

# Zur Bestimmung der Deckeltendenz von pharmazeutischen Wirk- und Hilfsstoffen

W. Jetzer, H. Leuenberger

## Summary

*The capping or lamination of tablets can be related to internal stresses, which are formed during the compression and which are present during the ejection phase from the tableting machine. The capping and/or lamination occurs usually at a higher pressure and may depend on the type of tableting machine. Thus a formulation, which does not show capping on one machine, may show it on another one.*

*The paper describes a method to characterize the compression behaviour of pharmaceutical substances, which allows to predict a capping and/or lamination tendency. For this purpose the ratio between Brinell hardness (deformation resistance) and tensile strength of the compact is calculated. The Brinell hardness describes the "local" plasticity of the material, and the tensile strength describes the "global" strength of the compact. The ratio does not change very much as a function of the applied pressure but shows a discontinuity when capping tendency starts.*

## Zusammenfassung

*Das Deckeln wie auch die Lamination von Tabletten können auf innere Spannungen im Pressling zurückgeführt werden. Diese beiden Tablettierfehler können schon in der Matrize oder während des Ausstossens auftreten und werden meist erst bei höherem Pressdruck deutlich erkennbar. Zudem besteht immer die Möglichkeit, dass das Pressgut auf der Tablettiermaschine A gut verpresst werden kann, jedoch auf der Tablettiermaschine B deckelt. Die vorliegende Arbeit beschreibt eine Methode, mit welcher das Pressgut charakterisiert und die Deckel- oder Laminationstendenz vorausgesagt werden können. Zur Vorhersage der Deckeltendenz wird das Verhältnis zwischen Brinellhärte (Deformationsfestigkeit) und Bruchfestigkeit der Tablette in Abhängigkeit des Pressdruckes untersucht. Die Brinellhärte beschreibt die «lokale» Verformbarkeit des Pressgutes, und die Bruchfestigkeit beschreibt die «integrale» Festigkeit des Presslings. Das Verhältnis der beiden Grössen ändert sich in Abhängigkeit des Pressdruckes nur leicht, zeigt jedoch eine deutliche Diskontinuität, sobald Deckeltendenz auftritt.*

### 1. Einleitung

Das Ziel der Pulverkompression ist die Verdichtung der Substanzen zu einem formstabilen Pressling mit

neuen Festkörpereigenschaften. Stets wird eine hinreichend grosse Festigkeit verlangt. Die nach dem Pressvorgang verbleibenden inneren Spannungen können, aufgrund inhomogener Druck- und Entlastungsbeanspruchung, die Festigkeit der Presslinge erheblich vermindern und sogar zu Brüchen führen. Das sogenannte «Deckeln» ist einer der häufigsten Tablettierfehler. Beim Deckeln löst sich nach dem Verdichten entweder schon in der Matrize oder anschliessend beim Ausstossen des Presslings eine an der Bruchstelle meist konvex gewölbte Deckelschicht ab. Es ist auch möglich, dass sich die ganze Tablette schichtenförmig aufspaltet: man spricht dann von «Lamination». Die Faktoren, welche dafür verantwortlich gemacht werden, sind zahlreich, was darauf hinweist, dass der Vorgang sehr komplex zu sein scheint. Früher wurde angenommen, dass die im Pressling eingeschlossene komprimierte Luft, welche sich bei der Dekompression ausdehnt, die Tablette zum Deckeln bringt. Heute ist es klar, dass die eingeschlossene Luft nicht die primäre Ursache des Deckelns darstellt. Sie dürfte, wenn überhaupt, nur bei ausgesprochen aerophilen, pulverförmigen Pressmassen bei sehr hoher Geschwindigkeit und sehr starker Verdichtung eine Rolle spielen [1-4]. Stempelform und Stempelspiel zwischen den Matrizen haben jedoch insofern eine Bedeutung, dass während der Kompression eine unterschiedliche Druckverteilung entsteht und dass nach der Druckentlastung unterschiedliche Restspannungen im Pressling zurückbleiben. Verschiedene Arbeiten zeigen, dass die Deckeltendenz einer Pressmasse mit der axial-radialen Druckverteilung in der Tablette und dem möglichen Druckabbau während und nach der Kompression zusammenhängt [5-9]. Als Ursachen für das Deckeln kommen die auf den Pressling wirkenden Radialdrücke durch die Matrize, eine inhomogene Dichteverteilung und Restspannungen im Pressling sowie die elastische Rückdehnung der Partikel und des gesamten Presslings beim Ausstossen in Frage. Die vorhandene Druckverteilung führt beim Kompressionsvorgang im Inneren der Tablette zu Spannungen, welche bei der Druckentlastung abgebaut werden: entweder durch Verformung der Partikel oder durch Bruch derselben [10]. Das Auftreten von Spannungen wird auf die einseitige radiale Beanspruchung des Pulverhaufwerkes in der Pressdruck-Entlastungsphase zurückgeführt [11].

Abbildung 1

Bestimmung der Deformationsfestigkeit  
(Brinellhärtebest.)

( $F$  = Eindruckkraft,  $D$  = Durchmesser der Eindruckkugel,  $d$  = Durchmesser des Eindruckes,  $h$  = Höhe des Eindruckes)

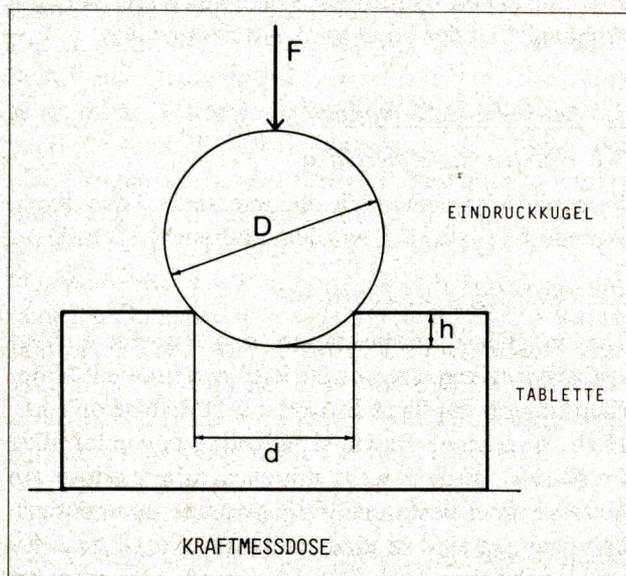
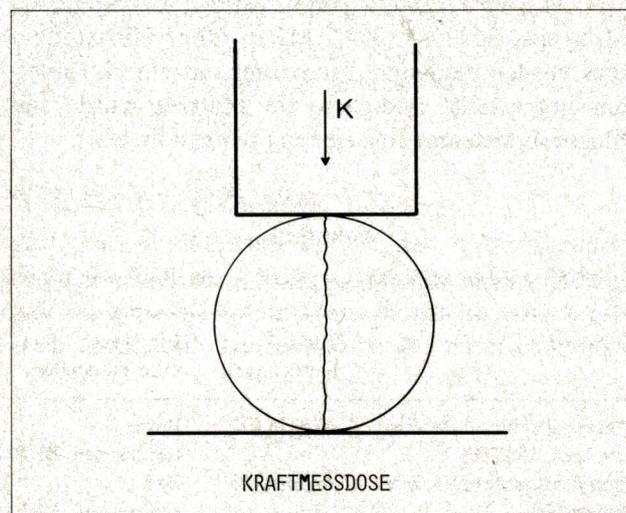


Abbildung 2

Bestimmung der Bruchfestigkeit ( $K$  = Bruchkraft)



Die nichtabgebauten Spannungen können eine axiale Ausdehnung der Teilchen bewirken, welche beim Ausstossvorgang durch die Matrizenwandreibung noch verstärkt werden kann. Meist wird ein Deckeln erst nach dem Ausstossen manifest. Vorwiegend plastisch deformierbare Materialien können diese Spannungen durch Fließen abbauen [7]. Eine allzu grosse elastische Verformbarkeit sowie eine zu geringe Plastizität sind für das Auftreten von deckelnden Tabletten verantwortlich [12, 13]. Zeigt ein Material anisotrope Verformungseigenschaften, so können ebenfalls Spannungszustände resultieren [9]. Deckelnde Tabletten zeigen eine grössere Versuchs-

streuung bzw. sie besitzen eine grössere Standardabweichung, und zwar unabhängig vom Ausmass der Deckeltendenz [14, 15]. Ganz allgemein muss man zwischen Einflussfaktoren, die von Materialeigenschaften (wie z.B. plastisches, sprödes Material, Verformungsverhalten, Stressabbaukinetik usw.), und solchen, die vom verfahrenstechnischen Vorgang (wie z.B. Tablettiermaschine, Presswerkzeuge usw.) herkommen, unterscheiden.

Im folgenden beschränken wir uns auf die Materialeigenschaften. Die Charakterisierung des Pressgutes sollte eine Vorhersage über die Deckeltendenz erlauben.

2. Theoretische Überlegungen und Erstellen einer Arbeitshypothese

2.1 Charakterisierung der plastischen Verformbarkeit einer Pressmasse

Zur Charakterisierung der plastischen Verformbarkeit hat sich die Bestimmung der Deformationsfestigkeit  $P$  (Brinellhärtebest. Abb. 1) als geeignet erwiesen [16, 17]. Bei der Härtebestimmung nach Brinell wird mit einer konstanten Kraft  $F$  ein Kugeleindruck erzeugt, welcher sich ausmessen lässt (Abb. 1) und zur Quantifizierung der Deformationsfestigkeit  $P$  (Brinellhärte) dient:

$$P = \frac{2F}{\pi D (D - \sqrt{D^2 - d^2})} \quad \begin{array}{l} D = \text{Durchmesser der Eindruckkugel} \\ d = \text{Durchmesser des Eindruckes} \end{array} \quad (1)$$

Die Brinellhärte quantifiziert damit insbesondere die Plastizität einer Pressmasse. Sie ist ungeeignet zur quantitativen Beschreibung der Tendenz zum Spröbruch, da zu diesem Zweck bei sehr spröden Materialien einzig die am Rande des Brinellhärteeindruckes auftretenden Risse [18] einen qualitativen Hinweis geben. Da für das Auftreten des Deckelns das Verhältnis zwischen plastischer Verformbarkeit und Spröbruchtendenz wesentlich ist, ist eine komplementäre Messung der Spröbrüchigkeit notwendig. Bei dieser Hypothese wird davon ausgegangen, dass die Restspannung bei der axialen Druckentlastung nach der Kompression durch plastisches Fließen oder durch Spröbruch (= Deckeln) abgebaut wird.

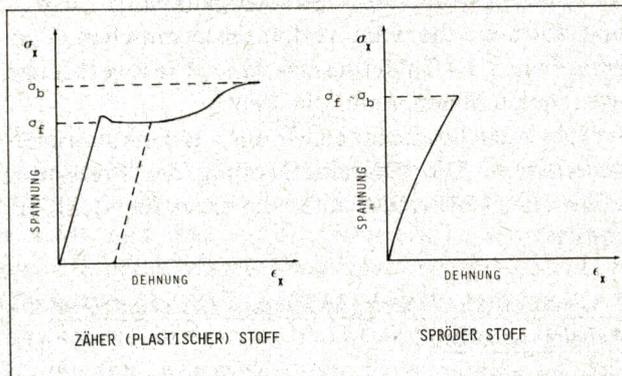
2.2 Charakterisierung der Spröbrüchigkeit einer Pressmasse

Im Gegensatz zur Brinellhärtebestimmung wird bei der Messung der radialen Bruchfestigkeit (Abb. 2) die Tablette soweit verformt, bis ein Bruch auftritt. Im Idealfall, das heisst bei einem idealen Bruch (ideal tensile failure; Abb. 2) kann die radiale Bruchfestigkeit  $\sigma_B$  wie folgt quantifiziert werden:

$$\sigma_B = \frac{2K}{\pi T t} \quad \begin{array}{l} K = \text{Bruchkraft} \\ T = \text{Tablettendurchmesser} \\ t = \text{Tablettenhöhe} \end{array} \quad (2)$$

Abbildung 3

Spannungs-Dehnungs-Diagramm [20]  
 ( $\sigma_f$  = Fließgrenze,  $\sigma_b$  = Bruchgrenze,  
 $\epsilon_x$  = Dehnung in x-Richtung,  $\sigma_x$  = Spannung  
 in x-Richtung)



Diese Gleichung wird am ehesten für spröde Materialien mit idealem Bruchverhalten erfüllt [19]. Wichtig zu beachten ist, dass sich das Spannungs-Dehnungs-Diagramm plastischer Stoffe von spröden Stoffen unterscheidet [20] (Abb. 3). Bei spröden Stoffen befindet sich der Bereich der plastischen Verformbarkeit sehr nahe beim Sprödbbruch, das heisst, der «Arbeitspunkt» auf dem Spannungs-Dehnungs-Diagramm ist sowohl für die Messung der Deformationsfestigkeit wie auch für die Messung der Bruchfestigkeit ungefähr der gleiche. Man kann deshalb für spröde Materialien eine Proportionalität zwischen Deformationsfestigkeit  $P$  und Bruchfestigkeit  $\sigma_B$  erwarten:

$$P = a \cdot \sigma_B \quad a = \text{Proportionalitätskonstante} \quad (3)$$

Bei sehr plastischem Material ist diese Beziehung nicht gewährleistet. Hingegen ist zu erwarten, dass Presslinge aus plastischem Material bei höheren Presskräften einen Härtungsprozess (work hardening) durchmachen, das heisst, dass die Tendenz zum Sprödbbruch zunimmt. Im Bereich höherer Presskräfte dürfte deshalb auch bei ursprünglich plastischem Material eine Korrelation zwischen Deformationsfestigkeit  $P$  und Bruchfestigkeit  $\sigma_B$  bestehen [21]. Bei der Beurteilung der Messresultate ist weiter zu beachten, dass bei der Bestimmung der radialen Bruchfestigkeit der gesamte Pressling beansprucht wird, das heisst, die *Gesamtheit* der vorhandenen inneren Spannungen wirkt sich aus, während der Deformationsfestigkeitstest die *lokale* plastische Verformbarkeit charakterisiert. Es ist deshalb anzunehmen, dass bei sehr sprödem Material und bei mit hohen Druckkräften geformten Tabletten wohl weiter eine gewisse lokale plastische Verformbarkeit messbar ist. Bei höheren Presskräften dürfte die Plastizität abnehmen, das heisst die Deformationsfestigkeit noch weiter zunehmen. Falls nun eine Dekkeltendenz besteht, ist aufgrund der bisherigen Aus-

führungen anzunehmen, dass die («integrale») radiale Bruchfestigkeit  $\sigma_B$  nicht mehr in gleichem Ausmass zunehmen wird wie die («lokale») Deformationsfestigkeit  $P$ . Zur Beurteilung der Deckkeltendenz werden deshalb im folgenden die Messresultate der Deformationsfestigkeit  $P$  und der radialen Bruchfestigkeit  $\sigma_B$  für eine Reihe von Materialien in Abhängigkeit des Pressdruckes  $\sigma_c$  verglichen.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Untersuchte Materialien

Folgende Materialien, die ein unterschiedliches Pressverhalten zeigen [17], wurden untersucht (Tab. 1).

#### 3.2 Herstellung der Tabletten

Um möglichst vergleichbare und konstante Versuchsbedingungen zu gewährleisten, wurde ein Materialprüfgerät des Typs Instron TT-DM (Instron Ltd., High Wycombe, Bucks, England) verwendet. Die Presskraft wurde jeweils mittels Kraftmessdose am Unterstempel bestimmt. Die genauen Herstellungsbedingungen sind in einer früheren Arbeit ausführlich beschrieben [17]. Die Komprimierte wurden bei allen Versuchsreihen mit folgenden Presskräften (bzw. Druck bei 11 mm Stempeldurchmesser) hergestellt: 500 kp (51,6 MPa), 1000 kp (103,2 MPa), 1500 kp (154,8 MPa), 2000 kp (206,5 MPa), 2500 kp (258,1 MPa) und 3000 kp (309,7 MPa). Ohne Hilfsstoffzusatz wurden bei jedem Pressdruck einzeln 12 Tabletten hergestellt. Lediglich die Matrize wurde mit Magnesiumstearat abgerieben (Wattestäbchen).

Tabelle 1

#### Untersuchte Materialien und Textbezeichnungen

Substanz	Textbezeichnung	Lieferant oder Hersteller
Acetylsalicylsäure Ph. Eur. fein krist. 150/350	Aspirin FK	Bayer, Leverkusen, BRD
Acetylsalicylsäure Ph. Eur. Pulver 150	Aspirin 150	Bayer, Leverkusen, BRD
Acetylsalicylsäure Ph. Helv. VI	Ass Krist.	Siegfried, Zofingen, CH
Coffein-Base, wasserfrei Pulver	Coffein Pulv.	Knoll, Ludwigshafen, BRD
Coffein-Base, wasserfrei freifliessend, feines Granulat	Coffein FGR	Böhringer, Ingelheim, BRD
Dicalciumphosphat dihydrat (Emcompress®)	Dicalciumphosphat	Ed. Mendell, New York, USA
Lactose, wasserfrei Sheffield	Lactose	Humko Sheffield, Memphis, USA
Mannit	Mannit	B. V. Chemie Combinatie, NL
Natrium novaminsulfonat Ph. Helv. VI	Metamizol	Siegfried, Zofingen, CH
Paracetamol DC®	Paracetamol DC	Graesser Salicylates, GB

### 3.3 Messung der Deformationsfestigkeit

Die Deformationsfestigkeit wurde durch Messung der statischen Brinellhärte bestimmt [22]. Als eine technisch zweckmässige Definition des Begriffs Deformationsfestigkeit bzw. Härte gilt der Widerstand, den ein Körper dem Eindringen eines anderen festen Körpers entgegensetzt [21].

Zur Durchführung der Messung wird eine harte Stahlkugel (Durchmesser  $D = 1,76 \text{ mm}$ ) bei einer konstanten Geschwindigkeit (mit dem Materialprüfgerät Instron TT-DM) jeweils in der Mitte der oberen Oberfläche des fertigen Presslings hineingedrückt, bis eine Eindruckkraft  $F = 2 \text{ kp}$  ( $19,62 \text{ N}$ ) erreicht wird. Dadurch entsteht an der Probe ein bleibender Eindruck in Form einer Kugelkalotte mit dem Durchmesser  $d$  und der Tiefe  $h$ . Die Deformationsfestigkeit  $P$  wird aus dem Quotienten von Prüfkraft pro Oberfläche des bleibenden Eindruckes errechnet [21]. Die genauen Versuchsbedingungen sind in der nachfolgenden Tabelle 2 aufgeführt.

### 3.4 Messung der Bruchfestigkeit

Die Bruchfestigkeit  $\sigma_B$  (englisch: tensile strength) wird üblicherweise mit dem diametralen Kompressionstest bestimmt. Die Tablette wurde diametral zwischen Oberstempel und Druckmesszelle des Materialprüfgerätes Instron TT-DM zusammengedrückt. Die notwendige Kraft  $K$  bis zum Bruch der Tablette wurde mit einem Schnellschreiber registriert. Die genauen Versuchsbedingungen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

### 4. Diskussion der Resultate

Auf den Abbildungen 4–7 ist der Zusammenhang zwischen Deformationsfestigkeit  $P$  und Bruchfestigkeit  $\sigma_B$  bei steigendem Herstellungspressdruck grafisch dargestellt. Auffallend ist der unterschiedliche

Abbildung 4

Zusammenhang zwischen Deformationsfestigkeit  $P$  und Bruchfestigkeit  $\sigma_B$  in Abhängigkeit des angewandten Pressdruckes

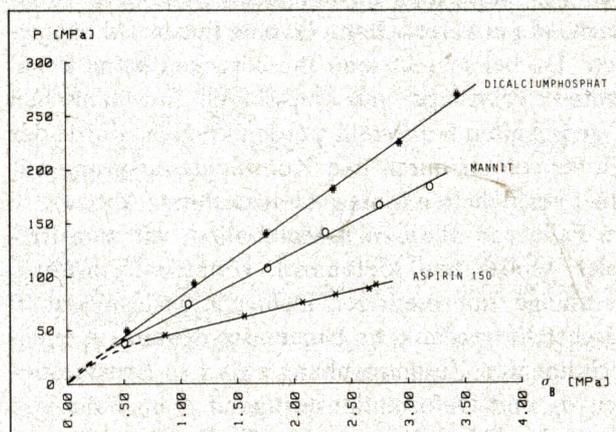


Abbildung 5

Zusammenhang zwischen Deformationsfestigkeit  $P$  und Bruchfestigkeit  $\sigma_B$  in Abhängigkeit des angewandten Pressdruckes

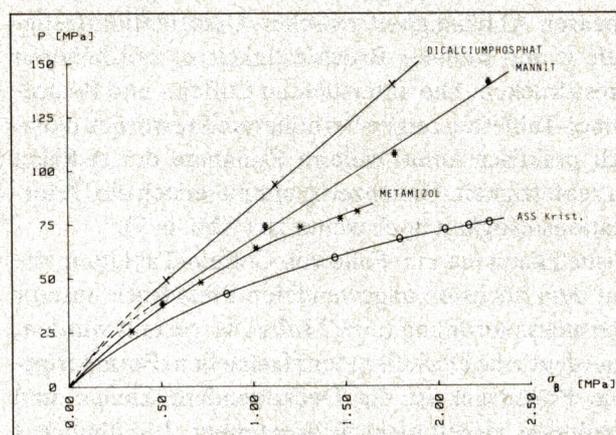


Tabelle 2

### Versuchsbedingungen

Deformationsfestigkeit $P$		Bruchfestigkeit $\sigma_B$	
Relative Feuchte des Materials		Gleichgewichtslage mit der Raumluft	
Anzahl geprüfte Tabletten pro Pressdruck	6	Relative Luftfeuchte	45 % $\pm$ 10 %
Genauigkeit	mind. $\pm$ 5 %		6
Eindruckkraft	19,62 N (2 kp)		mind. $\pm$ 10 %
Krafteinwirkungsgeschwindigkeit	0,05 cm/min		0,05 cm/min
Entlastungsgeschwindigkeit	0,05 cm/min		
Pressverweilzeit bei maximalem Druck		Durch elektronische Umschaltung ergibt sich eine konstante Krafteinwirkungszeit $< 0,1 \text{ s}$	
Kraftmessdose	An der Tablettenunterseite (Abb. 1)	Instron load cell CCM	Siehe Abbildung 2

Kurvenverlauf von vorwiegend spröden und plastisch deformierbaren Materialien.

Bei den verpressten *spröden* Substanzen, wie zum Beispiel Dicalciumphosphat dihydrat, Lactose und Mannit, findet man im untersuchten Pressdruckbereich, wie erwartet (Kap. 2), eine lineare Abhängigkeit. Da bei sehr kleinen Pressdrücken keine kohärenten Presslinge mit messbaren mechanischen Eigenschaften hergestellt werden können, wurde der Kurvenverlauf durch den Koordinatenursprung mit einer gestrichelten Linie gekennzeichnet (Abb. 4).

Im Falle von *plastischen* Materialien, wie zum Beispiel Aspirin und Metamizol, konnten formstabile Presslinge mit niedriger Deformationsfestigkeit  $P$  hergestellt werden. Die Ergebnisse deuten auf einen nichtlinearen Zusammenhang zwischen Bruchfestigkeit  $\sigma_B$  und Deformationsfestigkeit  $P$  im Falle von plastischen Materialien (Abb. 5). Erst bei höheren Pressdrücken kann die Beziehung zwischen  $P$  und  $\sigma_B$  durch eine Gerade analog wie im Falle von spröden Materialien approximiert werden. Man kann daraus schliessen, dass während der Komprimierphase eine Härtung (Work hardening, Erhöhung der Sprödigkeit des Materials) eintritt.

Interessant sind speziell die Abweichungen von der linearen Abhängigkeit zwischen Deformationsfestigkeit  $P$  und radialer Bruchfestigkeit  $\sigma_B$  bei höheren Pressdrücken. Die untersuchten Coffein- und Paracetamol-Tabletten zeigen bei höherem Pressdruck plötzlich praktisch keine weitere Zunahme der radialen Bruchfestigkeit. Gleichzeitig nimmt jedoch die Deformationsfestigkeit noch weiter zu (Abb. 6, 7).

Visuell kann man im Falle von Coffein-Tabletten, die mit dem höchsten angewendeten Pressdruck unserer Versuchsanordnung (309,7 MPa) hergestellt wurden, eine deutliche Deckeltendenz feststellen. Bei niedrigerem Pressdruck ist die Deckeltendenz kleiner und zumindest visuell nicht wahrnehmbar. Ein ähnliches nichtlineares Verhalten wurde von Jarosz und Parrot beobachtet, welche axiale- und radiale «tensile strength» von Tabletten untersuchten [23].

Bei Tabletten, die zum Deckeln neigen, stehen die inneren Spannungen einer Haftkraftverstärkung entgegen. Trotz höherem angewendetem Pressdruck findet praktisch keine Bruchfestigkeitserhöhung mehr statt. Dabei muss auf die Einschränkungen bei der Anwendung von Gleichung (2) aufmerksam gemacht werden [19, 24, 25]. Die Tablette reisst bei der radialen Druckbeanspruchung längs der Wirkungslinie der Kraft aufgrund von Zugspannungen, die senkrecht zur Wirkungslinie auftreten [26].

Ideale Verhältnisse werden aber in der Praxis wohl kaum erfüllt. Deckelnde Tabletten können den beim Bruchfestigkeitstest entstehenden Spannungen nicht standhalten und zerbrechen somit schon bei einer niedrigeren Kraft. Bei der Deformationsfestigkeitsprüfung dagegen kann eine Lamination wegen der

Abbildung 6

Zusammenhang zwischen Deformationsfestigkeit  $P$  und Bruchfestigkeit  $\sigma_B$  in Abhängigkeit des angewandten Pressdruckes

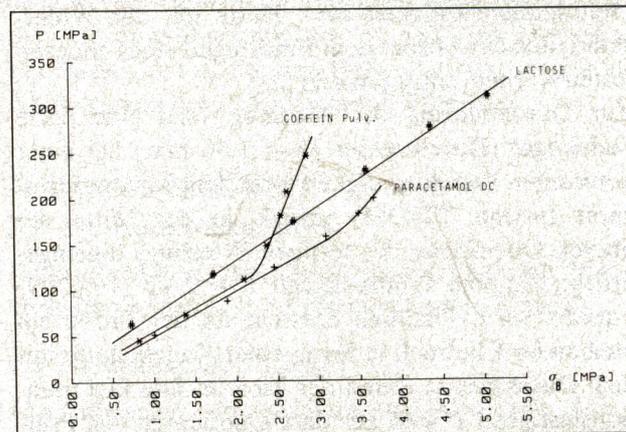
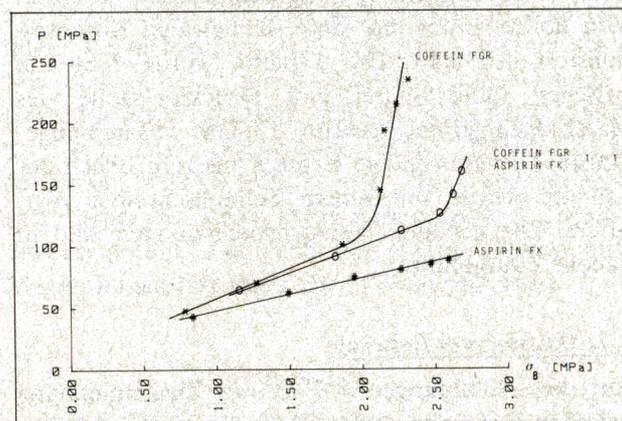


Abbildung 7

Zusammenhang zwischen Deformationsfestigkeit  $P$  und Bruchfestigkeit  $\sigma_B$  in Abhängigkeit des angewandten Pressdruckes



axialen Krafteinwirkung (Abb. 1) schlecht wahrgenommen werden.

Das Tablettierverhalten einer zum Deckeln neigenden Pressmasse wird in der Praxis durch Zumischung von Hilfsstoffen verbessert. Durch Zugabe vorwiegend plastisch verformbaren Aspirins FK zum Coffein FGR beobachtet man wieder eine Zunahme der Bruchfestigkeit. Mit zunehmender Konzentration an Aspirin FK findet eine regelmässige Abnahme der Deckeltendenz statt. Der Kurvenverlauf (Abb. 7) vom reinen Coffein FK geht allmählich in jenen des reinen Aspirins FK über. Ein ähnliches Verhalten wurde bezüglich Kompressibilität und Verpressbarkeit dieser Mischungen festgestellt [27].

Die Untersuchung der Deformations- und Bruchfestigkeit in Abhängigkeit des angewandten Pressdruckes zur Tablettenherstellung kann interessante Rückschlüsse über die Deckelneigung einer Pressmasse liefern, welche auch quantitativ ausgewertet werden können.

## Literatur

- [1] Sartor K.-H., Schubert H., Vortrag auf dem Jahrestreffen der Verfahreningenieure Stuttgart, 28.-30. September 1977.
- [2] Long W. M., Alderton J. R., Powder Metall. 6, 52 (1960).
- [3] Frisch B., Smidoda K., Ber. Dt. Keram. Ges. 53, 428 (1976).
- [4] Ammar A. A., Budworth D. W., Trans. Brit. Ceram. Soc. 66, 93 (1967).
- [5] Train D., J. Pharm. Pharmac. 8, 745 (1956).
- [6] Long W. M., Powder Metall. 6, 73 (1960).
- [7] Hiestand E. N., Wells J. E., Peot C. B., Ochs J. F., J. Pharm. Sci. 66, 510 (1977).
- [8] Schubert H., Chem.-Ing.-Tech. 47, 86 (1975).
- [9] Parmentier W., Pharm. Ind. 42, 752 (1980).
- [10] Hiestand E. N., Proceedings of the International Conference on Powder Technology and Pharmacy, Basel, Switzerland, June 1978, Powder Advisory Centre, London, England.
- [11] Amidon G. E., Smith D. P., Hiestand E. N., J. Pharm. Sci. 70, 613 (1981).
- [12] Shotton E., Obiorah B. A., J. Pharm. Sci. 64, 1213 (1975).
- [13] Obiorah B. A., Int. J. Pharm. 1, 249 (1978).
- [14] Ritter A., Untersuchungen über Deckeln und Kleben von Tabletten: Einflussgrößen und Messmethoden zur Quantifizierung. Dissertation, Universität Basel (1979).
- [15] Ritter A., Sucker H., Pharm. Tech. 4, (3), 57 (1980).
- [16] Jetzer W., Verpressbarkeit und Kompressibilität von pharmazeutischen Wirk- und Hilfsstoffen unter Berücksichtigung binärer Mischungen. Dissertation, Universität Basel (1982).
- [17] Jetzer W., Leuenberger H., Sucker H., Pharm. Tech. 7 (4), 33 (1983).
- [18] Gahm J., Zeiss-Mitteilungen 5 (1./2. Heft), 40 (1969).
- [19] Newton J. M., Rowley G., Fell J. T., Peacock D. G., Ridgway K., J. Pharm. Pharmac. 23, Suppl. 195 S (1971).
- [20] Ziegler H., Mechanik; Bd. I: Statik der starren und flüssigen Körper sowie Festigkeitslehre. Birkhäuser-Verlag Basel und Stuttgart (1960).
- [21] Tabor D., The hardness of Metals, Oxford University Press, Amen House, London (1951).
- [22] Leuenberger H., Hiestand E. N., Sucker H., Chem.-Ing.-Tech. 53, 45 (1981).
- [23] Jarosz P. J., Parrot E. L., J. Pharm. Sci. 71, 705 (1982).
- [24] Schubert H., Powder Technology 11, 707 (1975).
- [25] Hiestand E. N., Peot C. B., J. Pharm. Sci. 63, 605 (1974).
- [26] Rudnick A., Hunter A. R., Holden F. C., Materials Res. and Standards 3, 283 (1963).
- [27] Jetzer W., Leuenberger H., Sucker H., Pharm. Tech. (1983) (in press).

## Adresse der Autoren

Dr. W. Jetzer und  
Prof. Dr. H. Leuenberger  
Pharmazeutisches Institut der Universität  
Totengässlein 3  
CH-4051 Basel