

**UNTERSUCHUNGEN ZUR PROZESSOPTIMIERUNG UND
EINSATZMÖGLICHKEIT NEUER BAUGRUPPENBESTANDTEILE EINER
RUNDLAUFTABLETTENPRESSE (FETTE P1200)**

DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES (DR. RER. NAT.)

DER MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHEN FAKULTÄT

DER RHEINISCHEN FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT BONN

VON TILL JAHN

AUS HAMM-HEESSEN

BONN 2005

DIE DISSERTATION WURDE ANGEFERTIGT MIT GENEHMIGUNG DER
MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHEN FAKULTÄT DER
RHEINISCHEN FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT BONN

1. REFERENT: PROF. DR. K.-J. STEFFENS

2. REFERENT: PRIV. DOZ. DR. H. REIN

EINGEREICHT AM: 04. JULI 2005

TAG DER PROMOTION: 14. OKTOBER 2005

Berichte aus der Pharmazie

Till Jahn

**Untersuchungen zur Prozessoptimierung und
Einsatzmöglichkeit neuer Baugruppenbestandteile
einer Rundlauftablettenpresse (Fette P1200)**

D 98 (Diss. Universität Bonn)

Shaker Verlag
Aachen 2005

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Zugl.: Bonn, Univ., Diss., 2005

Copyright Shaker Verlag 2005

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 3-8322-4575-8

ISSN 0945-0939

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • eMail: info@shaker.de

Vorveröffentlichungen der Dissertation

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät, vertreten durch den Mentor/Betreuer der Arbeit, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

Publikationen

Jahn, T.; Steffens, K.-J. Press chamber coating as external lubrication for high speed rotary presses; lubricant spray rate optimization. Drug Dev. Ind. Pharm. Angenommen am 02.08.2005.

Jahn, T.; Steffens, K.-J. Influence of different feed shoe rod wheels on tablet properties at a Fette P1200 rotary press. Drug Dev. Ind. Pharm. Eingereicht am 07.01.2005.

Tagungsbeiträge

Jahn, T.; Steffens, K.-J. Influence of the feed shoe fitted with different rod wheels on tablet properties at a Fette P1200 rotary press. Abstract und Poster. International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology. 15. - 18. März 2004, Nürnberg, Deutschland.

Jahn, T. Small-Scale-Formulation & Press Chamber Coating with a Production Rotary Press (P1200). Vortrag: From Powder to Tablet - Recent Developments in Solid Dosage Forms Manufacturing. Schloss Meeting, 07. - 08. Oktober 2004, Bonn, Deutschland.

Jahn, T.; Steffens, K.-J. Presskammerbeschichtung an einer Rundlauftablettenpresse (P1200). Abstract und Vortrag. DPhG-Jahrestagung, 05. - 08. Oktober 2005 Mainz, Deutschland.

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Leitung von

Herrn Professor Dr. Klaus-Jürgen Steffens

am Institut für Pharmazeutische Technologie der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. K.-J. Steffens, danke ich für die Vergabe dieses vielschichtigen, interessanten und praxisnahen Themas. Insbesondere das mir entgegengebrachte Vertrauen, die stete Unterstützung und die hervorragenden Arbeitsbedingungen habe ich sehr zu schätzen gewusst.

Herrn PD Dr. habil. H. Rein danke ich für die Übernahme des Koreferats und der kritischen und guten Durchsicht meiner Arbeit.

Herrn Prof. Dr. G. Bendas und Herrn Prof. Dr. K. P. Sauer danke ich für die Bereitschaft der Prüfungskommission beizuwohnen.

Bei Herrn Prof. Dr. R. Süverkrüp möchte ich mich für seine stete Hilfsbereitschaft und Anregungen bedanken.

Herrn Dr. R. F. Lammens danke ich für die vielen konstruktiven Gespräche und anregenden Diskussionen.

Allen Mitarbeitern der Firma Fette, die für die Bereitstellung der P1200 und deren Peripheriegeräte verantwortlich, sowie bei technischen Fragen mir Rede und Antwort gestanden haben, danke ich herzlichst. Die gute Kooperation hatte einen entscheidenden Anteil am Entstehen dieser Arbeit.

Den Rohstoffherstellern Bärlocher GmbH, Meggle GmbH, J. Rettenmaier GmbH, Roquette GmbH sowie Chemische Werke Budenheim GmbH danke ich für die großzügige Bereitstellung der in der Arbeit verwendeten Materialien.

Besonders möchte ich all meinen Kollegen, insbesondere meinen Bürogeossen Stephanie Korittky und Jörg Tonnellier sowie meinem „Tablettenmitstreiter“ Thorsten Neuhaus, für die vielen fachlichen und persönlichen Gespräche, die immer zu neuen Anregungen führten, danken. Jan Francke danke ich für seine Bereitschaft, jederzeit bei Computerproblemen auszuhelfen. Besonderer Dank gilt Herrn G. Feldkeller, Herrn J. Hohmann und Frau K. Piskorz für deren unablässige technische Unterstützung, Unterweisung in analytische Geräte sowie die stete Diskussions- und Hilfsbereitschaft.

Meinen Eltern, meinen Geschwistern und meiner Großmutter danke ich für die unerschöpfliche Unterstützung und Zuversicht in jeder Lebenslage sowie den Freiraum den sie mir für einen eigenen Lebensweg und Entscheidungen ließen.

Am Ende möchte ich mich noch ganz besonders bei meiner Frau Dr. Christine Klemke-Jahn, für ihre unermüdliche und immerwährende Unterstützung bedanken.

Der Beginn aller Wissenschaften
ist das Erstaunen,
dass die Dinge sind wie sie sind.

(Aristoteles)

1	Einleitung und Zielsetzung	1
2	Theoretischer Teil	4
2.1	Moderne Füllschuhsysteme	4
2.2	Arzneiformentwicklung, Einsatz des Einzeltablettenmodus	6
2.3	Externe Schmierung	11
3	Material und Methoden	16
3.1	Verwendete Materialien	16
3.1.1	Dicalciumphosphat Dihydrat	16
3.1.2	Lactose	17
3.1.3	Sorbitol	18
3.1.4	Mannitol	19
3.1.5	Vorverkleisterte Stärke	19
3.1.6	Mikrokristalline Cellulose	20
3.1.7	Magnesiumstearat	21
3.2	Aufbau und Funktion der Rundlauftablettenpresse	23
3.3	Messdatenerfassung	27
3.4	Charakterisierung der Tabletten	28
4	Versuchsdurchführung und Ergebnisse	30
4.1	Einfluss verschiedener Rührflügel beim Tablettieren	30
4.1.1	Einleitung	30
4.1.2	Tablettiermischungen	31
4.1.2.1	Auswahlkriterien	31
4.1.2.2	Zusammensetzung	31
4.1.2.3	Herstellung der Mischungen	32
4.1.2.4	Pulverfließfähigkeit	32
4.1.3	Aufbau des Rührflügelfüllschuhs	36
4.1.4	Einstellungen der Fette P1200	37
4.1.5	Befüllungsgüte der Matrizen	38
4.1.5.1	Versuchsdurchführung	38
4.1.5.2	Ergebnisse und Auswertung	39

Inhaltsverzeichnis

4.1.5.3	Zusammenfassung	43
4.1.6	Tabletteneigenschaften	43
4.1.6.1	Versuchsdurchführung	43
4.1.6.2	Ergebnisse und Auswertung	44
4.1.6.3	Zusammenfassung	46
4.1.7	Diskussion	48
4.2	Einzeltablettensmodus, Simulation eines Rundläufers	49
4.2.1	Einleitung	49
4.2.2	Funktionsweise der Einzeltablettenspressung	50
4.2.3	Versuchsdurchführung	52
4.2.4	Tablettiermischung	53
4.2.5	Messdatenerfassung	54
4.2.6	Ergebnisse und Auswertung	55
4.2.7	Diskussion	58
4.3	Presskammerbeschichtung II	59
4.3.1	Einleitung	59
4.3.2	PKB II, Aufbau und Einstellungen	60
4.3.3	Einstellungen der Tablettenpresse	64
4.3.4	Messdatenerfassung	65
4.3.5	Sprühratenoptimierung	66
4.3.5.1	Versuchsdurchführung	66
4.3.5.2	Ergebnisse und Auswertung	68
4.3.5.3	Zusammenfassung	72
4.3.6	Bestimmung der Magnesiumstearatkonzentration	73
4.3.6.1	Atomabsorptionsspektroskopie (AAS)	73
4.3.6.2	Versuchsdurchführung	75
4.3.6.3	Ergebnisse und Auswertung	76
4.3.6.4	Zusammenfassung	78
4.3.7	Gratex und Aufwärtststauber	79
4.3.7.1	Einleitung	79
4.3.7.2	Gratex: Funktionsweise und Einstellungen	79
4.3.7.3	Aufwärtststauber: Funktionsweise und Einstellungen	80

Inhaltsverzeichnis

4.3.7.4	Einstellung der Tablettenpresse/PKB II	80
4.3.7.5	Versuchsdurchführung	81
4.3.7.6	Ergebnisse und Auswertung	82
4.3.7.7	Zusammenfassung	83
4.3.8	Magnesiumstearatverteilung innerhalb der Tablette	84
4.3.8.1	Einleitung	84
4.3.8.2	Einstellung der Tablettenpresse/PKB II	84
4.3.8.3	Versuchsdurchführung	84
4.3.8.4	Ergebnisse und Auswertung	85
4.3.8.5	Zusammenfassung	87
4.3.9	Unterbrechung der externen Schmierung	87
4.3.9.1	Einleitung	87
4.3.9.2	Einstellung der Tablettenpresse/PKB II	88
4.3.9.3	Versuchsdurchführung	88
4.3.9.4	Ergebnisse und Auswertung	89
4.3.9.5	Zusammenfassung	90
4.3.10	Anreicherung des Magnesiumstearats im Füllschuh	90
4.3.10.1	Einleitung	90
4.3.10.2	Einstellung der Tablettenpresse/PKB II	91
4.3.10.3	Versuchsdurchführung	91
4.3.10.4	Ergebnisse und Auswertung	92
4.3.10.5	Zusammenfassung	96
4.3.11	Einfluss von Steghöhe und Fülltiefe auf die Magnesiumstearatkonzentration der Tabletten	97
4.3.11.1	Einleitung	97
4.3.11.2	Einstellung der Tablettenpresse/PKB II	97
4.3.11.3	Versuchsdurchführung	98
4.3.11.4	Ergebnisse und Auswertung	99
4.3.11.5	Zusammenfassung	104
4.3.12	Wiederholung Versuch 4.3.6: Bestimmung der Magnesiumstearatkonzentration	105
4.3.12.1	Einleitung	105

Inhaltsverzeichnis

4.3.12.2	Einstellung der Tablettenpresse/PKB II	105
4.3.12.3	Versuchsdurchführung	105
4.3.12.4	Ergebnisse und Auswertung	106
4.3.12.5	Zusammenfassung	109
4.3.13	Diskussion	110
5	Zusammenfassung und Ausblick	112
6	Anhang	117
6.1	Geräte	117
6.2	Substanzen	119
6.3	Messdaten	121
6.3.1	Rührflügelfüllschuh	121
6.3.2	Einzeltablettenmodus	123
6.3.3	Presskammerbeschichtung	125
7	Literaturverzeichnis	132
8	Symbole und Abkürzungen	141