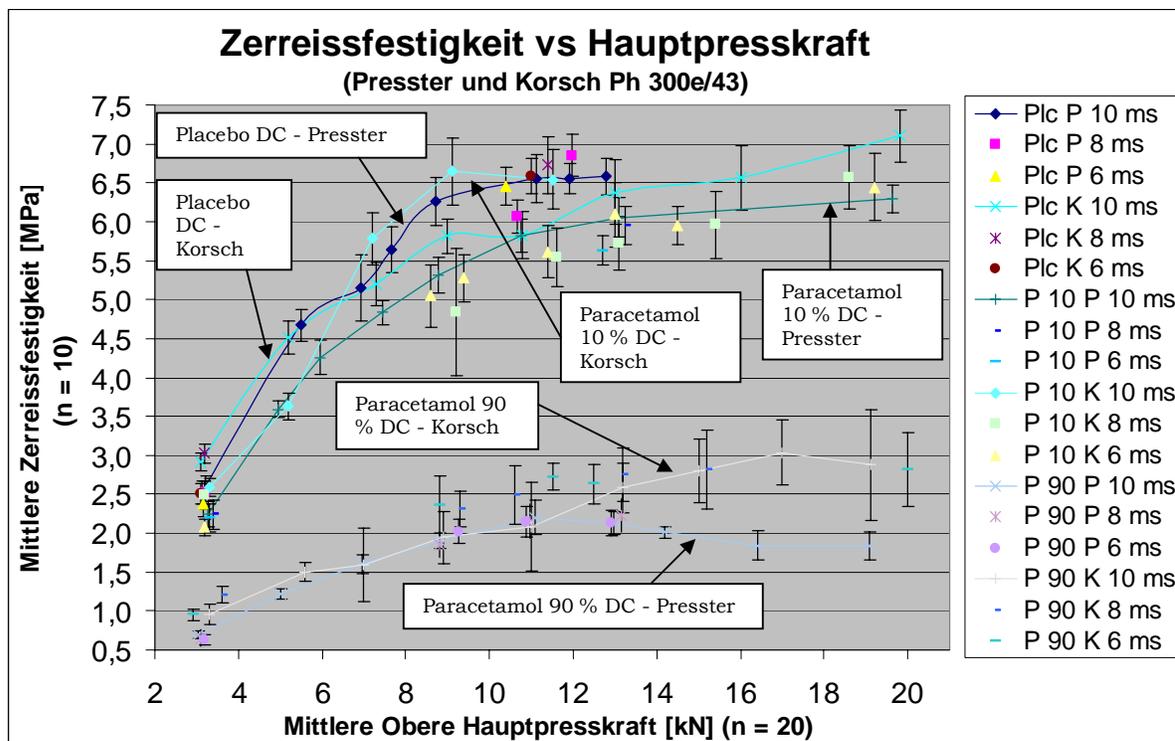
t = Dicke über alles [mm]

W = Dicke des zentralen Zylinders [mm]

#### Formel 64: Zerreiissfestigkeit gewölbter Tabletten

Auf Abbildung 166 wurde die Tablettierbarkeit als Zerreiissfestigkeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Tabletten aller drei Formulierungen gegen die am Presster und an der Korsch Ph 300e/43 Tablettenpresse angewandte Hauptpresskraft bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten aufgetragen.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze



**Abbildung 166: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und Korsch Ph 300e/43 – Tablettierbarkeit - ZerreiBfestigkeit vs Hauptpresskraft**

Die Tabletten aller drei Formulierungen zeigen wie erwartet mit ansteigender Hauptpresskraft auf beiden Geräten eine steigende ZerreiBfestigkeit. Dabei liegen die Ergebnisse der Placebo DC Tabletten im Verlauf des Profils bei allen drei Druckhaltezeiten oberhalb der Ergebnisse der Paracetamol 10 % DC- und Paracetamol 90 % DC-Tabletten.

Bei Placebo DC sind die Presster-Tabletten ab 5 kN Hauptpresskraft etwas fester als die Korsch-Tabletten. Bei Paracetamol 10 % verhalten sich die Profile bei 7 kN, 9 kN und 11 kN umgekehrt. Bei Paracetamol 90 % stimmen die Profile im Bereich zwischen 3 kN und 11 kN für Presster und Korsch sehr gut überein. Oberhalb von 11 kN sinkt das Presster-Profil langsam ab, das Korsch-Profil steigt jedoch bis zu einer Hauptpresskraft von 17 kN langsam weiter an.

**Der hohe Anteil an Paracetamol mit seinem spröde-elastischen Verformungsverhalten führt zu deutlich niedrigeren ZerreiBfestigkeiten der Paracetamol 90 % DC Tabletten. Der Wendepunkt des Korsch-PKH-Profiles liegt bei Paracetamol 90 % DC durch die Sprödigkeit im Vergleich zu Placebo DC bei einer niedrigeren Hauptpresskraft.**

### 7.5.3.2.4.2 Kompaktierbarkeit - Ln ZerreiBfestigkeit versus Porosität

Zur Normierung der Daten wurde die Porosität mit der Formel 65 berechnet.

$$\varepsilon = (1 - \rho_r) * 100 \%$$

$$\varepsilon = \text{Porosität} [\%]$$

$$\rho_r = \text{relative Dichte} = \rho / \rho_a$$

$$\rho = \text{Dichte der Tablette} [\text{g}/\text{cm}^3]$$

$$\rho_a = \text{absolute Dichte} [\text{g}/\text{cm}^3]$$

**Formel 65: Porosität**

Zur Prüfung auf die Anwendbarkeit einer der Ryshkewitch-Gleichung (s. Formel 66) entsprechenden logarithmischen Abhängigkeit wurde der natürliche Logarithmus der ZerreiBfestigkeit gegen die Porosität der Tabletten aufgetragen.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

$$TS = TS_0 \cdot \exp(-k\varepsilon)$$

TS = tensile strength (Zerreissfestigkeit)

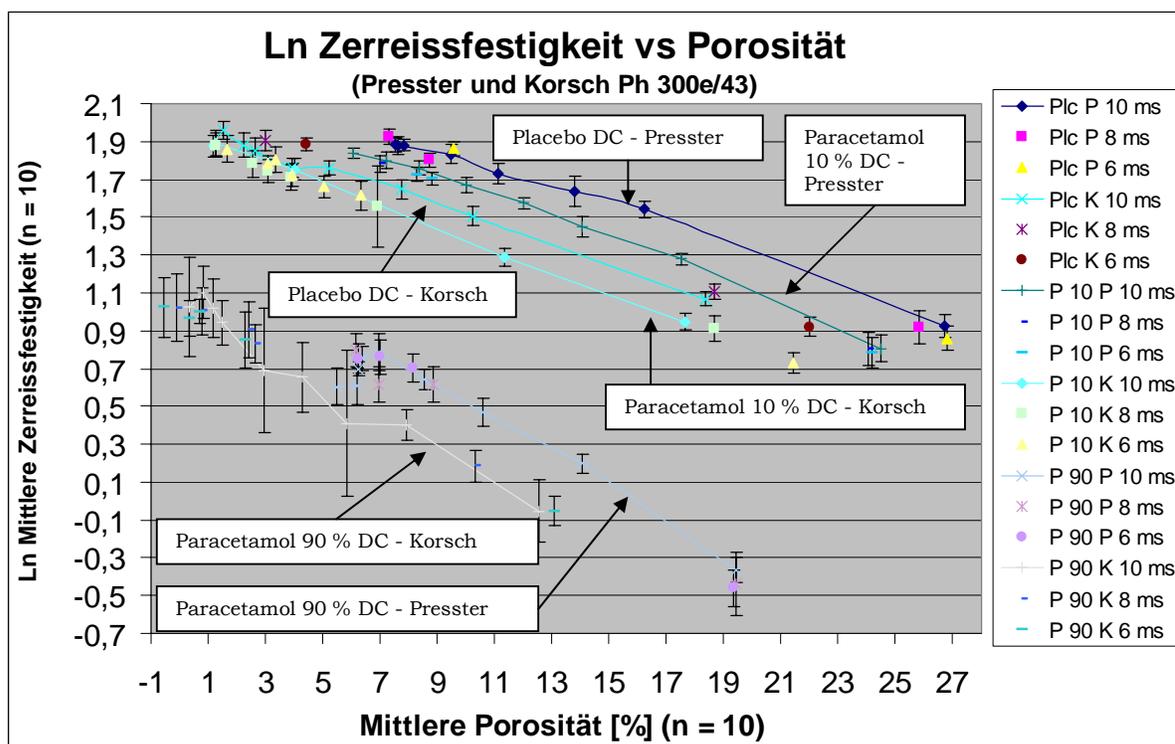
TS<sub>0</sub> = geschätzte Zerreissfestigkeit bei Null-Porosität

ε = Porosität

k = Konstante, die den Effekt der Porositätsänderung auf die Bruchfestigkeit beschreibt

### Formel 66: Ryshkewitch-Gleichung

Auf Abbildung 167 wurde die Kompaktierbarkeit als der natürliche Logarithmus der Zerreissfestigkeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Tabletten aller drei Formulierungen gegen die Porosität der Tabletten (Mittelwerte) bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten aufgetragen.



**Abbildung 167: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und Korsch Ph 300e/43 – Kompaktierbarkeit - Ln Zerreissfestigkeit vs Porosität**

Der natürliche Logarithmus der Zerreissfestigkeit zeigt für alle drei Formulierungen und beide Geräte eine lineare Abhängigkeit von der Porosität mit einem parallelen Verlauf aller Geraden. Die in der Ryshkewitch-Gleichung beschriebene logarithmische Abhängigkeit wird damit bestätigt. Nur im Bereich der sehr geringen Porosität von weniger als 3 % steigen die Logarithmen der Zerreissfestigkeit nicht weiter an, da die Tabletten überpresst sind.

**Die Presster-Tabletten sind aufgrund ihrer etwas grösseren Dicke bei allen drei Formulierungen bei gleicher Porosität um ca. 0,2 Einheiten härter.** Die Placebo DC-Presster Tabletten zeigen die grössten Logarithmen der Zerreissfestigkeiten gefolgt von Paracetamol 10 % DC-Presster, Placebo DC-Korsch und Paracetamol 10 % DC-Korsch. Mit deutlichem Abstand liegen die beiden Paracetamol 90 % DC-Ergebnisse für die Presster- bzw. Korsch-Tabletten im unteren Bereich der Graphik. Dies liegt an dem überwiegend spröde-elastischen Verformungsverhalten der Tabletten aufgrund des hohen Paracetamol-Anteils. Im Gegensatz dazu weisen die Tabletten mit einem hohen Anteil an mikrokristalliner Cellulose überwiegend plastisches Verformungsverhalten auf. Bei allen drei Formulierungen und beiden Geräten ist kein Effekt der Druckhaltezeit zu erkennen.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

Druckhaltezeit [ms]	Formulierung	Gerät	Geradengleichung der Trendlinie	Korrelationskoeffizient R <sup>2</sup>	k
10	Placebo DC	Presster	$y = -0,0494x + 2,2829$	0,9886	0,05
		Korsch	$y = -0,0502x + 2,004$	0,9907	0,05
	Paracetamol 10 % DC	Presster	$y = -0,056x + 2,2207$	0,9923	0,06
		Korsch	$y = -0,0578x + 1,9606$	0,9982	0,06
	Paracetamol 90 % DC	Presster	$y = -0,0747x + 1,1843$	0,9161	0,07
		Korsch	$y = -0,0927x + 1,0732$	0,9605	0,09

Tabelle 70: Geradengleichungen der Trendlinien und Korrelationskoeffizienten zu Abbildung 167

### 7.5.3.2.4.3 Zerreiissfestigkeit der Tabletten versus Druckhaltezeit

Die Zerreiissfestigkeit in Abhängigkeit von der Druckhaltezeit wird auf Abbildung 168 durch die Auftragung ausgewählter Teilchargen, für die Ergebnisse bei unterschiedlichen Druckhaltezeiten und gleicher eingestellter Steghöhe vorliegen, dargestellt.

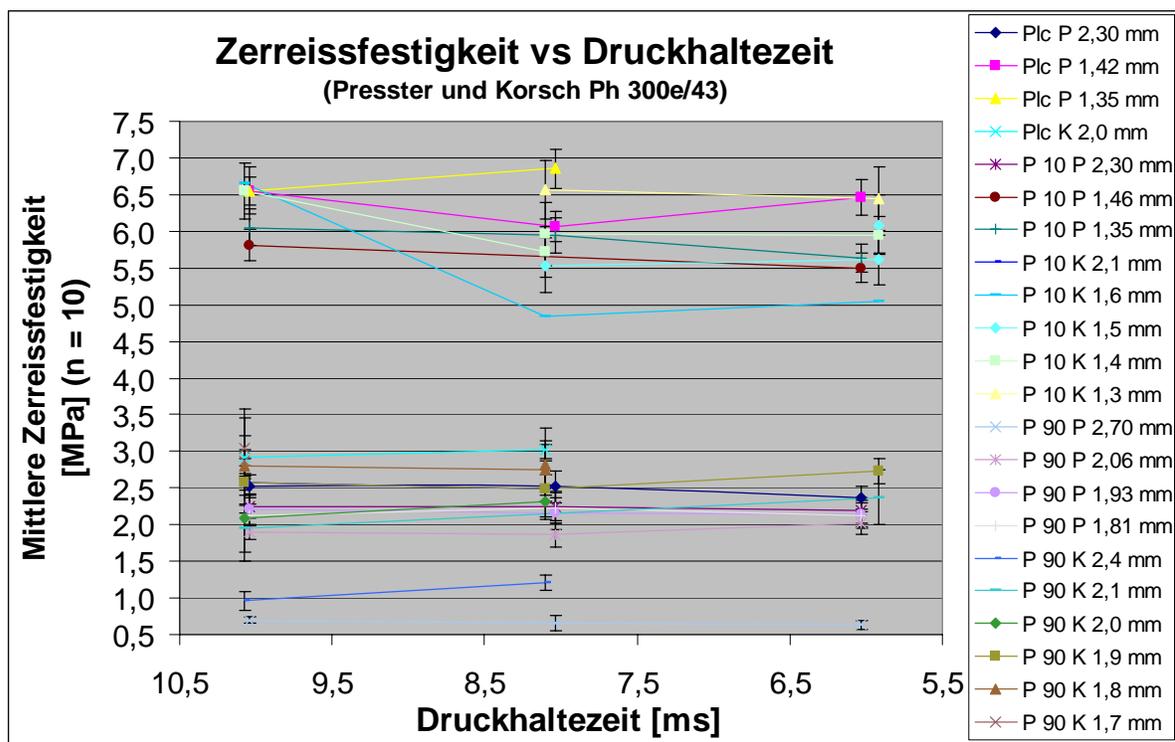


Abbildung 168: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und Korsch Ph 300e/43 - Zerreiissfestigkeit vs Druckhaltezeit

Bei den Placebotabletten ist bei beiden Geräten kein Effekt der Druckhaltezeit auf die Zerreiissfestigkeit erkennbar. Bei gleichen Steghöhen sind die Zerreiissfestigkeiten der Tabletten vom Presster und von der Korsch-Tablettenpresse gleich gross.

Bei den Paracetamol 10 % DC-Presster-Tabletten ist kein Effekt der Druckhaltezeit auf die Zerreiissfestigkeit erkennbar. **Die Korsch-Tabletten zeigen jedoch bei den Steghöhen 1,6 mm und 1,4 mm eine Abnahme der Zerreiissfestigkeit bei einer Verkürzung der Druckhaltezeit von 10 ms auf 8 ms, besonders bei der Steghöhe von 1,6 mm.** Bei den anderen Steghöhen ist dieser Effekt teilweise nicht erkennbar, da nicht alle drei Druckhaltezeiten untersucht wurden. Bei einer weiteren Verkürzung der Druckhaltezeit findet keine weitere Abnahme der Zerreiissfestigkeit statt.

Bei den Paracetamol 90 % DC-Tabletten sind die Zerreiissfestigkeiten der auf dem Presster und der Korsch hergestellten Tabletten gleich gross. Bei beiden Geräten ist kein Effekt der Druckhaltezeit auf die Zerreiissfestigkeit erkennbar.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

### 7.5.3.2.4.4 Vorpresskraft versus Steghöhe

Dadurch, dass an der Korsch Tablettenpresse die Vordruckrollen an der gleichen Schwinge befestigt sind wie die Hauptdruckrollen<sup>156</sup>, konnten die Steghöhen an den Vordruckrollen nicht unabhängig von den Steghöhen an den Hauptdruckrollen eingestellt werden. Die Steghöhendifferenz zwischen Vordruck- und Hauptdruckrollen beträgt 0,4 bis 0,8 mm. Bei relativ niedrigen Hauptpresskräften waren die Vordruckrollen nur so einstellbar, dass relativ niedrige Vorpresskräfte resultierten. Die Presskräfte der Presster-Simulationen waren auf der Korsch-Tablettenpresse nicht einstellbar.

Auf Abbildung 169 wurde die obere Vorpresskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Tabletten aller drei Formulierungen gegen die am Presster und an der Korsch Ph 300e/43 Tablettenpresse eingestellte Steghöhe an den Vordruckrollen bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten aufgetragen.

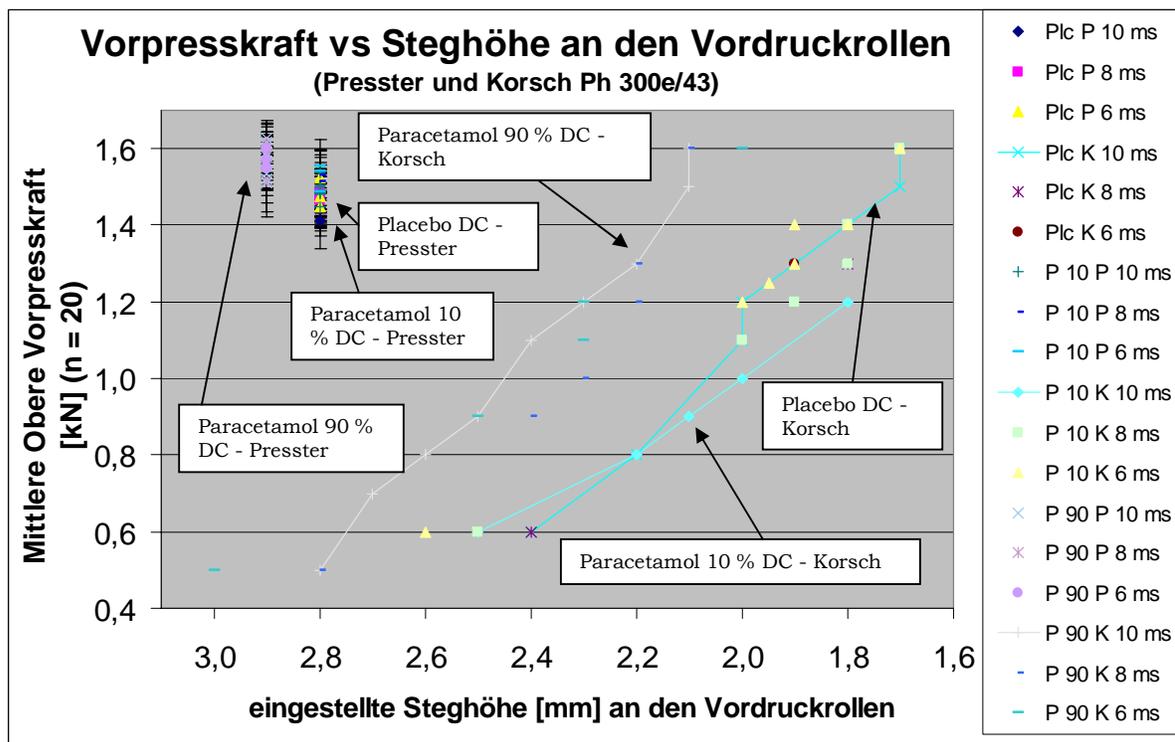


Abbildung 169: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und Korsch Ph 300e/43 - Vorpresskraft vs Steghöhe Vordruckrollen

Obwohl die Steghöhen an den Vordruckrollen auf der Korsch deutlich kleiner als beim Presster eingestellt waren (einzige Ausnahme: Paracetamol 90 % 3,0 mm; 6 ms), wurden die Korsch-Tabletten überwiegend mit niedrigeren Vorpresskräften als die Presster-Tabletten hergestellt. **Durch die kleineren Steghöhen wurden die Korsch-Tabletten stärker vorverdichtet als die Presster-Tabletten.** Die minimalen Unterschiede in der Vorpresskraft zwischen den bei unterschiedlichen Druckhaltezeiten verpressten Korsch-Tabletten resultieren aus den unterschiedlichen Tablettenmassen.

Bei Paracetamol 90 % DC resultieren dieselben Vorpresskräfte bei einer um 0,2 mm grösseren Steghöhe. Das bedeutet, die Formulierung bot aufgrund ihres spröde-elastischen Verformungsverhaltens einen deutlich grösseren Presswiderstand.

**Da auf den verschiedenen Geräten deutlich unterschiedliche Steghöhen zu vergleichbaren Vorpresskräften führten, muss die Steghöhe und nicht die Presskraft als Einstellung für einen Maschinenvergleich gewählt werden.**

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

### 7.5.3.2.4.5 Hauptpresskraft versus Steghöhe

Auf Abbildung 170 wurde die obere Hauptpresskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Tabletten aller drei Formulierungen gegen die am Presster und an der Korsch Ph 300e/43-Tablettenpresse eingestellte Steghöhe bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten aufgetragen.

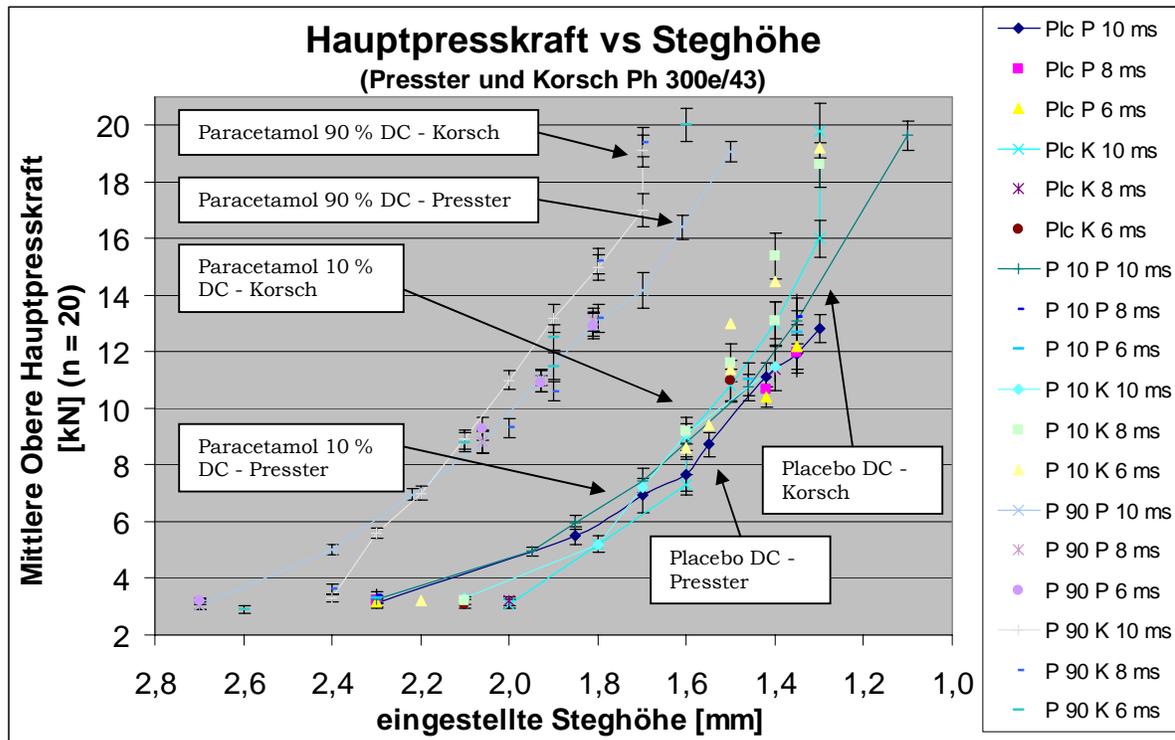


Abbildung 170: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und Korsch Ph 300e/43 - Hauptpresskraft vs Steghöhe

**Die Kurven von Presster und Korsch zeigen bei allen drei Formulierungen in den mittleren Presskraftbereichen eine sehr gute Übereinstimmung.** Nur in den Bereichen der sehr kleinen und sehr grossen Steghöhen driften sie auseinander. Das liegt sehr wahrscheinlich an der unterschiedlichen Vorverdichtung auf Presster und Korsch (s. Abbildung 169). **Bei beiden Geräten sind keine Effekte der unterschiedlichen Druckhaltezeiten zu sehen. Trotz der relativ guten Übereinstimmung der Kurven sollte für einen Maschinenvergleich bei der Hauptpressung die Steghöhe und nicht die Presskraft als Einstellungsparameter gewählt werden.**

### 7.5.3.2.4.6 Komprimierbarkeit - Ln Hauptpresskraft versus Tablettendicke

Auf Abbildung 171 wurde die Komprimierbarkeit als der natürliche Logarithmus der angewandten Hauptpresskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) bei den Tabletten aller drei Formulierungen gegen die Tablettendicke der Presster- und der Korsch Ph 300e/43-Tabletten bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten aufgetragen.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

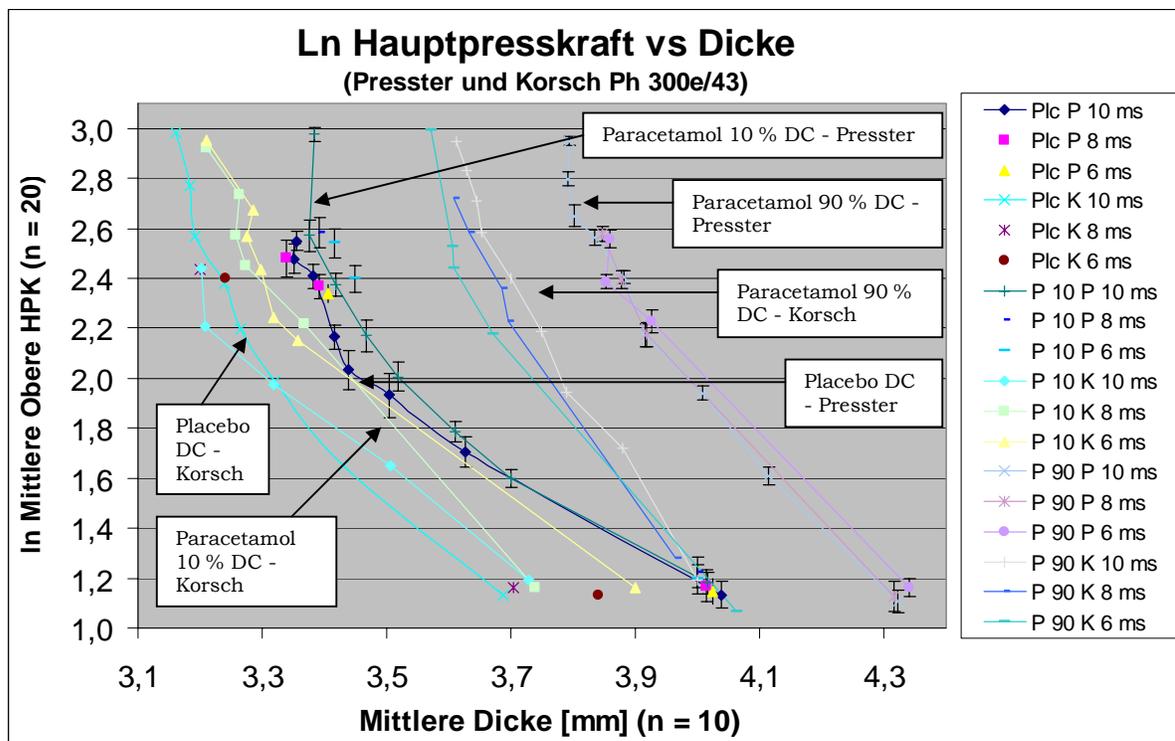


Abbildung 171: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und Korsch Ph 300e/43 – Komprimierbarkeit - Ln Hauptpresskraft vs Dicke

Der natürliche Logarithmus der Hauptpresskraft zeigt für alle drei Formulierungen und beide Geräte eine lineare Abhängigkeit von der Dicke der Tabletten. Nur im Bereich der sehr geringen Dicke, in dem die Tabletten überpresst sind, steigen die Logarithmen der Hauptpresskraft nicht weiter an.

**Auf der Korsch sind die Tabletten aller drei Formulierungen bei gleichen Logarithmen der Hauptpresskraft etwas dünner. Dies liegt vermutlich an den kleineren Steghöhen bei der Vorpressung und der dadurch etwas stärkeren Vorverdichtung der Tabletten auf der Korsch. Dadurch kam es zu einer effektiveren Verdichtung der Korsch-Tabletten.**

Druck-haltezeit [ms]	Formulierung	Gerät	Geradengleichung der Trendlinie	Korrelationskoeffizient R <sup>2</sup>	k
10	Placebo DC	Presster	$y = -1,9483x + 8,8969$	0,9117	1,9
		Korsch	$y = -3,3114x + 13,169$	0,9137	3,3
	Paracetamol 10 % DC	Presster	$y = -2,4165x + 10,689$	0,8385	2,4
		Korsch	$y = -2,1464x + 9,1761$	0,9657	2,1
	Paracetamol 90 % DC	Presster	$y = -3,2813x + 15,174$	0,9638	3,3
		Korsch	$y = -4,3794x + 18,657$	0,9815	4,4

Tabelle 71: Geradengleichungen der Trendlinien und Korrelationskoeffizienten zu Abbildung 171

### 7.5.3.2.4.7 Tablettendicke versus Steghöhe

Auf Abbildung 172 wurde die Dicke (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Tabletten aller drei Formulierungen gegen die am Presster und an der Korsch Ph 300e/43 Tablettenpresse eingestellten Steghöhen bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten aufgetragen.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

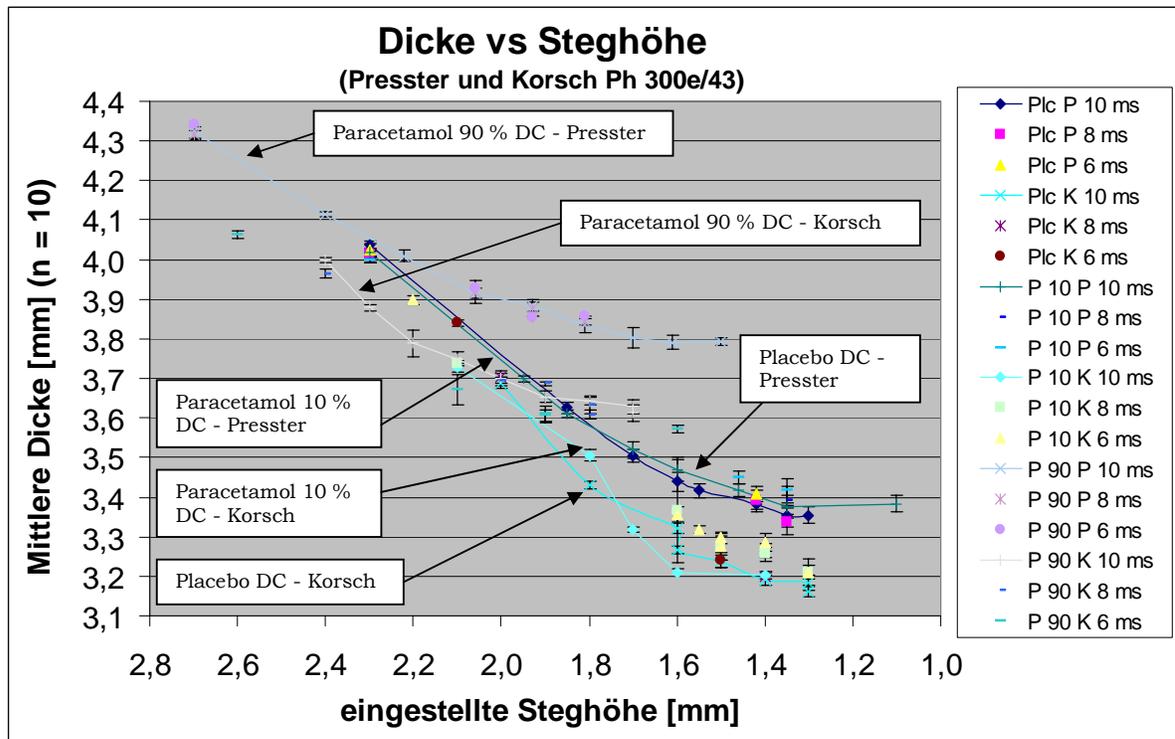


Abbildung 172: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und Korsch Ph 300e/43 - Dicke vs Steghöhe

Die Placebo DC-Presster-Tabletten sind bei gleicher Steghöhe ca. 0,2 mm dicker als die Korsch-Tabletten. Dies liegt an der stärkeren Vorverdichtung der Korsch-Tabletten (s. Abbildung 169). Bei beiden Geräten ist die Tablettendicke unabhängig von der Tablettiergeschwindigkeit bzw. Druckhaltezeit.

Bei Paracetamol 10 % DC und Paracetamol 90 % DC sind die Presster-Tabletten ebenfalls aufgrund der stärkeren Vorverdichtung bei gleicher Steghöhe 0,1 bis 0,2 mm dicker (s. Abbildung 169). Der Dickenunterschied steigt von der grösseren zur kleineren Steghöhe hin an. Bei den Presster Tabletten ist die Tablettendicke in dem geprüften Bereich unabhängig von der Druckhaltezeit.

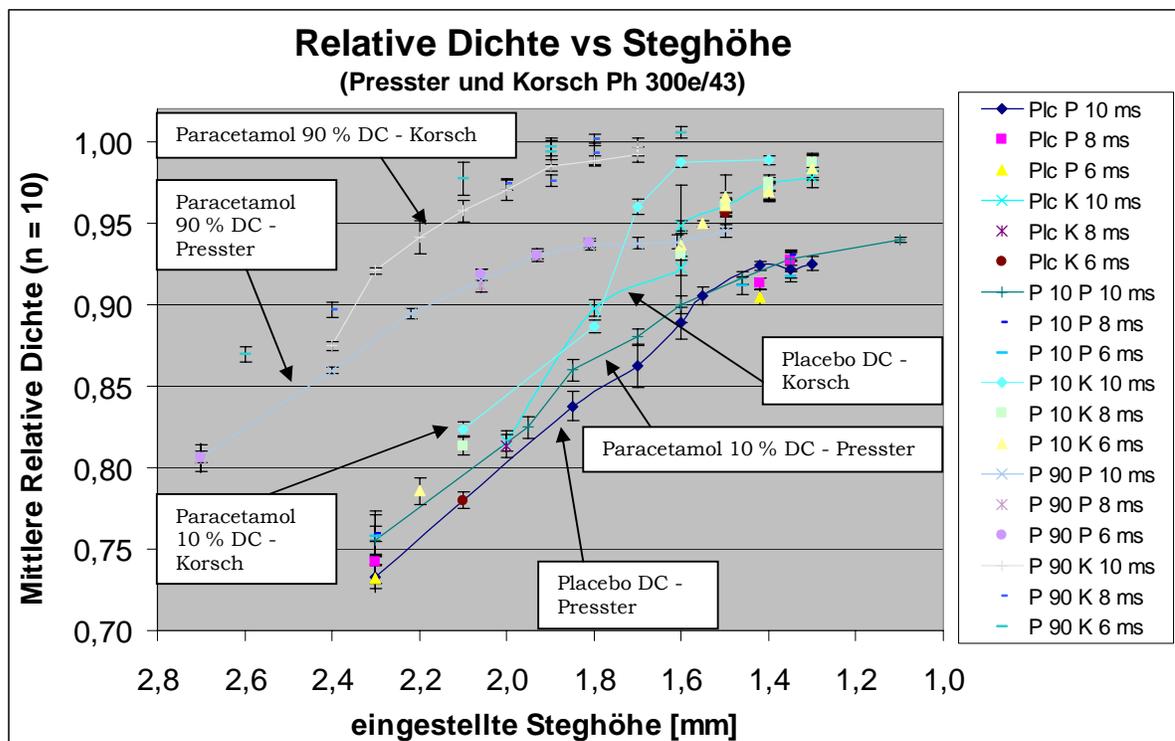
Die mit 10 ms verpressten Paracetamol 10 % DC-Korsch-Tabletten sind im Bereich zwischen 1,7 mm und 1,4 mm Steghöhe 0,1 mm dicker als die mit 8 ms und 6 ms hergestellten Korsch-Tabletten. Dieses Ergebnis stimmt mit den höheren Bruchfestigkeiten der mit 10 ms verpressten Korsch-Tabletten sehr gut überein. Bei einer längeren Druckhaltezeit bekommen die Tabletten mehr Zeit, sich plastisch zu verformen<sup>148</sup>.

Die mit 10 ms und 8 ms hergestellten Paracetamol 90 % DC-Korsch-Tabletten sind ca. 0,5 mm dicker als die mit 6 ms verpressten Korsch-Tabletten. Dieses Ergebnis passt ebenfalls zu den Bruchfestigkeitsergebnissen für diese Tabletten (s. Abbildung 166).

### 7.5.3.2.4.8 Relative Dichte versus Steghöhe

Auf Abbildung 173 wurde die relative Dichte (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Tabletten aller drei Formulierungen gegen die am Presster und an der Korsch Ph 300e/43 Tablettenpresse eingestellte Steghöhe bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten aufgetragen.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze



**Abbildung 173: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und Korsch Ph 300e/43 – Relative Dichte vs Steghöhe**

Prinzipiell verhalten sich die relativen Dichten der Tabletten aufgrund der gleichen Tablettenmassen genau umgekehrt zu den Tablettendicken. Die Unterschiede zwischen den Formulierungen und Geräten werden durch die Unterschiede in den Tablettendicken verursacht. Die deutlich grössere Standardabweichung bei der relativen Dichte bei Paracetamol 10 % Korsch 8 ms bei einer Steghöhe von 1,6 mm resultiert aus einem einzelnen deutlich dickeren (3,75 mm) und weicheren (102 N) Kern bei diesem Muster. Auch der Durchmesser dieses Kerns ist mit 7,12 mm etwas grösser als üblich.

### 7.5.3.2.4.9 Minimaler Stempelabstand und Tablettendicke versus Steghöhe

Um den Dickeunterschied zwischen den Presster- und Korsch-Tabletten genauer zu untersuchen, wurden der tatsächliche minimale Stempelabstand (Mittelwerte und Standardabweichungen) am Presster und die Tablettendicke gegen die eingestellten Steghöhen bei der Simulation der Korsch Ph 300e/43-Tablettenpresse bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten für alle drei Formulierungen aufgetragen (s. Abbildung 174). Da die Korsch-Tablettenpresse nicht entsprechend instrumentiert ist, konnten diese Daten nur für den Presster erhoben werden.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

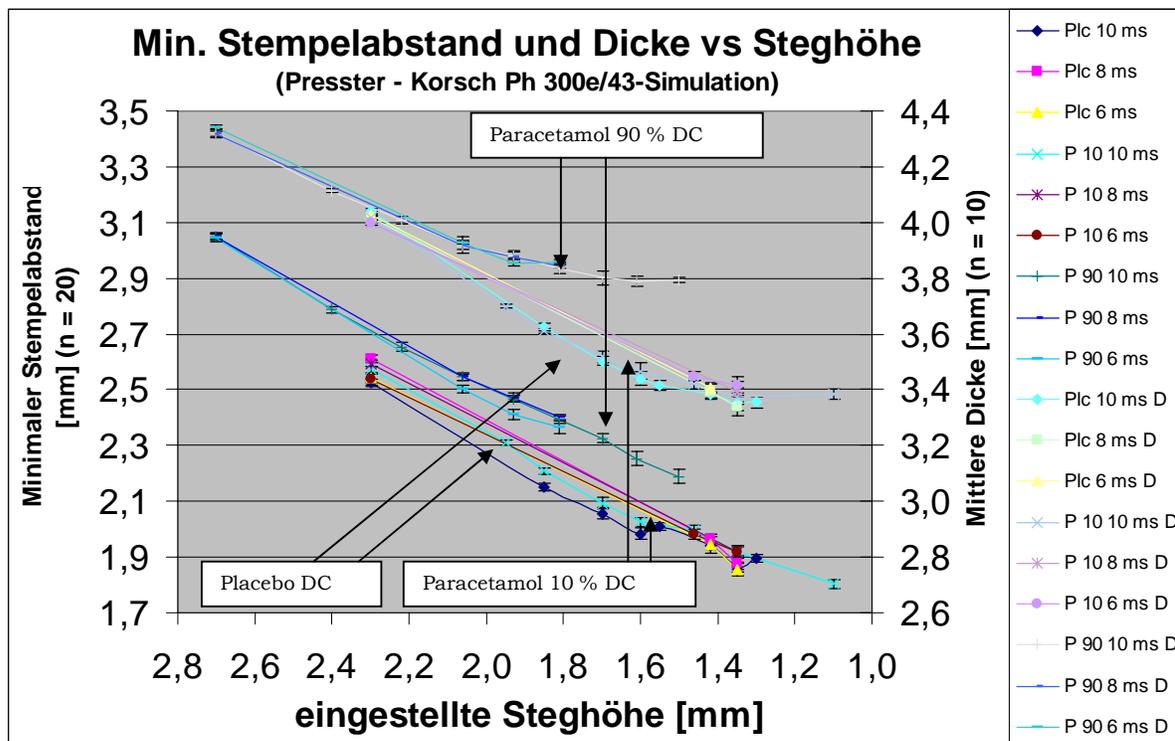


Abbildung 174: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster - Korsch Ph 300e/43-Simulation – Minimaler Stempelabstand und Dicke vs Steghöhe

Legende	Formulierung	Druckhaltezeit	Y-Achsen
Plc 10 ms/Plc 10 ms D	Placebo DC	10 ms	Min. Stempelabstand/Dicke
Plc 8 ms/Plc 8 ms D		8 ms	
Plc 6 ms/Plc 6 ms D		6 ms	
P 10 10 ms/P 10 10 ms D	Paracetamol 10 % DC	10 ms	Min. Stempelabstand/Dicke
P 10 8 ms/P 10 8 ms D		8 ms	
P 10 6 ms/P 10 6 ms D		6 ms	
P 90 10 ms/P 90 10 ms D	Paracetamol 90 % DC	10 ms	Min. Stempelabstand/Dicke
P 90 8 ms/P 90 8 ms D		8 ms	
P 90 6 ms/P 90 6 ms D		6 ms	

Tabelle 72: Erklärung der Legende zu Abbildung 174

**Wie erwartet liegt der erreichte minimale Stempelabstand innerhalb der Matrize bei allen drei Formulierungen etwas oberhalb der eingestellten Steghöhe. Dabei gibt es keinen Effekt der Druckhaltezeiten.** Der absolute Unterschied zwischen eingestellter Steghöhe und minimalem Stempelabstand wird mit kleineren Steghöhen grösser. Das liegt an den kleiner werdenden Eintauchtiefen des Oberstempels und den niedrigeren höchsten Positionen des Unterstempels (s. Abbildung 175).

**Bei Placebo DC und Paracetamol 10 % DC ist der Unterschied zwischen minimalem Stempelabstand und eingestellter Steghöhe über den gesamten Steghöhenbereich gleich gross. Das bedeutet, der Widerstand, den die beiden etwas unterschiedlichen Formulierungen den Stempeln entgegenbrachten, war gleich gross.** Durch den geringen Anteil an Paracetamol wurde die Komprimierbarkeit der Formulierung nicht entscheidend verändert. **Bei Paracetamol 90 % DC ist der erreichte minimale Stempelabstand über den gesamten Bereich ca. 0,2 mm grösser als bei Placebo DC und Paracetamol 10 % DC. Paracetamol 90 % DC ist also deutlich schlechter komprimierbar als die beiden anderen Formulierungen.**

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

Wie erwartet liegt die Tablettendicke bei allen drei Formulierungen etwas oberhalb des minimalen Stempelabstandes. Es gibt keinen Effekt der Druckhaltezeiten.

Bei Placebo DC und Paracetamol 10 % DC ist der Unterschied zwischen Tablettendicke und minimalem Stempelabstand über den gesamten Bereich gleich gross. Das bedeutet, die elastische Rückdehnung der Tabletten nach dem Zusammenpressen in der Matrize war bei den beiden etwas unterschiedlichen Formulierungen gleich gross. Sie wurde durch den zehnpromtigen Anteil an Paracetamol in der Formulierung nicht entscheidend verändert. Bei einem minimalen Stempelabstand von 1,9 mm verläuft die Dickelinie parallel zur x-Achse. Es war also keine weitere Komprimierung der Tabletten mehr zu erzielen.

Bei Paracetamol 90 % DC sind die Tablettendicke und der erreichte minimale Stempelabstand zwischen 3,1 und 2,7 mm grösser als bei Placebo DC und Paracetamol 10 % DC. Die Paracetamol 90 % DC-Gerade verläuft etwas flacher als die beiden andern Linien. Das bedeutet, bei gleichem minimalem Stempelabstand sind die Paracetamol 90 % DC-Tabletten dünner. Bei kleineren Stempelabständen als 2,7 mm geht die Gerade allmählich in eine Kurve über und verläuft am Ende bei ca. 2,3 mm parallel zur x-Achse. **Die Paracetamol 90 % DC-Tabletten sind also deutlich schwächer komprimierbar als Placebo DC und Paracetamol 10 % DC bzw. die Rückdehnung zu einer gleichbleibenden Tablettendicke tritt bei Paracetamol 90 % DC bei einem um 0,4 mm grösseren minimalen Stempelabstand auf als bei den anderen beiden Formulierungen.**

### 7.5.3.2.4.10 Eintauchtiefe des Oberstempels und höchste Position des Unterstempels versus Steghöhe

Um herauszufinden, ob der minimale Stempelabstand stärker durch den Weg des Ober- oder Unterstempels beeinflusst wird, wurden die beiden Stempel separat betrachtet. Die Eintauchtiefe des Oberstempels wurde vor Beginn der Versuche bei der Justierung der Druckrollen statisch auf 3,4 mm eingestellt.

Auf Abbildung 175 wurden die Eintauchtiefe des Oberstempels (OS) und die höchste Position des Unterstempels (US) (Mittelwerte und Standardabweichungen) am Presster in Abhängigkeit von der eingestellten Steghöhe bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten für alle drei Formulierungen aufgetragen.

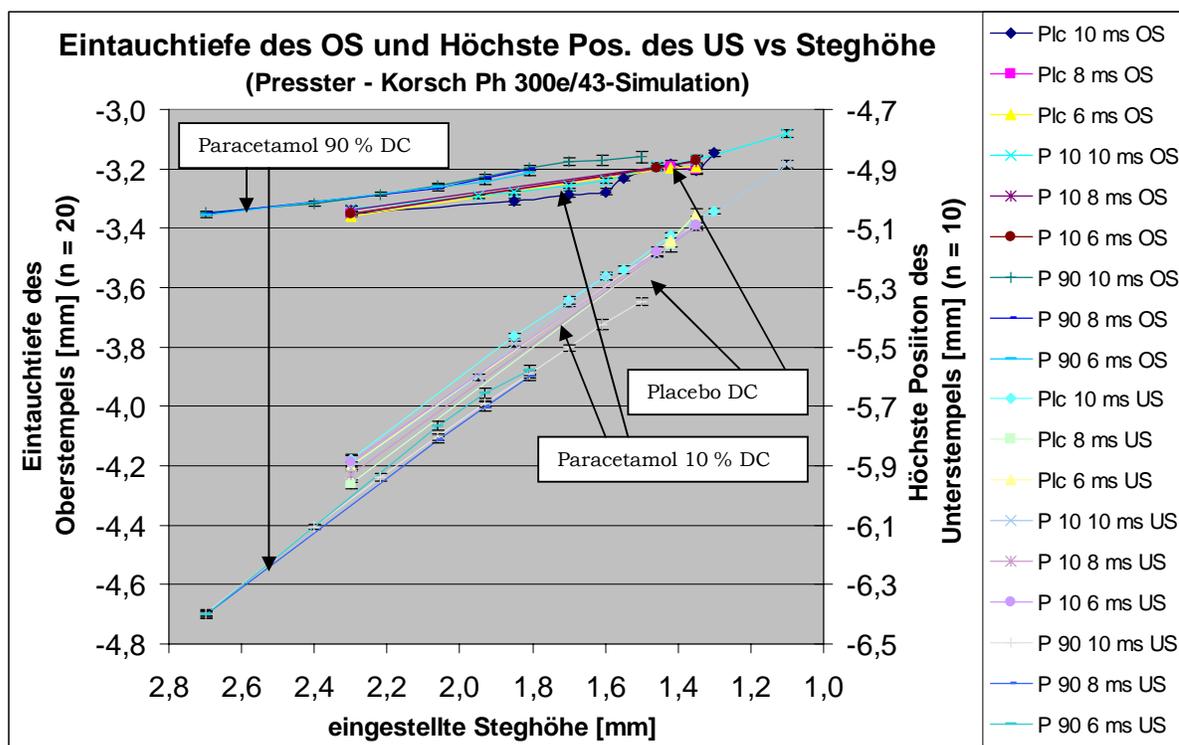


Abbildung 175: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster - Korsch Ph 300e/43-Simulation – Eintauchtiefe und höchste Position des Unterstempels vs Steghöhe

## Experimenteller Teil

### Scale Up Ansätze

Auffällig ist, dass die Eintauchtiefe bei allen drei Formulierungen und unabhängig von den Druckhaltezeiten mit kleiner werdender Steghöhe kleiner wird. Die Versuche wurden in der folgenden Reihenfolge durchgeführt: Placebo DC 10 ms, 8 ms, 6 ms, Paracetamol 10 % DC 10 ms, 8 ms, 6 ms, Paracetamol 90 % DC 10 ms, 8 ms, 6 ms, jeweils mit den grösseren Steghöhen beginnend. Bei jeder Einstellung wurden Teilchargen à 20 Tabletten produziert. Da sich die Eintauchtiefe bei allen Teilchargen in gleicher Weise ändert, kann sowohl ein Einfluss der Formulierung als auch der Druckhaltezeit ausgeschlossen werden. Ein Verkleben der Stempel oder der Matrize wurde nicht beobachtet. Die Eintauchtiefe wurde vermutlich aufgrund des steigenden Materialwiderstandes bei kleineren Steghöhen geringer<sup>162</sup>.

Wie erwartet stieg die höchste Position des Unterstempels bei allen drei Formulierungen mit kleiner werdender Steghöhe linear an. Es gibt keinen Effekt der Druckhaltezeit.

Die höchsten Positionen des Unterstempels waren bei den Placebo DC- und Paracetamol 10 % DC-Tabletten identisch. Bei Paracetamol 90 % DC liegen die höchsten Positionen des Unterstempels ca. 0,2 mm tiefer als bei den beiden anderen Formulierungen. Das bedeutet, die Paracetamol 90 % DC-Tablettiermischung setzte dem Unterstempel einen grösseren Widerstand entgegen als die beiden anderen Formulierungen.

Die geringere Eintauchtiefe des Oberstempels und die niedrigere höchste Position des Oberstempels addieren sich zu dem grösseren minimalen Stempelabstand bei Paracetamol 90 % DC im Vergleich zu den beiden anderen Formulierungen.

Ausserdem muss berücksichtigt werden, dass der Sollwert für die höchste Position des Unterstempels basierend auf der statisch eingestellten Eintauchtiefe des Oberstempels und der eingestellten Steghöhe (compression position) mit der Presster software berechnet wird. Ist also die tatsächliche Eintauchtiefe geringer als die statisch eingestellte, so ist die höchste Position des Unterstempels theoretisch um die gleiche Differenz zu niedrig. Die tatsächliche höchste Position des Unterstempels wird ebenfalls vom Materialwiderstand beeinflusst. Daher gibt es bei beiden Stempeln eine Differenz zwischen Soll- und Istwert.

#### 7.5.3.2.4.11 Ausstosskraft versus Hauptpresskraft

Bei dem vorliegenden Versuch stand für das eingesetzte Tablettierwerkzeug keine instrumentierte Matrize zur Verfügung. Daher konnte der radiale Druck auf die Matrizenwand als Mass für die elastische Entspannung der Tabletten nicht gemessen werden, sondern nur die Ausstosskräfte des Unterstempels.

Auf Abbildung 176 wurde die Ausstosskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die am Presster bei der Korsch Ph 300e/43-Simulation angewandte obere Hauptpresskraft bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten für alle drei Formulierungen aufgetragen.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

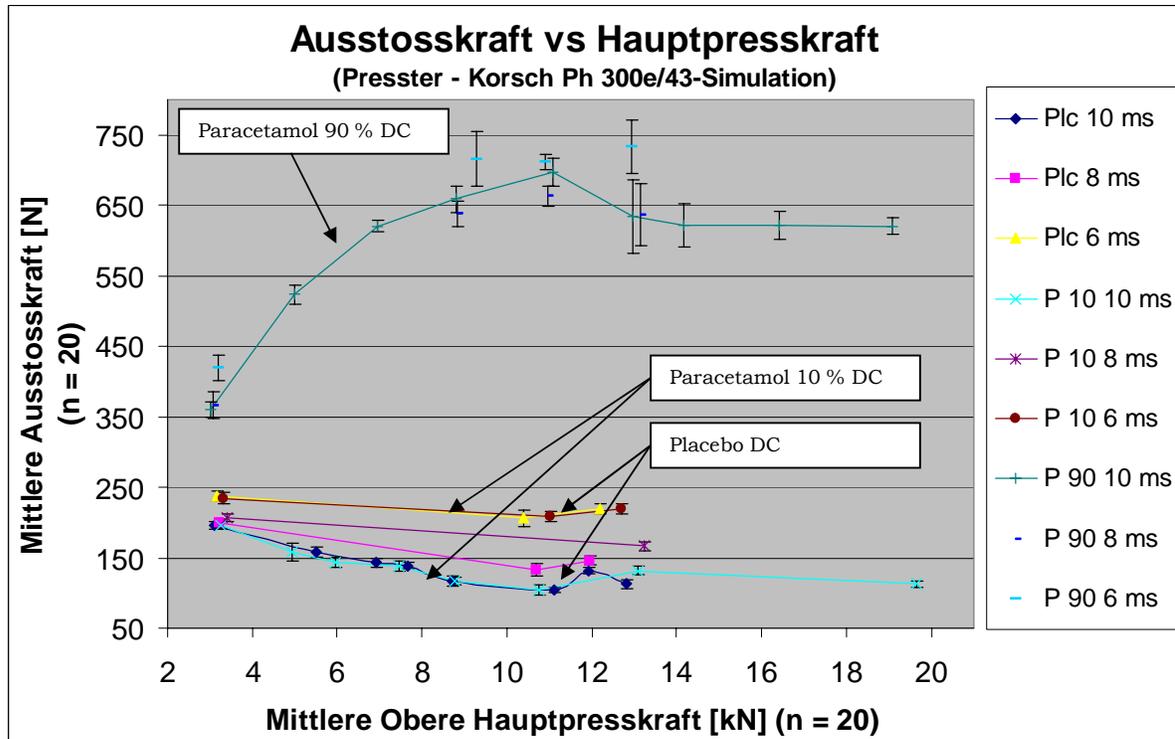


Abbildung 176: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster (Korsch Ph 300e/43-Simulation) – Ausstosskraft vs Hauptpresskraft

Bei Placebo DC und Paracetamol 10 % DC sind die Ausstosskräfte im gesamten Presskraftbereich niedrig und bei den jeweils gleichen Druckhaltezeiten identisch. **Dies weist auf eine ausreichende Schmierung der Tablettierformulierung und dadurch niedrige Reibung beim Ausstoss hin.** Bei 6 ms sind die Ausstosskräfte bei Placebo DC und Paracetamol 10 % DC etwas höher, womit sie eine höhere Reibung beim Ausstoss anzeigen. **Der Schmiereffekt ist also druckhaltezeitabhängig.**

**Bei Paracetamol 90 % DC steigen die Ausstosskräfte bis zu einer Hauptpresskraft von 7 kN steil und dann bis zu 11 kN leichter an.** Bei 11 kN ist für 10 ms das Maximum erreicht. Die Ausstosskräfte bei 8 ms und 6 ms sind im Bereich von 9 kN bis 13 kN etwa konstant. Der hohe Paracetamolanteil erzeugte also eine viel grössere Reibung beim Ausstoss und deutet auf einen Spannungsabbau in den Tabletten durch Sprödbruch hin. Die hohen Ausstosskräfte weisen ausserdem auf die Deckeltendenz in der Formulierung durch eine starke elastische Entspannung hin. Sowohl bei dem Presster-Versuch als auch bei der Tablettierung auf der Korsch wurde aber kein Deckeln beobachtet, allerdings bei der IMA-Comprima-Simulation (s. Abbildung 195).

### 7.5.3.2.4.12 Friabilität versus relative Dichte

Die Friabilität der Tabletten wurde gemäss der Freiburger SOP an den Tabletten mit der höchsten und niedrigsten Bruchfestigkeit bestimmt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 177 dargestellt.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

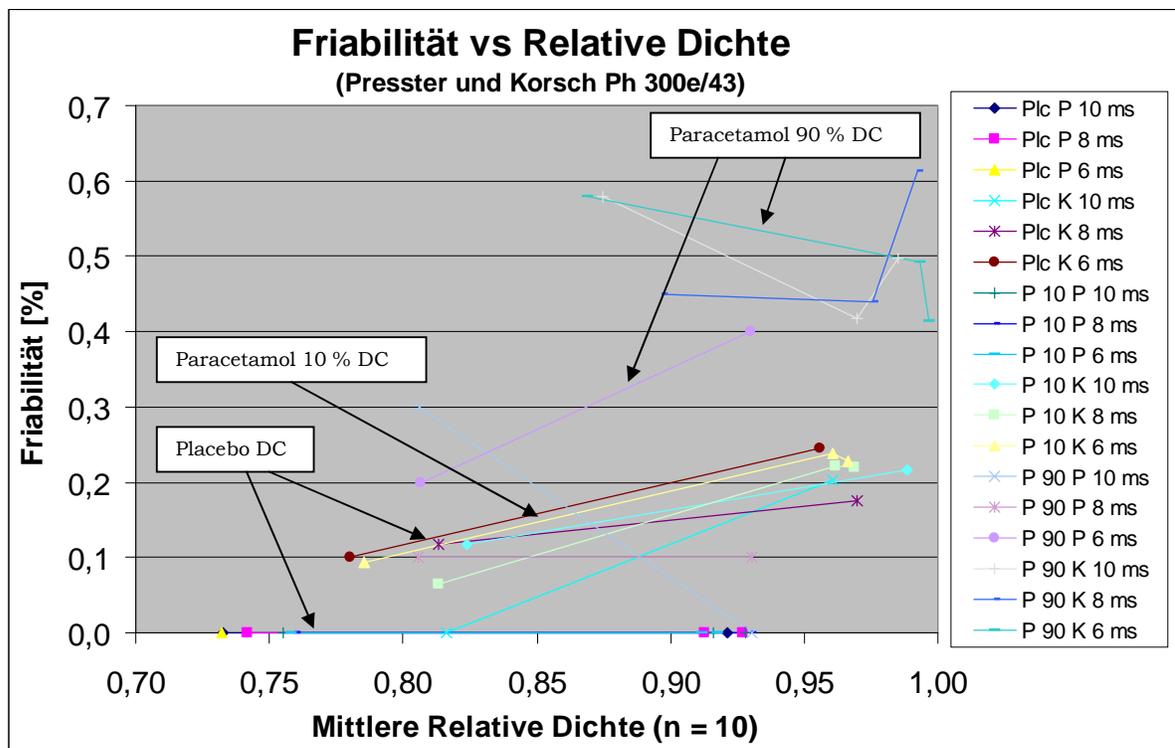


Abbildung 177: Tabletten aller drei Formulierungen – Presster und Korsch Ph 300e/43 - Friabilität vs Relative Dichte

Bei Placebo DC und Paracetamol 10 % DC sind die Ergebnisse der Friabilitätsmessungen sehr niedrig. **Wie erwartet liegen die Resultate der Presster-Tabletten aufgrund der etwas grösseren Bruchfestigkeit unterhalb der der Korsch-Tabletten.** Aufgrund der sehr niedrigen Ergebnisse werden die etwas höheren Ergebnisse bei den mit höheren Presskräften verpressten Tabletten nicht als kritisch bewertet.

Bei den Paracetamol 90 % DC-Tabletten liegen die Friabilitätsergebnisse aufgrund der deutlich niedrigeren Bruchfestigkeiten oberhalb der Resultate für Placebo DC und Paracetamol 10 % DC. **Auch hier liegen die Resultate der Presster Tabletten aufgrund ihrer grösseren Bruchfestigkeit unterhalb der der Korsch-Tabletten. Bei allen drei Formulierungen ist kein Effekt der unterschiedlichen Druckhaltezeiten auf die Friabilität der Tabletten erkennbar.**

### 7.5.3.2.4.13 Ln Zerfallszeit versus Porosität

Auf Abbildung 178 wurde für die drei Formulierungen der natürliche Logarithmus der Zerfallszeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Tabletten gegen die Porosität der Presster- und Korsch Ph 300e/43-Tabletten bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten aufgetragen.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

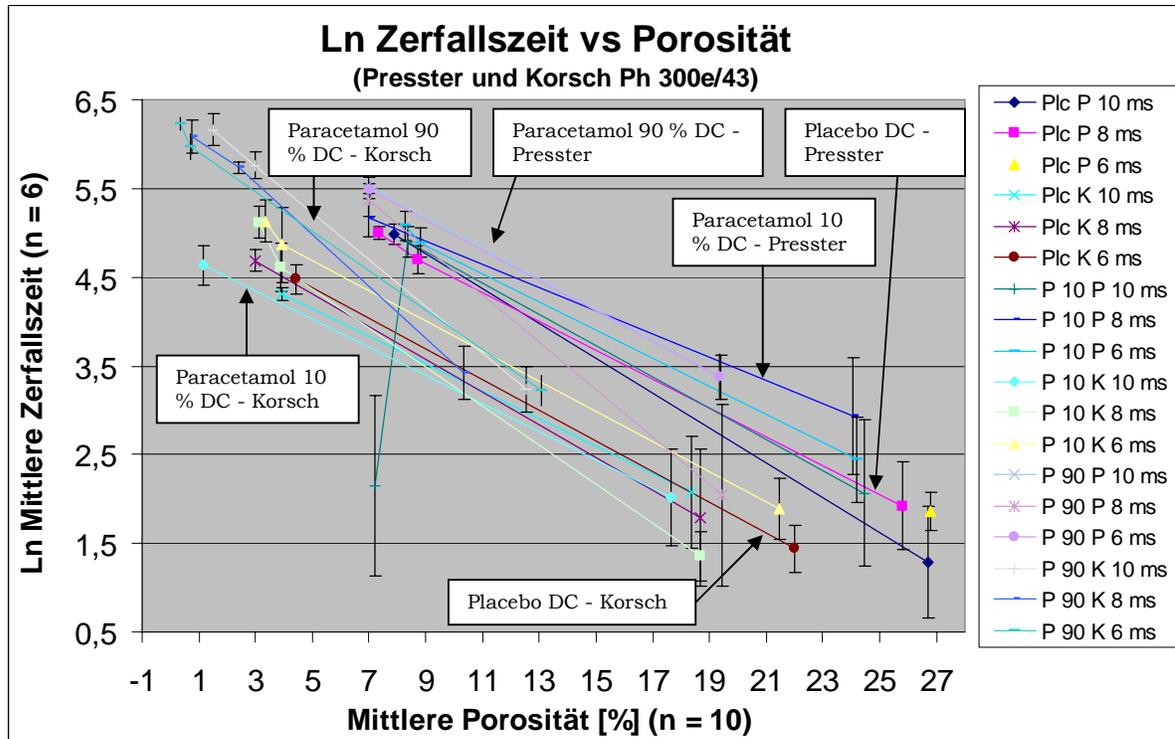


Abbildung 178: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster (Korsch Ph 300e/43-Simulation) – Ln Zerfallszeit vs Porosität

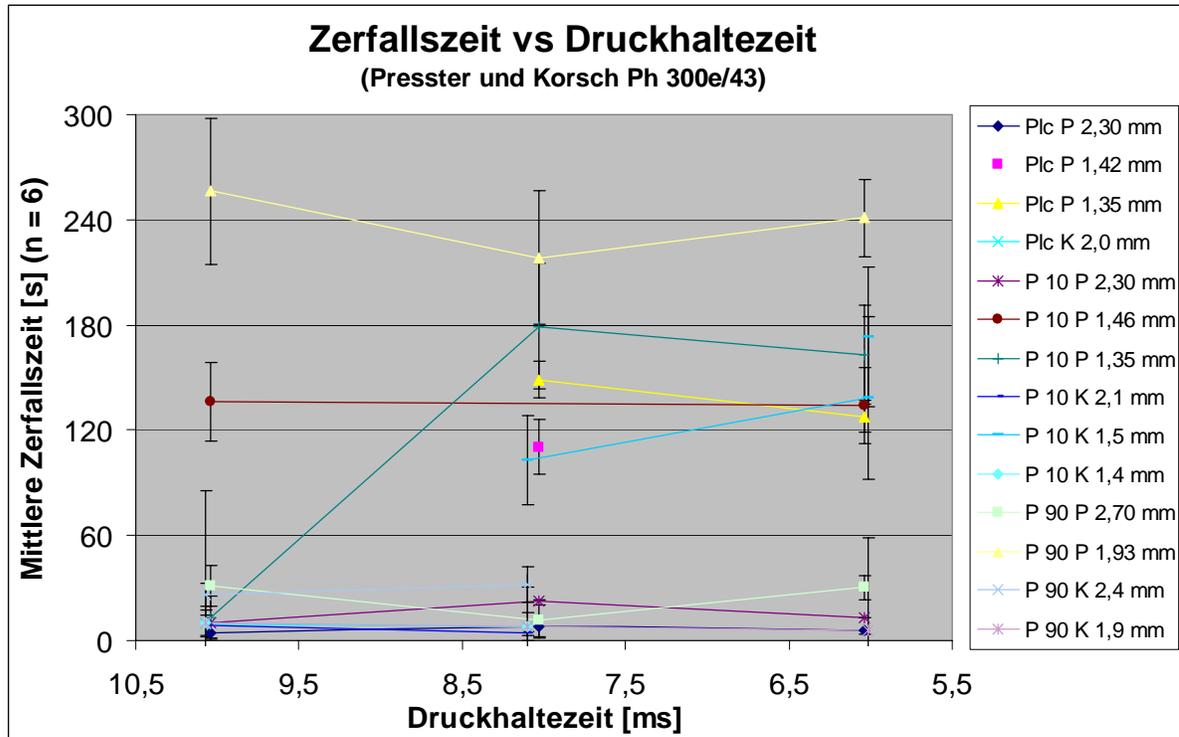
Der natürliche Logarithmus der Zerfallszeit zeigt für alle drei Formulierungen und beide Geräte eine lineare Abhängigkeit von der Porosität der Tabletten.

**Obwohl die Paracetamol 90 % DC-Tabletten deutlich weicher als die Placebo DC- und Paracetamol 10 % DC-Tabletten sind, zerfallen sie viel langsamer als diese. Hier ist also ein deutlicher Formulierungseffekt auf die Zerfallszeit zu sehen<sup>148</sup>.**

### 7.5.3.2.4.14 Zerfallszeit versus Druckhaltezeit

Auf Abbildung 179 wurde für die drei Formulierungen die Zerfallszeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Tabletten gegen die am Presster und an der Korsch Ph 300e/43-Tablettenpresse angewandte Druckhaltezeit getrennt nach den eingestellten Steghöhen aufgetragen.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze



**Abbildung 179: Tabletten aller drei Formulierungen- Presster (Korsch Ph 300e/43-Simulation) – Zerfallszeit vs Druckhaltezeit**

Berücksichtigt man die Messgenauigkeit bei der Zerfallszeit, so ist bei allen drei Formulierungen kein Effekt der Druckhaltezeit erkennbar.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

### 7.5.3.2.5 Presster und Fette PT 2090/43

#### 7.5.3.2.5.1 Tablettierbarkeit - Zerreiissfestigkeit versus Hauptpresskraft

Auf Abbildung 180 wurde die Tablettierbarkeit als die Zerreiissfestigkeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Tabletten aller drei Formulierungen gegen die am Presster und an der Fette PT 2090/43-Tablettenpresse angewandte Hauptpresskraft bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten aufgetragen.

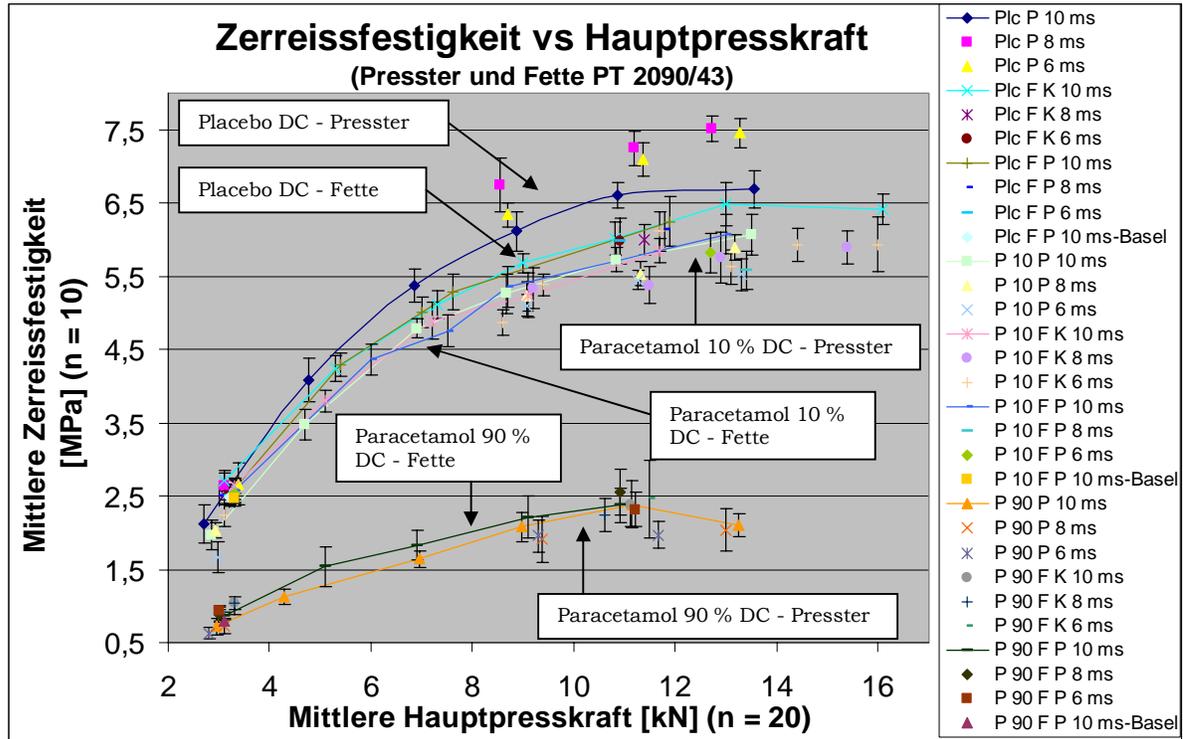


Abbildung 180: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und Fette PT 2090/43 – Tablettierbarkeit - Zerreiissfestigkeit vs Hauptpresskraft

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

Legende	Formulierung	Gerät	Druckhaltezeit
PLC P 10 ms PLC P 8 ms PLC P 6 ms	Placebo DC	Presster	10 ms 8 ms 6 ms
PLC F K 10 ms PLC F K 8 ms PLC F K 6 ms		Fette (Vorpresskraft wie Korsch)	10 ms 8 ms 6 ms
PLC F P 10 ms PLC F P 8 ms PLC F P 6 ms		Fette (Vorpresskraft wie Presster)	10 ms 8 ms 6 ms
P 10 P 10 ms P 10 P 8 ms P 10 P 6 ms	Paracetamol 10 % DC	Presster	10 ms 8 ms 6 ms
P 10 F K 10 ms P 10 F K 8 ms P 10 F K 6 ms		Fette (Vorpresskraft wie Korsch)	10 ms 8 ms 6 ms
P 10 F P 10 ms P 10 F P 8 ms P 10 F P 6 ms		Fette (Vorpresskraft wie Presster)	10 ms 8 ms 6 ms
P 90 P 10 ms P 90 P 8 ms P 90 P 6 ms	Paracetamol 90 % DC	Presster	10 ms 8 ms 6 ms
P 90 F K 10 ms P 90 F K 8 ms P 90 F K 6 ms		Fette (Vorpresskraft wie Korsch)	10 ms 8 ms 6 ms
P 90 F P 10 ms P 90 F P 8 ms P 90 F P 6 ms		Fette (Vorpresskraft wie Presster)	10 ms 8 ms 6 ms

Tabelle 73: Erklärung der Legende zu Abbildung 180

**Die Tabletten aller drei Formulierungen zeigen wie erwartet mit ansteigender Hauptpresskraft auf beiden Geräten eine steigende Zerreiissfestigkeit. Dabei liegen die Ergebnisse der Placebo DC-Tabletten im Verlauf des Profils bei allen drei Druckhaltezeiten oberhalb der Ergebnisse der Paracetamol 10 % DC- und Paracetamol 90 % DC-Tabletten. Die Paracetamol 90 % DC-Tabletten zeigen wie schon bei dem Korsch-Versuch aufgrund ihres spröde-elastischen Verformungsverhaltens deutlich niedrigere Zerreiissfestigkeiten als die Placebo DC- und Paracetamol 10 % DC-Tabletten.**

Bei Placebo DC sind die Presster-Tabletten ab ca. 7 kN Hauptpresskraft etwas fester als die Fette-Tabletten. Bei Paracetamol 10 % DC und Paracetamol 90 % DC zeigen die Profile von Presster und Fette einen vergleichbaren Verlauf.

Die höchste einstellbare Hauptpresskraft auf der Fette PT 2090-Tablettenpresse war 16 kN. Aufgrund hoher Einzelpresskräfte, die zu nahe an der maximalen Stempelbelastung lagen, schaltete sich die Maschine bei einer mittleren Presskraft über 16 kN zu häufig ab, und es war keine gleichmässige Tablettenproduktion mehr gewährleistet.

Die Hauptpresskraft-Bruchfestigkeits-Profile der Tablettierung auf der Fette-Presse und der Fette-Simulation auf dem Presster sind fast identisch mit denen der Herstellung auf der Korsch und der Korsch-Simulation.

Der etwas glattere Kurvenverlauf der Fette Profile im Unterschied zu den Korsch-Profilen hängt möglicherweise mit den baulichen Unterschieden der beiden Rundläufer zusammen; z.B. ermöglichen die grösseren Vordruckrollen der Fette-Presse eine längere Kontaktzeit bei der Vorpressung<sup>159, 163</sup>.

Zwischen den unterschiedlichen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten gibt es nur minimale Unterschiede, wobei die Bruchfestigkeit der Tabletten auf beiden Geräten erwartungsgemäss mit der kürzeren Druckhaltezeit minimal abnimmt.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

### 7.5.3.2.5.2 Kompaktierbarkeit - Ln Zerreiissfestigkeit versus Porosität

Zur Normierung der Daten wurde die Porosität mit der Formel 65 berechnet und auf die Anwendbarkeit einer logarithmischen Abhängigkeit von der Porosität der Tabletten wie in der Ryshkewitch-Gleichung (s. Formel 66) geprüft.

Auf Abbildung 181 wurde die Kompaktierbarkeit als der natürliche Logarithmus der Zerreiissfestigkeit (Mittelwerte) der Tabletten aller drei Formulierungen gegen die Porosität der Tabletten vom Presster und der Fette PT 2090/43-Tablettenpresse bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten aufgetragen.

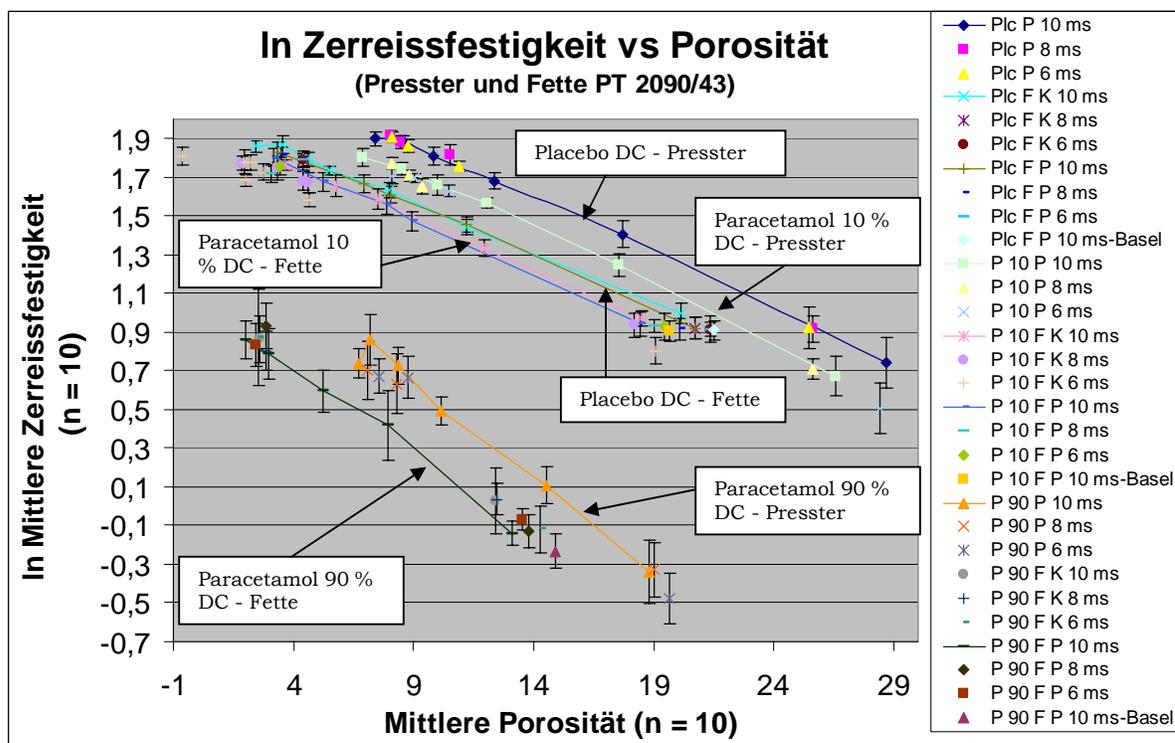


Abbildung 181: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und Fette PT 2090/43 – Kompaktierbarkeit - Zerreiissfestigkeit vs Porosität

Der natürliche Logarithmus der Zerreiissfestigkeit zeigt für alle drei Formulierungen und beide Geräte eine lineare Abhängigkeit von der Porosität mit einem parallelen Verlauf aller Geraden. Damit wird die in der Ryshkewitch-Gleichung beschriebene logarithmische Abhängigkeit für den Fette-Versuch ebenfalls bestätigt. Nur im Bereich der sehr geringen Porosität von weniger als 3 % bzw. 7 % bei Paracetamol 90 % DC steigen die Logarithmen der Zerreiissfestigkeit nicht weiter an, da die Tabletten überpresst sind.

**Die Presster-Tabletten sind aufgrund ihrer etwas grösseren Dicke bei allen drei Formulierungen bei gleicher Porosität um ca. 0,2 Einheiten härter.** Die Placebo DC-Presster Tabletten zeigen die grössten Logarithmen der Zerreiissfestigkeiten gefolgt von Paracetamol 10 % DC-Presster, Placebo DC-Fette und Paracetamol 10 % DC-Fette. Mit deutlichem Abstand liegen die beiden Paracetamol 90 % DC-Ergebnisse für die Presster- bzw. Fette-Tabletten im unteren Bereich der Graphik. Dies liegt an dem überwiegend spröde-elastischen Verformungsverhalten der Tabletten aufgrund des hohen Paracetamol-Anteils. Bei allen drei Formulierungen und beiden Geräten ist kein Effekt der Druckhaltezeit zu erkennen.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

Druckhaltezeit [ms]	Formulierung	Gerät	Geradengleichung der Trendlinie	Korrelationskoeffizient R <sup>2</sup>	k
10	Placebo DC	Presster	$y = -0,0554x + 2,3503$	0,9964	0,06
		Fette K	$y = -0,0507x + 2,02$	0,9957	0,05
		Fette P	$y = -0,0527x + 2,0249$	0,9979	0,05
	Paracetamol 10 % DC	Presster	$y = -0,0582x + 2,2381$	0,9965	0,06
		Fette K	$y = -0,054x + 1,9728$	0,9985	0,05
		Fette P	$y = -0,0562x + 1,9813$	0,999	0,06
	Paracetamol 90 % DC	Presster	$y = -0,0963x + 1,4851$	0,9837	0,1
		Fette P	$y = -0,0893x + 1,0628$	0,9907	0,09

Tabelle 74: Geradengleichungen der Trendlinien und Korrelationskoeffizienten zu Abbildung 181

### 7.5.3.2.5.3 Zerreiissfestigkeit der Tabletten versus Druckhaltezeit

Auf Abbildung 182 wurde die Zerreiissfestigkeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Tabletten aller drei Formulierungen gegen die Druckhaltezeit am Presster und an der Fette PT 2090/43-Tablettenpresse getrennt nach eingestellten Steghöhen aufgetragen.

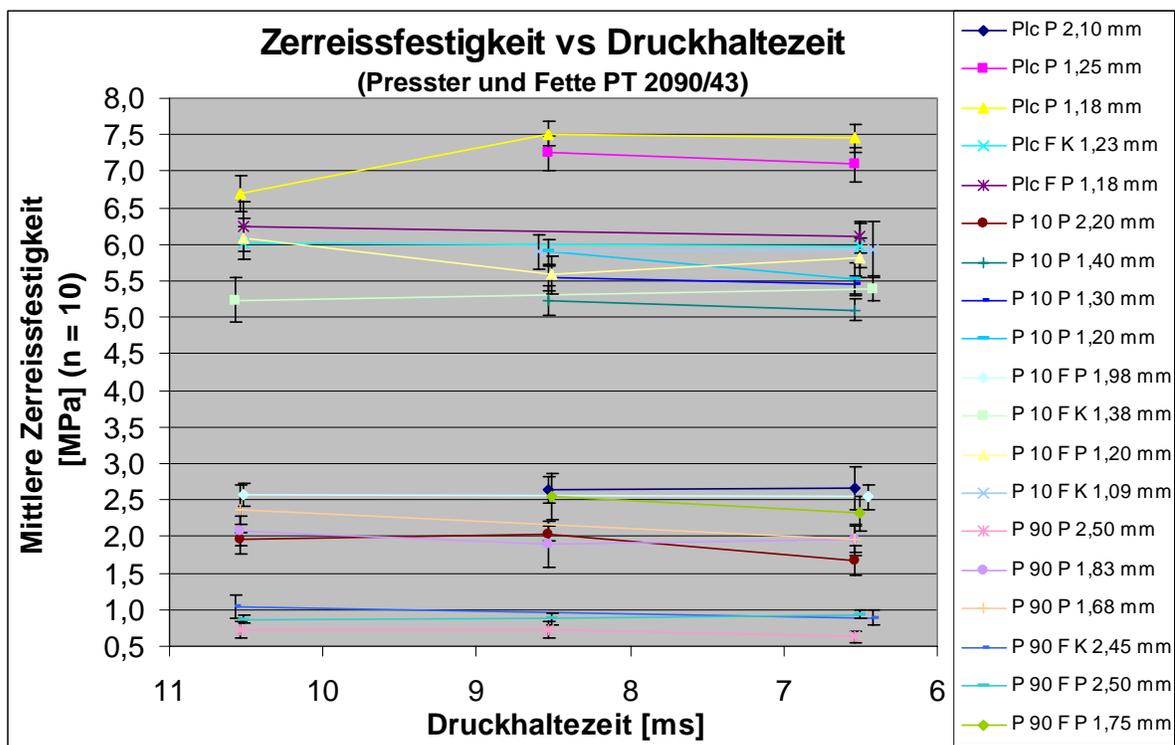


Abbildung 182: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und Fette PT 2090/43 - Zerreiissfestigkeit vs Druckhaltezeit

Bei allen drei Formulierungen und beiden Geräten ist kein Effekt der Druckhaltezeit auf die Zerreiissfestigkeit erkennbar. Bei gleichen Steghöhen sind die Zerreiissfestigkeiten der Tabletten vom Presster und von der Fette Tablettenpresse gleich gross.

Nur das Ergebnis der Zerreiissfestigkeit der mit einer Steghöhe von 1,18 mm auf dem Presster hergestellten Placebo DC-Tabletten weicht bei 10 ms etwas nach unten ab, kann aber aufgrund der Einheitlichkeit der anderen Daten als Ausreisser betrachtet werden.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

### 7.5.3.2.5.4 Vorpresskraft versus Steghöhe

Auf Abbildung 183 wurde die obere Vorpresskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Tabletten aller drei Formulierungen gegen die am Presster und an der Fette PT 2090/43-Tablettenpresse eingestellte Steghöhe an den Vordruckrollen bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten aufgetragen.

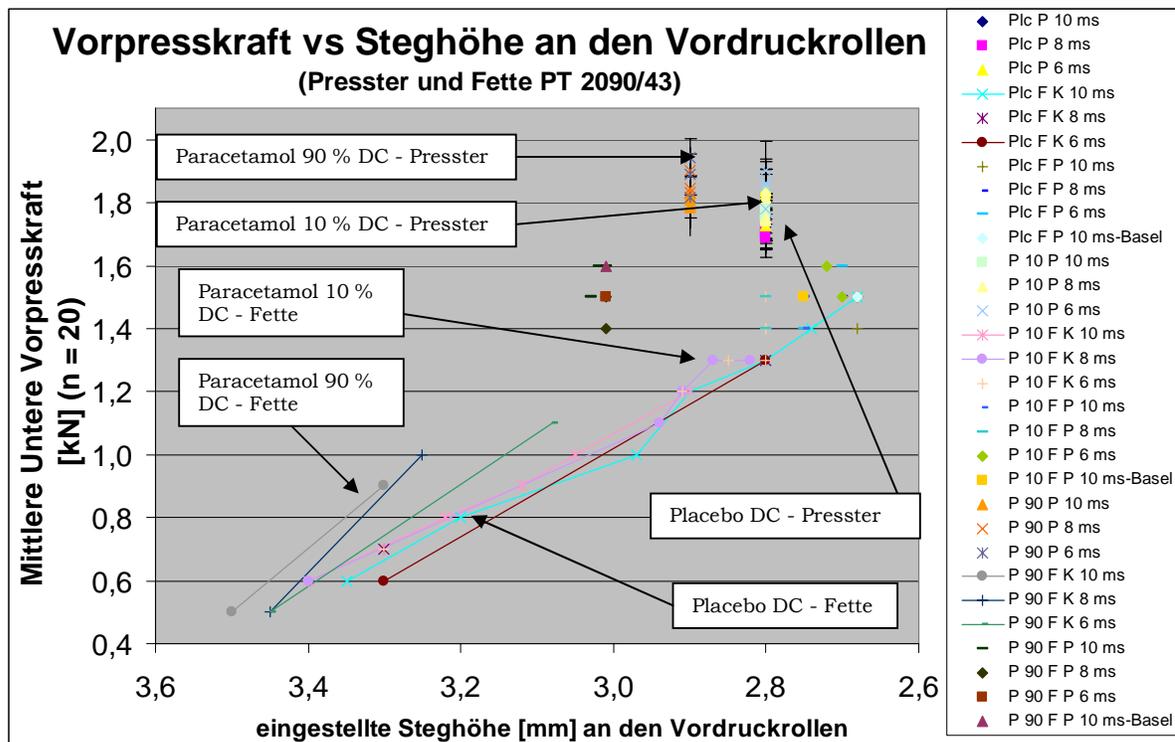


Abbildung 183: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und Fette PT 2090/43 – Vorpresskraft vs Steghöhe Vordruckrollen

Bei der Herstellung der Tabletten auf der Fette-Presse mit der gleichen Vorpresskraft wie auf der Korsch-Presse waren überwiegend grössere Steghöhen an den Vordruckrollen als auf dem Presster eingestellt. Bei dem Datensatz mit der gleichen Vorpresskraft wie auf dem Presster waren die Steghöhen der Fette-Presse an den Vordruckrollen ca. 0,1 mm kleiner als die des Pressters. **Dadurch kam es bei den Fette-Tabletten mit den grösseren Steghöhen an den Vordruckrollen zu einer geringeren Vorverdichtung verglichen mit den Presster-Tabletten.**

### 7.5.3.2.5.5 Hauptpresskraft versus Steghöhe

Auf Abbildung 184 wurde die Hauptpresskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Tabletten aller drei Formulierungen gegen die am Presster und an der Fette PT 2090/43-Tablettenpresse eingestellten Steghöhen bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten aufgetragen.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

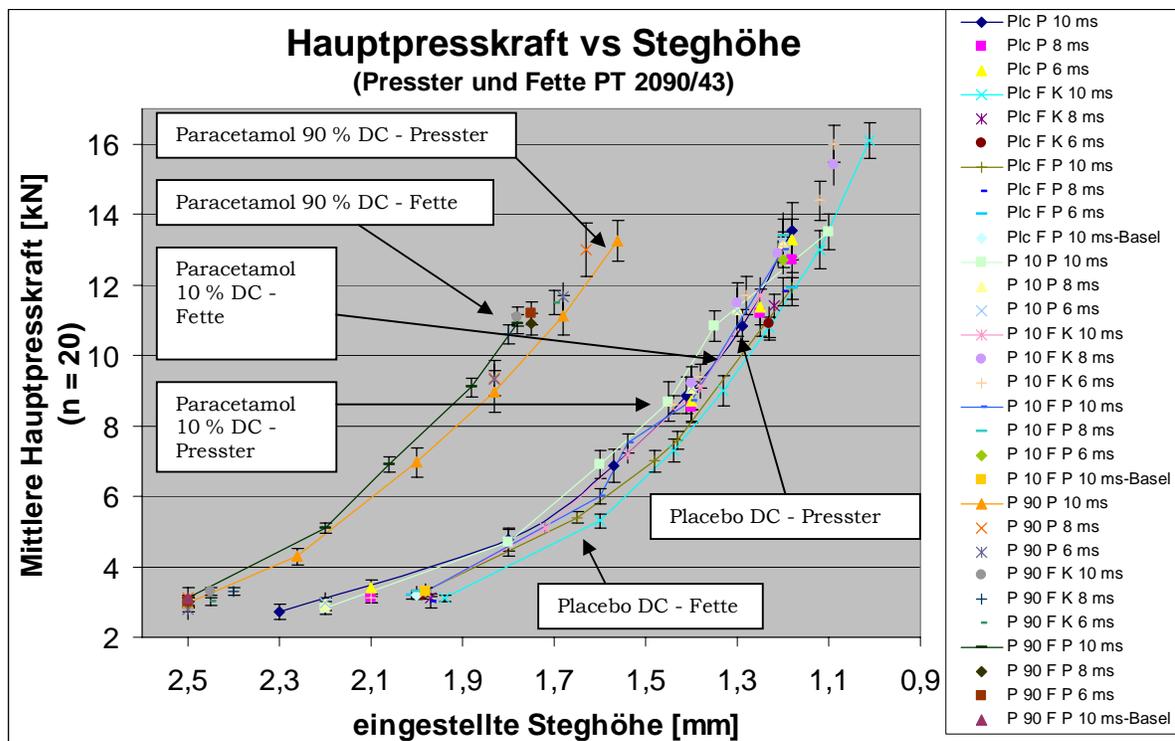


Abbildung 184: Tabletten aller drei Formulierungen- Presster und Fette PT 2090/43 – Hauptpresskraft vs Steghöhe

Die Kurven der Hauptpresskraft aufgetragen gegen die eingestellte Steghöhe stimmen über den gesamten Pressbereich zwischen Presster und Fette-Presser sehr gut überein.

### 7.5.3.2.5.6 Komprimierbarkeit - In Hauptpresskraft versus Tablettendicke

Auf Abbildung 185 wurde die Komprimierbarkeit als der Logarithmus der angewandten Hauptpresskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) bei den Tabletten aller drei Formulierungen gegen die Tablettendicke der Presster- und der Fette PT 2090/43-Tabletten bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten aufgetragen.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

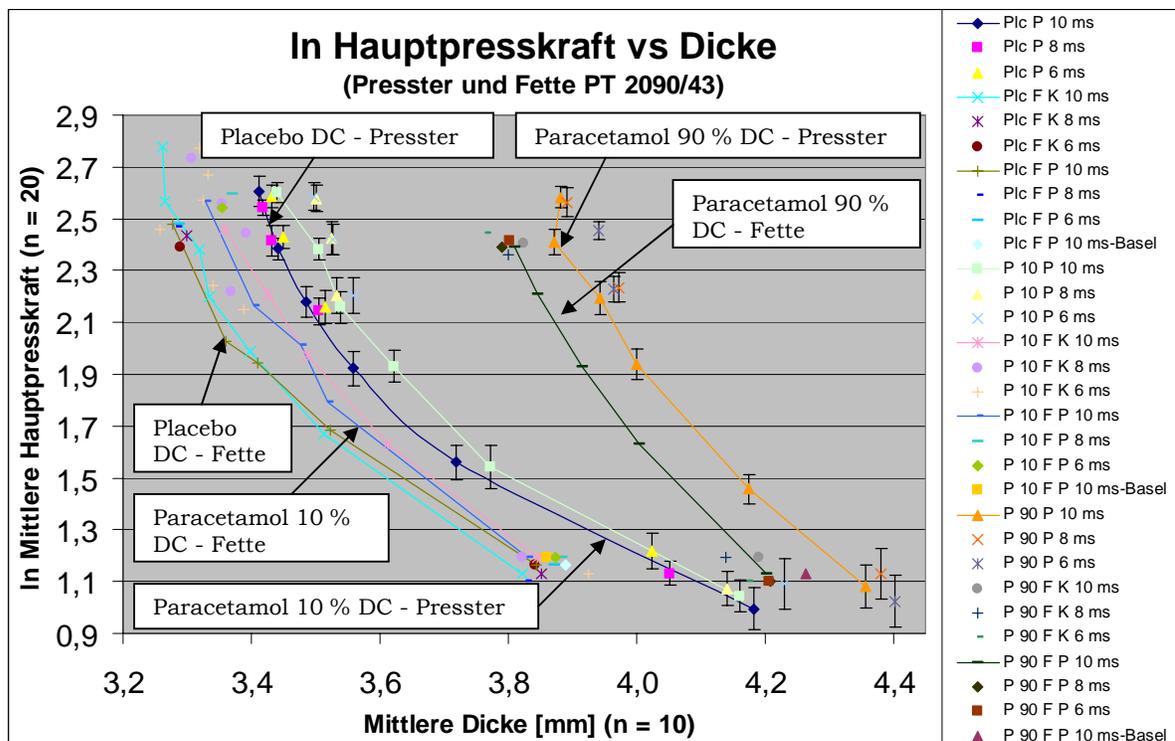


Abbildung 185: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und Fette PT 2090/43 – Komprimierbarkeit - In Hauptpresskraft vs Dicke

Der natürliche Logarithmus der Hauptpresskraft zeigt für alle drei Formulierungen und beide Geräte eine lineare Abhängigkeit von der Dicke der Tabletten. Nur im Bereich der sehr geringen Dicke, in dem die Tabletten überpresst sind, steigen die Logarithmen der Hauptpresskraft nicht weiter an.

**Auf der Fette sind die Tabletten aller drei Formulierungen bei gleichen Logarithmen der Hauptpresskraft etwas dünner. Dies liegt vermutlich an den kleineren Steghöhen bei der Vorpressung, der dadurch etwas stärkeren Vorverdichtung und in der Folge effektiverer Verdichtung der Tabletten auf der Fette.**

Druck-haltezeit [ms]	Formulierung	Gerät	Geradengleichung der Trendlinie	Korrelations-koeffizient R <sup>2</sup>	k
10	Placebo DC	Presster	$y = -1,9379x + 8,8848$	0,9154	1,9
		Fette K	$y = -2,713x + 11,234$	0,9166	2,7
		Fette P	$y = -2,119x + 9,1346$	0,9379	2,1
	Paracetamol 10 % DC	Presster	$y = -2,0936x + 9,5282$	0,9354	2,1
		Fette K	$y = -2,547x + 10,797$	0,9742	2,5
		Fette P	$y = -2,5712x + 10,847$	0,9516	2,6
Paracetamol 90 % DC	Presster	$y = -2,9614x + 13,753$	0,9643	3,0	
	Fette P	$y = -3,1459x + 14,146$	0,9839	3,1	

Tabelle 75: Geradengleichungen der Trendlinien und Korrelationskoeffizienten zu Abbildung 185

### 7.5.3.2.5.7 Tablettendicke versus Steghöhe

Auf Abbildung 186 wurde die Tablettendicke (Mittelwerte und Standardabweichungen) aller drei Formulierungen gegen die am Presster und an der Fette PT 2090/43-Tablettenpresse eingestellten Steghöhen bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten aufgetragen.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

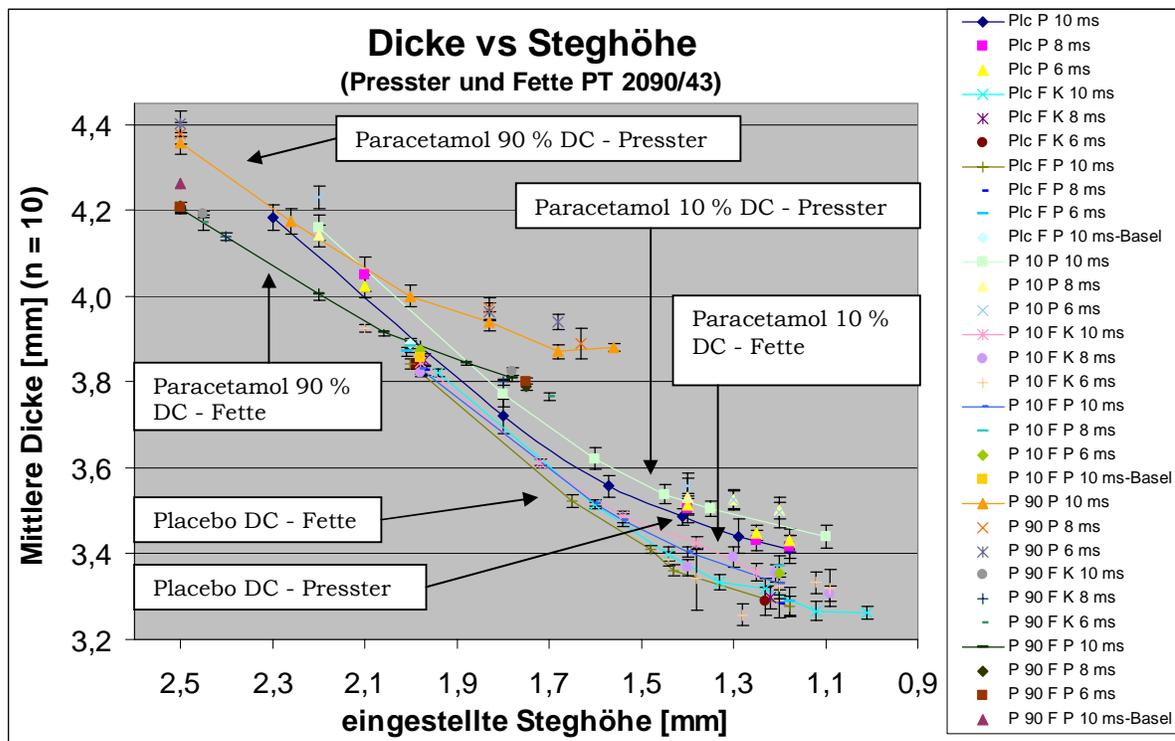


Abbildung 186: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und Fette PT 2090/43 - Dicke vs Steghöhe

Auch bei dem Versuch auf der Fette-Presse und der Fette-Simulation sind die Presster-Tabletten bei gleicher Steghöhe ca. 0,1 bis 0,2 mm dicker als die Tabletten vom Rundläufer. Dabei steigt der Unterschied von der grösseren zur kleineren Steghöhe bei den Placebo DC- und den Paracetamol 10 % DC-Tabletten hin an. Bei den Presster-Tabletten ist die Dicke in dem geprüften Bereich geschwindigkeitsunabhängig. Die unterschiedlichen Vorpresskräfte bei den beiden Datenreihen der Fette-Presse rufen keinen Dickeunterschied der Tabletten hervor. Bei Paracetamol 90 % DC verlaufen die beiden Kurven über den gesamten Steghöhenbereich parallel.

### 7.5.3.2.5.8 Relative Dichte versus Steghöhe

Auf Abbildung 187 wurde die relative Dichte (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Tabletten aller drei Formulierungen gegen die am Presster und an der Fette PT 2090/43-Tablettenpresse eingestellte Steghöhe bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten aufgetragen.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

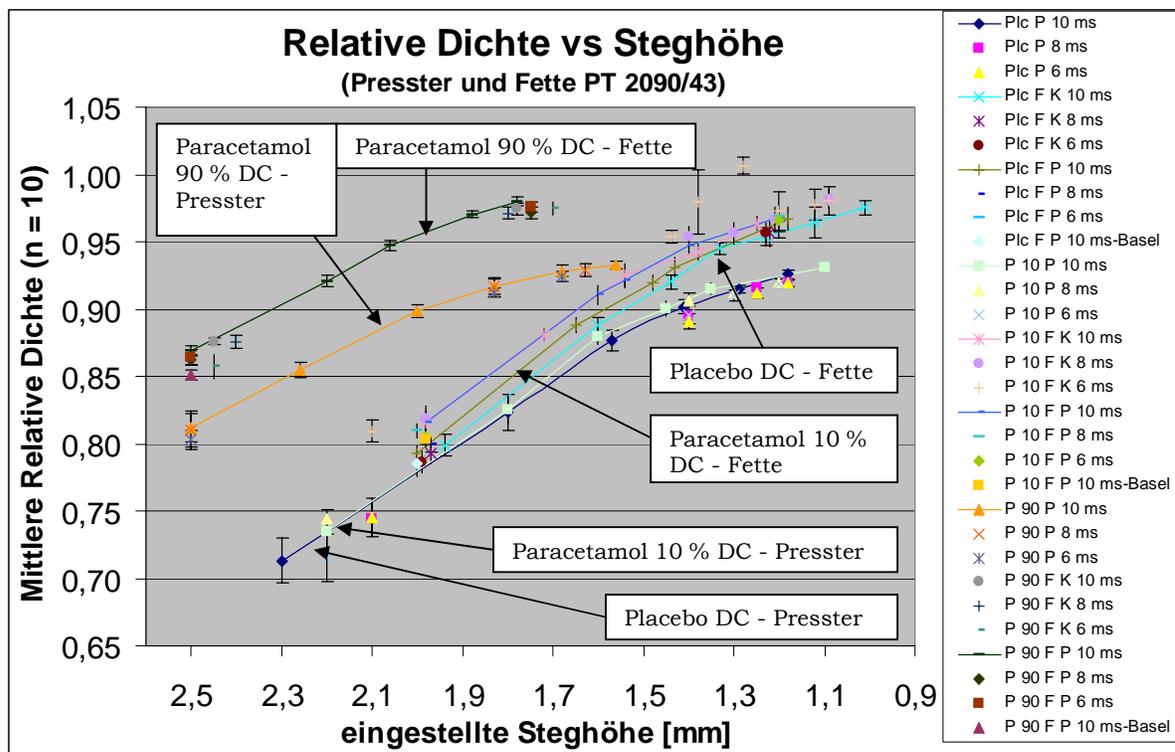


Abbildung 187: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und Fette PT 2090/43 – Relative Dichte vs Steghöhe

Prinzipiell verhalten sich die relativen Dichten der Tabletten aufgrund der gleichen Tablettenmassen genau umgekehrt zu den Tablettendicken. Die Unterschiede zwischen den Formulierungen und Geräten werden durch die Unterschiede in den Tablettendicken verursacht.

### 7.5.3.2.5.9 Minimaler Stempelabstand und Tablettendicke versus Steghöhe

Um den Dickeunterschied zwischen den Presster- und Fette-Tabletten genauer zu untersuchen, wurden der minimale Stempelabstand (Mittelwerte und Standardabweichungen) am Presster und die Tablettendicke gegen die eingestellten Steghöhen bei der Simulation der Fette PT 2090/43-Tablettenpresse bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten für alle drei Formulierungen aufgetragen (s. Abbildung 188). Da die Fette-Tablettenpresse nicht entsprechend instrumentiert ist, konnten diese Daten nur für den Presster erhoben werden.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

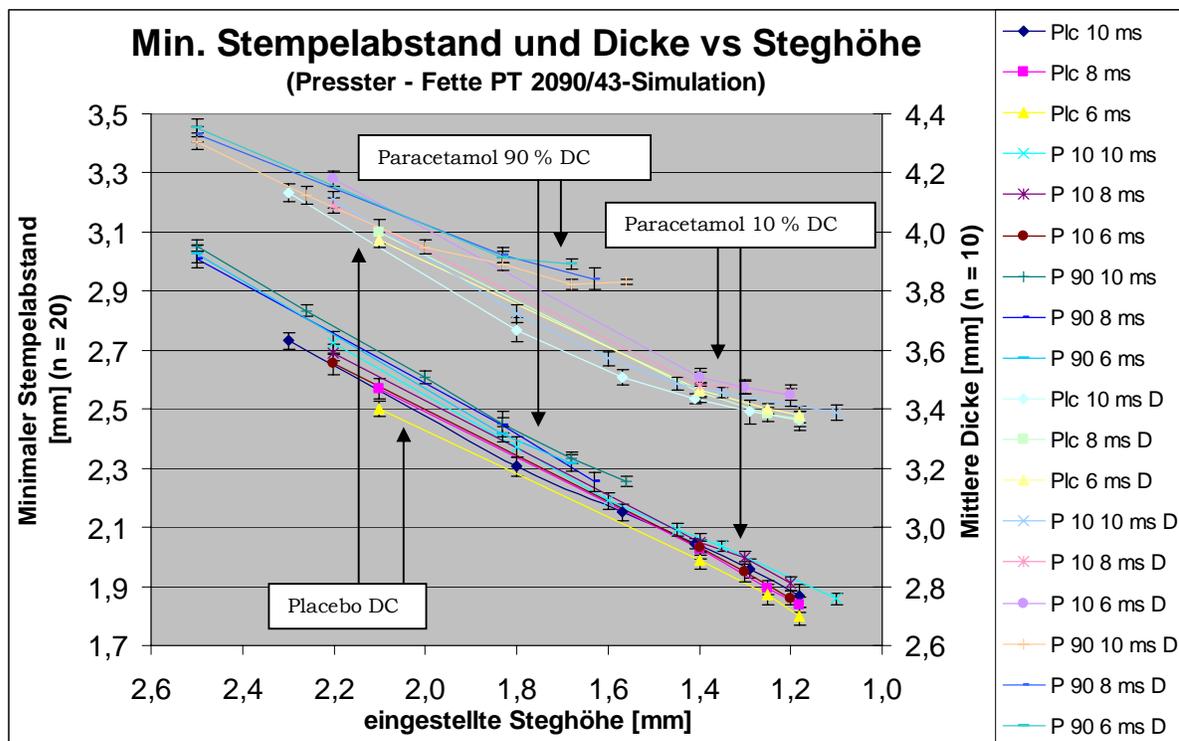


Abbildung 188: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster – Fette PT 2090/43-Simulation (n = 20) – Minimaler Stempelabstand und Dicke vs Steghöhe

Legende	Formulierung	Druckhaltezeit	Y-Achsen
Plc 10 ms/Plc 10 ms D	Placebo DC	10 ms	Min. Stempelabstand/Dicke
Plc 8 ms/Plc 8 ms D		8 ms	
Plc 6 ms/Plc 6 ms D		6 ms	
P 10 10 ms/P 10 10 ms D	Paracetamol 10 % DC	10 ms	Min. Stempelabstand/Dicke
P 10 8 ms/P 10 8 ms D		8 ms	
P 10 6 ms/P 10 6 ms D		6 ms	
P 90 10 ms/P 90 10 ms D	Paracetamol 90 % DC	10 ms	Min. Stempelabstand/Dicke
P 90 8 ms/P 90 8 ms D		8 ms	
P 90 6 ms/P 90 6 ms D		6 ms	

Tabelle 76: Erklärung der Legende zu Abbildung 188

Wie erwartet liegt der erreichte minimale Stempelabstand innerhalb der Matrize bei allen drei Formulierungen etwas oberhalb der eingestellten Steghöhe. Dabei gibt es keinen Effekt der Druckhaltezeiten. Der absolute Unterschied zwischen eingestellter Steghöhe und minimalem Stempelabstand wird mit kleineren Steghöhen grösser. Das liegt an den kleiner werdenden Eintauchtiefen des Oberstempels und den niedrigeren höchsten Positionen des Unterstempels (s. Abbildung 189).

Bei Placebo DC und Paracetamol 10 % DC ist der Unterschied zwischen minimalem Stempelabstand und eingestellter Steghöhe über den gesamten Steghöhenbereich gleich gross. Das bedeutet, der Widerstand, den die beiden etwas unterschiedlichen Formulierungen den Stempeln entgegenbrachten, war gleich gross. Durch den geringen Anteil an Paracetamol wurde die Komprimierbarkeit der Formulierung nicht entscheidend verändert.

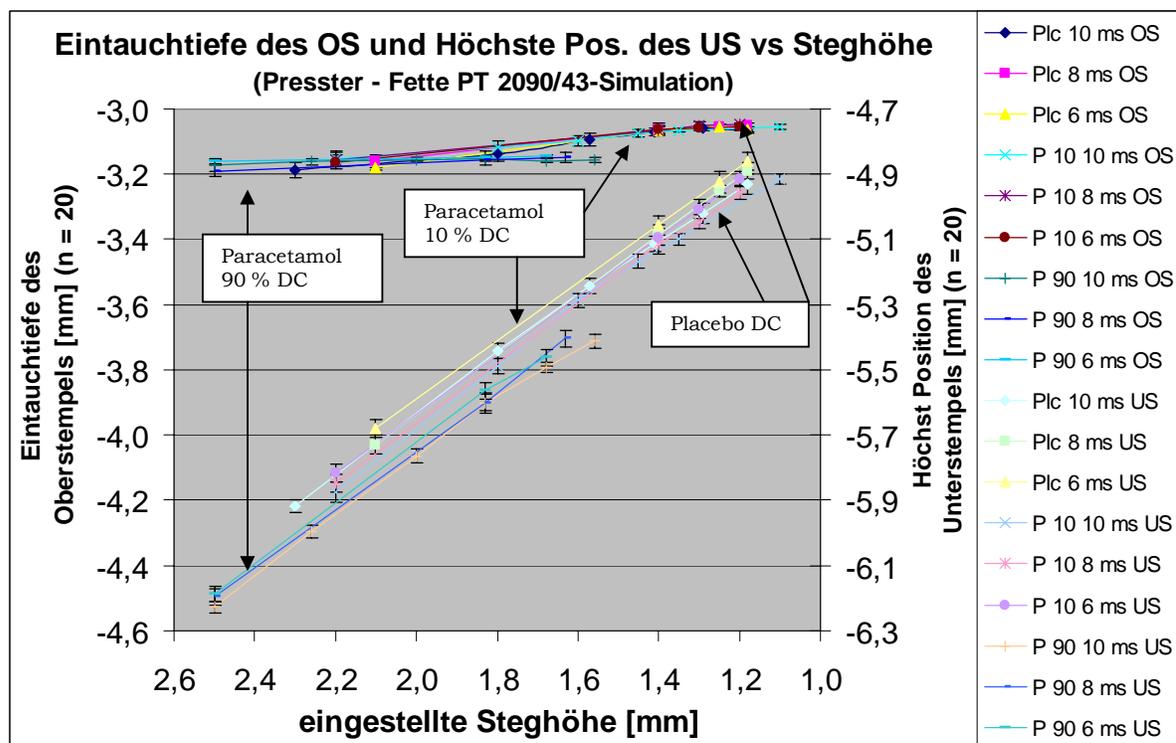
Bei Paracetamol 90 % DC ist der erreichte minimale Stempelabstand über den gesamten Bereich ca. 0,2 mm grösser als bei Placebo DC und Paracetamol 10 % DC. Paracetamol 90 % DC ist also deutlich schlechter komprimierbar als die beiden anderen Formulierungen.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

### 7.5.3.2.5.10 Eintauchtiefe des Oberstempels und höchste Position des Unterstempels versus Steghöhe

Um herauszufinden, ob der minimale Stempelabstand stärker durch den Weg des Ober- oder Unterstempels beeinflusst wird, wurden die beiden Stempel separat betrachtet. Die Eintauchtiefe des Oberstempels wurde vor Beginn der Versuche bei der Justierung der Druckrollen statisch auf -3,5 mm eingestellt.

Auf Abbildung 189 wurden die Eintauchtiefe des Oberstempels (OS) und die höchste Position des Unterstempels (US) (Mittelwerte und Standardabweichungen) am Presster in Abhängigkeit von der eingestellten Steghöhe bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten für alle drei Formulierungen aufgetragen.



**Abbildung 189: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster - Fette PT 2090/43-Simulation – Eintauchtiefe und höchste Position des Unterstempels vs Steghöhe**

Auch bei dem Fette-Versuch wurde die Eintauchtiefe bei allen drei Formulierungen und unabhängig von den Druckhaltezeiten mit kleiner werdender Steghöhe etwas kleiner, vermutlich aufgrund des steigenden Materialwiderstandes<sup>162</sup>.

Wie erwartet stieg die höchste Position des Unterstempels bei allen drei Formulierungen mit kleiner werdender Steghöhe linear an. Es gibt keinen Effekt der Druckhaltezeit.

Die höchsten Positionen des Unterstempels sind bei den Placebo DC- und Paracetamol 10 % DC-Tabletten identisch. Bei Paracetamol 90 % DC liegen die höchsten Positionen des Unterstempels wie beim Korsch-Versuch ca. 0,2 mm tiefer als bei den beiden anderen Formulierungen. Die Paracetamol 90 % DC-Tablettiermischung setzte also dem Unterstempel einen grösseren Widerstand entgegen als die beiden anderen Formulierungen. Die geringere Eintauchtiefe des Oberstempels und die niedrigere höchste Position des Oberstempels addieren sich zu dem grösseren minimalen Stempelabstand bei Paracetamol 90 % DC im Vergleich zu den beiden anderen Formulierungen.

Beim Fette-Versuch gibt es wie beim Korsch-Versuch bei beiden Stempeln eine Differenz zwischen Soll- und Istwert aufgrund des Materialwiderstandes der Pressmasse.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

### 7.5.3.2.5.11 Ausstosskraft versus Hauptpresskraft

Auf Abbildung 190 wurde die Ausstosskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die bei der Fette PT 2090/43-Simulation am Presster angewandte Hauptpresskraft bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten für die Tabletten aller drei Formulierungen aufgetragen.

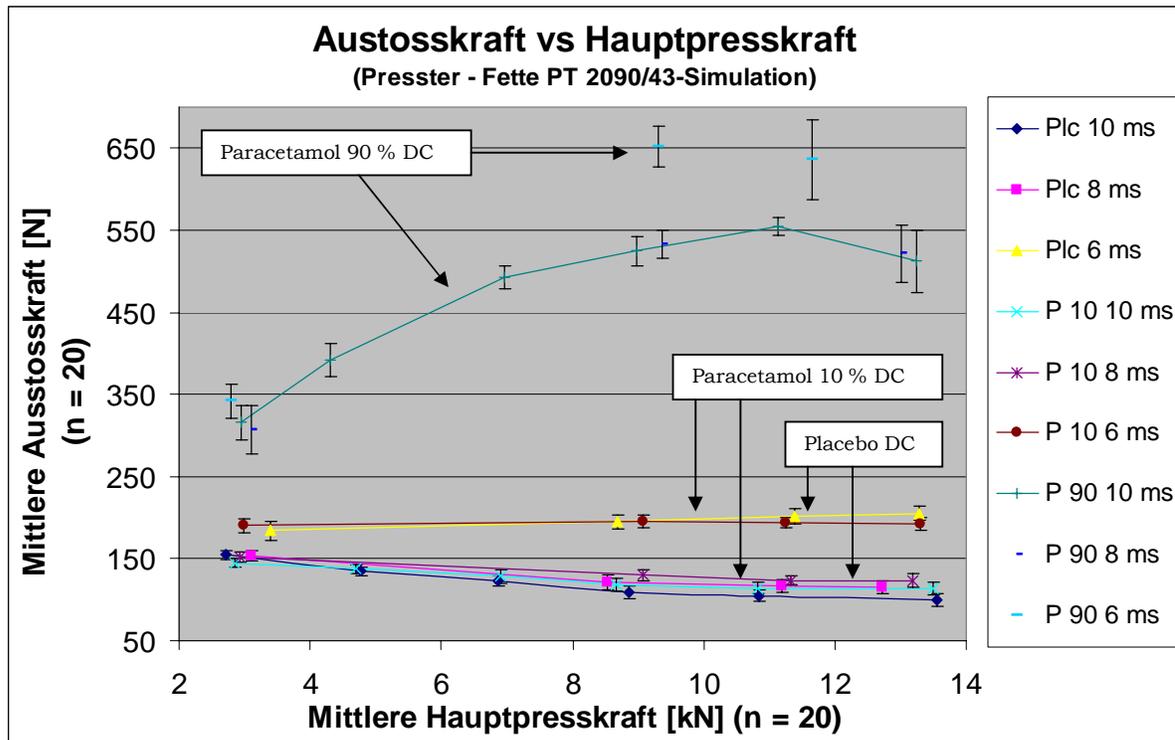


Abbildung 190: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster - Fette PT 2090/43-Simulation - Ausstosskraft vs Hauptpresskraft

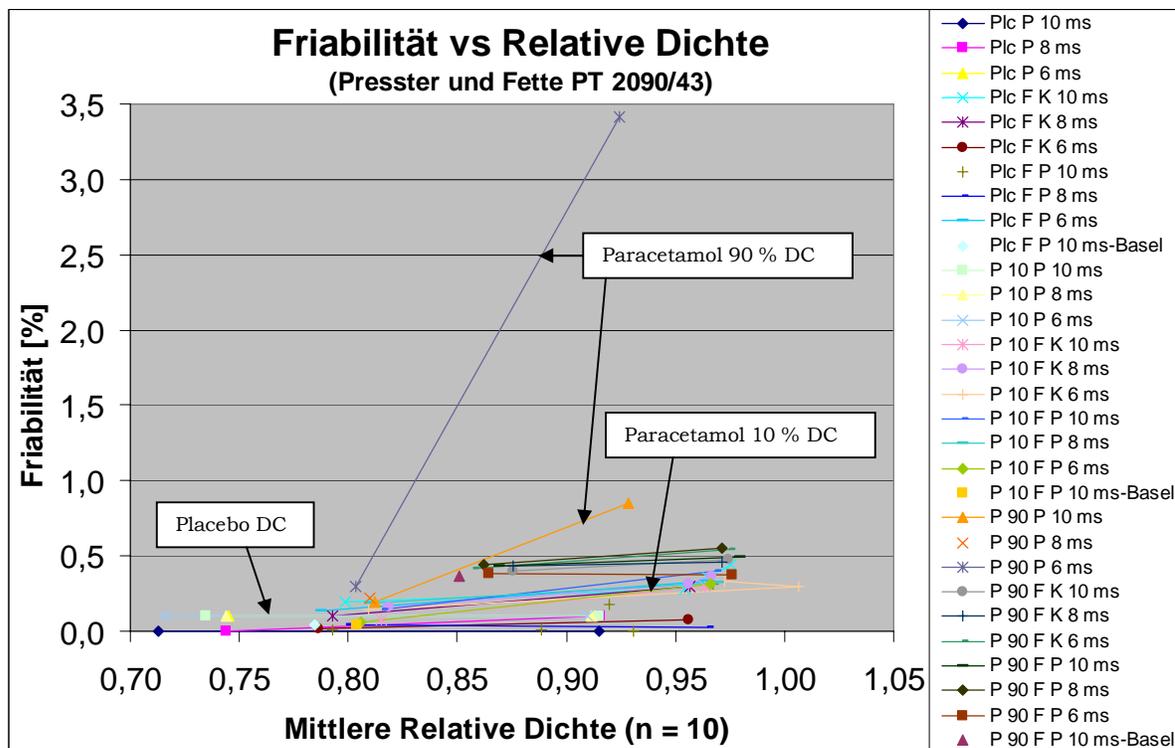
Die Ergebnisse des Fette-Versuches sind mit denen der Korsch-Simulation vergleichbar. Bei Placebo DC und Paracetamol 10 % DC sind die Ausstosskräfte im gesamten Presskraftbereich niedrig und bei den jeweils gleichen Druckhaltezeiten identisch. **Dies weist auf eine ausreichende Schmierung der Tablettierformulierung und dadurch niedrige Reibung beim Ausstoss hin.** Bei 6 ms sind die Ausstosskräfte bei Placebo DC und Paracetamol 10 % DC etwas höher; sie zeigen damit eine höhere Reibung beim Ausstoss an. **Der Schmiereffekt ist also druckhaltezeitabhängig.**

**Bei Paracetamol 90 % DC stiegen die Ausstosskräfte bis zu einer Hauptpresskraft von 7 kN steil und dann bis zu 11 kN leichter an.** Bei 11 kN ist für 10 ms das Maximum erreicht. Die Ausstosskräfte bei 8 ms und 6 ms sind im Bereich von 9 kN bis 13 kN etwa konstant. Der hohe Paracetamolanteil erzeugte also eine viel grössere Reibung beim Ausstoss und deutet auf einen Spannungsabbau in den Tabletten durch Spröddbruch hin. Die hohen Ausstosskräfte weisen ausserdem auf die Deckeltendenz in der Formulierung hin. Sowohl bei dem Presster-Versuch als auch bei der Tablettierung auf der Fette wurde aber kein Deckeln beobachtet, allerdings bei der IMA-Comprima-Simulation (s. Abbildung 195).

### 7.5.3.2.5.12 Friabilität versus relative Dichte

Die Friabilität der Tabletten wurde gemäss der Freiburger SOP an den Tabletten mit der höchsten und niedrigsten Bruchfestigkeit bestimmt. Die Ergebnisse der Tabletten aller drei Formulierungen sind in Abbildung 191 dargestellt.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze



**Abbildung 191: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und Fette PT 2090/43 - Friabilität vs Relative Dichte**

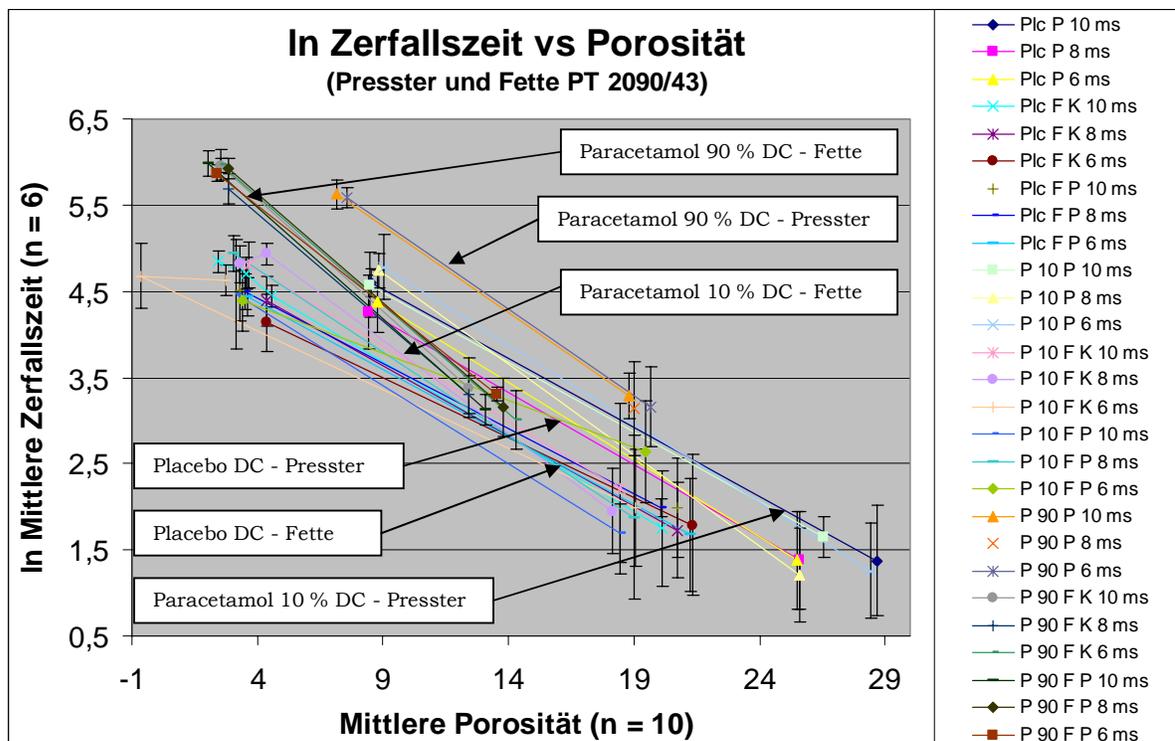
Bei den Placebotabletten und den Paracetamol 10 % DC-Tabletten ist ein leichter Anstieg der Friabilität zu verzeichnen.

Bei Paracetamol 90 % DC bleibt die Friabilität bei den Fette-Tabletten konstant, bei den Presster Tabletten steigt sie bei 10 ms um ca. 0,5 % an. Bei den bei 6 ms gepressten Tabletten ist ein ganz deutlicher Anstieg auf 3,4 % bei 11 kN zu bemerken. Dies ist ein eindeutiges Indiz für die mechanische Instabilität für die mit einer kurzen Druckhaltezeit hergestellten Tabletten. Bei der Verarbeitung von Paracetamol mit seinem überwiegend spröde-elastischen Verformungsverhalten kommt es nach Literaturangaben<sup>164</sup> bei solchen extremen Bedingungen (hohe Presskraft, sehr kurze Druckhaltezeit) zur Deckelneigung der Tabletten. Diese Tendenz ist bei dem Korsch-Versuch längst nicht so deutlich zu sehen. Die Fette-Pressen ist mit 250 mm Hauptdruckrollen ausgestattet, die auch auf dem Presster für die Simulation eingebaut wurden, die Korsch-Pressen hingegen mit 300 mm Hauptdruckrollen. Möglicherweise spielt die kürzere Kontaktstrecke und -zeit durch die etwas kleinere Hauptdruckrollen bei der Fette-Pressen eine Rolle für die stärkere Unterstützung bzw. Auslösung der Deckeltendenz der Tabletten.

### 7.5.3.2.5.13 Ln Zerfallszeit versus Porosität

Auf Abbildung 192 wurde für die drei Formulierungen die natürlichen Logarithmen der Zerfallszeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Tabletten gegen die relative Dichte der Presster- und Fette PT 2090/43-Tabletten bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten aufgetragen.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze



**Abbildung 192: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und Fette PT 2090/43 – In Zerfallszeit vs Porosität**

Die Ergebnisse zur Zerfallszeit entsprechen den Dichteergebnissen der Tabletten, d.h. die natürlichen Logarithmen der Zerfallszeiten steigen mit kleiner werdender Porosität der Tabletten an. Für alle drei Formulierungen und beide Geräte besteht eine lineare Abhängigkeit des natürlichen Logarithmus der Zerfallszeit von der Porosität der Tabletten.

### 7.5.3.2.5.14 Zerfallszeit versus Druckhaltezeit

Auf Abbildung 193 wurde für die drei Formulierungen die Zerfallszeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Tabletten gegen die am Presster und an der Fette PT 2090/43-Tablettenpresse angewandte Druckhaltezeit getrennt nach den eingestellten Steghöhen aufgetragen.

Experimenteller Teil  
Scale Up Ansätze

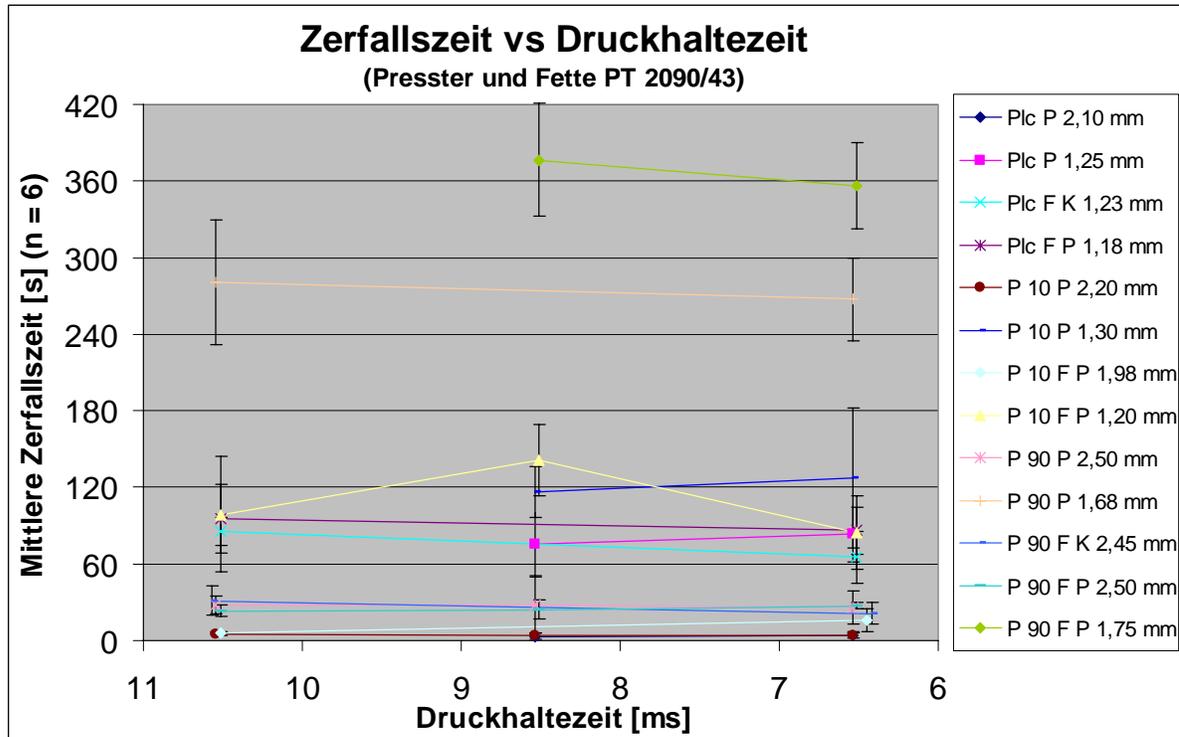


Abbildung 193: Tabletten aller drei Formulierungen- Presster und Fette PT 2090/43 – Zerfallszeit vs Druckhaltezeit

Berücksichtigt man die Messgenauigkeit bei der Zerfallszeit, so ist bei allen drei Formulierungen kein Effekt der Druckhaltezeit erkennbar.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

### 7.5.3.2.6 Presster und IMA Comprima 300/36

#### 7.5.3.2.6.1 Tablettierbarkeit - Zerreiissfestigkeit versus Hauptpresskraft

Auf Abbildung 194 wurde die Tablettierbarkeit als Zerreiissfestigkeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Tabletten aller drei Formulierungen gegen die am Presster und an der IMA Comprima 300/36-Tablettenpresse angewandte obere Hauptpresskraft bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten aufgetragen.

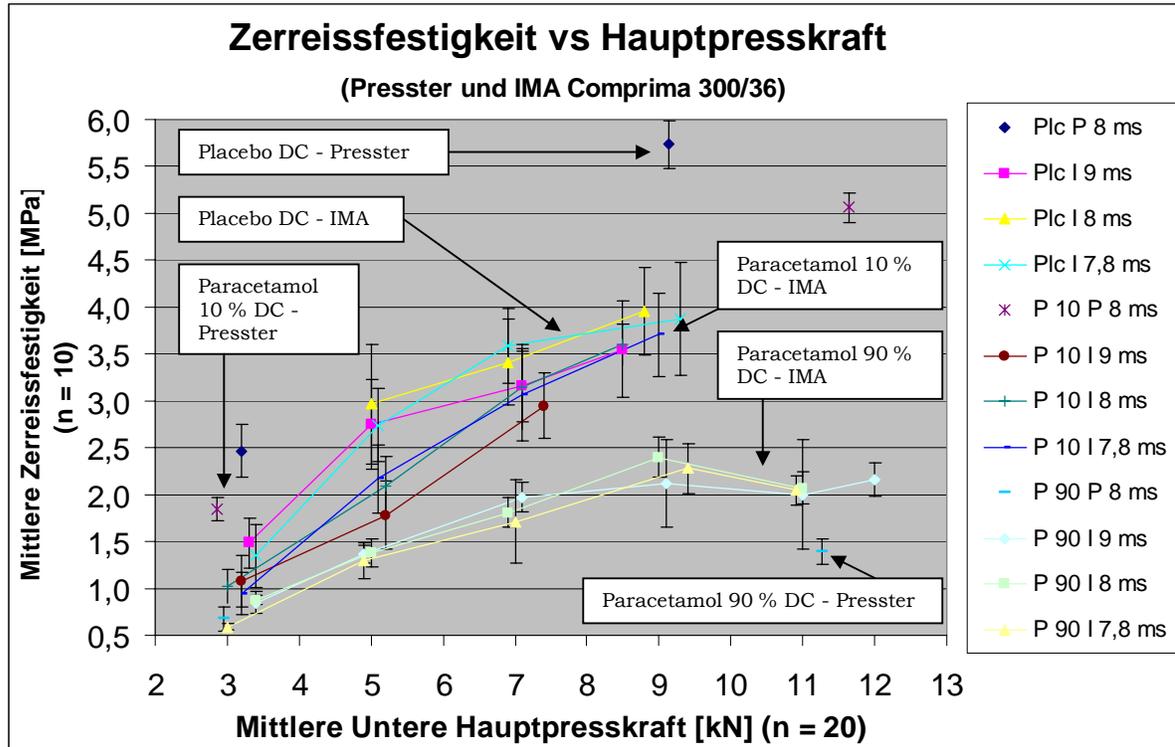


Abbildung 194: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und IMA Comprima 300/36 – Tablettierbarkeit - Zerreiissfestigkeit vs Hauptpresskraft

Legende	Formulierung	Gerät	Druckhaltezeit
PLC P 8 ms	Placebo DC	Presster	8 ms
PLC I 9 ms		IMA Comprima	9 ms
PLC I 8 ms			8 ms
PLC I 7,7			7,7 ms
P 8 ms	Paracetamol 10 % DC	Presster	8 ms
P 10 I 9 ms		IMA Comprima	10 ms
P 10 I 8 ms			8 ms
P 10 I 7,7 ms			6 ms
P 90 P 8 ms	Paracetamol 90 % DC	Presster	8 ms
P 90 I 9 ms		IMA Comprima	9 ms
P 90 I 8 ms			8 ms
P 90 I 7,7 ms			7,7 ms

Dadurch, dass auf dem Presster nur 2 Muster ohne Vorpresskraft nachproduziert wurden, kann kein Verlaufprofil für die Presster-Tabletten erstellt werden. Die deutlich grösseren Standardabweichungen bei den Zerreiissfestigkeiten aller drei Formulierungen hängen mit den grösseren Schwankungen bei der Tablettenmasse zusammen (s. Abbildung 165).

## Experimenteller Teil

### Scale Up Ansätze

**Ähnlich wie bei den Presskraft-Bruchfestigkeits-Profilen der beiden anderen Rundläufer sind auch bei dem IMA-Comprima-Versuch die Placebo-Presser-Tabletten besonders bei 9 kN härter als die Tabletten des Rundläufers.**

Bei den IMA-Comprima-Tabletten gibt es keinen Effekt der Druckhaltezeit bezüglich der Zerreißfestigkeit der Placebo DC-Tabletten. Bei 8 ms wurde die niedrigste Presskraft (3 kN) versehentlich nicht auf der IMA Comprima angefahren. Daher liegt für diesen Punkt der Graphik kein Ergebnis vor.

Die Ergebnisse der Presser-Tabletten des IMA-Comprima-Versuches können ergänzend sehr gut mit denen des Fette-Versuches verglichen werden, da sie sich von diesen nur durch die Tablettierung mit oder ohne Vorpresskraft unterscheiden. Bei der Placebomischung lag die Zerreißfestigkeit sowohl der Presser- als auch der IMA-Comprima-Tabletten etwas unterhalb der Ergebnisse der Tabletten des Fette-Versuches. Dabei wird der Unterschied ab ca. 7 kN besonders deutlich. **Während das Presskraft-Bruchfestigkeits-Profil der Fette-Tabletten bis ca. 13 kN weiter ansteigt, ist bei den IMA-Comprima-Tabletten schon bei 9 kN das Plateau des Presskraft-Zerreißfestigkeits-Profils erreicht. Dies ist durch die fehlende Vorverdichtung der Tabletten bei der Herstellung ohne Vorpressung zu erklären.**

Die mit Paracetamol 10 % DC-Endmischung auf der IMA Comprima hergestellten Tabletten zeigen eine zwischen 3 kN und 7 kN steiler und zwischen 7 kN und 9 kN flacher ansteigende Presskraft-Zerreißfestigkeits-Kurve. Auch bei Paracetamol 10 % DC sind aufgrund der fehlenden Vorpresskraft die Zerreißfestigkeitsergebnisse der Tabletten beider Geräte niedriger als bei dem Fette-Versuch. So beginnt auch der flachere Anstieg der Presskraft-Zerreißfestigkeits-Kurve bei den IMA-Comprima-Tabletten eher als bei den Tabletten, die auf der Fette-Pressen hergestellt wurden.

Bei den mit Paracetamol 90 % DC hergestellten Tabletten stimmt die Zerreißfestigkeit für Presser und IMA Comprima bei 3 kN überein. Bei ca. 11 kN ist die Zerreißfestigkeit der Presser-Tabletten bedingt durch Deckeln etwas geringer als die der IMA-Comprima-Tabletten. Die Presskraft-Zerreißfestigkeits-Profile für die IMA-Comprima-Tabletten zeigen - wie bei den Versuchen auf den beiden anderen Rundläufern - die niedrigsten Ergebnisse.

Die Zerreißfestigkeitsergebnisse steigen für alle drei Geschwindigkeiten übereinstimmend von 3 kN bis 9 kN etwas an, jedoch verläuft der Anstieg deutlich flacher und erreicht nur einen Maximalwert von ca. 2,5 MPa. Bei 11 kN fällt das Profil dann wieder leicht ab (ca. 2 MPa). Die Zerreißfestigkeit bei 12 kN konnte nur bei einer Druckhaltezeit von 9 ms ermittelt werden. Sie ist gegenüber dem Ergebnis bei 11 kN minimal erhöht.

Der Wendepunkt der Presskraft-Zerreißfestigkeits-Kurve ist bei Paracetamol 90 % DC bei den IMA-Comprima-Tabletten deutlich früher als bei den Fette-Tabletten erreicht. **Dies ist ein eindeutiges Indiz für die geringere mechanische Festigkeit der IMA-Comprima-Tabletten und die eher einsetzende Deckeltendenz der Tabletten bei der Herstellung ohne Vorpresskraft.** Bei den Presser-Tabletten, die mit einer Druckhaltezeit von 8 ms ohne Vorpressung hergestellt wurden, wurde bei 11 kN tatsächlich Deckeln während der Herstellung beobachtet (s. Abbildung 195). 4 von 33 Tabletten deckelten während der Herstellung bei einer Steghöhe von 1,68 mm und wurden dann nicht weiter auf Masse, Dicke, Durchmesser und Bruchfestigkeit untersucht. **Durch die Deckeltendenz sind die niedrigen Zerreißfestigkeitsergebnisse bei 11 kN erklärbar.**

Abbildung 195 zeigt ein Foto einer gedeckelten Tablette, die beim Verpressen der Paracetamol 90 % DC-Endmischung mit 11 kN erhalten wurde.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze



Abbildung 195: Foto einer gedeckelten Presster-Tablette (Paracetamol 90 % DC, HPK: 11 kN; 1,68 mm; 8 ms)

### 7.5.3.2.6.2 Kompaktierbarkeit - Ln ZerreiBfestigkeit versus Porosität

Zur Normierung der Daten wurde die Porosität mit der Formel 65 berechnet und dann zur Prüfung auf die Anwendbarkeit der Ryshkewitch-Gleichung (s. Formel 66) wie beim Korsch-Versuch der natürliche Logarithmus der ZerreiBfestigkeit gegen die Porosität der Tabletten aufgetragen.

Auf Abbildung 196 wurde die Kompaktierbarkeit als der natürliche Logarithmus der ZerreiBfestigkeit (Mittelwerte) der Tabletten aller drei Formulierungen gegen die Porosität der Tabletten vom Presster und der IMA Comprima 300/36-Tablettenpresse bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten aufgetragen.

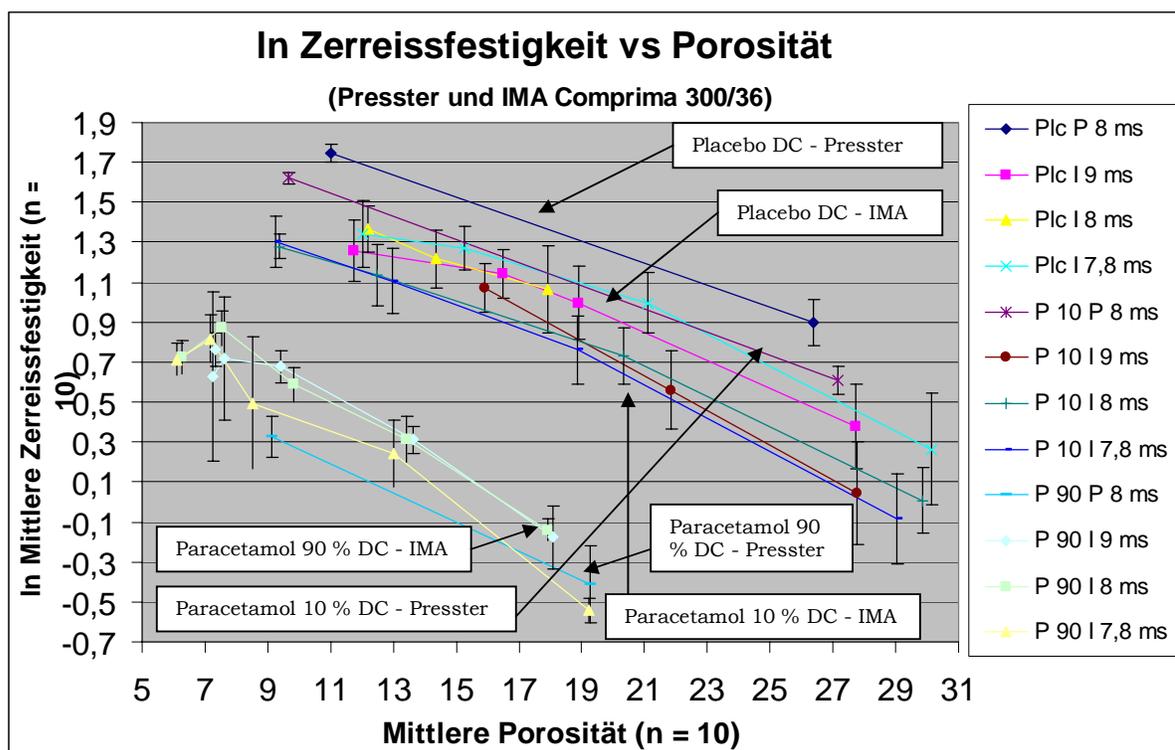


Abbildung 196: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und IMA Comprima 300/363 – Kompaktierbarkeit - Ln ZerreiBfestigkeit vs Porosität

## Experimenteller Teil

### Scale Up Ansätze

Der natürliche Logarithmus der Zerreiissfestigkeit zeigt für alle drei Formulierungen und beide Geräte eine lineare Abhängigkeit von der Porosität mit einem parallelen Verlauf aller Geraden. Die in der Ryshkewitch-Gleichung beschriebene Abhängigkeit zwischen dem Logarithmus der Zerreiissfestigkeit und der Porosität wird für den IMA Comprima-Versuch bestätigt. Nur im Bereich der sehr geringen Porosität von weniger als 7 % bei Paracetamol 90 % DC steigen die Logarithmen der Zerreiissfestigkeit nicht weiter an, da die Tabletten überpresst sind.

**Die Presster-Tabletten sind bei allen drei Formulierungen bei gleicher Porosität um ca. 0,2 Einheiten härter.** Die Placebo DC Presster-Tabletten zeigen die grössten Logarithmen der Zerreiissfestigkeit gefolgt von Paracetamol 10 % DC-Presster, Placebo DC-Korsch und Paracetamol 10 % DC-Korsch. Die Logarithmen der Zerreiissfestigkeiten bei Paracetamol 90 % DC waren bei den Presster- und IMA Comprima-Tabletten deutlich niedriger als bei den beiden anderen Formulierungen. Dies liegt an dem überwiegend spröde-elastischen Verformungsverhalten der Tabletten aufgrund des hohen Paracetamol-Anteils. Bei allen drei Formulierungen und beiden Geräten ist kein Effekt der Druckhaltezeit zu erkennen.

Druckhaltezeit [ms]	Formulierung	Gerät	Geradengleichung der Trendlinie	Korrelationskoeffizient R <sup>2</sup>	k
8	Placebo DC	Presster	$y = -0,0552x + 2,3534$	1	0,06
		IMA Comprima	$y = -0,0522x + 1,9919$	0,9835	0,06
	Paracetamol 10 % DC	Presster	$y = -0,058x + 2,1823$	1	0,06
		IMA Comprima	$y = -0,0621x + 1,9059$	0,9882	0,06
	Paracetamol 90 % DC	Presster	$y = -0,0728x + 0,9934$	1	0,07
		IMA Comprima	$y = -0,0816x + 1,3688$	0,9441	0,08

**Tabelle 77: Geradengleichungen der Trendlinien und Korrelationskoeffizienten zu Abbildung 196**

#### 7.5.3.2.6.3 Zerreiissfestigkeit der Tabletten versus Druckhaltezeit

Auf Abbildung 197 wurde die Zerreiissfestigkeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Tabletten aller drei Formulierungen gegen die Druckhaltezeit am Presster und an der IMA Comprima 300/36-Tablettenpresse getrennt nach eingestellten Steghöhen aufgetragen.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

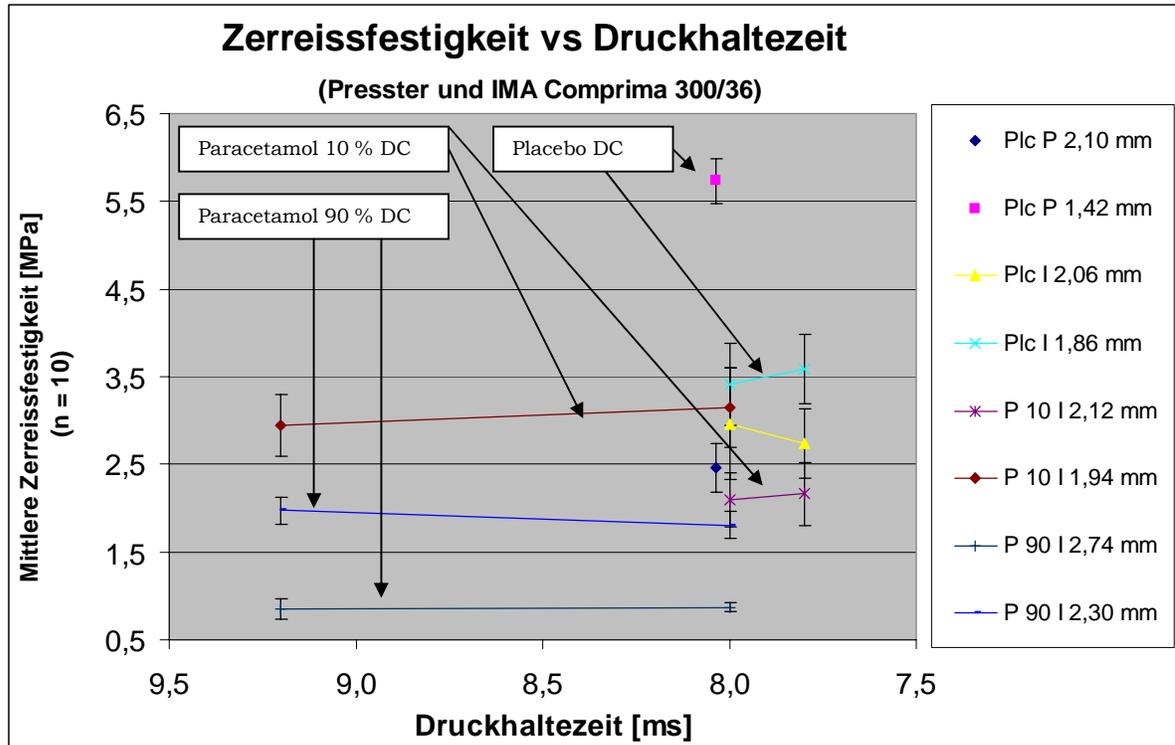


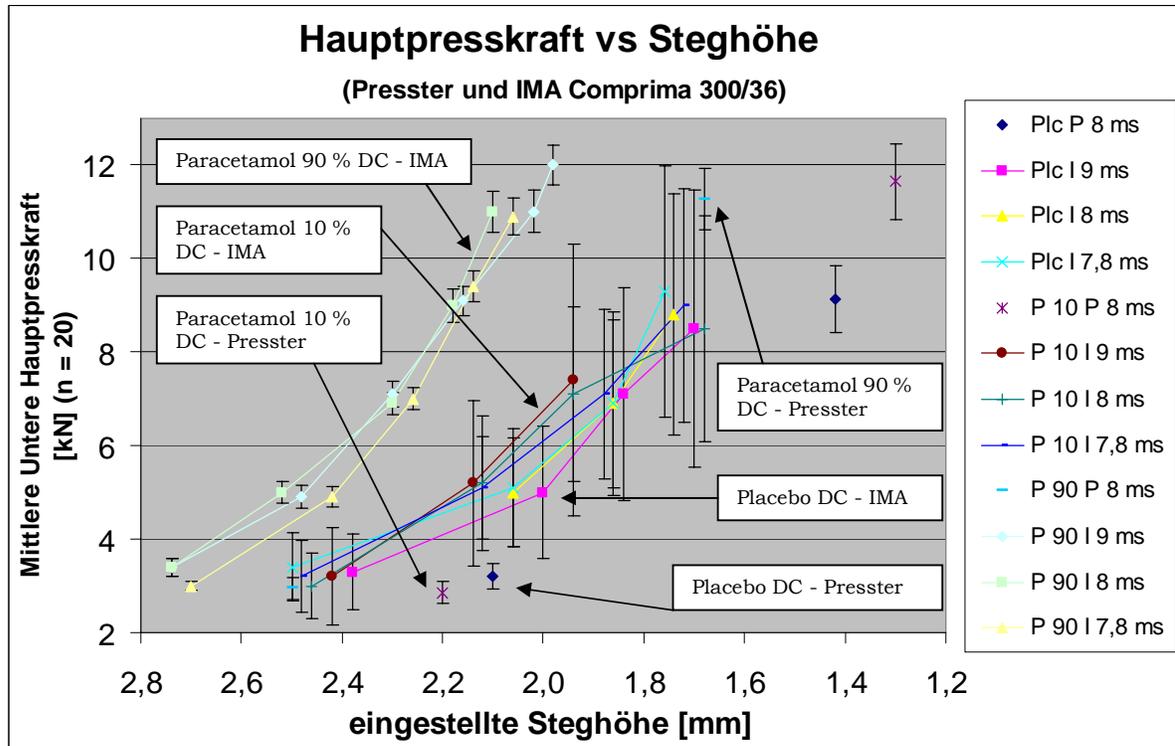
Abbildung 197: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und IMA Comprima 300/36 - Zerreissfestigkeit vs Druckhaltezeit

Die Zerreissfestigkeit der Tabletten der drei unterschiedlichen Formulierungen ist auf den beiden Geräten bei den unterschiedlichen Druckhaltezeiten jeweils gleich gross.

#### 7.5.3.2.6.4 Hauptpresskraft versus Steghöhe

Auf Abbildung 198 wurde die obere Hauptpresskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Tabletten aller drei Formulierungen gegen die am Presster und an der IMA Comprima 300/36-Tablettenpresse eingestellte Steghöhe bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten aufgetragen.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze



**Abbildung 198: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und IMA Comprima 300/36 - Hauptpresskraft vs Steghöhe**

Die Kurven der IMA Comprima zeigen für jede Formulierung bei den unterschiedlichen Druckhaltezeiten jeweils eine gute Übereinstimmung. Bei gleicher Hauptpresskraft waren auf dem Presster kleinere Steghöhen eingestellt. Durch die fehlende Vorverdichtung ist der Unterschied zwischen Rundläufer und Presster deutlich grösser als bei dem Korsch- und Fette-Versuch. Die Endmischungen waren also auf dem Presster besser komprimierbar.

### 7.5.3.2.6.5 Komprimierbarkeit - Ln Hauptpresskraft versus Tablettendicke

Auf Abbildung 199 wurde die Komprimierbarkeit als der natürliche Logarithmus der angewandten Hauptpresskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) bei den Tabletten aller drei Formulierungen gegen die Tablettendicke der Presster- und der IMA Comprima 300/36-Tabletten bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten aufgetragen.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

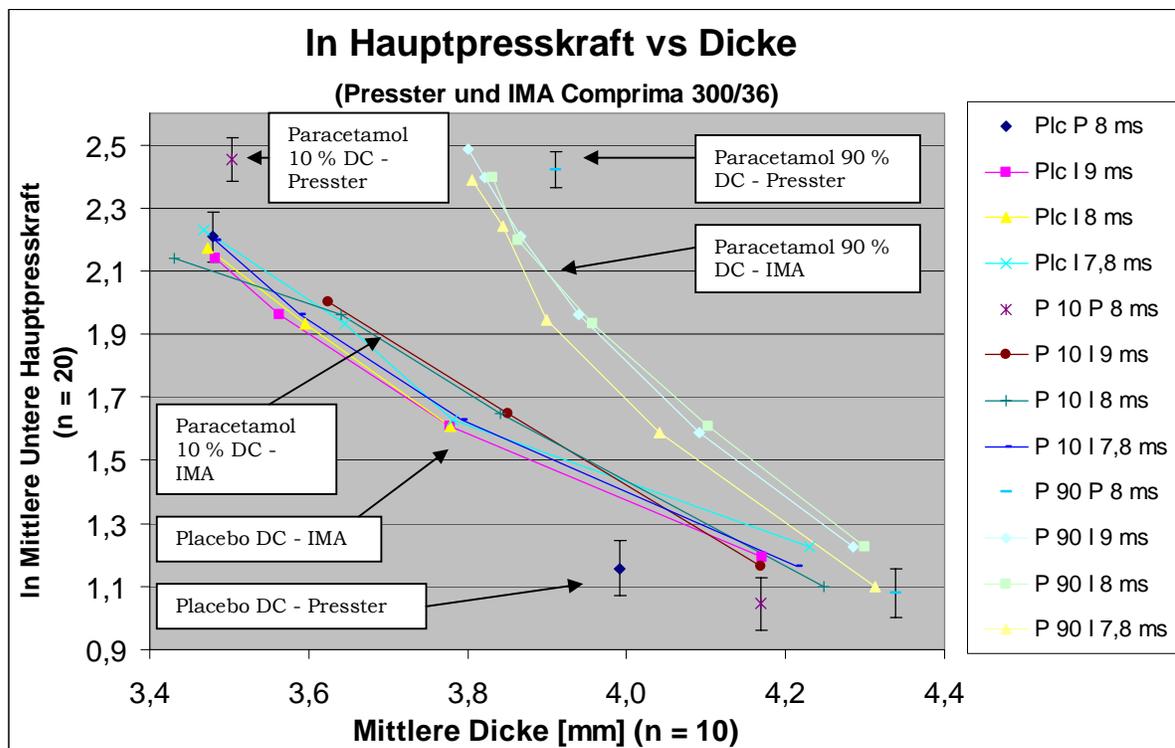


Abbildung 199: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und IMA Comprima 300/36 – Komprimierbarkeit - In Hauptpresskraft vs Dicke

Druck- haltezeit [ms]	Formulierung	Gerät	Geradengleichung der Trendlinie	Korrelations- koeffizient R <sup>2</sup>	k
8	Placebo DC	Presster	$y = -2,0521x + 9,3482$	1	2,1
		IMA Comprima	$y = -1,8461x + 8,5795$	0,9988	1,8
	Paracetamol 10 % DC	Presster	$y = -2,1132x + 9,855$	1	2,1
		IMA Comprima	$y = -1,3064x + 6,6634$	0,9924	1,3
	Paracetamol 90 % DC	Presster	$y = -3,1326x + 14,669$	1	3,1
		IMA Comprima	$y = -2,4021x + 11,507$	0,9783	2,4

Tabelle 78: Geradengleichungen der Trendlinien und Korrelationskoeffizienten zu Abbildung 199

Der natürliche Logarithmus der Hauptpresskraft zeigt für alle drei Formulierungen und beide Geräte eine lineare Abhängigkeit von der Dicke der Tabletten.

**Durch die Einstellung unterschiedlicher Steghöhen auf der IMA Comprima und dem Presster wurden verschiedene Dickeergebnisse der Tabletten erhalten.**

### 7.5.3.2.6.6 Tablettendicke versus Steghöhe

Auf Abbildung 200 wurde die Dicke (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Tabletten aller drei Formulierungen gegen die am Presster und an der IMA Comprima 300/36 Tablettenpresse eingestellte Steghöhe bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten aufgetragen.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

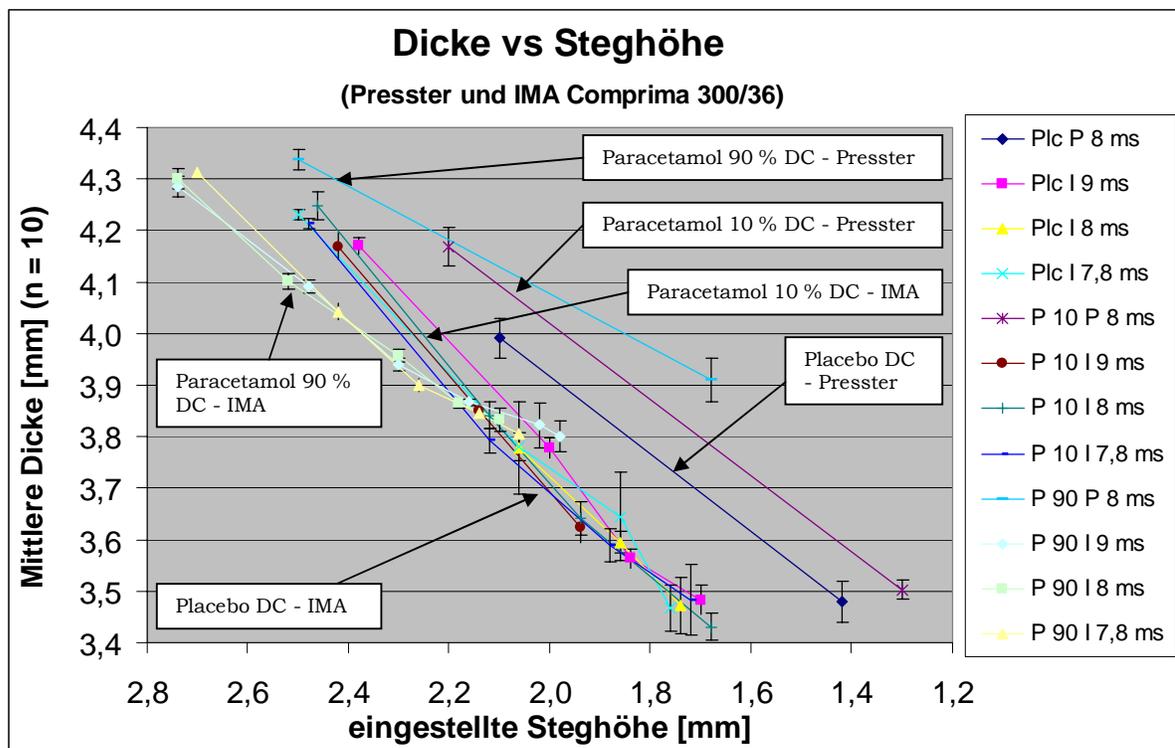


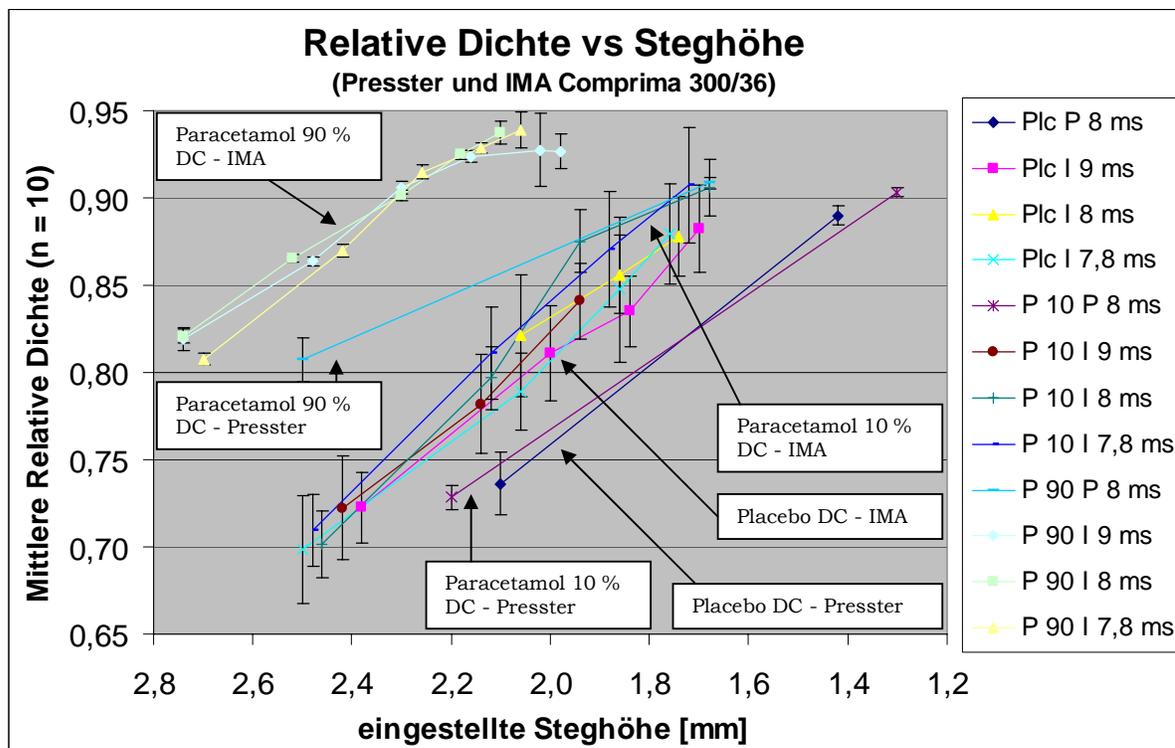
Abbildung 200: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und IMA Comprima 300/36 - Dicke vs Steghöhe

Bei dem IMA-Comprima-Versuch ist - ebenso wie bei den Versuchen auf den beiden anderen Rundläufern - eine deutlich grössere Dicke der Presster-Tabletten im Vergleich zu den Rundläufer-Tabletten festzustellen. Dabei ist die Dicke der Presster-Tabletten der Fette-Simulation und der IMA-Comprima-Simulation bei allen drei Formulierungen identisch. Das bedeutet, für die jeweilige Formulierung erhält man bei der Herstellung von Tabletten mit der gleichen Geschwindigkeit und Steghöhe mit oder ohne Vorpresskraft jeweils Tabletten mit der gleichen Dicke. Die unterschiedlichen Druckhaltezeiten auf der IMA Comprima haben keinen Effekt auf die Tablettendicke.

### 7.5.3.2.6.7 Relative Dichte versus Steghöhe

Auf Abbildung 201 wurde die relative Dichte (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Tabletten aller drei Formulierungen gegen die am Presster und an der IMA Comprima 300/36-Tablettenpresse eingestellte Steghöhe bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten aufgetragen.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze



**Abbildung 201: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und IMA Comprima 300/36 - Relative Dichte vs Steghöhe**

Die relativen Dichten der Tabletten steigen mit kleiner werdender Steghöhe an. Die Unterschiede zwischen den Formulierungen und Geräten werden durch die Unterschiede in den Tabletten-dicken verursacht.

### 7.5.3.2.6.8 Minimaler Stempelabstand und Tablettendicke versus Steghöhe

Um den Dickeunterschied zwischen den Presster- und IMA Comprima-Tabletten genauer zu untersuchen, wurden der tatsächliche minimale Stempelabstand (Mittelwerte und Standardabweichungen) am Presster und die Tablettendicke gegen die eingestellte Steghöhe bei der Simulation der IMA Comprima 300/36-Tablettenpresse aufgetragen (s. Abbildung 202). Da die IMA Comprima-Tablettenpresse nicht entsprechend instrumentiert ist, konnten diese Daten nur für den Presster erhoben werden.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

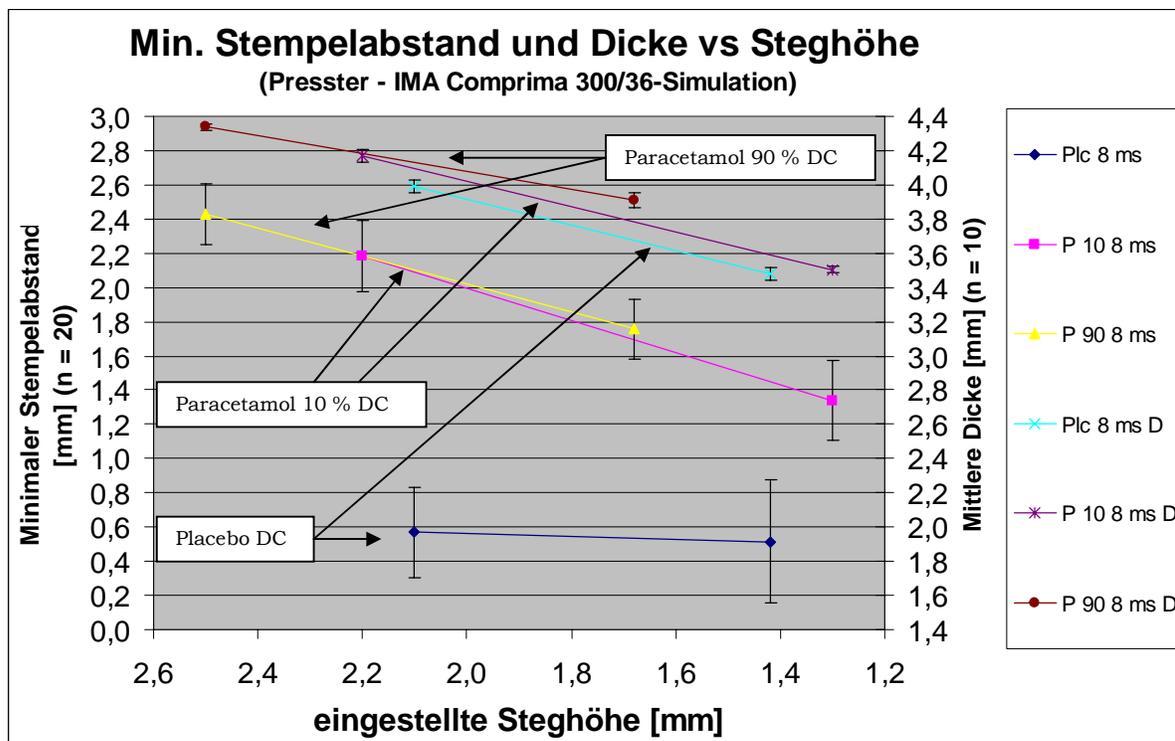


Abbildung 202: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster - IMA Comprima 300/36-Simulation – Minimaler Stempelabstand und Dicke vs Steghöhe

Legende	Formulierung	Druckhaltezeit	Y-Achsen
Plc 8 ms/ Plc 8 ms D	Placebo DC	8 ms	Min. Stempelabstand/Dicke
P 10 8 ms/ P 10 8 ms D	Paracetamol 10 % DC	8 ms	Min. Stempelabstand/Dicke
P 90 8 ms/ P 90 8 ms D	Paracetamol 90 % DC	8 ms	Min. Stempelabstand/Dicke

Tabelle 79: Erklärung der Legende zu Abbildung 202

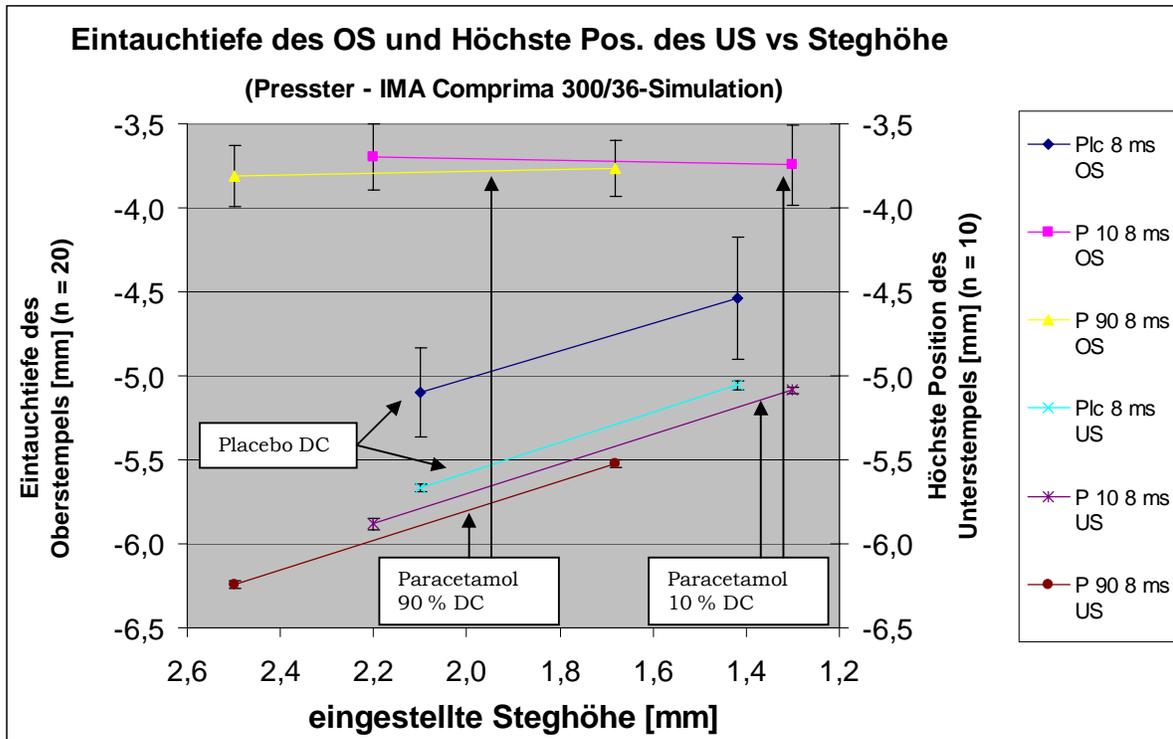
Wie erwartet liegt der erreichte minimale Stempelabstand innerhalb der Matrize beim Verpressen der Tabletten etwas oberhalb der eingestellten Steghöhe. Es gibt keinen Effekt der Druckhaltezeiten.

Bei Paracetamol 10 % DC und Paracetamol 90 % DC stimmen minimaler Stempelabstand und Tablettendicke gut überein. Bei Placebo DC ist jedoch der minimale Stempelabstand deutlich kleiner als die eingestellte Steghöhe. Die Tablettendicke liegt aber im gleichen Bereich wie die beiden anderen Formulierungen, so dass dieser Fehler nicht bemerkt wurde. Eine Ursache konnte im Nachhinein nicht ermittelt werden.

### 7.5.3.2.6.9 Eintauchtiefe des Oberstempels und höchste Position des Unterstempels versus Steghöhe

Auf Abbildung 203 wurden die Eintauchtiefe des Oberstempels und die höchste Position des Unterstempels (Mittelwerte und Standardabweichungen) am Presster in Abhängigkeit von der eingestellten Steghöhe bei der Simulation der IMA Comprima 300/36-Tablettenpresse bei zwei verschiedenen Steghöhen für alle drei Formulierungen aufgetragen.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze



**Abbildung 203: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster - IMA Comprima 300/36-Simulation – Eintauchtiefe und höchste Position des Unterstempels vs Steghöhe**

Bei Paracetamol 10 % DC und Paracetamol 90 % DC ist die Eintauchtiefe bei beiden Einstellungen gleich und unauffällig. Bei Placebo DC ist die Eintauchtiefe jedoch bei der ersten Einstellung deutlich tiefer als bei den beiden anderen Versuchen; sie steigt bei der zweiten Einstellung um 0,5 mm an.

Die Unterstempel erreichen bei allen drei Formulierungen vergleichbare höchste Positionen. Die Ursache für den deutlich kleineren minimalen Stempelabstand bei Placebo DC ist also in der deutlich tieferen Eintauchtiefe des Oberstempels begründet.

### 7.5.3.2.6.10 Ausstosskraft versus Hauptpresskraft

Auf Abbildung 204 wurde die Ausstosskraft (Mittelwerte und Standardabweichungen) gegen die bei der IMA Comprima 300/36-Simulation am Presster angewandte Hauptpresskraft bei einer Druckhaltezeit von 8 ms für die Tabletten aller drei Formulierungen aufgetragen.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

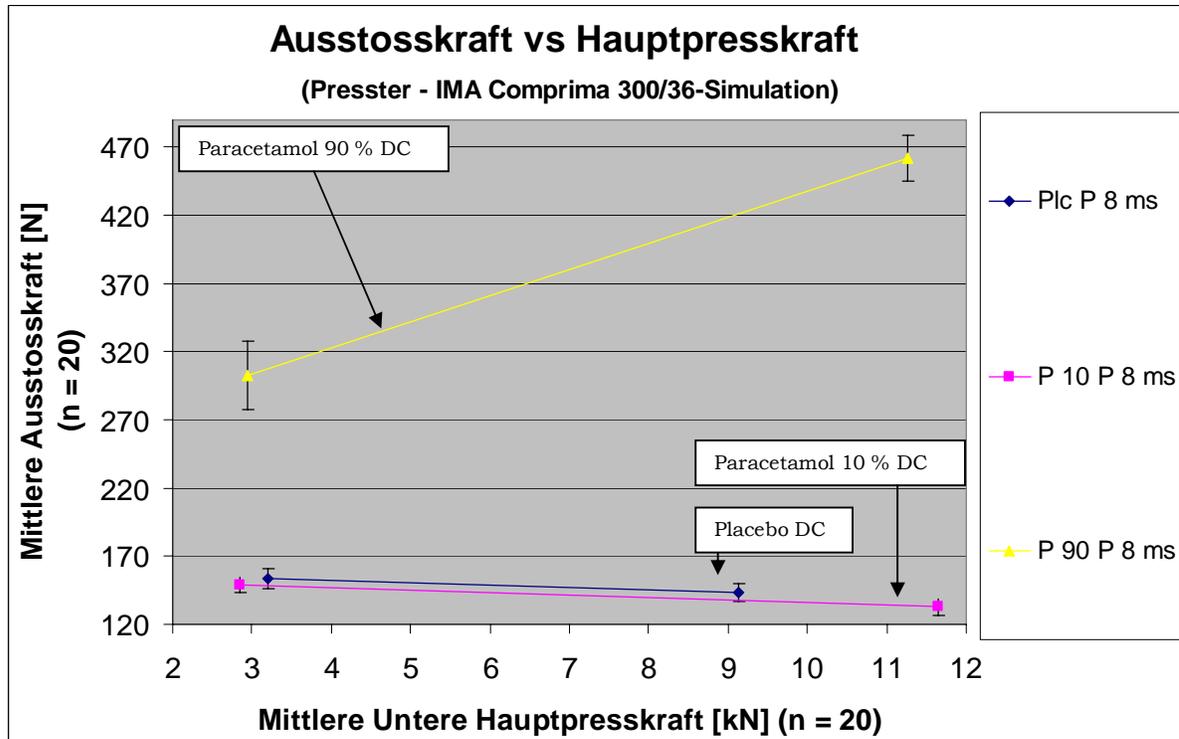


Abbildung 204: Tabletten aller drei Formulierungen – Presster - IMA Comprima 300/36-Simulation - Ausstosskraft vs Hauptpresskraft

Bei den Ausstosskräften ist der gleiche Trend wie bei den Korsch- und Fette-Versuchen zu sehen. Auch die absolute Höhe der Ausstosskräfte ist mit den Kräften vergleichbar, die bei den Korsch- und Fette-Versuchen gemessen wurden.

### 7.5.3.2.6.11 Friabilität versus relative Dichte

Die Friabilität der Tabletten wurde gemäss der Freiburger SOP an den Tabletten mit der höchsten und niedrigsten Bruchfestigkeit bestimmt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 205 in Abhängigkeit von der relativen Dichte der Tabletten dargestellt.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

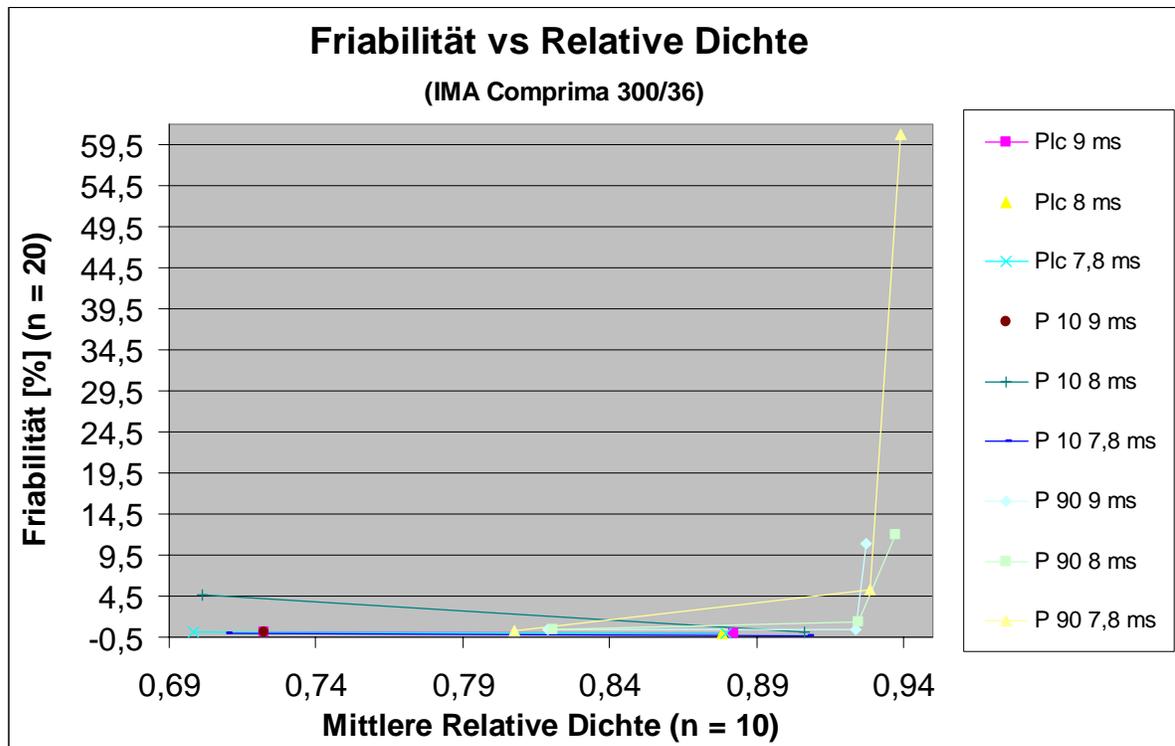


Abbildung 205: Tabletten aller drei Formulierungen – IMA Comprima 300/36 - Friabilität vs relative Dichte

Im Rahmen der IMA-Comprima-Simulation wurden keine Tabletten mehr für die Prüfung auf Friabilität auf dem Presster produziert, da die beiden vorherigen Versuche schon übereinstimmende Ergebnisse geliefert hatten.

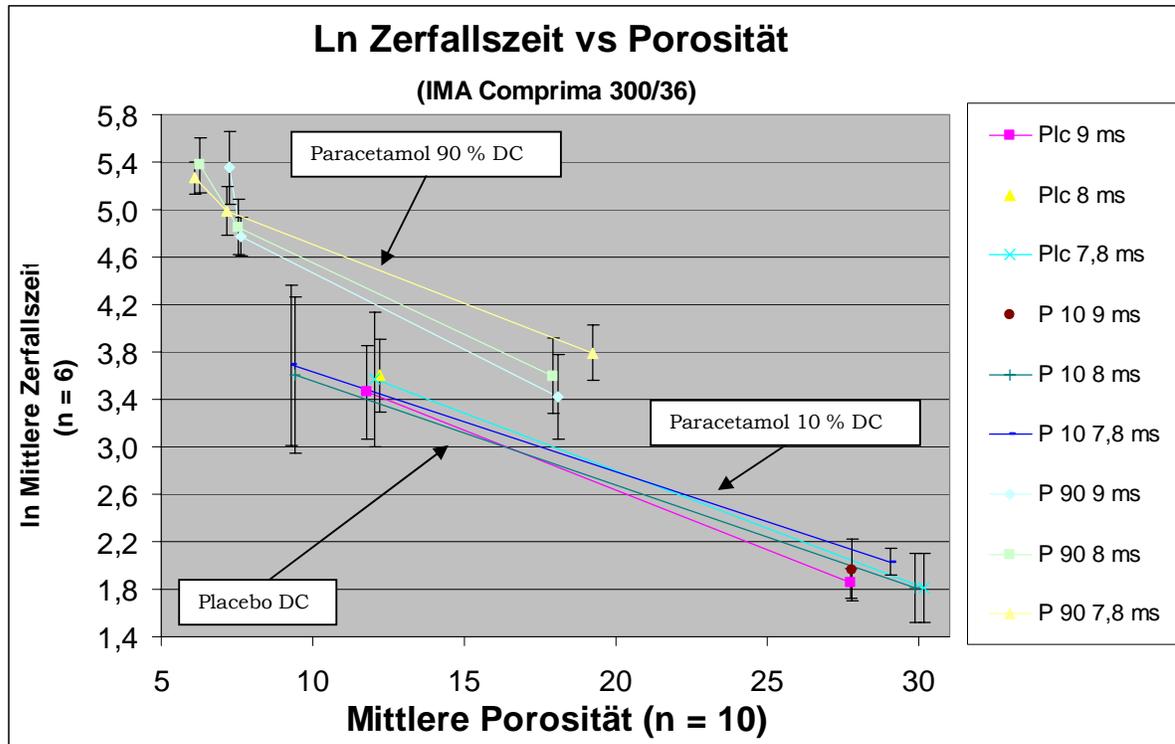
Bei den Placebo DC-Tabletten und den Paracetamol 10 % DC-Tabletten ist die Friabilität bei allen Mustern sehr niedrig.

Bei den Paracetamol 90 % DC-Tabletten steigt die Friabilität zwischen 6 kN und 11 kN bzw. der relativen Dichte zwischen 0,93 und 0,94 plötzlich steil an, am stärksten bei 7,8 ms Druckhaltezeit. Dies entspricht der bei den Tabletten beobachteten Deckeltendenz, die bei der höchsten Geschwindigkeit (7,8 ms Druckhaltezeit) am stärksten ausgeprägt war.

### 7.5.3.2.6.12 Ln Zerfallszeit versus Porosität

Auf Abbildung 206 wurde der natürliche Logarithmus der Zerfallszeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der auf der Presster und der IMA Comprima 300/36 verpressten Tabletten aller drei Formulierungen gegen die Porosität bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten aufgetragen.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze



**Abbildung 206: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und IMA Comprima 300/36 – Ln Zerfallszeit vs Porosität**

Die natürlichen Logarithmen der Zerfallszeiten der Tabletten korrelieren mit der Porosität der Tabletten, d.h. mit kleinerer Porosität der Tabletten steigen die Zerfallszeiten an. Der Trend zwischen den Formulierungen entspricht dem bei den Versuchen mit den beiden anderen Rundläuferpressen beobachteten Verhalten der Formulierungen.

Bei den Placebo DC- und Paracetamol 10 % DC-Tabletten gibt es einen leichten Anstieg der Zerfallszeit mit sinkender Porosität. Die Zerfallszeit liegt beim IMA-Comprima-Versuch bei einer Porosität von ca. 12 % immer noch unterhalb einer Minute ( $\ln 3,4$ ).

Bei Paracetamol 90 % DC steigt die Zerfallszeit bei den niedrigeren Porositäten deutlich steiler an. Interessanterweise schlägt sich die sinkende mechanische Festigkeit und Deckeltendenz der Tabletten bei 11 kN nicht in einer sinkenden Zerfallszeit nieder. Die Zerfallszeit steigt im Gegenteil noch deutlich steiler als zuvor auf etwa 3,5 Minuten ( $\ln 5,4$ ) an.

Im Rahmen der IMA-Comprima-Simulation wurden keine Tabletten mehr für die Zerfallsprüfung auf dem Presster produziert, da die gute Übereinstimmung der Ergebnisse schon bei den beiden vorherigen Versuchen gezeigt werden konnte.

### 7.5.3.2.6.13 Zerfallszeit versus Druckhaltezeit

Auf Abbildung 207 wurde die Zerfallszeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der auf der IMA Comprima 300/36 bei verschiedenen Steghöhen verpressten Tabletten aller drei Formulierungen gegen die Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten aufgetragen.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

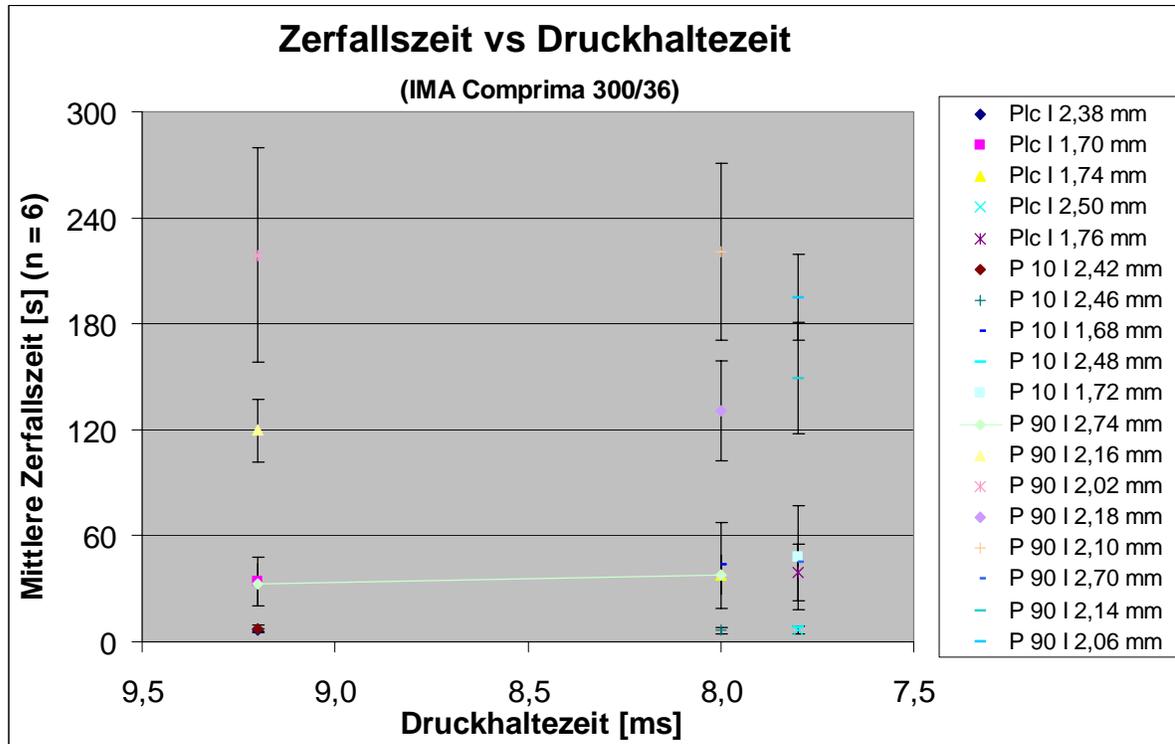


Abbildung 207: Tabletten aller drei Formulierungen - IMA Comprima 300/36 - Zerfallszeit vs Druckhaltezeit

Auch bei dem IMA Comprima-Versuch gibt es keinen Effekt der Druckhaltezeit auf die Zerfallszeit.

### 7.5.3.2.7 Maschinenvergleich am Beispiel von Paracetamol 90 % DC

Am Beispiel von Paracetamol 90 % DC, der kritischsten Formulierung, wurde untersucht, ob es Unterschiede zwischen den auf den unterschiedlichen Maschinen hergestellten Tabletten gibt. Exemplarisch wurden die Zerreiissfestigkeit und die Zerfallszeit der Tabletten betrachtet.

#### 7.5.3.2.7.1 Kompaktierbarkeit - Ln Zerreiissfestigkeit versus Porosität

Auf Abbildung 208 wurde die Kompaktierbarkeit als der natürliche Logarithmus der Zerreiissfestigkeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der auf allen Maschinen verpressten Paracetamol 90 % DC-Tabletten gegen ihre Porosität aufgetragen.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

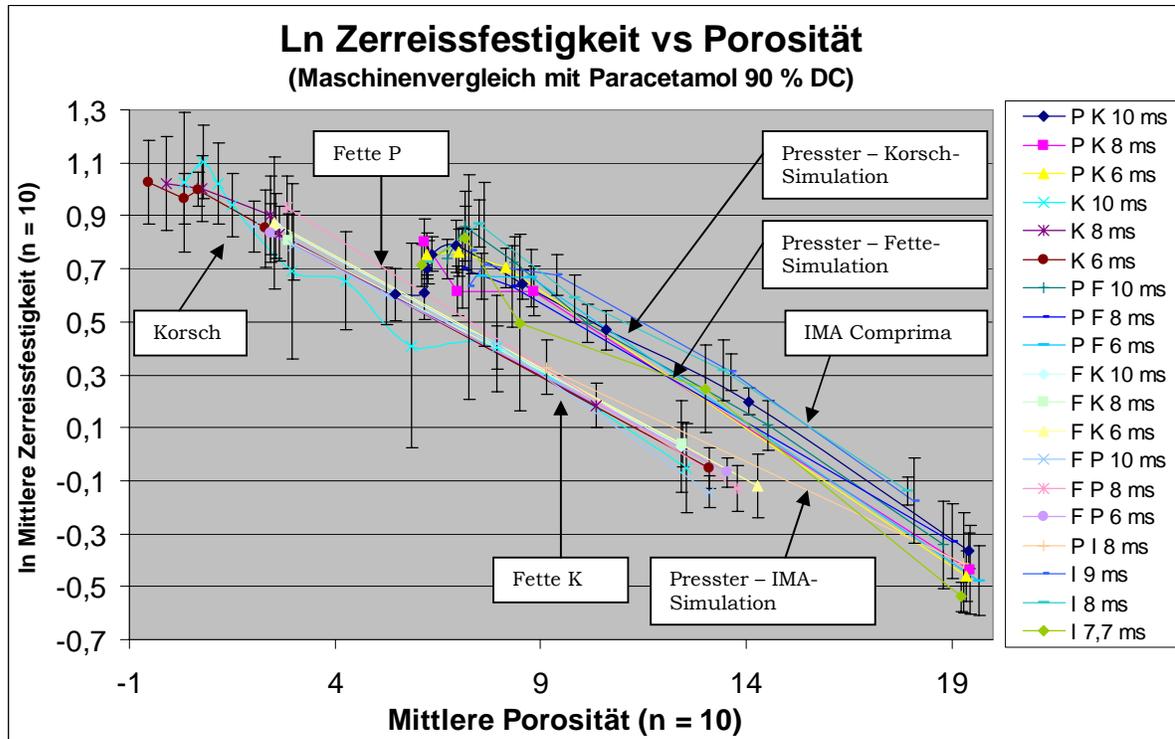


Abbildung 208: Paracetamol 90 % DC Tabletten – Kompaktierbarkeit - Ln Zerreiissfestigkeit vs Porosität

**Zwischen den Korsch- und Fette-Tabletten gibt es keinen Unterschied bezüglich ihrer Zerreiissfestigkeit.** Das bedeutet, die unterschiedlichen Druckrollendurchmesser der beiden Rundläufer spielen für die Zerreiissfestigkeit der Tabletten keine Rolle. **Die Zerreiissfestigkeit der Presster-Tabletten der Korsch- und Fette-Simulation liegt übereinstimmend etwas oberhalb der der Rundläufer-Tabletten.** Dieser Unterschied ist in der Herstellung der Presster-Tabletten mit unterschiedlichen Steghöhen im Vergleich zu den Rundläufern begründet. Die Presster-Tabletten weisen dadurch eine etwas geringere Dicke und höhere Zerreiissfestigkeiten als die der Rundläufer-Tabletten auf.

Bei dem Vergleich der IMA Comprima-Tabletten und den Tabletten der IMA Comprima-Simulation auf dem Presster muss berücksichtigt werden, dass die Tabletten bei diesem Versuch nicht vorverpresst wurden. Daher können die Ergebnisse nur begrenzt mit denen der Korsch- und Fette-Versuche verglichen werden. Die Zerreiissfestigkeit der Presster-Tabletten liegt unterhalb der der Presster-Tabletten der beiden anderen Versuche. **Durch die Vorpressung konnte also die Festigkeit der Tabletten - wie erwartet - erhöht werden.** Die Zerreiissfestigkeiten der IMA Comprima-Tabletten entspricht der der Presster-Tabletten von der Korsch- und Fette-Simulation. Die sinkende Zerreiissfestigkeit bei einer relativen Dichte von ca. 0,94 korreliert mit der Beobachtung des Deckelns der Tabletten. Das Deckeln trat bei der Herstellung ohne Vorpressung deutlich eher, d.h. bei kleineren relativen Dichten, auf. Die Kurve der mit 10 ms hergestellten Korsch-Tabletten knickt z.B. erst bei ca. 0,98 nach unten ab.

**Bis auf die Grenzbereiche, die der Porosität von 1 % bzw. 7 % entsprechen, zeigt der natürliche Logarithmus der Zerreiissfestigkeit eine lineare Abhängigkeit von der Porosität der Tabletten.** Die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den Presster- und Rundläufer-Tabletten sind in der Herstellung mit unterschiedlichen Steghöhen begründet.

### 7.5.3.2.7.2 Ln Zerfallszeit versus Porosität

Auf Abbildung 209 wurde der natürliche Logarithmus der Zerfallszeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der auf allen Maschinen verpressten Paracetamol 90 % DC-Tabletten gegen ihre Porosität aufgetragen.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze

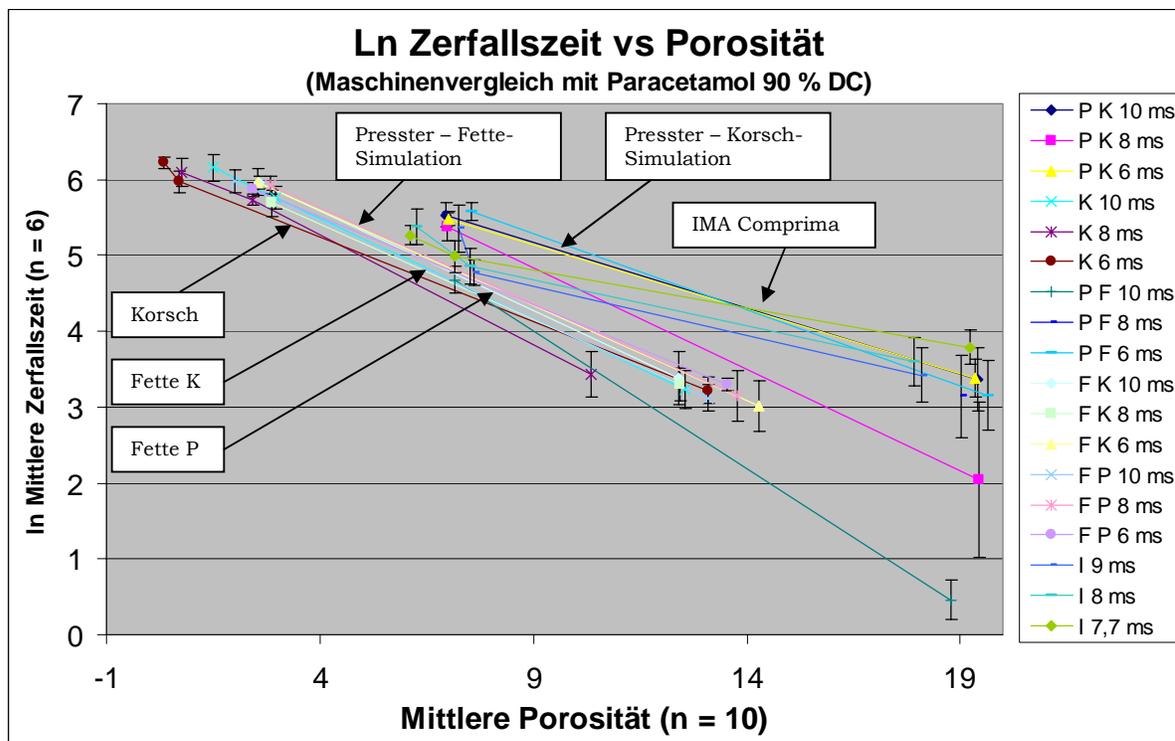


Abbildung 209: Paracetamol 90 % DC Tabletten – Ln Zerfallszeit vs Porosität

Wie erwartet steigt die Zerfallszeit bei den Tabletten aller Geräte mit sinkender Porosität an. Entsprechend ihrer geringeren ZerreiBfestigkeit zeigen die IMA Comprima-Tabletten kürzere Zerfallszeiten als die Tabletten der anderen drei Geräte. Die Korsch- und Fette-Tabletten zeigen vergleichbare Zerfallszeiten. Ab einer relativen Dichte von ca. 0,97 liegen nur noch Zerfallszeiten der Korsch-Tabletten vor, die stark ansteigen. Mit sinkender Porosität wird das Eindringen der Wassermoleküle in die Tabletten, um den Zerfall einzuleiten, immer schwieriger<sup>148</sup>. Die Auftragung des natürlichen Logarithmus der Zerfallszeit gegen die Porosität der Tabletten ergibt Geraden und verdeutlicht so die direkte lineare Abhängigkeit. Die Unterschiede zwischen den Presster- und Rundläufer-Tabletten hängen mit den unterschiedlichen Steghöhen zusammen. Die IMA Comprima-Tabletten weichen von den anderen Rundläufer-Tabletten bezüglich der Porosität aufgrund der fehlenden Vorpresse ab.

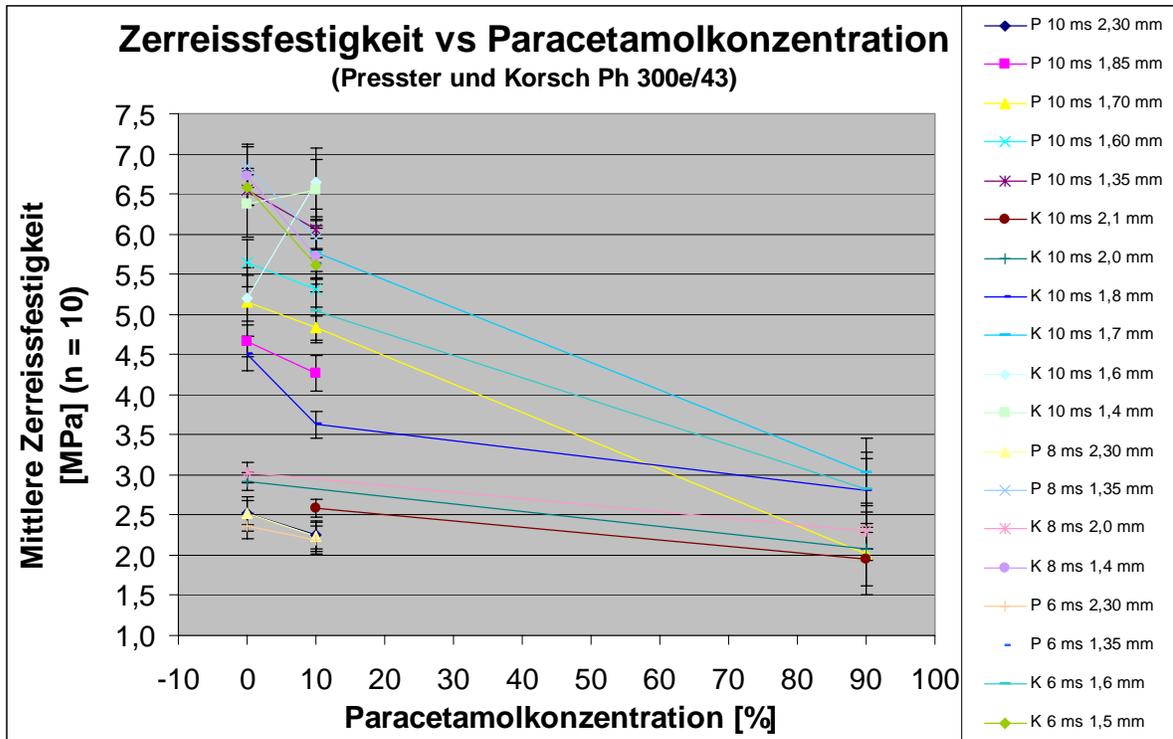
### 7.5.3.2.8 Vergleich der Wirkstoffkonzentrationen

Überträgt man die Perkolations-theorie auf die Verhältnisse in einer Tablette, so geht man bei einer Wirkstoffkonzentration von 10 % davon aus, dass der Wirkstoff in einer Hilfsstoffmischung verteilt vorliegt. Bei einer Wirkstoffkonzentration von 90 % kehrt sich dann das Verhältnis um, und es liegt eine Hilfsstoffmischung verteilt in Wirkstoff vor. Dementsprechend würde man bei einer Tablette mit 10 % Wirkstoffgehalt Eigenschaften erwarten, die der der Hilfsstoffmischung entsprechen. Eine Tablette mit 90 % Wirkstoff müsste die Eigenschaften des Wirkstoffes aufweisen. Am Beispiel des Korsch-Versuches wurde geprüft, wie stark die verschiedenen Wirkstoffkonzentrationen die Tabletteneigenschaften verändern. Diese Betrachtung wurde für die ZerreiBfestigkeit und die Zerfallszeit der Tabletten durchgeführt.

#### 7.5.3.2.8.1 ZerreiBfestigkeit versus Wirkstoffkonzentration

Auf Abbildung 210 wurde die ZerreiBfestigkeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der auf dem Presster und der Korsch Ph 300e/43 verpressten Tabletten aller drei Formulierungen gegen die Wirkstoffkonzentration aufgetragen. Nur bei Einstellung der gleichen Steghöhen und bei den gleichen Druckhaltezeiten wurden die Ergebnisse durch Linien miteinander verbunden.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze



**Abbildung 210: Tabletten aller drei Formulierungen – Presster und Korsch Ph 300e/43 - Zerreissfestigkeit vs Wirkstoffkonzentration**

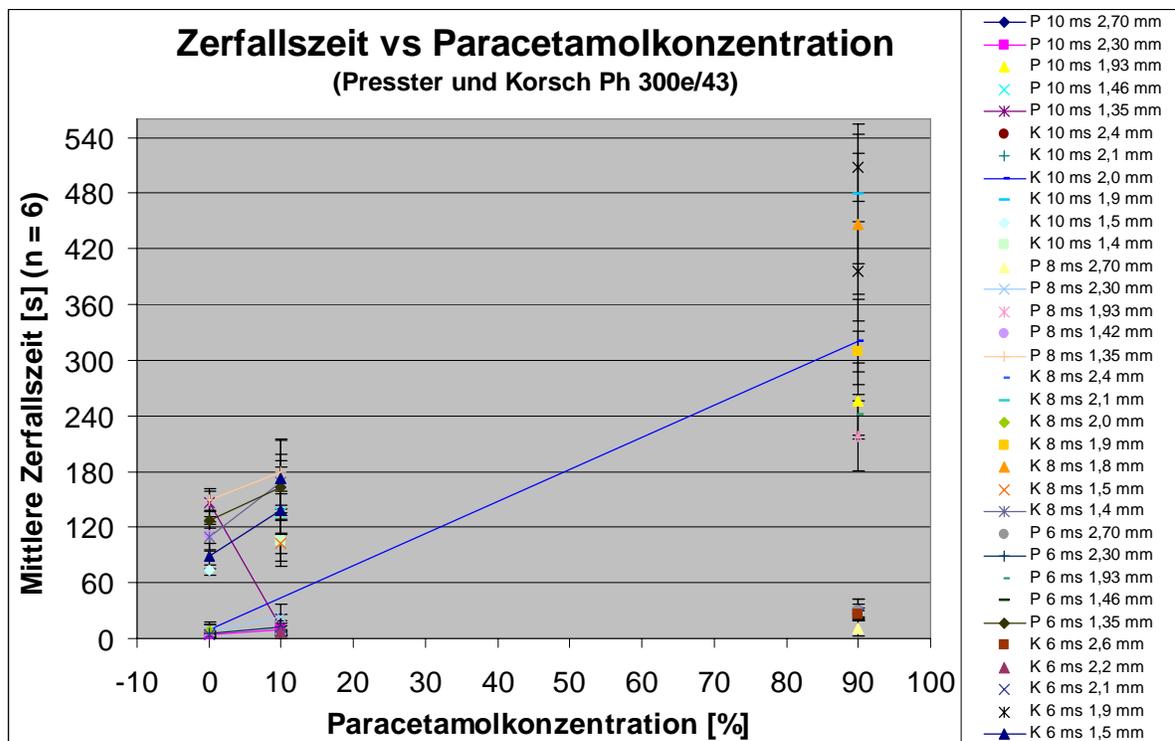
Bei fast allen Teilchargen sinkt die Zerreissfestigkeit der Tabletten mit steigender Paracetamolkonzentration. Die einzige Ausnahme bilden die beiden Muster „K 10 ms 1,6 mm“ und „K 10 ms 1,4 mm“. Das hängt mit den im Vergleich zu den anderen Mustern relativ niedrigen Zerreissfestigkeiten der Placebotabletten dieser beiden Teilchargen zusammen.

Die steigende Paracetamolkonzentration ändert das Verformungsverhalten der Tabletten von plastisch bei hohem Anteil an mikrokristalliner Cellulose zu spröde-elastisch bei hohem Anteil an Paracetamol. Die spröde-elastische Verformung führt bei der Einstellung der gleichen Steghöhe, also der gleichen Verdichtung beim Verpressen, zu Tabletten mit deutlich geringerer Zerreissfestigkeit der Tabletten.

### 7.5.3.2.8.2 Zerfallszeit versus Wirkstoffkonzentration

Auf Abbildung 211 wurde die Zerfallszeit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der auf dem Presster und der Korsch Ph 300e/43 verpressten Tabletten aller drei Formulierungen gegen die Wirkstoffkonzentration aufgetragen. Nur bei Einstellung der gleichen Steghöhen und bei den gleichen Druckhaltezeiten wurden die Ergebnisse durch Linien miteinander verbunden.

## Experimenteller Teil Scale Up Ansätze



**Abbildung 211: Tabletten aller drei Formulierungen - Presster und Korsch Ph 300e/43 – Zerfallszeit vs Wirkstoffkonzentration**

Mit steigender Paracetamolkonzentration steigt die Zerfallszeit an. Dabei ist der Anstieg bei den kleineren Steghöhen stärker als bei den grösseren Steghöhen. Das bedeutet, die Zerfallszeit wird stärker durch die Eigenschaften des Paracetamols als durch die Porosität der Tabletten beeinflusst.

### 7.5.4 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

#### 7.5.4.1 Tablettenmassen

Die Simulationsversuche zeigen für alle drei Rundläufer vom Trend her ähnliche Ergebnisse. Die Masse aller Tabletten erfüllt die zuvor festgelegte Spezifikation.

#### 7.5.4.2 Tablettierbarkeit - Zerreiissfestigkeit versus Hauptpresskraft

Die Zerreiissfestigkeiten der Presster-Tabletten liegen vor allem im mittleren und höheren Presskraftbereich für die Presster-Tabletten oberhalb der der Rundläufer-Tabletten.

Je höher der Paracetamolgehalt in der Endmischung steigt, umso niedriger werden die Zerreiissfestigkeiten und umso vergleichbarer werden die Ergebnisse der Tabletten zwischen Presster und Rundläufer. Bei Paracetamol 90 % DC zeigen die Presster-Tabletten ab einer deutlich niedrigeren Presskraft die Tendenz zu mechanischer Instabilität, Sprödigkeit und zum Deckeln, vor allem bei der Herstellung ohne Vorpresskraft.

#### 7.5.4.3 Kompaktierbarkeit - In Zerreiissfestigkeit versus Porosität

Die Presster-Tabletten sind bei allen drei Formulierungen bei gleicher Porosität etwas härter. Die Zerreiissfestigkeit ändert sich nicht in Abhängigkeit von der Druckhaltezeit.

## Experimenteller Teil

### Scale Up Ansätze

#### 7.5.4.4 Dicke und relative Dichte versus Steghöhe

Bei allen drei Formulierungen und allen drei Rundläufern sind die Presster-Tabletten bei gleicher Steghöhe etwas dicker als die Rundläufer-Tabletten, und zwar unabhängig davon, ob sie mit oder ohne Vorpresskraft gefertigt wurden.

#### 7.5.4.5 Komprimierbarkeit - In Hauptpresskraft versus Dicke

Bei allen Versuchen wird eine lineare Abhängigkeit zwischen dem natürlichen Logarithmus der Hauptpresskraft und der Dicke beobachtet. Auf den Rundläufern sind die Tabletten aller drei Formulierungen bei gleichen Logarithmen der Hauptpresskraft etwas dünner. Die Ursache dafür liegt an etwas kleineren Steghöheneinstellungen auf den Rundläufern und dadurch stärkeren Verdichtungen der Rundläufer-Tabletten.

#### 7.5.4.6 Presster-Stempelpositionen

Der erreichte minimale Stempelabstand liegt bei allen drei Formulierungen bei allen drei Simulationen etwas oberhalb der eingestellten Steghöhe. Dabei gibt es keinen Effekt der Druckhaltezeit. Mit steigendem Paracetamolgehalt der Formulierungen steigt auch die Differenz zwischen minimalem Stempelabstand und der Tablettendicke an. Dies ist ein eindeutiges Indiz für die schlechtere Komprimierbarkeit und die elastische Ausdehnung der Paracetamol-Tabletten.

Die Eintauchtiefe steigt bei allen Versuchen mit kleiner werdender Steghöhe minimal an. Die höchste Position des Unterstempels steigt mit kleiner werdender Steghöhe erwartungsgemäss linear an. Die Standardabweichungen bei den Messungen der Stempelpositionen sind niedrig.

#### 7.5.4.7 Ausstosskraft versus Hauptpresskraft

Bei Placebo DC- und Paracetamol 10 % DC-Tabletten sind die Ausstosskräfte bei allen drei Simulationen mit steigender Hauptpresskraft konstant niedrig und bei der Korsch- und Fette-Simulation ohne Effekt der Druckhaltezeit. Bei Paracetamol 90 % DC-Tabletten steigt die erforderliche Ausstosskraft mit der angewandten Presskraft bei allen drei Simulationen stark an. Bei der Korsch- und Fette-Simulation erreicht sie bei etwa 11 kN bei 10 ms Druckhaltezeit ein Plateau. Bei Paracetamol 90 % DC ist ausserdem eine Zunahme der Ausstosskraft bei kürzeren Druckhaltezeiten (8 ms und 6 ms) zu beobachten.

#### 7.5.4.8 Friabilität versus Porosität

Für die Placebo DC-Tabletten und Paracetamol 10 %-Tabletten ist bei allen drei Versuchen bei niedrigen Abriebergebnissen mit sinkender Porosität eine leicht steigende Friabilität zu beobachten. Bei den Paracetamol 90 % DC-Tabletten steigt die Friabilität etwas stärker an. Bei einer relativen Dichte von über 0,9 gibt es aufgrund der Deckeltendenz der Tabletten besonders bei einer Druckhaltezeit von 6 ms extrem hohe Einzelergebnisse.

#### 7.5.4.9 Ln Zerfallszeit versus Porosität

Der natürliche Logarithmus der Zerfallszeit steigt erwartungsgemäss bei allen Versuchen mit einer sinkenden Porosität der Tabletten an. Trotz ihrer deutlich niedrigeren Zerreiissfestigkeit zeigen die Paracetamol 90 % DC-Tabletten bei allen drei Versuchen deutlich längere Zerfallszeiten als die Tabletten der beiden anderen Formulierungen. Hier ist also ein deutlicher Formulierungseffekt zu erkennen<sup>148</sup>. Es gibt keinen Effekt der Druckhaltezeit.

#### 7.5.4.10 Maschinenvergleich am Beispiel von Paracetamol 90 % DC

##### 7.5.4.10.1 Kompaktierbarkeit - Ln Zerreiissfestigkeit versus Porosität

Zwischen den Korsch- und Fette-Tabletten gibt es keinen Unterschied in der Zerreiissfestigkeit. Die Presster-Tabletten weisen bei allen drei Simulationen wegen der Einstellung etwas kleinerer Steghöhen auf dem Presster eine etwas grössere Zerreiissfestigkeit als die Rundläufer-Tabletten auf. Durch die Vorpressung bei den Korsch- und Fette-Versuchen konnte die Zerreiissfestigkeit der Tabletten – wie in der Literatur beschrieben<sup>164</sup> – im Vergleich zum IMA Comprima-Versuch erhöht und die Deckeltendenz verringert werden.

## Experimenteller Teil

### Scale Up Ansätze

#### 7.5.4.10.2 *Ln Zerfallszeit versus Porosität*

Der natürliche Logarithmus der Zerfallszeit ist linear von der Porosität der Tabletten abhängig. Unterschiede zwischen den Presster- und Rundläufer-Tabletten hängen mit den unterschiedlichen Steghöhen-Einstellungen zusammen. Die IMA Comprima-Tabletten weichen bezüglich der Porosität von den anderen Rundläufer-Tabletten aufgrund der fehlenden Vorpressung ab.

#### 7.5.4.11 Vergleich der Wirkstoffkonzentrationen

##### 7.5.4.11.1 *Zerreissfestigkeit versus Wirkstoffkonzentration*

Die Zerreissfestigkeit der Tabletten sinkt in Abhängigkeit des Anstieges der Wirkstoffkonzentration. Das belegt die Veränderung der makroskopischen Eigenschaft „Zerreissfestigkeit“ in Abhängigkeit von der Matrixzusammensetzung. Zuerst liegt Wirkstoff in einer Hilfsstoffmatrix vor, dann Hilfsstoff in einer Wirkstoffmatrix, wie von der Perkolationstheorie beschrieben<sup>165</sup>.

Die Perkolationsschwelle konnte bei den vorliegenden Versuchen nicht herausgefunden werden, da beispielsweise eine 50:50 Paracetamol:mikrokristalline Cellulose-Mischung nicht geprüft wurde.

##### 7.5.4.11.2 *Zerfallszeit versus Wirkstoffkonzentration*

Mit steigender Paracetamolkonzentration steigt die Zerfallszeit an, bei kleineren Steghöhen stärker als bei grösseren. Daraus kann geschlossen werden, dass die Zerfallszeit stärker durch die Eigenschaften des Paracetamols als durch die Porosität der Tabletten beeinflusst wird. Für die Eigenschaft „Zerfallszeit“ findet die Perkolationstheorie in den vorliegenden Versuchen also ebenfalls Anwendung<sup>165</sup>.

# 8 Resultate und Diskussionen

## 8.1 Qualifizierung des Pressters

Der Presster bestand die Anforderungen der Installation und Operational Qualification erfolgreich ohne Beanstandungen. Bei der Performance Qualification trat ein mechanisches Problem auf, das schnell behoben werden konnte. Bei der Fortsetzung der Qualifizierung nach der Gerätereparatur wurden Softwareprobleme festgestellt, deren Ursache nicht eindeutig ermittelt werden konnte. Da die Robustheit des Gerätes nicht im Vordergrund steht, wurde das Gerät für die Versuchsdurchführung freigegeben und eine parallele Behebung der Softwareprobleme mit MCC beschlossen.

Die Presskraftkalibrierung mit Kalibrationsequipment von Pfizer in Freiburg führte zu einwandfreien Ergebnissen.

Der Presster wurde nach seiner erfolgreichen Qualifizierung im Rahmen verschiedener Versuche mit unterschiedlichen Schwerpunkten geprüft.

Für die Versuche wurden bis auf den Teil zu den Routineproduktions-Formulierungen direkt verpressbare Tablettiermischungen eingesetzt. Diese Vorgehensweise wurde gewählt, um keine zusätzliche Variabilität der Ergebnisse durch Granulierverfahren in die Versuche hineinzubringen. Die benutzten Paracetamol-Formulierungen erwiesen sich als sehr robust. Im Unterschied zu reinem Paracetamol, das praktisch nicht tablettierbar ist<sup>166</sup>, wurden mit den direkt verpressbaren Paracetamol-Granulaten auch bei sehr kurzen Druckhaltezeiten und hohen Presskräften Tabletten mit guter mechanischer Festigkeit erhalten.

Da der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit in dem Vergleich der Tabletteneigenschaften bestand und die Rundläufer-Tablettenpressen nicht vergleichbar wie der Presster instrumentiert sind, wurde auf die in der Literatur beschriebene Korrektur der Stempelwegmessungen des Pressters verzichtet.

## 8.2 Ringversuch

Bei dem Ringversuch zwischen den vier unterschiedlichen bei Pfizer vorhandenen Presster-Versionen mit einer Placebomischung wurden Tabletten mit vergleichbarer Tablettierbarkeit, Komprimierbarkeit und Kompaktierbarkeit gewonnen.

Bei einer relativen Dichte der Tabletten von 0,9 wurde bei allen drei Eigenschaften eine grössere Variabilität der Ergebnisse festgestellt. Diese Schwankungen entsprechen denen, die man auf einem Rundläufer erhält, und werden als eher substanzspezifisch und weniger geräteabhängig bewertet.

Der Presster wird basierend auf diesen Ergebnissen als ein wertvolles Instrument für die Entwicklung von festen Arzneiformen und -prozessen und als nützlich für Prozesstransfers beurteilt.

## 8.3 Modellformulierungen

### 8.3.1 Versuche 4 und 5

Bei der Untersuchung der Modellformulierungen hat der Simulator seine Eignung zur Prüfung der Eigenschaften verschiedener Tablettierformulierungen bewiesen. Die Formulierungen der Versuche 4 und 5 mit unterschiedlichen Na-Croscarmellose-Chargen verschiedener Hersteller zeigen vergleichbare Ergebnisse bezüglich ihrer Masse, Dicke, Zerreiissfestigkeit, Friabilität und Zerfallszeit. Die Zerreiissfestigkeit verringert sich nicht mit niedrigeren Druckhaltezeiten. Die Kompaktierbarkeit folgt der Ryshkewitch-Gleichung mit einer Konstanten von 0,09 und der berechneten Zerreiissfestigkeit von 7,5 bzw. 7,8 MPa bei 0 % Porosität für Versuch 4 bzw. 5. Die Komprimierbarkeit der Tabletten zeigt eine lineare Abhängigkeit zwischen dem natürlichen Logarithmus der Hauptpresskraft und der Tablettendicke mit Steigungen von -2,8 (Versuch 4) und -2,6 (Versuch 5). Der radiale Matrizenwanddruck verhält sich direkt proportional zum Hauptdruck und weist damit auf die elastische Entspannung des Paracetamols hin. Der Ausstossdruck nimmt linear mit dem natürlichen Logarithmus des Hauptpressdruckes zu.

Die Zerfallszeit wird nicht von einer Druckhaltezeitänderung beeinflusst. Sie bleibt im Bereich einer Porosität von 23 % bis 15 % konstant und steigt bei einer niedrigeren Porosität als 15 % an.

## Resultate und Diskussionen

### 8.3.2 Versuche 6 und 7

In den Versuchen 6 und 7 wurden - basierend auf der gleichen Formulierung wie für die Versuche 4 und 5 - andere direkt verpressbare Paracetamolqualitäten untersucht. Hier waren bei der Simulation auf dem Presster trotz der unterschiedlichen Tablettenmassen verschiedene Tabletteneigenschaften abhängig von der eingesetzten Paracetamol-Qualität erkennbar.

Die Konstanten der Ryshkewitch-Gleichung sind mit denen der Versuche 4 und 5 vergleichbar. Sie betragen 0,1 für Versuch 6 und 0,12 für Versuch 7. Bei der Fette-Simulation gibt es durch die Einstellung kleinerer Steghöhen bei einer kürzeren Druckhaltezeit eine leichte Erniedrigung der Zerreißeigenschaft der Tabletten des Versuches 7. Die Auftragung des natürlichen Logarithmus der Hauptpresskraft gegen die Dicke zeigt eine lineare Abhängigkeit mit Konstanten von 2,7 (Versuch 6) bzw. 2,8 (Versuch 7), die mit den Versuchsergebnissen der Versuche 4 und 5 sehr gut übereinstimmen.

Paracetamol DC 90 % Compap L zeigt einen grösseren Anstieg des radialen Matrizenwanddruckes und der Ausstosskraft in Abhängigkeit von der Hauptpresskraft als Paracetamol DC 96 %. Dies lässt auf eine stärkere elastische Entspannung der Formulierung mit Paracetamol DC 90 % Compap L und damit höhere Empfindlichkeit bezüglich Deckeln beim Tablettieren schliessen. Die Friabilitätsergebnisse korrelieren mit den anderen Resultaten. Somit lassen sich mögliche Tablettierprobleme bei der Simulation vorhersagen. Die Zerfallszeit wird nicht von einer Druckhaltezeitänderung beeinflusst. Sie bleibt im Bereich einer Porosität von 28 % bis 15 % konstant und steigt bei einer niedrigeren Porosität als 15 % an.

### 8.4 Routineproduktions-Formulierungen

Vier verschiedene Pfizer-Produkte aus der Routineproduktion wurden ebenfalls auf dem Presster getestet. Dabei wurden die Presskraft-Härte-Profile (PKH-Profile) ausgewählter Produktionschargen, die vor der Produktion auf den Rundläufern in Freiburg erstellt wurden, auf dem Presster mit jeweils einem Teil der Endmischung dieser Chargen nachvollzogen. Durch die Einstellung des Pressters auf die gleiche resultierende Vorpresskraft und Hauptpresskraft wie auf den Rundläufern wurden Tabletten mit deutlich niedrigeren Zerreißeigenschaft erhalten.

Die Wiederholung des Versuches am Beispiel von zwei Produkten mit der Einstellung der gleichen Steghöhen an den Vor- und Hauptdruckrollen wie auf den Rundläufern ergab eine sehr gute Übereinstimmung der PKH-Profile. Durch die Einstellung der gleichen Steghöhen wurden die Tabletten bei der Vorpressung und Hauptpressung gleich stark verdichtet wie auf den Rundläufern. Dadurch wurden Tabletten mit gleicher Dicke wie auf den Rundläufern gewonnen, die dann auch die gleiche relative Dichte und Zerreißeigenschaft wie die Tabletten von den Rundläufern aufwiesen. Bei der exakten Einstellung der Parameter ist der Presster also zum Vergleich mit Rundläufer-Tablettenpressen geeignet und könnte z.B. zur Optimierung von Formulierungen genutzt werden.

Vergleicht man die paracetamolhaltigen Routineproduktions-Formulierungen mit den sehr ähnlichen Modellformulierungen der Versuche 4, 5, 6 und 7, so ist eine erhöhte Deckeltendenz mit steigender Tablettengrösse zu erkennen. Dies entspricht den Literaturangaben<sup>155</sup>.

### 8.5 Scale Up Ansätze

Im dem letzten Teil der Arbeit (Scale-up-Ansätze) wurden 3 Ansätze im 90 kg Massstab bis zur fertigen Endmischung bei Pfizer in Freiburg hergestellt. Zur Untersuchung des Einflusses der Paracetamolkonzentration auf die Tabletteneigenschaften enthielten diese Formulierungen entweder 0 % (Placebo DC), 10 % (Paracetamol 10 % DC) oder 90 % (Paracetamol 90 % DC) direkt verpressbares Paracetamol. Es wurde die gleiche Paracetamol-Qualität wie in den Versuchen 4 und 5 eingesetzt. Die Endmischung wurde auf dem Presster die drei Rundläufer simulierend und auf drei verschiedenen Rundläufer-Tablettenpressen (Korsch Ph 300e, Fette PT 2090 und IMA Comprima 300) in Freiburg tablettiert. Von jedem Ansatz wurden auf den unterschiedlichen Geräten Presskraft-Härte-Profile bei drei verschiedenen Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Druckhaltezeiten zum Vergleich erstellt. Ebenso wie bei dem Versuch zu den Routineprodukten führte das Anfahren der gleichen resultierenden Presskräfte auf den unterschiedlichen Geräten zu etwas abweichenden Tablettendicken.

## Resultate und Diskussionen

Bei den deutlich kleineren Tabletten des Scale-up Versuches ist der Unterschied zwischen Presster und Rundläufern aber viel geringer als bei den Routineprodukten.

Abgesehen von den Dickeunterschieden stimmen die Ergebnisse vom Presster und Korsch und Fette gut überein. Die Ergebnisse der IMA Comprima-Simulation auf dem Presster und der Tablettierung auf dem Rundläufer passen nicht so gut zusammen. Dies liegt wahrscheinlich an der Einstellung der gleichen Hauptpresskraft, die zu unterschiedlichen Verdichtungen der Tabletten auf den beiden Geräten führte. Durch die fehlende Vorpressung ist der Unterschied zwischen Simulator und Rundläufer viel grösser als bei den Versuchen mit den Korsch- und Fette-Tablettenpressen.

### 8.5.1 Maschinenvergleich am Beispiel von Paracetamol 90 % DC

Am Beispiel von Paracetamol 90 % DC wurde ein Maschinenvergleich zwischen allen Geräten durchgeführt. Die Tabletteneigenschaften der Presster-Tabletten der Korsch- und Fette-Simulation stimmen sehr gut überein, ebenso die Eigenschaften der Tabletten, die auf diesen beiden Rundläufern verpresst wurden. Da die Tablettierung auf der IMA Comprima ohne Vorpressung erfolgte, zeigen sowohl die Tabletten vom Rundläufer als auch die der IMA-Comprima-Simulation davon abweichende Ergebnisse, z.B. niedrigere Zerreiissfestigkeiten.

### 8.5.2 Vergleich der Wirkstoffkonzentrationen

Die Auftragung der Zerreiissfestigkeit gegen die Konzentration an Paracetamol belegt eine deutlich sinkende Zerreiissfestigkeit mit steigender Paracetamolkonzentration. Während bei 10 % Paracetamolkonzentration ein Gemisch von Wirkstoff in einer Hilfsstoffmischung vorliegt und die Tabletteneigenschaften durch die Hilfsstoffmischung bestimmt werden, ändert sich dies mit steigender Paracetamolkonzentration. Bei einem Anteil von 90 % Paracetamol liegt ein Gemisch von Hilfsstoffmischung in Wirkstoff vor. Dadurch werden die Tabletteneigenschaften durch das sich spröde-elastisch verformende Paracetamol bestimmt. Als Folge davon sind die Zerreiissfestigkeiten deutlich kleiner als bei den sich überwiegend plastisch verformenden Tabletten mit hauptsächlich mikrokristalliner Cellulose und nur 10 % Paracetamol.

Die Zerfallszeit der Tabletten steigt trotz der geringeren mechanischen Festigkeit der Tabletten mit steigendem Paracetamolgehalt deutlich an. Dies spricht ebenfalls für eine wirkstoffkonzentrationsabhängige Änderung der Tabletteneigenschaften. Als Grund für die längere Zerfallszeit ist eine schlechtere Oberflächenbenetzbarkeit des Paracetamols im Vergleich zu mikrokristalliner Cellulose denkbar. Wie erwartet ist der Unterschied zwischen den Placebo DC- und den Paracetamol 10 % DC-Tabletten nur gering.

Die getesteten Formulierungen erweisen sich auch bei diesem Teil der Arbeit als robust und unempfindlich gegen hohe Tablettiergeschwindigkeiten bzw. Änderungen der Druckhaltezeiten. Nur bei der Simulation der IMA Comprima auf dem Presster mit einer Druckhaltezeit von 8 ms begannen die Tabletten bei höherer Presskraft (11 kN bzw. 1,68 mm Steghöhe) zu deckeln. Dies hängt mit der Tablettierung ohne Vorpressung und der dadurch fehlenden Vorverdichtung der Tabletten zusammen. Gerade bei Materialien, die zur elastischen Entspannung neigen, kann die Vorverdichtung einen entscheidenden Beitrag zur grösseren mechanischen Festigkeit der Tabletten leisten. Durch die Vorpressung werden die Tabletten entlüftet und die Ausbildung stabiler Bindungen in der Tablette während der anschliessenden Hauptpressung begünstigt.

Auch bei diesem Teil der Arbeit zeigt sich der Presster als geeignet, verschiedene Rundläufer-Tablettenpressen für unterschiedliche Formulierungen zu simulieren.

### 8.6 Schwierigkeiten bei der Pressternutzung

#### 8.6.1 Füllschuh

Schwierigkeiten bei der Benutzung des Pressters treten bei der Nutzung des Füllschuhs auf, wenn die Tablettiermischungen nicht frei fließen. Hier wurden bei Endmischungen, die problemlos auf Rundläufern mit Rührflügelfüllschuhen verarbeitet werden können, grössere Massedifferenzen und Variabilität in der Tablettenmasse beobachtet. Löcher im Pulverbett des Presster-Füllschuhs zeigten an, dass das Material nicht von alleine nachfloss. Wird der Pulverfluss durch Klopfen an den Presster-Füllschuh aktiviert, steigt die Tablettenmasse zunächst deutlich an, sinkt dann aber wieder ab. Die Variabilität wird dadurch eher noch grösser als ohne mechanische Hilfen. Die besten Ergebnisse wurden mit einem immer gleich grossen Füllgrad (ca. 2/3 bis 3/4) des Füllschuhs beobachtet, bei dem die Masse der Pulversäule hilft, einen möglichst gleichmässigen Pulverfluss zu erzielen. Die manuelle Einwaage und Befüllung der Matrize erfordert ein Vielfaches an Arbeitszeit und wird bei der Erstellung von PKH-Profilen mit ca. 150 Tabletten pro Profil als nicht angemessen beurteilt.

#### 8.6.2 Staub - Gerätereinigung

Das Fehlen eines Abstreifers nach der Dosierung (beim Rundläufer vorhanden) sowie einer Staubabsaugung verursachten eine schnelle Verstaubung des Pressters. Um eine einwandfrei funktionierende Mechanik zu erhalten und zuverlässige Messergebnisse zu gewährleisten, sollte das Gerät nach ca. 100 – 150 Tabletten trocken gereinigt, z.B. abgesaugt werden. Wichtig ist dabei besonders die Reinigung der Stempel und Matrize, z.B. mit einem mit Isopropanol getränkten fuselfreien Tuch, um ein Verkleben zu vermeiden. Es empfiehlt sich, dann auch die Justierung der Stempel zu überprüfen, da sich die Schrauben der Stempelhalterungen mit der Zeit durch die Gerätevibrationen lockern können. Ausserdem sollte die Einstellung der Druckrollen geprüft werden, da sich diese durch die hohen Impulse beim Auftreffen der Stempel auf die Druckrollen ebenfalls verstellt haben könnten.

#### 8.6.3 Eintauchtiefe

Bezüglich der Eintauchtiefe des Oberstempels ist der Presster standardmässig auf -4 mm eingestellt. Bei geringer Versetzung der Sensoren können Eintauchtiefen von ca. -3,5 mm eingestellt werden. In der Routineproduktion werden in der Regel beidseitig vorgeweitete Matrizen eingesetzt und die Tabletten mit kleineren Eintauchtiefen von z.B. -2 – -3 mm verpresst. Das ermöglicht eine längere Lebensdauer der Werkzeuge. Nach einer gewissen Abnutzung der Matrizen wird die Eintauchtiefe etwas grösser eingestellt, und nach weiterer Abnutzung können die Matrizen einfach andersherum eingebaut werden. Durch die Begrenzung der Einstellung der Eintauchtiefe konnte dieser Parameter bei den Versuchen zur Routineproduktion nicht immer genauso wie auf den Rundläufern eingestellt werden, und die Versuche wurden zum Teil in einer tieferen Presszone der Matrize durchgeführt. Eine Erweiterung des Bereiches für die Eintauchtiefe am Presster wäre daher wünschenswert.

#### 8.6.4 Auffangen der Tabletten

Bei sehr hohen Tablettiergeschwindigkeiten wurden die Tabletten nicht in der dafür vorgesehenen Auffangschale links am Tablettierschlitten aufgefangen, sondern sie landeten irgendwo im Bereich der Maschine. Dieses Problem wurde bereits bei der Qualifizierung des Gerätes an MCC adressiert.

## Curriculum vitae

### 9 Lebenslauf

**Name:** Guntermann  
**Vornamen:** Anja Maria  
**Geburtsdatum:** 28. Februar 1965  
**Geburtsort:** Essen

**Anschrift:** Haydnstr. 12  
79104 Freiburg

**Eltern:** Rolf Guntermann, Dipl.-Ing. Architekt  
ltd Baudirektor a.D.  
Ruth Guntermann, geb. Loewenich

**Schulbesuch:**  
16.08.71 - 16.07.75 Planckschule in Essen  
01.09.75 - 06.06.84 B.M.V.-Schule in Essen  
01.08.84 - 14.06.85 Abschluss: allgemeine Hochschulreife  
19.10.85 Einjährige Höhere Handelsschule  
Fremdsprachen-Korrespondenten-Prüfung  
in Englisch vor der IHK zu Düsseldorf

**Universitäten:**  
WS 85/86 Universität-GHS Essen  
Studiengang Diplom-Chemie  
ab SS 86 Philipps-Universität Marburg  
Studiengang Pharmazie  
WS 01/02 – WS 06/07 Universität Basel  
Dissertation „Untersuchung der  
Tablettiersimulation mit dem Presster™ in  
Abhängigkeit von der Formulierung, Chargengrösse  
und der Tablettenpresse;  
Referat: Prof. Dr. H. Leuenberger,  
Koreferat: PD Dr. P. van Hoogevest

**Abschluss:**  
05.06.91 Approbation als Apothekerin  
30.03.98 Fachapothekerin für Pharmazeutische Analytik  
17.05.06 Fachapothekerin für Pharmazeutische Technologie  
12.01.07 Doktoratsexamen

**Berufserfahrung:**  
01.06.91 - 30.06.00 Gödecke AG Freiburg, Quality Design,  
Laborleiterin  
seit 01.07.01 Pfizer GmbH Arzneimittelwerk Gödecke, Freiburg  
Produkt- und Prozessentwicklung,  
Process Manager

Freiburg, 19. April 2008

**Anhang  
Geräteliste**

## 10 Anhang

### 10.1 Geräteliste

<b>Ort der Messung</b>	<b>Messung bzw. Tätigkeit</b>	<b>Gerät</b>
Basel	Endmischung	
	Absolute Dichte (Heliumpyknometrie)	Accupyc 1330 V2.02, Seriennummer 1175
	Fliessgeschwindigkeit	Auslauftrichter zur Bestimmung der Fliessgeschwindigkeit
	Tablettiersimulation	Model Presster 252, Serial No. 104; year of manufacture 2002; Electrical diagram No. E 252.00.00, Metropolitan Computing Corporation, East Hanover, NJ, USA
	Tabletten	
	Bruchfestigkeit	Dr. Schleuniger Pharmatron 8M Tablettenhärtetester
	Friabilität	Friabilator, ERWEKA
Freiburg	<b>Routineprodukte</b>	
	Para 1 Tabletten	
	Endmischung	
	Böschungswinkel	Messgerät (keine Sinusnr.): Gerät Nr. 2
	Siebanalyse	Retsch VE 1000
	Trocknungsverlust	Mettler HR 73
	Tablettierung	Tablettenpresse Korsch Ph 300e/29; Sinus Nr.: 09117 (Raum Nr. 2-3-7) mit Pharmacheck Pharmakontroll 3-Net / 051; Maschinennr.: 1.0113.89 (Gewicht und Hauptpresskraft) Werkzeugsatz: K 58 D
	Tabletten	
	Durchmesser, Dicke	Messschieber Sinus Nr.: 11233
	Friabilität	Erweka TDR 10 1.18; Geräte Ident. Nr.: 115428329; Sinus Nr.: 11277; Waagentyp: Mettler AB54, Sinus Nr.: 11278
	Zerfall	Erweka Zerfallstester
	Bruchfestigkeit	Erweka TBH 30 Tablettenhärtetester, Gerätenr.: 15742232; 2,30 mm/s
	Gemfi Kerne	
	Endmischung	
	Böschungswinkel	Messgerät (keine Sinusnr.): Gerät Nr. 011279
	Siebanalyse	Sonic Shifter (TSC)
	Trocknungsverlust	Sartorius
	Tablettierung	Tablettenpresse Korsch Ph 300e/29; Sinus Nr.: 07751 mit Pharmacheck Pharmakontroll 3-Net / 037; Maschinennr.: 1.0080.89 (Gewicht und Hauptpresskraft) Werkzeugsatz: K 47 D
	Tabletten	
	Länge, Breite, Dicke	Messschieber Sinus Nr.: 010139
	Friabilität	Erweka TDR 10 1.18; Geräte Ident. Nr.: 115428329; Sinus Nr.: 11277; Waagentyp: Mettler AB54, Sinus Nr.: 11278
	Zerfall	Erweka Zerfallstester
Bruchfestigkeit	Erweka TBH 30 Tablettenhärtetester, Gerätenr.: 15742232; 3,00 mm/s	

## Anhang Geräteliste

Ort der Messung	Messung bzw. Tätigkeit	Gerät
Freiburg	Para 2 Tabletten	
	Endmischung	
	Trocknungsverlust	Mettler HR 73, SNR: 1121203025
	Tablettierung	Tablettenpresse Korsch Ph 300e/29; Sinus Nr.: 07887 mit Pharmacheck Pharmakontroll 3-Net / 071; Maschinennr.: 1.0082.94 (Gewicht und Hauptpresskraft) Werkzeugsatz: K 112 D
	Tabletten	
	Länge, Breite, Dicke	Messschieber Sinus Nr.: 11234
	Friabilität	Erweka TDR 10 1.18; Geräte Ident. Nr.: 115428329; Sinus Nr.: 11277; Waagentyp: Mettler AB54, Sinus Nr.: 11278
	Bruchfestigkeit	Erweka TBH 30 Tablettenhärtetester, Gerätenr.: 15742232; 2,30 mm/s
	Zerfall	Erweka Zerfallstester
	Charge BS 2097	
	Tablettierung	Tablettenpresse Fette PT 2090 3; Sinus Nr.: 11319 (Raum Nr. 2-15-2) mit Checkmaster Sinus Nr. 11426 Werkzeugsatz: K 112 D
	Tabletten	
	Länge, Breite, Dicke	Messschieber Sinus Nr.: 010141
	Friabilität	Erweka TDR 10 1.18; Geräte Ident. Nr.: 115428329; Sinus Nr.: 11277; Waagentyp: Mettler AB54, Sinus Nr.: 11278
	Zerfall	Erweka Zerfallstester
	Bruchfestigkeit	Erweka TBH 30 Tablettenhärtetester, Gerätenr.: 15742232; 2,30 mm/s
	Quina Kerne	
	Endmischung	
	Böschungswinkel	Messgerät (keine Sinusnr.): Gerät Nr. 2
	Siebanalyse	Sonic Sifter (TSC/IPC FSF 1)
	Trocknungsverlust	Mettler HR 73, SNR: 1121203025
	Tablettierung	Tablettenpresse Korsch Ph 300e/43; Sinus Nr.: 007750 (Raum Nr. 2-15-5) mit Pharmacheck Pharmakontroll 3-Net / 033; Maschinennr.: 1.0042.94 (Gewicht und Hauptpresskraft) Werkzeugsatz: K 133 A / B
	Tabletten	
	Länge, Breite, Dicke	Messschieber Sinus Nr.: 010139
	Friabilität	Erweka TDR 10 1.18; Geräte Ident. Nr.: 115428329; Sinus Nr.: 11277; Waagentyp: Mettler AB54, Sinus Nr.: 11278
	Bruchfestigkeit	Erweka TBH 30 Tablettenhärtetester, Gerätenr.: 15742232; FE95 mm/s
	Zerfall	Erweka Zerfallstester
	Tablettierung	Tablettenpresse IMA Comprima; Sinus Nr.: 009703 (Raum Nr. 2-03-2) Werkzeugsatz: IMA 07 A
	Tabletten	
	Länge, Breite, Dicke	Messschieber Sinus Nr.: nicht dokumentiert
Friabilität	Erweka TDR 10 1.18; Geräte Ident. Nr.: 115428329; Sinus Nr.: 11277; Waagentyp: Mettler AB54, Sinus Nr.: 11278	

**Anhang  
Geräteliste**

<b>Ort der Messung</b>	<b>Messung bzw. Tätigkeit</b>	<b>Gerät</b>
Freiburg	Bruchfestigkeit	Erweka TBH 30 Tablettenhärte tester, Gerätenr.: 15742232; 2,30 mm/s
	Zerfall	Erweka Zerfallstester
	<b>Scale Up Ansätze</b>	
	Endmischung	
	Trocknungsverlust	Mettler HR 73, SNR: 1116392244 (TSC)
	Siebanalyse	Sonic Shifter (TSC)
	Fliessfähigkeit	Ringschergerät RST-XS (TSC)
	Tablettierung	Tablettenpresse Korsch Ph 300e/43; Sinus Nr.: 9595 (Raum Nr. E-0-231) mit Pharmacheck Pharmakontroll 3-Net/205, Maschinennr.: 1.3000.01 (Gewicht und Hauptpresskraft) Werkzeugsatz: K 85 A / B
	Tabletten	
	Masse, Dicke, Bruchfestigkeit, Durchmesser	Erweka Multi Check, Gerätenr.: 24492511, 2,30 mm/s (TSC)
	Friabilität	Friabilator (TSC)
	Zerfall	PTZ Auto 2 A S/N 010548 (TSC)
	Tablettierung	Tablettenpresse Fette PT 2090; Sinus Nr.: 9833 Werkzeugsatz und Geräte s. Korsch
	Tablettierung	Tablettenpresse IMA Comprima (FSF1); Sinus Nr.: 009703 (Raum Nr. 2-03-2) Werkzeugsatz: IMA ø 7 mm, rund (Testwerkzeug)
	Tabletten	
	Masse, Dicke, Bruchfestigkeit, Durchmesser	Erweka Multi Check, Gerätenr.: 24492511, 2,30 mm/s (TSC)
	Friabilität	Erweka TDR 10 1.18; Geräte Ident. Nr.: 115428329; Sinus Nr.: 11277; Waagentyp: Mettler AB54, Sinus Nr.: 11278 (FSF1)
Zerfall	Erweka Zerfallstester (FSF1)	

**Anhang**  
**Ergänzungen zum Experimentellen Teil**

**10.2 Ergänzungen zum Experimentellen Teil**

**10.2.1 Modellformulierungen**

**10.2.1.1 Statistik**

Auszug aus "Obere Signifikanzschranken der auf den Spannweiten basierenden F'-Verteilung<sup>167</sup>

<b>n<sub>1</sub></b>	<b>n<sub>2</sub></b>	<b>α = 0,05</b>	<b>α = 0,01</b>
6	6	2,31	3,42
6	5	2,75	4,36
6	4	3,62	6,44
5	6	2,17	3,23
5	4	3,38	6,01
4	6	1,99	2,98
4	5	2,35	3,75

**Anhang**  
**Ergänzungen zum Experimentellen Teil**

Charge	Parameter	R <sub>1</sub>	Parameter	R <sub>2</sub>	Sollwert				R <sub>1</sub> > R <sub>2</sub>	Sollwert				R <sub>1</sub> > R <sub>2</sub>
					n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	α = 0,05	α = 0,01	R <sub>1</sub> /R <sub>2</sub>	n <sub>2</sub>	n <sub>1</sub>	α = 0,05	α = 0,01	R <sub>2</sub> /R <sub>1</sub>
4.1.a	100000, 9 kN	16	120000, 9 kN	18	5	6	2,17	3,23	0,89	6	5	2,75	4,36	1,13
	100000, 9 kN	16	139200, 9 kN	14	5	6	2,17	3,23	1,14	6	5	2,75	4,36	0,88
	120000, 9 kN	18	139200, 9 kN	14	6	6	2,31	3,42	1,29	6	6	2,31	3,42	0,78
	100000, 18 kN	24	120000, 18 kN	20	6	6	2,31	3,42	1,20	6	6	2,31	3,42	0,83
	100000, 18 kN	24	139200, 18 kN	18	6	6	2,31	3,42	1,33	6	6	2,31	3,42	0,75
	120000, 18 kN	20	139200, 18 kN	18	6	6	2,31	3,42	1,11	6	6	2,31	3,42	0,90
	100000, 27 kN	42	120000, 27 kN	66	6	6	2,31	3,42	0,64	6	6	2,31	3,42	1,57
	100000, 27 kN	42	139200, 27 kN	32	6	6	2,31	3,42	1,31	6	6	2,31	3,42	0,76
120000, 27 kN	66	139200, 27 kN	32	6	6	2,31	3,42	2,06	6	6	2,31	3,42	0,48	
4.1.b	100000, 9 kN	30	120000, 9 kN	18	6	6	2,31	3,42	1,67	6	6	2,31	3,42	0,60
	100000, 9 kN	30	139200, 9 kN	38	6	6	2,31	3,42	0,79	6	6	2,31	3,42	1,27
	120000, 9 kN	18	139200, 9 kN	38	6	6	2,31	3,42	0,47	6	6	2,31	3,42	2,11
	100000, 18 kN	16	120000, 18 kN	24	6	6	2,31	3,42	0,67	6	6	2,31	3,42	1,50
	100000, 18 kN	16	139200, 18 kN	23	6	5	2,75	4,36	0,70	5	6	2,17	3,23	1,44
	120000, 18 kN	24	139200, 18 kN	23	6	5	2,75	4,36	1,04	5	6	2,17	3,23	0,96
	100000, 27 kN	78	120000, 27 kN	60	6	6	2,31	3,42	1,30	6	6	2,31	3,42	0,77
	100000, 27 kN	78	139200, 27 kN	34	6	6	2,31	3,42	2,29	6	6	2,31	3,42	0,44
120000, 27 kN	60	139200, 27 kN	34	6	6	2,31	3,42	1,76	6	6	2,31	3,42	0,57	
4.2.a	100000, 9 kN	18	120000, 9 kN	36	6	6	2,31	3,42	0,50	6	6	2,31	3,42	2,00
	100000, 9 kN	18	139200, 9 kN	14	6	6	2,31	3,42	1,29	6	6	2,31	3,42	0,78
	120000, 9 kN	36	139200, 9 kN	14	6	6	2,31	3,42	2,57	6	6	2,31	3,42	0,39
	100000, 18 kN	28	120000, 18 kN	14	6	6	2,31	3,42	2,00	6	6	2,31	3,42	0,50
	100000, 18 kN	28	139200, 18 kN	8	6	6	2,31	3,42	3,50	6	6	2,31	3,42	0,29
	120000, 18 kN	14	139200, 18 kN	8	6	6	2,31	3,42	1,75	6	6	2,31	3,42	0,57
	100000, 27 kN	32	120000, 27 kN	48	6	6	2,31	3,42	0,67	6	6	2,31	3,42	1,50
	100000, 27 kN	32	139200, 27 kN	40	6	5	2,75	4,36	0,80	5	6	2,17	3,23	1,25
120000, 27 kN	48	139200, 27 kN	40	6	5	2,75	4,36	1,20	5	6	2,17	3,23	0,83	

**Tabelle 80: Vergleich der Streuung zweier kleiner Stichproben nach Pillai und Buenaventura für die Chargen 4.1.a - 4.2.a**

**Anhang**  
**Ergänzungen zum Experimentellen Teil**

Charge	Parameter	R <sub>1</sub>	Parameter	R <sub>2</sub>	Sollwert				R <sub>1</sub> > R <sub>2</sub>	Sollwert				R <sub>1</sub> > R <sub>2</sub>
					n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	α = 0,05	α = 0,01	R <sub>1</sub> /R <sub>2</sub>	n <sub>2</sub>	n <sub>1</sub>	α = 0,05	α = 0,01	R <sub>2</sub> /R <sub>1</sub>
<b>4.2.b</b>	100000, 9 kN	32	120000, 9 kN	28	6	6	2,31	3,42	1,14	6	6	2,31	3,42	0,88
	100000, 9 kN	32	139200, 9 kN	35	6	6	2,31	3,42	0,91	6	6	2,31	3,42	1,09
	120000, 9 kN	28	139200, 9 kN	35	6	6	2,31	3,42	0,80	6	6	2,31	3,42	1,25
	100000, 18 kN	20	120000, 18 kN	38	6	6	2,31	3,42	0,53	6	6	2,31	3,42	1,90
	100000, 18 kN	20	139200, 18 kN	20	6	6	2,31	3,42	1,00	6	6	2,31	3,42	1,00
	120000, 18 kN	38	139200, 18 kN	20	6	6	2,31	3,42	1,90	6	6	2,31	3,42	0,53
	100000, 27 kN	116	120000, 27 kN	61	6	6	2,31	3,42	1,90	6	6	2,31	3,42	0,53
	100000, 27 kN	116	139200, 27 kN	92	6	6	2,31	3,42	1,26	6	6	2,31	3,42	0,79
120000, 27 kN	61	139200, 27 kN	92	6	6	2,31	3,42	0,66	6	6	2,31	3,42	1,51	
<b>4.3.a</b>	100000, 9 kN	44	120000, 9 kN	44	4	5	2,35	3,75	1,00	5	4	3,38	6,01	1,00
	100000, 9 kN	44	139200, 9 kN	16	4	6	1,99	2,98	2,75	6	4	3,62	6,44	0,36
	120000, 9 kN	44	139200, 9 kN	16	5	6	2,17	3,23	2,75	6	5	2,75	4,36	0,36
	100000, 18 kN	74	120000, 18 kN	16	6	6	2,31	3,42	4,63	6	6	2,31	3,42	0,22
	100000, 18 kN	74	139200, 18 kN	20	6	6	2,31	3,42	3,70	6	6	2,31	3,42	0,27
	120000, 18 kN	16	139200, 18 kN	20	6	6	2,31	3,42	0,80	6	6	2,31	3,42	1,25
	100000, 27 kN	48	120000, 27 kN	22	6	5	2,75	4,36	2,18	5	6	2,17	3,23	0,46
	100000, 27 kN	48	139200, 27 kN	42	6	6	2,31	3,42	1,14	6	6	2,17	3,23	0,88
120000, 27 kN	22	139200, 27 kN	42	5	6	2,17	3,23	0,52	6	5	2,75	4,36	1,91	
<b>4.3.b</b>	100000, 9 kN	12	120000, 9 kN	12	6	6	2,31	3,42	1,00	6	6	2,31	3,42	1,00
	100000, 9 kN	12	139200, 9 kN	32	6	6	2,31	3,42	0,38	6	6	2,31	3,42	2,67
	120000, 9 kN	12	139200, 9 kN	32	6	6	2,31	3,42	0,38	6	6	2,31	3,42	2,67
	100000, 18 kN	22	120000, 18 kN	14	6	6	2,31	3,42	1,57	6	6	2,31	3,42	0,64
	100000, 18 kN	22	139200, 18 kN	35	6	6	2,31	3,42	0,63	6	6	2,31	3,42	1,59
	120000, 18 kN	14	139200, 18 kN	35	6	6	2,31	3,42	0,40	6	6	2,31	3,42	2,50
	100000, 27 kN	60	120000, 27 kN	53	6	6	2,31	3,42	1,13	6	6	2,31	3,42	0,88
	100000, 27 kN	60	139200, 27 kN	48	6	6	2,31	3,42	1,25	6	6	2,31	3,42	0,80
120000, 27 kN	53	139200, 27 kN	48	6	6	2,31	3,42	1,10	6	6	2,31	3,42	0,91	

**Tabelle 81: Vergleich der Streuung zweier kleiner Stichproben nach Pillai und Buenaventura für die Chargen 4.2.b - 4.3.b**

**Anhang**  
**Ergänzungen zum Experimentellen Teil**

Charge	Parameter	R <sub>1</sub>	Parameter	R <sub>2</sub>	Sollwert				R <sub>1</sub> > R <sub>2</sub>	Sollwert				R <sub>1</sub> > R <sub>2</sub>
					n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	α = 0,05	α = 0,01	R <sub>1</sub> /R <sub>2</sub>	n <sub>2</sub>	n <sub>1</sub>	α = 0,05	α = 0,01	R <sub>2</sub> /R <sub>1</sub>
5.1.a	100000, 9 kN	32	120000, 9 kN	14	6	6	2,31	3,42	2,29	6	6	2,31	3,42	0,44
	100000, 9 kN	32	139200, 9 kN	14	6	6	2,31	3,42	2,29	6	6	2,31	3,42	0,44
	120000, 9 kN	14	139200, 9 kN	14	6	6	2,31	3,42	1,00	6	6	2,31	3,42	1,00
	100000, 18 kN	28	120000, 18 kN	40	6	6	2,31	3,42	0,70	6	6	2,31	3,42	1,43
	100000, 18 kN	28	139200, 18 kN	8	6	6	2,31	3,42	3,50	6	6	2,31	3,42	0,29
	120000, 18 kN	40	139200, 18 kN	8	6	6	2,31	3,42	5,00	6	6	2,31	3,42	0,20
	100000, 27 kN	36	120000, 27 kN	48	6	6	2,31	3,42	0,75	6	6	2,31	3,42	1,33
	100000, 27 kN	36	139200, 27 kN	50	6	6	2,31	3,42	0,72	6	6	2,31	3,42	1,39
120000, 27 kN	48	139200, 27 kN	50	6	6	2,31	3,42	0,96	6	6	2,31	3,42	1,04	
5.1.b	100000, 9 kN	38	120000, 9 kN	34	6	6	2,31	3,42	1,12	6	6	2,31	3,42	0,89
	100000, 9 kN	38	139200, 9 kN	15	6	6	2,31	3,42	2,53	6	6	2,31	3,42	0,39
	120000, 9 kN	34	139200, 9 kN	15	6	6	2,31	3,42	2,27	6	6	2,31	3,42	0,44
	100000, 18 kN	34	120000, 18 kN	14	6	6	2,31	3,42	2,43	6	6	2,31	3,42	0,41
	100000, 18 kN	34	139200, 18 kN	38	6	6	2,31	3,42	0,89	6	6	2,31	3,42	1,12
	120000, 18 kN	14	139200, 18 kN	38	6	6	2,31	3,42	0,37	6	6	2,31	3,42	2,71
	100000, 27 kN	96	120000, 27 kN	100	6	6	2,31	3,42	0,96	6	6	2,31	3,42	1,04
	100000, 27 kN	96	139200, 27 kN	20	6	6	2,31	3,42	4,80	6	6	2,31	3,42	0,21
120000, 27 kN	100	139200, 27 kN	20	6	6	2,31	3,42	5,00	6	6	2,31	3,42	0,20	
5.2.a	100000, 9 kN	15	120000, 9 kN	20	6	6	2,31	3,42	0,75	6	6	2,31	3,42	1,33
	100000, 9 kN	15	139200, 9 kN	32	6	6	2,31	3,42	0,47	6	6	2,31	3,42	2,13
	120000, 9 kN	20	139200, 9 kN	32	6	6	2,31	3,42	0,63	6	6	2,31	3,42	1,60
	100000, 18 kN	24	120000, 18 kN	22	6	6	2,31	3,42	1,09	6	6	2,31	3,42	0,92
	100000, 18 kN	24	139200, 18 kN	22	6	6	2,31	3,42	1,09	6	6	2,31	3,42	0,92
	120000, 18 kN	22	139200, 18 kN	22	6	6	2,31	3,42	1,00	6	6	2,31	3,42	1,00
	100000, 27 kN	40	120000, 27 kN	44	6	6	2,31	3,42	0,91	6	6	2,31	3,42	1,10
	100000, 27 kN	40	139200, 27 kN	47	6	6	2,31	3,42	0,85	6	6	2,31	3,42	1,18
120000, 27 kN	44	139200, 27 kN	47	6	6	2,31	3,42	0,94	6	6	2,31	3,42	1,07	

**Tabelle 82: Vergleich der Streuung zweier kleiner Stichproben nach Pillai und Buenaventura für die Chargen 5.1.a - 5.2.a**

**Anhang**  
**Ergänzungen zum Experimentellen Teil**

Charge	Parameter	R <sub>1</sub>	Parameter	R <sub>2</sub>	Sollwert				R <sub>1</sub> > R <sub>2</sub>	Sollwert				R <sub>1</sub> > R <sub>2</sub>
					n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	α = 0,05	α = 0,01	R <sub>1</sub> /R <sub>2</sub>	n <sub>2</sub>	n <sub>1</sub>	α = 0,05	α = 0,01	R <sub>2</sub> /R <sub>1</sub>
5.2.b	100000, 9 kN	35	120000, 9 kN	16	6	6	2,31	3,42	2,19	6	6	2,31	3,42	0,46
	100000, 9 kN	35	139200, 9 kN	30	6	6	2,31	3,42	1,17	6	6	2,31	3,42	0,86
	120000, 9 kN	16	139200, 9 kN	30	6	6	2,31	3,42	0,53	6	6	2,31	3,42	1,88
	100000, 18 kN	22	120000, 18 kN	41	6	6	2,31	3,42	0,54	6	6	2,31	3,42	1,86
	100000, 18 kN	22	139200, 18 kN	12	6	6	2,31	3,42	1,83	6	6	2,31	3,42	0,55
	120000, 18 kN	41	139200, 18 kN	12	6	6	2,31	3,42	3,42	6	6	2,31	3,42	0,29
	100000, 27 kN	92	120000, 27 kN	121	6	6	2,31	3,42	0,76	6	6	2,31	3,42	1,32
	100000, 27 kN	92	139200, 27 kN	44	6	6	2,31	3,42	2,09	6	6	2,31	3,42	0,48
120000, 27 kN	121	139200, 27 kN	44	6	6	2,31	3,42	2,75	6	6	2,31	3,42	0,36	
5.3.a	100000, 9 kN	14	120000, 9 kN	67	6	6	2,31	3,42	0,21	6	6	2,31	3,42	4,79
	100000, 9 kN	14	139200, 9 kN	14	6	6	2,31	3,42	1,00	6	6	2,31	3,42	1,00
	120000, 9 kN	67	139200, 9 kN	14	6	6	2,31	3,42	4,79	6	6	2,31	3,42	0,21
	100000, 18 kN	42	120000, 18 kN	22	6	6	2,31	3,42	1,91	6	6	2,31	3,42	0,52
	100000, 18 kN	42	139200, 18 kN	42	6	6	2,31	3,42	1,00	6	6	2,31	3,42	1,00
	120000, 18 kN	22	139200, 18 kN	42	6	6	2,31	3,42	0,52	6	6	2,31	3,42	1,91
	100000, 27 kN	36	120000, 27 kN	46	6	6	2,31	3,42	0,78	6	6	2,31	3,42	1,28
	100000, 27 kN	36	139200, 27 kN	50	6	6	2,31	3,42	0,72	6	6	2,31	3,42	1,39
120000, 27 kN	46	139200, 27 kN	50	6	6	2,31	3,42	0,92	6	6	2,31	3,42	1,09	
5.3.b	100000, 9 kN	34	120000, 9 kN	46	6	6	2,31	3,42	0,74	6	6	2,31	3,42	1,35
	100000, 9 kN	34	139200, 9 kN	12	6	6	2,31	3,42	2,83	6	6	2,31	3,42	0,35
	120000, 9 kN	46	139200, 9 kN	12	6	6	2,31	3,42	3,83	6	6	2,31	3,42	0,26
	100000, 18 kN	20	120000, 18 kN	16	6	6	2,31	3,42	1,25	6	6	2,31	3,42	0,80
	100000, 18 kN	20	139200, 18 kN	26	6	6	2,31	3,42	0,77	6	6	2,31	3,42	1,30
	120000, 18 kN	16	139200, 18 kN	26	6	6	2,31	3,42	0,62	6	6	2,31	3,42	1,63
	100000, 27 kN	44	120000, 27 kN	54	6	6	2,31	3,42	0,81	6	6	2,31	3,42	1,23
	100000, 27 kN	44	139200, 27 kN	38	6	6	2,31	3,42	1,16	6	6	2,31	3,42	0,86
120000, 27 kN	54	139200, 27 kN	38	6	6	2,31	3,42	1,42	6	6	2,31	3,42	0,70	

**Tabelle 83: Vergleich der Streuung zweier kleiner Stichproben nach Pillai und Buenaventura für die Chargen 5.2.a – 5.3.b**

**Anhang  
Rohdaten**

**10.2.2 Rohdaten**

**10.2.2.1 Wahre Dichte der Endmischungen**

Prüfpunkt	Soll [g/cm <sup>3</sup> ]	Endmischung von Produkt	Ist [g/cm <sup>3</sup> ] (Basel)		
			Einzelwerte	Mittelwert	
Wahre Dichte	zur Information	<b>Modellformulierungen</b>			
		Charge 6.1	1,3617 1,3621 1,3633	1,3624	
		Charge 6.2	1,3599 1,3591 1,3573	1,3588	
		Charge 7.1	1,3432 1,3424 1,3417	1,3425	
		Charge 7.2	1,3451 1,3442 1,3448	1,3447	
		<b>Routineproduktions-Formulierungen</b>		<b>Ist [g/cm<sup>3</sup>] (Basel)</b>	
				<b>Einzelwerte</b>	<b>Mittelwert</b>
		Para 1 Tabletten Mat.Nr.: 940220, Ansatz-Nr.: 3251 Auftragsnr.: 315191	1,3373 1,3382 1,3379	1,3378	
		Gemfi Kerne Mat.Nr.: 926370, Ansatz-Nr.: 3212 Auftragsnr.: 363839	1,1642 1,1620 1,1629	1,1630	
		Para 2 Tabletten Mat.Nr.: 957100, Ansatz-Nr.: 3216 Auftragsnr.: 324100	1,3345 1,3347 1,3353	1,3348	
		Quina Kerne Mat.Nr.: 913058, Ansatz-Nr.: 3000/3001 Auftragsnr.: 387978	1,7112 1,7123 1,7124	1,7120	
		<b>Scale Up Ansätze</b>		<b>Ist [g/cm<sup>3</sup>] (Basel)</b>	
				<b>Einzelwerte</b>	<b>Mittelwert</b>
		Placebo DC	1,5579 1,5583 1,5610	1,5591	
		Paracetamol 10 % DC	1,5291 1,5304 1,5298	1,5298	
		Paracetamol 90 % DC	1,3100 1,3093 1,3095	1,3096	

**Tabelle 84: Rohdaten zur Messung der wahren Dichte der Endmischungen**

Anhang  
Rohdaten zu Modellformulierungen

10.2.2.2 Böschungswinkel der Endmischungen

Prüfung	Böschungswinkel			
Endmischung des Produktes	Messung Nr.	Höhe des Schüttkegels [mm]	Höhe des Schüttkegels ohne Basisscheibe $h = H - 25$ [mm]	Böschungswinkel $\text{tg} \alpha = h/50$
Para 1 Tabletten	1	57	32	0,64
	2	56	31	0,62
	3	56	31	0,62
	4	57	32	0,64
	5	56	31	0,62
	<b>Mittelwert</b>	<b>56</b>	<b>31</b>	<b>0,63</b>
Gemfi Kerne Gerät Nr. 011279	1	68	43	0,9
	2	67	42	0,8
	3	68	43	0,9
	4	67	42	0,8
	5	70	45	1,1
	<b>Mittelwert</b>	<b>68</b>	<b>43</b>	<b>0,9</b>
Quina Kerne Gerät Nr. 2	1	60	35	0,7
	2	60	35	0,7
	3	60	35	0,7
	4	60	35	0,7
	5	60	35	0,7
	<b>Mittelwert</b>	<b>60</b>	<b>35</b>	<b>0,7</b>
Placebo DC Gerät Nr.: 1	1	67,3	42,3	0,846
	2	69,8	44,8	0,896
	3	71,5	46,5	0,930
	4	68,5	43,5	0,870
	5	69,1	44,1	0,882
	<b>Mittelwert</b>	<b>69,2</b>	<b>44,2</b>	<b>0,885</b>
Paracetamol 10 % DC Gerät Nr.: 1	1	70,5	45,5	0,910
	2	69,3	44,3	0,886
	3	67,8	42,8	0,856
	4	69,7	44,7	0,894
	5	68,5	43,5	0,870
	<b>Mittelwert</b>	<b>69,2</b>	<b>44,2</b>	<b>0,883</b>
Paracetamol 90 % DC Gerät Nr.: 1	1	55,4	30,4	0,608
	2	57,8	32,8	0,656
	3	56,7	31,7	0,634
	4	58,3	33,3	0,666
	5	56,9	31,9	0,638
	<b>Mittelwert</b>	<b>57,0</b>	<b>32,0</b>	<b>0,640</b>

Tabelle 85: Rohdaten zu den Messungen der Böschungswinkel der Endmischungen

Anhang  
Rohdaten zu Modellformulierungen

**10.2.2.3 Siebanalysen der Endmischungen**

<b>Prüfung</b>	<b>Endmischung des Produktes</b>			
<b>Siebanalyse</b> Retsch V 100 Amplitude 1,5; Siebdauer: 10 min.; Einwaage [g]: 100,0	<b>Para 1 Tabletten, Mat.Nr.: 940220, Ansatz-Nr.: 3251, Auftragsnr.: 315191</b>			
<b>Maschenweite [µm]</b>	<b>Tara Leersiebe [g]</b>	<b>Auswaage Brutto [g]</b>	<b>Auswaage Netto [g]</b>	<b>Auswaage [%]</b>
1000	357,23	357,41	0,2	0,2
800	323,21	323,52	0,3	0,3
500	309,86	310,02	0,2	0,2
355	295,23	295,85	0,6	0,6
250	260,67	265,75	5,1	5,1
180	245,98	269,03	23,1	23,1
125	239,28	268,39	29,1	29,1
71	233,58	260,29	26,7	26,7
0	243,98	258,89	14,9	14,9
<b>Siebanalyse</b> Sonic Shifter: Amplitude 4; Einstellung: Shift Pulse; Siebdauer: 3 min.; Einwaage [g]: 10,01	<b>Endmischung des Produktes</b>			
	<b>Gemfi Kerne, Mat.Nr.: 940220, Ansatz-Nr.: 3251, Auftragsnr.: 315191</b>			
<b>Maschenweite [µm]</b>	<b>Tara Leersiebe [g]</b>	<b>Auswaage Brutto [g]</b>	<b>Auswaage Netto [g]</b>	<b>Auswaage [%]</b>
425	39,36	44,13	4,8	47,7
250	36,24	37,65	1,4	14,1
180	35,10	35,93	0,8	8,3
150	34,27	34,65	0,4	3,8
106	33,30	34,13	0,8	8,3
75	32,40	33,04	0,6	6,4
<75	159,50	160,73	1,2	12,3
<b>Siebanalyse</b> Sonic Shifter: Amplitude 5; Siebdauer: 3 min.; Einwaage [g]: 10	<b>Endmischung des Produktes</b>			
	<b>Quina Kerne, Mat.Nr.: 913058, Ansatz-Nr.: 3000/3001, Auftragsnr.: 387978</b>			
<b>Maschenweite [µm]</b>	<b>Tara Leersiebe [g]</b>	<b>Auswaage Brutto [g]</b>	<b>Auswaage Netto [g]</b>	<b>Auswaage [%]</b>
250	36,16	40,69	4,53	45,3
180	35,08	35,49	0,41	4,1
150	34,22	34,45	0,23	2,3
106	33,29	33,83	0,54	5,4
75	32,36	32,99	0,63	6,3
45	32,13	33,09	2,69	26,9
<45	159,43	162,12	0,96	9,6

**Tabelle 86: Rohdaten zu den Siebanalysen der Endmischungen (Routineproduktions-Formulierungen)**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Modellformulierungen**

<b>Prüfung</b>	<b>Endmischung des Produktes</b>			
<b>Siebanalyse</b> Sonic Shifter: Amplitude 5; Siebdauer: 3 min.; Einwaage [g]: 10	<b>Placebo DC</b>			
<b>Maschenweite [µm]</b>	<b>Tara Leersiebe [g]</b>	<b>Auswaage Brutto [g]</b>	<b>Auswaage Netto [g]</b>	<b>Auswaage [%]</b>
250	35,99	36,06	0,07	0,7
180	35,70	35,75	0,05	0,5
150	34,32	34,44	0,12	1,2
106	33,29	33,78	0,49	4,9
75	36,74	37,98	1,24	12,4
45	31,89	34,68	2,79	28,0
<45	159,41	164,55	5,14	51,5
<b>Maschenweite [µm]</b>	<b>Paracetamol 10 % DC</b>			
	<b>Tara Leersiebe [g]</b>	<b>Auswaage Brutto [g]</b>	<b>Auswaage Netto [g]</b>	<b>Auswaage [%]</b>
250	36,00	36,06	0,06	0,6
180	35,71	35,90	0,19	1,9
150	34,33	34,54	0,21	2,1
106	33,31	34,00	0,69	6,9
75	36,76	38,12	1,36	13,6
45	31,90	34,59	2,69	27,0
<45	159,41	164,16	4,75	47,6
<b>Maschenweite [µm]</b>	<b>Paracetamol 90 % DC</b>			
	<b>Tara Leersiebe [g]</b>	<b>Auswaage Brutto [g]</b>	<b>Auswaage Netto [g]</b>	<b>Auswaage [%]</b>
250	36,03	36,37	0,34	3,4
180	35,69	37,13	1,44	14,4
150	34,35	35,43	1,08	10,8
106	33,33	36,57	3,24	32,4
75	36,81	38,49	1,68	16,8
45	31,93	33,05	1,12	11,2
<45	159,38	160,45	1,07	10,7

**Tabelle 87: Rohdaten zu den Siebanalysen der Endmischungen (Scale Up Ansätze)**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Modellformulierungen**

**10.2.3 Rohdaten zu Modellformulierungen**

Presster, Para AcDiSol 3007, 10 Min.	Press Brand	Press Model	Desired Press Speed (TPH)	Desired Dwell Time (ms)	Achieved Dwell Time (ms)	Upper Pre-compression Peak (kN)	Upper Compression Peak (kN)	Ln Ob. HPK	Upper Compression Peak [MPa]	Max. Upper Punch Displacement (mm)	Max. Lower Punch Displacement (mm)	Min. Stem-pel-ab-stand	Peak Ejection (N)	Peak Ejection [MPa]	Peak Take-Off (N)	Peak Radial Die Wall Pressure (MPa)
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,5	2,3	9,3	2,2	118,2	-3,87	-8,64	4,78	181,3	2,3	23,47	31,37
St dev					0,0	0,1	0,4	0,0	4,8	0,06	0,01	0,06	51,0	0,6	0,00	1,62
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	2,3	16,8	2,8	214,1	-3,84	-8,28	4,44	304,4	3,9	23,47	60,40
St dev					0,0	0,1	0,7	0,0	8,8	0,06	0,01	0,06	31,5	0,4	0,00	3,35
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	2,3	27,1	3,3	344,4	-3,85	-7,95	4,10	357,7	4,6	23,47	111,35
St dev					0,0	0,2	1,8	0,1	22,4	0,12	0,02	0,13	35,1	0,4	0,00	11,42
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,7	2,2	8,4	2,1	106,9	-3,93	-8,59	4,66	245,9	3,1	23,47	28,94
St dev					0,0	0,1	0,5	0,1	6,1	0,03	0,01	0,04	53,9	0,7	0,00	1,93
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,8	2,2	15,7	2,8	199,9	-3,94	-8,23	4,29	301,4	3,8	23,47	56,73
St dev					0,0	0,1	0,7	0,0	9,0	0,02	0,01	0,02	40,7	0,5	0,00	2,92
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,9	2,3	26,3	3,3	335,3	-3,90	-7,93	4,03	434,2	5,5	23,47	105,52
St dev					0,0	0,1	1,3	0,0	17,0	0,02	0,01	0,02	43,5	0,6	0,00	6,09
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,0	2,2	9,4	2,2	119,2	-3,89	-8,57	4,69	319,8	4,1	23,47	32,30
St dev					0,0	0,2	0,7	0,1	8,4	0,03	0,01	0,03	27,8	0,4	0,00	2,75
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,0	2,3	17,1	2,8	218,3	-3,87	-8,21	4,33	354,5	4,5	23,47	62,44
St dev					0,2	0,2	1,2	0,1	15,2	0,01	0,01	0,01	41,9	0,5	0,00	5,74
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	7,9	2,1	26,0	3,3	331,2	-3,88	-7,97	4,10	428,5	5,5	23,47	103,71
St dev					0,3	0,1	1,2	0,0	14,7	0,01	0,03	0,05	42,1	0,5	0,00	6,07

**Tabelle 88: 4.1.a Paracetamol – AcDiSol Charge 3007, 10 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 1**

## Anhang Rohdaten zu Modellformulierungen

Presster, Para AcDiSol 3007, 10 Min.	Weight (mg)	Thick-ness (mm)	Dia-meter (mm)	Hard-ness (N)	abs. dens.	act. rel. density (sol. fract.)	Porosi-tät [%]	Zer-falls-zeit [s]	In Zer-falls-zeit	Punch ID	Punch Size (inch)	Min. Punch Gap (mm)	CO Step Motor Pos. (mm)	Dos. Step Motor Pos. (mm)	PCO Step Motor Pos. (mm)	EJ Step Motor Pos. (deg)	Tens. Str. (MPa)	In TS
Average	248,3	3,04	9,98	51	1,3510	0,77	22,6	34	3,5	Flat Face	3/8	4,93	2,34	6,19	3,65	10,0	1,1	0,1
St dev	2,0	0,01	0,01	2		0,01	0,7	7	0,2			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	248,0	2,79	9,96	88	1,3510	0,84	15,6	33	3,5	Flat Face	3/8	4,63	1,95	6,19	3,65	10,0	2,0	0,7
St dev	2,7	0,02	0,00	5		0,01	0,8	10	0,3			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	246,7	2,64	9,95	123	1,3510	0,89	11,0	50	3,8	Flat Face	3/8	4,38	1,61	6,19	3,65	10,0	3,0	1,1
St dev	4,9	0,04	0,01	8		0,01	0,8	18	0,1			0,03	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,1
Average	242,2	3,02	9,96	43	1,3510	0,76	23,7	44	3,9	Flat Face	3/8	4,85	2,34	6,21	3,65	10,0	0,9	-0,1
St dev	3,1	0,02	0,01	3		0,01	0,8	7	0,3			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	242,3	2,76	9,95	77	1,3510	0,83	16,5	35	3,5	Flat Face	3/8	4,56	1,95	6,21	3,65	10,0	1,8	0,6
St dev	2,4	0,01	0,01	5		0,01	0,8	7	0,2			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	245,2	2,61	9,95	119	1,3510	0,89	10,7	65	4,1	Flat Face	3/8	4,38	1,61	6,21	3,65	10,0	2,9	1,1
St dev	2,6	0,02	0,01	7		0,00	0,3	23	0,4			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,0
Average	246,2	3,02	9,97	48	1,3510	0,77	22,6	35	3,5	Flat Face	3/8	4,84	2,34	6,23	3,65	10,0	1,0	0,0
St dev	4,4	0,03	0,01	5		0,01	0,8	5	0,2			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	245,5	2,76	9,95	84	1,3510	0,85	15,4	40	3,7	Flat Face	3/8	4,57	1,95	6,23	3,65	10,0	1,9	0,7
St dev	4,3	0,02	0,01	6		0,01	0,9	6	0,2			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	242,7	2,59	9,95	116	1,3510	0,89	10,7	54	4,0	Flat Face	3/8	4,41	1,61	6,23	3,65	10,0	2,9	1,1
St dev	3,7	0,03	0,01	5		0,00	0,5	12	0,2			0,03	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,0

**Tabelle 89: 4.1.a Paracetamol – AcDiSol Charge 3007, 10 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 2**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Modellformulierungen**

Presster, Para AcDiSol 3007, 20 Min.	Press Brand	Press Model	Desired Press Speed (TPH)	Desired Dwell Time (ms)	Achieved Dwell Time (ms)	Upper Pre-compression Peak (kN)	Upper Compression Peak (kN)	Ln Ob. HPK	Upper Compression Peak [MPa]	Max. Upper Punch Displacement (mm)	Max. Lower Punch Displacement (mm)	Min. Stem-pel-ab-stand	Peak Ejection (N)	Peak Ejection [MPa]	Peak Take-Off (N)	Peak Radial Die Wall Pressure (MPa)
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,5	2,3	9,3	2,2	118,0	-3,82	-7,46	3,64	231,3	2,9	14,17	42,83
St dev					0,0	0,1	0,6	0,1	7,1	0,01	0,02	0,02	15,6	0,2	1,71	3,10
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	2,3	16,4	2,8	209,2	-3,83	-7,12	3,29	360,9	4,6	9,32	78,89
St dev					0,0	0,1	0,5	0,0	6,9	0,01	0,01	0,01	12,0	0,2	2,51	2,61
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	2,3	26,8	3,3	341,6	-3,79	-6,86	3,06	434,1	5,5	4,79	152,38
St dev					0,0	0,2	2,6	0,1	32,6	0,08	0,01	0,07	31,7	0,4	1,42	20,04
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,7	2,1	9,0	2,2	114,5	-3,82	-7,51	3,69	238,3	3,0	1,85	39,78
St dev					0,0	0,1	0,2	0,0	2,8	0,01	0,02	0,02	18,4	0,2	0,10	1,22
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,8	2,1	16,2	2,8	206,0	-3,81	-7,25	3,44	372,8	4,7	2,07	77,09
St dev					0,0	0,1	0,8	0,0	10,3	0,01	0,02	0,02	25,6	0,3	0,17	4,94
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,9	2,2	26,9	3,3	342,0	-3,81	-7,06	3,24	466,1	5,9	2,25	138,76
St dev					0,0	0,1	1,2	0,0	15,7	0,01	0,02	0,02	12,9	0,2	0,09	8,03
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	7,9	2,3	9,6	2,3	122,4	-3,82	-7,79	3,97	270,0	3,4	2,33	42,95
St dev					0,1	0,1	0,5	0,1	7,0	0,01	0,03	0,02	18,7	0,2	0,27	3,70
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	7,9	2,4	17,3	2,9	220,8	-3,82	-7,56	3,74	374,2	4,8	2,18	79,39
St dev					0,2	0,1	1,2	0,1	14,9	0,03	0,02	0,04	33,1	0,4	0,16	7,39
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,0	2,5	28,1	3,3	357,2	-3,84	-7,42	3,57	455,0	5,8	2,53	134,64
St dev					0,0	0,1	1,7	0,1	22,1	0,03	0,02	0,03	23,5	0,3	0,15	10,41

**Tabelle 90: 4.1.b Paracetamol – AcDiSol Charge 3007, 20 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 1**

## Anhang Rohdaten zu Modellformulierungen

Presster, Para AcDiSol 3007, 20 Min.	Weight (mg)	Thick-ness (mm)	Dia-meter (mm)	Hard-ness (N)	abs. dens.	act. rel. density (sol. fract.)	Porosi-tät [%]	Zer-falls-zeit [s]	In Zer-falls-zeit	Punch ID	Punch Size (inch)	Min. Punch Gap (mm)	CO Step Motor Pos. (mm)	Dos. Step Motor Pos. (mm)	PCO Step Motor Pos. (mm)	EJ Step Motor Pos. (deg)	Tens. Str. (MPa)	In TS
Average	250,6	3,09	9,99	53	1,3517	0,77	23,4	28	3,3	Flat Face	3/8	3,71	2,34	6,19	3,65	10,0	1,1	0,1
St dev	2,7	0,01	0,01	3		0,01	0,7	10,4	0,3			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	249,1	2,83	9,97	90	1,3517	0,83	16,6	40	3,7	Flat Face	3/8	3,45	1,95	6,19	3,65	10,0	2,0	0,7
St dev	1,3	0,02	0,00	3		0,00	0,4	6,1	0,2			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,0
Average	250,3	2,67	9,97	137	1,3517	0,89	11,0	82	4,4	Flat Face	3/8	3,28	1,61	6,19	3,65	10,0	3,3	1,2
St dev	5,7	0,04	0,01	9		0,01	0,8	25,8	0,3			0,03	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,1
Average	246,8	3,05	9,94	47	1,3517	0,77	22,8	37	3,6	Flat Face	3/8	3,77	2,34	6,21	3,65	10,0	1,0	0,0
St dev	1,7	0,01	0,01	2		0,00	0,4	6,2	0,2			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,0	0,0
Average	247,2	2,80	9,92	85	1,3517	0,85	15,5	29	3,3	Flat Face	3/8	3,58	1,95	6,21	3,65	10,0	1,9	0,7
St dev	2,4	0,01	0,01	6		0,01	0,6	8,5	0,4			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	249,0	2,65	9,91	128	1,3517	0,90	9,8	62	4,1	Flat Face	3/8	3,48	1,61	6,21	3,65	10,0	3,1	1,1
St dev	2,2	0,02	0,01	5		0,00	0,5	21,2	0,3			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,0
Average	251,7	3,06	9,93	53	1,3517	0,78	21,5	33	3,4	Flat Face	3/8	4,06	2,34	6,23	3,65	10,0	1,1	0,1
St dev	3,1	0,02	0,01	5		0,01	0,8	12,8	0,4			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	251,8	2,82	9,91	95	1,3517	0,86	14,1	36	3,1	Flat Face	3/8	3,90	1,95	6,23	3,65	10,0	2,2	0,8
St dev	3,7	0,02	0,01	8		0,01	0,9	9,8	0,4			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,1
Average	251,4	2,67	9,90	134	1,3517	0,91	9,4	61	4,1	Flat Face	3/8	3,85	1,61	6,23	3,65	10,0	3,2	1,2
St dev	3,5	0,03	0,00	10		0,01	0,6	14,8	0,2			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,1

**Tabelle 91: 4.1.b Paracetamol – AcDiSol Charge 3007, 20 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 2**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Modellformulierungen**

Presster, Para AcDiSol 3008, 10 Min.	Press Brand	Press Model	Desired Press Speed (TPH)	Desired Dwell Time (ms)	Achieved Dwell Time (ms)	Upper Pre-compression Peak (kN)	Upper Compression Peak (kN)	Ln Ob. HPK	Upper Compression Peak [MPa]	Max. Upper Punch Displacement (mm)	Max. Lower Punch Displacement (mm)	Min. Stem-pel-ab-stand	Peak Ejection (N)	Peak Ejection [MPa]	Peak Take-Off (N)	Peak Radial Die Wall Pressure (MPa)
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,5	2,3	9,4	2,2	119,1	-3,82	-8,67	4,85	198,6	2,5	23,47	30,74
St dev					0,0	0,1	0,4	0,0	5,0	0,01	0,02	0,01	54,3	0,7	0,00	1,51
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	2,3	17,1	2,8	217,7	-3,77	-8,27	4,50	299,5	3,8	23,47	60,52
St dev					0,0	0,1	0,6	0,0	7,5	0,09	0,01	0,10	26,3	0,3	0,00	2,97
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	2,3	27,7	3,3	352,2	-3,83	-7,95	4,12	434,7	5,5	23,47	115,10
St dev					0,0	0,2	2,0	0,1	25,3	0,02	0,02	0,03	47,1	0,6	0,00	12,02
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,7	2,2	9,1	2,2	115,5	-3,86	-8,59	4,73	205,4	2,6	23,47	32,13
St dev					0,0	0,1	0,3	0,0	3,8	0,02	0,01	0,02	21,8	0,3	0,00	1,53
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,8	2,3	17,2	2,8	219,1	-3,88	-8,24	4,35	340,9	4,3	23,47	63,23
St dev					0,0	0,1	0,6	0,0	7,5	0,02	0,01	0,02	28,8	0,4	0,00	2,75
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,9	2,4	28,4	3,3	362,1	-3,87	-7,95	4,08	476,0	6,1	23,47	115,66
St dev					0,0	0,1	1,1	0,0	14,4	0,02	0,01	0,03	28,3	0,4	0,00	5,95
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,0	2,2	9,4	2,2	119,4	-3,87	-8,59	4,71	272,1	3,5	23,47	33,11
St dev					0,2	0,1	0,5	0,1	6,2	0,02	0,01	0,02	65,6	0,8	0,00	1,54
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,0	2,2	16,3	2,8	207,6	-3,89	-8,24	4,35	337,8	4,3	23,47	60,43
St dev					0,2	0,2	1,4	0,1	17,2	0,02	0,01	0,02	43,9	0,6	0,00	5,83
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,1	2,2	26,2	3,3	333,4	-3,81	-7,97	4,16	425,3	5,4	23,47	106,28
St dev					0,2	0,1	1,0	0,0	12,1	0,13	0,02	0,12	37,2	0,5	0,00	5,59

**Tabelle 92: 4.2.a Paracetamol – AcDiSol Charge 3008, 10 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 1**

## Anhang Rohdaten zu Modellformulierungen

Presster, Para AcDiSol 3008, 10 Min.	Weight (mg)	Thick-ness (mm)	Dia-meter (mm)	Hard-ness (N)	abs. dens.	act. rel. density (sol. fract.)	Porosi-tät [%]	Zer-falls-zeit [s]	In Zer-falls-zeit	Punch ID	Punch Size (inch)	Min. Punch Gap (mm)	CO Step Motor Pos. (mm)	Dos. Step Motor Pos. (mm)	PCO Step Motor Pos. (mm)	EJ Step Motor Pos. (deg)	Tens. Str. (MPa)	In TS
Average	249,4	3,05	10,01	48	1,3509	0,77	23,0	44	3,8	Flat Face	3/8	4,97	2,34	6,19	3,65	10,0	1,0	0,0
St dev	1,4	0,01	0,01	2		0,00	0,4	7	0,2			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,0	0,0
Average	250,1	2,81	10,00	87	1,3509	0,84	16,0	40	3,7	Flat Face	3/8	4,63	1,95	6,19	3,65	10,0	2,0	0,7
St dev	2,0	0,01	0,01	3		0,00	0,5	11	0,3			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,0
Average	249,2	2,65	10,00	122	1,3509	0,89	11,3	63	4,1	Flat Face	3/8	4,40	1,61	6,19	3,65	10,0	2,9	1,1
St dev	4,2	0,03	0,01	8		0,01	0,6	15	0,2			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,1
Average	247,7	3,04	10,01	45	1,3509	0,77	23,3	39	3,6	Flat Face	3/8	4,84	2,34	6,21	3,65	10,0	0,9	-0,1
St dev	1,6	0,02	0,01	2		0,00	0,4	13	0,3			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,0	0,0
Average	249,4	2,80	10,00	82	1,3509	0,84	16,1	34	3,5	Flat Face	3/8	4,58	1,95	6,21	3,65	10,0	1,9	0,6
St dev	1,5	0,01	0,01	3		0,01	0,5	5	0,2			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,0
Average	251,8	2,67	9,99	130	1,3509	0,89	10,9	73	4,3	Flat Face	3/8	4,39	1,61	6,21	3,65	10,0	3,1	1,1
St dev	2,7	0,03	0,01	7		0,00	0,3	17	0,3			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,0
Average	247,9	3,03	10,00	46	1,3509	0,77	22,9	36	3,6	Flat Face	3/8	4,84	2,34	6,23	3,65	10,0	1,0	0,0
St dev	2,3	0,01	0,00	2		0,01	0,6	6	0,2			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	244,8	2,77	9,99	82	1,3509	0,83	16,6	33	3,5	Flat Face	3/8	4,57	1,95	6,23	3,65	10,0	1,9	0,6
St dev	3,8	0,02	0,01	6		0,01	0,8	3	0,1			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	244,8	2,61	9,98	118	1,3509	0,89	11,3	80	4,4	Flat Face	3/8	4,39	1,61	6,23	3,65	10,0	2,9	1,1
St dev	2,8	0,02	0,01	5		0,00	0,5	15	0,2			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,0
									4,2	2. Lauf								
									0,2									

**Tabelle 93: 4.2.a Paracetamol – AcDiSol Charge 3008, 10 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 2**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Modellformulierungen**

Presster, Para AcDiSol 3008, 20 Min.	Press Brand	Press Model	Desired Press Speed (TPH)	Desired Dwell Time (ms)	Achieved Dwell Time (ms)	Upper Pre-compression Peak (kN)	Upper Compression Peak (kN)	Ln Ob. HPK	Upper Compression Peak [MPa]	Max. Upper Punch Displacement (mm)	Max. Lower Punch Displacement (mm)	Min. Stem-pel-ab-stand	Peak Ejection (N)	Peak Ejection [MPa]	Peak Take-Off (N)	Peak Radial Die Wall Pressure (MPa)
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,5	2,5	10,5	2,4	134,0	-3,79	-8,55	4,76	206,3	2,6	23,47	37,77
St dev					0,0	0,2	0,6	0,1	8,2	0,04	0,01	0,04	25,8	0,3	0,00	1,62
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	2,5	18,3	2,9	232,7	-3,82	-8,18	4,36	331,0	4,2	23,47	69,79
St dev					0,0	0,1	0,8	0,0	9,6	0,01	0,01	0,02	23,6	0,3	0,00	3,63
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	2,6	29,6	3,4	376,3	-3,78	-7,90	4,12	402,9	5,1	23,47	128,94
St dev					0,0	0,2	1,2	0,0	15,5	0,12	0,01	0,11	25,4	0,3	0,00	6,94
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,8	2,7	10,5	2,4	133,9	-3,86	-8,54	4,68	235,4	3,0	23,47	39,23
St dev					0,0	0,1	0,7	0,1	8,7	0,02	0,01	0,02	26,8	0,3	0,00	3,78
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,8	2,6	18,7	2,9	237,7	-3,86	-8,19	4,33	366,9	4,7	23,47	72,57
St dev					0,0	0,1	0,9	0,0	11,0	0,02	0,02	0,03	28,0	0,4	0,00	4,39
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,9	2,6	29,4	3,4	374,8	-3,86	-7,90	4,04	430,2	5,5	23,47	124,43
St dev					0,0	0,1	1,3	0,0	16,4	0,02	0,01	0,03	34,0	0,4	0,00	7,09
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,0	2,6	10,3	2,3	130,7	-3,84	-8,55	4,70	225,4	2,9	23,47	37,89
St dev					0,0	0,2	0,7	0,1	8,5	0,03	0,01	0,03	20,1	0,3	0,00	2,29
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,0	2,6	18,9	2,9	240,2	-3,86	-8,20	4,34	356,5	4,5	23,47	72,95
St dev					0,0	0,2	1,2	0,1	15,1	0,01	0,01	0,01	37,6	0,5	0,00	5,55
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,0	2,6	29,3	3,4	373,2	-3,86	-7,94	4,07	436,3	5,6	23,47	122,71
St dev					0,2	0,1	1,3	0,0	16,4	0,02	0,02	0,03	27,4	0,3	0,00	7,10

**Tabelle 94: 4.2.b Paracetamol – AcDiSol Charge 3008, 20 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 1**

## Anhang Rohdaten zu Modellformulierungen

Presster, Para AcDiSol 3008, 20 Min.	Weight (mg)	Thick-ness (mm)	Dia-meter (mm)	Hard-ness (N)	abs. dens.	act. rel. density (sol. fract.)	Porosi-tät [%]	Zer-falls-zeit [s]	In Zer-falls-zeit	Punch ID	Punch Size (inch)	Min. Punch Gap (mm)	CO Step Motor Pos. (mm)	Dos. Step Motor Pos. (mm)	PCO Step Motor Pos. (mm)	EJ Step Motor Pos. (deg)	Tens. Str. (MPa)	In TS
Average	254,9	3,07	10,01	58	1,3523	0,78	22,0	32	3,4	Flat Face	0,4	4,83	2,34	6,19	3,65	10,0	1,2	0,2
St dev	2,8	0,02	0,01	4		0,01	0,9	13	0,5			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	253,6	2,82	9,99	98	1,3523	0,85	15,1	37	3,6	Flat Face	0,4	4,53	1,95	6,19	3,65	10,0	2,2	0,8
St dev	2,4	0,02	0,01	5		0,01	0,6	7	0,2			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	254,2	2,68	9,98	136	1,3523	0,90	10,3	91	4,4	Flat Face	0,4	4,34	1,61	6,19	3,65	10,0	3,2	1,2
St dev	2,8	0,02	0,00	6		0,01	0,6	41	0,4			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,0
Average	256,2	3,06	10,00	59	1,3523	0,79	21,2	38	3,6	Flat Face	0,4	4,82	2,34	6,21	3,65	10,0	1,2	0,2
St dev	3,7	0,02	0,01	5		0,01	0,8	11	0,3			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	254,7	2,81	9,99	99	1,3523	0,85	14,6	43	3,7	Flat Face	0,4	4,54	1,95	6,21	3,65	10,0	2,2	0,8
St dev	3,2	0,02	0,01	6		0,01	0,5	14	0,3			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,0
Average	254,2	2,68	9,99	138	1,3523	0,90	10,3	87	4,4	Flat Face	0,4	4,35	1,61	6,21	3,65	10,0	3,3	1,2
St dev	3,3	0,02	0,01	5		0,01	0,6	27	0,3			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,0
Average	253,8	3,05	9,99	57	1,3523	0,78	21,6	44	3,7	Flat Face	0,4	4,82	2,34	6,23	3,65	10,0	1,2	0,2
St dev	2,9	0,01	0,01	3		0,01	0,6	14	0,4			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,0
Average	254,8	2,82	9,98	99	1,3523	0,85	14,7	33	3,5	Flat Face	0,4	4,57	1,95	6,23	3,65	10,0	2,2	0,8
St dev	3,2	0,02	0,01	8		0,01	0,6	8	0,3			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,1
Average	252,3	2,66	9,97	134	1,3523	0,90	10,0	102	4,6	Flat Face	0,4	4,39	1,61	6,23	3,65	10,0	3,2	1,2
St dev	3,2	0,03	0,01	9		0,00	0,4	34	0,3			0,03	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,1

**Tabelle 95: 4.2.b Paracetamol – AcDiSol Charge 3008, 20 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 2**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Modellformulierungen**

Presster, Para AcDiSol T420C, 10 Min.	Press Brand	Press Model	Desired Press Speed (TPH)	Desired Dwell Time (ms)	Achieved Dwell Time (ms)	Upper Pre-compression Peak (kN)	Upper Compression Peak (kN)	Ln Ob. HPK	Upper Compression Peak [MPa]	Max. Upper Punch Displacement (mm)	Max. Lower Punch Displacement (mm)	Min. Stem-pel-ab-stand	Peak Ejection (N)	Peak Ejection [MPa]	Peak Take-Off (N)	Peak Radial Die Wall Pressure (MPa)
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,5	2,3	9,8	2,3	125,1	-3,82	-8,59	4,77	232,9	3,0	23,47	33,09
St dev					0,0	0,2	0,9	0,1	11,6	0,01	0,01	0,02	49,5	0,6	0,00	3,58
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	2,2	16,5	2,8	210,7	-3,78	-8,21	4,43	312,1	4,0	23,47	58,85
St dev					0,0	0,2	1,0	0,1	12,7	0,08	0,01	0,08	39,7	0,5	0,00	4,90
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	2,2	27,2	3,3	346,7	-3,81	-7,92	4,11	406,2	5,2	23,47	113,32
St dev					0,0	0,2	2,0	0,1	24,9	0,09	0,02	0,09	36,1	0,5	0,00	12,67
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,7	2,3	9,0	2,2	114,6	-3,89	-8,57	4,68	193,0	2,5	23,47	31,35
St dev					0,0	0,1	0,3	0,0	3,9	0,01	0,01	0,02	31,7	0,4	0,00	1,49
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,8	2,3	16,9	2,8	215,4	-3,89	-8,22	4,34	330,7	4,2	23,47	60,81
St dev					0,0	0,1	0,9	0,1	11,5	0,01	0,01	0,02	38,8	0,5	0,00	3,81
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,9	2,4	27,5	3,3	350,4	-3,93	-7,95	4,02	439,7	5,6	23,47	110,09
St dev					0,0	0,2	1,7	0,1	21,0	0,03	0,01	0,04	25,3	0,3	0,00	8,49
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,0	2,2	8,9	2,2	112,8	-3,90	-8,58	4,68	301,9	3,8	23,47	30,52
St dev					0,2	0,2	0,5	0,1	7,0	0,02	0,01	0,03	52,7	0,7	0,00	2,34
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,1	2,1	15,9	2,8	202,6	-3,85	-8,24	4,39	317,2	4,0	23,47	57,85
St dev					0,2	0,1	1,1	0,1	14,0	0,06	0,01	0,07	46,4	0,6	0,00	4,72
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,2	2,1	26,9	3,3	341,9	-3,87	-7,97	4,10	415,4	5,3	23,47	107,60
St dev					0,1	0,2	1,4	0,0	17,6	0,01	0,01	0,01	47,7	0,6	0,00	7,39

**Tabelle 96: 4.3.a Paracetamol – AcDiSol Charge T420C, 10 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 1**

## Anhang Rohdaten zu Modellformulierungen

Presster, Para AcDiSol T420C, 10 Min.	Weight (mg)	Thick-ness (mm)	Dia-meter (mm)	Hard-ness (N)	abs. dens.	act. rel. density (sol. fract.)	Porosi-tät [%]	Zer-falls-zeit [s]	In Zer-falls-zeit	Punch ID	Punch Size (inch)	Min. Punch Gap (mm)	CO Step Motor Pos. (mm)	Dos. Step Motor Pos. (mm)	PCO Step Motor Pos. (mm)	EJ Step Motor Pos. (deg)	Tens. Str. (MPa)	In TS
Average	250,9	3,06	9,99	47	1,3503	0,77	22,7	43	3,7	Flat Face	3/8	4,87	2,34	6,19	3,65	10,0	1,0	0,0
St dev	5,0	0,02	0,01	6		0,01	1,1	19	0,4			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	248,3	2,80	9,97	79	1,3503	0,84	15,8	48	3,8	Flat Face	3/8	4,58	1,95	6,19	3,65	10,0	1,8	0,6
St dev	3,6	0,02	0,01	6		0,01	0,9	27	0,5			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	247,7	2,64	9,97	119	1,3503	0,89	10,9	54	3,9	Flat Face	3/8	4,36	1,61	6,19	3,65	10,0	2,9	1,1
St dev	4,6	0,03	0,02	9		0,01	0,7	18	0,4			0,03	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,1
Average	246,4	3,04	9,98	43	1,3503	0,77	23,2	46	3,8	Flat Face	3/8	4,83	2,34	6,21	3,65	10,0	0,9	-0,1
St dev	1,5	0,02	0,01	2		0,01	0,5	17	0,4			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,0	0,0
Average	248,2	2,79	9,96	80	1,3503	0,84	15,6	31	3,4	Flat Face	3/8	4,57	1,95	6,21	3,65	10,0	1,8	0,6
St dev	3,0	0,02	0,00	4		0,00	0,5	6	0,2			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,0
Average	248,2	2,64	9,96	119	1,3503	0,89	10,6	57	4,0	Flat Face	3/8	4,37	1,61	6,21	3,65	10,0	2,9	1,1
St dev	4,1	0,03	0,00	10		0,01	0,5	8	0,1			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,1
Average	243,7	3,00	9,98	41	1,3503	0,77	23,1	12	2,3	Flat Face	3/8	4,82	2,34	6,23	3,65	10,0	0,9	-0,1
St dev	3,8	0,02	0,01	4		0,01	0,9	8	0,7			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	244,0	2,77	9,96	74	1,3503	0,84	16,3	31	3,4	Flat Face	3/8	4,57	1,95	6,23	3,65	10,0	1,7	0,5
St dev	3,6	0,02	0,00	5		0,01	0,8	7	0,2			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	244,6	2,61	9,96	113	1,3503	0,89	10,7	58	4,0	Flat Face	3/8	4,38	1,61	6,23	3,65	10,0	2,8	1,0
St dev	3,6	0,03	0,01	7		0,01	0,5	15	0,3			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,0

**Tabelle 97: 4.3.a Paracetamol – AcDiSol Charge T420C, 10 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 2**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Modellformulierungen**

Presster, Para AcDiSol T420C, 20 Min.	Press Brand	Press Model	Desired Press Speed (TPH)	Desired Dwell Time (ms)	Achieved Dwell Time (ms)	Upper Pre-compression Peak (kN)	Upper Compression Peak (kN)	Ln Ob. HPK	Upper Compression Peak [MPa]	Max. Upper Punch Displacement (mm)	Max. Lower Punch Displacement (mm)	Min. Stem-pel-ab-stand	Peak Ejection (N)	Peak Ejection [MPa]	Peak Take-Off (N)	Peak Radial Die Wall Pressure (MPa)
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	2,3	9,5	2,3	121,5	-3,82	-8,63	4,80	185,0	2,4	23,47	32,54
St dev					0,0	0,1	0,5	0,0	6,0	0,05	0,01	0,06	18,5	0,2	0,00	2,24
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	2,3	17,4	2,9	221,2	-3,83	-8,25	4,42	271,0	3,5	23,47	63,30
St dev					0,0	0,2	1,3	0,1	16,9	0,06	0,02	0,06	35,1	0,4	0,00	6,76
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	2,2	28,3	3,3	360,6	-3,83	-7,94	4,11	356,8	4,5	23,47	120,76
St dev					0,0	0,2	2,2	0,1	28,6	0,03	0,02	0,04	35,3	0,4	0,00	11,32
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,8	2,2	9,2	2,2	117,7	-3,87	-8,56	4,69	189,7	2,4	23,47	32,07
St dev					0,0	0,1	0,5	0,1	6,8	0,01	0,01	0,02	26,5	0,3	0,00	2,36
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,9	2,2	17,1	2,8	217,6	-3,88	-8,22	4,34	313,5	4,0	23,47	62,63
St dev					0,0	0,1	1,0	0,1	12,5	0,01	0,01	0,02	18,0	0,2	0,00	5,16
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,9	2,2	27,5	3,3	350,0	-3,88	-7,93	4,05	402,5	5,1	23,47	108,79
St dev					0,0	0,1	1,2	0,0	15,7	0,02	0,01	0,02	31,0	0,4	0,00	6,93
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,1	2,3	9,6	2,3	122,5	-3,87	-8,57	4,70	204,5	2,6	23,47	33,51
St dev					0,2	0,2	0,6	0,1	7,2	0,02	0,02	0,03	29,2	0,4	0,00	2,76
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,3	2,3	18,2	2,9	231,2	-3,88	-8,24	4,36	106,5	1,4	23,47	66,22
St dev					0,1	0,2	1,8	0,1	22,6	0,02	0,01	0,02	70,1	0,9	0,00	8,06
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,4	2,2	28,2	3,3	359,2	-3,84	-7,95	4,11	90,3	1,1	23,47	113,31
St dev					0,2	0,2	1,4	0,0	17,7	0,09	0,01	0,09	169,7	2,2	0,00	7,05

**Tabelle 98: 4.3.b Paracetamol – AcDiSol Charge T420C, 20 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 1**

## Anhang Rohdaten zu Modellformulierungen

Presster, Para AcDiSol T420C, 20 Min.	Weight (mg)	Thick-ness (mm)	Dia-meter (mm)	Hard-ness (N)	abs. dens.	act. rel. density (sol. fract.)	Porosi-tät [%]	Zer-falls-zeit [s]	In Zer-falls-zeit	Punch ID	Punch Size (inch)	Min. Punch Gap (mm)	CO Step Motor Pos. (mm)	Dos. Step Motor Pos. (mm)	PCO Step Motor Pos. (mm)	EJ Step Motor Pos. (deg)	Tens. Str. (MPa)	In TS
Average	248,6	3,03	9,96	47	1,3513	0,78	22,0	25	3,2	Flat Face	3/8	4,89	2,34	6,19	3,65	10,0	1,0	0,0
St dev	3,3	0,02	0,01	3		0,01	0,7	5	0,2			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	248,3	2,78	9,96	83	1,3513	0,85	15,0	34	3,5	Flat Face	3/8	4,59	1,95	6,19	3,65	10,0	1,9	0,6
St dev	4,4	0,03	0,01	8		0,01	0,7	9	0,3			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,1
Average	248,2	2,64	9,95	119	1,3513	0,90	10,3	62	4,1	Flat Face	3/8	4,37	1,61	6,19	3,65	10,0	2,9	1,1
St dev	4,7	0,04	0,00	6		0,01	0,6	23	0,3			0,03	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,0
Average	246,3	3,01	9,96	44	1,3513	0,78	22,5	33	3,5	Flat Face	3/8	4,81	2,34	6,21	3,65	10,0	0,9	-0,1
St dev	3,6	0,02	0,01	4		0,01	0,8	5	0,1			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	247,0	2,77	9,96	80	1,3513	0,85	15,2	43	3,7	Flat Face	3/8	4,55	1,95	6,21	3,65	10,0	1,8	0,6
St dev	3,5	0,03	0,01	6		0,01	0,8	5	0,1			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	246,0	2,62	9,95	116	1,3513	0,90	10,4	88	4,5	Flat Face	3/8	4,35	1,61	6,21	3,65	10,0	2,8	1,0
St dev	3,1	0,02	0,01	7		0,01	0,5	18	0,2			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,1
Average	247,5	3,01	9,96	46	1,3513	0,78	22,0	49	3,9	Flat Face	3/8	4,82	2,34	6,23	3,65	10,0	1,0	0,0
St dev	4,3	0,03	0,01	4		0,01	0,7	12	0,3			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	249,1	2,78	9,95	84	1,3513	0,85	14,8	47	3,8	Flat Face	3/8	4,58	1,95	6,23	3,65	10,0	1,9	0,7
St dev	5,2	0,03	0,00	7		0,01	1,1	15	0,4			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	246,6	2,61	9,94	116	1,3513	0,90	10,1	58	4,0	Flat Face	3/8	4,38	1,61	6,23	3,65	10,0	2,9	1,0
St dev	3,7	0,03	0,01	6		0,00	0,3	16	0,3			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,0

**Tabelle 99: 4.3.b Paracetamol – AcDiSol Charge T420C, 20 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 2**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Modellformulierungen**

Presster, Para Pharma-trans IM1307, 10 Min.	Press Brand	Press Model	Desired Press Speed (TPH)	Desired Dwell Time (ms)	Achieved Dwell Time (ms)	Upper Pre-compression Peak (kN)	Upper Compression Peak (kN)	Ln Ob. HPK	Upper Compression Peak [MPa]	Max. Upper Punch Displacement (mm)	Max. Lower Punch Displacement (mm)	Min. Stem-pel-ab-stand	Peak Ejection (N)	Peak Ejection [MPa]	Peak Take-Off (N)	Peak Radial Die Wall Pressure (MPa)
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,5	2,2	9,3	2,2	118,4	-3,80	-8,56	4,76	157,8	2,0	23,47	31,89
St dev					0,0	0,1	0,5	0,1	6,6	0,05	0,00	0,05	19,7	0,3	0,00	2,90
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	2,2	16,6	2,8	211,9	-3,78	-8,19	4,41	271,7	3,5	23,47	61,09
St dev					0,0	0,1	1,1	0,1	14,1	0,08	0,02	0,08	27,2	0,3	0,00	4,57
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	2,2	27,1	3,3	345,4	-3,84	-7,88	4,04	350,8	4,5	23,47	115,45
St dev					0,0	0,2	1,8	0,1	22,4	0,02	0,01	0,02	27,3	0,3	0,00	10,39
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,7	2,2	9,0	2,2	114,3	-3,88	-8,49	4,62	181,1	2,3	23,47	32,15
St dev					0,0	0,1	0,3	0,0	3,4	0,01	0,01	0,01	33,4	0,4	0,00	1,17
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,8	2,3	17,0	2,8	216,2	-3,88	-8,16	4,28	306,0	3,9	23,47	64,01
St dev					0,0	0,2	1,0	0,1	12,4	0,02	0,01	0,03	33,9	0,4	0,00	5,16
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,9	2,3	26,5	3,3	337,9	-3,93	-7,88	3,94	349,7	4,5	23,47	108,43
St dev					0,0	0,1	1,3	0,0	17,1	0,02	0,01	0,02	34,2	0,4	0,00	6,44
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	7,9	2,2	9,0	2,2	114,4	-3,94	-8,51	4,57	168,4	2,1	23,47	32,50
St dev					0,1	0,1	0,4	0,0	4,7	0,03	0,01	0,03	32,9	0,4	0,00	1,64
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,0	2,1	16,1	2,8	204,6	-3,95	-8,16	4,21	299,3	3,8	23,47	59,85
St dev					0,2	0,2	1,1	0,1	13,7	0,02	0,01	0,03	43,2	0,6	0,00	5,34
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,0	2,1	25,2	3,2	320,8	-3,96	-7,92	3,96	388,8	4,9	23,47	100,88
St dev					0,2	0,2	1,7	0,1	21,8	0,02	0,02	0,04	21,1	0,3	0,00	9,03

**Tabelle 100: 5.1.a Paracetamol – Pharmatrans Charge IM1307, 10 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 1**

## Anhang Rohdaten zu Modellformulierungen

Presster, Para Pharma-trans IM1307, 10 Min.	Weight (mg)	Thick-ness (mm)	Dia-meter (mm)	Hard-ness (N)	abs. dens.	act. rel. density (sol. fract.)	Porosi-tät [%]	Zer-falls-zeit [s]	In Zer-falls-zeit	Punch ID	Punch Size (inch)	Min. Punch Gap (mm)	CO Step Motor Pos. (mm)	Dos. Step Motor Pos. (mm)	PCO Step Motor Pos. (mm)	EJ Step Motor Pos. (deg)	Tens. Str. (MPa)	In TS
Average	247,4	3,01	10,00	49	1,3525	0,78	22,5	50	3,9	Flat Face	3/8	4,85	2,34	6,19	3,65	10,0	1,0	0,0
St dev	3,5	0,01	0,01	4		0,01	0,8	11,9	0,2			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	247,3	2,76	9,99	88	1,3525	0,85	15,3	50	3,9	Flat Face	3/8	4,53	1,95	6,19	3,65	10,0	2,0	0,7
St dev	4,0	0,02	0,01	5		0,01	0,7	11,2	0,2			0,03	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,0
Average	246,6	2,60	9,98	125	1,3525	0,90	10,5	69	4,2	Flat Face	3/8	4,30	1,61	6,19	3,65	10,0	3,1	1,1
St dev	3,9	0,03	0,00	8		0,00	0,4	14,0	0,2			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,1
Average	245,0	2,99	9,99	48	1,3525	0,77	22,7	23	3,1	Flat Face	3/8	4,75	2,34	6,21	3,65	10,0	1,0	0,0
St dev	1,2	0,01	0,01	1		0,00	0,5	5,7	0,2			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,0	0,0
Average	246,5	2,75	9,98	87	1,3525	0,85	15,4	49	3,9	Flat Face	3/8	4,49	1,95	6,21	3,65	10,0	2,0	0,7
St dev	3,8	0,02	0,01	6		0,01	0,7	13,2	0,3			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	244,7	2,59	9,98	120	1,3525	0,89	10,7	69	4,2	Flat Face	3/8	4,29	1,61	6,21	3,65	10,0	3,0	1,1
St dev	2,9	0,02	0,00	6		0,00	0,4	20,7	0,3			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,0
Average	243,9	2,98	9,99	45	1,3525	0,77	22,8	19	2,9	Flat Face	3/8	4,76	2,34	6,23	3,65	10,0	1,0	0,0
St dev	2,2	0,01	0,00	2		0,00	0,4	6,2	0,4			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,0	0,0
Average	242,5	2,73	9,98	80	1,3525	0,84	15,9	25	3,2	Flat Face	3/8	4,48	1,95	6,23	3,65	10,0	1,9	0,6
St dev	3,4	0,02	0,01	5		0,01	0,7	3,3	0,1			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	240,1	2,55	9,97	113	1,3525	0,89	11,0	68	4,2	Flat Face	3/8	4,33	1,61	6,23	3,65	10,0	2,8	1,0
St dev	3,7	0,03	0,00	5		0,01	0,5	21,4	0,3			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,0

**Tabelle 101: 5.1.a Paracetamol – Pharmatrans Charge IM1307, 10 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 2**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Modellformulierungen**

Presster, Para Pharma-trans IM1307, 20 Min.	Press Brand	Press Model	Desired Press Speed (TPH)	Desired Dwell Time (ms)	Achieved Dwell Time (ms)	Upper Pre-compression Peak (kN)	Upper Compression Peak (kN)	Ln Ob. HPK	Upper Compression Peak [MPa]	Max. Upper Punch Displacement (mm)	Max. Lower Punch Displacement (mm)	Min. Stem-pel-ab-stand	Peak Ejection (N)	Peak Ejection [MPa]	Peak Take-Off (N)	Peak Radial Die Wall Pressure (MPa)
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,5	2,2	8,7	2,2	111,1	-3,84	-8,10	4,26	158,4	2,0	1,47	33,60
St dev					0,0	0,1	0,6	0,1	7,4	0,06	0,01	0,06	18,7	0,2	0,08	2,83
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	2,2	17,1	2,8	217,5	-3,80	-7,75	3,95	279,5	3,6	1,90	70,74
St dev					0,0	0,1	1,1	0,1	14,3	0,05	0,01	0,05	25,3	0,3	0,57	5,58
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	2,1	26,3	3,3	334,9	-3,80	-7,46	3,66	327,4	4,2	6,93	123,18
St dev					0,0	0,1	1,6	0,1	20,2	0,08	0,01	0,08	24,9	0,3	5,72	10,20
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,7	2,1	8,5	2,1	107,8	-3,85	-8,13	4,29	168,4	2,1	2,02	34,25
St dev					0,0	0,1	0,7	0,1	9,0	0,01	0,01	0,01	17,6	0,2	0,13	3,12
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,8	2,3	16,6	2,8	210,9	-3,84	-7,81	3,97	312,5	4,0	2,10	69,66
St dev					0,0	0,2	1,7	0,1	21,9	0,02	0,01	0,03	38,9	0,5	0,09	7,92
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,9	2,4	27,5	3,3	350,5	-3,83	-7,54	3,71	394,7	5,0	4,33	124,62
St dev					0,0	0,2	2,1	0,1	26,7	0,01	0,02	0,02	25,7	0,3	6,76	11,38
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,0	2,3	9,6	2,3	121,6	-3,81	-8,20	4,38	206,4	2,6	8,50	37,79
St dev					0,0	0,1	0,6	0,1	7,1	0,02	0,02	0,04	18,9	0,2	10,33	2,54
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,0	2,3	17,2	2,8	218,8	-3,81	-7,88	4,06	280,8	3,6	4,16	72,03
St dev					0,0	0,1	1,3	0,1	16,0	0,03	0,01	0,02	28,3	0,4	6,20	6,93
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,0	2,2	27,2	3,3	346,2	-3,82	-7,63	3,81	357,6	4,6	7,97	120,80
St dev					0,1	0,1	1,1	0,0	14,4	0,03	0,01	0,02	14,9	0,2	9,10	6,56

**Tabelle 102: 5.1.b Paracetamol – AcDiSol Charge IM1307, 20 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 1**

## Anhang Rohdaten zu Modellformulierungen

Presster, Para Pharmatrans, IM1307, 20 Min.	Weight (mg)	Thickness (mm)	Diameter (mm)	Hardness (N)	abs. dens.	act. rel. density (sol. fract.)	Porosität [%]	Zerfallszeit [s]	In Zerfallszeit	Punch ID	Punch Size (inch)	Min. Punch Gap (mm)	CO Step Motor Pos. (mm)	Dos. Step Motor Pos. (mm)	PCO Step Motor Pos. (mm)	EJ Step Motor Pos. (deg)	Tens. Str. (MPa)	In TS
Average	241,7	2,99	9,90	48	1,3548	0,78	22,4	49	3,8	Flat Face	3/8	4,35	2,34	6,19	3,65	10,0	1,0	0,0
St dev	3,2	0,02	0,00	4		0,01	0,7	14	0,3			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	247,5	2,76	9,89	91	1,3548	0,86	14,1	47	3,8	Flat Face	3/8	4,08	1,95	6,19	3,65	10,0	2,1	0,8
St dev	4,0	0,02	0,01	6		0,01	11,2	13	0,3			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	245,0	2,60	9,88	128	1,3548	0,91	9,3	76	4,2	Flat Face	3/8	3,88	1,61	6,19	3,65	10,0	3,2	1,1
St dev	3,3	0,02	0,00	7		0,00	0,5	32	0,4			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,0
Average	242,1	3,00	10,00	47	1,3548	0,76	24,1	45	3,8	Flat Face	3/8	4,38	2,34	6,21	3,65	10,0	1,0	0,0
St dev	4,2	0,02	0,01	5		0,01	1,0	15	0,3			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	247,6	2,79	9,98	90	1,3548	0,84	16,3	32	3,5	Flat Face	3/8	4,14	1,95	6,21	3,65	10,0	2,1	0,7
St dev	5,2	0,04	0,00	9		0,01	1,1	5	0,2			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,1
Average	248,6	2,63	9,97	135	1,3548	0,89	10,8	89	4,4	Flat Face	3/8	3,97	1,61	6,21	3,65	10,0	3,3	1,2
St dev	4,6	0,03	0,00	10		0,01	0,6	33	0,4			0,03	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,1
Average	249,9	3,02	9,98	57	1,3548	0,78	22,0	18	2,8	Flat Face	3/8	4,46	2,34	6,23	3,65	10,0	1,2	0,2
St dev	4,0	0,02	0,01	4		0,01	0,8	6	0,3			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	249,0	2,78	9,98	97	1,3548	0,85	15,5	44	3,7	Flat Face	3/8	4,21	1,95	6,23	3,65	10,0	2,2	0,8
St dev	3,9	0,03	0,00	8		0,01	0,7	16	0,4			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,1
Average	246,9	2,61	9,97	132	1,3548	0,89	10,7	84	4,4	Flat Face	3/8	4,05	1,61	6,23	3,65	10,0	3,2	1,2
St dev	2,4	0,02	0,00	5		0,00	0,4	8	0,1			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,0

**Tabelle 103: 5.1.b Paracetamol – Pharmatrans Charge IM1307, 20 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 2**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Modellformulierungen**

Presster, Para Pharmatrans, IM1308, 10 Min.	Press Brand	Press Model	Desired Press Speed (TPH)	Desired Dwell Time (ms)	Achieved Dwell Time (ms)	Upper Pre-compression Peak (kN)	Upper Compression Peak (kN)	Ln Ob. HPK	Upper Compression Peak [MPa]	Max. Upper Punch Displacement (mm)	Max. Lower Punch Displacement (mm)	Min. Stem-pel-ab-stand	Peak Ejection (N)	Peak Ejection [MPa]	Peak Take-Off (N)	Peak Radial Die Wall Pressure (MPa)
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,5	2,2	8,6	2,1	109,3	-3,84	-8,63	4,78	152,8	1,9	23,47	29,70
St dev					0,0	0,1	0,5	0,1	5,9	0,02	0,01	0,02	22,6	0,3	0,00	2,09
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	2,1	15,4	2,7	195,6	-3,84	-8,24	4,40	273,6	3,5	23,47	56,14
St dev					0,0	0,1	1,1	0,1	14,2	0,07	0,01	0,08	30,8	0,4	0,00	5,98
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	2,2	25,0	3,2	318,5	-3,81	-7,95	4,14	364,4	4,6	23,47	101,90
St dev					0,0	0,1	1,5	0,1	19,5	0,12	0,01	0,12	32,9	0,4	0,00	9,84
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,7	2,2	8,8	2,2	111,9	-3,88	-8,58	4,70	201,5	2,6	23,47	30,91
St dev					0,0	0,1	0,5	0,1	6,2	0,02	0,01	0,03	42,1	0,5	0,00	2,18
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,8	2,2	15,8	2,8	201,0	-3,91	-8,24	4,33	285,7	3,6	23,47	58,40
St dev					0,0	0,1	1,3	0,1	17,0	0,02	0,01	0,03	34,7	0,4	0,00	6,31
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,9	2,2	24,9	3,2	316,9	-3,93	-7,96	4,03	373,8	4,8	23,47	98,69
St dev					0,0	0,2	1,4	0,1	18,1	0,03	0,01	0,04	37,8	0,5	0,00	6,94
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,0	2,2	8,9	2,2	113,7	-3,92	-8,59	4,68	219,3	2,8	23,47	31,16
St dev					0,1	0,2	0,6	0,1	7,5	0,03	0,01	0,04	26,1	0,3	0,00	2,70
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,1	2,4	16,4	2,8	208,4	-3,94	-8,25	4,32	328,6	4,2	23,47	59,82
St dev					0,0	0,2	1,3	0,1	16,6	0,03	0,01	0,04	37,9	0,5	0,00	5,71
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,1	2,2	26,0	3,3	330,9	-3,93	-8,00	4,07	421,8	5,4	23,47	103,33
St dev					0,2	0,2	1,8	0,1	22,8	0,03	0,02	0,03	55,3	0,7	0,00	9,22

**Tabelle 104: 5.2.a Paracetamol – Pharmatrans Charge IM1308, 10 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 1**

## Anhang Rohdaten zu Modellformulierungen

Presster, Para Pharmatrans IM1308, 10 Min.	Weight (mg)	Thickness (mm)	Diameter (mm)	Hardness (N)	abs. dens.	act. rel. density (sol. fract.)	Porosität [%]	Zerfallszeit [s]	In Zerfallszeit	Punch ID	Punch Size (inch)	Min. Punch Gap (mm)	CO Step Motor Pos. (mm)	Dos. Step Motor Pos. (mm)	PCO Step Motor Pos. (mm)	EJ Step Motor Pos. (deg)	Tens. Str. (MPa)	In TS
Average	244,2	3,02	10,00	46	1,3525	0,76	23,8	14	2,6	Flat Face	3/8	4,87	2,34	6,19	3,65	10,0	1,0	0,0
St dev	3,3	0,02	0,01	4		0,01	0,7	5	0,4			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	244,7	2,78	9,98	80	1,3525	0,83	16,8	54	4,0	Flat Face	3/8	4,57	1,95	6,19	3,65	10,0	1,8	0,6
St dev	4,8	0,02	0,01	8		0,01	0,9	10	0,2			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,1
Average	244,0	2,61	9,97	117	1,3525	0,88	11,6	45	3,8	Flat Face	3/8	4,35	1,61	6,19	3,65	10,0	2,9	1,0
St dev	3,6	0,03	0,00	6		0,00	0,5	15	0,3			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,0
Average	245,7	3,02	9,99	46	1,3525	0,77	23,3	46	3,8	Flat Face	3/8	4,83	2,34	6,21	3,65	10,0	1,0	0,0
St dev	3,3	0,02	0,01	3		0,01	0,7	7	0,1			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	244,8	2,78	9,98	81	1,3525	0,83	16,7	19	2,8	Flat Face	3/8	4,55	1,95	6,21	3,65	10,0	1,9	0,6
St dev	4,7	0,03	0,01	9		0,01	0,9	8	0,5			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,1
Average	242,8	2,60	9,97	116	1,3525	0,89	11,4	53	3,9	Flat Face	3/8	4,36	1,61	6,21	3,65	10,0	2,8	1,0
St dev	3,9	0,03	0,01	6		0,01	0,6	15	0,3			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,0
Average	244,2	3,01	9,98	48	1,3525	0,77	23,2	62	4,1	Flat Face	3/8	4,84	2,34	6,23	3,65	10,0	1,0	0,0
St dev	3,7	0,02	0,01	4		0,01	0,7	12	0,2			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	245,6	2,77	9,97	82	1,3525	0,84	15,9	47	3,8	Flat Face	3/8	4,58	1,95	6,23	3,65	10,0	1,9	0,6
St dev	4,5	0,03	0,00	7		0,01	0,8	9	0,2			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	243,8	2,59	9,96	118	1,3525	0,89	10,8	51	3,9	Flat Face	3/8	4,41	1,61	6,23	3,65	10,0	2,9	1,1
St dev	4,4	0,03	0,00	8		0,01	0,7	16	0,4			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,1

**Tabelle 105: 5.2.a Paracetamol – Pharmatrans Charge IM1308, 10 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 2**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Modellformulierungen**

Presster, Para Pharmatrans IM1308, 20 Min.	Press Brand	Press Model	Desired Press Speed (TPH)	Desired Dwell Time (ms)	Achieved Dwell Time (ms)	Upper Pre-compression Peak (kN)	Upper Compression Peak (kN)	Ln Ob. HPK	Upper Compression Peak [MPa]	Max. Upper Punch Displacement (mm)	Max. Lower Punch Displacement (mm)	Min. Stem-pel-ab-stand	Peak Ejection (N)	Peak Ejection [MPa]	Peak Take-Off (N)	Peak Radial Die Wall Pressure (MPa)
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,5	2,3	9,0	2,2	115,0	-3,85	-8,30	4,45	158,4	158,4	1,87	33,81
St dev					0,0	0,1	0,7	0,1	8,9	0,01	0,01	0,02	25,7	25,7	0,30	2,43
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	2,2	17,4	2,9	221,0	-3,82	-7,93	4,12	269,6	269,6	1,82	68,33
St dev					0,0	0,2	1,5	0,1	19,7	0,02	0,01	0,02	37,0	37,0	0,12	7,04
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	2,2	27,9	3,3	354,7	-3,83	-7,64	3,81	328,7	328,7	1,80	124,80
St dev					0,0	0,1	1,9	0,1	23,6	0,01	0,01	0,02	17,3	17,3	0,17	11,06
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,7	2,3	9,8	2,3	125,4	-3,85	-8,30	4,45	202,4	202,4	23,47	38,02
St dev					0,0	0,2	0,8	0,1	10,2	0,01	0,01	0,02	23,4	23,4	0,00	3,71
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,8	2,5	18,0	2,9	228,6	-3,86	-7,96	4,10	313,3	313,3	23,47	73,06
St dev					0,0	0,1	0,9	0,1	11,9	0,01	0,01	0,02	34,0	34,0	0,00	4,67
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,9	2,3	28,6	3,4	363,9	-3,84	-7,69	3,85	375,4	375,4	23,47	126,39
St dev					0,0	0,1	1,3	0,0	17,1	0,01	0,01	0,02	15,7	15,7	0,00	6,28
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	7,9	2,3	9,6	2,3	122,2	-3,87	-8,33	4,46	173,4	173,4	23,47	36,27
St dev					0,1	0,1	0,5	0,0	5,8	0,02	0,01	0,02	19,2	19,2	0,00	2,10
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,0	2,4	17,7	2,9	225,5	-3,87	-7,99	4,12	267,8	267,8	23,47	70,83
St dev					0,0	0,1	1,0	0,1	13,0	0,03	0,01	0,04	26,2	26,2	0,00	5,42
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,0	2,3	28,0	3,3	356,6	-3,84	-7,75	3,91	344,5	344,5	23,47	121,04
St dev					0,1	0,2	1,8	0,1	22,4	0,03	0,02	0,03	15,6	15,6	0,00	9,85

**Tabelle 106: 5.2.b Paracetamol – Pharmatrans Charge IM1308, 20 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 1**

## Anhang Rohdaten zu Modellformulierungen

Presster, Para Pharmatrans, IM1308, 20 Min.	Weight (mg)	Thick-ness (mm)	Dia-meter (mm)	Hard-ness (N)	abs. dens.	act. rel. density (sol. fract.)	Porosi-tät [%]	Zer-falls-zeit [s]	In Zer-falls-zeit	Punch ID	Punch Size (inch)	Min. Punch Gap (mm)	CO Step Motor Pos. (mm)	Dos. Step Motor Pos. (mm)	PCO Step Motor Pos. (mm)	EJ Step Motor Pos. (deg)	Tens. Str. (MPa)	In TS
Average	245,8	3,01	9,98	51	1,3524	0,77	22,9	46	3,8	Flat Face	3/8	4,55	2,34	6,19	3,65	10,0	1,1	0,1
St dev	4,4	0,03	0,00	5		0,01	0,7	13	0,3			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	248,3	2,76	9,98	95	1,3524	0,85	14,9	35	3,5	Flat Face	3/8	4,27	1,95	6,19	3,65	10,0	2,2	0,8
St dev	4,4	0,02	0,01	8		0,01	0,8	8	0,3			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,1
Average	247,4	2,61	9,97	130	1,3524	0,90	10,2	80	4,3	Flat Face	3/8	4,07	1,61	6,19	3,65	10,0	3,2	1,2
St dev	3,9	0,03	0,00	7		0,01	0,5	35	0,4			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,0
Average	250,2	3,01	9,98	55	1,3524	0,78	21,5	17	2,8	Flat Face	3/8	4,56	2,34	6,21	3,65	10,0	1,2	0,2
St dev	5,1	0,02	0,01	6		0,01	1,1	6	0,4			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	250,0	2,77	9,97	96	1,3524	0,85	14,6	53	3,9	Flat Face	3/8	4,30	1,95	6,21	3,65	10,0	2,2	0,8
St dev	3,2	0,02	0,00	6		0,01	0,5	15	0,3			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	248,6	2,62	9,96	136	1,3524	0,90	9,8	77	4,2	Flat Face	3/8	4,11	1,61	6,21	3,65	10,0	3,3	1,2
St dev	3,0	0,03	0,01	6		0,00	0,4	41	0,5			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,0
Average	246,6	3,00	9,98	54	1,3524	0,78	22,1	45	3,8	Flat Face	3/8	4,59	2,34	6,23	3,65	10,0	1,1	0,1
St dev	3,0	0,02	0,00	3		0,01	0,7	12	0,3			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	247,7	2,76	9,97	96	1,3524	0,85	15,0	7	1,7	Flat Face	3/8	4,33	1,95	6,23	3,65	10,0	2,2	0,8
St dev	3,8	0,03	0,00	7		0,01	0,6	4	0,7			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	245,8	2,60	9,96	128	1,3524	0,90	10,2	72	4,3	Flat Face	3/8	4,17	1,61	6,23	3,65	10,0	3,1	1,1
St dev	3,8	0,03	0,00	11		0,01	0,5	15	0,2			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,1

**Tabelle 107: 5.2.b Paracetamol – Pharmatrans Charge IM1308, 20 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 2**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Modellformulierungen**

Presster, Para Pharma-trans IM1309, 10 Min.	Press Brand	Press Model	Desired Press Speed (TPH)	Desired Dwell Time (ms)	Achieved Dwell Time (ms)	Upper Pre-compression Peak (kN)	Upper Compression Peak (kN)	Ln Ob. HPK	Upper Compression Peak [MPa]	Max. Upper Punch Displacement (mm)	Max. Lower Punch Displacement (mm)	Min. Stem-pel-ab-stand	Peak Ejection (N)	Peak Ejection [MPa]	Peak Take-Off (N)	Peak Radial Die Wall Pressure (MPa)
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,5	2,1	8,1	2,1	103,1	-3,85	-8,63	4,78	155,4	2,0	23,47	28,03
St dev					0,0	0,1	0,5	0,1	5,9	0,07	0,01	0,07	24,7	0,3	0,00	1,76
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	2,1	15,0	2,7	190,8	-3,87	-8,26	4,38	304,0	3,9	23,47	53,38
St dev					0,0	0,1	1,0	0,1	12,6	0,10	0,01	0,10	34,6	0,4	0,00	4,29
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	2,1	24,7	3,2	314,0	-3,92	-7,95	4,03	397,0	5,1	23,47	97,31
St dev					0,0	0,1	1,4	0,1	17,8	0,02	0,01	0,02	38,7	0,5	0,00	8,45
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,7	2,3	8,7	2,2	111,1	-3,93	-8,59	4,65	264,7	3,4	23,47	30,43
St dev					0,0	0,1	0,5	0,1	6,1	0,02	0,01	0,03	61,2	0,8	0,00	2,48
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,8	2,2	15,3	2,7	194,8	-3,94	-8,25	4,31	339,8	4,3	23,47	55,99
St dev					0,0	0,1	0,9	0,1	11,8	0,02	0,01	0,03	50,7	0,6	0,00	4,96
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,9	2,3	25,6	3,2	326,3	-3,93	-7,96	4,03	412,4	5,3	23,47	104,10
St dev					0,0	0,2	2,5	0,1	32,2	0,03	0,02	0,05	30,4	0,4	0,00	12,92
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,0	2,2	8,4	2,1	107,0	-3,94	-8,60	4,66	244,7	3,1	23,47	28,64
St dev					0,2	0,1	0,6	0,1	7,2	0,02	0,01	0,02	87,0	1,1	0,00	2,07
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,1	2,1	15,2	2,7	193,6	-3,92	-8,25	4,34	332,9	4,2	23,47	55,84
St dev					0,1	0,2	1,5	0,1	19,0	0,03	0,01	0,03	64,8	0,8	0,00	6,89
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,1	2,1	24,2	3,2	308,3	-3,91	-8,01	4,10	339,4	4,3	23,47	95,60
St dev					0,0	0,1	1,3	0,1	16,3	0,04	0,03	0,05	27,8	0,4	0,00	5,65

**Tabelle 108: 5.3.a Paracetamol – Pharmatrans Charge IM1309, 10 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 1**

## Anhang Rohdaten zu Modellformulierungen

Presster, Para Pharma-trans IM1309, 10 Min.	Weight (mg)	Thick-ness (mm)	Dia-meter (mm)	Hard-ness (N)	abs. dens.	act. rel. density (sol. fract.)	Porosi-tät [%]	Zer-falls-zeit [s]	In Zer-falls-zeit	Punch ID	Punch Size (inch)	Min. Punch Gap (mm)	CO Step Motor Pos. (mm)	Dos. Step Motor Pos. (mm)	PCO Step Motor Pos. (mm)	EJ Step Motor Pos. (deg)	Tens. Str. (MPa)	In TS
Average	242,6	3,03	10,00	44	1,3540	0,75	24,6	46	3,8	Flat Face	3/8	4,88	2,34	6,19	3,65	10,0	0,9	-0,1
St dev	2,9	0,02	0,00	3		0,01	0,6	6	0,1			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	242,9	2,77	9,99	78	1,3540	0,83	17,3	49	3,9	Flat Face	3/8	4,58	1,95	6,19	3,65	10,0	1,8	0,6
St dev	3,7	0,02	0,01	6		0,01	0,8	16	0,3			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	242,8	2,60	9,97	117	1,3540	0,88	11,6	55	4,0	Flat Face	3/8	4,35	1,61	6,19	3,65	10,0	2,9	1,1
St dev	2,7	0,02	0,01	6		0,00	0,4	15	0,3			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,0
Average	245,5	3,03	9,99	45	1,3540	0,76	23,7	52	3,8	Flat Face	3/8	4,84	2,34	6,21	3,65	10,0	1,0	-0,1
St dev	3,0	0,02	0,01	4		0,01	0,7	22	0,5			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	244,6	2,78	9,98	77	1,3540	0,83	16,8	39	3,6	Flat Face	3/8	4,57	1,95	6,21	3,65	10,0	1,8	0,6
St dev	3,1	0,02	0,01	5		0,01	0,6	8	0,2			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	246,0	2,63	9,97	119	1,3540	0,89	11,3	60	4,1	Flat Face	3/8	4,37	1,61	6,21	3,65	10,0	2,9	1,1
St dev	6,5	0,05	0,01	14		0,01	0,9	19	0,4			0,03	0,00	0,00	0,00	0,0	0,3	0,1
Average	242,9	3,02	9,98	42	1,3540	0,76	24,2	46	3,8	Flat Face	3/8	4,85	2,34	6,23	3,65	10,0	0,9	-0,1
St dev	3,1	0,02	0,01	3		0,01	0,7	5	0,1			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	243,2	2,76	9,97	77	1,3540	0,83	16,7	43	3,7	Flat Face	3/8	4,58	1,95	6,23	3,65	10,0	1,8	0,6
St dev	5,2	0,03	0,01	8		0,01	1,1	14	0,4			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,1
Average	241,6	2,59	9,96	111	1,3540	0,88	11,7	45	3,7	Flat Face	3/8	4,41	1,61	6,23	3,65	10,0	2,7	1,0
St dev	3,0	0,02	0,00	7		0,01	0,6	19	0,4			0,03	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,1

**Tabelle 109: 5.3.a Paracetamol – Pharmatrans Charge IM1309, 10 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 2**

**Anhang  
Rohdaten zu Modellformulierungen**

Presster, Para Pharmatrans IM1309, 20 Min.	Press Brand	Press Model	Desired Press Speed (TPH)	Desired Dwell Time (ms)	Achieved Dwell Time (ms)	Upper Pre-compression Peak (kN)	Upper Compression Peak (kN)	Ln Ob. HPK	Upper Compression Peak [MPa]	Max. Upper Punch Displacement (mm)	Max. Lower Punch Displacement (mm)	Min. Stem-pel-ab-stand	Peak Ejection (N)	Peak Ejection [MPa]	Peak Take-Off (N)	Peak Radial Die Wall Pressure (MPa)
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,5	2,2	9,4	2,2	119,6	-3,84	-8,41	4,56	140,7	1,8	23,47	34,35
St dev					0,0	0,1	0,4	0,0	4,9	0,04	0,01	0,04	6,1	0,1	0,00	1,65
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	2,3	17,4	2,9	222,1	-3,85	-8,04	4,19	238,0	3,0	23,47	68,39
St dev					0,0	0,2	1,3	0,1	16,6	0,02	0,01	0,03	29,7	0,4	0,00	6,08
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	2,3	27,9	3,3	355,7	-3,78	-7,78	4,00	289,7	3,7	23,47	121,98
St dev					0,0	0,2	2,1	0,1	26,6	0,12	0,01	0,12	29,0	0,4	0,00	12,44
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,7	2,5	10,2	2,3	129,2	-3,88	-8,41	4,53	154,4	2,0	23,47	37,88
St dev					0,0	0,2	1,0	0,1	12,5	0,02	0,01	0,02	16,5	0,2	0,00	3,91
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,8	2,3	17,7	2,9	224,7	-3,87	-8,06	4,19	244,2	3,1	23,47	69,04
St dev					0,0	0,1	1,1	0,1	13,6	0,01	0,01	0,01	26,7	0,3	0,00	4,99
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,9	2,5	29,3	3,4	372,7	-3,89	-7,79	3,90	323,8	4,1	23,47	126,16
St dev					0,0	0,2	1,7	0,1	22,0	0,01	0,01	0,02	31,3	0,4	0,00	9,59
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	7,9	2,3	10,0	2,3	127,7	-3,84	-8,44	4,60	189,7	2,4	23,47	37,71
St dev					0,1	0,1	0,8	0,1	9,8	0,04	0,01	0,04	21,2	0,3	0,00	3,23
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	7,7	2,5	18,3	2,9	232,5	-3,87	-8,10	4,23	264,0	3,4	23,47	71,96
St dev					0,2	0,2	1,6	0,1	20,1	0,03	0,01	0,04	42,6	0,5	0,00	7,94
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,0	2,3	27,0	3,3	344,1	-3,87	-7,86	3,99	318,4	4,1	23,47	113,42
St dev					0,1	0,2	1,5	0,1	19,6	0,03	0,01	0,03	20,7	0,3	0,00	8,41

**Tabelle 110: 5.3.b Paracetamol – Pharmatrans Charge IM1309, 20 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 1**

## Anhang Rohdaten zu Modellformulierungen

Presster, Para Pharmatrans IM1309, 20 Min.	Weight (mg)	Thick-ness (mm)	Dia-meter (mm)	Hard-ness (N)	abs. dens.	act. rel. density (sol. fract.)	Porosi-tät [%]	Zer-falls-zeit [s]	In Zer-falls-zeit	Punch ID	Punch Size (inch)	Min. Punch Gap (mm)	CO Step Motor Pos. (mm)	Dos. Step Motor Pos. (mm)	PCO Step Motor Pos. (mm)	EJ Step Motor Pos. (deg)	Tens. Str. (MPa)	In TS
Average	245,3	2,99	9,98	57	1,3539	0,78	22,4	41	3,7	Flat Face	3/8	4,66	2,34	6,19	3,65	10,0	1,2	0,2
St dev	1,7	0,01	0,01	2		0,01	0,6	13	0,3			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,0
Average	247,7	2,75	9,97	101	1,3539	0,85	14,9	47	3,8	Flat Face	3/8	4,39	1,95	6,19	3,65	10,0	2,3	0,8
St dev	4,5	0,04	0,00	7		0,01	0,7	7	0,2			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	247,3	2,61	9,96	140	1,3539	0,90	10,2	88	4,4	Flat Face	3/8	4,21	1,61	6,19	3,65	10,0	3,4	1,2
St dev	5,0	0,04	0,01	7		0,00	0,4	39	0,4			0,03	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,0
Average	249,1	2,99	9,97	61	1,3539	0,79	21,3	48	3,8	Flat Face	3/8	4,66	2,34	6,21	3,65	10,0	1,3	0,3
St dev	5,0	0,02	0,00	8		0,01	1,1	20	0,5			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,1
Average	246,4	2,71	9,97	100	1,3539	0,86	14,0	30	3,4	Flat Face	3/8	4,39	1,95	6,21	3,65	10,0	2,3	0,9
St dev	3,5	0,09	0,00	6		0,03	3,0	7	0,2			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,1
Average	248,2	2,62	9,96	138	1,3539	0,90	10,0	96	4,5	Flat Face	3/8	4,22	1,61	6,21	3,65	10,0	3,4	1,2
St dev	4,0	0,04	0,01	12		0,01	0,5	46	0,5			0,03	0,00	0,00	0,00	0,0	0,3	0,1
Average	247,7	2,99	9,97	60	1,3539	0,78	21,6	39	3,7	Flat Face	3/8	4,69	2,34	6,23	3,65	10,0	1,3	0,2
St dev	3,6	0,03	0,00	5		0,01	0,8	5	0,1			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,1	0,1
Average	247,5	2,74	9,97	102	1,3539	0,86	14,4	47	3,8	Flat Face	3/8	4,44	1,95	6,23	3,65	10,0	2,4	0,9
St dev	4,5	0,02	0,00	9		0,01	0,9	11	0,2			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,1
Average	244,6	2,59	9,96	131	1,3539	0,89	10,6	79	4,4	Flat Face	3/8	4,27	1,61	6,23	3,65	10,0	3,2	1,2
St dev	4,5	0,03	0,01	9		0,01	0,6	15	0,2			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,2	0,1

**Tabelle 111: 5.3.b Paracetamol – Pharmatrans Charge IM1309, 20 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 2**

## Anhang Rohdaten zu Modellformulierungen

Presster, Para Mall, 20 Min.	Press Brand	Press Model	Desired Press Speed (TPH)	Desired Dwell Time (ms)	Achieved Dwell Time (ms)	Upper Pre-compression Peak (kN)	Upper Compression Peak (kN)	Ln Ob. HPK	Upper Compression Peak [MPa]	Max. Upper Punch Displacement (mm)	Max. Lower Punch Displacement (mm)	Min. Stem-pel-ab-stand	Peak Ejection (N)	Peak Ejection [MPa]	Peak Radial Die Wall Pressure (MPa)
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,5	1,3	6,1	1,8	77,0	-3,96	-8,64	4,68	152,4	1,9	18,98
St dev					0,0	0,1	0,4	0,1	5,7	0,07	0,01	0,07	32,5	0,4	1,58
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	1,5	11,7	2,5	148,8	-3,94	-8,23	4,30	224,1	2,9	38,81
St dev					0,0	0,1	1,0	0,1	12,8	0,12	0,01	0,12	45,3	0,6	2,88
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	1,3	19,8	3,0	251,6	-3,98	-7,88	3,91	325,3	4,1	70,48
St dev					0,0	0,2	1,9	0,1	23,7	0,05	0,02	0,07	50,3	0,6	8,03
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,7	1,4	5,6	1,7	71,6	-4,02	-8,55	4,54	189,0	2,4	18,92
St dev					0,0	0,1	0,6	0,1	7,6	0,03	0,01	0,03	64,5	0,8	1,98
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,8	1,5	12,2	2,5	155,8	-4,01	-8,13	4,12	289,4	3,7	42,55
St dev					0,0	0,1	0,7	0,1	9,1	0,02	0,01	0,02	46,8	0,6	3,06
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,8	1,4	21,4	3,1	272,9	-3,97	-7,85	3,88	376,4	4,8	81,42
St dev					0,0	0,2	2,1	0,1	27,3	0,11	0,02	0,11	44,7	0,6	10,67
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	7,9	1,5	6,3	1,8	79,6	-3,94	-8,50	4,56	223,9	2,9	21,41
St dev					0,1	0,2	0,8	0,1	9,6	0,10	0,01	0,09	26,8	0,3	2,39
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	7,8	1,4	12,1	2,5	154,2	-3,95	-8,16	4,21	266,4	3,4	41,66
St dev					0,2	0,1	0,9	0,1	11,4	0,08	0,01	0,09	70,8	0,9	3,81
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,0	1,4	20,8	3,0	265,1	-3,98	-7,91	3,93	372,9	4,7	77,37
St dev					0,2	0,1	1,4	0,1	18,4	0,06	0,02	0,07	45,6	0,6	6,82
<b>28.07.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre-compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Compression Peak (kN)</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Upper Compression Peak [MPa]</b>	<b>Max. Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem-pel-ab-stand</b>	<b>Peak Ejection (N)</b>	<b>Peak Ejection [MPa]</b>	<b>Peak Radial Die Wall Pressure (MPa)</b>
Average	KORSCH	PH329	100.000	10,3			9								
St dev															
Average	KORSCH	PH329	139.200	7,4			27								
St dev															
Vgl. 4.1.b															
Average	KORSCH	PH329	100.000	10,3			9								
St dev															

Tabelle 112: 6.1K Paracetamol Mallinckrodt, 20 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 1

## Anhang Rohdaten zu Modellformulierungen

Presster, Para Mall, 20 Min.	Weight (mg)	Thick-ness (mm)	Dia-meter (mm)	Hard-ness (N)	abs. dens.	act. rel. density (sol. fract.)	Porosi-tät [%]	Zer-falls-zeit [s]	In Zer-falls-zeit	Punch ID	Punch Size (inch)	Min. Punch Gap (mm)	CO Step Motor Pos. (mm)	Dos. Step Motor Pos. (mm)	PCO Step Motor Pos. (mm)	EJ Step Motor Pos. (deg)	Tens. Str. (MPa)	In TS
Average	227,9	2,98	9,99	27	1,3624	0,71	28,5	30	3,8	Flat Face	3/8	4,86	2,34	6,19	3,65	10,0	0,57	-0,6
St dev	3,0	0,01	0,01	3		0,01	0,9	8,5	0,2			0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,1
Average	229,0	2,69	9,99	54	1,3624	0,80	20,4	36	3,6	Flat Face	3/8	4,52	1,95	6,19	3,65	10,0	1,27	0,2
St dev	3,5	0,02	0,01	4		0,01	0,7	9,2	0,3			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,09	0,1
Average	227,7	2,50	9,99	85	1,3624	0,85	14,5	83	4,4	Flat Face	3/8	4,24	1,61	6,19	3,65	10,0	2,16	0,8
St dev	5,5	0,04	0,01	8		0,01	1,1	13,0	0,2			0,03	0,00	0,00	0,00	0,0	0,18	0,1
Average	228,9	3,01	9,99	25	1,3624	0,71	28,6	30	3,4	Flat Face	3/8	4,77	2,34	6,21	3,65	10,0	0,52	-0,7
St dev	3,7	0,01	0,01	3		0,01	1,0	8,5	0,3			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,07	0,1
Average	230,1	2,69	9,99	56	1,3624	0,80	19,8	39	3,6	Flat Face	3/8	4,42	1,95	6,21	3,65	10,0	1,33	0,3
St dev	3,0	0,02	0,01	4		0,01	0,8	14,9	0,4			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,10	0,1
Average	231,2	2,51	9,98	93	1,3624	0,87	13,4	61	4,1	Flat Face	3/8	4,22	1,61	6,21	3,65	10,0	2,37	0,9
St dev	6,0	0,05	0,01	10		0,01	0,9	9,3	0,2			0,03	0,00	0,00	0,00	0,0	0,21	0,1
Average	228,0	2,94	9,98	28	1,3624	0,73	27,3	44	3,7	Flat Face	3/8	4,72	2,34	6,23	3,65	10,0	0,61	-0,5
St dev	4,6	0,02	0,02	4		0,01	1,2	16,5	0,3			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,09	0,1
Average	227,9	2,67	9,97	55	1,3624	0,80	19,6	35	3,5	Flat Face	3/8	4,44	1,95	6,23	3,65	10,0	1,31	0,3
St dev	4,0	0,02	0,00	5		0,01	0,8	8,3	0,2			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,11	0,1
Average	229,5	2,50	9,97	87	1,3624	0,86	13,6	62	4,1	Flat Face	3/8	4,28	1,61	6,23	3,65	10,0	2,23	0,8
St dev	4,1	0,03	0,01	8		0,01	0,8	10,9	0,2			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,18	0,1
<b>28.07.04</b>																		
Average	214,9												1,71	6,19	3,26	10		
St dev																		
Average	220,0												0,89	6,23	3,26	10		
St dev																		
Vgl. 4.1.b																		
Average	229,2												1,71	6,19	3,26	10		
St dev																		

Tabelle 113: 6.1K Paracetamol Mallinckrodt, 20 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 2

**Anhang**  
**Rohdaten zu Modellformulierungen**

Presster, Para Compap L, 20 Min.	Press Brand	Press Model	Desired Press Speed (TPH)	Desired Dwell Time (ms)	Achieved Dwell Time (ms)	Upper Pre-compression Peak (kN)	Upper Compression Peak (kN)	Ln Ob. HPK	Upper Compression Peak [MPa]	Max. Upper Punch Displacement (mm)	Max. Lower Punch Displacement (mm)	Min. Stem-pel-ab-stand	Peak Ejection (N)	Peak Ejection [MPa]	Peak Radial Die Wall Pressure (MPa)
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,4	1,5	6,1	1,8	77,9	-3,74	-6,53	2,79	102,4	1,3	36,74
St dev					0,0	0,2	0,9	0,1	11,3	0,01	0,01	0,02	13,1	0,2	5,43
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,5	1,5	16,9	2,8	214,9	-3,72	-6,01	2,29	230,6	2,9	112,30
St dev					0,0	0,2	2,5	0,1	31,5	0,04	0,02	0,04	43,8	0,6	20,23
Average	KORSCH	PH329	100000	10,3	10,6	1,5	23,6	3,2	300,2	-3,73	-5,83	2,10	280,7	3,6	167,64
St dev					0,0	0,3	3,8	0,1	48,1	0,02	0,03	0,05	34,5	0,4	36,03
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,7	1,3	5,5	1,7	69,9	-3,76	-6,52	2,75	121,3	1,5	34,09
St dev					0,0	0,3	1,4	0,2	17,2	0,02	0,01	0,04	12,3	0,2	8,40
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,7	1,3	14,6	2,7	186,2	-3,77	-6,01	2,23	191,3	2,4	97,51
St dev					0,0	0,3	3,0	0,2	38,7	0,02	0,02	0,04	46,8	0,6	23,61
Average	KORSCH	PH329	120000	8,6	8,8	1,4	22,5	3,1	286,5	-3,76	-5,83	2,07	263,0	3,3	162,80
St dev					0,0	0,3	3,9	0,2	49,8	0,02	0,02	0,04	40,1	0,5	33,87
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	7,9	1,3	5,5	1,7	69,9	-3,76	-6,52	2,75	123,1	1,6	33,94
St dev					0,1	0,3	1,6	0,2	20,2	0,02	0,02	0,03	18,7	0,2	9,47
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,0	1,2	15,7	2,7	200,1	-3,75	-6,01	2,26	236,2	3,0	104,45
St dev					0,2	0,3	2,8	0,2	36,1	0,03	0,02	0,05	50,9	0,6	23,69
Average	KORSCH	PH329	139200	7,4	8,0	1,4	23,8	3,2	302,9	-3,74	-5,84	2,10	288,6	3,7	172,74
St dev					0,0	0,3	4,5	0,2	57,9	0,03	0,03	0,05	58,6	0,7	39,09
<b>28.07.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre-compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Compression Peak (kN)</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Upper Compression Peak [MPa]</b>	<b>Max. Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem-pel-ab-stand</b>	<b>Peak Ejection (N)</b>	<b>Peak Ejection [MPa]</b>	<b>Peak Radial Die Wall Pressure (MPa)</b>
Average	KORSCH	PH329	100.000	10,3			9								
St dev															
Average	KORSCH	PH329	139.200	7,4			27								
St dev															

Tabelle 114: 7.1K Paracetamol Compap L, 20 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 1

## Anhang Rohdaten zu Modellformulierungen

Presster, Para Compap L, 20 Min.	Weight (mg)	Thick-ness (mm)	Dia-meter (mm)	Hard-ness (N)	abs. dens.	act. rel. density (sol. fract.)	Porosi-tät [%]	Zer-falls-zeit [s]	In Zer-falls-zeit	Punch ID	Punch Size (inch)	Min. Punch Gap (mm)	CO Step Motor Pos. (mm)	Dos. Step Motor Pos. (mm)	PCO Step Motor Pos. (mm)	EJ Step Motor Pos. (deg)	Tens. Str. (MPa)	In TS
Average	217,7	2,81	10,03	16	1,3425	0,73	26,8	78	4,3	Flat Face	3/8	2,79	1,71	6,19	3,26	10,0	0,35	-1,1
St dev	6,0	0,02	0,01	4		0,02	1,6	14	0,2			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,08	0,2
Average	218,3	2,43	10,01	52	1,3425	0,85	15,1	45	3,8	Flat Face	3/8	2,40	1,11	6,19	3,26	10,0	1,34	0,3
St dev	7,5	0,05	0,00	9		0,01	1,3	6	0,1			0,03	0,00	0,00	0,00	0,0	0,21	0,1
Average	216,4	2,33	10,00	68	1,3425	0,88	12,1	69	4,2	Flat Face	3/8	2,27	0,89	6,19	3,26	10,0	1,85	0,6
St dev	9,5	0,08	0,00	10		0,01	1,1	25	0,4			0,05	0,00	0,00	0,00	0,0	0,20	0,1
Average	211,6	2,77	10,02	13	1,3425	0,72	27,7	61	4,1	Flat Face	3/8	2,76	1,71	6,21	3,26	10,0	0,29	-1,3
St dev	10,1	0,04	0,01	6		0,02	2,4	15	0,3			0,03	0,00	0,00	0,00	0,0	0,13	0,3
Average	210,4	2,38	10,01	43	1,3425	0,84	16,4	64	4,1	Flat Face	3/8	2,36	1,11	6,21	3,26	10,0	1,15	0,1
St dev	9,5	0,06	0,00	11		0,02	1,7	15	0,2			0,04	0,00	0,00	0,00	0,0	0,24	0,2
Average	213,3	2,31	10,00	64	1,3425	0,88	12,4	56	4,0	Flat Face	3/8	2,25	0,89	6,21	3,26	10,0	1,77	0,6
St dev	10,0	0,08	0,00	12		0,01	1,2	11	0,2			0,05	0,00	0,00	0,00	0,0	0,25	0,1
Average	211,6	2,76	10,01	13	1,3425	0,72	27,6	76	4,3	Flat Face	3/8	2,76	1,71	6,23	3,26	10,0	0,29	-1,3
St dev	10,8	0,05	0,00	7		0,02	2,4	17	0,2			0,03	0,00	0,00	0,00	0,0	0,14	0,3
Average	212,0	2,38	10,00	45	1,3425	0,84	15,7	54	4,0	Flat Face	3/8	2,36	1,11	6,23	3,26	10,0	1,20	0,2
St dev	9,3	0,06	0,01	11		0,01	1,5	10	0,2			0,04	0,00	0,00	0,00	0,0	0,25	0,2
Average	215,7	2,32	10,00	66	1,3425	0,88	11,8	62	4,1	Flat Face	3/8	2,25	0,89	6,23	3,26	10,0	1,81	0,6
St dev	11,7	0,09	0,00	12		0,01	1,3	15	0,3			0,06	0,00	0,00	0,00	0,0	0,24	0,1
<b>28.07.04</b>																		
Average	218,9												1,71	6,21	3,26	10,0		
St dev																		
Average	209,8												0,89	6,23	3,26	10,0		
St dev																		

Tabelle 115: 7.1K Paracetamol Compap L, 20 Min. - Presster (Korsch-Simulation) – Teil 2

**Anhang**  
**Rohdaten zu Modellformulierungen**

Presster, Para Mall, 20 Min.	Press Brand	Press Model	Desired Press Speed (TPH)	Desired Dwell Time (ms)	Achieved Dwell Time (ms)	Lower Pre-compression Peak (kN)	Compression Peak (kN)	Ln HPK	Compression Peak [MPa]	Max. Upper Punch Displacement (mm)	Max. Lower Punch Displacement (mm)	Min. Stem-pel-ab-stand	Peak Ejection (N)	Peak Ejection [MPa]	Peak Radial Die Wall Pressure (MPa)
Average	FETTE	PT 2090	100000	10,3	10,4	1,6	3,4	1,2	42,7	-3,85	-6,75	2,90	203,8	2,6	0,30
St dev					0,0	0,0	0,2	0,1	2,6	0,01	0,03	0,02	9,6	0,1	0,65
Average	FETTE	PT 2090	100000	10,3	10,5	1,6	7,0	2,0	89,8	-3,79	-6,37	2,58	334,1	4,3	0,04
St dev					0,0	0,0	0,4	0,1	5,0	0,01	0,02	0,03	12,0	0,2	0,09
Average	FETTE	PT 2090	100000	10,3	10,5	1,6	12,5	2,5	158,9	-3,73	-6,11	2,38	455,8	5,8	0,07
St dev					0,0	0,0	0,6	0,0	7,6	0,02	0,02	0,01	17,2	0,2	0,21
Average	FETTE	PT 2090	120000	8,6	8,7	1,6	3,3	1,2	42,0	-3,85	-6,75	2,90	216,5	2,8	0,00
St dev					0,0	0,1	0,2	0,1	2,8	0,02	0,02	0,03	9,9	0,1	0,00
Average	FETTE	PT 2090	120000	8,6	8,7	1,6	7,0	1,9	89,3	-3,79	-6,36	2,57	343,2	4,4	0,04
St dev					0,0	0,1	0,6	0,1	7,0	0,02	0,02	0,02	18,4	0,2	0,14
Average	FETTE	PT 2090	120000	8,6	8,8	1,6	12,2	2,5	155,3	-3,73	-6,10	2,37	477,9	6,1	0,10
St dev					0,0	0,1	0,7	0,1	8,4	0,01	0,02	0,02	11,6	0,1	0,23
Average	FETTE	PT 2090	139200	7,4	7,8	1,5	3,2	1,2	40,5	-3,85	-6,74	2,89	213,5	2,7	0,00
St dev					0,1	0,1	0,3	0,1	3,5	0,02	0,02	0,03	12,7	0,2	0,00
Average	FETTE	PT 2090	139200	7,4	7,8	1,6	6,9	1,9	88,3	-3,79	-6,37	2,58	343,4	4,4	0,03
St dev					0,0	0,1	0,6	0,1	7,2	0,02	0,02	0,02	20,1	0,3	0,08
Average	FETTE	PT 2090	139200	7,4	7,9	1,6	12,5	2,5	159,3	-3,73	-6,09	2,36	494,2	6,3	0,00
St dev					0,0	0,1	0,8	0,1	10,7	0,01	0,02	0,01	16,2	0,2	0,00

**Tabelle 116: 6.1F Paracetamol Mallinckrodt, 20 Min. - Presster (Fette-Simulation) – Teil 1**

## Anhang Rohdaten zu Modellformulierungen

Presster, Para Mall, 20 Min.	Weight (mg)	Thick-ness (mm)	Dia-meter (mm)	Hard-ness (N)	abs. dens.	act. rel. density (sol. fract.)	Porosi-tät [%]	Zer-falls-zeit [s]	In Zer-falls-zeit	Punch ID	Punch Size (inch)	Min. Punch Gap (mm)	CO Step Motor Pos. (mm)	Dos. Step Motor Pos. (mm)	PCO Step Motor Pos. (mm)	EJ Step Motor Pos. (deg)	Tens. Str. (MPa)	In TS
Average	231,9	2,99	10,00	31	1,3624	0,72	27,5	64	4,1	Flat Face	6.2992/16	2,90	2,62	6,60	2,90	10,0	0,66	-0,4
St dev	1,3	0,02	0,00	2		0,01	0,6	15	0,2			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,04	0,1
Average	231,9	2,69	10,00	66	1,3624	0,81	19,2	31	3,2	Flat Face	6.2992/16	2,58	2,20	6,60	2,90	10,0	1,57	0,4
St dev	1,5	0,03	0,01	3		0,01	0,6	17	0,9			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,07	0,0
Average	232,3	2,52	9,98	103	1,3624	0,87	13,4	48	3,8	Flat Face	6.2992/16	2,38	1,86	6,60	2,90	10,0	2,60	1,0
St dev	1,2	0,01	0,01	5		0,00	0,4	16	0,3			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,14	0,1
Average	232,8	3,01	10,00	32	1,3624	0,72	27,8	27	3,1	Flat Face	6.2992/16	2,90	2,62	6,62	2,90	10,0	0,68	-0,4
St dev	2,0	0,03	0,02	3		0,01	0,7	16	0,9			0,03	0,00	0,00	0,00	0,0	0,06	0,1
Average	230,8	2,68	9,99	65	1,3624	0,81	19,4	41	3,6	Flat Face	6.2992/16	2,57	2,20	6,62	2,90	10,0	1,55	0,4
St dev	1,9	0,02	0,01	4		0,01	0,7	23	0,5			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,09	0,1
Average	230,9	2,51	9,98	100	1,3624	0,86	13,7	56	4,0	Flat Face	6.2992/16	2,38	1,86	6,62	2,90	10,0	2,53	0,9
St dev	1,8	0,02	0,01	6		0,00	0,5	25	0,4			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,15	0,1
Average	229,4	2,99	9,98	30	1,3624	0,72	28,0	66	4,2	Flat Face	6.2992/16	2,89	2,62	6,64	2,90	10,0	0,64	-0,5
St dev	1,9	0,03	0,01	3		0,01	0,8	8	0,1			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,06	0,1
Average	231,7	2,69	9,98	65	1,3624	0,81	19,3	38	3,5	Flat Face	6.2992/16	2,58	2,20	6,64	2,90	10,0	1,54	0,4
St dev	3,3	0,03	0,02	5		0,01	0,9	17	0,6			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,13	0,1
Average	231,4	2,51	9,97	103	1,3624	0,87	13,2	117	4,8	Flat Face	6.2992/16	2,37	1,86	6,64	2,90	10,0	2,63	1,0
St dev	2,2	0,02	0,01	7		0,01	0,8	12	0,1			0,02	0,00	0,00	0,00	0,0	0,17	0,1

**Tabelle 117: 6.1F Paracetamol Mallinckrodt, 20 Min. - Presster (Fette-Simulation) – Teil 2**

## Anhang Rohdaten zu Modellformulierungen

Presster, Para Compap L, 20 Min.	Press Brand	Press Model	Desired Press Speed (TPH)	Desired Dwell Time (ms)	Achieved Dwell Time (ms)	Lower Pre-compression Peak (kN)	Compression Peak (kN)	Ln HPK	Compression Peak [MPa]	Max. Upper Punch Displacement (mm)	Max. Lower Punch Displacement (mm)	Min. Stem-pel-ab-stand	Peak Ejection (N)	Peak Ejection [MPa]	Peak Radial Die Wall Pressure (MPa)
Average	FETTE	PT 2090	100000	10,3	10,4	2,0	3,9	1,3	49,1	-3,81	-6,53	2,72	182,9	2,3	0,00
St dev					0,0	0,0	0,3	0,1	3,8	0,02	0,01	0,03	12,2	0,2	0,00
Average	FETTE	PT 2090	100000	10,3	10,5	1,8	10,2	2,3	130,3	-3,72	-6,03	2,31	327,8	4,2	0,12
St dev					0,0	0,1	0,6	0,1	7,9	0,01	0,01	0,01	16,4	0,2	0,22
Average	FETTE	PT 2090	100000	10,3	10,5	1,9	20,0	3,0	255,1	-3,66	-5,73	2,07	416,2	5,3	0,44
St dev					0,0	0,0	0,9	0,0	11,3	0,03	0,01	0,02	5,3	0,1	1,00
Average	FETTE	PT 2090	120000	8,6	8,7	1,7	3,4	1,2	43,4	-3,83	-6,52	2,69	172,1	2,2	0,08
St dev					0,0	0,3	0,6	0,2	8,2	0,02	0,02	0,03	25,2	0,3	0,16
Average	FETTE	PT 2090	120000	8,6	8,7	1,7	9,0	2,2	115,1	-3,73	-6,03	2,30	324,3	4,1	0,24
St dev					0,0	0,1	0,7	0,1	8,7	0,01	0,01	0,01	18,1	0,2	0,34
Average	FETTE	PT 2090	120000	8,6	8,8	1,5	16,4	2,8	208,9	-3,72	-5,68	1,96	470,2	6,0	0,32
St dev					0,0	0,2	2,1	0,1	26,7	0,01	0,02	0,03	36,1	0,5	0,46
Average	FETTE	PT 2090	139200	7,4	7,9	1,8	3,5	1,3	44,7	-3,80	-6,51	2,71	197,6	2,5	0,20
St dev					0,2	0,1	0,3	0,1	3,6	0,01	0,03	0,03	10,7	0,1	0,27
Average	FETTE	PT 2090	139200	7,4	7,7	1,6	8,2	2,1	104,7	-3,74	-6,04	2,31	343,6	4,4	0,03
St dev					0,3	0,2	0,7	0,1	8,8	0,02	0,02	0,04	21,1	0,3	0,07
Average	FETTE	PT 2090	139200	7,4	7,6	1,7	16,6	2,8	211,2	-3,71	-5,71	2,00	506,7	6,5	0,22
St dev					0,0	0,2	1,5	0,1	19,1	0,03	0,02	0,04	37,4	0,5	0,40

**Tabelle 118: 7.1F Paracetamol Compap L, 20 Min. - Presster (Fette-Simulation) – Teil 1**

## Anhang Rohdaten zu Modellformulierungen

Presster, Para Compap L, 20 Min.	Weight (mg)	Thick-ness (mm)	Dia-meter (mm)	Hard-ness (N)	abs. dens.	act. rel. density (sol. fract.)	Porosi-tät [%]	Zer-falls-zeit [s]	In Zer-falls-zeit	Punch ID	Punch Size (inch)	Min. Punch Gap (mm)	CO Step Motor Pos. (mm)	Dos. Step Motor Pos. (mm)	PCO Step Motor Pos. (mm)	EJ Step Motor Pos. (deg)	Tens. Str. (MPa)	In TS
Average	223,2	2,82	10,00	16	1,3425	0,75	24,8	44	3,8	Flat Face	6.2992/16	2,72	2,32	5,50	2,58	10,0	0,37	-1,0
St dev	1,3	0,02	0,01	2		0,01	0,8	11	0,2			0,03	0,00	0,00	0,00	0,0	0,05	0,1
Average	218,2	2,44	9,98	54	1,3425	0,85	14,7	38	3,5	Flat Face	6.2992/16	2,31	1,75	5,50	2,58	10,0	1,42	0,3
St dev	2,7	0,02	0,01	4		0,00	0,5	19	0,7			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,10	0,1
Average	221,9	2,34	9,97	86	1,3425	0,91	9,4	125	4,8	Flat Face	6.2992/16	2,14	1,30	5,50	2,58	10,0	2,36	0,9
St dev	1,1	0,01	0,01	2		0,00	0,3	28	0,2			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,05	0,0
Average	215,9	2,79	10,00	14	1,3425	0,73	26,6	14	2,4	Flat Face	6.2992/16	2,69	2,32	5,52	2,58	10,0	0,32	-1,2
St dev	9,0	0,04	0,01	4		0,02	2,2	10	0,9			0,03	0,00	0,00	0,00	0,0	0,08	0,3
Average	215,0	2,43	10,01	46	1,3425	0,84	16,2	38	3,5	Flat Face	6.2992/16	2,30	1,75	5,52	2,58	10,0	1,20	0,2
St dev	3,5	0,02	0,01	4		0,01	1,1	16	0,5			0,01	0,00	0,00	0,00	0,0	0,09	0,1
Average	205,4	2,22	10,00	72	1,3425	0,88	12,2	86	4,4	Flat Face	6.2992/16	2,05	1,30	5,52	2,58	10,0	2,05	0,7
St dev	7,0	0,06	0,00	9		0,01	0,9	10	0,1			0,04	0,00	0,00	0,00	0,0	0,21	0,1
Average	218,0	2,81	10,02	13	1,3425	0,73	26,7	29	3,3	Flat Face	6.2992/16	2,71	2,27	5,54	2,58	10,0	0,28	-1,3
St dev	3,2	0,03	0,01	2		0,01	0,9	12	0,4			0,03	0,00	0,00	0,00	0,0	0,04	0,1
Average	212,2	2,42	10,00	38	1,3425	0,83	17,0	49	3,9	Flat Face	6.2992/16	2,31	1,75	5,54	2,58	10,0	1,01	0,0
St dev	4,7	0,03	0,01	4		0,01	1,1	7	0,2			0,03	0,00	0,00	0,00	0,0	0,11	0,1
Average	213,0	2,28	9,99	67	1,3425	0,89	11,1	82	4,4	Flat Face	6.2992/16	2,10	1,30	5,54	2,58	10,0	1,88	0,6
St dev	5,1	0,04	0,01	8		0,01	0,6	10	0,1			0,03	0,00	0,00	0,00	0,0	0,19	0,1

**Tabelle 119: 7.1F Paracetamol Compap L, 20 Min. - Presster (Fette-Simulation) – Teil 2**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Routineproduktions-Formulierungen**

**10.2.4 Rohdaten zu Routineproduktions-Formulierungen**

<b>Presster, 22.11.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre- compres- sion Peak (kN)</b>	<b>Upper Compres- sion Peak (kN)</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Max. Upper Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Min. Stempel- abstand</b>	<b>Peak Ejection (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thickness (mm)</b>
Average	KORSCH	PH329	54.500	18,9	18,9	1,6	11,6	2,5	-3,19	-6,98	3,80	759,0	652,6	4,66
St dev				0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,01	0,01	0,01	9,6	1,7	0,02
Average	KORSCH	PH329	54.500	18,9	18,9	1,6	14,8	2,7	-3,15	-6,77	3,63	876,3	651,7	4,51
St dev				0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,01	0,01	0,01	13,1	2,4	0,02
Average	KORSCH	PH329	54.500	18,9	18,9	1,6	17,4	2,9	-3,12	-6,66	3,55	964,1	653,7	4,43
St dev				0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,01	0,01	0,01	10,8	1,4	0,01
Average	KORSCH	PH329	54.500	18,9	18,8	1,6	17,9	2,9	-3,11	-6,62	3,51	977,6	650,6	4,39
St dev				0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,01	0,01	0,01	12,4	2,0	0,02
Average	KORSCH	PH329	54.500	18,9	18,8	1,6	18,7	2,9	-3,10	-6,59	3,49	990,4	650,4	4,37
St dev				0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,01	0,01	0,01	10,4	1,6	0,02
Average	KORSCH	PH329	54.500	18,9	18,9	1,6	17,4	2,9	-3,12	-6,66	3,55	964,1	653,7	4,43
St dev				0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,01	0,01	0,01	10,8	1,4	0,01
<b>Korsch, 22.10.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre- compres- sion Peak (kN)</b>	<b>Upper Compres- sion Peak (kN)</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Max. Upper Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Min. Stempel- abstand</b>	<b>Peak Ejection (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thickness (mm)</b>
Average	KORSCH	PH329	68.000	17,1			11,8	2,5	3,5				648,4	4,60
St dev													1,6	0,00
Average	KORSCH	PH329	68.000	17,1			13,6	2,6	3,5				648,8	4,50
St dev													1,9	0,00
Average	KORSCH	PH329	68.000	17,1			15,0	2,7	3,5				650,5	4,43
St dev													1,9	0,05
Average	KORSCH	PH329	68.000	17,1			16,2	2,8	3,5				649,5	4,40
St dev													1,6	0,00
Average	KORSCH	PH329	68.000	17,1			18,9	2,9	3,5				648,3	4,36
St dev													1,8	0,05
Average	KORSCH	PH329	68.000	17,1			14,9	2,7	3,5				650,9	4,4
St dev													2,0	0,0
<b>Nachm. 15.11.04</b>														
Average	KORSCH	PH329	68.000	17,1			14,9	2,7	3,5				651,5	4,44
St dev													1,6	0,01

**Tabelle 120: Para 1 Tabletten - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/29 – Teil 1**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Routineproduktions-Formulierungen**

<b>Presster, 22.11.04</b>	<b>Dia- meter (mm)</b>	<b>Hard- ness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Poro- sität [%]</b>	<b>Fria- bilität [%]</b>	<b>Zer- falls- zeit [s]</b>	<b>In Zer- falls- zeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Tool Type</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Str. (MPa)</b>	<b>In TS</b>
Average	13,04	98	1,3378	0,80	19,5	0,7	212	5,3	Flat Face IPT-B	1/2	3,15	9,04	4,90	10,0	1,03	0,0
St dev	0,01	4		0,00	0,4		41	0,2			0,00	0,00	0,00	0,0	0,04	0,0
Average	13,04	125	1,3378	0,83	16,8				Flat Face IPT-B	1/2	2,90	9,04	4,90	10,0	1,35	0,3
St dev	0,02	4		0,00	0,2						0,00	0,00	0,00	0,0	0,05	0,0
Average	13,03	148	1,3378	0,85	15,1				Flat Face IPT-B	1/2	2,75	9,04	4,90	10,0	1,63	0,5
St dev	0,01	6		0,00	0,2						0,00	0,00	0,00	0,0	0,06	0,0
Average	13,04	152	1,3378	0,85	14,7				Flat Face IPT-B	1/2	2,70	9,04	4,90	10,0	1,69	0,5
St dev	0,01	7		0,00	0,3						0,00	0,00	0,00	0,0	0,08	0,0
Average	13,03	150	1,3378	0,86	14,4	0,4	202	5,3	Flat Face IPT-B	1/2	2,65	9,04	4,90	10,0	1,67	0,5
St dev	0,01	10		0,00	0,4		37	0,2			0,00	0,00	0,00	0,0	0,11	0,1
Average	13,03	148	1,3378	0,85	15,1	0,5	149	4,9	Flat Face IPT-B	1/2	2,75	9,04	4,90	10,0	1,63	0,5
St dev	0,01	6		0,00	0,2		61	0,4			0,00	0,00	0,00	0,0	0,06	0,0
<b>Korsch, 22.10.04</b>	<b>Dia- meter (mm)</b>	<b>Hard- ness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Poro- sität [%]</b>	<b>Fria- bilität [%]</b>	<b>Zer- falls- zeit [s]</b>	<b>In Zer- falls- zeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Tool Type</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Str. (MPa)</b>	<b>In TS</b>
Average	13,1	131	1,3378	0,81	19,0	0,5			Flat Face- Euro D	13	3,3	9,0	5,1	13	1,4	0,3
St dev		3		0,00	0,2										0,0	0,0
Average	13,1	152	1,3378	0,83	17,2				Flat Face- Euro D	13	3,2	9,0	5,0	13	1,6	0,5
St dev		5		0,00	0,3										0,1	0,0
Average	13,1	167	1,3378	0,85	15,5				Flat Face- Euro D	13	3,1	9,0	4,9	13	1,8	0,6
St dev		6		0,01	1,0										0,1	0,0
Average	13,1	177	1,3378	0,85	15,1				Flat Face- Euro D	13	3,0	9,0	4,8	13	2,0	0,7
St dev		6		0,00	0,2										0,1	0,0
Average	13,1	194	1,3378	0,86	14,4	0,6	74	4,3	Flat Face- Euro D	13	2,9	9,0	4,7	13	2,2	0,8
St dev		6		0,01	1,0		9	0,1							0,1	0,0
Average	13,1	165	1,3378	0,85	15,4	0,4	251	5,5	Flat Face- Euro D	13	3,1	9,0	4,9	13	1,81	0,6
St dev	0,0	9		0,01	0,8		57	0,3							0,11	0,1
<b>Nachm. 15.11.04</b>																
Average	12,99	171	1,3378	0,84	15,5	0,4			Flat Face- Euro D	13	3,1	9,0	4,9	13	1,89	0,6
St dev	0,01	5		0,00	0,2										0,06	0,0

**Tabelle 121: Para 1 Tabletten - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/29 – Teil 2**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Routineproduktions-Formulierungen**

<b>Presster, 26.09. – 06.10.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Compression Peak (kN)</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Max.Up- per Punch Dis-place- ment (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Length (mm)</b>	<b>Width (mm)</b>
Average	KORSCH	PH329	70.000	14,7	14,8	0,8	11,3	2,4	-2,96	-5,42	2,46	1017,4	1122,8	8,69	21,56	10,04
St dev					0,0	0,0	0,5	0,0	0,05	0,01	0,05	46,3	7,0	0,02	0,01	0,01
Average	KORSCH	PH329	70.000	14,7	14,8	0,9	13,7	2,6	-2,94	-5,23	2,28	958,6	1114,9	8,55	21,55	10,04
St dev					0,0	0,1	0,7	0,1	0,02	0,01	0,03	33,1	10,0	0,03	0,01	0,00
Average	KORSCH	PH329	70.000	14,7	14,8	1,1	15,7	2,8	-2,91	-5,16	2,26	1050,2	1119,6	8,53	21,56	10,05
St dev					0,0	0,1	0,8	0,0	0,03	0,01	0,04	26,7	13,3	0,03	0,02	0,01
Average	KORSCH	PH329	70.000	14,7	14,7	1,5	18,6	2,9	-2,85	-4,98	2,13	933,1	1108,8	8,39	21,53	10,04
St dev					0,0	0,1	0,9	0,0	0,01	0,01	0,02	29,8	7,7	0,03	0,02	0,00
Average	KORSCH	PH329	70.000	14,7	14,7	1,7	21,0	3,0	-2,82	-4,90	2,08	979,9	1109,5	8,34	21,56	10,04
St dev					0,0	0,1	0,8	0,0	0,01	0,01	0,02	28,7	6,9	0,03	0,02	0,00
Average	KORSCH	PH329	70.000	14,7	14,7	1,3	16,1	2,8	-2,88	-5,17	2,28	1011,5	1123,6	8,54	21,55	10,05
St dev					0,0	0,1	0,7	0,0	0,02	0,01	0,03	69,5	6,7	0,02	0,02	0,00
Average	KORSCH	PH329	70.000	14,7	14,7	1,5	18,0	2,9	-2,85	-5,04	2,19	1070,8	1117,4	8,44	21,54	10,05
St dev					0,0	0,1	1,0	0,1	0,02	0,01	0,03	44,8	10,5	0,03	0,02	0,01
<b>Korsch, 23.06.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Compression Peak (kN)</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Max.Up- per Punch Dis-place- ment (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Length (mm)</b>	<b>Width (mm)</b>
Average	KORSCH	PH329	70.000	16,6		0,8	11,5	2,4	2,4; 3,0				1108,3	8,7		
St dev													8,1	0,0		
Average	KORSCH	PH329	70.000	16,6		1,0	13,5	2,6	2,4; 3,0				1110,0	8,6		
St dev													5,1	0,0		
Average	KORSCH	PH329	70.000	16,6		1,1	15,4	2,7	2,4; 3,0				1116,3	8,5		
St dev													6,6	0,0		
Average	KORSCH	PH329	70.000	16,6		1,5	18,1	2,9	2,4; 3,0				1112,9	8,4		
St dev													6,6	0,0		
Average	KORSCH	PH329	70.000	16,6		1,8	20,6	3,0	2,4; 3,0				1111,8	8,4		
St dev													7,2	0,0		
Average	KORSCH	PH329	70.000	16,6		1,2	16,2	2,8	2,4; 3,0				1110,6	8,5		
St dev													7,7	0,0		

**Tabelle 122: Gemfi Kerne - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/29 – Teil 1**

## Anhang Rohdaten zu Routineproduktions-Formulierungen

<b>Presster, 26.09. – 06.10.04</b>	<b>Hard- ness (N)</b>	<b>In Hard- ness</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosi- tät [%]</b>	<b>Fria- bilität [%]</b>	<b>Zer- falls- zeit [s]</b>	<b>In Zer- falls- zeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Tool Type</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>
Average	116	4,7	1,1630	0,88	11,8	0,1			Standard Cup	5/8	1,81	17,40	4,70	13,4
St dev	6	0,1		0,00	0,4						0,00	0,00	0,00	0,0
Average	129	4,9	1,1630	0,90	10,4				Standard Cup	5/8	1,60	17,40	4,47	13,4
St dev	7	0,1		0,00	0,4						0,00	0,00	0,00	0,0
Average	140	4,9	1,1630	0,90	9,8				Standard Cup	5/8	1,52	17,40	4,37	13,4
St dev	7	0,1		0,01	0,8						0,00	0,00	0,00	0,0
Average	145	5,0	1,1630	0,91	8,6				Standard Cup	5/8	1,30	17,40	4,02	13,4
St dev	9	0,1		0,00	0,3						0,00	0,00	0,00	0,0
Average	151	5,0	1,1630	0,92	7,9	0,0	328	5,7	Standard Cup	5/8	1,16	17,40	3,82	13,4
St dev	4	0,0		0,00	0,3		166	0,4			0,00	0,00	0,00	0,0
Average	138	4,9	1,1630	0,90	9,6	0,0	144	5,0	Standard Cup	5/8	1,55	17,40	4,25	13,4
St dev	7	0,1		0,00	0,2		27	0,2			0,00	0,00	0,00	0,0
Average	147	5,0	1,1630	0,91	8,6	n.p.	171	5,1	Standard Cup	5/8	1,33	17,40	4,02	13,4
St dev	6	0,0		0,00	0,4		20	0,1			0,00	0,00	0,00	0,0
<b>Korsch, 23.06.04</b>	<b>Hard- ness (N)</b>	<b>In Hard- ness</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosi- tät [%]</b>	<b>Fria- bilität [%]</b>	<b>Zer- falls- zeit [s]</b>	<b>In Zer- falls- zeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Tool Type</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>
Average	101	4,6	1,1630	0,87	13,1	0,2			Standard Cup	21,5 x 10 mm	2,8	9,8	4,0	13
St dev	8	0,1		0,01	0,6									
Average	116	4,7	1,1630	0,88	11,7				Standard Cup	21,5 x 10 mm	2,6	9,8	3,8	13
St dev	7	0,1		0,00	0,4									
Average	128	4,9	1,1630	0,90	9,8				Standard Cup	21,5 x 10 mm	2,5	9,8	3,7	13
St dev	8	0,1		0,01	0,9									
Average	147	5,0	1,1630	0,91	8,7				Standard Cup	21,5 x 10 mm	2,4	9,8	3,6	13
St dev	5	0,0		0,01	0,6									
Average	149	5,0	1,1630	0,91	8,8	0,1	150	5,0	Standard Cup	21,5 x 10 mm	2,3	9,8	3,5	13
St dev	6	0,0		0,01	0,6		14	0,1						
Average	133		1,1630	0,90		0,1			Standard Cup	21,5 x 10 mm	2,5	9,8	3,7	13
St dev	9			0,01										

**Tabelle 123: Gemfi Kerne - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/29 – Teil 2**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Routineproduktions-Formulierungen**

Nachm. 23.09.04	Press Brand	Press Model	Desired Press Speed (TPH)	Desired Dwell Time (ms)	Achieved Dwell Time (ms)	Upper Pre- compression Peak (kN)	Upper Compression Peak (kN)	Ln Ob. HPK	Max.Up- per Punch Dis-place- ment (mm)	Max. Lower Punch Displace- ment (mm)	Min. Stem- pelab- stand	Peak Ejec- tion (N)	Weight (mg)	Thick- ness (mm)	Length (mm)	Width (mm)
Average	KORSCH	PH329	70.000	16,6		0,8	11,5	2,4					1111,0	8,73	21,51	10,05
St dev													9,2	0,02	0,01	0,01
Average	KORSCH	PH329	70.000	16,6		1,0	13,5	2,6					1112,1	8,63	21,51	10,04
St dev													6,6	0,02	0,03	0,01
Average	KORSCH	PH329	70.000	16,6		1,1	15,4	2,7					1114,8	8,56	21,50	10,05
St dev													7,2	0,01	0,03	0,01
Average	KORSCH	PH329	70.000	16,6		1,5	18,1	2,9					1112,3	8,46	21,49	10,05
St dev													5,9	0,01	0,02	0,01
Average	KORSCH	PH329	70.000	16,6		1,8	20,6	3,0					1116,4	8,43	21,49	10,05
St dev													6,1	0,02	0,03	0,01
Average	KORSCH	PH329	70.000	16,6		1,2	16,2	2,8					1110,9	8,51	21,47	10,05
St dev													7,6	0,02	0,01	0,01

**Tabelle 124: Gemfi Kerne - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/29 – Teil 3**

Nachm. 23.09.04	Hard- ness (N)	In Hard- ness	absolute density	act. rel. density (solid fraction)	Porosi- tät [%]	Fria- bilität [%]	Zer- falls- zeit [s]	In Zer- falls- zeit	Punch ID	Tool Type	CO Step Motor Pos. (mm)	Dosing Step Motor Pos. (mm)	PCO Step Motor Pos. (mm)	EJ Step Motor Pos. (deg)
Average	134	4,9	1,1630	0,87	13,3	0,1			Standard Cup	21,5 x 10 mm	2,8	9,8	4,0	13
St dev	7	0,1		0,01	0,6									
Average	148	5,0	1,1630	0,88	11,8				Standard Cup	21,5 x 10 mm	2,6	9,8	3,8	13
St dev	8	0,1		0,00	0,3									
Average	152	5,0	1,1630	0,89	10,7				Standard Cup	21,5 x 10 mm	2,5	9,8	3,7	13
St dev	7	0,0		0,00	0,3									
Average	160	5,1	1,1630	0,90	9,6				Standard Cup	21,5 x 10 mm	2,4	9,8	3,6	13
St dev	4	0,0		0,00	0,4									
Average	166	5,1	1,1630	0,92	8,4	0,1			Standard Cup	21,5 x 10 mm	2,3	9,8	3,5	13
St dev	5	0,0		0,00	0,3									
Average	162		1,1630	0,90		0,1			Standard Cup	21,5 x 10 mm	2,5	9,8	3,7	13
St dev	6			0,00										

**Tabelle 125: Gemfi Kerne - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/29 – Teil 4**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Routineproduktions-Formulierungen**

<b>Presster, 23.02.05</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Compression Peak (kN)</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Max.Up- per Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Length (mm)</b>
Average	KORSCH	PH329	103.700	14,9	15,2	1,9	11,5	2,4	-3,24	-6,67	3,44	952,5	731,0	6,76	16,00
St dev					0,0	0,0	0,2	0,0	0,02	0,01	0,02	15,7	2,8	0,01	0,00
Average	KORSCH	PH329	103.700	14,9	15,2	2,1	12,8	2,6	-3,22	-6,57	3,35	1025,6	728,8	6,67	15,98
St dev					0,0	0,0	0,2	0,0	0,01	0,01	0,01	13,8	2,3	0,01	0,01
Average	KORSCH	PH329	103.700	14,9	15,2	2,3	15,1	2,7	-3,19	-6,44	3,25	1142,6	730,9	6,58	15,97
St dev					0,0	0,1	0,3	0,0	0,04	0,01	0,04	21,4	2,7	0,01	0,01
Average	KORSCH	PH329	103.700	14,9	15,2	2,5	16,7	2,8	-3,19	-6,37	3,19	1217,7	732,9	6,54	15,97
St dev					0,0	0,0	0,2	0,0	0,02	0,01	0,02	12,8	1,8	0,01	0,01
Average	KORSCH	PH329	103.700	14,9	15,2	2,6	18,9	2,9	-3,16	-6,25	3,08	1318,2	729,2	6,43	15,96
St dev					0,0	0,1	0,3	0,0	0,03	0,01	0,03	18,0	2,4	0,01	0,01
Average	KORSCH	PH329	103.700	14,9	15,2	2,2	13,4	2,6	-3,21	-6,55	3,34	1031,5	731,9	6,66	16,00
St dev					0,0	0,1	0,3	0,0	0,01	0,01	0,02	22,5	3,5	0,01	0,01
<b>Presster, 29./30. 06.05</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Compression Peak (kN)</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Max.Up- per Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Length (mm)</b>
Average	KORSCH	PH329	84.500	14,9	15,1	1,6	12,0	2,5	-3,11	-6,59	3,48	925,3	729,2	6,64	16,06
St dev					0,0	0,0	0,2	0,0	0,01	0,01	0,01	20,2	2,4	0,01	0,00
Average	KORSCH	PH329	84.500	14,9	15,1	1,6	12,9	2,6	-3,10	-6,53	3,44	908,4	729,9	6,59	16,06
St dev					0,0	0,0	0,3	0,0	0,01	0,01	0,01	16,6	2,6	0,01	0,00
Average	KORSCH	PH329	84.500	14,9	15,1	1,7	14,1	2,6	-3,08	-6,46	3,38	926,9	729,7	6,53	16,05
St dev					0,0	0,0	0,3	0,0	0,01	0,01	0,01	13,3	2,1	0,01	0,00
Average	KORSCH	PH329	84.500	14,9	15,1	1,8	15,7	2,8	-3,07	-6,39	3,32	958,3	729,6	6,47	16,05
St dev					0,0	0,0	0,2	0,0	0,01	0,01	0,01	20,7	2,4	0,01	0,00
Average	KORSCH	PH329	84.500	14,9	15,1	2,0	17,2	2,8	-3,04	-6,30	3,26	978,9	730,3	6,41	16,05
St dev					0,0	0,0	0,4	0,0	0,01	0,01	0,01	12,2	2,5	0,01	0,00
Test z.Vgl.															
Average	KORSCH	PH329	103.700	14,9	15,2	1,5	11,9	2,5	-3,11	-6,60	3,49	934,6	730,6	6,65	16,06
St dev					0,0	0,0	0,2	0,0	0,01	0,01	0,01	18,8	3,3	0,01	0,00

**Tabelle 126: Para 2 Tabletten - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/29 – Teil 1**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Routineproduktions-Formulierungen**

<b>Korsch 15.10.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre-compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Compression Peak (kN)</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Max.Up- per Punch Dis-place- ment (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Length (mm)</b>
Average	KORSCH	PH329	78.300	14,9		1,9	11,6	2,5	2,0	2,8				728,8	6,69
St dev							0,3							2,9	0,03
Average	KORSCH	PH329	78.300	14,9		2,1	12,9	2,6	2,0	2,8				728,6	6,60
St dev							0,4							2,7	0,00
Average	KORSCH	PH329	78.300	14,9		2,3	15,2	2,7	2,0	2,8				730,8	6,50
St dev							0,5							2,5	0,00
Average	KORSCH	PH329	78.300	14,9		2,5	16,9	2,8	2,0	2,8				730,3	6,43
St dev							0,6							4,4	0,05
Average	KORSCH	PH329	78.300	14,9		2,7	18,9	2,9	2,0	2,8				730,1	6,40
St dev							0,7							3,3	0,00
Average	KORSCH	PH329	78.300	14,9		2,1	13,5	2,6	2,0	2,8				729,9	6,56
St dev							0,2							2,0	0,05
<b>Nachm. 15.11.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre-compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Compression Peak (kN)</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Max.Up- per Punch Dis-place- ment (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Length (mm)</b>
Average	KORSCH	PH329	78.300	14,9		1,9	11,6	2,5	2,0	2,8				728,7	6,68
St dev							0,3							3,6	0,01
Average	KORSCH	PH329	78.300	14,9		2,1	12,9	2,6	2,0	2,8				728,5	6,62
St dev							0,4							3,7	0,01
Average	KORSCH	PH329	78.300	14,9		2,3	15,2	2,7	2,0	2,8				729,6	6,52
St dev							0,5							4,3	0,01
Average	KORSCH	PH329	78.300	14,9		2,5	16,9	2,8	2,0	2,8				730,1	6,44
St dev							0,6							4,0	0,01
Average	KORSCH	PH329	78.300	14,9		2,7	18,9	2,9	2,0	2,8				728,9	6,38
St dev							0,7							3,2	0,01
Average	KORSCH	PH329	78.300	14,9		2,1	13,5	2,6	2,0	2,8				728,7	6,56
St dev							0,2							4,2	0,01

**Tabelle 127: Para 2 Tabletten - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/29 – Teil 2**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Routineproduktions-Formulierungen**

<b>Presster, 23.02.05</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>In Hardness</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Tool Type</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>
Average	75	4,3	1,3348	0,81	18,6	0,2			Standard Cup	1/2	3,18	10,46	4,92	10,0
St dev	2	0,0		0,00	0,2						0,00	0,02	0,00	0,0
Average	87	4,5	1,3348	0,82	17,6				Standard Cup	1/2	3,05	10,30	4,80	10,0
St dev	4	0,0		0,00	0,2						0,00	0,00	0,00	0,0
Average	101	4,6	1,3348	0,84	15,9				Standard Cup	1/2	2,89	10,31	4,67	10,0
St dev	3	0,0		0,00	0,2						0,00	0,01	0,00	0,0
Average	109	4,7	1,3348	0,85	15,1				Standard Cup	1/2	2,80	10,37	4,55	10,0
St dev	4	0,0		0,00	0,2						0,00	0,00	0,00	0,0
Average	118	4,8	1,3348	0,86	13,9	0,1	268	5,6	Standard Cup	1/2	2,65	10,37	4,44	10,0
St dev	3	0,0		0,00	0,2		44	0,2			0,00	0,00	0,00	0,0
Average	88	4,5	1,3348	0,83	17,3	0,2	227	5,4	Standard Cup	1/2	3,02	10,49	4,73	10,0
St dev	4	0,0		0,00	0,2		34	0,2			0,00	0,02	0,00	0,0
<b>Presster, 29./30. 06.05</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>In Hardness</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Tool Type</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>
Average	128	4,8	1,3348	0,83	17,1	0,0			Standard Cup 17/32"	1/2	3,20	10,48	4,80	13,0
St dev	4	0,0		0,00	0,2						0,00	0,04	0,00	0,0
Average	136	4,9	1,3348	0,84	16,2				Standard Cup 17/32"	1/2	3,10	10,49	4,70	13,0
St dev	4	0,0		0,00	0,3						0,00	0,02	0,00	0,0
Average	147	5,0	1,3348	0,85	15,3				Standard Cup 17/32"	1/2	3,00	10,50	4,60	13,0
St dev	6	0,0		0,00	0,2						0,00	0,00	0,00	0,0
Average	158	5,1	1,3348	0,86	14,3				Standard Cup 17/32"	1/2	2,90	10,54	4,50	13,0
St dev	5	0,0		0,00	0,2						0,00	0,02	0,00	0,0
Average	174	5,2	1,3348	0,87	13,4	0,1	229	5,4	Standard Cup 17/32"	1/2	2,80	10,55	4,40	13,0
St dev	5	0,0		0,00	0,2		59	0,2			0,00	0,00	0,00	0,0
Test z.Vgl.														
Average	126	4,8	1,3348	0,83	17,1				Standard Cup 17/32"	1/2	3,20	10,70	4,80	13,0
St dev	4	0,0		0,00	0,3						0,00	0,04	0,00	0,0

**Tabelle 128: Para 2 Tabletten - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/29 – Teil 3**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Routineproduktions-Formulierungen**

<b>Korsch 15.10.04</b>	<b>Hard- ness (N)</b>	<b>In Hard- ness</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosi- tät [%]</b>	<b>Fria- bilität [%]</b>	<b>Zer- falls- zeit [s]</b>	<b>In Zer- falls- zeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Tool Type</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>
Average	115	4,7	1,3348	0,82	17,9	0,1			Standard Cup	15,92 x 8,53	3,2	10,6	4,8	13
St dev	5	0,0		0,01	0,6									
Average	130	4,9	1,3348	0,83	16,5				Standard Cup	15,92 x 8,53	3,1	10,6	4,7	13
St dev	7	0,1		0,00	0,3									
Average	154	5,0	1,3348	0,85	14,7				Standard Cup	15,92 x 8,53	3,0	10,6	4,6	13
St dev	8	0,1		0,00	0,2									
Average	167	5,1	1,3348	0,86	13,6				Standard Cup	15,92 x 8,53	2,9	10,6	4,5	13
St dev	7	0,0		0,01	1,0									
Average	172	5,1	1,3348	0,87	13,3	0,0	319	5,8	Standard Cup	15,92 x 8,53	2,8	10,6	4,4	13
St dev	13	0,1		0,00	0,3		52	0,2						
Average	131		1,3348	0,84		0,1			Standard Cup	15,92 x 8,53	3,1	10,6	4,7	13
St dev	6													
<b>Nachm. 15.11.04</b>	<b>Hard- ness (N)</b>	<b>In Hard- ness</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosi- tät [%]</b>	<b>Fria- bilität [%]</b>	<b>Zer- falls- zeit [s]</b>	<b>In Zer- falls- zeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Tool Type</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>
Average	114	4,7	1,3348	0,82	17,8	0,2			Standard Cup	15,92 x 8,53	3,2	10,6	4,8	13
St dev	4	0,0		0,00	0,3									
Average	124	4,8	1,3348	0,83	16,8				Standard Cup	15,92 x 8,53	3,1	10,6	4,7	13
St dev	4	0,0		0,00	0,3									
Average	144	5,0	1,3348	0,85	15,1				Standard Cup	15,92 x 8,53	3,0	10,6	4,6	13
St dev	7	0,0		0,00	0,4									
Average	157	5,1	1,3348	0,86	14,0				Standard Cup	15,92 x 8,53	2,9	10,6	4,5	13
St dev	6	0,0		0,00	0,3									
Average	172	5,1	1,3348	0,87	12,9	0,1			Standard Cup	15,92 x 8,53	2,8	10,6	4,4	13
St dev	8	0,0		0,00	0,2									
Average	133	4,9	1,3348	0,84	15,8	0,3			Standard Cup	15,92 x 8,53	3,1	10,6	4,7	13
St dev	9	0,1			0,5									

**Tabelle 129: Para 2 Tabletten - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/29 – Teil 4**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Routineproduktions-Formulierungen**

<b>Presster, 27.02.05</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Ach. Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre-compression Peak (kN)</b>	<b>Compression Peak (kN)</b>	<b>Ln HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem-pelabstand</b>	<b>Peak Ejection (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick-ness (mm)</b>	<b>Length (mm)</b>
Average	FETTE	PT 2090 IC	139.700	11,1	12,2	3,7	11,6	2,5	-3,37	-7,02	3,65	985,0	730,4	6,75	16,00
St dev					0,1	0,1	0,5	0,0	0,02	0,02	0,02	31,4	3,6	0,02	0,01
Average	FETTE	PT 2090 IC	139.700	11,1	12,1	3,7	12,8	2,5	-3,35	-6,93	3,58	1038,2	731,1	6,69	15,99
St dev					0,1	0,1	0,4	0,0	0,02	0,02	0,02	25,0	2,7	0,02	0,00
Average	FETTE	PT 2090 IC	139.700	11,1	12,1	3,7	13,6	2,6	-3,34	-6,87	3,53	1075,7	730,9	6,63	15,99
St dev					0,1	0,1	0,4	0,0	0,02	0,02	0,03	24,5	2,8	0,03	0,00
Average	FETTE	PT 2090 IC	139.700	11,1	12,1	3,8	15,8	2,8	-3,32	-6,76	3,44	1166,6	732,4	6,55	15,97
St dev					0,2	0,1	0,5	0,0	0,02	0,03	0,03	28,3	3,3	0,03	0,00
Average	FETTE	PT 2090 IC	139.700	11,1	12,1	3,7	17,9	2,9	-3,30	-6,65	3,35	1227,1	731,1	6,48	15,96
St dev					0,2	0,1	0,6	0,0	0,01	0,02	0,02	30,3	3,4	0,03	0,01
Average	FETTE	PT 2090 IC	139.700	11,1	12,1	3,7	19,8	3,0	-3,28	-6,56	3,28	1273,9	729,4	6,41	15,96
St dev					0,2	0,1	0,6	0,0	0,01	0,02	0,02	36,8	3,7	0,03	0,00
Average	FETTE	PT 2090 IC	139.700	11,1	12,1	3,7	13,6	2,6	-3,35	-6,87	3,53	1045,5	731,1	6,64	15,97
St dev					0,1	0,1	0,3	0,0	0,01	0,02	0,02	25,1	2,6	0,02	0,01
<b>Presster, 27.02.05</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Ach. Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre-compression Peak (kN)</b>	<b>Compression Peak (kN)</b>	<b>Ln HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem-pelabstand</b>	<b>Peak Ejection (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick-ness (mm)</b>	<b>Length (mm)</b>
Average	FETTE	PT 2090 IC	81.200	15,5	15,7	3,5	8,2	2,1	-3,75	-7,50	3,75	756,8	731,4	6,93	16,06
St dev					0,0	0,1	0,3	0,0	0,03	0,02	0,03	21,5	1,4	0,04	0,00
Average	FETTE	PT 2090 IC	81.200	15,5	15,7	3,4	8,5	2,1	-3,74	-7,46	3,71	764,0	729,9	6,89	16,06
St dev					0,0	0,1	0,3	0,0	0,03	0,02	0,03	18,5	2,9	0,03	0,00
Average	FETTE	PT 2090 IC	81.200	15,5	15,7	3,4	9,0	2,2	-3,74	-7,41	3,67	785,8	729,3	6,84	16,06
St dev					0,0	0,1	0,4	0,0	0,03	0,02	0,03	22,5	2,0	0,03	0,00
Average	FETTE	PT 2090 IC	81.200	15,5	15,7	3,4	9,7	2,3	-3,73	-7,34	3,61	821,1	729,2	6,78	16,06
St dev					0,0	0,1	0,3	0,0	0,03	0,03	0,03	16,9	1,8	0,01	0,00
Average	FETTE	PT 2090 IC	81.200	15,5	15,7	3,4	10,5	2,3	-3,71	-7,26	3,56	855,7	729,2	6,72	16,06
St dev					0,0	0,1	0,4	0,0	0,03	0,02	0,03	18,2	2,2	0,03	0,00
Average	FETTE	PT 2090 IC	81.200	15,5	15,7	3,4	11,3	2,4	-3,71	-7,21	3,50	886,1	729,5	6,67	16,06
St dev					0,0	0,0	0,5	0,0	0,03	0,02	0,03	19,7	1,8	0,03	0,00
Average	FETTE	PT 2090 IC	81.200	15,5	15,7	3,4	12,6	2,5	-3,68	-7,11	3,43	930,3	730,7	6,60	16,05
St dev					0,0	0,0	0,5	0,0	0,03	0,03	0,03	13,9	1,8	0,04	0,00
Average	FETTE	PT 2090 IC	81.200	15,5	15,7	3,4	13,7	2,6	-3,67	-7,04	3,37	964,7	730,2	6,55	16,05
St dev					0,0	0,1	0,6	0,0	0,02	0,02	0,03	20,7	2,4	0,03	0,01
Average	FETTE	PT 2090 IC	81.200	15,5	15,7	3,4	15,2	2,7	-3,66	-6,96	3,31	1005,6	730,0	6,48	16,04
St dev					0,0	0,0	0,6	0,0	0,03	0,02	0,03	19,1	1,6	0,03	0,00
Average	FETTE	PT 2090 IC	81.200	15,5	15,7	3,4	16,7	2,8	-3,64	-6,88	3,24	1037,2	728,5	6,41	16,04
St dev					0,0	0,0	0,7	0,0	0,03	0,02	0,02	19,2	1,8	0,02	0,00

**Tabelle 130: Para 2 Tabletten - Presster (Fette-Simulation) und Fette PT 2090/29 – Teil 1**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Routineproduktions-Formulierungen**

<b>Fette 08.11.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre-compression Peak (kN)</b>	<b>Compression Peak (kN)</b>	<b>Ln HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Thickness (mm)</b>	<b>Length (mm)</b>
Average	Fette	PT2090	75.000 (105.000)	15,5	3,0	12,0	2,5	-3,20	-3,20	728,6	6,61
St dev										5,2	0,03
Average	Fette	PT2090	75.000 (105.000)	15,5	3,0	13,0	2,6	-3,20	-3,20	728,9	6,60
St dev										4,9	0,00
Average	Fette	PT2090	75.000 (105.000)	15,5	3,0	14,0	2,6	-3,20	-3,20	731,3	6,54
St dev										3,5	0,05
Average	Fette	PT2090	75.000 (105.000)	15,5	3,0	16,0	2,8	-3,20	-3,20	729,8	6,50
St dev										4,3	0,00
Average	Fette	PT2090	75.000 (105.000)	15,5	3,0	18,0	2,9	-3,20	-3,20	729,9	6,40
St dev										4,4	0,00
Average	Fette	PT2090	75.000 (105.000)	15,5	3,0	20,0	3,0	-3,20	-3,20	730,1	6,34
St dev										3,1	0,05
Average	Fette	PT2090	75.000 (105.000)	15,5	3,1	18,0	2,9	-3,20	-3,20	729,0	6,50
St dev										3,3	0,00
<b>Nachm. 14.11.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre-compression Peak (kN)</b>	<b>Compression Peak (kN)</b>	<b>Ln HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Thickness (mm)</b>	<b>Length (mm)</b>
Average	Fette	PT2090	75.000 (105.000)	15,5	3,0	12,0	2,5	-3,20	-3,20	728,7	6,65
St dev										4,0	0,01
Average	Fette	PT2090	75.000 (105.000)	15,5	3,0	13,0	2,6	-3,20	-3,20	729,1	6,60
St dev										4,1	0,02
Average	Fette	PT2090	75.000 (105.000)	15,5	3,0	14,0	2,6	-3,20	-3,20	730,4	6,56
St dev										3,8	0,01
Average	Fette	PT2090	75.000 (105.000)	15,5	3,0	16,0	2,8	-3,20	-3,20	730,5	6,48
St dev										4,6	0,02
Average	Fette	PT2090	75.000 (105.000)	15,5	3,0	18,0	2,9	-3,20	-3,20	729,3	6,39
St dev										3,7	0,02
Average	Fette	PT2090	75.000 (105.000)	15,5	3,0	20,0	3,0	-3,20	-3,20	728,9	6,35
St dev										3,8	0,01
Average	Fette	PT2090	75.000 (105.000)	15,5	3,1	18,0	2,9	-3,20	-3,20	728,9	6,54
St dev										4,2	0,01

**Tabelle 131: Para 2 Tabletten - Presster (Fette-Simulation) und Fette PT 2090/29 – Teil 2**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Routineproduktions-Formulierungen**

<b>Presster, 27.02.05</b>	<b>Hard- ness (N)</b>	<b>In Hard- ness</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosi- tät [%]</b>	<b>Fria- bilität [%]</b>	<b>Zer- falls- zeit [s]</b>	<b>In Zer- falls- zeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Tool Type</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>
Average	76	4,3	1,3348	0,81	18,5	0,2			Standard Cup	1/2	3,24	10,57	3,60	10,0
St dev	4	0,1		0,01	0,6						0,00	0,01	0,00	0,0
Average	83	4,4	1,3348	0,82	17,6				Standard Cup	1/2	3,15	10,57	3,60	10,0
St dev	3	0,0		0,00	0,3						0,00	0,00	0,00	0,0
Average	89	4,5	1,3348	0,83	16,8				Standard Cup	1/2	3,07	10,57	3,60	10,0
St dev	4	0,0		0,00	0,4						0,00	0,00	0,00	0,0
Average	103	4,6	1,3348	0,85	15,4				Standard Cup	1/2	2,92	10,57	3,60	10,0
St dev	5	0,0		0,00	0,3						0,00	0,00	0,00	0,0
Average	115	4,7	1,3348	0,86	14,2				Standard Cup	1/2	2,79	10,54	3,60	10,0
St dev	4	0,0		0,00	0,3						0,00	0,02	0,00	0,0
Average	125	4,8	1,3348	0,87	13,4	0,1	253	5,5	Standard Cup	1/2	2,66	10,51	3,60	10,0
St dev	6	0,1		0,00	0,3		70	0,3			0,00	0,02	0,00	0,0
Average	90	4,5	1,3348	0,83	16,8	0,2	200	5,3	Standard Cup	1/2	3,05	10,57	3,60	10,0
St dev	5	0,1		0,00	0,3		61	0,3			0,00	0,03	0,00	0,0
<b>Presster, 27.02.05</b>	<b>Hard- ness (N)</b>	<b>In Hard- ness</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosi- tät [%]</b>	<b>Fria- bilität [%]</b>	<b>Zer- falls- zeit [s]</b>	<b>In Zer- falls- zeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Tool Type</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>
Average	86	4,5	1,3348	0,79	21,1	0,0			Standard Cup 17/32"	TSM B	3,02	10,50	4,40	12,0
St dev	3	0,0		0,00	0,4						0,00	0,00	0,00	0,0
Average	90	4,5	1,3348	0,80	20,5				Standard Cup 17/32"	TSM B	2,95	10,51	4,40	12,0
St dev	3	0,0		0,00	0,4						0,00	0,03	0,00	0,0
Average	95	4,6	1,3348	0,80	19,9				Standard Cup 17/32"	TSM B	2,90	10,50	4,40	12,0
St dev	6	0,1		0,01	0,6						0,00	0,00	0,00	0,0
Average	102	4,6	1,3348	0,81	19,2				Standard Cup 17/32"	TSM B	2,81	10,50	4,40	12,0
St dev	3	0,0		0,00	0,2						0,00	0,00	0,00	0,0
Average	112	4,7	1,3348	0,82	18,3				Standard Cup 17/32"	TSM B	2,72	10,55	4,40	12,0
St dev	4	0,0		0,00	0,4						0,00	0,01	0,00	0,0
Average	122	4,8	1,3348	0,83	17,4	0,0	187	5,2	Standard Cup 17/32"	TSM B	2,64	10,60	4,40	12,0
St dev	8	0,1		0,01	0,6		60	0,3			0,00	0,01	0,00	0,0
Average	134	4,9	1,3348	0,84	16,4				Standard Cup 17/32"	TSM B	2,55	10,60	4,40	12,0
St dev	5	0,0		0,00	0,5						0,00	0,00	0,00	0,0
Average	145	5,0	1,3348	0,84	15,5				Standard Cup 17/32"	TSM B	2,46	10,60	4,40	12,0
St dev	8	0,1		0,00	0,5						0,00	0,00	0,00	0,0
Average	158	5,1	1,3348	0,86	14,4				Standard Cup 17/32"	TSM B	2,37	10,59	4,40	12,0
St dev	3	0,0		0,00	0,4						0,00	0,02	0,00	0,0
Average	173	5,2	1,3348	0,86	13,5				Standard Cup 17/32"	TSM B	2,28	10,55	4,40	12,0
St dev	6	0,0		0,00	0,4						0,00	0,00	0,00	0,0

**Tabelle 132: Para 2 Tabletten - Presster (Fette-Simulation) und Fette PT 2090/29 – Teil 3**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Routineproduktions-Formulierungen**

<b>Fette 08.11.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>In Hardness</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Tool Type</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>
Average	117	4,8	1,3348	0,83	16,6	0,1	181	5,2	Standard Cup	15,92 x 8,53	3,02	11,06	4,40	12
St dev	4	0,0		0,01	0,7		38	0,2						
Average	126	4,8	1,3348	0,83	16,4				Standard Cup	15,92 x 8,53	2,95	11,06	4,40	12
St dev	10	0,1		0,00	0,5									
Average	137	4,9	1,3348	0,85	15,2				Standard Cup	15,92 x 8,53	2,90	11,06	4,40	12
St dev	8	0,1		0,01	0,8									
Average	148	5,0	1,3348	0,85	14,9				Standard Cup	15,92 x 8,53	2,81	11,06	4,40	12
St dev	18	0,1		0,00	0,5									
Average	155	5,0	1,3348	0,87	13,3				Standard Cup	15,92 x 8,53	2,72	11,06	4,40	12
St dev	22	0,2		0,01	0,6									
Average	164	5,1	1,3348	0,88	12,2	0,0	254	5,5	Standard Cup	15,92 x 8,53	2,64	11,06	4,40	12
St dev	28	0,2		0,01	1,0		53	0,2						
Average	127		1,3348	0,85		0,1			Standard Cup	15,92 x 8,53	2,85	11,13	4,40	12
St dev	5													
<b>Nachm. 14.11.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>In Hardness</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Tool Type</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>
Average	112	4,7	1,3348	0,83	17,5	0,0			Standard Cup	15,92 x 8,53	3,02	11,06	4,40	12
St dev	6	0,1		0,00	0,3									
Average	121	4,8	1,3348	0,83	16,4				Standard Cup	15,92 x 8,53	2,95	11,06	4,40	12
St dev	5	0,0		0,00	0,4									
Average	126	4,8	1,3348	0,84	15,8				Standard Cup	15,92 x 8,53	2,90	11,06	4,40	12
St dev	9	0,1		0,00	0,3									
Average	138	4,9	1,3348	0,86	14,5				Standard Cup	15,92 x 8,53	2,81	11,06	4,40	12
St dev	22	0,2		0,00	0,5									
Average	160	5,1	1,3348	0,87	13,0				Standard Cup	15,92 x 8,53	2,72	11,06	4,40	12
St dev	9	0,1		0,00	0,3									
Average	162	5,1	1,3348	0,87	12,5	0,2			Standard Cup	15,92 x 8,53	2,64	11,06	4,40	12
St dev	27	0,2		0,01	0,6									
Average	131	4,9	1,3348	0,84	15,5	0,1			Standard Cup	15,92 x 8,53	2,85	11,13	4,40	12
St dev	4	0,0			0,3									

**Tabelle 133: Para 2 Tabletten - Presster (Fette-Simulation) und Fette PT 2090/29 – Teil 4**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Routineproduktions-Formulierungen**

<b>Presster, 16.02.05</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Compression Peak (kN)</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Max. Up- per Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Width (mm)</b>
Average	KORSCH	PH343	203.600	7,5	8,1	0,2	8,0	2,1	-3,15	-4,42	1,27	732,9	99,0	2,53	4,24
St dev					0,0	0,1	0,3	0,0	0,02	0,01	0,03	53,8	1,3	0,02	0,01
Average	KORSCH	PH343	203.600	7,5	8,1	0,3	9,2	2,2	-3,12	-4,34	1,22	887,2	99,0	2,49	4,24
St dev					0,1	0,0	0,3	0,0	0,01	0,01	0,02	65,6	0,9	0,01	0,01
Average	KORSCH	PH343	203.600	7,5	8,1	0,4	10,8	2,4	-3,09	-4,22	1,14	1080,9	98,8	2,43	4,25
St dev					0,1	0,1	0,3	0,0	0,02	0,02	0,03	54,0	1,4	0,02	0,01
Average	KORSCH	PH343	203.600	7,5	8,1	0,5	12,8	2,5	-3,06	-4,13	1,06	1164,5	98,8	2,40	4,25
St dev					0,1	0,0	0,4	0,0	0,01	0,01	0,02	80,2	1,3	0,02	0,01
Average	KORSCH	PH343	203.600	7,5	8,2	0,8	15,2	2,7	-3,02	-4,00	0,98	1307,2	98,7	2,35	4,21
St dev					0,1	0,1	0,5	0,0	0,01	0,01	0,02	59,4	1,4	0,02	0,01
Average	KORSCH	PH343	203.600	7,5	8,1	0,3	9,9	2,3	-3,11	-4,29	1,17	935,3	98,6	2,46	4,24
St dev					0,1	0,0	0,3	0,0	0,01	0,01	0,02	41,1	1,0	0,01	0,01
<b>Presster, 06.06.05</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Compression Peak (kN)</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Max. Up- per Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Width (mm)</b>
Average	KORSCH	PH343	203.600	7,5	7,9	1,6	9,6	2,3	-3,25	-4,33	1,07	753,5	99,7	2,46	4,31
St dev					0,1	0,1	0,4	0,0	0,01	0,01	0,01	32,6	1,1	0,02	0,00
Average	KORSCH	PH343	203.600	7,5	7,9	1,7	10,8	2,4	-3,24	-4,25	1,01	772,6	98,6	2,41	4,31
St dev					0,1	0,1	0,6	0,1	0,01	0,01	0,02	49,1	1,7	0,02	0,00
Average	KORSCH	PH343	203.600	7,5	7,9	1,9	12,4	2,5	-3,22	-4,18	0,97	806,9	98,5	2,37	4,31
St dev					0,1	0,1	0,4	0,0	0,01	0,01	0,01	31,8	1,0	0,01	0,00
Average	KORSCH	PH343	203.600	7,5	7,9	2,2	14,1	2,6	-3,20	-4,13	0,92	828,1	98,5	2,35	4,31
St dev					0,1	0,1	0,4	0,0	0,01	0,01	0,02	36,1	1,2	0,02	0,00
Average	KORSCH	PH343	203.600	7,5	8,0	2,4	16,2	2,8	-3,16	-4,08	0,92	915,8	99,7	2,34	4,31
St dev					0,1	0,2	0,5	0,0	0,01	0,01	0,02	67,0	1,5	0,01	0,00

**Tabelle 134: Quina Kerne - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/29 – Teil 1**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Routineproduktions-Formulierungen**

<b>Korsch 21.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Compression Peak (kN)</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Width (mm)</b>
Average	KORSCH	PH343	129.000	7,5	0,2	8,1	2,1	2,5; 3,0	100,7	2,60	n/a
St dev									1,5	0,00	n/a
Average	KORSCH	PH343	129.000	7,5	0,3	9,4	2,2	2,5; 3,0	100,0	2,50	n/a
St dev									1,0	0,00	n/a
Average	KORSCH	PH343	129.000	7,5	0,4	11,0	2,4	2,5; 3,0	99,9	2,49	n/a
St dev									1,6	0,03	n/a
Average	KORSCH	PH343	129.000	7,5	0,5	12,6	2,5	2,5; 3,0	99,4	2,40	n/a
St dev									1,3	0,00	n/a
Average	KORSCH	PH343	129.000	7,5	0,5	15,3	2,7	2,5; 3,0	100,3	2,40	n/a
St dev									1,1	0,00	n/a
Average	KORSCH	PH343	129.000	7,5	0,4	10,0	2,3	2,5; 3,0	100,5	2,50	n/a
St dev									1,4	0,00	n/a
<b>Nachm. 22.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Compression Peak (kN)</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Width (mm)</b>
Average	KORSCH	PH343	129.000	7,5	0,2	8,1	2,1	2,5; 3,0	101,1	2,61	4,25
St dev									1,6	0,02	0,01
Average	KORSCH	PH343	129.000	7,5	0,3	9,4	2,2	2,5; 3,0	100,9	2,55	4,25
St dev									1,8	0,02	0,01
Average	KORSCH	PH343	129.000	7,5	0,4	11,0	2,4	2,5; 3,0	99,8	2,49	4,25
St dev									1,2	0,01	0,01
Average	KORSCH	PH343	129.000	7,5	0,5	12,6	2,5	2,5; 3,0	98,3	2,43	4,25
St dev									0,9	0,01	0,01
Average	KORSCH	PH343	129.000	7,5	0,5	15,3	2,7	2,5; 3,0	100,1	2,40	4,24
St dev									1,1	0,01	0,01
Average	KORSCH	PH343	129.000	7,5	0,4	10,0	2,3	2,5; 3,0	99,9	2,51	4,20
St dev									1,3	0,01	0,01

**Tabelle 135: Quina Kerne - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/29 – Teil 2**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Routineproduktions-Formulierungen**

<b>Presster, 16.02.05</b>	<b>Hard- ness (N)</b>	<b>In Hard- ness</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosi- tät [%]</b>	<b>Fria- bilität [%]</b>	<b>Zer- falls- zeit [s]</b>	<b>In Zer- falls- zeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>
Average	93	4,5	1,7120	0,85	15,4	0,1			Standard Cup	9/32	1,15	4,07	2,59	10,0
St dev	5	0,1		0,01	0,5						0,00	0,00	0,00	0
Average	100	4,6	1,7120	0,86	13,6				Standard Cup	9/32	1,05	4,07	2,51	10,0
St dev	11	0,1		0,00	0,5						0,00	0,00	0,00	0
Average	114	4,7	1,7120	0,89	11,4				Standard Cup	9/32	0,93	4,07	2,42	10,0
St dev	12	0,1		0,01	0,5						0,00	0,00	0,00	0
Average	117	4,8	1,7120	0,90	10,0				Standard Cup	9/32	0,82	4,07	2,34	10,0
St dev	10	0,1		0,00	0,4						0,00	0,00	0,00	0
Average	121	4,8	1,7120	0,93	7,3	0,2	570	6,1	Standard Cup	9/32	0,67	4,07	2,11	10,0
St dev	12	0,1		0,01	0,5		305	0,8			0,00	0,00	0,00	0
Max							1023	6,9						
Average	102		1,7120	0,88		0,2	530	5,9	Standard Cup	9/32	1,00	4,07	2,47	10,0
St dev	14			0,00			224	1,3			0,00	0,00	0,00	0
Max							789	6,7						
<b>Presster, 06.06.05</b>	<b>Hard- ness (N)</b>	<b>In Hard- ness</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosi- tät [%]</b>	<b>Fria- bilität [%]</b>	<b>Zer- falls- zeit [s]</b>	<b>In Zer- falls- zeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Tool Type</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>
Average	113	4,7	1,7120	0,89	11,4	0,0			Standard Cup 17/32"	TSM B	1,20	3,17	2,20	13,0
St dev	10	0,1		0,01	0,6						0,00	0,00	0,00	0,0
Average	113	4,7	1,7120	0,90	9,6				Standard Cup 17/32"	TSM B	1,10	3,17	2,10	13,0
St dev	7	0,1		0,00	0,4						0,00	0,00	0,00	0,0
Average	129	4,9	1,7120	0,92	8,5				Standard Cup 17/32"	TSM B	1,00	3,17	2,00	13,0
St dev	10	0,1		0,01	0,6						0,00	0,00	0,00	0,0
Average	128	4,8	1,7120	0,93	7,5				Standard Cup 17/32"	TSM B	0,90	3,19	1,90	13,0
St dev	10	0,1		0,00	0,4						0,00	0,02	0,00	0,0
Average	137	4,9	1,7120	0,94	5,7	0,1	311	5,4	Standard Cup 17/32"	TSM B	0,80	3,21	1,80	13,0
St dev	11	0,1		0,00	0,4		262	0,9			0,00	0,01	0,00	0,0
Max							639	6,5						

**Tabelle 136: Quina Kerne - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/29 – Teil 3**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Routineproduktions-Formulierungen**

<b>Korsch 21.12.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>In Hardness</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Tool Type</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>
Average	78	4,3	1,7120	0,83	16,6	-0,1			Standard Cup	9,5 x 4,25	1,20	5,20	2,20	13,0
St dev	11	0,1		0,01	1,0									
Average	84	4,4	1,7120	0,87	13,2				Standard Cup	9,5 x 4,25	1,10	5,20	2,10	13,0
St dev	15	0,2		0,01	0,7									
Average	97	4,6	1,7120	0,87	12,8				Standard Cup	9,5 x 4,25	1,00	5,20	2,00	13,0
St dev	8	0,1		0,02	2,1									
Average	101	4,6	1,7120	0,91	9,4				Standard Cup	9,5 x 4,25	0,90	5,20	1,90	13,0
St dev	7	0,1		0,02	1,5									
Average	113	4,7	1,7120	0,91	8,6	-0,1	400	6,0	Standard Cup	9,5 x 4,25	0,80	5,20	1,80	13,0
St dev	12	0,1		0,01	1,2		78	0,2						
Max							506	6,2						
Average	92			0,64		0,0			Standard Cup	9,5 x 4,25	1,00	5,20	2,00	13,0
St dev	6													
<b>Nachm. 22.12.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>In Hardness</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Tool Type</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>
Average	78	4,3	1,7120	0,83	16,7	0,1			Standard Cup	9,5 x 4,25	1,20	5,20	2,20	13,0
St dev	11	0,1		0,01	1,1									
Average	90	4,5	1,7120	0,86	14,3				Standard Cup	9,5 x 4,25	1,10	5,20	2,10	13,0
St dev	13	0,1		0,01	1,1									
Average	96	4,6	1,7120	0,88	12,4				Standard Cup	9,5 x 4,25	1,00	5,20	2,00	13,0
St dev	13	0,1		0,01	0,6									
Average	107	4,7	1,7120	0,89	11,2				Standard Cup	9,5 x 4,25	0,90	5,20	1,90	13,0
St dev	8	0,1		0,00	0,4									
Average	109	4,7	1,7120	0,91	8,9	0,1			Standard Cup	9,5 x 4,25	0,80	5,20	1,80	13,0
St dev	6	0,1		0,01	0,8									
Average	92		1,7120	0,86		0,1			Standard Cup	9,5 x 4,25	1,00	5,20	2,00	13,0
St dev	9			0,01										

**Tabelle 137: Quina Kerne - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/29 – Teil 4**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Routineproduktions-Formulierungen**

<b>Presster, 16.02.05</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Lower Compression Peak (kN)</b>	<b>Ln Un. HPK</b>	<b>Max. Upper Punch Dis- placement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Height (mm)</b>
Average	FETTE	PT 2090 IC	157.800	8,1	8,3	0,1	5,0	1,6	-3,62	-4,78	1,16	440,8	98,2	2,71	4,25
St dev					0,1	0,0	0,5	0,1	0,01	0,02	0,03	40,3	1,8	0,02	0,01
Average	FETTE	PT 2090 IC	157.800	8,1	8,3	0,1	6,5	1,9	-3,62	-4,63	1,02	590,4	98,0	2,61	4,23
St dev					0,1	0,0	0,4	0,1	0,01	0,02	0,02	51,4	1,1	0,02	0,01
Average	FETTE	PT 2090 IC	157.800	8,1	8,3	0,1	7,8	2,1	-3,62	-4,53	0,91	715,5	98,1	2,53	4,23
St dev					0,1	0,0	0,6	0,1	0,01	0,02	0,03	70,1	1,4	0,03	0,01
Average	FETTE	PT 2090 IC	157.800	8,1	8,3	0,1	8,8	2,2	-3,62	-4,43	0,81	756,1	97,1	2,49	4,23
St dev					0,0	0,0	0,5	0,1	0,01	0,03	0,03	82,2	1,7	0,03	0,01
Average	FETTE	PT 2090 IC	157.800	8,1	8,3	0,1	9,6	2,3	-3,63	-4,38	0,75	868,9	96,9	2,45	4,23
St dev					0,0	0,0	0,5	0,1	0,01	0,03	0,03	52,1	0,9	0,02	0,01
Average	FETTE	PT 2090 IC	157.800	8,1	8,4	0,1	10,7	2,4	-3,62	-4,36	0,74	968,0	98,5	2,44	4,22
St dev					0,1	0,0	0,7	0,1	0,01	0,02	0,02	81,7	1,1	0,01	0,01
<b>Presster, 13.06.05</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Lower Compression Peak (kN)</b>	<b>Ln Un. HPK</b>	<b>Max. Upper Punch Dis- placement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Height (mm)</b>
Average	FETTE	PT 2090 IC	203.600	8,1	8,3	0,3	5,7	1,7	-3,92	-5,63	1,71	467,0	16,05	1019,2	100,8
St dev					0,0	0,0	0,5	0,1	0,02	0,03	0,03	45,7	0,00	7,4	1,7
Average	FETTE	PT 2090 IC	157.800	8,1	8,3	0,3	6,6	1,9	-3,91	-5,52	1,61	520,7	16,05	1046,8	98,9
St dev					0,0	0,0	0,5	0,1	0,03	0,02	0,02	34,1	0,00	6,2	1,0
Average	FETTE	PT 2090 IC	157.800	8,1	8,3	0,3	7,5	2,0	-3,90	-5,46	1,56	578,9	16,05	1059,6	99,0
St dev					0,0	0,0	0,4	0,0	0,02	0,02	0,03	25,9	0,00	8,2	0,9
Average	FETTE	PT 2090 IC	157.800	8,1	8,3	0,3	8,6	2,1	-3,88	-5,40	1,52	638,7	16,05	1072,0	99,5
St dev					0,0	0,0	0,6	0,1	0,02	0,02	0,02	49,1	0,00	6,5	1,4
Average	FETTE	PT 2090 IC	157.800	8,1	8,3	0,3	9,5	2,3	-3,87	-5,36	1,50	715,7	16,05	1078,9	100,1
St dev					0,0	0,0	0,5	0,1	0,02	0,02	0,02	37,8	0,00	7,2	1,3

**Tabelle 138: Quina Kerne - Presster (IMA Comprima-Simulation) und IMA Comprima 300/36 – Teil 1**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Routineproduktions-Formulierungen**

<b>IMA Comprima 29.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Compression Peak (kN)</b>	<b>Ln Un. HPK</b>	<b>Achse 6 (US)</b>	<b>Achse 7 (US)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thickness (mm)</b>	<b>Height (mm)</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>In Hardness</b>
Average	IMA	Comprima 300	290.000	8,1	5,6	1,7	1,50	2,08	98,1	2,70	n/a	46	3,8
St dev					0,6				1,7	0,00	n/a	3	0,1
Average	IMA	Comprima 300	290.000	8,1	6,9	1,9	1,50	2,08	99,4	2,61	n/a	63	4,1
St dev					0,8				2,3	0,03	n/a	12	0,2
Average	IMA	Comprima 300	290.000	8,1	8,3	2,1	1,50	2,08	99,7	2,60	n/a	80	4,4
St dev					0,6				2,3	0,00	n/a	6	0,1
Average	IMA	Comprima 300	290.000	8,1	9,5	2,3	1,50	2,08	99,7	2,50	n/a	90	4,5
St dev					0,8				2,0	0,00	n/a	15	0,2
Average	IMA	Comprima 300	290.000	8,1	10,9	2,4	1,50	2,06	98,4	2,48	n/a	99	4,6
St dev					0,8				2,9	0,04	n/a	8	0,1
<b>Nachm. 06.01.05</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Compression Peak (kN)</b>	<b>Ln Un. HPK</b>	<b>Achse 6 (US)</b>	<b>Achse 7 (US)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thickness (mm)</b>	<b>Height (mm)</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>In Hardness</b>
Average	IMA	Comprima 300	290.000	8,1	5,6	1,7	1,50	2,08	98,6	2,74	4,21	52	3,9
St dev					0,6				1,5	0,01	0,01	6	0,1
Average	IMA	Comprima 300	290.000	8,1	6,9	1,9	1,50	2,08	98,6	2,67	4,21	61	4,1
St dev					0,8				2,2	0,01	0,02	5	0,1
Average	IMA	Comprima 300	290.000	8,1	8,3	2,1	1,50	2,08	101,0	2,63	4,19	79	4,4
St dev					0,6				2,1	0,02	0,01	9	0,1
Average	IMA	Comprima 300	290.000	8,1	9,5	2,3	1,50	2,08	100,2	2,56	4,19	96	4,6
St dev					0,8				1,7	0,02	0,00	11	0,1
Average	IMA	Comprima 300	290.000	8,1	10,9	2,4	1,50	2,06	98,8	2,48	4,19	96	4,6
St dev					0,8				2,2	0,03	0,01	16	0,2

**Tabelle 139: Quina Kerne - Presster (IMA Comprima-Simulation) und IMA Comprima 300/36 – Teil 2**

## Anhang Rohdaten zu Routineproduktions-Formulierungen

<b>Presster, 16.02.05</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Poro- sität [%]</b>	<b>Fria- bilität [%]</b>	<b>Zer- falls- zeit [s]</b>	<b>In Zer- falls- zeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>
Average	1,7120	0,78	21,9	0,3			Standard Cup	9/32	2,43	4,07	14,30	10,0
St dev		0,01	1,3						0,00	0,00	0,00	0,0
Average	1,7120	0,81	19,0				Standard Cup	9/32	2,28	4,07	14,30	10,0
St dev		0,01	0,8						0,00	0,00	0,00	0,0
Average	1,7120	0,84	16,4				Standard Cup	9/32	2,15	4,07	14,30	10,0
St dev		0,01	1,2						0,00	0,00	0,00	0,0
Average	1,7120	0,85	14,7				Standard Cup	9/32	2,05	4,07	14,30	10,0
St dev		0,01	0,7						0,00	0,00	0,00	0,0
Average	1,7120	0,86	13,7				Standard Cup	9/32	2,00	4,07	14,30	10,0
St dev		0,01	0,7						0,00	0,00	0,00	0,0
Average	1,7120	0,88	12,3	0,1	563	6,3	Standard Cup	9/32	1,95	4,07	14,30	10,0
St dev		0,01	0,9		137	0,3			0,00	0,00	0,00	0,0
Max					735	6,6						
<b>Presster, 13.06.05</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Poro- sität [%]</b>	<b>Fria- bilität [%]</b>	<b>Zer- falls- zeit [s]</b>	<b>In Zer- falls- zeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Tool Type</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>
Average	1,7120	0,80	20,2	0,1			Standard Cup 17/32"	TSM B	1,64	4,14	14,30	13,0
St dev		0,01	1,4						0,00	0,02	0,00	0,0
Average	1,7120	0,82	17,6				Standard Cup 17/32"	TSM B	1,50	4,07	14,30	13,0
St dev		0,01	0,9						0,00	0,03	0,00	0,0
Average	1,7120	0,84	15,6				Standard Cup 17/32"	TSM B	1,42	4,13	14,30	13,0
St dev		0,01	0,8						0,00	0,03	0,00	0,0
Average	1,7120	0,86	14,1				Standard Cup 17/32"	TSM B	1,34	4,20	14,30	13,0
St dev		0,01	0,9						0,00	0,01	0,00	0,0
Average	1,7120	0,88	12,2	-0,1	370	5,7	Standard Cup 17/32"	TSM B	1,26	4,20	14,30	13,0
St dev		0,01	0,6		155	1,1			0,00	0,02	0,00	0,0
Max					658	6,5						

**Tabelle 140: Quina Kerne - Presster (IMA Comprima-Simulation) und IMA Comprima 300/36 – Teil 3**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Routineproduktions-Formulierungen**

<b>IMA Comprima 29.12.04</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Tool Type</b>	<b>Achse 5 (mm)</b>	<b>Achse 2 (mm)</b>	<b>Achse 4 (mm)</b>
Average	1,7120	0,77	22,6	4,6			Standard Cup	9,5 x 4,25	1,64	3,86	2,54
St dev		0,02	1,7								
Average	1,7120	0,82	18,1	0,0			Standard Cup	9,5 x 4,25	1,50	3,90	2,54
St dev		0,03	2,7								
Average	1,7120	0,83	17,4	0,0			Standard Cup	9,5 x 4,25	1,42	3,94	2,54
St dev		0,02	2,1								
Average	1,7120	0,86	13,9	0,1			Standard Cup	9,5 x 4,25	1,34	3,94	2,54
St dev		0,02	2,1								
Average	1,7120	0,86	14,3	0,0	527	6,3	Standard Cup	9,5 x 4,25	1,26	3,92	2,54
St dev		0,04	3,8		90	0,2					
Max					644	6,5					
<b>Nachm. 06.01.05</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Tool Type</b>	<b>Achse 5 (mm)</b>	<b>Achse 2 (mm)</b>	<b>Achse 4 (mm)</b>
Average	1,7120	0,77	23,4	0,2			Standard Cup	9,5 x 4,25	1,64	3,86	2,54
St dev		0,01	1,0								
Average	1,7120	0,79	20,8				Standard Cup	9,5 x 4,25	1,50	3,90	2,54
St dev		0,01	0,7								
Average	1,7120	0,82	17,6				Standard Cup	9,5 x 4,25	1,42	3,94	2,54
St dev		0,01	0,9								
Average	1,7120	0,85	15,2				Standard Cup	9,5 x 4,25	1,34	3,94	2,54
St dev		0,01	0,6								
Average	1,7120	0,86	13,8	0,1			Standard Cup	9,5 x 4,25	1,26	3,92	2,54
St dev		0,01	1,3								

**Tabelle 141: Quina Kerne - Presster (IMA Comprima-Simulation) und IMA Comprima 300/36 – Teil 4**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

**10.2.5 Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>Presster, 25.11.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Com- pression Peak (kN)</b>	<b>Log. Ob. HPK</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Dia- meter (mm)</b>
Average	KORSCH	PH343	152.000	10,0	10,2	1,4	3,1	0,5	1,1	-3,35	-5,88	2,53	196,6	149,0	4,04	7,00
St dev					0,0	0,1	0,2	0,0	0,1	0,01	0,01	0,01	5,3	2,4	0,01	0,00
Max																
Average	KORSCH	PH343	152.000	10,0	10,2	1,5	5,5	0,7	1,7	-3,31	-5,46	2,15	158,1	149,6	3,63	6,97
St dev					0,0	0,1	0,3	0,0	0,1	0,01	0,01	0,01	7,0	2,2	0,01	0,00
Average	KORSCH	PH343	152.000	10,0	10,3	1,5	6,9	0,8	1,9	-3,29	-5,34	2,06	143,2	150,5	3,50	6,97
St dev					0,0	0,1	0,6	0,0	0,1	0,01	0,01	0,02	6,8	3,4	0,02	0,00
Average	KORSCH	PH343	152.000	10,0	10,3	1,4	7,7	0,9	2,0	-3,28	-5,26	1,98	138,5	148,8	3,44	6,97
St dev					0,0	0,1	0,6	0,0	0,1	0,01	0,01	0,02	4,6	2,7	0,02	0,01
Average	KORSCH	PH343	152.000	10,0	10,3	1,4	8,7	0,9	2,2	-3,23	-5,24	2,01	116,8	151,0	3,42	6,95
St dev					0,0	0,0	0,4	0,0	0,0	0,01	0,01	0,01	6,5	1,5	0,02	0,01
Average	KORSCH	PH343	152.000	10,0	10,3	1,5	11,1	1,0	2,4	-3,18	-5,13	1,94	104,2	151,6	3,38	6,94
St dev					0,0	0,0	0,5	0,0	0,0	0,01	0,01	0,01	4,2	1,5	0,01	0,00
Average	KORSCH	PH343	152.000	10,0	10,3	1,4	11,9	1,1	2,5	-3,21	-5,07	1,86	131,6	150,3	3,35	6,95
St dev					0,0	0,1	0,7	0,0	0,1	0,01	0,01	0,02	4,4	2,0	0,03	0,01
Max																
Average	KORSCH	PH343	152.000	10,0	10,3	1,5	12,8	1,1	2,5	-3,15	-5,04	1,89	112,7	151,2	3,36	6,97
St dev					0,0	0,0	0,5	0,0	0,0	0,01	0,01	0,01	6,7	1,5	0,02	0,01
<b>Korsch PH 300e/43 07.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Com- pression Peak (kN)</b>	<b>Log. Ob. HPK</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Dia- meter (mm)</b>
Average	KORSCH	PH343	95.460	10,1		0,6	3,1	0,5	1,1	3,2; 3,4				149,3	3,69	7,11
St dev							0,1							0,8	0,01	0,01
Average	KORSCH	PH343	95.460	10,1		0,8	5,2	0,7	1,6	3,2; 3,4				149,7	3,43	7,10
St dev							0,3							1,1	0,01	0,01
Average	KORSCH	PH343	95.460	10,1		1,1	7,3	0,9	2,0	3,3; 3,5				148,6	3,32	7,09
St dev							0,4							0,8	0,01	0,01
Average	KORSCH	PH343	95.460	10,1		1,2	9,0	1,0	2,2	3,3; 3,5				149,5	3,27	7,09
St dev							0,5							0,9	0,01	0,02
Average	KORSCH	PH343	95.460	10,1		1,3	10,8	1,0	2,4	3,3; 3,5				149,6	3,24	7,06
St dev							0,6							0,8	0,02	0,01
Average	KORSCH	PH343	95.460	10,1		1,4	13,0	1,1	2,6	3,3; 3,5				149,0	3,19	7,09
St dev							0,8							0,7	0,01	0,01
Average	KORSCH	PH343	95.460	10,1		1,5	16,0	1,2	2,8	3,3; 3,5				149,5	3,18	7,08
St dev							0,6							1,2	0,02	0,01
Average	KORSCH	PH343	95.460	10,1		1,6	19,8	1,3	3,0	3,3; 3,5				149,5	3,16	7,07
St dev							1,0							1,0	0,01	0,01

**Tabelle 142: Placebo DC - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/43 - Teil 1**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>Presster, 25.11.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	107	1,5591	0,73	26,7	0,0	4	1,3	Standard Cup	9/32	2,30	10,05	2,80	10,0	2,52	0,92
St dev	6		0,01	0,7		3	0,6			0,00	0,00	0,00	0,0	0,15	0,06
Max						8									
Average	171	1,5591	0,84	16,2				Standard Cup	9/32	1,85	10,05	2,80	10,0	4,67	1,54
St dev	8		0,01	0,9						0,00	0,00	0,00	0,0	0,20	0,04
Average	180	1,5591	0,86	13,8				Standard Cup	9/32	1,70	10,05	2,80	10,0	5,15	1,64
St dev	16		0,01	1,3						0,00	0,00	0,00	0,0	0,43	0,08
Average	192	1,5591	0,89	11,1				Standard Cup	9/32	1,60	10,05	2,80	10,0	5,64	1,73
St dev	11		0,01	1,0						0,00	0,00	0,00	0,0	0,29	0,05
Average	211	1,5591	0,91	9,5				Standard Cup	9/32	1,55	10,09	2,80	10,0	6,27	1,83
St dev	11		0,01	0,5						0,00	0,02	0,00	0,0	0,31	0,05
Average	218	1,5591	0,92	7,6				Standard Cup	9/32	1,42	10,10	2,80	10,0	6,55	1,88
St dev	11		0,00	0,3						0,00	0,00	0,00	0,0	0,32	0,05
Average	215	1,5591	0,92	7,9	0,0	146	5,0	Standard Cup	9/32	1,35	10,05	2,80	10,0	6,56	1,88
St dev	7		0,01	0,5		15	0,1			0,00	0,00	0,00	0,0	0,19	0,03
Max						164									
Average	217	1,5591	0,92	7,5				Standard Cup	9/32	1,30	10,10	2,80	10,0	6,58	1,88
St dev	8		0,00	0,4						0,00	0,00	0,00	0,0	0,24	0,04
<b>Korsch Ph 300e/43 07.12.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	111	1,5591	0,82	18,4	0,0	10	2,1	Standard Cup	7	2,0	9,2	2,4	13	2,91	1,07
St dev	4		0,01	0,6		8	0,6							0,11	0,04
Max						25									
Average	156	1,5591	0,90	10,2				Standard Cup	7	1,8	9,2	2,2	13	4,51	1,50
St dev	8		0,00	0,5										0,21	0,05
Average	172	1,5591	0,92	7,7				Standard Cup	7	1,6	9,2	2,0	13	5,20	1,65
St dev	9		0,00	0,5										0,28	0,05
Average	188	1,5591	0,95	5,2				Standard Cup	7	1,6	9,2	2,0	13	5,82	1,76
St dev	7		0,00	0,3										0,22	0,04
Average	185	1,5591	0,96	3,9	0,2	74	4,3	Standard Cup	7	1,5	9,2	1,9	13	5,83	1,76
St dev	9		0,00	0,4		5	0,1							0,30	0,05
Max						83									
Average	199	1,5591	0,97	2,6				Standard Cup	7	1,4	9,1	1,8	13	6,38	1,85
St dev	13		0,00	0,4										0,41	0,06
Average	204	1,5591	0,98	2,2				Standard Cup	7	1,3	9,1	1,7	13	6,56	1,88
St dev	12		0,01	0,6										0,41	0,06
Average	218	1,5591	0,98	1,5				Standard Cup	7	1,3	9,1	1,7	13	7,10	1,96
St dev	10		0,01	0,7										0,33	0,05

**Tabelle 143: Placebo DC - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/43 - Teil 2**

## Anhang Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen

<b>Presster, 29.11.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. Ob. HPK</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Dia- meter (mm)</b>
Average	KORSCH	PH343	190.000	8,0	8,2	1,5	3,2	0,5	1,2	-3,35	-5,96	2,61	199,0	150,9	4,02	6,99
St dev					0,1	0,1	0,2	0,0	0,1	0,01	0,01	0,01	6,1	2,4	0,01	0,01
Max																
Average	KORSCH	PH343	190.000	8,0	8,3	1,5	10,7	1,0	2,4	-3,19	-5,16	1,96	133,0	151,5	3,39	6,96
St dev					0,0	0,1	0,5	0,0	0,0	0,01	0,02	0,02	9,0	1,8	0,03	0,01
Max																
Average	KORSCH	PH343	190.000	8,0	8,3	1,5	12,0	1,1	2,5	-3,20	-5,08	1,88	146,2	149,9	3,34	6,96
St dev					0,0	0,1	0,9	0,0	0,1	0,01	0,01	0,02	5,9	2,6	0,03	0,01
Max																
<b>Korsch Ph 300e/43 07.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. Ob. HPK</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Dia- meter (mm)</b>
Average	KORSCH	PH343	118.680	8,1		0,6	3,2	0,5	1,2	3,2; 3,4				149,9	3,70	7,13
St dev							0,2							1,1	0,01	0,02
Max																
Average	KORSCH	PH343	118.680	8,1		1,3	11,4	1,1	2,4	3,3; 3,5				149,1	3,20	7,11
St dev							0,8							0,7	0,01	0,01
Max																
<b>Presster, 01.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. Ob. HPK</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Dia- meter (mm)</b>
Average	KORSCH	PH343	253.000	6,0	6,1	1,4	3,2	0,5	1,1	-3,36	-5,90	2,54	237,5	149,1	4,03	6,99
St dev					0,0	0,1	0,2	0,0	0,0	0,01	0,01	0,02	7,9	2,2	0,02	0,01
Max																
Average	KORSCH	PH343	253.000	6,0	6,1	1,5	10,4	1,0	2,3	-3,20	-5,14	1,94	206,3	150,7	3,41	6,97
St dev					0,0	0,1	0,4	0,0	0,0	0,01	0,02	0,03	12,1	1,5	0,02	0,02
Average	KORSCH	PH343	253.000	6,0	6,1	1,5	12,2	1,1	2,5	-3,19	-5,05	1,86	219,4	149,5		
St dev					0,0	0,1	0,8	0,0	0,1	0,01	0,01	0,02	8,0	2,0		
Max																
<b>Korsch Ph 300e/43 07.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. Ob. HPK</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Dia- meter (mm)</b>
Average	KORSCH	PH343	159.960	6,0		0,6	3,1	0,5	1,1	3,2; 3,4				149,8	3,84	7,13
St dev							0,2							1,2	0,01	0,01
Max																
Average	KORSCH	PH343	159.960	6,0		1,3	11,0	1,0	2,4	3,3; 3,5				149,5	3,24	7,11
St dev							0,7							1,1	0,02	0,01
Max																

Tabelle 144: Placebo DC - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/43 - Teil 3

## Anhang Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen

<b>Presster, 29.11.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	106	1,5591	0,74	25,8	0,0	8	1,9	Standard Cup	9/32	2,30	10,05	2,80	10,0	2,52	0,92
St dev	9		0,01	1,3		6	0,5			0,00	0,00	0,00	0,0	0,21	0,09
Max						28									
Average	203	1,5591	0,91	8,7	0,0	111	4,7	Standard Cup	9/32	1,42	10,42	2,80	10,0	6,07	1,80
St dev	8		0,00	0,4		16	0,2			0,00	0,14	0,00	0,0	0,21	0,03
Max						132									
Average	224	1,5591	0,93	7,3	0,0	149	5,0	Standard Cup	9/32	1,35	10,05	2,80	10,0	6,85	1,92
St dev	9		0,01	0,7		11	0,1			0,00	0,00	0,00	0,0	0,27	0,04
Max						164									
<b>Korsch Ph 300e/43 07.12.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	116	1,5591	0,81	18,7	0,1	8	1,8	Standard Cup	7	2,0	9,4	2,4	13	3,02	1,11
St dev	5		0,01	0,7		8	0,8							0,12	0,04
Max						23									
Average	211	1,5591	0,97	3,0	0,2	109	4,7	Standard Cup	7	1,4	9,4	1,8	13	6,73	1,90
St dev	12		0,01	0,5		14	0,1							0,36	0,05
Max						135									
<b>Presster, 01.12.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	100	1,5591	0,73	26,8	0,0	7	1,9	Standard Cup	9/32	2,30	10,12	2,80	10,0	2,37	0,86
St dev	7		0,01	0,8		1	0,2			0,00	0,11	0,00	0,0	0,16	0,07
Max						8									
Average	218	1,5591	0,90	9,6				Standard Cup	9/32	1,42	10,73	2,80	10,0	6,46	1,86
St dev	9		0,00	0,4						0,00	0,18	0,00	0,0	0,24	0,04
Average					0,0	128	4,8	Standard Cup	9/32	1,35	10,30	2,80	10,0		
St dev						9	0,1			0,00	0,00	0,00	0,0		
Max						142									
<b>Korsch Ph 300e/43 07.12.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	101	1,5591	0,78	22,0	0,1	4	1,4	Standard Cup	7	2,1	9,8	2,5	13	2,51	0,92
St dev	5		0,00	0,5		1	0,3							0,13	0,05
Max						5									
Average	211	1,5591	0,96	4,4	0,2	89	4,5	Standard Cup	7	1,5	9,8	1,9	13	6,59	1,88
St dev	7		0,01	0,9		14	0,2							0,23	0,04
Max						105									

Tabelle 145: Placebo DC - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/43 - Teil 4

**Anhang**  
**Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>Presster, 01.01.05</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre-compression Peak (kN)</b>	<b>Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. HPK</b>	<b>Ln HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem-pelabstand</b>	<b>Peak Ejection (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick-ness (mm)</b>	<b>Dia-meter (mm)</b>
Average	FETTE	PT 2090	152.000	10,0	10,2	1,7	2,7	0,4	1,0	-3,19	-5,92	2,73	154,6	150,6	4,13	6,99
St dev					0,0	0,1	0,2	0,0	0,1	0,02	0,02	0,03	5,8	2,8	0,03	0,00
Max																
Average	FETTE	PT 2090	152.000	10,0	10,2	1,7	4,8	0,7	1,6	-3,14	-5,44	2,31	134,6	149,8	3,67	7,00
St dev					0,0	0,1	0,3	0,0	0,1	0,02	0,02	0,03	5,7	1,8	0,04	0,01
Average	FETTE	PT 2090	152.000	10,0	10,2	1,8	6,9	0,8	1,9	-3,09	-5,24	2,15	122,4	151,2	3,51	6,97
St dev					0,0	0,1	0,5	0,0	0,1	0,02	0,02	0,03	6,2	2,0	0,03	0,01
Average	FETTE	PT 2090	152.000	10,0	10,3	1,7	8,9	0,9	2,2	-3,07	-5,12	2,05	108,4	151,0	3,44	6,96
St dev					0,0	0,0	0,5	0,0	0,1	0,01	0,02	0,02	7,9	1,4	0,02	0,00
Average	FETTE	PT 2090	152.000	10,0	10,3	1,7	10,8	1,0	2,4	-3,06	-5,02	1,96	104,9	151,5	3,39	6,94
St dev					0,0	0,1	0,5	0,0	0,0	0,01	0,03	0,03	6,7	1,9	0,04	0,00
Max																
Average	FETTE	PT 2090	152.000	10,0	10,3	1,7	13,6	1,1	2,6	-3,07	-4,93	1,87	99,1	151,4	3,36	6,94
St dev					0,0	0,1	0,8	0,0	0,1	0,01	0,03	0,04	7,5	1,9	0,03	0,00
<b>Fette PT 2090/43 16.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre-compression Peak (kN)</b>	<b>Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. HPK</b>	<b>Ln HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem-pelabstand</b>	<b>Peak Ejection (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick-ness (mm)</b>	<b>Dia-meter (mm)</b>
Average	Fette	PT2090	96.000	10,0		0,6	3,1	0,5	1,1	3,50; 3,50				150,4	3,77	7,06
St dev							0,1							1,2	0,01	0,02
Max																
Average	Fette	PT2090	96.000	10,0		0,8	5,3	0,7	1,7	3,50; 3,50				150,5	3,46	7,05
St dev							0,2							1,4	0,01	0,01
Average	Fette	PT2090	96.000	10,0		1,0	7,3	0,9	2,0	3,50; 3,50				149,8	3,35	7,04
St dev							0,3							1,6	0,02	0,01
Average	Fette	PT2090	96.000	10,0		1,2	9,0	1,0	2,2	3,50; 3,50				150,2	3,28	7,05
St dev							0,4							1,4	0,02	0,01
Average	Fette	PT2090	96.000	10,0		1,3	10,8	1,0	2,4	3,50; 3,50				150,2	3,27	7,04
St dev							0,3							1,7	0,02	0,02
Average	Fette	PT2090	96.000	10,0		1,4	13,0	1,1	2,6	3,50; 3,50				149,8	3,22	7,05
St dev							0,5							1,3	0,02	0,01
Max																
Average	Fette	PT2090	96.000	10,0		1,5	16,1	1,2	2,8	3,50; 3,50				150,8	3,21	7,07
St dev							0,5							1,4	0,01	0,02
Max																

**Tabelle 146: Placebo DC - Presster (Fette-Simulation) und Fette PT 2090/43 – Teil 1**

## Anhang Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen

<b>Presster, 01.01.05</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	92	1,5591	0,71	28,7	0,0	5	1,4	Standard Cup	9/32	2,30	10,05	2,80	10,0	2,11	0,7
St dev	11		0,02	1,7		3	0,6			0,00	0,00	0,00	0,0	0,26	0,1
Max						10									
Average	153	1,5591	0,82	17,7				Standard Cup	9/32	1,80	10,05	2,80	10,0	4,09	1,4
St dev	10		0,01	1,3						0,00	0,00	0,00	0,0	0,29	0,1
Average	188	1,5591	0,88	12,3				Standard Cup	9/32	1,57	10,05	2,80	10,0	5,38	1,7
St dev	9		0,01	0,8						0,00	0,00	0,00	0,0	0,22	0,0
Average	208	1,5591	0,90	9,8				Standard Cup	9/32	1,41	10,05	2,80	10,0	6,11	1,8
St dev	10		0,01	0,5						0,00	0,00	0,00	0,0	0,27	0,0
Average	220	1,5591	0,91	8,5	0,0	101	4,6	Standard Cup	9/32	1,29	10,06	2,80	10,0	6,60	1,9
St dev	8		0,00	0,3		17	0,2			0,00	0,02	0,00	0,0	0,18	0,0
Max						134									
Average	220	1,5591	0,93	7,4				Standard Cup	9/32	1,18	10,10	2,80	10,0	6,69	1,9
St dev	9		0,00	0,3						0,00	0,00	0,00	0,0	0,25	0,0
<b>Fette PT 2090/43 16.12.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	106	1,5591	0,80	20,1	0,2	7	1,7	Standard Cup	7	1,94	9,50	3,35	12	2,71	1,00
St dev	6		0,01	0,8		5	0,7							0,14	0,05
Max						16									
Average	148	1,5591	0,89	11,2				Standard Cup	7	1,60	9,50	3,20	12	4,24	1,44
St dev	6		0,01	0,6										0,17	0,04
Average	170	1,5591	0,92	8,0				Standard Cup	7	1,44	9,50	2,97	12	5,11	1,63
St dev	7		0,01	0,5										0,19	0,04
Average	184	1,5591	0,95	5,5				Standard Cup	7	1,33	9,50	2,90	12	5,68	1,74
St dev	5		0,00	0,4										0,13	0,02
Average	193	1,5591	0,95	4,6	0,3	86	4,4	Standard Cup	7	1,23	9,50	2,80	12	6,02	1,79
St dev	8		0,01	0,7		11	0,1							0,22	0,04
Max						99									
Average	204	1,5591	0,96	3,5	0,4	112	4,7	Standard Cup	7	1,12	9,50	2,74	12	6,49	1,87
St dev	9		0,01	1,1		18	0,2							0,29	0,04
Max						131									
Average	202	1,5591	0,98	2,5	0,4	128	4,8	Standard Cup	7	1,01	9,50	2,68	12	6,42	1,86
St dev	6		0,01	0,5		16	0,1							0,21	0,03
Max						145									

Tabelle 147: Placebo DC - Presster (Fette-Simulation) und Fette PT 2090/43 – Teil 2

## Anhang Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen

Fette PT 2090/43 16.12.04	Press Brand	Press Model	Desired Press Speed (TPH)	Desired Dwell Time (ms)	Achieved Dwell Time (ms)	Lower Pre-compression Peak (kN)	Compression Peak (kN)	Log. HPK	Ln HPK	Max.Upper Punch Displacement (mm)	Max. Lower Punch Displacement (mm)	Min. Stem-pelabstand	Peak Ejection (N)	Weight (mg)	Thickness (mm)	Diameter (mm)
Average	Fette	PT2090	96.000	10,0	1,5	3,2	0,5	1,2	1,5	3,50; 3,50				150,6	3,79	7,12
St dev						0,1								1,3	0,01	0,01
Max																
Average	Fette	PT2090	96.000	10,0	1,5	5,4	0,7	1,7	1,5	3,50; 3,50				150,7	3,47	7,11
St dev						0,2								1,3	0,02	0,01
Average	Fette	PT2090	96.000	10,0	1,5	7,0	0,8	1,9	1,5	3,50; 3,50				150,1	3,36	7,10
St dev						0,3								1,5	0,01	0,01
Average	Fette	PT2090	96.000	10,0	1,4	7,6	0,9	2,0	1,4	3,50; 3,50				148,9	3,31	7,10
St dev						0,3								1,5	0,01	0,01
Average	Fette	PT2090	96.000	10,0	1,5	11,9	1,1	2,5	1,5	3,50; 3,50				150,1	3,23	7,11
St dev						0,3								1,7	0,02	0,02
Max																
<b>Nachm. 06.01.05</b>																
Average	Fette	PT2090	96.000	10,0	1,5	1,5	3,2	0,5	1,2	3,50; 3,50				150,9	3,84	7,06
St dev							0,1							1,5	0,01	0,01

Tabelle 148: Placebo DC - Presster (Fette-Simulation) und Fette PT 2090/43 – Teil 3

Fette PT 2090/43 16.12.04	Hardness (N)	absolute density	act. rel. density (solid fraction)	Porosität [%]	Friabilität [%]	Zerfallszeit [s]	In Zerfallszeit	Punch ID	Punch Size (inch)	CO Step Motor Pos. (mm)	Dosing Step Motor Pos. (mm)	PCO Step Motor Pos. (mm)	EJ Step Motor Pos. (deg)	Tensile Strength (MPa)	InTS
Average	100	1,5591	0,79	20,7	0,0	8	2,0	Standard Cup	7	2,00	9,50	2,68	12	2,51	0,92
St dev	5		0,01	0,6		4	0,6							0,14	0,06
Max						15									
Average	151	1,5591	0,89	11,2				Standard Cup	7	1,65	9,50	2,68	12	4,29	1,46
St dev	5		0,01	0,6										0,16	0,04
Average	168	1,5591	0,92	8,1				Standard Cup	7	1,48	9,50	2,68	12	5,00	1,61
St dev	7		0,01	0,5										0,20	0,04
Average	174	1,5591	0,93	6,9				Standard Cup	7	1,43	9,50	2,68	12	5,29	1,66
St dev	8		0,01	0,8										0,24	0,04
Average	199	1,5591	0,97	3,3	0,3	96	4,5	Standard Cup	7	1,18	9,50	2,68	12	6,25	1,83
St dev	13		0,01	0,9		27	0,4							0,34	0,05
Max						118									
<b>Nachm. 06.01.05</b>															
Average	100	1,5591	0,78	21,5	0,0			Standard Cup	7	2,00	9,50	2,68	12	2,49	0,91
St dev	5		0,01	0,9										0,12	0,05

Tabelle 149: Placebo DC - Presster (Fette-Simulation) und Fette PT 2090/43 – Teil 4

**Anhang**  
**Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>Presster, 06.01.05</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre-compression Peak (kN)</b>	<b>Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. HPK</b>	<b>Ln HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem-pelabstand</b>	<b>Peak Ejection (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thickness (mm)</b>	<b>Diameter (mm)</b>
Average	FETTE	PT 2090	190.000	8,0	8,3	1,7	3,1	0,5	1,1	-3,16	-5,73	2,57	153,6	150,6	4,00	6,95
St dev					0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,02	0,03	0,03	6,7	1,7	0,04	0,00
Max																
Average	FETTE	PT 2090	190.000	8,0	8,2	1,7	8,5	0,9	2,1	-3,06	-5,09	2,03	120,8	151,1	3,46	6,98
St dev					0,1	0,1	0,4	0,0	0,1	0,02	0,03	0,03	9,3	2,0	0,03	0,01
Average	FETTE	PT 2090	190.000	8,0	8,3	1,7	11,2	1,0	2,4	-3,06	-4,95	1,90	116,2	151,2	3,38	6,97
St dev					0,1	0,1	0,7	0,0	0,1	0,01	0,02	0,02	7,5	2,1	0,02	0,00
Max																
Average	FETTE	PT 2090	190.000	8,0	8,3	1,7	12,7	1,1	2,5	-3,05	-4,89	1,84	115,6	150,7	3,37	6,97
St dev					0,1	0,0	0,4	0,0	0,0	0,01	0,03	0,03	7,7	1,4	0,03	0,00
<b>Fette PT 2090/43 16.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre-compression Peak (kN)</b>	<b>Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. HPK</b>	<b>Ln HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem-pelabstand</b>	<b>Peak Ejection (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thickness (mm)</b>	<b>Diameter (mm)</b>
Average	Fette	PT2090	118.700	8,1		0,7	3,1	0,5	1,1	3,50; 3,50				150,7	3,80	7,07
St dev							0,1							1,3	0,01	0,02
Max																
Average	Fette	PT2090	118.700	8,1		1,3	11,4	1,1	2,4	3,50; 3,50				150,3	3,25	7,04
St dev							0,3							1,6	0,03	0,01
Max																
Average	Fette	PT2090	118.700	8,1		1,5	3,0	0,5	1,1	3,50; 3,50				149,8	3,78	7,12
St dev							0,2							1,6	0,01	0,01
Max																
Average	Fette	PT2090	118.700	8,1		1,5	11,8	1,1	2,5	3,50; 3,50				150,2	3,23	7,12
St dev							0,4							1,4	0,03	0,02
Max																

**Tabelle 150: Placebo DC - Presster (Fette-Simulation) und Fette PT 2090/43 – Teil 5**

## Anhang Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen

<b>Presster, 06.01.05</b>	<b>Hard- ness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Poro- sität [%]</b>	<b>Fria- bilität [%]</b>	<b>Zer- falls- zeit [s]</b>	<b>In Zer- falls- zeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	104	1,5591	0,74	25,6	0,0	3	1,4	Standard Cup	9/32	2,10	10,10	2,80	10,0	2,63	0,9
St dev	6		0,01	1,2		3	0,6			0,00	0,00	0,00	0,0	0,18	0,1
Max						6									
Average	212	1,5591	0,89	10,5				Standard Cup	9/32	1,40	10,10	2,80	10,0	6,75	1,8
St dev	11		0,01	0,6						0,00	0,00	0,00	0,0	0,36	0,1
Average	219	1,5591	0,92	8,4	0,1	76	4,3	Standard Cup	9/32	1,25	10,20	2,80	10,0	7,25	1,9
St dev	8		0,00	0,3		25	0,4			0,00	0,00	0,00	0,0	0,23	0,0
Max						112		Standard Cup	9/32	1,18	10,14	2,80	10,0	7,52	1,9
Average	225	1,5591	0,92	8,0						0,00	0,05	0,00	0,0	0,17	0,0
St dev	6		0,00	0,3											
<b>Fette PT 2090/43 16.12.04</b>	<b>Hard- ness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Poro- sität [%]</b>	<b>Fria- bilität [%]</b>	<b>Zer- falls- zeit [s]</b>	<b>In Zer- falls- zeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	99	1,5591	0,79	20,7	0,1	6	1,7	Standard Cup	7	1,97	9,50	3,30	12	2,52	0,92
St dev	5		0,01	0,8		3	0,6							0,14	0,05
Max						11									
Average	191	1,5591	0,96	4,4	0,3	83	4,4	Standard Cup	7	1,22	9,50	2,80	12	6,00	1,79
St dev	6		0,01	1,0		22	0,3							0,20	0,03
Max						115									
Average	99	1,5591	0,80	20,1	0,0	7	2,0	Standard Cup	7	1,97	9,50	2,70	12	2,51	0,92
St dev	5		0,01	0,5		1	0,1							0,14	0,06
Max						9									
Average	196	1,5591	0,96	3,5	0,0	91	4,5	Standard Cup	7	1,20	9,50	2,70	12	6,14	1,81
St dev	9		0,01	1,2		19	0,2							0,25	0,04
Max						123									

**Tabelle 151: Placebo DC - Presster (Fette-Simulation) und Fette PT 2090/43 – Teil 6**

**Anhang  
Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>Presster, 07.01.05</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Compres- sion Peak (kN)</b>	<b>Log. HPK</b>	<b>Ln HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Dia- meter (mm)</b>
Average	FETTE	PT 2090	253.000	6,0	6,1	1,7	3,4	0,5	1,2	-3,18	-5,68	2,50	183,9	149,7	3,97	7,00
St dev					0,0	0,1	0,2	0,0	0,1	0,01	0,03	0,03	11,4	2,5	0,03	0,00
Max																
Average	FETTE	PT 2090	253.000	6,0	6,1	1,8	8,7	0,9	2,2	-3,07	-5,06	1,99	194,9	151,3	3,47	6,97
St dev					0,0	0,1	0,6	0,0	0,1	0,02	0,03	0,03	8,9	1,2	0,02	0,00
Average	FETTE	PT 2090	253.000	6,0	6,1	1,8	11,4	1,1	2,4	-3,05	-4,92	1,87	201,8	151,0	3,40	6,96
St dev					0,0	0,1	0,5	0,0	0,0	0,01	0,03	0,03	9,7	1,8	0,02	0,00
Max																
Average	FETTE	PT 2090	253.000	6,0	6,1	1,8	13,3	1,1	2,6	-3,06	-4,86	1,80	205,1	151,3	3,38	6,95
St dev					0,0	0,1	0,6	0,0	0,0	0,01	0,03	0,03	8,7	1,8	0,03	0,00
<b>Fette PT 2090/43 16.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Compres- sion Peak (kN)</b>	<b>Log. HPK</b>	<b>Ln HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Dia- meter (mm)</b>
Average	Fette	PT2090	160.000	6,0		0,6	3,2	0,5	1,2	3,50; 3,50				149,9	3,79	7,12
St dev							0,1							1,8	0,01	0,01
Max																
Average	Fette	PT2090	160.000	6,0		1,3	10,9	1,0	2,4	3,50; 3,50				149,1	3,24	7,11
St dev							0,5							2,1	0,03	0,02
Max																
Average	Fette	PT2090	160.000	6,0		1,6	3,2	0,5	1,2	3,50; 3,50				150,3	3,82	7,06
St dev							0,1							1,8	0,02	0,02
Max																
Average	Fette	PT2090	160.000	6,0		1,4	11,9	1,1	2,5	3,50; 3,50				150,0	3,24	7,05
St dev							0,4							1,9	0,03	0,02
Max																

**Tabelle 152: Placebo DC - Presster (Fette-Simulation) und Fette PT 2090/43 – Teil 7**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>Presster, 07.01.05</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	105	1,5591	0,75	25,5	0,1	4	1,4	Standard Cup	9/32	2,10	10,47	2,80	10,0	2,67	0,9
St dev	11		0,01	1,4		2	0,6			0,00	0,09	0,00	0,0	0,29	0,1
Max						8									
Average	200	1,5591	0,89	10,9				Standard Cup	9/32	1,40	11,00	2,80	10,0	6,34	1,8
St dev	4		0,01	0,6						0,00	0,00	0,00	0,0	0,16	0,0
Average	216	1,5591	0,91	8,8	0,1	84	4,4	Standard Cup	9/32	1,25	11,00	2,80	10,0	7,10	1,9
St dev	6		0,00	0,4		22	0,4			0,00	0,00	0,00	0,0	0,23	0,0
Max						112		Standard Cup	9/32	1,18	10,82	2,80	10,0	7,45	1,9
Average	224	1,5591	0,92	8,1						0,00	0,08	0,00	0,0	0,20	0,0
St dev	6		0,00	0,2											
<b>Fette PT 2090/43 16.12.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	99	1,5591	0,79	21,3	0,0	8	1,8	Standard Cup	7	1,99	9,50	3,30	12	2,50	0,91
St dev	4		0,01	0,8		7	0,8							0,09	0,04
Max						21									
Average	191	1,5591	0,96	4,4	0,1	65	4,1	Standard Cup	7	1,23	9,50	2,80	12	5,98	1,79
St dev	11		0,01	0,8		20	0,3							0,31	0,05
Max						91									
Average	97	1,5591	0,79	21,2	0,1	6	1,7	Standard Cup	7	2,01	9,50	2,70	12	2,45	0,89
St dev	6		0,01	0,9		4	0,7							0,16	0,07
Max						11									
Average	194	1,5591	0,96	3,6	0,3	86	4,4	Standard Cup	7	1,18	9,50	2,75	12	6,11	1,81
St dev	7		0,00	0,4		18	0,2							0,21	0,04
Max						109									

**Tabelle 153: Placebo DC - Presster (Fette-Simulation) und Fette PT 2090/43 – Teil 8**

## Anhang Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen

Presster, 08.01.05	Press Brand	Press Model	Desired Press Speed (TPH)	Desired Dwell Time (ms)	Achieved Dwell Time (ms)	Lower Pre- compression Peak (kN)	Lower Com- pression Peak (kN)	Log. u. HPK	Ln u. HPK	Max.Upper Punch Displace- ment (mm)	Max. Lower Punch Displace- ment (mm)	Min. Stem- pelab- stand	Peak Ejec- tion (N)	Weight (mg)	Thick- ness (mm)	Dia- meter (mm)
Average	FETTE	PT 2090	253.000	8,0	8,2	0,0	3,2	0,5	1,2	-5,10	-5,67	0,57	153,5	150,6	3,99	6,97
St dev					0,0	0,0	0,3	0,0	0,1	0,27	0,02	0,26	7,0	4,0	0,04	0,00
Average	FETTE	PT 2090	190.000	8,0	8,2	0,0	9,1	1,0	2,2	-4,54	-5,06	0,52	143,1	152,3	3,48	6,94
St dev					0,0	0,0	0,7	0,0	0,1	0,36	0,03	0,36	6,4	2,2	0,04	0,00
<b>IMA Com- prima 300/36 04.01.05</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Lower Com- pression Peak (kN)</b>	<b>Log. u. HPK</b>	<b>Ln u. HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm) Achse 6; 7</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Dia- meter (mm)</b>
Average	IMA	Co. 300	260.000	9,2		n/a	3,3	0,5	1,2		1,46; 2,16			151,4	4,17	7,03
St dev							0,8							4,4	0,02	0,02
Max																
Average	IMA	Co. 300	260.000	9,2		n/a	5,0	0,7	1,6		1,48; 2,16			151,0	3,78	7,02
St dev							1,4							5,3	0,02	0,02
Average	IMA	Co. 300	260.000	9,2		n/a	7,1	0,9	2,0		1,48; 2,12			148,4	3,56	7,00
St dev							2,3							5,2	0,02	0,01
Average	IMA	Co. 300	260.000	9,2		n/a	8,5	0,9	2,1		1,46; 2,12			150,8	3,48	7,01
St dev							3,0							5,2	0,03	0,01
Max																
Average	IMA	Co. 300	290.000	8,0		n/a	5,0	0,7	1,6		1,50; 2,16			152,7	3,78	7,00
St dev							1,2							5,1	0,09	0,02
Average	IMA	Co. 300	290.000	8,0		n/a	6,9	0,8	1,9		1,50; 2,12			150,6	3,60	7,00
St dev							2,0							5,0	0,02	0,02
Average	IMA	Co. 300	290.000	8,0		n/a	8,8	0,9	2,2		1,50; 2,10			152,0	3,47	6,99
St dev							2,6							5,6	0,05	0,01
Max																
Average	IMA	Co. 300	300.000	7,8		n/a	3,4	0,5	1,2		1,50; 2,14			149,7	4,23	7,02
St dev							0,7							6,6	0,01	0,01
Max																
Average	IMA	Co. 300	300.000	7,8		n/a	5,1	0,7	1,6		1,46; 2,12			150,7	3,78	7,00
St dev							1,3							4,8	0,03	0,00
Average	IMA	Co. 300	300.000	7,8		n/a	6,9	0,8	1,9		1,46; 2,14			151,0	3,65	7,00
St dev							1,8							5,3	0,09	0,01
Average	IMA	Co. 300	300.000	7,8		n/a	9,3	1,0	2,2		1,46; 2,10			152,1	3,47	7,01
St dev							2,7							5,4	0,05	0,02
Max																

**Tabelle 154: Placebo DC - Presster (IMA Comprima-Simulation) und IMA Comprima 300/36 – Teil 1**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>Presster, 08.01.05</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	103	1,5591	0,74	26,38				Standard Cup	9/32	2,10	10,10	14,30	10,0	2,47	0,90
St dev	12		0,02	1,79						0,00	0,00	0,00	0,0	0,28	0,11
Average	198	1,5591	0,89	11,01				Standard Cup	9/32	1,42	10,10	14,30	10,0	5,73	1,75
St dev	10		0,01	0,56						0,00	0,00	0,00	0,0	0,25	0,04
<b>IMA Comprima 300/36 04.01.05</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>Achse 5 (mm)</b>	<b>Achse 2 (mm)</b>	<b>Achse 4 (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	66	1,5591	0,72	27,7	0,1	6	1,8	IMA	7	2,38	9,60	4,42		1,49	0,38
St dev	12		0,02	2,0		1	0,1							0,27	0,21
Max						8									
Average	107	1,5591	0,81					IMA	7	2,00	9,60	4,42		2,75	1,00
St dev	19		0,03											0,48	0,18
Average	114	1,5591	0,83					IMA	7	1,84	9,62	4,40		3,16	1,14
St dev	14		0,02											0,38	0,12
Average	124	1,5591	0,88	11,8	0,0	34	3,5	IMA	7	1,70	9,62	4,44		3,55	1,26
St dev	19		0,02	2,5		14	0,4							0,51	0,15
Max						58									
Average	115	1,5591	0,82					IMA	7	2,06	9,48	3,46		2,96	1,07
St dev	22		0,04											0,64	0,22
Average	124	1,5591	0,86	14,4											
St dev	17		0,02	2,3				IMA	7	1,86	9,48	3,42		3,41	1,22
Average	137	1,5591	0,88	12,2	0,0	38	3,6	IMA	7	1,74	9,34	3,42		3,96	1,37
St dev	19		0,02	2,3		11	0,3							0,46	0,12
Max						52									
Average	61	1,5591	0,70	30,2	0,1	6	1,8	IMA	7	2,50	9,32	3,46		1,35	0,26
St dev	15		0,03	3,1		2	0,3							0,34	0,28
Max						10									
Average	107	1,5591	0,79	21,1				IMA	7	2,06	9,32	3,46		2,74	1,00
St dev	16		0,02	2,2										0,39	0,15
Average	133	1,5591	0,85	15,2				IMA	7	1,86	9,38	3,46		3,59	1,27
St dev	14		0,04	4,2										0,40	0,11
Average	135	1,5591	0,88	12,0	0,0	39	3,6	IMA	7	1,76	9,36	3,46		3,87	1,34
St dev	23		0,03	2,9		16	0,6							0,61	0,16
Max						54									

**Tabelle 155: Placebo DC - Presster (IMA Comprima-Simulation) und IMA Comprima 300/36 – Teil 2**

## Anhang Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen

Presster, 20.12.04	Press Brand	Press Model	Desired Press Speed (TPH)	Desired Dwell Time (ms)	Achieved Dwell Time (ms)	Upper Pre-compression Peak (kN)	Upper Compression Peak (kN)	Log. Ob. HPK	Ln Ob. HPK	Max.Upper Punch Displacement (mm)	Max. Lower Punch Displacement (mm)	Min. Stem-pelabstand	Peak Ejection (N)	Weight (mg)	Thick-ness (mm)	Dia-meter (mm)
Average	KORSCH	PH343	152.000	10,0	10,2	1,5	3,3	0,5	1,2	-3,33	-5,91	2,57	194,4	150,5	4,02	6,98
St dev					0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,01	0,01	0,01	6,2	1,8	0,01	0,00
Max																
Average	KORSCH	PH343	152.000	10,0	10,3	1,4	4,9	0,7	1,6	-3,29	-5,60	2,31	153,7	148,9	3,70	6,98
St dev					0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,01	0,01	0,01	12,1	1,5	0,01	0,00
Average	KORSCH	PH343	152.000	10,0	10,3	1,5	6,0	0,8	1,8	-3,28	-5,49	2,21	183,8	150,8	3,61	6,98
St dev					0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,01	0,01	0,01	6,9	1,5	0,01	0,00
Average	KORSCH	PH343	152.000	10,0	10,3	1,5	7,4	0,9	2,0	-3,26	-5,35	2,09	174,0	150,0	3,52	6,97
St dev					0,0	0,1	0,4	0,0	0,1	0,01	0,01	0,02	6,5	2,0	0,02	0,00
Average	KORSCH	PH343	152.000	10,0	10,3	1,5	8,8	0,9	2,2	-3,24	-5,27	2,03	169,1	149,9	3,47	6,97
St dev					0,0	0,1	0,6	0,0	0,1	0,01	0,01	0,02	6,2	2,1	0,03	0,00
Average	KORSCH	PH343	152.000	10,0	10,3	1,5	10,7	1,0	2,4	-3,19	-5,19	2,00	136,7	150,5	3,42	6,96
St dev					0,0	0,0	0,5	0,0	0,0	0,01	0,01	0,02	6,7	1,6	0,02	0,01
Max																
Average	KORSCH	PH343	152.000	10,0	10,3	1,5	13,1	1,1	2,6	-3,17	-5,09	1,92	156,6	150,7	3,38	6,97
St dev					0,0	0,1	0,8	0,0	0,1	0,01	0,01	0,02	5,9	2,0	0,03	0,01
Max																
Average	KORSCH	PH343	152.000	10,0	10,3	1,5	19,6	1,3	3,0	-3,08	-4,88	1,80	161,5	152,0	3,38	6,97
St dev					0,0	0,0	0,5	0,0	0,0	0,01	0,01	0,02	4,7	1,0	0,02	0,01
<b>Korsch Ph 300e/43 08.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre-compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. Ob. HPK</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem-pelabstand</b>	<b>Peak Ejection (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick-ness (mm)</b>	<b>Dia-meter (mm)</b>
Average	KORSCH	PH343	95.460	10,1		0,6	3,3	0,5	0,6	3,2; 3,4				149,5	3,73	7,13
St dev							0,1							0,9	0,01	0,02
Average	KORSCH	PH343	95.460	10,1		0,8	5,2	0,7	0,8	3,2; 3,4				149,9	3,51	7,15
St dev							0,2							0,9	0,01	0,03
Average	KORSCH	PH343	95.460	10,1		0,9	7,2	0,9	0,9	3,2; 3,4				151,2	3,32	7,12
St dev							0,3							0,9	0,01	0,03
Average	KORSCH	PH343	95.460	10,1		1,0	9,1	1,0	1,0	3,2; 3,4				149,6	3,21	7,10
St dev							0,5							0,9	0,01	0,02
Average	KORSCH	PH343	95.460	10,1		1,2	11,5	1,1	1,2	3,3; 3,5				149,6	3,20	7,11
St dev							0,6							0,8	0,01	0,03

Tabelle 156: Paracetamol 10 % DC - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/43 - Teil 1

**Anhang**  
**Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>Presster, 20.12.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	94	1,5298	0,76	24,5	0,0	10	2,1	Standard Cup	9/32	2,30	9,54	2,80	10,0	2,25	0,8
St dev	7		0,01	0,9		6	0,8			0,00	0,00	0,00	0,0	0,16	0,1
Max						25									
Average	135	1,5298	0,82	17,5				Standard Cup	9/32	1,95	9,54	2,80	10,0	3,59	1,3
St dev	4		0,01	0,7						0,00	0,00	0,00	0,0	0,10	0,0
Average	156	1,5298	0,86	14,0				Standard Cup	9/32	1,85	9,54	2,80	10,0	4,26	1,4
St dev	9		0,01	0,7						0,00	0,00	0,00	0,0	0,22	0,1
Average	170	1,5298	0,88	12,0				Standard Cup	9/32	1,70	9,54	2,80	10,0	4,83	1,6
St dev	6		0,00	0,5						0,00	0,00	0,00	0,0	0,15	0,0
Average	183	1,5298	0,90	10,0				Standard Cup	9/32	1,60	9,54	2,80	10,0	5,31	1,7
St dev	10		0,01	0,6						0,00	0,00	0,00	0,0	0,22	0,0
Average	197	1,5298	0,92	8,4	0,0	136	2,3	Standard Cup	9/32	1,46	9,54	2,80	10,0	5,81	1,8
St dev	8		0,00	0,4		23	0,4			0,00	0,00	0,00	0,0	0,21	0,0
Max						168	2,8	Standard Cup	9/32	1,35	9,54	2,80	10,0	6,05	1,8
Average	201	1,5298	0,93	7,2	0,0	13	0,2			0,00	0,00	0,00	0,0	0,25	0,0
St dev	10		0,00	0,4		12	0,2								
Max						46	0,8	Standard Cup	9/32	1,10	9,54	2,80	10,0	6,30	1,8
Average	210	1,5298	0,94	6,1						0,00	0,00	0,00	0,0	0,18	0,0
St dev	6		0,00	0,2											
<b>Korsch Ph 300e/43 08.12.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	100	1,5298	0,82	17,6	0,1	9	2,0	Standard Cup	7	2,1	9,0	2,5	13	2,58	0,95
St dev	4		0,00	0,4		6	0,5							0,11	0,04
Max						19									
Average	1,5298	110,5	0,89	11,4				Standard Cup	7	1,8	9,0	2,2	13	3,63	1,29
St dev		0,6	0,00	0,4										0,17	0,05
Average	1,5298	103,3	0,96	4,0				Standard Cup	7	1,7	9,3	2,1	13	5,78	1,75
St dev		0,2	0,00	0,5										0,33	0,06
Average	1,5298	99,0	0,99	1,3				Standard Cup	7	1,6	9,3	2,0	13	6,64	1,89
St dev		0,3	0,00	0,3										0,43	0,07
Max	1,5298	98,8		1,2	0,2	105	4,6	Standard Cup	7	1,4	9,3	1,8	13	6,54	1,88
Average		0,3	0,99	0,3		22	0,2							0,38	0,06
Max			0,00			133									

**Tabelle 157: Paracetamol 10 % DC - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/43 - Teil 2**

**Anhang  
Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>Presster, 29.11.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. Ob. HPK</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Dia- meter (mm)</b>
Average	KORSCH	PH343	190.000	8,0	8,2	1,5	3,4	0,5	1,2	-3,34	-5,93	2,59	206,1	151,3	4,00	6,98
St dev					0,1	0,1	0,2	0,0	0,1	0,01	0,01	0,01	5,6	2,2	0,01	0,00
Max																
Average	KORSCH	PH343	190.000	8,0	8,3	1,5	13,2	1,1	2,6	-3,17	-5,09	1,92	166,6	150,9	3,39	6,96
St dev					0,0	0,1	0,8	0,0	0,1	0,01	0,01	0,02	6,1	2,3	0,04	0,01
Max																
<b>Korsch Ph 300e/43 07.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. Ob. HPK</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Dia- meter (mm)</b>
Average	KORSCH	PH343	118.680	8,1		0,6	3,2	0,5	1,2	3,2; 3,4				148,4	3,74	7,11
St dev							0,1							1,0	0,01	0,03
Max																
Average	KORSCH	PH343	118.680	8,1		1,1	9,2	1,0	2,2	3,3; 3,5				149,8	3,37	7,11
St dev							0,5							1,3	0,13	0,01
Average	KORSCH	PH343	118.680	8,1		1,2	11,6	1,1	2,5	3,3; 3,5				149,0	3,27	7,10
St dev							0,7							1,0	0,03	0,02
Max																
Average	KORSCH	PH343	118.680	8,1		1,3	13,1	1,1	2,6	3,3; 3,5				149,6	3,26	7,10
St dev							0,7							1,0	0,02	0,01
Max																
Average	KORSCH	PH343	118.680	8,1		1,4	15,4	1,2	2,7	3,3; 3,5				150,4	3,26	7,09
St dev							0,8							0,9	0,02	0,01
Average	KORSCH	PH343	118.680	8,1		1,6	18,6	1,3	2,9	3,3; 3,5				149,7	3,21	7,09
St dev							0,8							0,8	0,02	0,01

**Tabelle 158: Paracetamol 10 % DC - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/43 - Teil 3**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>Presster, 29.11.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	94	1,5298	0,76	24,0	0,0	23	2,9	Standard Cup	9/32	2,30	9,54	2,80	10,0	2,24	0,8
St dev	8		0,01	1,4		14	0,7			0,00	0,00	0,00	0,0	0,19	0,1
Max						57									
Average	199	1,5298	0,93	7,0	0,0	179	5,2	Standard Cup	9/32	1,35	9,54	2,80	10,0	5,95	1,8
St dev	10		0,00	0,3		36	0,2			0,00	0,00	0,00	0,0	0,24	0,0
Max						241									
<b>Korsch Ph 300e/43 07.12.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	97	1,5298	0,81	18,7	0,1	4	1,4	Standard Cup	7	2,1	9,1	2,5	13	2,49	0,91
St dev	7		0,01	0,6		1	0,3							0,18	0,07
Max						5									
Average	162	1,5298	0,93					Standard Cup	7	1,6	9,3	2,0	13	4,83	1,56
St dev	23		0,04											0,82	0,22
Average	179	1,5298	0,96	3,9	0,2	103	4,6	Standard Cup	7	1,5	9,2	1,9	13	5,54	1,71
St dev	12		0,01	0,7		25	0,3							0,38	0,07
Max						129									
Average	184	1,5298	0,97	3,1	0,2	169	5,1	Standard Cup	7	1,4	9,3	1,8	13	5,72	1,74
St dev	11		0,00	0,5		29	0,2							0,34	0,06
Max						197									
Average	192	1,5298	0,97					Standard Cup	7	1,4	9,3	1,8	13	5,96	1,78
St dev	14		0,01											0,43	0,07
Average	207	1,5298	0,99					Standard Cup	7	1,3	9,3	1,7	13	6,57	1,88
St dev	12		0,01											0,40	0,06

**Tabelle 159: Paracetamol 10 % DC - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/43 - Teil 4**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>Presster, 01.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre-compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. Ob. HPK</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Max. Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem-pelabstand</b>	<b>Peak Ejection (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick-ness (mm)</b>	<b>Dia-meter (mm)</b>
Average	KORSCH	PH343	253.000	6,0	6,1	1,5	3,3	0,5	1,2	-3,35	-5,89	2,54	234,3	149,9	4,00	6,98
St dev				0,0	0,0	0,1	0,2	0,0	0,1	0,01	0,03	0,02	7,8	2,3	0,01	0,00
Max																
Average	KORSCH	PH343	253.000	6,0	6,1	1,5	11,0	1,0	2,4	-3,20	-5,18	1,98	209,4	151,5	3,45	6,96
St dev				0,0	0,0	0,1	0,6	0,0	0,1	0,01	0,01	0,02	7,3	1,8	0,02	0,00
Average	KORSCH	PH343	253.000	6,0	6,1	1,6	12,7	1,1	2,5	-3,17	-5,09	1,92	219,7	150,4	3,42	6,98
St dev				0,0	0,0	0,1	0,7	0,0	0,1	0,01	0,01	0,02	7,1	2,1	0,03	0,00
<b>Korsch Ph 300e/43 07.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre-compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. Ob. HPK</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Max. Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem-pelabstand</b>	<b>Peak Ejection (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick-ness (mm)</b>	<b>Dia-meter (mm)</b>
Average	KORSCH	PH343	159.960	6,0		0,6	3,2	0,5	1,2	3,2; 3,4				150,9	3,90	7,07
St dev							0,2							1,4	0,01	0,02
Max																
Average	KORSCH	PH343	159.960	6,0		1,2	8,6	0,9	2,2	3,3; 3,5				149,9	3,36	7,11
St dev							0,5							1,4	0,02	0,01
Average	KORSCH	PH343	159.960	6,0		1,25	9,4	1,0	2,2	3,3; 3,5				149,6	3,32	7,11
St dev														0,9	0,01	0,02
Average	KORSCH	PH343	159.960	6,0		1,3	11,4	1,1	2,4	3,2; 3,4				150,2	3,30	7,10
St dev							0,7							1,5	0,01	0,02
Max																
Average	KORSCH	PH343	159.960	6,0		1,4	13,0	1,1	2,6	3,3; 3,5				150,8	3,28	7,11
St dev							0,7							1,2	0,03	0,01
Max																
Average	KORSCH	PH343	159.960	6,0		1,4	14,5	1,2	2,7	3,3; 3,5				150,7	3,29	7,10
St dev							0,7							1,2	0,02	0,01
Average	KORSCH	PH343	159.960	6,0		1,6	19,2	1,3	3,0	3,3; 3,5				148,6	3,21	7,09
St dev							1,0							1,4	0,04	0,01

**Tabelle 160: Paracetamol 10 % DC - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/43 - Teil 5**

## Anhang Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen

<b>Presster, 01.12.04</b>	<b>Hard- ness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Poro- sität [%]</b>	<b>Fria- bilität [%]</b>	<b>Zer- falls- zeit [s]</b>	<b>In Zer- falls- zeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	92	1,5298	0,76	24,2	0,0	13	2,4	Standard Cup	9/32	2,30	9,54	2,80	10,0	2,19	0,8
St dev	7		0,01	1,3		7	0,5			0,00	0,00	0,00	0,0	0,18	0,1
Max						28									
Average	188	1,5298	0,91	8,8	0,0	134	4,9	Standard Cup	9/32	1,46	9,90	2,80	10,0	5,50	1,7
St dev	7		0,01	0,5		21	0,2			0,00	0,00	0,00	0,0	0,20	0,0
Max						164									
Average	191	1,5298	0,92	8,3	0,0	163	5,1	Standard Cup	9/32	1,35	9,54	2,80	10,0	5,63	1,7
St dev	8		0,00	0,3		28	0,2			0,00	0,00	0,00	0,0	0,19	0,0
Max						227									
<b>Korsch Ph 300e/43 07.12.04</b>	<b>Hard- ness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Poro- sität [%]</b>	<b>Fria- bilität [%]</b>	<b>Zer- falls- zeit [s]</b>	<b>In Zer- falls- zeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	85	1,5298	0,79	21,4	0,1	7	1,9	Standard Cup	7	2,2	9,7	2,6	13	2,08	0,73
St dev	5		0,01	0,8		3	0,3							0,11	0,05
Max						11									
Average	170	1,5298	0,94					Standard Cup	7	1,6	9,6	2,0	13	5,04	1,62
St dev	8		0,01											0,40	0,08
Average	174	1,5298	0,95					Standard Cup	7	1,55	9,6	1,95	13	5,27	1,66
St dev	10		0,00											0,30	0,06
Average	184	1,5298	0,96	3,9	0,2	138	4,9	Standard Cup	7	1,5	9,7	1,9	13	5,61	1,72
St dev	10		0,00	0,5		46	0,4							0,33	0,06
Max						183									
Average	198	1,5298	0,97	3,4	0,2	173	5,1	Standard Cup	7	1,5	9,7	1,9	13	6,09	1,80
St dev	13		0,01	1,3		40	0,2							0,41	0,07
Max						235									
Average	194	1,5298	0,97					Standard Cup	7	1,4	9,7	1,8	13	5,95	1,78
St dev	7		0,01											0,25	0,04
Average	203	1,5298	0,98					Standard Cup	7	1,3	9,7	1,7	13	6,44	1,86
St dev	12		0,01											0,44	0,07

**Tabelle 161: Paracetamol 10 % DC - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/43 - Teil 6**

**Anhang  
Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>Presster, 09./11.01.05</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre-compression Peak (kN)</b>	<b>Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. HPK</b>	<b>Ln HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem-pelabstand</b>	<b>Peak Ejection (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick-ness (mm)</b>	<b>Dia-meter (mm)</b>
Average	FETTE	PT 2090	152.000	10,0	10,2	1,8	2,8	0,5	1,0	-3,15	-5,88	2,72	145,1	151,3	4,11	7,00
St dev					0,0	0,1	0,2	0,0	0,1	0,02	0,03	0,04	5,2	2,1	0,03	0,00
Max																
Average	FETTE	PT 2090	152.000	10,0	10,2	1,7	4,7	0,7	1,5	-3,12	-5,49	2,37	137,6	150,8	3,72	6,99
St dev					0,0	0,1	0,4	0,0	0,1	0,02	0,02	0,03	5,7	1,9	0,03	0,00
Average	FETTE	PT 2090	152.000	10,0	10,2	1,8	6,9	0,8	1,9	-3,10	-5,29	2,19	128,3	151,9	3,57	6,98
St dev					0,0	0,0	0,4	0,0	0,1	0,02	0,02	0,03	8,2	1,3	0,02	0,01
Average	FETTE	PT 2090	152.000	10,0	10,3	1,7	8,7	0,9	2,2	-3,08	-5,17	2,09	118,5	151,1	3,49	6,97
St dev					0,0	0,1	0,6	0,0	0,1	0,01	0,02	0,02	7,7	1,8	0,02	0,01
Average	FETTE	PT 2090	152.000	10,0	10,3	1,8	10,8	1,0	2,4	-3,07	-5,10	2,03	114,2	152,0	3,46	6,96
St dev					0,0	0,0	0,4	0,0	0,0	0,01	0,02	0,02	6,4	1,2	0,02	0,01
Max																
Average	FETTE	PT 2090	152.000	10,0	10,3	1,7	13,5	1,1	2,6	-3,06	-4,91	1,86	113,7	150,7	3,39	6,97
St dev					0,0	0,1	0,5	0,0	0,0	0,01	0,02	0,02	7,4	1,8	0,03	0,00
<b>Fette PT 2090/43 16.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre-compression Peak (kN)</b>	<b>Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. HPK</b>	<b>Ln HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem-pelabstand</b>	<b>Peak Ejection (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick-ness (mm)</b>	<b>Dia-meter (mm)</b>
Average	Fette	PT2090	96.000	10,0		0,6	3,3	0,5	1,2	3,50; 3,50				152,0	3,80	7,08
St dev							0,1							1,3	0,01	0,02
Max																
Average	Fette	PT2090	95.500	10,1		0,8	5,1	0,7	1,6	3,50; 3,50				152,0	3,56	7,08
St dev							0,2							1,0	0,01	0,01
Average	Fette	PT2090	95.500	10,1		0,9	7,2	0,9	2,0	3,50; 3,50				152,3	3,44	7,08
St dev							0,2							1,5	0,01	0,03
Average	Fette	PT2090	95.500	10,1		1,0	9,1	1,0	2,2	3,50; 3,50				152,1	3,38	7,08
St dev							0,3							1,1	0,02	0,01
Average	Fette	PT2090	95.500	10,1		1,2	11,7	1,1	2,5	3,50; 3,50				151,2	3,31	7,08
St dev							0,5							1,1	0,02	0,02
Max																

**Tabelle 162: Paracetamol 10 % DC - Presster (Fette-Simulation) und Fette PT 2090/43 – Teil 1**

**Anhang  
Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>Presster, 09./11. 01.05</b>	<b>Hard- ness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Poro- sität [%]</b>	<b>Fria- bilität [%]</b>	<b>Zer- falls- zeit [s]</b>	<b>In Zer- falls- zeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	85	1,5298	0,73	26,5	0,1	5	1,6	Standard Cup	9/32	2,20	10,05	2,80	10,0	1,97	0,67
St dev	8		0,01	1,2		1	0,2			0,00	0,13	0,00	0,0	0,20	0,10
Max						7									
Average	132	1,5298	0,82					Standard Cup	9/32	1,80	9,50	2,80	10,0	3,48	1,24
St dev	7		0,01							0,00	0,00	0,00	0,0	0,20	0,06
Average	172	1,5298	0,88					Standard Cup	9/32	1,60	9,50	2,80	10,0	4,79	1,57
St dev	4		0,01							0,00	0,00	0,00	0,0	0,13	0,03
Average	183	1,5298	0,90					Standard Cup	9/32	1,45	9,50	2,80	10,0	5,26	1,66
St dev	9		0,01							0,00	0,00	0,00	0,0	0,27	0,05
Average	196	1,5298	0,92	8,5	0,1	103	4,6	Standard Cup	9/32	1,35	9,50	2,80	10,0	5,72	1,74
St dev	6		0,00	0,4		34	0,4			0,00	0,00	0,00	0,0	0,17	0,03
Max						165									
Average	203	1,5298	0,93	6,9				Standard Cup	9/32	1,10	9,50	2,80	10,0	6,07	1,80
St dev	10		0,00	0,2						0,00	0,00	0,00	0,0	0,28	0,05
<b>Fette PT 2090/43 16.12.04</b>	<b>Hard- ness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Poro- sität [%]</b>	<b>Fria- bilität [%]</b>	<b>Zer- falls- zeit [s]</b>	<b>In Zer- falls- zeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	104	1,5298	0,82	18,5	0,1	15	2,2	Standard Cup	7	1,98	9,50	3,40	12	2,64	0,97
St dev	4		0,01	0,7		20	1,0							0,10	0,04
Max						55									
Average	138	1,5298	0,88	11,9				Standard Cup	7	1,72	9,50	3,22	12	3,80	1,33
St dev	6		0,00	0,4										0,15	0,04
Average	169	1,5298	0,92	7,5				Standard Cup	7	1,54	9,50	3,12	12	4,89	1,59
St dev	9		0,01	0,9										0,25	0,05
Average	177	1,5298	0,94	5,8				Standard Cup	7	1,38	9,50	3,05	12	5,24	1,65
St dev	10		0,01	0,6										0,30	0,06
Average	192	1,5298	0,96	3,7	0,3	125	4,8	Standard Cup	7	1,25	9,50	2,90	12	5,85	1,77
St dev	5		0,01	0,5		32	0,3							0,16	0,03
Max						167									

**Tabelle 163: Paracetamol 10 % DC - Presster (Fette-Simulation) und Fette PT 2090/43 – Teil 2**

## Anhang Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen

Fette PT 2090/43 16.12.04	Press Brand	Press Model	Desired Press Speed (TPH)	Desired Dwell Time (ms)	Achieved Dwell Time (ms)	Lower Pre-compression Peak (kN)	Compression Peak (kN)	Log. HPK	Ln HPK	Max.Upper Punch Displacement (mm)	Max. Lower Punch Displacement (mm)	Min. Stem-pelabstand	Peak Ejection (N)	Weight (mg)	Thick-ness (mm)	Dia-meter (mm)
Average	Fette	PT2090	96.000	10,0		1,5	3,3	0,5	1,2	3,50; 3,50				151,1	3,78	7,08
St dev							0,1							1,3	0,01	0,02
Max																
Average	Fette	PT2090	96.000	10,0		1,5	6,0	0,8	1,8	3,50; 3,50				152,0	3,47	7,08
St dev							0,2							0,8	0,01	0,01
Average	Fette	PT2090	96.000	10,0		1,4	7,5	0,9	2,0	3,50; 3,50				151,4	3,43	7,08
St dev							0,3							1,4	0,01	0,01
Average	Fette	PT2090	96.000	10,0		1,5	8,7	0,9	2,2	3,50; 3,50				150,8	3,35	7,07
St dev							0,3							1,5	0,01	0,01
Average	Fette	PT2090	96.000	10,0		1,4	13,0	1,1	2,6	3,50; 3,50				150,9	3,28	7,09
St dev							0,4							1,2	0,03	0,02
Max																
<b>Nachm. 31.12.04</b>																
Average	Fette	PT2090	96.000	10,0		1,5	3,3	0,5	1,2	3,50; 3,50				150,3	3,81	7,06
St dev							0,1							1,1	0,01	0,00

Tabelle 164: Paracetamol 10 % DC - Presster (Fette-Simulation) und Fette PT 2090/43 – Teil 3

Fette PT 2090/43 16.12.04	Hard-ness (N)	absolute density	act. rel. density (solid fraction)	Poro-sität [%]	Fria-bilität [%]	Zer-falls-zeit [s]	In Zer-falls-zeit	Punch ID	Punch Size (inch)	CO Step Motor Pos. (mm)	Dosing Step Motor Pos. (mm)	PCO Step Motor Pos. (mm)	EJ Step Motor Pos. (deg)	Tensile Strength (MPa)	InTS
Average	101	1,5298	0,82	18,5	0,1	6	1,7	Standard Cup	7	1,98	9,50	2,75	12	2,57	0,94
St dev	6		0,01	0,9		2	0,3							0,16	0,06
Max						7									
Average	153	1,5298	0,91	8,9				Standard Cup	7	1,60	9,50	2,75	12	4,37	1,47
St dev	7		0,01	0,7										0,21	0,05
Average	164	1,5298	0,92	7,8				Standard Cup	7	1,54	9,50	2,75	12	4,75	1,56
St dev	8		0,00	0,5										0,22	0,05
Average	179	1,5298	0,95	5,3				Standard Cup	7	1,40	9,50	2,75	12	5,35	1,68
St dev	9		0,01	0,6										0,28	0,05
Average	197	1,5298	0,97	3,2	0,4	99	4,5	Standard Cup	7	1,20	9,50	2,75	12	6,07	1,80
St dev	8		0,01	0,5		45	0,6							0,27	0,04
Max						157									
<b>Nachm. 06.01.05</b>															
Average	98	1,5298	0,80	19,6	0,0			Standard Cup	7	1,98	9,50	2,75	12	2,47	0,90
St dev	5		0,01	0,6										0,13	0,05

Tabelle 165: Paracetamol 10 % DC - Presster (Fette-Simulation) und Fette PT 2090/43 – Teil 4

**Anhang  
Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>Presster, 11./12. 01.05</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. HPK</b>	<b>Ln HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Dia- meter (mm)</b>
Average	FETTE	PT 2090	190.000	8,0	8,2	1,7	2,9	0,5	1,1	-3,16	-5,85	2,69	152,2	150,9	4,09	6,99
St dev					0,1	0,1	0,2	0,0	0,1	0,02	0,03	0,03	7,0	2,8	0,03	0,00
Max																
Average	FETTE	PT 2090	190.000	8,0	8,3	1,8	9,1	1,0	2,2	-3,07	-5,12	2,05	130,0	151,0	3,48	6,98
St dev					0,1	0,1	0,6	0,0	0,1	0,01	0,03	0,03	6,6	2,6	0,04	0,01
Max																
Average	FETTE	PT 2090	190.000	8,0	8,3	1,8	11,3	1,1	2,4	-3,05	-5,05	2,00	122,9	153,0	3,48	6,98
St dev					0,1	0,1	0,8	0,0	0,1	0,01	0,02	0,02	5,6	2,2	0,02	0,01
Max																
Average	FETTE	PT 2090	190.000	8,0	8,3	1,8	13,2	1,1	2,6	-3,05	-4,96	1,91	123,4	152,7	3,45	6,98
St dev					0,0	0,0	0,7	0,0	0,1	0,01	0,02	0,02	8,3	1,3	0,02	0,01
<b>Fette PT 2090/43 16.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. HPK</b>	<b>Ln HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Dia- meter (mm)</b>
Average	Fette	PT2090	118.700	8,1		0,6	3,3	0,5	1,2	3,50; 3,50				150,9	3,77	7,10
St dev							0,1							1,5	0,01	0,03
Max																
Average	Fette	PT2090	118.700	8,1		1,1	9,2	1,0	2,2	3,50; 3,50				150,5	3,32	7,08
St dev							0,2							1,4	0,02	0,01
Max																
Average	Fette	PT2090	118.700	8,1		1,2	11,5	1,1	2,4	3,50; 3,50				152,7	3,34	7,08
St dev							0,4							1,3	0,02	0,01
Max																
Average	Fette	PT2090	118.700	8,1		1,3	12,9	1,1	2,6	3,50; 3,50				152,0	3,31	7,08
St dev							0,4							1,5	0,02	0,02
Max																
Average	Fette	PT2090	118.700	8,1		1,3	15,4	1,2	2,7	3,50; 3,50				151,0	3,26	7,08
St dev							0,6							1,5	0,02	0,01
<b>Fette PT 2090/43 16.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. HPK</b>	<b>Ln HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Dia- meter (mm)</b>
Average	Fette	PT2090	120.000	8,0		1,5	3,3	0,5	1,2	3,50; 3,50				153,0	3,83	7,02
St dev							0,1							1,4	0,01	0,01
Max																
Average	Fette	PT2090	120.000	8,0		1,4	13,4	1,1	2,6	3,50; 3,50				152,6	3,32	7,08
St dev							0,4							1,5	0,02	0,02
Max																

**Tabelle 166: Paracetamol 10 % DC - Presster (Fette-Simulation) und Fette PT 2090/43 – Teil 5**

## Anhang Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen

<b>Presster, 11./12.01.05</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	88	1,5298	0,74	25,6	0,1	4	1,2	Standard Cup	9/32	2,20	9,50	2,80	10,0	2,03	0,71
St dev	5		0,01	0,7		2	0,5			0,00	0,00	0,00	0,0	0,10	0,05
Max						6									
Average	182	1,5298	0,91					Standard Cup	9/32	1,40	9,50	2,80	10,0	5,23	1,65
St dev	7		0,01							0,00	0,00	0,00	0,0	0,20	0,04
Average	192	1,5298	0,91	8,8	0,1	117	4,7	Standard Cup	9/32	1,30	9,50	2,80	10,0	5,54	1,71
St dev	6		0,00	0,2		20	0,2			0,00	0,00	0,00	0,0	0,17	0,03
Max						145		Standard Cup	9/32	1,20	9,50	2,80	10,0	5,90	1,77
Average	202	1,5298	0,92							0,00	0,00	0,00	0,0	0,17	0,03
St dev	6		0,00												
<b>Fette PT 2090/43 16.12.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	100	1,5298	0,82	18,2	0,2	8	1,9	Standard Cup	7	1,98	9,50	3,40	12	2,55	0,94
St dev	6		0,01	1,0		3	0,5							0,15	0,06
Max						11									
Average	176	1,5298	0,95					Standard Cup	7	1,40	9,50	2,94	12	5,33	1,67
St dev	9		0,01											0,28	0,05
Average	179	1,5298	0,96	4,4	0,3	140	4,9	Standard Cup	7	1,30	9,50	2,91	12	5,38	1,68
St dev	9		0,01	0,8		16	0,1							0,25	0,05
Max						157									
Average	189	1,5298	0,97	3,3	0,4	125	4,8	Standard Cup	7	1,21	9,50	2,87	12	5,76	1,75
St dev	12		0,01	0,9		25	0,2							0,35	0,06
Max						153									
Average	189	1,5298	0,98					Standard Cup	7	1,09	9,50	2,82	12	5,90	1,77
St dev	7		0,01											0,23	0,04
<b>Fette PT 2090/43 16.12.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	101	1,5298	0,81	19,0	0,2	10	1,9	Standard Cup	7	2,00	9,50	2,80	12	2,54	0,93
St dev	4		0,01	0,5		10	1,0							0,09	0,03
Max						27									
Average	184	1,5298	0,97	3,1	0,3	141	4,9	Standard Cup	7	1,20	9,50	2,80	12	5,58	1,72
St dev	9		0,01	0,7		28	0,2							0,26	0,05
Max						171									

Tabelle 167: Paracetamol 10 % DC - Presster (Fette-Simulation) und Fette PT 2090/43 – Teil 6

## Anhang Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen

Presster, 12./13. 01.05	Press Brand	Press Model	Desired Press Speed (TPH)	Desired Dwell Time (ms)	Achieved Dwell Time (ms)	Lower Pre-compression Peak (kN)	Compression Peak (kN)	Log. HPK	Ln HPK	Max.Upper Punch Displacement (mm)	Max. Lower Punch Displacement (mm)	Min. Stem-pelabstand	Peak Ejec-tion (N)	Weight (mg)	Thick-ness (mm)	Dia-meter (mm)
Average	FETTE	PT 2090	253.000	6,0	6,1	1,8	3,0	0,5	1,1	-3,16	-5,82	2,65	190,4	150,2	4,18	7,00
St dev					0,0	0,1	0,3	0,0	0,1	0,02	0,03	0,04	8,8	3,1	0,03	0,00
Max																
Average	FETTE	PT 2090	253.000	6,0	6,1	1,9	9,1	1,0	2,2	-3,06	-5,09	2,03	195,5	151,7	3,51	6,98
St dev					0,0	0,1	0,6	0,0	0,1	0,01	0,03	0,02	8,3	1,7	0,03	0,01
Average	FETTE	PT 2090	253.000	6,0	6,1	1,9	11,3	1,1	2,4	-3,06	-5,01	1,95	194,0	152,7	3,48	6,97
St dev					0,0	0,1	0,7	0,0	0,1	0,01	0,03	0,04	6,5	2,6	0,02	0,00
Max																
Average	FETTE	PT 2090	253.000	6,0	6,1	1,9	13,3	1,1	2,6	-3,05	-4,92	1,86	193,0	151,8	3,45	6,97
St dev					0,0	0,1	0,7	0,0	0,1	0,01	0,02	0,02	7,8	1,9	0,04	0,01
<b>Fette PT 2090/43 16.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre-compression Peak (kN)</b>	<b>Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. HPK</b>	<b>Ln HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem-pelabstand</b>	<b>Peak Ejec-tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick-ness (mm)</b>	<b>Dia-meter (mm)</b>
Average	Fette	PT2090	162.500	5,9		0,7	3,1	0,5	1,1	3,50; 3,50				153,5	3,88	7,09
St dev							0,1							1,8	0,01	0,01
Max																
Average	Fette	PT2090	162.500	5,9		1,2	8,6	0,9	2,2	3,50; 3,50				152,6	3,34	7,09
St dev							0,3							1,8	0,02	0,02
Average	Fette	PT2090	162.500	5,9		1,3	9,4	1,0	2,2	3,50; 3,50				152,7	3,29	7,07
St dev							0,3							2,1	0,07	0,03
Average	Fette	PT2090	162.500	5,9		1,5	11,7	1,1	2,5	3,50; 3,50				152,3	3,21	7,07
St dev							0,5							1,4	0,03	0,02
Max																
Average	Fette	PT2090	162.500	5,9		1,4	13,1	1,1	2,6	3,50; 3,50				150,8	3,28	7,09
St dev							0,4							1,7	0,03	0,02
Max																
Average	Fette	PT2090	162.500	5,9		1,3	14,4	1,2	2,7	3,50; 3,50				152,2	3,28	7,06
St dev							0,6							2,2	0,02	0,01
Average	Fette	PT2090	162.500	5,9		1,4	16,0	1,2	2,8	3,50; 3,50				151,9	3,27	7,08
St dev							0,5							1,9	0,04	0,02
<b>Fette PT 2090/43 16.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre-compression Peak (kN)</b>	<b>Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. HPK</b>	<b>Ln HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem-pelabstand</b>	<b>Peak Ejec-tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick-ness (mm)</b>	<b>Dia-meter (mm)</b>
Average	Fette	PT2090	161.600	5,9		1,5	3,3	0,5	1,2	3,50; 3,50				150,2	3,82	7,09
St dev							0,2							1,8	0,02	0,02
Max																
Average	Fette	PT2090	160.000	6,0		1,6	12,7	1,1	2,5	3,50; 3,50				151,7	3,31	7,07
St dev							0,4							1,9	0,02	0,02
Max																

Tabelle 168: Paracetamol 10 % DC - Presster (Fette-Simulation) und Fette PT 2090/43 – Teil 7

## Anhang Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen

<b>Presster, 12./13. 01.05</b>	<b>Hard- ness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Poro- sität [%]</b>	<b>Fria- bilität [%]</b>	<b>Zer- falls- zeit [s]</b>	<b>In Zer- falls- zeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strengt h (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	74	1,5298	0,72	28,4	0,1	4	1,3	Standard Cup	9/32	2,20	9,50	2,80	10,0	1,67	0,50
St dev	9		0,02	1,8		2	0,6			0,00	0,00	0,00	0,0	0,20	0,13
Max						6									
Average	179	1,5298	0,90	10,4				Standard Cup	9/32	1,40	9,50	2,80	10,0	5,10	1,63
St dev	5		0,01	0,6						0,00	0,00	0,00	0,0	0,15	0,03
Average	189	1,5298	0,91	9,0	0,1	128	4,8	Standard Cup	9/32	1,30	9,76	2,80	10,0	5,45	1,70
St dev	5		0,00	0,4		55	0,4			0,00	0,11	0,00	0,0	0,13	0,02
Max						280		Standard Cup	9/32	1,20	9,80	2,80	10,0	5,52	1,71
Average	189	1,5298	0,92	8,1						0,00	0,00	0,00	0,0	0,22	0,04
St dev	8		0,00	0,4											
<b>Fette PT 2090/43 16.12.04</b>	<b>Hard- ness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Poro- sität [%]</b>	<b>Fria- bilität [%]</b>	<b>Zer- falls- zeit [s]</b>	<b>In Zer- falls- zeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strengt h (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	91	1,5298	0,81	19,1	0,1	9	2,0	Standard Cup	7	2,10	9,50	3,30	12	2,24	0,80
St dev	6		0,01	0,8		9	0,7							0,15	0,07
Max						27									
Average	162	1,5298	0,95	4,6				Standard Cup	7	1,44	9,50	2,91	12	4,87	1,58
St dev	6		0,00	0,5										0,17	0,04
Average	175	1,5298	0,98	2,0				Standard Cup	7	1,38	9,50	2,85	12	5,38	1,68
St dev	8		0,02	2,4										0,15	0,03
Average	192	1,5298	1,01	-0,7	0,3	113	4,7	Standard Cup	7	1,28	9,50	2,80	12	6,11	1,81
St dev	9		0,01	0,6		36	0,4							0,26	0,04
Max						149									
Average	182	1,5298	0,97	2,8	0,3	104	4,6	Standard Cup	7	1,20	9,50	2,80	12	5,63	1,73
St dev	7		0,01	1,5		18	0,2							0,24	0,04
Max						126									
Average	192	1,5298	0,98	2,2				Standard Cup	7	1,12	9,50	2,80	12	5,93	1,78
St dev	7		0,01	1,2										0,23	0,04
Average	191	1,5298	0,98	2,0				Standard Cup	7	1,09	9,50	2,80	12	5,93	1,78
St dev	14		0,01	1,1										0,38	0,06
<b>Fette PT 2090/43 16.12.04</b>	<b>Hard- ness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Poro- sität [%]</b>	<b>Fria- bilität [%]</b>	<b>Zer- falls- zeit [s]</b>	<b>In Zer- falls- zeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strengt h (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	101	1,5298	0,81	19,4	0,1	16	2,6	Standard Cup	7	1,98	9,50	2,70	12	2,54	0,93
St dev	7		0,01	0,6		9	0,6							0,17	0,07
Max						27									
Average	190	1,5298	0,97	3,4	0,3	85	4,4	Standard Cup	7	1,20	9,50	2,72	12	5,82	1,76
St dev	10		0,01	0,7		29	0,3							0,27	0,05
Max						127									

**Tabelle 169: Paracetamol 10 % DC - Presster (Fette-Simulation) und Fette PT 2090/43 – Teil 8**

## Anhang Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen

Presster, 08.01.05	Press Brand	Press Model	Desired Press Speed (TPH)	Desired Dwell Time (ms)	Achieved Dwell Time (ms)	Lower Pre- compression Peak (kN)	Lower Com- pression Peak (kN)	Log. Un. HPK	Ln Un. HPK	Max.Upper Punch Displace- ment (mm)	Max. Lower Punch Displace- ment (mm)	Min. Stem- pelab- stand	Peak Ejec- tion (N)	Weight (mg)	Thick- ness (mm)	Dia- meter (mm)
Average	FETTE	PT 2090	190.000	8,0	8,3	0,0	2,9	0,5	1,0	-3,70	-5,88	2,18	149,2	151,4	4,17	7,00
St dev					0,0	0,0	0,2	0,0	0,1	0,19	0,03	0,21	5,7	3,4	0,04	0,00
Max																
Average	FETTE	PT 2090	190.000	8,0	8,4	0,0	11,6	1,1	2,5	-3,74	-5,08	1,34	132,8	152,7	3,50	6,98
St dev					0,0	0,0	0,8	0,0	0,1	0,24	0,02	0,23	6,2	2,2	0,02	0,01
Max																
<b>IMA Com- prima 300/36 04.01.05</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Lower Com- pression Peak (kN)</b>	<b>Log. Un. HPK</b>	<b>Ln Un. HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm) Achse 6; 7</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Dia- meter (mm)</b>
Average	IMA	Co. 300	260.000	9,2		n/a	3,2	0,5	1,2		1,48; 2,16			149,7	4,17	7,06
St dev							1,0							5,4	0,03	0,01
Max																
Average	IMA	Co. 300	260.000	9,2		n/a	5,2	0,7	1,6		1,46; 2,14			149,1	3,85	7,05
St dev							1,8							4,8	0,01	0,02
Max																
Average	IMA	Co. 300	260.000	9,2		n/a	7,4	0,9	2,0		1,46; 2,10			149,9	3,62	7,03
St dev							2,9							3,9	0,03	0,02
Max																
Average	IMA	Co. 300	290.000	8,0		n/a	3,0	0,5	1,1		1,46; 2,16			147,7	4,25	7,04
St dev							0,7							4,0	0,03	0,03
Max																
Average	IMA	Co. 300	290.000	8,0		n/a	5,2	0,7	1,6		1,46; 2,14			150,5	3,84	7,00
St dev							1,4							4,0	0,03	0,02
Max																
Average	IMA	Co. 300	290.000	8,0		n/a	7,1	0,9	2,0		1,50; 2,12			152,6	3,64	6,97
St dev							1,9							4,2	0,03	0,02
Average	IMA	Co. 300	290.000	8,0		n/a	8,5	0,9	2,1		1,46; 2,14			150,0	3,43	7,01
St dev							2,4							3,4	0,03	0,02
Max																
Average	IMA	Co. 300	300.000	7,8		n/a	3,2	0,5	1,2		1,46; 2,16			150,3	4,21	7,05
St dev							0,8							4,4	0,01	0,04
Max																
Average	IMA	Co. 300	300.000	7,8		n/a	5,1	0,7	1,6		1,46; 2,14			150,6	3,79	7,03
St dev							1,1							4,5	0,02	0,03
Average	IMA	Co. 300	300.000	7,8		n/a	7,1	0,9	2,0		1,50; 2,14			151,1	3,59	7,03
St dev							1,8							5,6	0,03	0,03
Average	IMA	Co. 300	300.000	7,8		n/a	9,0	1,0	2,2		1,46; 2,12			149,1	3,48	7,01
St dev							2,5							6,2	0,07	0,03
Max																

**Tabelle 170: Paracetamol 10 % DC - Presster (IMA Comprima-Simulation) und IMA Comprima 300/36 – Teil 1**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>Presster, 08.01.05</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	81	1,5298	0,73					Standard Cup	9/32	2,20	9,50	14,30	10,0	1,84	0,61
St dev	6		0,01							0,00	0,00	0,00	0,0	0,13	0,07
Max															
Average	177	1,5298	0,90					Standard Cup	9/32	1,30	9,50	14,30	10,0	5,06	1,62
St dev	6		0,00							0,00	0,00	0,00	0,0	0,15	0,03
<b>IMA Comprima 300/36 04.01.05</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>Achse 5 (mm)</b>	<b>Achse 2 (mm)</b>	<b>Achse 4 (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	48	1,5298	0,72	27,8	0,1	7	2,0	IMA	7	2,42	10,24	4,46		1,08	0,04
St dev	12		0,03	3,0		2	0,3							0,28	0,26
Max						10									
Average	71	1,5298	0,78					IMA	7	2,14	10,04	4,46		1,78	0,56
St dev	15		0,03											0,36	0,19
Average	109	1,5298	0,84					IMA	7	1,94	10,02	4,42		2,95	1,07
St dev	14		0,02											0,35	0,12
Average	46	1,5298	0,70	29,8	4,6	6	1,8	IMA	7	2,46	9,32	3,46		1,02	0,01
St dev	8		0,02	1,9		2	0,3							0,17	0,16
Max						10									
Average	83	1,5298	0,80					IMA	7	2,12	9,52	3,46		2,10	0,73
St dev	12		0,02											0,30	0,14
Average	116	1,5298	0,88					IMA	7	1,94	9,14	3,46		3,15	1,14
St dev	17		0,02											0,46	0,15
Average	123	1,5298	0,91	9,4	0,1	43	3,6	IMA	7	1,68	8,48	3,42		3,60	1,28
St dev	8		0,02	1,6		24	0,7							0,22	0,06
Max						73									
Average	42	1,5298	0,71	29,1	0,0	8	2,0	IMA	7	2,48	8,86	3,42		0,94	-0,08
St dev	10		0,02	2,1		1	0,1							0,23	0,23
Max						8									
Average	85	1,5298	0,81					IMA	7	2,12	8,80	3,46		2,17	0,76
St dev	14		0,03											0,36	0,17
Average	112	1,5298	0,87					IMA	7	1,88	8,74	3,42		3,06	1,11
St dev	19		0,03											0,49	0,16
Average	130	1,5298	0,91	9,3	-0,3	48	3,7	IMA	7	1,72	8,56	3,42		3,70	1,30
St dev	19		0,03	3,3		29	0,7							0,45	0,13
Max						92									

**Tabelle 171: Paracetamol 10 % DC - Presster (IMA Comprima-Simulation) und IMA Comprima 300/36 – Teil 2**

**Anhang  
Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

Presster, 20.12.04	Press Brand	Press Model	Desired Press Speed (TPH)	Desired Dwell Time (ms)	Achieved Dwell Time (ms)	Upper Pre-compression Peak (kN)	Upper Compression Peak (kN)	Log. Ob. HPK	Ln Ob. HPK	Max.Upper Punch Displacement (mm)	Max. Lower Punch Displacement (mm)	Min. Stem-pelabstand	Peak Ejection (N)	Weight (mg)	Thick-ness (mm)	Dia-meter (mm)
Average	KORSCH	PH343	152.000	10,0	10,2	1,5	3,0	0,5	1,1	-3,35	-6,40	3,05	360,2	149,4	4,32	7,02
St dev					0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,01	0,01	0,01	10,4	1,0	0,01	0,01
Max																
Average	KORSCH	PH343	152.000	10,0	10,2	1,6	5,0	0,7	1,6	-3,32	-6,10	2,79	523,9	150,8	4,11	7,00
St dev					0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,01	0,01	0,01	13,4	0,7	0,01	0,01
Average	KORSCH	PH343	152.000	10,0	10,3	1,6	7,0	0,8	1,9	-3,29	-5,94	2,65	620,5	152,0	4,01	7,00
St dev					0,0	0,1	0,2	0,0	0,0	0,01	0,01	0,01	8,7	0,9	0,01	0,01
Average	KORSCH	PH343	152.000	10,0	10,3	1,6	8,8	0,9	2,2	-3,26	-5,80	2,55	658,5	151,3	3,92	7,00
St dev					0,0	0,1	0,4	0,0	0,0	0,01	0,01	0,01	19,4	1,3	0,01	0,01
Average	KORSCH	PH343	152.000	10,0	10,3	1,6	11,1	1,0	2,4	-3,23	-5,69	2,47	696,8	152,0	3,88	6,99
St dev					0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,01	0,01	0,01	19,6	0,7	0,01	0,01
Average	KORSCH	PH343	152.000	10,0	10,3	1,6	13,0	1,1	2,6	-3,20	-5,59	2,39	633,8	151,2	3,83	6,98
St dev					0,0	0,1	0,4	0,0	0,0	0,01	0,01	0,01	52,7	0,8	0,02	0,02
Max																
Average	KORSCH	PH343	152.000	10,0	10,3	1,5	14,2	1,2	2,7	-3,18	-5,50	2,33	621,4	148,9	3,80	7,01
St dev					0,0	0,1	0,6	0,0	0,0	0,01	0,01	0,02	31,2	1,5	0,03	0,01
Max																
Average	KORSCH	PH343	152.000	10,0	10,3	1,5	16,4	1,2	2,8	-3,17	-5,43	2,25	621,4	149,9	3,79	7,00
St dev					0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,02	0,02	0,03	19,3	1,2	0,02	0,00
Average	KORSCH	PH343	152.000	10,0	10,3	1,6	19,1	1,3	2,9	-3,16	-5,35	2,19	620,5	150,7	3,79	7,00
St dev					0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,02	0,01	0,02	11,1	0,8	0,01	0,01

**Tabelle 172: Paracetamol 90 % DC - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/43 - Teil 1**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>Korsch Ph 300e/43 08.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre-compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. Ob. HPK</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem-pelab-stand</b>	<b>Peak Ejection (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick-ness (mm)</b>	<b>Dia-meter (mm)</b>
Average	KORSCH	PH343	95.460	10,1		0,5	3,3	0,5	1,2	3,3; 3,5				148,3	4,00	7,15
St dev							0,1							0,4	0,01	0,01
Max																
Average	KORSCH	PH343	95.460	10,1		0,7	5,6	0,7	1,7	3,3; 3,5				150,5	3,88	7,13
St dev							0,2							0,5	0,01	0,01
Average	KORSCH	PH343	95.460	10,1		0,8	7,0	0,8	1,9	3,3; 3,5				149,5	3,79	7,14
St dev							0,3							0,6	0,03	0,01
Average	KORSCH	PH343	95.460	10,1		0,9	8,9	0,9	2,2	3,3; 3,5				150,2	3,75	7,14
St dev							0,3							0,6	0,02	0,02
Average	KORSCH	PH343	95.460	10,1		1,1	11,0	1,0	2,4	3,3; 3,5				149,8	3,70	6,98
St dev							0,4							0,7	0,02	0,01
Max																
Average	KORSCH	PH343	95.460	10,1		1,2	13,2	1,1	2,6	3,3; 3,5				150,1	3,65	7,15
St dev							0,5							0,5	0,01	0,03
Max																
Average	KORSCH	PH343	95.460	10,1		1,3	15,0	1,2	2,7	3,3; 3,5				150,0	3,64	7,03
St dev							0,5							0,5	0,01	0,02
Average	KORSCH	PH343	95.460	10,1		1,5	17,0	1,2	2,8	3,3; 3,5				149,6	3,63	7,11
St dev							0,6							0,6	0,02	0,02
Average	KORSCH	PH343	95.460	10,1		1,6	19,1	1,3	2,9	3,3; 3,5				149,4	3,61	7,13
St dev							0,6							0,5	0,02	0,02

**Tabelle 173: Paracetamol 90 % DC - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/43 - Teil 2**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

Presster, 20.12.04	Hardness (N)	absolute density	act. rel. density (solid fraction)	Porosität [%]	Friabilität [%]	Zerfallszeit [s]	In Zerfallszeit	Punch ID	Punch Size (inch)	CO Step Motor Pos. (mm)	Dosing Step Motor Pos. (mm)	PCO Step Motor Pos. (mm)	EJ Step Motor Pos. (deg)	Tensile Strength (MPa)	InTS
Average	32	1,3096	0,81	19,4	0,3	31	3,4	Standard Cup	9/32	2,70	7,68	2,90	10,0	0,70	-0,4
St dev	2		0,01	0,8		12	0,4			0,00	0,00	0,00	0,0	0,05	0,1
Max						57									
Average	53	1,3096	0,86	14,1				Standard Cup	9/32	2,40	7,68	2,90	10,0	1,22	0,2
St dev	3		0,00	0,2						0,00	0,00	0,00	0,0	0,06	0,0
Average	67	1,3096	0,89	10,6				Standard Cup	9/32	2,22	7,68	2,90	10,0	1,60	0,5
St dev	5		0,00	0,3						0,00	0,00	0,00	0,0	0,12	0,1
Average	78	1,3096	0,91	8,6				Standard Cup	9/32	2,06	7,68	2,90	10,0	1,90	0,6
St dev	4		0,01	0,7						0,00	0,00	0,00	0,0	0,10	0,1
Average	89	1,3096	0,93	7,0	0,0	256	5,5	Standard Cup	9/32	1,93	7,68	2,90	10,0	2,20	0,8
St dev	9		0,00	0,2		41	0,2			0,00	0,00	0,00	0,0	0,22	0,1
Max						321		Standard Cup	9/32	1,81	7,68	2,90	10,0	2,13	0,8
Average	84	1,3096	0,94	6,4						0,00	0,00	0,00	0,0	0,14	0,1
St dev	6		0,00	0,3				Standard Cup	9/32	1,70	7,68	2,90	10,0	2,01	0,7
Average	79	1,3096	0,94	6,2						0,00	0,00	0,00	0,0	0,07	0,0
St dev	3		0,00	0,3											
Average	72	1,3096	0,94	6,2				Standard Cup	9/32	1,61	7,68	2,90	10,0	1,84	0,6
St dev	7		0,00	0,4						0,00	0,00	0,00	0,0	0,18	0,1
Average	72	1,3096	0,95	5,5				Standard Cup	9/32	1,50	7,68	2,90	10,0	1,84	0,6
St dev	7		0,00	0,4						0,00	0,00	0,00	0,0	0,18	0,1

**Tabelle 174: Paracetamol 90 % DC - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/43 - Teil 3**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>Korsch Ph 300e/43 08.12.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	41	1,3096	0,87	12,5	0,6	26	3,2	Standard Cup	7	2,4	7,2	2,8	13	0,96	-0,05
St dev	6		0,00	0,3		6	0,3							0,14	0,17
Max						33									
Average	61	1,3096	0,92	7,9				Standard Cup	7	2,3	7,4	2,7	13	1,50	0,40
St dev	5		0,00	0,2										0,12	0,08
Average	63	1,3096	0,94	5,9				Standard Cup	7	2,2	7,2	2,6	13	1,59	0,41
St dev	19		0,01	1,0										0,48	0,39
Average	76	1,3096	0,96	4,3				Standard Cup	7	2,1	7,2	2,5	13	1,95	0,65
St dev	13		0,01	0,7										0,33	0,18
Average	78	1,3096	0,97	3,0	0,4	320	5,8	Standard Cup	7	2,0	7,2	2,4	13	2,08	0,69
St dev	21		0,01	0,6		46	0,2							0,57	0,33
Max						371									
Average	98	1,3096	0,99	1,5	0,5	480	6,2	Standard Cup	7	1,9	7,2	2,3	13	2,58	0,94
St dev	12		0,00	0,4		75	0,2							0,31	0,12
Max						543									
Average	104	1,3096	0,99	1,2				Standard Cup	7	1,8	7,2	2,2	13	2,80	1,02
St dev	15		0,00	0,3										0,41	0,15
Average	113	1,3096	0,99	0,8				Standard Cup	7	1,7	7,2	2,1	13	3,04	1,10
St dev	15		0,00	0,5										0,42	0,14
Average	107	1,3096	1,00	0,3				Standard Cup	7	1,7	7,2	2,1	13	2,87	1,03
St dev	27		0,01	0,5										0,71	0,26

**Tabelle 175: Paracetamol 90 % DC - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/43 - Teil 4**

**Anhang  
Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>Presster, 29.11.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. Ob. HPK</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Dia- meter (mm)</b>
Average	KORSCH	PH343	190.000	8,0	8,3	1,5	3,1	0,5	1,1	-3,35	-6,40	3,05	366,0	150,6	4,32	7,01
St dev					0,0	0,1	0,2	0,0	0,1	0,01	0,01	0,01	19,0	1,8	0,01	0,01
Max																
Average	KORSCH	PH343	190.000	8,0	8,3	1,6	8,8	0,9	2,2	-3,27	-5,81	2,55	637,7	151,3	3,92	7,00
St dev					0,1	0,1	0,4	0,0	0,0	0,01	0,01	0,01	17,8	1,4	0,03	0,01
Average	KORSCH	PH343	190.000	8,0	8,3	1,6	11,0	1,0	2,4	-3,23	-5,70	2,47	663,1	152,0	3,88	6,99
St dev					0,1	0,0	0,4	0,0	0,0	0,01	0,01	0,02	14,4	1,0	0,02	0,01
Max																
Average	KORSCH	PH343	190.000	8,0	8,4	1,6	13,1	1,1	2,6	-3,20	-5,60	2,40	636,8	152,3	3,85	6,99
St dev					0,1	0,0	0,4	0,0	0,0	0,01	0,01	0,01	43,7	0,9	0,01	0,02
<b>Korsch Ph 300e/43 07.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. Ob. HPK</b>	<b>Ln Ob. HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Dia- meter (mm)</b>
Average	KORSCH	PH343	118.680	8,1		0,5	3,6	0,6	1,3	3,2; 3,4				150,3	3,97	7,13
St dev							0,2							0,6	0,01	0,01
Max																
Average	KORSCH	PH343	118.680	8,1		0,9	9,3	1,0	2,2	3,3; 3,5				150,1	3,70	7,14
St dev							0,3							0,5	0,01	0,02
Average	KORSCH	PH343	118.680	8,1		1,0	10,6	1,0	2,4	3,2; 3,4				150,2	3,69	7,11
St dev							0,3							0,4	0,01	0,02
Max																
Average	KORSCH	PH343	118.680	8,1		1,2	13,2	1,1	2,6	3,3; 3,5				149,7	3,63	7,11
St dev							0,5							0,4	0,02	0,03
Max																
Average	KORSCH	PH343	118.680	8,1		1,3	15,2	1,2	2,7	3,3; 3,5				150,0	3,61	7,13
St dev							0,4							0,5	0,01	0,02
Average	KORSCH	PH343	118.680	8,1		1,6	19,4	1,3	3,0	3,3; 3,5						
St dev							0,5									

**Tabelle 176: Paracetamol 90 % DC - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/43 - Teil 5**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>Presster, 29.11.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>lnTS</b>
Average	30	1,3096	0,81	19,4	0,1	11	2,0	Standard Cup	9/32	2,70	7,75	2,90	10,0	0,65	-0,4
St dev	5		0,01	0,9		9	1,0			0,00	0,02	0,00	0,0	0,11	0,2
Max						25									
Average	76	1,3096	0,91	8,9				Standard Cup	9/32	2,06	7,76	2,90	10,0	1,86	0,6
St dev	7		0,00	0,4						0,00	0,00	0,00	0,0	0,16	0,1
Average	87	1,3096	0,93	7,0	0,1	218	5,4	Standard Cup	9/32	1,93	7,76	2,90	10,0	2,16	0,6
St dev	9		0,00	0,4		38	0,2			0,00	0,00	0,00	0,0	0,22	0,1
Max						276									
Average	89	1,3096	0,94	6,2				Standard Cup	9/32	1,81	7,76	2,90	10,0	2,24	0,8
St dev	8		0,00	0,2						0,00	0,00	0,00	0,0	0,21	0,1
<b>Korsch Ph 300e/43 07.12.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>lnTS</b>
Average	51	1,3096	0,90	10,3	0,4	32	3,4	Standard Cup	7	2,4	7,3	2,8	13	1,21	0,18
St dev	4		0,00	0,5		10	0,3							0,10	0,09
Max						51									
Average	89	1,3096	0,97	2,6				Standard Cup	7	2,0	7,3	2,4	13	2,31	0,83
St dev	9		0,00	0,4										0,23	0,10
Average	95	1,3096	0,98	2,4	0,4	310	5,7	Standard Cup	7	1,9	7,3	2,3	13	2,49	0,90
St dev	14		0,00	0,3		22	0,1							0,38	0,15
Max						343									
Average	103	1,3096	0,99	0,8	0,6	447	6,1	Standard Cup	7	1,8	7,3	2,2	13	2,75	1,00
St dev	13		0,01	0,7		76	0,2							0,34	0,12
Max						2 > 600									
Average	105	1,3096	1,00	-0,1				Standard Cup	7	1,8	7,3	2,2	13	2,82	1,02
St dev	19		0,00	0,4										0,50	0,18
Average		1,3096						Standard Cup	7	1,7	7,3	2,1	13		
St dev															

**Tabelle 177: Paracetamol 90 % DC - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/43 - Teil 6**

**Anhang  
Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>Presster, 01.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Compression Peak (kN)</b>	<b>Log Ob HPK</b>	<b>Ln Ob HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Dia- meter (mm)</b>
Average	KORSCH	PH343	253.000	6,0	6,1	1,5	3,2	0,5	1,2	-3,35	-6,40	3,05	418,9	150,9	4,34	7,02
St dev					0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,01	0,01	0,01	18,0	0,9	0,01	0,00
Max																
Average	KORSCH	PH343	253.000	6,0	6,1	1,6	9,3	1,0	2,2	-3,26	-5,77	2,50	716,1	151,2	3,93	6,98
St dev					0,0	0,1	0,4	0,0	0,0	0,01	0,02	0,02	39,2	1,6	0,01	0,01
Average	KORSCH	PH343	253.000	6,0	6,1	1,5	10,9	1,0	2,4	-3,24	-5,66	2,41	711,9	150,6	3,85	6,98
St dev					0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,01	0,02	0,02	11,1	0,8	0,01	0,00
Max																
Average	KORSCH	PH343	253.000	6,0	6,1	1,6	12,9	1,1	2,6	-3,21	-5,58	2,37	733,8	151,6	3,86	6,98
St dev					0,0	0,1	0,5	0,0	0,0	0,01	0,02	0,02	37,7	1,3	0,01	0,01
<b>Korsch Ph 300e/43 07.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Upper Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Upper Compression Peak (kN)</b>	<b>Ln Ob HPK</b>	<b>Ln Ob HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Dia- meter (mm)</b>
Average	KORSCH	PH343	159.960	6,0		0,5	2,9	0,5	1,1	3,3; 3,5				149,6	4,06	7,12
St dev							0,1							0,8	0,01	0,02
Max																
Average	KORSCH	PH343	159.960	6,0		0,9	8,8	0,9	2,2	3,3; 3,5				149,4	3,67	7,10
St dev							0,3							0,6	0,04	0,02
Average	KORSCH	PH343	159.960	6,0		1,1	11,5	1,1	2,4	3,3; 3,5				149,0	3,61	7,10
St dev							0,5							0,7	0,02	0,03
Max																
Average	KORSCH	PH343	159.960	6,0		1,2	12,5	1,1	2,5	3,3; 3,5				148,9	3,61	7,05
St dev							0,5							0,6	0,02	0,02
Max																
Average	KORSCH	PH343	159.960	6,0		1,6	20,0	1,3	3,0	3,3; 3,5				148,4	3,57	7,09
St dev							0,6							0,5	0,01	0,02

**Tabelle 178: Paracetamol 90 % DC - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/43 - Teil 7**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>Presster, 01.12.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	30	1,3096	0,81	19,4	0,2	30	3,4	Standard Cup	9/32	2,70	8,50	2,90	10,0	0,63	-0,5
St dev	3		0,00	0,3		7	0,3			0,00	0,00	0,00	0,0	0,06	0,1
Max						41									
Average	83	1,3096	0,92	8,2				Standard Cup	9/32	2,06	8,46	2,90	10,0	2,03	0,7
St dev	6		0,00	0,4						0,00	0,08	0,00	0,0	0,15	0,1
Average	85	1,3096	0,93	7,0	0,4	241	5,5	Standard Cup	9/32	1,93	8,40	2,90	10,0	2,15	0,8
St dev	8		0,00	0,4		22	0,1			0,00	0,00	0,00	0,0	0,19	0,1
Max						273									
Average	85	1,3096	0,94	6,2				Standard Cup	9/32	1,81	8,45	2,90	10,0	2,13	0,8
St dev	7		0,00	0,3						0,00	0,07	0,00	0,0	0,16	0,1
<b>Korsch Ph 300e/43 07.12.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	41	1,3096	0,87	13,1	0,6	25	3,2	Standard Cup	7	2,6	7,3	3,0	13	0,95	-0,05
St dev	3		0,00	0,5		4	0,2							0,07	0,08
Max						31									
Average	90	1,3096	0,98	2,3				Standard Cup	7	2,1	7,3	2,5	13	2,37	0,85
St dev	13		0,01	1,0										0,37	0,15
Average	101	1,3096	0,99	0,7	0,5	396	6,0	Standard Cup	7	1,9	7,2	2,3	13	2,72	1,00
St dev	7		0,01	0,8		53	0,1							0,17	0,06
Max						458									
Average	97	1,3096	1,00	0,3	0,4	507	6,2	Standard Cup	7	1,9	7,2	2,3	13	2,63	0,96
St dev	9		0,01	0,5		36	0,1							0,25	0,10
Max						540									
Average	103	1,3096	1,01	-0,5				Standard Cup	7	1,6	7,5	2,0	13	2,82	1,03
St dev	17		0,00	0,3										0,47	0,16

**Tabelle 179: Paracetamol 90 % DC - Presster (Korsch-Simulation) und Korsch Ph 300e/43 - Teil 8**

## Anhang Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen

Presster, 09./11. 01.05	Press Brand	Press Model	Desired Press Speed (TPH)	Desired Dwell Time (ms)	Achieved Dwell Time (ms)	Lower Pre- compression Peak (kN)	Compres- sion Peak (kN)	Log. HPK	Ln HPK	Max.Upper Punch Displace- ment (mm)	Max. Lower Punch Displace- ment (mm)	Min. Stem- pelab- stand	Peak Ejec- tion (N)	Weight (mg)	Thick- ness (mm)	Dia- meter (mm)
Average	FETTE	PT 2090	152.000	10,0	10,2	1,8	3,0	0,5	1,1	-3,17	-6,23	3,05	315,5	150,5	4,31	7,00
St dev					0,0	0,1	0,2	0,0	0,1	0,02	0,02	0,02	21,0	1,3	0,03	0,00
Max																
Average	FETTE	PT 2090	152.000	10,0	10,2	1,8	4,3	0,6	1,5	-3,16	-6,00	2,83	392,0	149,8	4,13	7,00
St dev					0,0	0,1	0,2	0,0	0,1	0,01	0,02	0,02	19,5	1,4	0,03	0,01
Average	FETTE	PT 2090	152.000	10,0	10,2	1,8	7,0	0,8	1,9	-3,16	-5,76	2,61	492,8	150,1	3,95	6,99
St dev					0,0	0,1	0,4	0,0	0,1	0,01	0,02	0,02	14,4	1,0	0,03	0,01
Average	FETTE	PT 2090	152.000	10,0	10,3	1,8	9,0	1,0	2,2	-3,15	-5,60	2,45	524,4	149,9	3,89	6,99
St dev					0,0	0,1	0,6	0,0	0,1	0,02	0,03	0,04	17,7	1,2	0,02	0,01
Average	FETTE	PT 2090	152.000	10,0	10,3	1,8	11,1	1,0	2,4	-3,16	-5,49	2,33	554,5	149,4	3,82	6,98
St dev					0,0	0,0	0,5	0,0	0,0	0,01	0,02	0,02	11,5	0,9	0,02	0,01
Max																
Average	FETTE	PT 2090	152.000	10,0	10,3	1,8	13,3	1,1	2,6	-3,16	-5,41	2,26	512,2	149,8	3,83	6,98
St dev					0,0	0,0	0,6	0,0	0,0	0,01	0,02	0,02	37,9	0,7	0,01	0,00
<b>Fette PT 2090/43 16.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Compres- sion Peak (kN)</b>	<b>Log. HPK</b>	<b>Ln HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Dia- meter (mm)</b>
Average	Fette	PT2090	95.500	10,1		0,5	3,3	0,5	1,2	3,5; 3,5				154,5	4,14	7,05
St dev							0,1							0,5	0,01	0,01
Max																
Average	Fette	PT2090	94.500	10,2		0,9	11,1	1,0	2,4	3,5; 3,5				154,2	3,78	7,11
St dev							0,3							0,5	0,01	0,02
Max																
Average	Fette	PT2090	96.000	10,0		1,6	3,1	0,5	1,1	3,5; 3,5				154,1	4,15	7,10
St dev							0,1							0,5	0,01	0,01
Max																
Average	Fette	PT2090	96.000	10,0		1,6	5,1	0,7	1,6	3,5; 3,5				154,2	3,96	7,12
St dev							0,2							0,6	0,01	0,01
Average	Fette	PT2090	96.000	10,0		1,6	6,9	0,8	1,9	3,5; 3,5				154,3	3,87	7,08
St dev							0,2							0,4	0,01	0,01
Average	Fette	PT2090	96.000	10,0		1,5	9,1	1,0	2,2	3,5; 3,5				154,3	3,80	7,11
St dev							0,3							0,3	0,01	0,01
Average	Fette	PT2090	96.000	10,0		1,5	10,9	1,0	2,4	3,5; 3,5				154,2	3,76	7,10
St dev							0,3							0,4	0,01	0,01
Max																
<b>Nachm. 31.12.04</b>																
Average	Fette	PT2090	96.000	10,0		1,6	3,1	0,5	1,1	3,5; 3,5				153,8	4,21	7,07
St dev							0,1							0,6	0,01	0,01

Tabelle 180: Paracetamol 90 % DC - Presster (Fette-Simulation) und Fette PT 2090/43 – Teil 1

**Anhang**  
**Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>Presster, 09./11. 01.05</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	33	1,3096	0,81	18,8	0,2	28	3,3	Standard Cup	9/32	2,50	7,60	2,90	10,0	0,72	-0,34
St dev	5		0,01	1,1		7	0,3			0,00	0,00	0,00	0,0	0,11	0,16
Max						38									
Average	49	1,3096	0,85	14,5				Standard Cup	9/32	2,26	7,50	2,90	10,0	1,12	0,11
St dev	4		0,01	0,6						0,00	0,00	0,00	0,0	0,11	0,09
Average	68	1,3096	0,90	10,1				Standard Cup	9/32	2,00	7,50	2,90	10,0	1,64	0,49
St dev	5		0,01	0,5						0,00	0,00	0,00	0,0	0,12	0,07
Average	84	1,3096	0,92	8,4				Standard Cup	9/32	1,83	7,50	2,90	10,0	2,08	0,73
St dev	8		0,01	0,7						0,00	0,00	0,00	0,0	0,20	0,09
Average	94	1,3096	0,93	7,2	0,8	281	5,6	Standard Cup	9/32	1,68	7,50	2,90	10,0	2,38	0,86
St dev	13		0,00	0,4		48	0,2			0,00	0,00	0,00	0,0	0,32	0,13
Max						356									
Average	83	1,3096	0,93	6,7				Standard Cup	9/32	1,56	7,50	2,90	10,0	2,10	0,74
St dev	6		0,00	0,3						0,00	0,00	0,00	0,0	0,16	0,07
<b>Fette PT 2090/43 16.12.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	46	1,3096	0,88	12,4	0,4	31	3,4	Standard Cup	7	2,45	7,00	3,50	12	1,04	0,03
St dev	7		0,00	0,2		11	0,3							0,16	0,17
Max						49									
Average	94	1,3096	0,97	2,6	0,5	388	6,0	Standard Cup	7	1,78	7,00	3,30	12	2,39	0,86
St dev	12		0,00	0,5		31	0,1							0,31	0,12
Max						417									
Average	39	1,3096	0,87	13,1	0,4	23	3,1	Standard Cup	7	2,50	7,00	3,01	12	0,87	-0,14
St dev	2		0,00	0,4		4	0,2							0,05	0,06
Max						31									
Average	65	1,3096	0,92	7,9				Standard Cup	7	2,20	7,00	3,01	12	1,54	0,42
St dev	11		0,00	0,4										0,27	0,18
Average	74	1,3096	0,95	5,3				Standard Cup	7	2,06	7,00	3,02	12	1,83	0,60
St dev	8		0,00	0,4										0,20	0,11
Average	88	1,3096	0,97	3,0				Standard Cup	7	1,88	7,00	3,03	12	2,21	0,79
St dev	11		0,00	0,2										0,29	0,13
Average	93	1,3096	0,98	2,0	0,5	400	6,0	Standard Cup	7	1,78	7,00	3,03	12	2,37	0,86
St dev	9		0,00	0,3		58	0,2							0,24	0,10
Max						469									
<b>Nachm. 31.12.04</b>															
Average	36	1,3096	0,85	14,9	0,4			Standard Cup	7	2,50	7,00	3,01	12	0,80	-0,23
St dev	3		0,00	0,4										0,06	0,09

**Tabelle 181: Paracetamol 90 % DC - Presster (Fette-Simulation) und Fette PT 2090/43 – Teil 2**

**Anhang  
Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>Presster, 11./12.01.05</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre-compression Peak (kN)</b>	<b>Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. HPK</b>	<b>Ln HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem-pelabstand</b>	<b>Peak Ejection (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick-ness (mm)</b>	<b>Dia-meter (mm)</b>
Average	FETTE	PT 2090	190.000	8,0	8,3	1,8	3,1	0,5	1,1	-3,19	-6,20	3,01	307,0	150,6	4,33	7,00
St dev					0,1	0,1	0,3	0,0	0,1	0,02	0,02	0,03	29,3	2,6	0,03	0,01
Max																
Average	FETTE	PT 2090	190.000	8,0	8,3	1,9	9,4	1,0	2,2	-3,16	-5,60	2,45	532,9	151,8	3,92	6,99
St dev					0,1	0,1	0,5	0,0	0,1	0,01	0,02	0,03	17,3	1,2	0,03	0,01
Average	FETTE	PT 2090	190.000	8,0	8,3	1,8	13,0	1,1	2,6	-3,15	-5,40	2,25	521,4	150,3	3,84	6,99
St dev					0,1	0,1	0,8	0,0	0,1	0,02	0,03	0,03	34,3	2,2	0,04	0,02
<b>Fette PT 2090/43 16.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre-compression Peak (kN)</b>	<b>Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. HPK</b>	<b>Ln HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem-pelabstand</b>	<b>Peak Ejection (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick-ness (mm)</b>	<b>Dia-meter (mm)</b>
Average	Fette	PT2090	118.700	8,1		0,5	3,3	0,5	1,2	3,5; 3,5				152,1	4,09	7,11
St dev							0,1							0,9	0,01	0,02
Max																
Average	Fette	PT2090	118.700	8,1		1,0	10,6	1,0	2,4	3,5; 3,5				152,5	3,75	7,11
St dev							0,3							0,5	0,01	0,01
Max																
<b>Fette PT 2090/43 16.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre-compression Peak (kN)</b>	<b>Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. HPK</b>	<b>Ln HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem-pelabstand</b>	<b>Peak Ejection (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick-ness (mm)</b>	<b>Dia-meter (mm)</b>
Average	Fette	PT2090	120.000	8,0		1,5	3,0	0,5	1,1	3,5; 3,5				152,7	4,16	7,10
St dev							0,1							0,8	0,01	0,01
Max																
Average	Fette	PT2090	120.000	8,0		1,4	10,9	1,0	2,4	3,5; 3,5				152,1	3,74	7,09
St dev							0,3							0,7	0,01	0,02
Max																

**Tabelle 182: Paracetamol 90 % DC - Presster (Fette-Simulation) und Fette PT 2090/43 – Teil 3**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>Presster, 11./12. 01.05</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	34	1,3096	0,81	19,0	0,2	27	3,1	Standard Cup	9/32	2,50	7,74	2,90	10,0	0,73	-0,33
St dev	5		0,01	1,4		22	0,5			0,00	0,05	0,00	0,0	0,10	0,14
Max						94									
Average	78	1,3096	0,92	8,3				Standard Cup	9/32	1,83	7,70	2,90	10,0	1,90	0,63
St dev	12		0,01	0,6						0,00	0,00	0,00	0,0	0,31	0,15
Average	81	1,3096	0,93	7,1				Standard Cup	9/32	1,63	7,74	2,90	10,0	2,04	0,70
St dev	12		0,01	0,5						0,00	0,15	0,00	0,0	0,29	0,15
<b>Fette PT 2090/43 16.12.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	45	1,3096	0,88	12,4	0,4	28	3,3	Standard Cup	7	2,40	7,00	3,45	12	1,04	0,04
St dev	4		0,00	0,5		6	0,2							0,08	0,08
Max						33									
Average	88	1,3096	0,97	2,9	0,5	299	5,7	Standard Cup	7	1,80	7,00	3,25	12	2,24	0,80
St dev	9		0,00	0,5		50	0,2							0,23	0,10
Max						359									
<b>Fette PT 2090/43 16.12.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	39	1,3096	0,86	13,8	0,4	24	3,1	Standard Cup	7	2,50	7,00	3,01	12	0,88	-0,13
St dev	3		0,00	0,4		7	0,3							0,08	0,09
Max						33									
Average	99	1,3096	0,97	2,8	0,6	377	5,9	Standard Cup	7	1,75	7,00	3,01	12	2,55	0,93
St dev	12		0,00	0,4		44	0,1							0,31	0,12
Max						453									

**Tabelle 183: Paracetamol 90 % DC - Presster (Fette-Simulation) und Fette PT 2090/43 – Teil 4**

**Anhang  
Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>Presster, 12./13. 01.05</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre-compression Peak (kN)</b>	<b>Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. HPK</b>	<b>Ln HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem-pelabstand</b>	<b>Peak Ejection (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick-ness (mm)</b>	<b>Dia-meter (mm)</b>
Average	FETTE	PT 2090	253.000	6,0	6,1	1,8	2,8	0,4	1,0	-3,16	-6,19	3,03	342,0	149,8	4,35	7,03
St dev					0,0	0,1	0,3	0,0	0,1	0,01	0,02	0,03	20,6	1,2	0,03	0,01
Max																
Average	FETTE	PT 2090	253.000	6,0	6,1	1,9	9,3	1,0	2,2	-3,15	-5,56	2,42	652,0	151,1	3,92	7,00
St dev					0,0	0,1	0,4	0,0	0,0	0,01	0,03	0,03	24,4	1,0	0,02	0,00
Average	FETTE	PT 2090	253.000	6,0	6,1	1,9	11,7	1,1	2,5	-3,14	-5,46	2,32	635,8	152,1	3,89	7,01
St dev					0,0	0,1	0,4	0,0	0,0	0,01	0,02	0,03	48,3	1,0	0,02	0,01
Max																
<b>Fette PT 2090/43 16.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre-compression Peak (kN)</b>	<b>Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. HPK</b>	<b>Ln HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem-pelabstand</b>	<b>Peak Ejection (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick-ness (mm)</b>	<b>Dia-meter (mm)</b>
Average	Fette	PT2090	162.500	5,9		0,5	3,0	0,5	1,1					151,1	4,12	7,07
St dev							0,1							1,5	0,02	0,02
Max																
Average	Fette	PT2090	162.500	5,9		1,1	11,5	1,1	2,4					150,8	3,72	7,10
St dev							0,3							1,0	0,01	0,03
Max																
<b>Fette PT 2090/43 16.12.04</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre-compression Peak (kN)</b>	<b>Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. HPK</b>	<b>Ln HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displacement (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displacement (mm)</b>	<b>Min. Stem-pelabstand</b>	<b>Peak Ejection (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick-ness (mm)</b>	<b>Dia-meter (mm)</b>
Average	Fette	PT2090	160.000	6,0		1,5	3,0	0,5	1,1					153,4	4,16	7,06
St dev							0,1							0,9	0,01	0,01
Max																
Average	Fette	PT2090	160.000	6,0		1,5	11,2	1,0	2,4					153,1	3,75	7,05
St dev							0,3							0,8	0,01	0,01
Max																

**Tabelle 184: Paracetamol 90 % DC - Presster (Fette-Simulation) und Fette PT 2090/43 – Teil 5**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>Presster, 12./13. 01.05</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	29	1,3096	0,80	19,6	0,3	26	3,2	Standard Cup	9/32	2,50	8,30	2,90	10,0	0,62	-0,48
St dev	4		0,01	0,6		13	0,5			0,00	0,00	0,00	0,0	0,08	0,13
Max						51									
Average	80	1,3096	0,91	8,8				Standard Cup	9/32	1,83	8,40	2,90	10,0	1,96	0,67
St dev	9		0,00	0,4						0,00	0,00	0,00	0,0	0,21	0,11
Average	79	1,3096	0,92	7,6	3,4	267	5,6	Standard Cup	9/32	1,68	8,40	2,90	10,0	1,97	0,67
St dev	7		0,00	0,4		32	0,1			0,00	0,00	0,00	0,0	0,18	0,09
Max						323									
<b>Fette PT 2090/43 16.12.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	39	1,3096	0,86	14,3	0,4	21	3,0	Standard Cup	7	2,45	7,00	3,45	12	0,89	-0,12
St dev	5		0,01	0,9		8	0,3							0,11	0,12
Max						37									
Average	95	1,3096	0,97	2,5	0,5	396	6,0	Standard Cup	7	1,70	7,00	3,08	12	2,46	0,87
St dev	20		0,00	0,5		67	0,2							0,52	0,25
Max						470									
<b>Fette PT 2090/43 16.12.04</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	41	1,3096	0,86	13,5	0,4	27	3,3	Standard Cup	7	2,50	7,00	3,01	12	0,94	-0,07
St dev	2		0,01	0,6		2	0,1								
Max						31									
Average	90	1,3096	0,98	2,4	0,4	356	5,9	Standard Cup	7	1,75	7,00	3,01	12	2,32	0,83
St dev	9		0,00	0,4		34	0,1							0,24	0,11
Max						401									

**Tabelle 185: Paracetamol 90 % DC - Presster (Fette-Simulation) und Fette PT 2090/43 – Teil 6**

**Anhang**  
**Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>Presster, 08.01.05</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Lower Com- pression Peak (kN)</b>	<b>Log. Un. HPK</b>	<b>Ln Un. HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Dia- meter (mm)</b>
Average	FETTE	PT 2090	190.000	8,0	8,2	0,0	3,0	0,5	1,1	-3,81	-6,24	2,43	302,8	149,8	4,34	7,01
St dev					0,0	0,0	0,2	0,0	0,1	0,18	0,02	0,18	24,9	1,7	0,02	0,01
Average	FETTE	PT 2090	190.000	8,0	8,3	0,0	11,3	1,1	2,4	-3,76	-5,52	1,76	462,3	150,4	3,91	6,99
St dev					0,0	0,0	0,7	0,0	0,1	0,17	0,02	0,17	16,6	1,3	0,04	0,01
<b>IMA Com- prima 300/36 04.01.05</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Lower Com- pression Peak (kN)</b>	<b>Log. Un. HPK</b>	<b>Ln Un. HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm) Achse 6; 7</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Dia- meter (mm)</b>
Average	IMA	Co. 300	260.000	9,2		n/a	3,4	0,5	1,2		1,50; 2,16			150,7	4,29	7,02
St dev							0,2							0,6	0,02	0,02
Max																
Average	IMA	Co. 300	260.000	9,2		n/a	4,9	0,7	1,6		1,50; 2,14			150,3	4,09	7,02
St dev							0,2							0,4	0,01	0,02
Average	IMA	Co. 300	260.000	9,2		n/a	7,1	0,9	2,0		1,50; 2,14			150,5	3,94	7,01
St dev							0,3							0,7	0,01	0,02
Average	IMA	Co. 300	260.000	9,2		n/a	9,1	1,0	2,2		1,50; 2,14			150,3	3,87	7,01
St dev							0,3							0,7	0,01	0,03
Max																
Average	IMA	Co. 300	260.000	9,2		n/a	11,0	1,0	2,4		1,50; 2,12			148,5	3,82	7,01
St dev							0,5							4,9	0,04	0,02
Max																
Average	IMA	Co. 300	260.000	9,2		n/a	12,0	1,1	2,5		1,50; 2,16			148,8	3,80	7,00
St dev							0,4							2,6	0,03	0,01
Average	IMA	Co. 300	290.000	8,0		n/a	3,4	0,5	1,2		1,50; 2,14			151,5	4,30	7,00
St dev							0,2							0,5	0,02	0,01
Max																
Average	IMA	Co. 300	290.000	8,0		n/a	5,0	0,7	1,6		1,50; 2,14			151,2	4,10	7,01
St dev							0,2							0,5	0,01	0,02
Average	IMA	Co. 300	290.000	8,0		n/a	6,9	0,8	1,9		1,50; 2,14			151,0	3,96	7,00
St dev							0,2							0,7	0,01	0,01
Average	IMA	Co. 300	290.000	8,0		n/a	9,0	1,0	2,2		1,50; 2,12			150,4	3,86	7,00
St dev							0,4							0,6	0,01	0,01
Max																
Average	IMA	Co. 300	290.000	8,0		n/a	11,0	1,0	2,4		1,50; 2,12			150,6	3,83	7,00
St dev							0,4							2,2	0,02	0,02
Max																

**Tabelle 186: Paracetamol 90 % DC - Presster (IMA Comprima-Simulation) und IMA Comprima 300/36 – Teil 1**

**Anhang  
Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>IMA Com- prima 300/36 04.01.05</b>	<b>Press Brand</b>	<b>Press Model</b>	<b>Desired Press Speed (TPH)</b>	<b>Desired Dwell Time (ms)</b>	<b>Achieved Dwell Time (ms)</b>	<b>Lower Pre- compression Peak (kN)</b>	<b>Lower Compression Peak (kN)</b>	<b>Log. Un. HPK</b>	<b>Ln Un. HPK</b>	<b>Max.Upper Punch Displace- ment (mm)</b>	<b>Max. Lower Punch Displace- ment (mm) Achse 6; 7</b>	<b>Min. Stem- pelab- stand</b>	<b>Peak Ejec- tion (N)</b>	<b>Weight (mg)</b>	<b>Thick- ness (mm)</b>	<b>Dia- meter (mm)</b>
Average	IMA	Co. 300	300.000	7,8		n/a	3,0	0,5	1,1		1,50; 2,16			149,4	4,31	7,03
St dev							0,1							0,6	0,01	0,01
Max																
Average	IMA	Co. 300	300.000	7,8		n/a	4,9	0,7	1,6		1,50; 2,14			149,3	4,04	7,03
St dev							0,2							0,6	0,02	0,02
Average	IMA	Co. 300	300.000	7,8		n/a	7,0	0,8	1,9		1,50; 2,12			150,3	3,90	7,02
St dev							0,2							0,7	0,01	0,01
Average	IMA	Co. 300	300.000	7,8		n/a	9,4	1,0	2,2		1,50; 2,12			150,4	3,85	7,01
St dev							0,3							0,6	0,01	0,01
Max																
Average	IMA	Co. 300	300.000	7,8		n/a	10,9	1,0	2,4		1,50; 2,12			150,5	3,81	7,00
St dev							0,4							1,7	0,03	0,03
Max																

**Tabelle 187: Paracetamol 90 % DC - Presster (IMA Comprima-Simulation) und IMA Comprima 300/36 – Teil 2**

## Anhang Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen

<b>Presster, 08.01.05</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>CO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>Dosing Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>PCO Step Motor Pos. (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	31	1,3096	0,81	19,3				Standard Cup	9/32	2,50	7,55	14,30	10,0	0,67	-0,41
St dev	6		0,01	1,2						0,00	0,00	0,00	0,0	0,13	0,19
Average	57	1,3096	0,91	9,1				Standard Cup	9/32	1,68	7,53	14,30	10,0	1,39	0,33
St dev	6		0,00	0,3						0,00	0,03	0,00	0,0	0,14	0,10
<b>IMA Comprima 300/36 04.01.05</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Porosität [%]</b>	<b>Friabilität [%]</b>	<b>Zerfallszeit [s]</b>	<b>In Zerfallszeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>Achse 5 (mm)</b>	<b>Achse 2 (mm)</b>	<b>Achse 4 (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>InTS</b>
Average	39	1,3096	0,82	18,1	0,4	32	3,4	IMA	7	2,74	6,80	3,42		0,85	-0,18
St dev	5		0,01	0,7		12	0,4							0,12	0,16
Max						52									
Average	59	1,3096	0,86	13,6				IMA	7	2,48	6,80	3,42		1,37	0,31
St dev	4		0,00	0,3										0,10	0,07
Average	81	1,3096	0,91	9,4				IMA	7	2,30	6,82	3,42		1,97	0,68
St dev	6		0,00	0,4										0,15	0,08
Average	85	1,3096	0,92	7,6	0,4	120	4,8	IMA	7	2,16	6,80	3,42		2,12	0,72
St dev	19		0,00	0,3		18	0,2							0,47	0,31
Max						136									
Average	79	1,3096	0,93	7,3	10,9	219	5,4	IMA	7	2,02	6,88	3,42		2,00	0,63
St dev	22		0,02	2,1		61	0,3							0,58	0,42
Max						272									
Average	84	1,3096	0,93	7,3				IMA	7	1,98	6,82	3,42		2,16	0,77
St dev	7		0,01	1,0										0,18	0,08
Average	40	1,3096	0,82	17,9	0,4	38	3,6	IMA	7	2,74	6,82	3,42		0,87	-0,14
St dev	2		0,00	0,4		11	0,3							0,05	0,05
Max						50									
Average	60	1,3096	0,87	13,4				IMA	7	2,52	6,80	3,42		1,38	0,32
St dev	7		0,00	0,2										0,15	0,11
Average	75	1,3096	0,90	9,8				IMA	7	2,30	6,82	3,42		1,81	0,59
St dev	7		0,00	0,3										0,16	0,09
Average	96	1,3096	0,92	7,5	1,3	131	4,9	IMA	7	2,18	6,80	3,46		2,40	0,87
St dev	8		0,00	0,3		29	0,2							0,21	0,09
Max						172									
Average	82	1,3096	0,94	6,3	12,0	221	5,4	IMA	7	2,10	6,84	3,42		2,07	0,72
St dev	7		0,01	0,7		50	0,2							0,18	0,08
Max						296									

Tabelle 188: Paracetamol 90 % DC - Presster (IMA Comprima-Simulation) und IMA Comprima 300/36 – Teil 3

**Anhang  
Rohdaten zu Scale-Up Ansätzen**

<b>IMA Com- prima 300/36 04.01.05</b>	<b>Hard- ness (N)</b>	<b>absolute density</b>	<b>act. rel. density (solid fraction)</b>	<b>Poro- sität [%]</b>	<b>Fria- bilität [%]</b>	<b>Zer- falls- zeit [s]</b>	<b>In Zer- falls- zeit</b>	<b>Punch ID</b>	<b>Punch Size (inch)</b>	<b>Achse 5 (mm)</b>	<b>Achse 2 (mm)</b>	<b>Achse 4 (mm)</b>	<b>EJ Step Motor Pos. (deg)</b>	<b>Tensile Strength (MPa)</b>	<b>lnTS</b>
Average	27	1,3096	0,81	19,2	0,3	45	3,8	IMA	7	2,70	6,82	3,46		0,58	-0,54
St dev	2		0,00	0,3		10	0,2							0,03	0,06
Max						58									
Average	55	1,3096	0,87	13,0				IMA	7	2,42	6,80	3,46		1,29	0,25
St dev	8		0,00	0,4										0,19	0,17
Average	70	1,3096	0,91	8,5				IMA	7	2,26	6,86	3,46		1,71	0,50
St dev	18		0,00	0,4										0,45	0,33
Average	91	1,3096	0,93	7,2	5,3	149	5,0	IMA	7	2,14	6,84	3,46		2,28	0,82
St dev	11		0,00	0,3		32	0,2							0,27	0,12
Max						190									
Average	80	1,3096	0,94	6,1	60,8	195	5,3	IMA	7	2,06	6,84	3,42		2,05	0,71
St dev	5		0,01	1,0		24	0,1							0,16	0,08
Max						226									

**Tabelle 189: Paracetamol 90 % DC - Presster (IMA Comprima-Simulation) und IMA Comprima 300/36 – Teil 4**

## 11 Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> Picker, K.M., Eur. J. Pharm. Biopharm. **50**, 293-300 (2000)
- <sup>2</sup> Voigt, R., Pharmazeutische Technologie: für Studium und Beruf, 9. Auflage, Stuttgart: Dt. Apotheker-Verlag, 2000
- <sup>3</sup> List, Paul Heinz, Arzneiformenlehre Ein Lehrbuch für Pharmazeuten, 4. Auflage Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1985
- <sup>4</sup> Takeuchi, H., Nagira, S., Yamamoto, H., Kawashima, Y., Int. J. Pharm. **274**, 131-138 (2004)
- <sup>5</sup> Swarbrick, J., Boyan, J.C., Encyclopedia of pharmaceutical technology, 2<sup>nd</sup> ed. Marcel Dekker, New York, p. 2713 (2002)
- <sup>6</sup> Bauer, Kurt H., Frömmling, Karl-Heinz, Führer, C., Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 6. Auflage Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1999
- <sup>7</sup> Moldenhauer, H., Kala, H., Zessin, G., Dittgen, M., Pharmazie **35**, H. 11 (1980)
- <sup>8</sup> Doelker, E. Pharm. Acta Helv. **53**, 182 (1978)
- <sup>9</sup> Terashita, K., Imamura, K., Chem. Pharm. Bull. **50** (12), 1542-1549 (2002)
- <sup>10</sup> Yu, H.C.M., Rubinstein, M.H., Jackson, I.M., Elsabbagh, H.M., J. Pharm. Pharmacol. **40**, 669-673 (1988)
- <sup>11</sup> Bangudu, A.B.N., Pilpel, N., J. Pharm. Pharmacol. **37**, 717-722 (1985)
- <sup>12</sup> Obiorah, B.A., Int. J. Pharm. **1**, 249-255 (1978)
- <sup>13</sup> Lennartz, P., Mielck, J.B. Int. J. Pharm. **173**, 75-85 (1998)
- <sup>14</sup> Akande, O.F., Rubinstein, M.H., Rowe, P.H., Ford, J.L., Int. J. Pharm. **157**, 127-136 (1997)
- <sup>15</sup> Pitt, K.G., Newton, J.M., Richardson, R., Stanley, P., J. Pharm. Pharmacol. **39** (Suppl) 65P. (1987)
- <sup>16</sup> Garr, J.S.M., Rubinstein, M.H., Int. J. Pharm. **72**, 117-122 (1991a)
- <sup>17</sup> Garr, J.S.M., Rubinstein, M.H., Int. J. Pharm. **73**, 75-80 (1991b)
- <sup>18</sup> Garr, J.S.M., Rubinstein, M.H., Int. J. Pharm. **81**, 187-192 (1992)
- <sup>19</sup> Seth, P.I., Münzel, Pharm. Ind. **21**, 9-12 (1959)
- <sup>20</sup> Kaerger, J.S., Edge, S., Price, R., Eur. J. of Pharm. Sci. **22**, 173-179 (2004)
- <sup>21</sup> Garekani, H.A., Ford, J.L., Rubinstein, M.H., Rajabi-Siahboomi, A.R., Drug Dev. Ind. Pharm. **27**(9), 935-942 (2001)
- <sup>22</sup> Garekani, H.A., Ford, J.L., Rubinstein, M.H., Rajabi-Siahboomi, A.R., Int. J. Pharm. **208**, 87-99 (2000a)
- <sup>23</sup> Garekani, H.A., Ford, J.L., Rubinstein, M.H., Rajabi-Siahboomi, A.R., Int. J. Pharm. **208**, 101-110 (2000b)
- <sup>24</sup> Di Martino, P., Guyot-Hermann, A.-M., Conflant, P., Drache, M., Guyot, J.-C., Int. J. Pharm. **128**, 1-8 (1996)
- <sup>25</sup> David, S.T., Augsburg, L.L., J. Pharm. Sci. **66**, 155-159 (1977)
- <sup>26</sup> Garr, J.S.M., PhD thesis, Liverpool Polytechnic Liverpool UK (1992)
- <sup>27</sup> Holman, L.E., Leuenberger, H., Int. J. Pharm. **57**, R1-R5 (1989)
- <sup>28</sup> Khan, K.A., Musikabhumma, P., Warr, J.P., Drug Dev. Ind. Pharm. **7**, 525-538 (1981)
- <sup>29</sup> Pilpel, N. and Ingham, S., Powder Technol. **54**, 161-164 (1988)
- <sup>30</sup> Dürr, M., Hanssen, D. u. Harwalik, H., Pharm. Ind. **34**, 905-911 (1972)
- <sup>31</sup> Carr, R.L., Chem. Eng. **1**, 163-168 (1965)
- <sup>32</sup> Schulze, D., Schwedes + Schulze Schüttguttechnik (2005)
- <sup>33</sup> Schulze, D., Schüttgut 2, S. 347-356 (1996)3
- <sup>34</sup> Schulze, D., PARTEC 98, Preprints „1st Eur. Symp. Process Technology in Pharm. and Nutritional Science“ Nürnberg, März 1998, S. 157-166
- <sup>35</sup> Schulze, D., Chem. Ing.-Techn. **67**, 60-68 (1995)1
- <sup>36</sup> Sabir, A., Evans, B., Jain, S., Int. J. Pharm. **215**, 123-135 (2001)
- <sup>37</sup> Nyström, C., Alderborn, G., Duberg, M., Karehill, P.G., Drug. Dev. Ind. Pharm. **19**, 2143-2197 (1993)
- <sup>38</sup> Roberts, R.J., Rowe, R.C., J. Pharm. Pharmacol. **37**, 377-384 (1985)
- <sup>39</sup> Chulia, D., Deleuil, M., Pourcelot, Y., Powder Technology and Pharmaceutical Process. Elsevier, Amsterdam, p. 451 (1994)
- <sup>40</sup> Eriksson, M., Alderborn, G., Pharm. Res. **12**, 1031-1039 (1995)
- <sup>41</sup> Adolfsson, Å., Gustafsson, C., Nyström, C., Drug. Dev. Ind. Pharm. **25**, 753-764 (1999)
- <sup>42</sup> Humbert-Droz, P., Gurny, R., Mordier, D., Doelker, E., Int. J. Pharm. Tech. Prod. Mfr. **4**, 29-35 (1983)
- <sup>43</sup> van Veen, B., Van der voort maarschalk, K., G.K., Zuurman, K., Frijlink, H.W. Int. J. Pharm. **203**, 71-79 (2000)
- <sup>44</sup> Picker, K.M., Pharm. Dev. Technol. **6**, 61-70 (2001)
- <sup>45</sup> Ritschel, W.A., Bauer-Brandl, A., Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung, 2. Auflage, Aulendorf: ECV Editio-Canter-Verlag, 2002
- <sup>46</sup> Sonnergaard, J.M., Eur. J. Pharm. Biopharm. **63**, 270-277 (2006)
- <sup>47</sup> Rees, J.E., Rue, P.J., Drug Dev. Ind. Pharm. **4** (2), 131-156 (1978)
- <sup>48</sup> Knoechel, E.L., Sperry, C.C., Lintner, C.J., J. Pharm. Sci. **56**, 116-130 (1967)
- <sup>49</sup> Kuentz, M., Leuenberger, H., Eur. J. Pharm. Biopharm. **49**, 151-159 (2000)
- <sup>50</sup> Newton, J.M., Rowley, G., Fell, J.T., Peacock, D.G., Ridgeway, K., J. Pharm. Pharmacol. **23**, 195S-201S (1971)
- <sup>51</sup> Higuchi, T., Rao, A.N., Busse, L.W., Swintosky, J.V., J. Am. Pharm. Assoc. Sci. **Ed. 42**, 194-200 (1953)
- <sup>52</sup> Newton, J.M., Grant, D.J.W., Powder Tech. **9**, 295-297 (1974)

## Literaturverzeichnis

- <sup>53</sup> Castillo, S., Villafuerte, L., *Pharm. Acta Helv.* **70**, 329-337 (1995)
- <sup>54</sup> Ryshkewitch, E., *J. Am. Ceram. Soc.* **36**, 65-68 (1953)
- <sup>55</sup> Heckel, R.W., *Trans. Metall. Soc. AIME* **221**, 671-675 (1961a)
- <sup>56</sup> Carstensen, J.T., Geoffrey, J. und Dellamonica, C., *Powder Tech.* **62**, 119-124 (1990)
- <sup>57</sup> Celik, M., Marshall, K., *Drug Dev. Ind. Pharm.* **15**, 759-800 (1989)
- <sup>58</sup> Leuenberger, H., Jetzer, W., *Powder Tech.* **37**, 209-218 (1984)
- <sup>59</sup> Sonnergaard, J.M., *Int. J. Pharm.* **193**, 63-71 (1999)
- <sup>60</sup> Sonnergaard, J.M., *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **53**, 353-359 (2002)
- <sup>61</sup> Sonnergaard, J.M., Jensen, C.G., Poulsen, L., Lokind, K.B., *Pharm. Ind.* **67** (1), 109-115 (2005)
- <sup>62</sup> Moreton, R.C., Calcium sulfate, in A.H. Kibbe (Ed.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, third ed., Pharmaceutical Press, London, p. 74
- <sup>63</sup> Nash, R.A., Sorbitol, in: A.H. Kibbe (Ed.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, third ed., Pharmaceutical Press, London, p.517
- <sup>64</sup> Pitt, K., Newton, J.M., Stanley, P., *J. Mater. Sci.* **23**, 2723 (1988)
- <sup>65</sup> Maly, J., Vavrinová, V., *Cesk. Farm.* **13**, 100 (1964)
- <sup>66</sup> Malamataris, S., Hatjichristos, Th., Rees, J.E., *Int. J. Pharm.* **141**, 101-108 (1996)
- <sup>67</sup> Wachtmann, Jr., J.B., In Wachtmann, J.B. Jr (Ed.), *Mechanical and Thermal Properties of Ceramics*, National Bureau of Standards Special Publication 303, National Bureau of Standards, Washington, 1969, pp. 139-168
- <sup>68</sup> Roberts, R.J., Rowe R.C., *Int. J. Pharm.* **37**, 15-18 (1987)
- <sup>69</sup> Stauffer, D., Aharony, A., *Introduction to Percolation Theory*, 2nd ed., Taylor and Francis, London (1992)
- <sup>70</sup> Gouyet, J.F., *Physics of Fractals Structures*, Springer, Berlin, 197-199 (1996)
- <sup>71</sup> Leuenberger, H., Leu, R. and Bonny, J.D., *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **18**, 723-766 (1992)
- <sup>72</sup> Mielck, J.B., Stark, G., *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **41** (4), 206-214 (1995)
- <sup>73</sup> Holman, L.E., *Int. J. Pharm.* **71**, 81-94 (1991)
- <sup>74</sup> *Ph. Eur.* **4. Ausgabe**, Grundwerk (2002)
- <sup>75</sup> Jetzer, W., Leuenberger, H., *Pharm. Acta Helv.* **59** (1), 2-7 (1984)
- <sup>76</sup> Rumpf, H., in Kepper, W.A., „Agglomeration“, Interscience, New York (1962), zit. nach Guyot-Hermann, A.M., *S.T.P. Pharma Sciences* **2** (6), 445 (1992)
- <sup>77</sup> Bogs, U. und Leonhardt, E., *Pharmaz. Ind.* **33**, 850 (1971)
- <sup>78</sup> Führer, C., und Parmentier, W., *Acta pharm. Technol.* **23**, 205-213 (1977)
- <sup>79</sup> Pilpel, N., und Esezobo, J. *Pharm. Pharmacol.* **29**, 389-392 (1977)
- <sup>80</sup> Email von Walter Hegel, Director Automation & Services, Korsch AG vom 20.12.2006
- <sup>81</sup> Firmeninformation der Fette GmbH, Schulungsunterlagen zur Fette-Schulung (PT 2090) am 24.11.04
- <sup>82</sup> Firmeninformation der Korsch GmbH: Korsch Ph300e – Maschinenhandbuch – 10042.94
- <sup>83</sup> Firmeninformation der IMA spa Pharmaceutical Division
- <sup>84</sup> Catellani, P.L., Santi, P., Massimo, G., Colombo, P., „New Rotary Tablet Machine Equipped With Centrifugal Die Filling Device“ Pharmaceutical Department, University of Parma, 235-245 (1993)
- <sup>85</sup> Firmeninformation, email von W. Hegel, Fa. Korsch, 19.07.2005
- <sup>86</sup> Firmeninformation, email von W. Neumann, Fa. Korsch, 10.08.2005
- <sup>87</sup> Firmeninformation, email von G. Wisskirchen, Fa. Korsch, 27.06.2005
- <sup>88</sup> Firmeninformation von Pfizer GmbH Arzneimittelwerk Gödecke: SOP Q15/1539.01 „Kalibrieranweisung für Tablettenpressen“
- <sup>89</sup> Firmeninformation der Notter GmbH Werkzeugbau, Notter Tablettierwerkzeuge, D-75248 Ölbronn-Dürren
- <sup>90</sup> *Tableting Specification Manual*, American Pharmaceutical Association, Fifth Edition, Washington DC, 2001
- <sup>91</sup> Rees, J.E., In: *Proceedings of the Postgraduate School on Theory and Practice of solid dosage form and manufacture*. Pharmaceutical Society of Great Britain, London, pp. 196-213 (1980)
- <sup>92</sup> Armstrong, N.A., Blundell, L.P., *J. Pharm. Pharmacol.* **37**, 28P (1985)
- <sup>93</sup> Armstrong, N.A., Palfrey, L., *J. Pharm. Pharmacol.* **41**, 149-151 (1989)
- <sup>94</sup> Garr, J.S.M., Rubinstein, M.H., *Int.J. Pharm.* **64**, 223-226 (1990)
- <sup>95</sup> Garr, J.S.M., Rubinstein, M.H., *Int.J. Pharm.* **73**, 75-80 (1991b)
- <sup>96</sup> Nokhodchi, A., Rubinstein, M.H., Lahrib, H., Guyot, J.C., *Int.Pharm.* **120**, 13-10 (1995)
- <sup>97</sup> Armstrong, N.A., Haines-Nutt, R.F., *J. Pharm. Pharmacol.* **24** (Suppl.), 135P-136P (1972)
- <sup>98</sup> Malamataris, S., Bin-Baie, S., Pilpel, N., *J. Pharm. Pharmacol.* **36**, 616-617 (1984)
- <sup>99</sup> Shotton, E., Ganderton, D., *J. Pharm. Pharmacol.* **12** (Suppl.), 87T-92T (1960)
- <sup>100</sup> Schlemmer, W., Grasmüller und Bründl, G., *Acta pharm. technol.* **22**, 121 (1976)
- <sup>101</sup> Vezin, W.R., Pang, H.M., Khan, K.A., Malkowska, S., *Drug.Dev. Ind. Pharm.* **9**, 1465-1475 (1983)
- <sup>102</sup> Hiestand, E.N., Wells, J.E., Peot, C.B., Ochs, J.E., *J. Pharm. Sci.* **66**, 510-519 (1977)
- <sup>103</sup> Hilmann, J. und Fuchs, P., *Pharm. Ind.* **39**, 72-76 (1977)
- <sup>104</sup> Hüttenrauch, R. und Mitarb., *Pharmazie* **33**, 610-612 (1978)
- <sup>105</sup> Wiederkehr von Vincenz, C., und Mitarb., *Pharm. Ind.* **39**, 722 (1977)

## Literaturverzeichnis

- <sup>106</sup> Higuchi, T., und Mitarb., J. Pharm. Sci. **42**, 194 (1953)
- <sup>107</sup> Führer, C., Dtsch. Apotheker-Ztg. 102, 827 (1962)
- <sup>108</sup> DeBlaisy, C.J., und Polderman, J., J. Pharm. Weekblad **106**, 57 (1971)
- <sup>109</sup> Carless, J.E., Leigh, S., Pharmac. J.P., J. Pharm. Sci. **26**, 289-329 (1974)
- <sup>110</sup> Tanino, T., Aoki, Y., Furuya, Y., Sato, K., Takeda, T., Mizuta, T., Chem. Pharm. Bull. **43**, 1772-1779 (1995)
- <sup>111</sup> Sugimori, K., Mori, S., Powder Tech. **58**, 259-264 (1989)
- <sup>112</sup> Sugimori, K., Mori, S., Kawashima, Y., Chem. Pharm. Bull. **37**, 458-462 (1989)
- <sup>113</sup> Doelker, E., Massuelle, D., Eur. J. Pharm. Biopharm. **58**, 427-444 (2004)
- <sup>114</sup> Shotton, E., Hersey, J.A. und Wray, P.E., in L. Lachman, H.A. Lieberman und J.L. Kanig (Eds.), The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, S. 175, Lea & Febiger, Philadelphia 1970
- <sup>115</sup> Shaxby, J.H. und Evans, J.C., Trans. Faraday Soc. **19**, 60 (1923)
- <sup>116</sup> Unkel, H., Arch. Eisenhüttenwes. **18**, 161 (1945)
- <sup>117</sup> Shotton, E., Obiorah, B.A., J. Pharm. Sci. **64**, 1213-1216 (1975)
- <sup>118</sup> Shotton, E., Obiorah, B.A., J. Pharm. Pharmacol. **28**, 629-632 (1976)
- <sup>119</sup> Shotton, E., Obiorah, B.A., J. Pharm. Pharmacol. **25**, 37P-43P (1973)
- <sup>120</sup> Hölzer, A.W., Sjorgen, J., Int. J. Pharm. **7**, 269-277 (1981)
- <sup>121</sup> Krycer, I., J. Pharm. Pharmacol. **34**, 802-804 (1982)
- <sup>122</sup> Wiederkehr-von-Vincenz, C., PhD thesis, E.T.H. Zürich, 1979
- <sup>123</sup> Doelker, E., Shotton, E., J. Pharm. Pharmacol. **29**, 193-198 (1977)
- <sup>124</sup> Leigh, S., Carless, J.E., Burt, B.W., J. Pharm. Sci. **56**, 888-892 (1967)
- <sup>125</sup> Carless, J.E., Leigh, S., J. Pharm. Pharmacol. **26**, 289-297 (1974)
- <sup>126</sup> Parmentier, W., Dissertation, Braunschweig 1974
- <sup>127</sup> Schrank-Junghäni, H., Bier, H.P., Sucker, H., Acta Pharm. Technol. **30**, 224-234 (1984)
- <sup>128</sup> Emschermann, B. Dissertation, Bonn 1978
- <sup>129</sup> Stamm, A. und Mathis, C., Acta Pharm. Technol., Suppl. **1**, 7 (1978)
- <sup>130</sup> Firmeninformation von Pfizer GmbH Arzneimittelwerk Gödecke: SOP Q17/0637.03 „Erstellung von Presskraft-Härte-Profilen“
- <sup>131</sup> Bateman, S., The Pharmaceutical Journal (1988)
- <sup>132</sup> Rees, J.E., Hersey, J.A. and Cole, E.T. J. Pharm. Sci. **61**, 1313-1315 (1972)
- <sup>133</sup> Asgharnejad, M., Storey, D.E., Drug Dev. Ind. Pharm. **22**(9&10), 967-975 (1996)
- <sup>134</sup> Rippie, E.G. and Danielson, D.W., J. Pharm. Sci., **70**, 476-482 (1981)
- <sup>135</sup> Firmeninformation der MCC Metropolitan Computing Corporation, Technische Zeichnung zum Presster
- <sup>136</sup> Firmeninformation der Pfizer GmbH, Arzneimittelwerk Gödecke, SOP Q15/0139.07 „Qualifizierung von Anlagen und Räumlichkeiten“
- <sup>137</sup> Sonnergaard, J.M., Jensen, C.G., Poulsen, J., and Lokind, K., Pharm. Ind. **67**, 109-115 (2005)
- <sup>138</sup> Garekani, H.A., Ford, J.L., Rubinstein, M.H., Rajabi-Siahboomi, A.R., Drug Dev. Ind. Pharm. **27**(9), 935-942 (2001)
- <sup>139</sup> Shotton, E., Hersey, J.A. und Wray, P.A., in Lachman, H.A. Lieberman und J.L. Kanig (Eds.), The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, S. 175, Lea & Febiger, Philadelphia 1970
- <sup>140</sup> Seth, P.I., Münzel, Pharm. Ind. **21**, 9-12 (1959)
- <sup>141</sup> Kaerger, J.S., Edge, S., Price, R., Eur. J. of Pharm. Sci. **22**, 173-179 (2004)
- <sup>142</sup> List, Paul Heinz, Arzneiformenlehre Ein Lehrbuch für Pharmazeuten, 4. Auflage Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1985
- <sup>143</sup> Ryschkewitch, E., J. Am. Ceram. Soc. **36**, 65-68 (1953)
- <sup>144</sup> Takeuchi, H., Nagira, S., Yamamoto, H. Kawashima, Y., Int. J. Pharm. **274**, 131-138 (2004)
- <sup>145</sup> Garekani, H.A., Ford, J.L., Rubinstein, M.H., Rajabi-Siahboomi, A.R., Ind. J. Pharm. **208**, 101-110 (2000b)
- <sup>146</sup> Armstrong, N.A., Palfrey, L., J. Pharm. Pharmacol. **41**, 149-151 (1989)
- <sup>147</sup> Doelker, E., Massuelle, D., Eur. J. Pharm. Biopharm. **58**, 427-444 (2004)
- <sup>148</sup> Ritschel, W.A., Bauer-Brandl, A., Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung, 2. Auflage, Aulendorf: ECV Editio-Canter-Verlag, 2002
- <sup>149</sup> Armstrong, N., Palfrey, L.P., J. Pharm. Pharmacol. **39**, 497-501 (1987)
- <sup>150</sup> Firmeninformation der IMA spa Pharmaceutical Division
- <sup>151</sup> Tableting Specification Manual, American Pharmaceutical Association, Fifth Edition, Washington DC, 2001
- <sup>152</sup> Firmeninformation der Firma Notter GmbH Werkzeugbau, Notter Tablettierwerkzeuge, D-75248 Ölbronn-Dürren
- <sup>153</sup> Firmeninformation von Pfizer GmbH Arzneimittelwerk Gödecke: SOP Q17/0637.03 „Erstellung von Presskraft-Härte-Profilen“
- <sup>154</sup> USP XXVI, Monographie Gemfibrozil, S. 849 (2002)
- <sup>155</sup> Lennartz, P., Mielck, J.B. Int. J. Pharm. **173**, 75-85 (1998)
- <sup>156</sup> Firmeninformation der Korsch GmbH: Korsch Ph300e – Maschinenhandbuch – 10042.94
- <sup>157</sup> Moldenhauer, H., Kala, H., Zessin, G., Dittgen, M., Pharmazie **35**, H. 11 (1980)

## Literaturverzeichnis

---

- <sup>158</sup> Ph. Eur. **4. Ausgabe**, Grundwerk (2002)
- <sup>159</sup> Firmeninformation der Fette GmbH, Schulungsunterlagen zur Fette-Schulung (PT 2090) am 24.11.04
- <sup>160</sup> Kaerger, J.S., Edge, S., Price, R., Eur. J. of Pharm. Sci. **22**, 173-179 (2004)
- <sup>161</sup> Pitt, K., Newton, J.M., Stanley, P., J. Mater. Sci. **23**, 2723 (1988)
- <sup>162</sup> Armstrong, N.A., Palfrey, L., J. Pharm. Pharmacol. **41**, 149-151 (1989)
- <sup>163</sup> Rippie, E.G. and Danielson, D.W., J. Pharm. Sci., **70**, 476-482 (1981)
- <sup>164</sup> Akande, O.F., Rubinstein, M.H., Rowe, P.H., Ford, J.L., Int. J. Pharm. **157**, 127-136 (1997)
- <sup>165</sup> Gouyet, J.F., Physics of Fractals Structures, Springer, Berlin 197-199 (1996)
- <sup>166</sup> Obiorah, B.A., Int. J. Pharm. **1**, 249-255 (1978)
- <sup>167</sup> Pillai, K. C. S. und A. R. Buenaventura: Upper percentage points of a substitute F-ration using ranges, Biometrika **48** (1961) 195 and 196