Entwicklung von Methoden zur Charakterisierung von Schülpen

elektronisches dokument
ULB Sachsen-Anhalt

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt der

Mathematisch-Naturwissenschaftlich-Technischen
Fakultät
(mathematisch-naturwissenschaftlicher Bereich)
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von

Herrn Apotheker Diplom-Pharmazeut Florian Wöll
geb. am: 13.03.1973 in Kassel

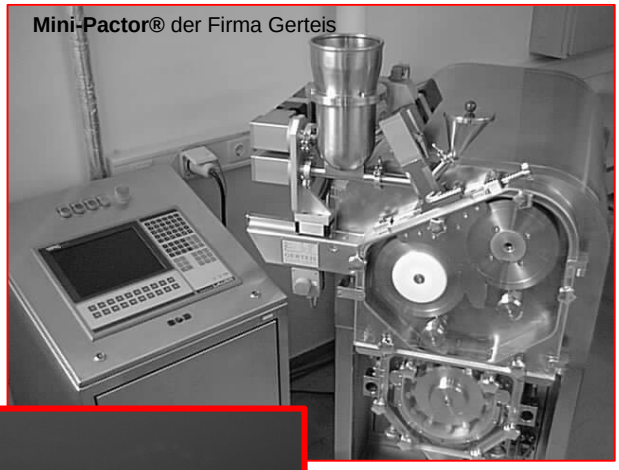
Gutachter:
1. Prof. Dr. Peter Kleinebudde
2. Prof. Dr. Siegfried Wartewig
3. Prof. Dr. Peter Christian Schmidt

Halle (Saale), 29.08.2003

urn:nbn:de:gbv:3-000005460
[http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000005460]

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Fachbereich Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Peter Kleinebudde in der Zeit von April 1999 bis Juni 2003.

Der Arbeitsplatz



Der Kompaktor

Die Schülpe

Danksagung

Meinem verehrten **Lehrer** und **Doktorvater** Herrn Prof. Dr. **Peter Kleinebudde** danke ich für die hervorragende fachliche Unterstützung, für sein Engagement und seine Geduldigkeit sowie für das in mich gesetzte Vertrauen. Seine persönliche Unterstützung und die stete Hilfs- und Diskussionsbereitschaft haben ganz wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Die zahlreichen anregenden Gespräche, die ich über den gesamten Zeitraum meiner Arbeit erfahren durfte, haben nicht nur auf beruflicher Ebene Früchte getragen, sondern auch meine persönliche Entwicklung positiv beeinflusst.

Ich danke den **Gutachtern** für ihre Bereitschaft zur Beurteilung der vorliegenden Arbeit.

Herrn Dr. **Robert Lammens** von der Fa. Technical Service Consult Lammens und Herrn Dr. **George Shlieout** von der Fa. Solvay Pharmaceutics Germany danke ich für zahlreiche themenbezogene Hilfestellungen und Anregungen, gerade auch zu Beginn der praktischen Tätigkeiten, und die Einführung in das Grundverständnis zur Technologie der Walzenkompaktierung.

Herrn Dr. **Martin Bultmann** von der Abteilung Pharmazeutische Technologie und Pharmakologie der Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg danke ich für die konstruktive Zusammenarbeit, speziell für die Erläuterungen zu den theoretischen Hintergründen bezüglich der Funktionsweise der Auftriebsmethode.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. **Wolfgang Grellmann,** FB Ingenieurwissenschaften, Institut für Werkstoffwissenschaft der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, und seinen Mitarbeitern, Herrn Dr.-Ing. **Christian Bierögel** sowie Frau **Malwine Sachse** und Herrn **Siegfried Kunze**, für die stets freundliche materielle sowie fachliche Unterstützung während meiner wochenlangen Messungen am Fischerscope® H100 und der entsprechenden Computeranlagen.

Herrn Dr. **Holger Meinhard** aus der Fachgruppe Experimentelle Physik I des Fachbereichs Physik danke ich für seine zeitintensive Betreuung und Unterstützung während meiner Untersuchungen und Auswertungen am Hommeltester T2000.

Herrn Prof. Dr. **Siegfried Wartewig** sowie Frau **Heike Rudolf** (IADP) danke ich für die immerfreundliche Zusammenarbeit und fachliche Unterstützung während meiner Messungen am Vector 22/N®.

Herrn **Dieter Reese** und seinem Team aus der mechanischen Werkstatt des Fachbereichs Pharmazie sowie dem Haustechniker Herrn **Jörg Lerche** danke ich für die stets spontane und unermüdlich geleistete Hilfsstellung bezüglich der praktischen Umsetzung der oftmals nichtkonventionellen Konstruktions- und Reparaturwünsche.

Allen meinen **Mitarbeiterinnen** und **Mitarbeitern** sowie fast allen **Kolleginnen** und **Kollegen** aus dem Fachbereich danke ich für die freundliche und kollegiale Arbeitsatmosphäre, die stets neue Kraft und Energie zur Weiterführung der Arbeit brachte. Mein besonderer Dank gilt hier Frau **Marlies Lackner**, Frau **Monika Büchner** und Frau **Kerstin Schwarz**, die mir in wichtigen Phasen der praktischen Arbeiten hilfreich zur Seite standen und mich zudem zuverlässig mit Nahrungsmitteln aller Art versorgten, sowie Frau **Manuela Schmidt** für die geduldige Bearbeitung bürokratischer Angelegenheiten.

Meinem Kollegen Herrn Apotheker **Ralf Grulke** möchte ich herzlich danken. Nur mit seiner Hilfe war es oftmals überhaupt erst möglich, so manche kräftefordernde Arbeit an den Walzenkompaktoren zu bewältigen. Durch den freundschaftlichen Kontakt hat er mir darüber hinaus meine Promotionszeit auf beruflicher und privater Ebene beständig erleichtert.
Meine Kollegin Frau Apothekerin **Andrea Schmidt** hat mich während den praktischen Arbeiten sowie bei der Niederschrift der Dissertation jederzeit sachlich und moralisch mit viel Engagement und Geduld unterstützt. Ihr gegenüber möchte ich an dieser Stelle meine besondere Dankbarkeit zum Ausdruck bringen.

Frau Apothekerin **Katy Ottilie** hat mich gerade in der Endphase dieser Arbeit durch ihr enormes Engagement sehr unterstützt. Auch ihr gebührt mein ausdrücklicher und herzlicher Dank.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, **Ernst und Heidi Wöll**, die durch ihre moralische sowie auch finanzielle Unterstützung wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich werde diese Erfahrungen während meiner Promotionszeit an der Martin-Luther-Universität in der Universitätsstadt Halle an der Saale nie vergessen.

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS III

VERZEICHNIS DER PHYSIKALISCHEN EINHEITEN, ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE VI

1 EINFÜHRUNG 1

1.1 Einsatz von Granulierverfahren 1
1.2 Walzenkompaktierung 2
1.2.1 Schülpe 3
1.2.1.1 Definition Herzschülpen 4
1.2.1.2 Definition Kragenschülpen 4
1.2.2 Allgemeine Vorteile der Walzenkompaktierung 5
1.2.3 Allgemeine Nachteile der Walzenkompaktierung 5
1.3 Zielsetzung dieser Arbeit 7

2 THEORETISCHE VORBETRACHTUNGEN 9

2.1 Walzenkompaktierung als Gegenstand der Forschung 9
2.2 Schülpencharakterisierung in der Literatur 11

3 ENTWICKLUNG DER METHODEN 13

3.1 Bestimmbare Eigenschaften 13
3.1.1 Unterscheidung zwischen globalen und lokalen Eigenschaften 13
3.2 Begriffsbestimmungen 15
3.3 **Globale Eigenschaften der Schülpen 16**
3.3.1 Bestimmung der Porosität von Schülpen 16
3.3.1.1 Einführung 16
3.3.1.2 **Auftriebsmethode 17**
3.3.1.2.1 Prinzip 17
3.3.1.2.2 Durchführung 21
3.3.1.2.2.1 Lackierung der Schülpen 21
3.3.1.2.2.2 Bestimmung des Auftriebs 22
3.3.1.2.3 Fehlermöglichkeiten 22
3.3.1.2.4 Plausibilität 27
3.3.1.3 **Stanzmethode 29**
3.3.1.3.1 Prinzip 29
3.3.1.3.2 Durchführung 30
3.3.1.3.3 Fehlermöglichkeiten 31
3.3.1.3.4 Plausibilität 34
3.3.1.4 **NIRS-Methode 36**
3.3.1.4.1 Einführung 36
3.3.1.4.2 Absorptionsspektren 36
3.3.1.4.3 Untersuchungsmodi 37
3.3.1.4.3.1 Reflexionsmessung 38
3.3.1.4.3.2 Transmissionsmessung 38
3.3.1.4.4 Methodenentwicklung 39
3.3.1.4.4.1 Porositätszuordnung mithilfe einer Referenzmethode 39
3.3.1.4.4.2 Multivariate Kalibrierung 40
3.3.1.4.4.2.1 Praxis der Kalibrierung 41
3.3.1.4.4.2.2 Kalibrierergebnisse 42
3.3.1.4.4.2.3 Überprüfung der Modelle 43
3.3.1.4.5 Prinzip der Transmissions-Spektroskopie (Methode) 45
3.3.1.4.6 Durchführung 45
3.3.1.4.7 Auswertung 46
3.3.1.4.8 Fehlermöglichkeiten 46

3.3.1.4.9 Plausibilität ... 47
3.3.1.4.10 Grenzen des Verfahrens ... 49
3.4 **Lokale Eigenschaften der Schülpen** ... **50**
3.4.1 **Bestimmung der Martenshärte von Schülpen** ... **50**
3.4.1.1 Einführung ... 50
3.4.1.2 Prinzip ... 51
3.4.1.3 Durchführung ... 52
3.4.1.3.1 Längsanalyse (Schülpe) ... 52
3.4.1.3.2 Queranalyse (Schülpe) ... 53
3.4.1.3.3 Mittenanalyse ... 53
3.4.1.3.3.1 Mittenanalyse an Schülpen ... 53
3.4.1.3.3.2 Mittenanalyse an Tabletten ... 53
3.4.1.4 Fehlermöglichkeiten ... 53
3.4.1.5 Plausibilität ... 58
3.4.2 **Bestimmung der Rauheitsparameter von Schülpen** ... **62**
3.4.2.1 Einführung ... 62
3.4.2.2 Prinzip ... 63
3.4.2.2.1 Aufgliederung einer Oberfläche ... 64
3.4.2.2.2 Rauheitskennwerte ... 64
3.4.2.3 Durchführung ... 66
3.4.2.4 Fehlermöglichkeiten ... 67

4 ANWENDUNG DER METHODEN ... 69

4.1 **Globale Schülpeneigenschaften** ... **69**
4.1.1 Porositätsbestimmung ... 69
4.1.1.1 **Auftriebsmethode** ... **69**
4.1.1.1.1 Spezifische Kompaktierkraft und Porosität ... 69
4.1.1.1.2 Steuerungsmodus und Porosität ... 71
4.1.1.2 **Stanzmethode** ... **72**
4.1.1.2.1 Spezifische Kompaktierkraft und Porosität ... 72
4.1.1.2.2 Vergleich: Auftriebs- und Stanzmethode ... 74
4.1.1.3 **NIRS-Methode** ... **76**
4.1.1.3.1 Vergleich: NIRS- und Stanzmethode ... 77
4.1.1.4 Gesamtvergleich: Porositätsbestimmungen ... 79
4.2 **Lokale Schülpeneigenschaften** ... **80**
4.2.1 **Martenshärte** ... **80**
4.2.1.1 Martenshärte – spezifische Kompaktierkraft ... 80
4.2.1.2 Martenshärte – Abdichtungssystem (Queranalyse) ... 83
4.2.1.3 Härteverteilung in Abhängigkeit des Steuerungsmodus (Längsanalyse) ... 91
4.2.1.4 Abhängigkeit der Martenshärte von der Schülpenhöhe ... 92
4.2.2 **Oberflächenrauheitskennwerte** ... **94**
4.2.2.1 Oberflächenprofilometrie – spezifische Kompaktierkraft ... 94

5 SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK ... 98

5.1 Richtigkeit und Präzision ... 99
5.1.1 Richtigkeit und Präzision der globalen Bestimmungsmethoden ... 99
5.1.2 Richtigkeit und Präzision der lokalen Bestimmungsmethoden ... 99
5.2 Globale Eigenschaften ... 100
5.3 Lokale Eigenschaften ... 104

6 ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT ... 106

7 Anhang ... 111

7.1 **Material** ... **111**
7.1.1 Ausgangsmaterial ... 111
7.1.1.1 Cellulosen ... 111
7.1.1.2 Pulvercellulosen ... 111
7.1.1.3 Mikrokristalline Cellulosen ... 112
7.1.2 Polymer für Versiegelung (Lackspray) ... 113
7.1.3 Auftriebsmedien für Dichtebestimmungen ... 113

7.2 **Geräte** **114**
7.2.1 Gerteis Walzenkompaktoren 114
7.2.1.1 Aufbau 115
7.2.1.1.1 Dosiereinheit 115
7.2.1.1.2 Kompaktiereinheit 115
7.2.1.1.3 Abdichtungssysteme 116
7.2.1.2 Steuerung 116
7.2.1.2.1 Vollautomatische Steuerung 117
7.2.1.2.2 Manuelle Steuerung 117
7.2.1.3 Mini-Pactor® 118
7.2.1.4 Macro-Pactor® 50 118
7.2.1.5 Macro-Pactor® 100 118
7.2.2 Korsch® EKO/DMS Exzentertablettiermaschine 119
7.2.3 Fischerscope H100® – registrierendes Mikrohärte-Prüfgerät 119
7.2.4 Hommeltester T2000® – Oberflächenprofilanalyzer 120
7.2.5 Analysenwaage in Apparatur zur Dichtebestimmung 121
7.2.6 Vector 22/N® Spektrometer für NIR-Spektroskopie 121
7.2.7 Erweka TBH 200 für Bruchkräfte der Tabletten 121
7.2.8 Sartorius Analysenwaage für Gewichtsanalysen 121
7.3 **Methoden** **122**
7.3.1 Kompaktierung 122
7.3.1.1 Allgemeines 122
7.3.1.2 Durchführung 123
7.3.2 Tablettierung 125
7.3.2.1 Allgemeines 125
7.3.2.2 Durchführung 125
7.3.2.2.1 Tablettierung für Martenshärte Untersuchungen 125
7.3.2.2.2 Tablettierung für Überprüfung der Auftriebsmethode 126
7.3.3 Bruchkrafttestung 126
7.3.4 Definierte Lagerung von Schülpen und Tabletten 126
7.3.5 Steghöhe der Tabletten und Höhe der Schülpen 127
7.3.6 Porositäts- und Dichtebestimmungen 127
7.3.6.1 Definitionen 127
7.3.6.1.1 Partikeldichte 127
7.3.6.1.2 Porosität – relative Dichte 128
7.3.6.1.3 Porositätsfunktion 128
7.3.7 Dichtebestimmung des trockenen Polymerfilmes 128
7.3.8 Dichtebestimmung der Auftriebsmedien 128
7.4 **Abbildungen** **129**

8 LITERATURVERZEICHNIS 133

Verzeichnis der physikalischen Einheiten, Abkürzungen und Symbole

physikalische Einheiten:

°C	Temperaturangaben in Grad Celsius
µm	Längenmaß Mikrometer
cm	Längenmaß Zentimeter
cm^{-1}	Einheit Wellenzahl
g	Gewichtseinheit Gramm
g/cm³	Gramm je Kubikzentimeter, Einheit von Dichteangaben
kg	Gewichtseinheit Kilogramm
kN/cm	Kompaktierkraft in kN pro cm Arbeitsbreite, wichtiger Parameter für die Verfahrenstechnik der Walzenpressen: Eine Pressfläche in cm² ist nicht definierbar, man geht von einer theoretischen linearen Verteilung der Presskraft aus. Die Arbeitsbreite entspricht der Breite der Walzenpressen.
mm	Längenmaß Millimeter
mN	Krafteinheit Millinewton
MPa	Megapascal, SI-Einheit für Druckangaben
N/mm²	Martenshärte in N pro mm², proportional der Widerstandskraft eines Prüfkörpers bei einer gegebenen Eindringtiefe. Angabe auch als MPa.

$$1MPa = \frac{1MN}{m^2} = \frac{1N}{mm^2} \qquad \text{Gl. I.1}$$

σ_t[N/mm²] Druckfestigkeit in Newton pro mm², wird aus der ermittelten Bruchkraft von runden und flachen Tabletten mit bekannter Steghöhe und bekanntem Durchmesser nach folgender Gleichung berechnet:[4]

$$\sigma_t = \frac{2 \cdot F_{Bruch}}{p \cdot d \cdot h} \qquad \text{Gl. I.2}$$

d : Durchmesser der Tablette (mm)
F_{Bruch} : Bruchkraft der Tablette (N)
h : Höhe der Tablette (mm)

Abkürzungen:

(in die)	englisch für innerhalb der Tablettiermatrize
A/D	Analog – Digital (Wandlung)
AAPS	American Association of Pharmaceutical Scientists; Amerikanischer Verband Pharmazeutischer Wissenschaftler
Abb.	Abbildung, Abbildungen
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CPU	Central Processing Unit, Mikroprozessor eines Computers
DMS	Dehnungsmessstreifen, Bestandteil der Instrumentierung von Tablettenpressen
et al.	und Mitarbeiter
Fa.	Firma
Gl.	Gleichung
HU, HM	Universalhärte, Martenshärte
lat.	lateinisch
NIR	Nahes Infrarot, *siehe NIRS*
NIRS	Nahe Infrarot Spektroskopie, steht für spektroskopische Untersuchungen mit der Auswertung der elektromagnetischen Wellen (Lichtenergie) zwischen 3500 und 12000 cm^{-1} Wellenzahlen (700 nm bis 4 µm), *vgl. Abb. 7.5 → Kapitel 7.4*
PC	Personal Computer, mit einem installierten Betriebssystem auf Ebene der Microsoft® Windows Plattformen (Win98, Win2000, WinNT, WinXP).
SPS	Speicherprogrammierbare Steuerung
steady-state	Zustand konstanter Parameter bezüglich Spaltweiten- und Kompaktierkraft während der Schülpenherstellung.
Stabw.	Standardabweichung (±)
Tab.	Tabelle
UpM / rpm	Umdrehungen pro Minute, englisch rounds per minute. Angabe der Rollen- bzw. Kompaktiergeschwindigkeit.
vgl.	vergleiche
S+	vollautomatischer Betriebsmodus bei der Walzenkompaktierung
S-	manueller Betriebsmodus bei der Walzenkompaktierung

Symbole:

%	Prozent
&	und
α	Irrtumswahrscheinlichkeit, *hier 0,05*
$\rho_{Polymer}$	Dichte des getrockneten Polymerfilms (Versiegelungslack für Schülpen)
ρ_{Pulver}	Pulverpartikel-Dichte; vergleichbar mit „wahrer Dichte“
ρ_s	scheinbare Dichte
→	siehe auch, Verweis

1 Einführung

1.1 Einsatz von Granulierverfahren

Ungefähr 75 % aller pharmazeutischen Produkte werden heutzutage als feste Arzneiformen verabreicht[5]. Ein Großteil hiervon setzt sich wiederum aus Tabletten und Kapseln zusammen. Tabletten werden auf großen automatisierten Rundläufertablettenpressen aus trockenen Pulvern oder Granulaten in hohen Stückzahlen hergestellt, während Kapseln im Regelfall mit diesen Materialien befüllt werden. Aber nur im günstigsten Fall lassen sich Materialien mit den dafür notwendigen Voraussetzungen direkt zu Tabletten verpressen oder in Kapseln füllen. Sehr häufig bedarf es zunächst verschiedener Maßnahmen der Optimierung des zumeist pulverförmigen Ausgangsmaterials, um es dieser Technologie zur Verfügung zu stellen. Ein Granulierprozess stellt eine solche Optimierung dar.

Granulierprozesse werden vor allem dann erforderlich, wenn das zu verarbeitende Gut hinsichtlich seiner spezifischen Oberfläche verkleinert sowie seine Schüttdichte erhöht werden soll[6,7]. Hierdurch werden Dosierschwierigkeiten bei der Beschickung der entsprechenden Geräte reduziert, sodass sich die Fließeigenschaften[8] bzw. Dosiergenauigkeiten beispielsweise während der Tablettierung und Kapselabfüllung verbessern[9]. Schüttgüter mit niedrigen Schüttgewichten sind üblicherweise stark belüftet, was zu einer starken Staubbelästigung am Arbeitsplatz führen kann. Hier ermöglicht die Agglomeration der Partikel eine höhere Schüttdichte mit der entsprechend reduzierten Belästigung[9]. Oftmals sind Granulierprozesse aber auch erforderlich um die plastische Verformungsneigung der Materialien zu verbessern, denn diese ist eine Grundvoraussetzung bei der Tablettierung[10]. Oft bedingt die Pulver- bzw. Granulatcharakteristik hinsichtlich der Teilchengröße die Endfestigkeit von Tabletten[11,12], die ein erforderliches Mindestmaß nicht unterschreiten darf[13,14]. Des Weiteren werden durch Granulierprozesse Entmischungstendenzen von heterogen zusammengesetzten Ausgangspulvermischungen vermieden[10,9]: Wenn beispielsweise Materialien mit unterschiedlichen mittleren Partikelgrößen zusammen verarbeitet werden sollen, ermöglicht eine Fixierung der unterschiedlichen Partikel aneinander eine Weiterverarbeitung ohne nennenswerte Homogenitätsverluste bezüglich der Zusammensetzung der Tabletten[5]. Ebenso bedeutend ist die im Einzelfall erzielte deutliche Verbesserung des Zerfallsverhaltens mit der dadurch verknüpften schnelleren Arzneistofffreisetzung. Dies liegt in der erleichterten und schnelleren Wasseraufnahme der Granulate begründet[15].

Einen guten Einblick in Notwendigkeiten für – und Anforderungen an – Granulierverfahren allgemein bietet die Arbeit von Rumpf[16]. Dabei werden auch wie bei Führer[6] unterschiedliche Bindungsmechanismen diskutiert, die den unterschiedlichen Partikelbindungsarten unterliegen und deswegen für das allgemeine Verständnis von „Agglomerationsverfahren“ sehr wichtig sind[17]. Diese sind Ursache für Unterschiede der Granulate hinsichtlich ihrer jeweiligen physikalischen Eigenschaften[18], die zweifelsohne die spätere Einsatzmöglichkeit als Ausgangsstoff für die Tabletten- oder Kapselherstellung mitbestimmen.

Es gibt unterschiedliche Granuliertechniken, die wie in Abbildung 7.6 (→ Kapitel 7.4) aufgezeigt der Feucht- oder Trockengranulierung zugeordnet werden können: Entweder sehen die Verfahren den Einsatz von Bindemittel- bzw. Klebstofflösungen oder Lösungsmittel vor und erzwingen so, durch Zugabe eines Fremdstoffes, die Vergröberung zu den so genannten Klebstoff- oder Krustengranulaten (Bindung durch Materialbrücken), oder man erhält die so genannten fremdmittelfreien Schmelzerstarrungs- und Brikettgranulate durch die Anwendung von Wärme bzw. Kompaktierdruck (Bindung ohne Materialbrücken)[6,15].

Die Walzenkompaktierung realisiert die Agglomeration des Ausgangsmaterials durch Kompaktion mit anschließender Zerkleinerung zu Granulaten[19,20].

1.2 Walzenkompaktierung

Unter der Technologie der Walzenkompaktierung in der Pharmazie versteht man im engeren Sinne Verfahren mit Hilfe von Geräten, die, mit einer oder zwei Presswalzen bestückt, Ausgangsmaterial zu Komprimaten verpressen. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von der bindemittellosen Pressagglomeration, bei der die Bindung zwischen den Partikeln auf molekularen Wechselwirkungskräften beruhen[21,16,17]. In Abhängigkeit von dem Material und den Presspa-rametern sowie der Geräteausrüstung entstehen dabei größere oder kleinere der so ge-

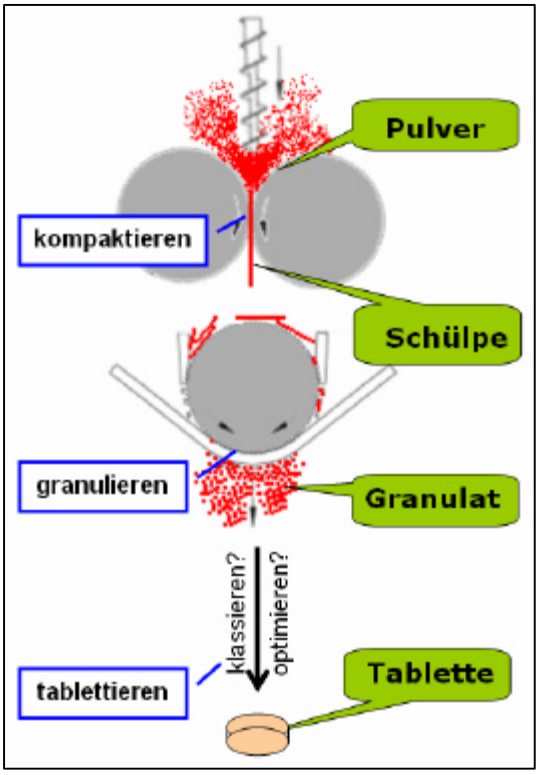


Abbildung 1.1 Weg des Ausgangsmaterials über Kompaktierung, Granulierung bis zur Tablettierung.

nannten Schülpen[20] (→ Kapitel 1.2.1). Diese Schülpen werden in einem anschließenden Prozess zum eigentlichen Granulat weiterverarbeitet[22]. Obwohl der Begriff "Granulieren" im deutschen Sprachgebrauch sehr häufig zur Kennzeichnung spezieller Kornvergrößerungsverfahren benutzt wird (Aufbau-Granulierung), beschreibt er im Zusammenhang mit der Druckkompaktierung also den umgekehrten Vorgang im Sinne des "Körnigmachens" (von granula, lat.= das Korn) durch Zerkleinerung[20]. In der systematischen Zuordnung der einzelnen Granuliertechniken findet sich dieses Prinzip demnach in die trockene Abbaugranulierung eingeteilt (vgl. Abb. 7.6 → Kapitel 7.4). Einige Hersteller kombinieren den Prozess der Walzenkompaktierung und den der anschließenden Zerkleinerung durch eine Granuliereinheit in einem Gerät. Diese Geräte sind genau genommen Kompaktier-Granulatoren, werden im Folgenden aber als Walzenkompaktoren bezeichnet.

1.2.1 Schülpe

Schülpen sind keine eigentlichen pharmazeutischen Endprodukte. Als Schülpen bezeichnet man die mehr oder weniger bandförmigen Zwischenprodukte, die bei der Walzenkompaktierung durch die Verpressung des Ausgangsmaterials entstehen. Sie werden in einem zweiten Schritt zu Trockengranulaten zerkleinert. Die Schülpeneigenschaften werden durch viele Einflussgrößen bestimmt[20,21,23]. Dazu gehören die prozeduralen als auch apparativen Größen. Zu den prozeduralen Größen gehören der gewählte Prozesssteuerungsmodus[24] (→ Kapitel 7.2.1.2), die Kompaktierkraft, die Spaltweite zwischen den beiden Walzen und die Druckhaltezeit, die durch die entsprechende Veränderung der Umdrehungsgeschwindigkeiten der Presswalzen eingestellt wird. Zu den apparativen Größen gehört unter anderem die Wahl des Abdichtungssystems. Die in der vorliegenden Arbeit variierten Abdichtungssysteme führten zu Schülpen, die in **Herzschülpen** und **Kragenschülpen** unterschieden werden kön-

Abbildung 1.2 Ausschnitt aus dem Prozess der Walzenkompaktierung: Herzschülpen aus mikrokristalliner Cellulose entstehen als Endlosband.

nen. Sie wurden jeweils dem Granulierprozess entzogen und separiert. Zum Verständnis für diese Arbeit werden sie wie folgt definiert:

1.2.1.1 Definition Herzschülpen

Herzschülpen sind Schülpen, die als erstes Zwischenprodukt während der Walzenkompaktierung entstehen, wenn die so genannte Herzstückabdichtung (→ Kapitel 7.2.1.1.3) Verwendung findet[20,25-27]. In Abhängigkeit von dem verwendeten Material und der angewandten Presskraft zeigen diese Schülpen eine relativ festere Mitte und vergleichsweise relativ weichere[20], oft brüchigere Randbereiche. Diese Schülpen lösen sich in der Regel leicht von unprofilierten Walzen und können ohne großen Aufwand separiert werden (vgl. Abb. 1.2).

1.2.1.2 Definition Kragenschülpen

Kragenschülpen sind dementsprechend Schülpen, die bei Verwendung der Kragenabdichtung (→ Kapitel 7.2.1.1.3) anfallen[25,26]. Sie zeigen einen vergleichsweise kompakteren Charakter: Hier sind die Randbereiche fester und die Schülpen insgesamt stabiler. Bedingt durch die Geometrie der Walzen mit montiertem Kragen neigen diese Schülpen dazu, durch die beiden Kragen der Masterwalze (vgl. Abb. 7.2) auf der Rollenoberseite fixiert bzw. eingeklemmt zu werden. Dies äußert sich während des normal laufenden Kompaktierprozesses dadurch, dass ein so genannter Senkrechtabstreifer[28] die Schülpen regelrecht aus dieser Verbindung herausbrechen muss, damit sie anschließend dem Granulierprozess zugeführt werden können (vgl. Abb. 1.3, 1.4). Derartige Schülpenbruchstücke eignen sich nicht für Un-

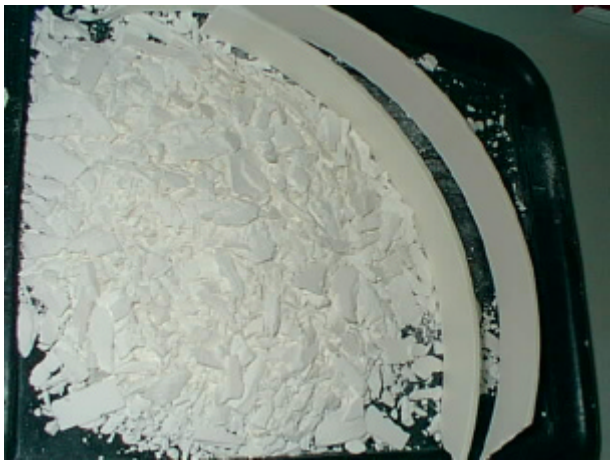


Abb. 1.3 Kragenschülpen, ***links:*** im Originalzustand nach dem Abstreifen (zerbröselt), ***rechts:*** aufwendig separierte Kragenschülpe (erhalten).

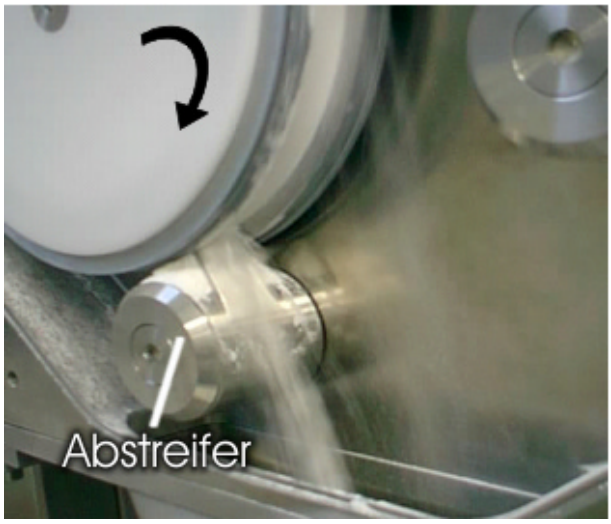


Abbildung 1.4 Ausschnitt aus dem Prozess der Walzenkompaktierung: Kragenschülpen werden aus der Masterwalze herausgebrochen.

tersuchungen. Der Aufwand, um hier Schülpen zu separieren, ist ungleich höher, denn dazu wird eine vollständige Demontage der Kompaktierwalzen erforderlich.

1.2.2 Allgemeine Vorteile der Walzenkompaktierung

Die Trockengranulierung mittels der Technologie der Walzenkompaktierung ist eine wirtschaftliche Granuliertechnik[29], die sich aufgrund der Abwesenheit von Wasser oder hydrophilen Lösungsmitteln für feuchtigkeitsempfindliche Wirkstoffe anbietet[6]. Zeit- und ressourcenraubende Prozessschritte wie beispielsweise die Feinmahlung der Rohmaterialien auf typische Ausgangsgrößen zwischen 40 und 80 µm vor der Verarbeitung[29], das anschließende Anfeuchten und Vermischen oder Erwärmen und die erforderlichen Trocknungsmaßnahmen zur Erlangung der Endfestigkeiten entfallen. Dies beeinflusst die Kostenbilanz positiv[29]. Weiterführende Informationen zu den Vorteilen der Walzenkompaktierung im Vergleich zu anderen Granulierverfahren finden sich in der Literatur[25,30].

Es handelt sich bei der Trockengranulierung mittels Walzenkompaktierung im Regelfall um einen kontinuierlichen Granulierprozess mit erzielbaren Durchsatzraten von mehreren 100 Kilogramm pro Stunde. Durch moderne Steuerungs- und Kontrolleinheiten kann der Prozess automatisch gesteuert, überwacht und dokumentiert werden[28]. Moderne Geräte erfüllen damit die Voraussetzungen, die generell der industriellen pharmazeutischen Fertigungstechnologie unterliegen[31,32,33].

Durch modernes Gerätedesign und den modularen Aufbau der Kompaktoren erweisen sie sich als flexibel, was zum einen die Verwendungsmöglichkeit für unterschiedliche Ausgangsmaterialien (variierende Ausgangsbedingungen), und zum anderen auch unterschiedliche Zielsetzungen für das erwünschte Endergebnis (Granulatcharakteristika) ermöglichen[33,32].

1.2.3 Allgemeine Nachteile der Walzenkompaktierung

Nicht jedes Material eignet sich gleichermaßen für den Prozess der Trockenkompaktierung mit anschließender Granulierung. Bedenkt man, dass Materialien Grenzen bezüglich ihrer Kompaktibilität aufweisen[34], kann es sein, dass bei Anwendung von hohen Kräften deren Kapazität bezüglich der plastischen Verformbarkeit erschöpft ist. Eine anschließende Tablettierung des Granulates führt schnell zu Problemen und es resultieren Tabletten, die nur unzureichend fest und damit instabil sind[14,13]. Die Verwendung hoher Kompaktierkräfte (üblicherweise zwischen 20 und 30 kN/cm)[29]

führt zur partiellen Erwärmung des Materials, vermutlich aus ähnlichen Gründen wie es für die Erscheinung der so genannten Hot Spots[35] und den Erwärmungseffekten bei der Tablettierung mehrfach beschrieben wird[36-41]. Dies kann die Wirksamkeit eingearbeiteter wärmeempfindlicher Wirkstoffe beeinflussen oder beispielsweise für Verfärbungen des Granulates verantwortlich sein. Einen der größten Nachteile stellt allerdings der häufig anfallende hohe Feinanteil während(!) der Kompaktierung und Granulierung dar[42,43,25]. Sheskey schlägt ein Produktrecycling vor, bei dem der Feinanteil jeweils durch die gezielte Rückführung in den Kompaktierprozess vermindert werden kann[43], während Inghelbrecht diesbezüglich eine modifizierte Befeuchtung des Ausgangsmaterials im Einzelfall diskutiert[44]. Inwiefern erstere Variante, die teilweise eine Mehrfachkompaktierung bedeutet, Materialeigenschaften beeinflusst, wie sie beispielsweise für MCC gezielt untersucht wurde[45] oder zweitere Variante den Einsatz von beispielsweise feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen zulassen, bleibt fraglich. Eine mögliche Ursache für die Entstehung des Feinanteils sehen die Autoren in Inhomogenitäten des entstehenden Primärproduktes, den Schülpen, (→ Kapitel 1.2.1) begründet. Tatsächlich entstehen Schülpen, die in Abhängigkeit von den gewählten apparativen Parametern während der Kompaktierung (Abdichtungssysteme[20]) deutliche Qualitätsunterschiede hinsichtlich Gesamtfestigkeit und Homogenität aufzuweisen scheinen. Über Qualität und Quantität dieser Erscheinungen soll unter anderem die vorliegende Arbeit Aufschluss bringen.

1.3 Zielsetzung dieser Arbeit

Wie bereits einleitend erwähnt wurde, beeinflussen die Granulateigenschaften bezüglich der Kornfestigkeit und Korngrößenverteilung die Qualität der Endprodukte[46,47]. Festigkeit und Partikelgrößenverteilung müssen wiederum durch die Charakteristika der Schülpen, aus denen sie ja hervorgehen, bedingt sein[48]. So führen festere Schülpen, allerdings auch in Abhängigkeit von der Natur des Ausgangsmaterials, zu Granulaten, die ebenfalls festeren Charakter aufweisen. Wenn man von unkontrollierten Mahl- und Abriebeffekten während der Granulierung absieht[49,50], erwartet man für diese Granulate eine schmalere Partikelgrößenverteilung. Weichere Schülpen dagegen bewirken eher eine breitere Partikelgrößenverteilung. Aber nicht nur die Härte der Schülpen, die von der realisierten Kompaktierkraft als Haupteinflussgröße abhängig ist, beeinflusst die Erscheinung des Feinanteils. Auch die Art der Materialzuführung (Pulverdosierung) im Vorfeld der Kompaktierung[51,19,32] spielt wie auch der Parameter Kompaktiergeschwindigkeit[51,52,32,48,49] eine weitere Rolle. Diese Überlegungen betrachten allerdings die resultierende Schülpe als einheitliches Komprimat und setzen ihren homogenen Aufbau voraus.

Inhomogene Festigkeiten der Schülpen, vergleichsweise betrachtet von Rand- und Mittenbereich, deuten aber auf unterschiedliche Dichten bzw. Porositäten **innerhalb einer Schülpe** hin. Hier ist also eine weitere Ursache für die Entstehung des Feinanteils denkbar. Das Ausmaß dieser Inhomogenitäten wiederum scheint von der angewandten Presskraft abhängig zu sein. Da die Granulate aus allen Bestandteilen der Schülpe hervorgehen, liegt die Vermutung nahe, dass sich derartige Schwankungen auch auf die Güte des Granulates (Partikelverteilung, Partikelhärte) niederschlagen müssen.

Das Ziel beim Walzenkompaktieren muss also sein, in sich homogene und reproduzierbar darstellbare Schülpen zu produzieren. Während die Datenerfassung moderner Geräte bestimmte Kompaktierparameter reproduzierbar aufzeichnet und durch moderne Regelmechanismen positiv hinsichtlich deren Einheitlichkeit sicherstellen lassen, ist der Einfluss apparativer Größen (z.B.: Wahl des Abdichtungssystems) schwer zu kontrollieren. Eine Optimierung der Abdichtungssysteme wird beispielsweise aber erst dann möglich, wenn deren Einfluss auf die Schülpen quantitativ und qualitativ bestimmbar ist. Nicht zuletzt erfordert auch diese Überlegung geeignete Methoden zur Charakterisierung von Schülpen.

Ziel dieser Arbeit ist es also, Methoden zu entwickeln, die reproduzierbare Aussagen über die Schülpenqualität zulassen. Dabei sollen die Größen **Porosität bzw. Dichte** als globale -, **Oberflächenhärte und Oberflächenrauheit** als lokale Eigenschaften bestimmbar werden. Am Ende der Arbeit sollen Voraussetzungen geschaffen sein, die es ermöglichen, die Einflüsse verschiedener Kompaktiermodi (Steuerungsmodi → Kapitel 7.2.1.2) und apparativer Veränderungen (→ Kapitel 7.2.1.1) anhand variierender Schülpeneigenschaften reproduzierbar zu detektieren. Die Eignung der Methoden soll an ausgewählten Anwendungsbeispielen dargestellt und diskutiert werden.

Es ergab sich daraus folgende Gliederung der Arbeit:

- **Theoretische Vorbetrachtungen** (→ Kapitel **2**)
  mit Ausführungen zum Stand der Forschung bezüglich der Walzenkompaktierung und Schülpencharakterisierung
- **Entwicklung der Methoden** (→ Kapitel **3**)
  für die **globale** sowie **lokale** Charakterisierung von Schülpen
- **Anwendung der Methoden** (→ Kapitel **4**)
- **Schlussfolgerungen und Ausblick** (→ Kapitel **5**)

2 Theoretische Vorbetrachtungen

2.1 Walzenkompaktierung als Gegenstand der Forschung

Mit der Einführung des Verfahrens zur Brikettierung von Kohlestaub mit Hilfe von Wälzdruck wurden bereits Mitte des 19. Jahrhunderts in Frankreich erste Grundlagen zum Wissen über die Technologie der Walzenkompaktierung geschaffen[20]. Zweifelsohne erfuhr dieses Prinzip erst sehr viel später und in abgewandelter Form eine Anwendung für pharmazeutische Fragestellungen. Angaben von Johanson[53] deuten auf die einsetzende Beforschung des Einflusses der Walzengeometrie auf das Einzugsverhalten von Pulvern[54] und dessen Einfluss auf entstehendes Granulat[55] in den 50er und 60er Jahren des 20. Jahrhunderts hin. Der Einsatz der Walzenkompaktierung war derzeit noch ganz bestimmten Industriezweigen vorbehalten. In dieser Zeit wurden aber wissenschaftliche Grundlagen geschaffen, die in heutigen Walzenkompaktoren, auch pharmazeutisch eingesetzt, als wesentlich komplexer zusammengesetzte und modifiziert steuerbare Technologien, noch rudimentär Umsetzung finden. Vermutlich aufgrund des Fehlens geeigneter technischer Möglichkeiten, sicherlich aber auch durch damalige große Lücken im Wissen um die Kompaktierung mit Rollenpressen, haben heutige moderne Kompaktoren aber kaum noch Gemeinsamkeiten mit damaligen ersten pharmazeutisch eingesetzten Geräten. Viele Unternehmen verabschiedeten sich seinerzeit von dieser Technologie und begründeten dies unter anderem mit dem zu hohen Platzbedarf dieser Geräte, der starken Staub- und Lärmbelästigung während des Betriebs und des hohen materiellen bzw. finanziellen Aufwandes[42] sowie der fehlenden Möglichkeit zur Steuerung des Prozesses[26]. Bedingt durch die steigende Notwendigkeit der ökonomischen Agglomeration feinkörniger Zwischen- und Endprodukte zur Verbesserung ihrer allgemeinen Eigenschaften, beschreibt Pietsch 1970 Anforderungen an neue und moderne Walzenkonstruktionen für Brikettier-, Kompaktier- und Pelletiermaschinen[20]. Durch den erläuternden Vergleich von alten mit damaligen modernen Kompaktiermaschinen prägt er das neue und maßstabssetzende Bewusstsein über die Relevanz und Möglichkeiten der Walzenkompaktierung für die pharmazeutische Produktion. Als eine der wichtigsten Erkenntnisse wurde, neben den eingesetzten verbesserten Werkstoffen mit dementsprechend breiteren Einsatzmöglichkeiten bezüglich Temperatur- und Druckunempfindlichkeit, die variable Lagerung von mindestens einer Walze genannt, die durch elastische Druckmomente wie zum Beispiel einer Federlagerung oder einem hydraulischen System einen dynamischen Anpressdruck realisierte. Hierdurch be-

dingt sich eine deutliche Verminderung der mechanischen Belastung der Bauteile. Diese beruht bei einem festen oder starren System unter anderem darauf, dass der ständige Wechsel der Druckverhältnisse während der Kompaktierung, beispielsweise bei Verwendung von Profilwalzen (grobkordierte Walzen), zu Stosserscheinungen führt, die mittelfristig die Walzenlager zerstören. Nicht minderwichtig erscheint ihm allerdings auch die Notwendigkeit einer Dosiervorrichtung, die das Ausgangsmaterial kontrolliert der eigentlichen Kompaktierung zuführt und dabei auch vorverdichtet. Hierdurch bedingt sich ein besseres Einzugsverhalten des Materials durch die Kompaktierwalzen, was wiederum zu besseren und homogeneren Schülpen führt. Der Einfluss einer aktiven Dosiervorrichtung auf das Kompaktierergebnis wurde in der Folgezeit auch von anderen Arbeitskreisen im Rahmen unterschiedlicher Fragestellungen bestätigt[5,20,21,24,42,56-59]. Diese Überlegungen werden bei den heutigen Walzenkompaktoren der pharmazeutischen Industrie in der Regel berücksichtigt, auch wenn es nach wie vor Kompaktoren gibt, die einen fixen Spalt zwischen den beiden Rollen als Merkmal aufweisen[60]. Tatsächlich wurden diese Erkenntnisse durch stetige Weiterentwicklungen, beispielsweise hinsichtlich verbesserter Dosiersysteme, dem Einsatz moderner Materialien, Optimierungen der Walzengeometrien sowie der Realisierung einer Vollinstrumentierung mit der damit verbundenen Möglichkeit einer automatisierten und vielseitigen Prozesssteuerung, ergänzend umgesetzt. Trotzdem unterscheidet man noch heute zwei Arten von Walzenkompaktoren, bei denen die Walzen fixiert bzw. variabel zueinander gelagert werden[60].

Generell bekundet die zunehmende Forschung an der Walzenkompaktierung als Trockengranulierverfahren in der pharmazeutischen Industrie ein gesteigertes Interesse an dieser Technologie und bestätigt eine Art Renaissance der Walzenkompaktierung im pharmazeutischen Bereich innerhalb der letzten 15 Jahre.

Die Aktualität äußert sich in der Tatsache, dass sich zahlreiche Arbeitsgruppen mit dieser Thematik befassen. Die behandelten Themengebiete kann man dabei grob in zwei Kategorien einteilen. Die eine Kategorie beinhaltet Forschungen, die sich mit materialbezogenen Fragestellungen bezüglich der Anwendbarkeit von Kompaktierverfahren auf bestimmte Materialien oder Substanzen hinsichtlich eines bestimmten Zielergebnisses beschäftigen. Die andere Kategorie thematisiert die verfahrenstechnische Seite des Walzenkompaktierens[61-63,30,44].

2.2 Schülpencharakterisierung in der Literatur

Obwohl, wie bereits deutlich wurde, auf verfahrenstechnischer Ebene viel Forschungsarbeit geleistet wird, sind Arbeiten, die sich gezielt mit der Analytik der Schülpen und deren Bedeutung für die Praxis beschäftigen, nur spärlich vertreten.

Einen diesbezüglichen Anfang stellt 1977 die ausführliche Arbeit von Funakoshi et al. dar[58]. Um den Einfluss von unterschiedlichen Walzensystemen (vergleichbar mit der Herzstück- und Kragenabdichtung → Kapitel 7.2.1.1.3) auf die Homogenität der Härtestruktur der Schülpen ermitteln zu können, entwickelten sie eine Art Bohrkraftanalyse. Dabei wurden an unterschiedlichen Stellen der Schülpe unter konditionierten Bedingungen Bohrungen durchgeführt. Die dafür notwendige Last wurde aufgezeichnet und ausgewertet. Es zeigte sich eine systematische Abhängigkeit der benötigten Bohrkraft von der Bohrposition auf der Schülpe und der Kompaktierkraft, mit der diese Schülpe produziert wurde. Bei Verwendung einer Herzstückabdichtung ergab dies eine Wertekurve, die klar weichere Schülpenrandbereiche von deren festeren Mitte abgrenzten. Bei Verwendung der Kragenabdichtung zeigten sich diese deutlichen Unterschiede nicht, was den Schluss auf ein vorliegendes homogeneres Komprimat zuließ.

Um Vorhersagen bezüglich der zu erwartenden Granulateigenschaften treffen zu können, suchten Jerome et al. 1994 deren Beziehungen zu Schülpeneigenschaften[52]. Dazu wurde die mechanische Widerstandskraft der Schülpen mit zweierlei Verfahren bestimmt und mit Ergebnissen der Granulatcharakteristik in Verbindung gebracht. Zunächst ermittelten sie die Härte der Schülpen mit einem „dynamischen Härtetester“. Anschließend bestimmten sie den prozentualen Abrieb von Material mit Hilfe eines standardisierten Versuchs in einem Tubularmixer. Bei der interpretierenden Auswertung der so ermittelten Daten und den Granulatcharakteristika fanden sie Abhängigkeiten, sodass ihrer Meinung nach mit diesen Methoden leistungsfähige Möglichkeiten für In-Prozess-Kontrollen der Kompaktierung-Granulierung zur Verfügung stehen.

Mit Einsatz der NIR-spektroskopischen Analyse versuchen Miller et al. 2001 erstmals eine nichtinvasive Untersuchung für die Charakterisierung von Schülpen[64]. Durch die von dieser Technologie dargebotene Flexibilität versprechen sich die Autoren eine ideale Möglichkeit, den kompletten Prozess der Tablettendarstellung von den zu kompaktierenden Ausgangsstoffen ausgehend analytisch zu verfolgen. Ziel dieser Arbeit war in diesem Zusammenhang die Optimierung des Prozesses der Walzen-

kompaktierung. Dafür untersuchen sie unterschiedliche Mischungen von Hilfsstoff und Arzneistoff hinsichtlich seiner Zusammensetzung im Zustand unterschiedlicher Prozessstadien: Ausgangsmischung – Schülpen von der Walzenkompaktierung – Granulat – Tabletten. Um prozedurale Abhängigkeiten entdecken zu können, variierten sie verschiedene Kompaktierprozessparameter (Kraft, Zuschaltung eines Vakuumentlüfters). Dabei fanden sie unter anderem heraus, dass sich die Variation der angesprochenen Parameter durch deutliche detektierbare Unterschiede innerhalb der Schülpen äußern.

In seiner Diplomarbeit beschäftigte sich auch Busies 2001 unter anderem mit der Problematik der Schülpencharakterisierung[28]. Um Aussagen über Härteprofile unterschiedlich produzierter Schülpen treffen zu können, griff er die bereits erwähnte Idee der Bohrkraftanalyse von Funakoshi et. al. auf[58]. Hier beruhte das Prinzip auf einer an einem Tablettenbohrer fest montierten Langlochfräse (2 mm Durchmesser) und einem Bohrtisch, auf dem die Schülpe eingespannt wird. Der Bohrtisch bewegte sich mit einer konstanten Geschwindigkeit von 1 mm/min auf die Fräse zu, was den eigentlichen Fräsvorgang (Bohrvorgang) bewirkt. Eine Kraftmesszelle in der Halterung des Bohrtisches wandelte die von der Fräse ausgeübte Kraft in ein elektrisches Signal um. Dieses Signal wurde an einen mit der entsprechenden Software ausgestatteten Computer weitergeleitet und als Bohrkraft (N) angegeben. In seiner Arbeit wurden die Bohrkraft-Mittelwerte ausgehend von dem ersten Kontakt der Fräse mit der Schülpe bis hin zur Mitte der Schülpe gebildet. Der minimale Probenabstand auf der Schülpe betrug 4 mm, sodass auch eine Analyse quer zur Schülpe möglich war. Seine Ergebnisse belegten, dass die aufzuwendende Bohrkraft mit der Kompaktierkraft korrelierte.

Bijlani et al. präsentierten 2002 Ergebnisse zu ihrer Forschung an Schülpen[65]. Sie beschäftigten sich ebenfalls mit der Fragestellung zur Härteuntersuchung von Schülpen. Sie versuchten den Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Kompaktierparametern und resultierenden Schülpenhärten mithilfe NIR-spektroskopischer und Härteprüfverfahren zu belegen. Sie blieben aber wesentlicher Angaben zur Anwendung der beiden Methoden im Einzelnen schuldig. So ist nicht nachvollziehbar, nach welchen Kriterien die Schülpen an welchem Ort wie genau analysiert wurden. Hierdurch bedingt sich die Nichtvergleichbarkeit ihrer Methoden mit den in dieser Arbeit beschriebenen Verfahren. Bis zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit waren keine weiteren Informationen diesbezüglich in der Literatur zugänglich.

3 Entwicklung der Methoden

3.1 Bestimmbare Eigenschaften

Bevor auf die Entwicklung und Anwendung der Methoden zur Schülpencharakterisierung eingegangen werden kann, sollte im Vorfeld geklärt werden, welche Eigenschaften überhaupt definiert werden sollen. Dazu bedarf es folgender Betrachtung:
Die Schülpe resultiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial sowie der prozeduralen und apparativen Größen als Komprimat, zumeist uneinheitlicher Form. Sie neigt dann im unterschiedlichen Ausmaß dazu, Brüchigkeit oder Abbröselungserscheinungen in den Randbereichen aufzuzeigen. Daher zerbricht sie tatsächlich leicht in kleinere Untereinheiten, weist Inhomogenitäten seitens des Erhalts der Ränder auf und ist oftmals mit feinem Pulver bestäubt. Diese Erscheinungen bereiten bezüglich der Charakterisierung der Schülpe enorme Schwierigkeiten, da sie für ungleiche Ausgangssituationen verantwortlich sind. Erschwerend kommt hinzu, dass diese Schülpe zwecks Analyse dem Prozess der Granulierung entzogen werden muss. Dies ist nicht ohne direkten Kontakt mit Fingern, Aufbewahrungstüten und Transportbehältnissen möglich und wird im Folgenden mit dem Oberbegriff „**Handhabung“** bezeichnet. Diese Handhabung wiederum verstärkt unter Umständen gerade den Partikelverlust an weichen Rändern, wie sie vor allem bei Herzschülpen in Erscheinung treten. Die Methoden, die also eine Charakterisierung der Schülpe ermöglichen sollen, müssen dieser Ausgangssituation Rechnung tragen. Trotzdem müssen die zu untersuchenden Schülpen für die einzelnen Untersuchungsverfahren unterschiedliche Mindestbedingungen erfüllen, die im Verlauf der folgenden Kapitel erläutert werden.

3.1.1 Unterscheidung zwischen globalen und lokalen Eigenschaften

Bezüglich der Charakterisierung der Schülpeneigenschaften ergeben sich zwei Ansatzpunkte:

1. Die Charakterisierung der Schülpe erfolgt ganzheitlich, das heißt unter bestmöglichster Berücksichtigung aller Bestandteile der Schülpe (Randbereich und Mitte, vergleiche Abb. 3.1).
2. Die unterschiedlichen Bereiche innerhalb einer Schülpe (Randbereich und Mitte) werden gezielt separat untersucht (vgl. Abb. 3.1).

Zu **Punkt 1** kommen Verfahren in Betracht, die komplette Schülpenstücke berücksichtigen. Dies ist mit den Bestimmungsmethoden für die Dichte/Porosität (Auftriebs- und Stanzmethode) möglich. Da hier neben den unterschiedlichen Bereichen der Schülpe (zwei-dimensionale Betrachtung) auch das komplette Komprimat (dreidimensionale Betrachtung) berücksichtigt wird, handelt es sich im Zusammenhang mit den Untersuchungsergebnissen für Aussagen zur Porosität um die **globale Eigenschaft** der Schülpe.

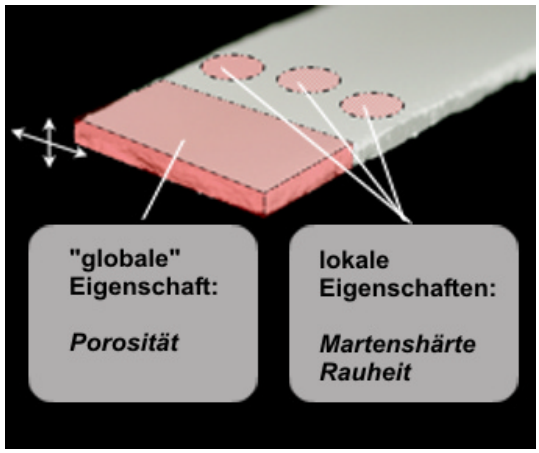


Abbildung 3.1 Definition der lokalen & globalen Eigenschaften der Schülpen.

Zu **Punkt 2** definieren die **lokalen** Bestimmungsmethoden (Martenshärte, Oberflächenrauheit) dagegen untersuchungsortabhängige, lokale Erscheinungen. Mit diesen Untersuchungsmethoden erfasst man gezielt die Eigenschaften der Oberflächen und realisiert dabei die Berücksichtigung der unterschiedlichen Lage bezüglich der zweidimensionalen Betrachtung der Schülpe (Rand- bzw. Mittenbereiche)(vgl. Abb.3.1).

Eine gewisse Sonderstellung nimmt das Bestimmungsverfahren mittels NIR-spektroskopischer Analyse ein. Hier werden ebenfalls Porositäten ermittelt, die aber nicht diese als ganzheitliche Eigenschaft im oben beschriebenen Sinne erfasst. Wie später deutlich wird, wird bei diesem Verfahren ein kleinerer Bereich bezüglich der totalen Breite der Schülpe im Vergleich zur Porositätsbestimmung mittels Auftriebsmethode oder Stanzmethode berücksichtigt.
Streng genommen unterscheiden die Methoden nicht globale und lokale Eigenschaften der Schülpen, sondern die entsprechenden Methoden erfassen diese Eigenschaften der Schülpen global bzw. lokal. Wie aus der Arbeit später deutlich wird, variiert auch die Porosität innerhalb eines Schülpenstückes. Dies wird allerdings durch die in dieser Arbeit realisierten Verfahren zur Porositätsbestimmung nicht gesondert berücksichtigt, sodass die Bezeichnung „globale- und lokale Eigenschaften der Schülpen“ beibehalten wird.

3.2 Begriffsbestimmungen

Die folgenden Kapitel verwenden Bezeichnungen und Begriffe, die für das Verständnis des Sachverhaltes sowie zur Orientierung wichtig sind und wie folgt erläutert werden (vgl. Abb. 3.2):

Die Oberseite einer Schülpe ist die zur Druckwalze zugewandte Oberfläche. Die Unterseite einer Schülpe ist die zur Masterwalze zugewandte Seite. Der Innenrand einer Schülpe ist die zum Chassis des Kompaktors zugewandte Seite. Der Außenrand einer Schülpe ist der gegenüberliegende Rand.

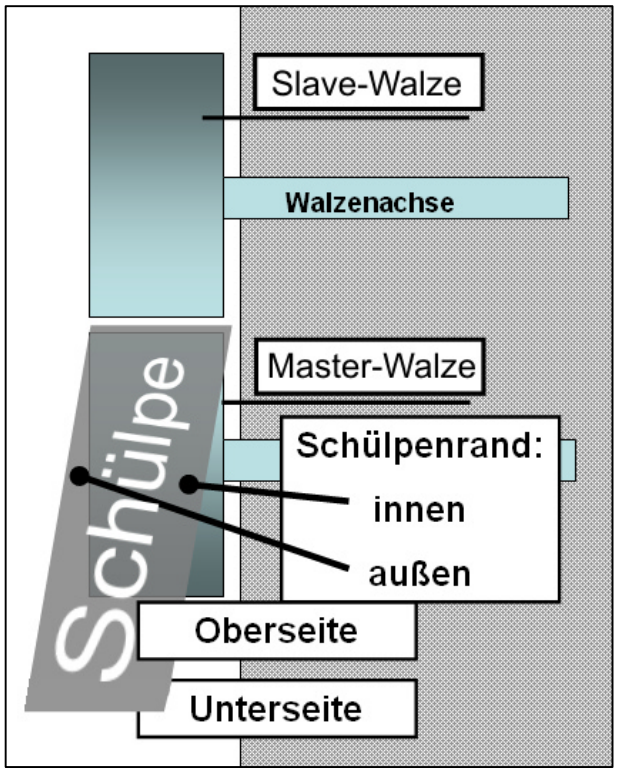


Abbildung 3.2 Schema der Walzenkompaktierung in Ansicht: Zuordnung der „Lokalitäten“ auf der Schülpe.

3.3 Globale Eigenschaften der Schülpen

3.3.1 Bestimmung der Porosität von Schülpen

3.3.1.1 Einführung

Die Porosität ε einer Schülpe lässt sich mit Kenntnis ihrer scheinbaren Dichte ρ_s (ρ_s hier = $\rho_{Schülpe}$) und der Pulverpartikeldichte ρ_{Pulver} nach den Gleichungen 7.1 und 7.2 (→ Kapitel 7.3.6.1.2) errechnen. Die scheinbare Dichte $\rho_{Schülpe}$ ist wiederum zugänglich, wenn Kenntnisse bezüglich des Gesamtvolumens eines Schülpenstückes und dessen Masse nach folgender Beziehung vorliegen:

$$\rho_{schülpe} = \frac{Masse\ [g]}{Volumen\ [cm^3]} \qquad \textbf{Gl. 3.1}$$

Während die Ermittlung der Masse keine Probleme bereitet, stellt die Bestimmung des Volumens eine besondere Herausforderung dar. Eine Berechnung anhand ihrer geometrischen Maße bezüglich der Längen-, Breiten- und Höhenausdehnung ist kompliziert. Während die Höhenmessung bei glatten Schülpen relativ leicht durch die Vermessung mit einer Mikrometerschraube zugänglich ist, sind Längen- und Breitenangaben nicht ohne weiteres möglich. Deren Bestimmung scheidet praktisch aus, da das Schülpenstück, wie bereits oben erwähnt, einen in der Regel sehr uneinheitlichen Charakter aufweist:

- Schülpen haben undefinierte Bruchkanten.
- Schülpen weisen in unterschiedlichem Ausmaß ausgefranste bzw. abgebröckelte Randbereiche auf.

Eine reproduzierbare nachträgliche Begradigung der Bruchkanten ist wiederum aufgrund der Brüchigkeit der meisten Schülpen nicht möglich. Im Falle der Kompaktierung mit kordierten Walzen sind die Ober- und Unterseiten der Schülpen zusätzlich strukturiert, was sie auch einer Höhenmessung nicht mehr zugänglich machen.

Es müssen also Möglichkeiten gefunden werden, die eine Volumenbestimmung unter Umgehung des geometrisch-mathematischen Weges erlauben und den unterschiedlichen Ausgangssituationen Rechnung tragen können.

Hierfür sollen zwei Lösungsansätze untersucht werden:

1. Der erste nutzt das Prinzip des dichteabhängigen Auftriebs eines Körpers in einem Medium mit geringerer Dichte und wird in den Darstellungen zur **Auftriebsmethode (**→ Kapitel 3.3.1.2) erläutert. Sie stellt eine abgewandelte Variante des bereits beschriebenen Dichtebestimmungsverfahren in der Diplomarbeit von Busies dar[28].
2. Der zweite Lösungsansatz nutzt einen modifizierten geometrischen Bestimmungsweg und findet bei der Ausführung der **Stanzmethode** (→ Kapitel 3.3.1.3) Anwendung.

Einen ganz anderen Weg verfolgt man bei Anwendung der **NIRS-Methode**. Hier wird die dichteabhängige Absorptionsleistung von NIR-Licht durch die Schülpen bestimmt. Wie in dieser Arbeit deutlich wird, stellt diese Methode eine Alternative zur Auftriebsmethode und Stanzmethode dar. Sie realisiert im Gegensatz zu diesen eine nichtdestruktive Bestimmung. Als ein wesentliches Unterscheidungskriterium sei hier vorweggenommen, dass im Gegensatz zu den beiden anderen Methoden die Porositätsermittlung nicht über den Weg der Volumenbestimmung erfolgt. Das Verfahren wird in Kapitel 3.3.1.4 vorgestellt.

3.3.1.2 Auftriebsmethode

3.3.1.2.1 Prinzip

Die für die Berechnung notwendige Kenntnis über das Volumen der Schülpe lässt sich experimentell mit Hilfe des archimedischen Prinzips[66] des Auftriebs ermitteln:

Bei gegebenem Gewicht zeigt die Schülpe ein vom Volumen abhängiges Auftriebsverhalten. Dieses lässt sich mit einer entsprechenden Messvorrichtung, wie sie in der Abbildung 3.3 schematisch dargestellt ist, bestimmen. Die Abbildung zeigt einen Chassis❶, auf dem eine Analysen-Unterflurwaage❷ positioniert ist. An dem messsensitiven Aufnahmebügel der Unterflurwaage wiederum ist eine Haltevorrich-

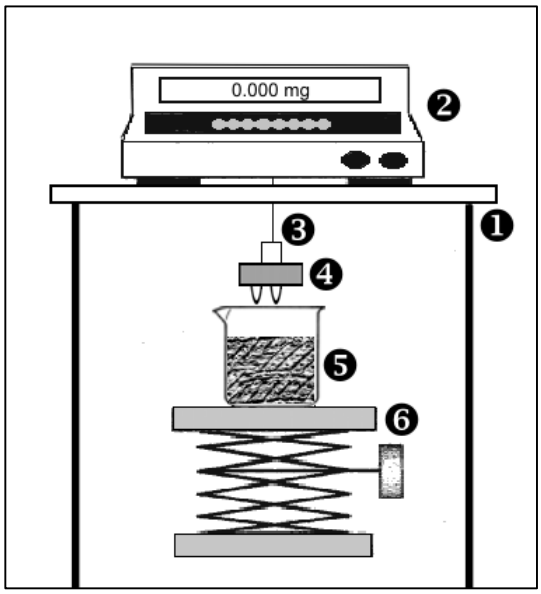


Abbildung 3.3 Prinzip der Auftriebsmessung;
❶= Chassis,
❷= Analysen-Unterflurwaage,
❸= Schülpenhalterung,
❹= Schülpe,
❺= Behältnis mit Auftriebsmedium,
❻= Hubtisch

tung❸ zur Aufnahme der Schülpe❹ montiert. Darunter befindet sich ein mit dem Auftriebsmedium gefüllter Behälter❺, der auf einem in der Höhe variierbaren Hubtisch❻ steht (Originalaufnahme: vgl. Abb. 7.10 → Kapitel 7.4). Zur Messung wird zunächst das Gesamtgewicht der Schülpe bestimmt. Anschließend wird die gleiche Schülpe mit einem Lack versehen, um ein späteres Eindringen von Auftriebsmedium in die Schülpe zu verhindern. Die so versiegelte Schülpe wird erneut gewogen. Die Apparatur wird tariert, indem der leere Schülpenhalter in die Messposition gebracht wird. Hierzu wird der Hubtisch entsprechend angehoben. Danach wird die eingehängte lackierte Schülpe in gleicher Messposition gewogen. Das sich durch die Auftriebskraft der Schülpe veränderte Gewicht (Gewichtskraft) kann zusammen mit den zuvor ermittelten Werten nach folgenden prinzipiellen Überlegungen für die Berechnung der relativen Dichte bzw. der Porosität der Schülpe verwendet werden:
Ein in eine Flüssigkeit eingetauchter Körper erfährt eine Auftriebskraft A, der dem Gewicht (eigentlich: der Gewichtskraft) der verdrängten Flüssigkeit entspricht (Archimedes). Das totale Volumen V_{total} des Probenkörpers setzt sich aus den Volumina der Schülpe und des aufgetragenen trockenen Polymers zusammen.

$$V_{total} = V_{Schülpe} + V_{Polymer} \qquad \textbf{Gl. 3.2}$$

Weiterhin berechnet sich das Lackvolumen $V_{Polymer}$ aus der Lackdichte $\rho_{Polymer}$ und der Lackmasse $m_{Polymer}$.

$$V_{Polymer} = \frac{m_{Polymer}}{\rho_{Polymer}} \qquad \textbf{Gl. 3.3}$$

Bei der Bestimmung der Schülpenporosität ergibt sich die Gewichtskraft der verdrängten Flüssigkeit aus dem verdrängten Volumen $V_{total,}$ ihrer Dichte $\rho_{Flüssigkeit}$ und der Erdbeschleunigung. Der Auftrieb des lackierten Schülpenbruchstückes A beträgt also:

$$A = \rho_{Flüssigkeit} \cdot g \cdot V_{total} \qquad \textbf{Gl. 3.4}$$

Durch Auflösung und Einsetzen der Terme ergibt sich:

$$V_{total} = \frac{A}{\rho_{Flüssigkeit} \cdot g} \qquad \textbf{Gl. 3.5}$$

$$V_{Schülpe} + \frac{m_{Polymer}}{\rho_{Polymer}} = \frac{A}{\rho_{Flüssigkeit} \cdot g}$$ **Gl. 3.6**

$$V_{Schülpe} = \frac{A}{\rho_{Flüssigket} \cdot g} - \frac{m_{Polymer}}{\rho_{Polymer}}$$ **Gl. 3.7**

Nach Newton ist die Gewichtskraft F nach Gleichung 3.8 definiert, wobei *m* die Masse und *g* die Erdbeschleunigung darstellt.

$$F = m \cdot g$$ **Gl. 3.8**

Demnach ergibt sich für die Auftriebskraft A analog (m_A = Masse des Auftriebs):

$$A = m_A \cdot g$$ **Gl. 3.9**

Gleichung 3.9 in Gleichung 3.7 eingesetzt ergibt:

$$V_{Schülpe} = \frac{m_A \cdot g}{\rho_{Flüssigkeit} \cdot g} - \frac{m_{Polymer}}{\rho_{Polymer}}$$ **Gl. 3.10**

oder

$$V_{Schülpe} = \frac{m_A}{\rho_{Flüssigkeit}} - \frac{m_{Polymer}}{\rho_{Polymer}}$$

Die Masse des Auftriebes m_A ist die Massedifferenz zwischen der Masse der lackierten Schülpe m_{total} und der Masse (Gewichtskraft) der lackierten Schülpe im Auftriebsmedium $m_{total\ in\ M}$. Die Masse des Lackes $m_{Polymer}$ ergibt sich aus der Differenz zwischen lackierter und unlackierter Schülpe $m_{Schülpe}$. Also folgt:

$$V_{Schülpe} = \frac{m_{total} - m_{total\ in\ M.}}{\rho_{Flüssigkeit}} - \frac{m_{total} - m_{Schülpe}}{\rho_{Polymer}}$$ **Gl. 3.11**

Die scheinbare Schülpendichte $\rho_{Schülpe}$ ergibt sich als Quotient aus Masse und Volumen (vgl. Gl. 3.1) zu:

$$\rho_{Schülpe} = \frac{m_{Schülpe}}{\frac{m_{total} - m_{total\ in\ M.}}{\rho_{Flüssigkeit}} - \frac{m_{total} - m_{Schülpe}}{\rho_{Polymer}}} \qquad \textbf{Gl. 3.12}$$

Die Porosität $\varepsilon\,[\%]$ der Schülpe kann aus der Pulverpartikeldichte ρ_{Pulver} und der scheinbaren Dichte der Schülpe $\rho_{Schülpe}$ berechnet werden:

$$\varepsilon[\%] = \left(1 - \frac{\rho_{Schülpe}}{\rho_{Pulver}}\right) \cdot 100 \qquad \textbf{Gl. 3.13}$$

Damit folgt für die Porositätsberechnung mittels Auftrieb:

Gl. 3.14

$$\varepsilon[\%] = \left[1 - \frac{m_{Schülpe}}{\rho_{Pulver}\left(\frac{m_{total} - m_{total\ in\ M.}}{\rho_{Flüssigkeit}} - \frac{m_{total} - m_{Schülpe}}{\rho_{Polymer}}\right)}\right] \cdot 100$$

Diese Überlegungen haben nur dann Gültigkeit, wenn der Probenkörper (Schülpe + Versiegelungslackschicht) eine höhere Dichte aufweist als das jeweilige Auftriebsmedium. Wird diese Bedingung im umgekehrten Fall nicht erfüllt, würde die Auftriebskraft des Probenkörpers höher sein als seine Gewichtskraft. In Folge dessen schwämme dieser dann während der Messung auf und würde damit eine Bestimmung mit der hier beschriebenen Methode unmöglich machen.

3.3.1.2.2 Durchführung

Die Ermittlung der Porosität mittels der Auftriebsmethode beinhaltet mehrere Verfahrensschritte. Diese müssen stets vergleichbar durchgeführt werden, um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten. Die Probenvorbereitung (Lackierung der Schülpe) sowie die eigentliche Durchführung der Auftriebsmessung zeigen sich diesbezüglich anspruchsvoll:

3.3.1.2.2.1 Lackierung der Schülpen

Ein Schülpenstück von etwa 5 cm Länge wird zunächst mit Hilfe eines feinen und weichen Pinsels von eventuell anhaftendem Staub befreit. Die so gereinigte Schülpe wird vorsichtig (behutsame Handhabung!) auf einer Analysenwaage gewogen. Verwendung findet die gleiche Waage, die auch in die Apparatur eingebaut ist. Hierzu wird die Abdeckung der Oberschale sowie der eventuell anhängende Schülpenhalter entfernt und das System tariert. Nach der Messwertaufnahme wird die Schülpe zwecks Versiegelung in eine dafür entsprechend konstruierte Lackiervorrichtung verbracht (vgl. Abb. 3.4). Die Konstruktion sieht dabei die Fixierung der Schülpe während des Lackiervorgangs vor und realisiert dies, indem zwei parallel waagerecht verspannte dünne Kupferdrähte als Schülpenauflage fungieren. Hierdurch wird die Kontaktfläche minimiert und das mögliche Ankleben der Schülpe an dieser vermieden. Auf diese Schülpe wird ein schnelltrocknendes gelöstes organisches Polymer als Versiegelungslack in Form eines Druckaerosols aufgetragen. Dabei wird darauf geachtet, dass die Beschichtung dünn erfolgt und sich stets ein Trocknungsschritt anschließt. Dieser Trocknungsschritt wird durch den Warmluftstrom zweier handelsüblicher Haartrocknungsgeräte mit geminderter Leistungsstufe realisiert. Er gilt als abgeschlossen, wenn diese Beströmung etwa 30 Minuten ununterbrochen stattfand. Anschließend wird das Schülpenstück gewendet und der Vorgang wiederholt. Nach dem die Schülpe ganzheitlich einschichtig lackiert vorliegt, wird der oben beschriebene Vorgang insgesamt noch viermal wiederholt. Der komplette Lackiervorgang wird zwecks Abführung der Lösungsmitteldämpfe des Lacksprays unter einem La-

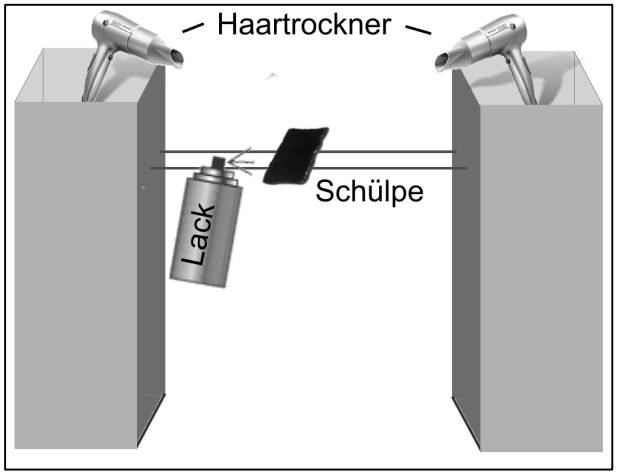


Abbildung 3.4 schematische Darstellung der Konstruktion zur Lackierung von Schülpen.

borabzug durchgeführt. Die nun größer gewordene Masse der Schülpe wird durch Wägung festgestellt und notiert.

3.3.1.2.2.2 Bestimmung des Auftriebs

Die Messapparatur wird zunächst für die Auftriebsbestimmung vorbereitet. Dazu wird die Oberschale der Analysenwaage zwecks Vermeidung der Messwertbeeinflussung durch Windzug mit Hilfe einer Haube abgeschirmt. Die Schülpenhalterung wird in die Aufhängung der Waagenunterseite eingehakt. Der Hubtisch, der das Auftriebsmedium enthält, wird in die Messposition gefahren. Die Messposition ist dabei diejenige Eintauchtiefe des Schülpenhalters, bei der der Bügel des Halters komplett in das Medium eingetaucht ist (vgl. Abb. 3.5 A). In dieser Stellung wird der Auftrieb des Bügels durch Tarierung der Waage für die nachfolgende Messung ignoriert. Das Waagendisplay zeigt 0,000 g an. Nun wird der Hubtisch in die Ausgangssituation zurückversetzt und die lackierte Schülpe in den Bügel der Schülpenhalterung eingelegt (vgl. Abb. 3.5 B). Anschließend wird der Hubtisch erneut in die exakt gleiche Stellung wie auch bei der Tarierung angehoben. Das Waagendisplay zeigt nun einen Wert an, die nach den Überlegungen in Kapitel 3.3.1.2.1 das Ausgangsgewicht um den Anteil des Gewichtes des Mediums reduziert zeigt, den die Schülpe inklusive der Lackschicht vom Volumen her verdrängt (vgl. Abb. 3.5 C). Der Wert wird notiert, und die Schülpe zur Lufttrocknung entfernt.

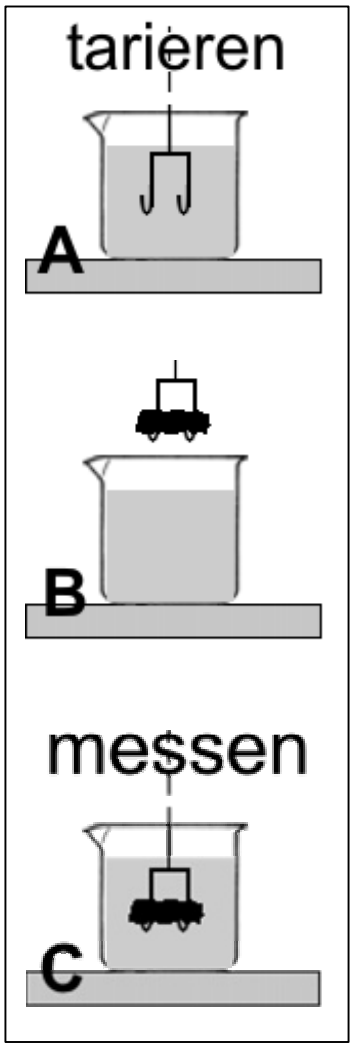


Abbildung 3.5 A-C: Durchführung der Auftriebsmessung

A: Tarierung des Systems,
B: Einlegen der lackierten Schülpe,
C: Eintauchen der Schülpe + Ablesen der „Masse“

3.3.1.2.3 Fehlermöglichkeiten

Die Porositätsbestimmung mittels der Auftriebsmethode unterliegt aufgrund der zahlreichen Verfahrensschritte mehreren Fehlermöglichkeiten, die in unterschiedlichem Ausmaß das Ergebnis der Untersuchung beeinflussen können. Sie setzen sich wie folgt zusammen:

1. Gerätegebundene Messfehler:
   - ***1.1*** Fehler der Analysenwaage
2. Dichtebeeinflussung der Schülpe durch Versiegelungsmaßnahmen:
   - ***2.1*** Eindringen des Polymers in die Schülpe
3. Volumenfehler:
   - ***3.1*** Volumeneinfluss des Schülpenhalters
   - ***3.2*** Volumeneinfluss des Versiegelungslacks
   - ***3.3*** Volumeneinfluss durch Wechselwirkung zwischen Lack und Auftriebsmedium
   - ***3.4*** Volumeneinfluss durch unzureichende Versiegelung
   - ***3.5*** Volumeneinfluss durch anhaftende Luftblasen
   - ***3.6*** Volumeneinfluss durch Temperaturschwankungen

zu 1.1 Um den Einfluss durch Fehler der Analysenwaage für alle Untersuchungen möglichst vergleichbar zu halten, wurde in allen Fällen dieselbe Analysenwaage in fixierter Position verwendet und über den gesamten Untersuchungszeitraum zu keiner Zeit bezüglich Ort und Lage verändert. Weiterhin wurden alle Messungen in möglichst schneller Abfolge durchgeführt, um vergleichbare äußere Prüfbedingungen zu gewährleisten. Der Messfehler der Waage wurde experimentell ausgewertet. Hierzu wurde ein gleichförmiges, tablettenartiges Metallstück 20 Einzelmessungen unterzogen. Der Mittelwert des Gewichts betrug 970,5 mg ± 0,9 mg (˜ Präzision < 0,8 %).

zu 2.1 Ein Eindringen von Polymer in die Schülpe (= Eindringen in Hohlporen) führt zur Veränderung des messbaren Dichteverhältnisses, da Luftraum durch Polymer ersetzt wird. Daher muss ein Eindringen weitestgehend vermieden werden.
Ein schnellverdunstendes Lösungsmittel des Lackes verringert die Gefahr, dass der Lack selbst in die Schülpe penetriert. Außerdem sollte die Schülpe zumindest visuell wahrnehmbar rissfrei sein, da hier ansonsten der Lack besonders leicht in die Schülpe eindringen kann. Eine jeweilige umfassende Überprüfung auf Bereiche mit eventuell eingedrungenem Polymer nach der Versiegelung ist nicht möglich. Deshalb werden die lackierten Schülpen nach der Porositätsbestimmung gebrochen und die entstandene Bruchstelle auf eingedrungenes Polymer untersucht. Diese Art der Untersuchung realisiert allerdings nur eine stichprobenartige Kontrolle, denn die jeweils resultierenden Bruchkanten entstehen zufällig.

Die Abbildung 3.6 zeigt die Bruchkante durch ein Schülpe, in dessen Bereich Polymer während der Lackierung eingedrungen ist. Hier entstand die Bruchkante in einem Bereich eines Risses der Schülpe, durch diesen wie oben beschrieben das Polymer eindringen konnte. Die Messergebnisse, die mit dieser Schülpe ermittelt wurden, wurden konsequenterweise verworfen. In der Abbildung 3.7 werden dagegen mehrere Bruchkanten intakter und damit optimal versiegelter Schülpen gezeigt.

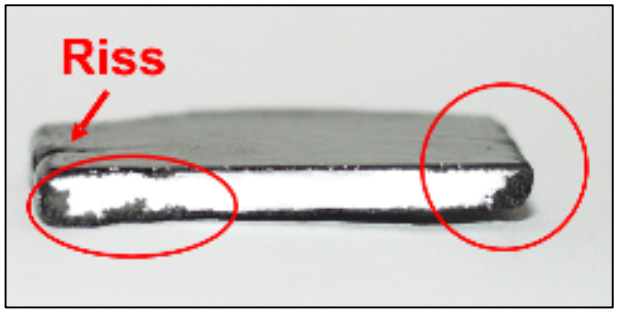


Abbildung 3.6 Ansicht der Bruchkante einer ungeeignet versiegelten Schülpe: Polymer ist durch Risse eingedrungen.

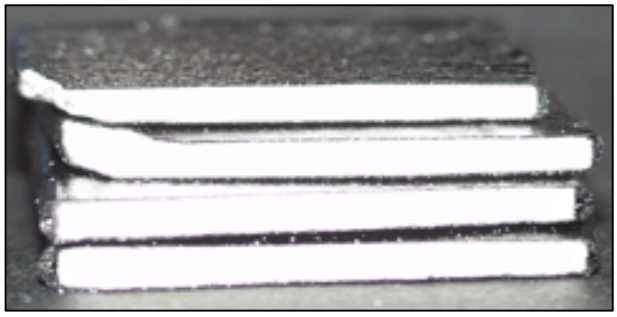


Abbildung 3.7 Ansicht der Bruchkanten von versiegelten Schülpen: In die Schülpen ist kein Polymer eingedrungen.

zu 3.1 Der Volumeneinfluss des Schülpenhalters macht sich dann bemerkbar, wenn er während der Messung eine im Vergleich zur Tarierung andersartige Tauchstellung einnimmt. Dies bedeutet, dass der Auftrieb je nach positiver oder negativer Höhendifferenz zu einem entsprechenden Fehler führte. Um diesen Fehler möglichst klein zu halten, wurde als erste Voraussetzung der Stiel des Halters (aus Edelstahl) sehr dünn gehalten und die materialstärkeren Haken so kurz gefasst, dass sie stets komplett untergetaucht werden konnten. Zusätzlich wurde im Bereich des Stiels eine lösungsmittelresistente Markierung angebracht, die in der Tarier- und Messstellung stets mit der Oberfläche des Auftriebsmediums bündig abschloss. Während eines Tauchvorgangs mussten also zwei Bedingungen erfüllt werden:

a: Die Halterungshaken mussten mit und ohne Schülpen jeweils komplett untergetaucht sein, ohne den Boden des Behältnisses zu berühren.

b: Die Oberfläche des Mediums musste mit der Markierung bündig abschließen.

Während Punkt **a** leicht zu kontrollieren ist, wurde Punkt **b** in separaten Versuchen bewusst ignoriert, um hier den möglichen Einfluss der Tauchtiefen-Abweichung auf

den Auftrieb abschätzen zu können. Hierzu wurde der leere Schülpenhalter 10 mal in der Messposition um jeweils ca. drei Millimeter von der Markierungsstelle ausgehend variiert und der dadurch veränderte Auftrieb des Halters anhand abweichender Gewichtskraftwerte notiert. Bei Verwendung des Isopropanol als Auftriebsmedium waren keine Abweichungen feststellbar. Bei Verwendung des n-Heptan wurde dagegen eine Abweichung von ± 4 mg festgestellt. Eine Begründung für diese differente Auftriebsbeeinflussung zwischen beiden Medien kann nicht gegeben werden. Da allerdings die Eintauchtiefe gut zu kontrollieren ist, ist eine derartige Abweichung von der markierten Tauchstellung während der praktischen Durchführung unwahrscheinlich. Daher fällt bei Beachtung und Einhaltung oben erwähnter Vorgehensweise der Fehler in der Praxis deutlich geringer aus.

zu 3.2 Die Aufbringung der Lackschicht auf die Schülpe führt dazu, dass sich das Ausgangsvolumen um den Anteil des Lackvolumens erhöht. Sie beeinflusst damit die Messung. Ihr Auftriebseffekt wird in der Berechnungsformel, die dieser Bestimmungsmethode zugrunde liegt, berücksichtigt. Diese setzt allerdings voraus, dass der Lack auch jeweils tatsächlich die angegebene scheinbare Dichte $\rho_{Polymer}$ aufweist. Eine Überprüfung ist im Einzelfall nicht möglich. Um aber einen realistischen Wert für die scheinbare Dichte des getrockneten Polymers in der Berechnung berücksichtigen zu können, wurde diese anhand einer isolierten Lackschicht bestimmt, die unter authentischen Bedingungen produziert und anschließend separiert wurde (→ Kapitel 7.3.7).

zu 3.3 Ein Volumeneinfluss durch die Wechselwirkung zwischen Versiegelungslack und Auftriebsmedium wird dann möglich, wenn eine Quellung oder Anlösung zu der Erscheinung des Eindringens von Auftriebsmedium in die Lackschicht oder in die Schülpe führt (siehe Punkt *3.4*).

zu 3.4 Resultiert primär oder sekundär (Punkt *3.3*) keine vollständige Versiegelung, so dringt Auftriebsmedium in den Probenkörper ein. Seine scheinbare Dichte nimmt infolge zu, sein Verdrängungsvolumen ab. Dies hat falsche Porositätsergebnisse zur Folge. Aus diesem Grund wurden die Schülpen nach dem oben beschriebenen Verfahren sorgfältig und gleichartig mit einem Versiegelungslack versehen. Aufgrund der hellen, weißlichen Grundfärbung der Schülpen aller untersuchten Cellulosearten wur-

wurde ein schwarzer Lackton gewählt. Hierdurch konnte schnell eine Abdeckung der Schülpe visuell überprüft werden, da sich unlackierte und damit hellere Schülpenbereiche deutlich abzeichneten. Die Intaktheit der Lackschicht wurde später während des Tauchvorgangs im Rahmen der Auftriebsbestimmung auch dadurch signalisiert, dass keine Gasblasen aus der Schülpe auftrieben, die als Folge der Luftverdrängung durch eindringendes Medium aufgestiegen wären. Eine weitere Kontrollmöglichkeit ergab sich aus der Tatsache, dass ein Eindringen des Mediums zu einer steten Gewichtskrafterhöhung während der Messung geführt hätte, was leicht durch die Beobachtung des Waagendisplays überprüft werden konnte. Wurden derartige Fehler festgestellt, so wurde die Schülpe als auch die Messung verworfen.

zu 3.5 Ein Anhaften von Luftblasen an der Oberfläche des Probenkörpers bzw. am Schülpenhalter würde zu einem größeren Auftrieb führen. Das Messergebnis bezüglich des festgestellten Volumens wäre verfälscht und die Porositätsangaben infolge ungültig. Dieser Effekt tritt vor allem dann auf, wenn die Lackschicht oder der Schülpenhalter eine schlechte Benetzbarkeit mit den Auftriebsmedien zeigt. Bei den eingesetzten Materialien wurden bei Verwendung von Isopropanol und n-Heptan keine Luftblasenanhaftungen festgestellt.

zu 3.6 Bei den Untersuchungen mittels der Auftriebsmethode ist die einzuhaltende Temperaturkonstanz des Messumfeldes aus zweierlei Gründen von Bedeutung:
Zum einen ist die jeweilige Dichte des Auftriebsmediums temperaturabhängig. Die Dichte sinkt bei steigender Temperatur. Die gemessene „Auftriebskraft“ eines gleichen Körpers nimmt ab, sodass die dann ermittelten Porositäten kleinere Werte annehmen als tatsächlich vorliegen. Würden sich zum anderen bei einzelnen zu vergleichenden Messergebnissen während der Messungen unterschiedliche Temperaturen einstellen, so wäre die Vergleichbarkeit der Ergebnisse nur bedingt möglich. Aus diesem Grund wurde darauf geachtet, dass alle zu vergleichenden Messungen innerhalb eines geringen Zeitfensters von ca. 30 Minuten unter vergleichbaren Umgebungsbedingungen durchgeführt wurden. Die Temperaturen der Materialien und der Umgebung der Geräte befanden sich für alle Untersuchungsblöcke bei 20,5°C ± 1°C. Die Dichtewerte der Auftriebsmedien wurden einmalig bei 20,1 °C ermittelt (→ Kapitel 7.3.8).

3.3.1.2.4 Plausibilität

Die Plausibilität der Aussagen zur Porosität, die mittels der Auftriebsmethode erhalten werden, wurde wie folgt überprüft:

Zunächst wurden durch variierende Oberstempelpresskräfte unterschiedlich stark verdichtete Tabletten aus Avicel PH 101 produziert (→ Kapitel 7.3.2.2.2). Anhand deren Einzelgewichte und geometrisch definierbaren Maße konnten die jeweiligen Dichten bzw. Porositäten der Tabletten errechnet werden. Anschließend wurden deren Porositäten nach dem oben beschriebenen Verfahren mithilfe der Auftriebsmethode wiederholt ermittelt. Die Abbildung 3.8 zeigt hierzu den Vergleich der geometrisch mit den experimentell bestimmten Porositäten.

Während der Durchführung der Auftriebsbestimmung wurden aufgrund der geringen Massen der Einzeltabletten jeweils 7 Stück zusammen (im Block) untersucht. Hierfür wurde eigens ein Tablettenhalter konstruiert, der in der Lage war, sieben einzelne (und im Vergleich zu den Schülpen deutlich kleinere) Tabletten kontrolliert zu tauchen. Zur Vermeidung von eventuellen Lufteinschlüssen zwischen den aneinander liegenden und lackierten Tabletten wurden diese während der Auftriebsbestimmung einzeln in den bereits untergetauchten Halter gelegt. Die Auftriebsmessungen wurden mit beiden Messmedien durchgeführt.

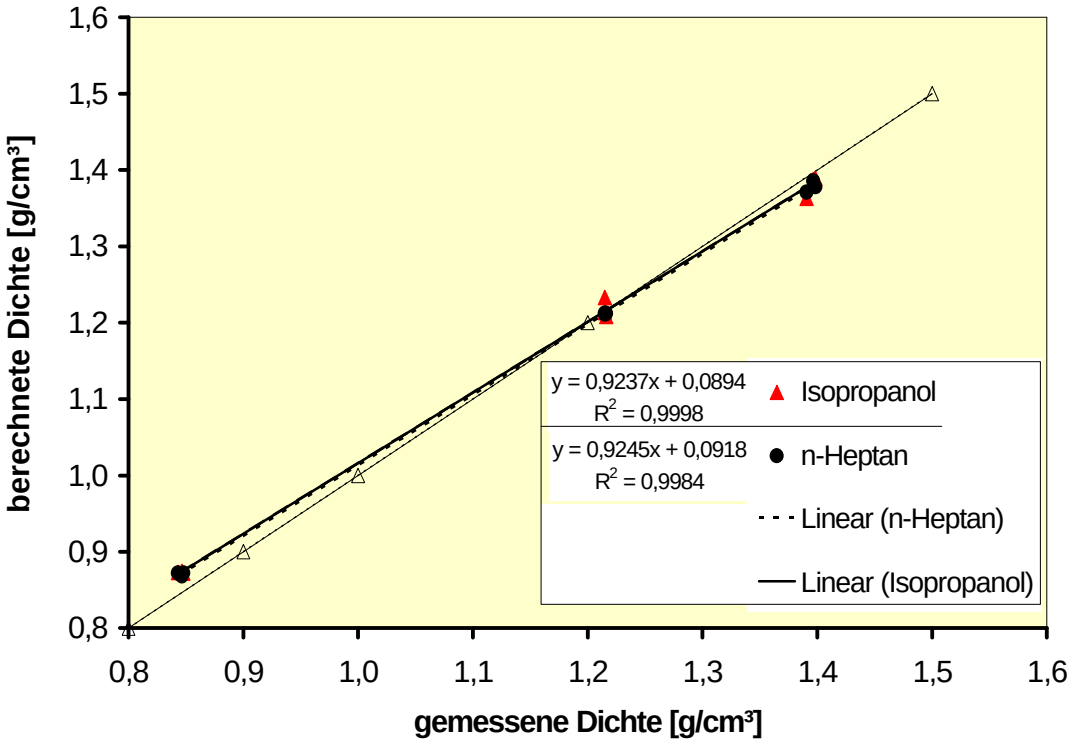


Abbildung 3.8 Überprüfung der Auftriebsmethode: geometrisch ermittelte Dichten gegenüber den gemessenen Dichten (in zwei Messmedien: n-Heptan und Isopropanol).

Die Ergebnisse belegen eine geringfügige und vernachlässigbare systematische Abweichung von den geometrisch ermittelten Daten (vgl. Steigung der linearen Anpassungen in Abb. 3.8) für beide untersuchten Auftriebmedien, die nicht erklärt werden kann. Das Bestimmtheitsmaß R^2 für die Untersuchungsergebnisse, jeweils bestimmt für Isopropanol (R^2= 0,9998) und n-Heptan (R^2= 0,9984), zeigen hier (an Tabletten) die Richtigkeit der Ergebnisse aus der Auftriebsmethode.

3.3.1.3 Stanzmethode

3.3.1.3.1 Prinzip

Die Stanzmethode stellt eine weitere Möglichkeit dar, das Volumen der Schülpe für die Porositätsberechnung zu bestimmen. Bei dieser Variante handelt es sich um eine modifizierte geometrische Methode. Das Prinzip realisiert die Isolierung eines geometrisch definierbaren Probenkörpers aus der Schülpe. Infolge kann dessen Volumen rechnerisch bestimmt werden. Das Prinzip dieser Methode ist denkbar einfach:
Mit Hilfe eines runden Stanzmessers wird ein definiertes Schülpenstück aus der Probe separiert. Das Volumen dieses Schülpenanteils ist mit Hilfe der Kenntnis zur Schülpenhöhe **h** und dem Schnittradius **r** des Stanzmessers bestimmbar. Allerdings ist die Höhe nur für glatte Schülpen einfach zu ermitteln. Das so ausgestanzte Schülpenmaterial wird gewogen $\mathbf{m_{Stanz}}$, sodass dann die scheinbare Dichte der Probe nach folgenden Beziehungen definiert werden kann:

Das Volumen V_{Stanz} des zylinderartigen Körpers definiert sich durch:

$$V_{\mathbf{Stanz}} = \pi \cdot r^2 \cdot h \qquad \textbf{Gl. 3.15}$$

Der Radius r entspricht dabei dem realisierten Schnittradius des Stanzmessers:

$$r = \frac{D_{Schnitt}}{2} \qquad \textbf{Gl. 3.16}$$

$D_{Schnitt}$: Durchmesser des ausgestanzten Zylinders

Bezüglich der scheinbaren Dichte der Schülpe $\rho_{Schülpe}$ gilt hier analog die Beziehung:

$$\rho_{Schülpe} = \frac{m_{\mathbf{Stanz}}}{V_{\mathbf{Stanz}}} \qquad \textbf{Gl. 3.17}$$

Hieraus lässt sich wiederum die Porosität ε bzw. ε [%] nach Gleichung 7.1 und 7.2 berechnen (→ Kapitel 7.3.6.1.2).

3.3.1.3.2 Durchführung

Zunächst wird die Höhe des Schülpenstückes in der Mitte mit Hilfe einer Mikrometerschraube bestimmt. Hierfür eignen sich nur Schülpen, die mit glatten Walzen kompaktiert wurden. Anschließend wird es auf eine stabile Unterlage, nach Möglichkeit auf einem Kantholz, waagerecht positioniert. Ein rundes Stanzmesser wird mittig auf der Schülpe positioniert. Den Mittelpunkt des Kreisausschnittes bildet die Messstelle, an der zuvor die Höhe der Schülpe ermittelt wurde (vgl. Abb. 3.9 A). Als nächstes wird das Messer durch einen Schlag auf den entsprechenden Bolzen durch die Schülpe getrieben. Dabei wird durch einen festen Griff sichergestellt, dass das Stanzmesser nicht verrutscht. Durch diesen Schlag wird der Schülpenanteil, der sich innerhalb des runden Messers befindet, von dem Rest der Schülpe getrennt. Teilweise zersplittert und zerbricht hierbei der Schülpenrest. Zu diesem Zeitpunkt wird noch das Messer mitsamt dem ausgestanzten Inhalt stehend durch Festhalten fixiert. Der umgebende Schülpenrest wird mit einem Pinsel komplett entfernt. Anschließend wird das Messer vorsichtig angehoben und alles anhaftende Material in eine tarierte Wägeschale überführt (vgl. Abb. 3.9 B). Danach werden alle auf dem Kantholz zurückgebliebenen Stanzbruchstücke ebenso quantitativ in die Wägeschale verbracht, was wiederum mit einem Pinsel durchgeführt wird. Die Masse der befüllten Wägeschale wird festgestellt und notiert. Zusammen mit den Daten für die Höhe, dem theoretischen Durchmesser des Zylinders sowie für die Masse kann anschließend die scheinbare Dichte bzw. Porosität dieser Schülpenprobe berechnet werden.

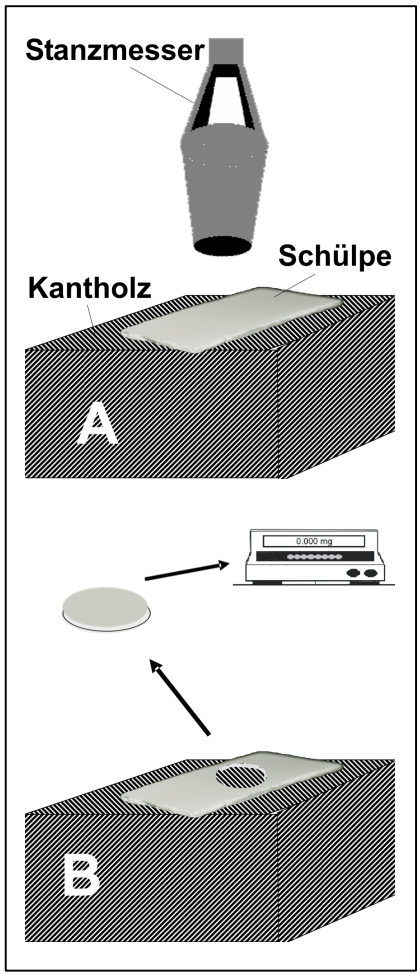


Abbildung 3.9 Prinzip der Durchführung der Stanzmethode:

A: Ausgangssituation
B: durchgeführte Ausstanzung und Wägung

3.3.1.3.3 Fehlermöglichkeiten

Auch die Porositätsbestimmung mittels der Stanzmethode birgt einige Fehlermöglichkeiten, die das Messergebnis nachhaltig beeinflussen können. Sie setzten sich wie folgt zusammen:

1. Gerätegebundene Messfehler:
   - ***1.1*** Fehler der Analysenwaage
   - ***1.2*** Fehler der Mikrometerschraube
2. Abweichung der realen Geometrie des Stanzkörpers von der theoretischen:
   - ***2.1*** Schneidefehler
   - ***2.2*** Volumenfehler durch Abweichungen von der Höhe und dem Durchmesser des Stanzkörpers.
   - ***2.3*** Stanzfehler
3. Massefehler:
   - ***3.1*** Materialverluste während der Messung
   - ***3.2*** Schnittbreite ist größer als Schülpenbreite
   - ***3.3*** Abrieb – bzw. Fremdstofferfassung

zu 1.1 Um den Einfluss durch Fehler der Analysenwaage für alle Untersuchungen möglichst vergleichbar zu halten, wurde auch hier in allen Fällen dieselbe Analysenwaage verwendet, wie sie auch bei der Porositätsbestimmung mittels der Auftriebsmethode Anwendung fand. Der Fehler der Waage ist dort beschrieben (→ Kapitel 3.3.1.2.3).

zu 1.2 Der Fehler der Mikrometerschraube ist in Kapitel 7.3.5 beschrieben. Durch die ebenfalls dort beschriebene Durchführung der Höhenmessung konnte der Fehler minimal gehalten werden.

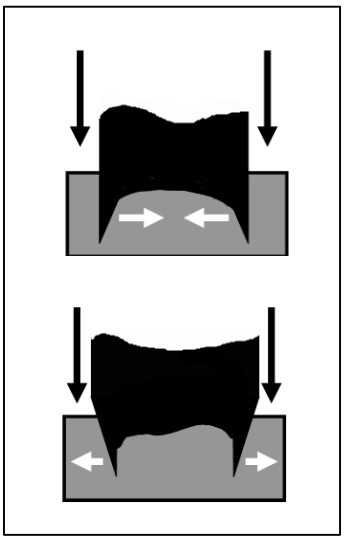


Abbildung 3.10

Schneideprofil (schematisch in Ansicht), **oben:** ungünstig nach außen gerichtet, **unten:** günstig nach innen gerichtet.

zu 2.1 Die Methode setzt voraus, dass die gemessene Masse einem theoretisch intakten und geometrisch definierbaren zylinderartigen Schülpenkörper zugeordnet werden kann. Es muss also während der Stanzung sichergestellt werden, dass der resultierende Körper mindestens theoretisch diesen Anforderungen entspricht. Um dies überprüfen zu können, sollte

die Schneide des Messers so geschliffen sein, dass die innere Schnittkante genau senkrecht zur Schülpe verlief (vgl. Abb. 3.10 unten). Hierdurch konnte sichergestellt werden, dass der resultierende isolierte Prüfkörper senkrechte Schnittkanten (vgl. Abb. 3.10 oben), und damit tatsächlich die Geometrie eines Zylinders aufwies. Dies wurde an unterschiedlichen Materialien (Teflon, Holz, Plastik und geeigneten Schülpenbruchstücken) visuell überprüft.

zu 2.2 Bedingt durch die Brüchigkeit der meisten Schülpenmaterialien konnte im Regelfall der Stanzkörper nicht ganzheitlich erhalten werden. Er zerbrach vielmehr in Untereinheiten. Eine Bestimmung der Höhe und des Durchmessers war also an dieser Stelle nicht möglich. Aus diesem Grund wurde die Höhe der Schülpe stets vor der Ausstanzung mittels einer Mikrometerschraube in ihrer Mitte erfasst. Der tatsächlich resultierende Stanzdurchmesser musste experimentell in einem separaten Versuch bestimmt werden. Hierzu wurde eine nichtbrüchige Teflonscheibe, die mit 2,095 mm Höhe die durchschnittliche Höhe der Schülpen aufwies, vierfach methodenkonform ausgestanzt und die entstandenen Förmlinge bezüglich ihres Durchmessers (d) bzw. Radius (r) vermessen (d=19,75 mm ± 0,01 mm; r=9,88 mm ± 0,006 mm). Diese Parameter fanden dann für alle Berechnungen Anwendung.

zu 2.3 Als Stanzfehler werden Vorgänge während des Stanzens bezeichnet, die zu nicht reproduzierbaren theoretischen zylinderartigen Förmlingen führt. Als Ursache sind hier beispielsweise mehrfach versuchte Ausstanzungen an gleicher Stelle zu sehen. Hier kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch nicht erfolgreiche Stanzversuche im Vorfeld Materialverlust verursacht wird, der dann bei Missachtung zur Ergebnisverfälschung beitragen würde. Auch ein schräges Ansetzen des Stanzmessers führt unter Umständen zum „Unterschneiden“ der Schülpe, was dann ebenso wenig reproduzierbare Förmlinge hervorbringen könnte. Daher wurde für den Stanzvorgang vorausgesetzt, dass das Stanzmesser bündig auf die Schülpe aufgesetzt und anschließend sofort mit einem einzigen kräftigen Hammerschlag durchtrieben wird. Konnte einmal ein Schülpenstück nicht durch einen einmaligen Ausstanzvorgang vollständig abgetrennt werden, so wurde dieser Versuch sicherheitshalber an einer anderen Stelle der Schülpe nach einer zuvor erneut durchgeführten Höhenvermessung wiederholt.

zu 3.1 Das Prozedere dieser Meßmethode birgt die Gefahr, dass, bedingt durch das Zerbrechen/Zerbröseln des Stanzkörpers, Anteile des ausgestanzten Materials nicht quantitativ für die Wägung erfasst werden. Hier kann es sein, dass Schülpenreste an dem Stanzmesser oder an bzw. auf der Unterlage verbleiben, die eigentlich dem Stanzkörper zuzurechnen sind. Die Folge hiervon ist, dass die errechnete scheinbare Dichte zu klein und die Porosität der Schülpe demzufolge als zu groß bestimmt wird. Aus diesem Grund wurde der unter Kapitel 3.3.1.3.2 beschriebene Vorgang unter hermetisch abgeschlossenen Bedingungen durchgeführt. Hierfür wurden zunächst die Ausgangsmassen von 8 Schülpen (Avicel PH 101, 4 – 16 kN/cm) bestimmt. Anschließend wurde der jeweilige Stanzvorgang komplett in geschlossenen, zuvor tarierten Plastiktüten durchgeführt. Durch diese Maßnahme sollte sichergestellt werden, dass der während der Stanzung zersplitternde und zerstäubende Schülpenrest aufgefangen wurde. Die ermittelten Massen der Stanzkörper sollten nun zusammen mit dem Restmaterial in der Tüte dem Ausgangsgewicht der Schülpen entsprechen, was sich allerdings in keinem Fall bewahrheitete. Da sich stets ein Materialverlust einstellte, ist zu vermuten, dass trotz sorgfältig durchgeführter Abpinselung ein geringer Staubanteil an den Werkzeugen haften blieb und sich dieserart der Wägung entzog. Die maximal beobachtete Massedifferenz betrug 8 mg, was eine Porositätsabweichung um absolut 0,8 % bedeutete. In den meisten Fällen allerdings führte die Abweichung zu einer Porositätsänderung von weniger als absolut 0,2 %, sodass generell festgehalten werden kann, dass der Materialtransfer zur Waage ausreichend quantitativ erfolgt.

zu 3.2 Weiche Schülpenränder weisen oftmals eine hohe Brüchigkeit auf, sodass sie dadurch leicht abbrechen. Die Breite der Schülpe weicht dann von ausgangs 2,5 cm (produziert mit dem Mini-Pactor®) ab. Bei Verwendung eines 2,5 cm breiten Stanzmessers wäre in diesem Fall eine Bestimmung nicht mehr möglich. Aus diesem Grund wurde ein Stanzmesser gewählt, welches eine geringere Schnittbreite (1,975 cm, siehe auch Punkt 2.2) aufwies und daher auch für die Ausstanzung von „schmaleren“ Schülpen verwendet werden konnte.

zu 3.3 Während der Stanzung wird das Messer bis zur Unterlage durchgeschlagen. Dabei kann es je nach Beschaffenheit der Unterlage dazu kommen, dass sich hier Material ablöst und als Fremdpartikel in die Messung miteinbezogen werden. Durch

entsprechende Vorversuche konnte ein unbehandeltes und ungeschliffenes Kantstück aus Kieferholz als sehr gut geeignet identifiziert werden. Kontrollen des ausgestanzten Materials ergaben keine visuell wahrnehmbaren Holzbestandteile (Holzfasern, -späne, -bruchstücke): Kiefernholz ist ausreichend elastisch um das Stanzmesser ohne Abtrennung von Holzfasern abzufangen. Allerdings bleibt nach einer solchen Durchführung stets ein Schnitteindruck des Messers zurück. Versuche haben gezeigt, dass sich hierin bei einer wiederholten Stanzung leicht Schülpenmaterial verfing. Dieser Schülpenanteil war damit nicht mehr der Massebestimmung zugänglich. Aus diesem Grund wurde festgelegt, dass jeder Bereich der Unterlage nur einmalig verwendet werden durfte.

3.3.1.3.4 Plausibilität

Die Aussagekraft der Stanzmethode kann überprüft werden, indem die Stanzmethode an einem Material durchgeführt wird, dessen Dichte durch Alternativmethoden bestimmbar ist. Hierfür eignet sich die bereits in Kapitel 3.3.1.3.3 (Punkt 2.2) erwähnte Teflonscheibe. Deren Dichte kann problemlos mit Hilfe der Heliumpyknometrie (→ Kapitel 7.3.6.1.1) bestimmt werden. Des Weiteren eignet sich dieses Material auch für die Dichtebestimmung mittels der Auftriebsmethode (→ Kapitel 3.3.1.2). Für die Plausibilitätsüberprüfung wurden nun die ermittelten Dichten der drei Verfahren verglichen. Allerdings betrachtet dieser Vergleich nur den Probenkörper einer Verdichtungsstufe. Andere ausstanzfähige Referenzmaterialien, die eine mit den unterschiedlich stark kompaktierten Schülpen vergleichbare hohe Bandbreite an unterschiedlichen Dichten aufweisen, waren für eine ergänzende Überprüfung der Stanzmethode nicht zugänglich.

Die Tabelle 3.1 zeigt die Gegenüberstellung der Ergebnisse für die Untersuchungen an der Teflonscheibe; jeweils 4fach ermittelt mithilfe der Stanz- sowie Auftriebsmethode und der pyknometrischen Bestimmung.

Tabelle 3.1 Plausibilität der Stanzmethode: Vergleich der Ergebnisse mit denen aus der pyknometrischen- und Auftriebsmethode (Teflonscheibe).

Methode	Stanz	Pyknometrie	Auftrieb
Dichte aus 4 Einzelmessungen [g/cm³]	2,11	2,13	2,08
Standardabweichung ± [g/cm³]	0,004	0,003	0,004

Abweichungen zwischen den Ergebnissen der Methoden sind feststellbar (vgl. Tabelle 3.1), sind aber als geringfügig einzustufen: Setzt man die Richtigkeit der pyknometrisch ermittelten Ergebnisse der Dichte voraus und betrachtet die Abweichung absolut, so zeigen die der Stanzmethode eine Abweichung von -0,02 g/cm³.

Demnach werden bei Anwendung der Stanzmethode im Vergleich zu den Ergebnissen aus der pyknometrischen Bestimmung höhere Porositätswerte ermittelt. Um dessen Bedeutung für die mit der Stanzmethode ermittelten Ergebnisse abschätzen zu können, wurde wie folgt vorgegangen: Die Ergebnisse aus den Porositätsbestimmungen aller Schülpen jeden Materials wurden versuchsweise dahingehend korrigiert, dass die original erhaltenen Stanzdichten um 0,02 g/cm³ verringert, und die dadurch festgestellte korrigierte Porosität von der Stanzporosität subtrahiert wurde. Im Falle des Materials mit der geringsten Pulverpartikeldichte (Elcema P050) wurde der größte Effekt festgestellt. Hier würde dieser Vergleich bedeuten, dass die Schülpenporosität in der Realität um absolut 1,28 % gegenüber der ermittelten Stanzporosität erhöht vorliegt.

Allerdings soll hier ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass die Richtigkeit eines Vergleichs von Probenkörpern aus Teflon mit denen aus Cellulosen zu hinterfragen ist. Da sich die Dichte von Teflon im Vergleich zu den Dichten der Schülpen bzw. Cellulosen als deutlich höher unterscheidet, dürfte – analog zu den Überprüfungen an Teflon – die Abweichung der Stanzporositäten von den Ist-Porositäten geringer ausfallen, als hier näherungsweise angenommen wird. Der mögliche Unterschied ist letztendlich nicht beweisbar und wurde in Anlehnung an diese Ergebnisse als unbedeutend eingestuft und infolge nicht weiter berücksichtigt.

3.3.1.4 NIRS-Methode

3.3.1.4.1 Einführung

NIRS steht für die spektroskopische Bestimmung mit nahem Infrarotlicht. Der Bereich des nahen Infrarotlichtes erstreckt sich vom Ende des sichtbaren Lichtes (Vis) bei etwa 780 nm bis zu einer Wellenlänge von 2500 nm (→ Abb. 7.5 in Kapitel 7.4)[67]. Schon früh wurde das Potential des nahen Infrarotlichtes bezüglich seiner Eignung zur Analytik in Agrarwissenschaft und Pharmazie diskutiert. Ihr Durchbruch fand mit der Veröffentlichung von Kubelka et al. 1932[68] statt, mit der Folge eines einsetzenden erstarkenden Interesses an dieser Messtechnologie. Seit dieser Zeit wurde die Messtechnologie als auch ihr Einsatzgebiet stets weiter ausgebaut. Wurden zunächst die spektralen Daten nur bei einer Wellenlänge erfasst, so etablierten Ben-Gera et al. 1968[69] die Anwendung der Spektralanalyse bei mehreren Wellenlängen in Kombination mit der multivariaten Regressionsanalyse. Einen guten Überblick über den Beginn und die Weiterentwicklung dieser Messtechnologie bis zum heutigen Stand der Technik gibt die Dissertationsarbeit von Rager 2001[70].

Die NIR-Analytik findet mittlerweile auch auf pharmazeutischem Sektor eine breite Anwendung, da diese hervorragend geeignet ist, eine Vielzahl pharmazeutisch relevanter Hilfs- und Wirkstoffe direkt und ohne vorherige Probenvorbereitung zu analysieren[67]. Aus diesem Grund dient sie neben Identitätsüberprüfungen[71] und Reinheitsüberprüfungen auch zur Gehaltskontrolle[72] in verschiedenen pharmazeutischen Darreichungsformen[73]. In neuerer Zeit wird sie vermehrt auch zur Kontrolle physikalischer Parameter wie beispielsweise als Verfahren zur nichtdestruktiven Härteanalyse von Tabletten eingesetzt[74-79].

Einen ausführlichen und umfassenden Überblick über aktuelle Einsatzgebiete der NIR-Messtechnologie für pharmazeutische Fragestellungen findet sich im Artikel von Radtke[80].

In Anbetracht dessen, dass Härtewerte mit den Porositäten von Tabletten korrelieren[22,81,82,83] und eine Härteanalyse von Tabletten mittels NIR möglich ist, lag die Vermutung nahe, dass auch die Porositätsbestimmung von Schülpen dieserart zugänglich sein sollte.

3.3.1.4.2 Absorptionsspektren

Eine Form der Wechselwirkung von elektromagnetischer Strahlung und Materie resultiert in Absorption; der Änderung des Energiegehalts im Molekül[70]. Substanzen

sind Infrarot aktiv, wenn Sie ein permanentes Dipolmoment besitzen bzw. deren Dipolmoment sich während des Schwingungsvorgangs ändert. Die Anregung von Molekülschwingungen kann durch das Modell des anharmonischen Oszillators[67,73] beschrieben werden: Neben den Fundamentalschwingungen, d.h. Übergängen des Moleküls vom Grundzustand (Schwingungsquantenzahl v=0) in den nächsthöheren angeregten Zustand (v=1), sind auch Übergänge in höher angeregte Energieniveaus hinweg möglich (v>1). Diese Schwingungen bezeichnet man als Oberschwingungen oder Obertöne. Sie sind neben den hier ebenfalls auftretenden Kombinationsschwingungen (Streckgrundschwingungen von Elektronenbindungen der Elemente Phosphor, Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Sauerstoff) typisch für das NIR-Spektrum[67,73,80]. Sie erzeugen in der Regel breite, schlecht aufgelöste Banden, die erst bei multivariater Auswertung, d.h. bei Vermessung vieler Absorptionswerte bei verschiedenen Wellenlängen, erwünschte Informationen über Identität oder Reinheit bzw. Porosität erlauben[84,85,86] (→ Kapitel 3.3.1.4.4.2).

Für das Grundverständnis über die Infrarotspektroskopie sei an dieser Stelle auf die Literatur verwiesen[87-92].

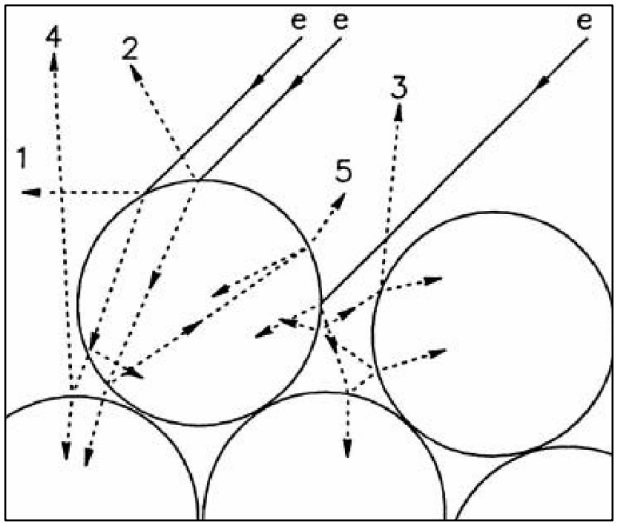


Abbildung 3.11 Wechselwirkung von NIR-Strahlung mit Teilchen der Schülpe; einfallende Strahlen(**e**), Strahlen 1-3 entsprechend gerichteter, die Strahlen 4-5 diffuser Reflexion.

3.3.1.4.3 Untersuchungsmodi

Bei der NIR-Spektroskopie unterscheidet man mit der Reflexions- und Transmissionsmessung zwei Untersuchungsmodi, denen unterschiedliche Messverfahren zugrunde liegen:

3.3.1.4.3.1 Reflexionsmessung

Bei der in der NIRS verwendeten äußeren Reflexionsmessung wird grundsätzlich zwischen gerichteter und diffuser Reflexion unterschieden. Bei der gerichteten oder regulären Reflexion verhält sich die Oberfläche spiegelnd (polierte Oberfläche), es gelten geometrische Reflexionsgesetze. Sie enthält keine spektrale Information. Liegt jedoch eine streuende (matte) Oberfläche vor, kommt es zu einer gleichmäßigen, in alle Richtungen des Halbraums ausgedehnten Reflexion (vgl. Abb. 3.11)[70]. Das am Detektor ankommende Licht enthält spektrale Informationen.

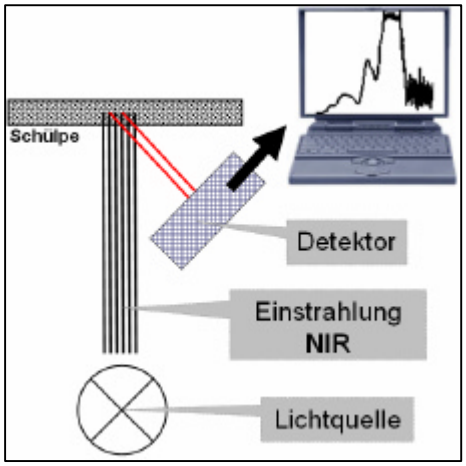


Abbildung 3.12 Prinzip der NIR-spektroskopischen Reflexionsmessung

Der Versuchsaufbau ist schematisch vereinfacht in der Abbildung 3.12 wiedergegeben:

Mittels einer NIR-Lichtquelle wird Licht auf die Schülpe eingestrahlt. Hier dringt die Strahlung bis zu einem gewissen Grad in die Schülpe ein und wird dort dichte- und materialabhängig anteilig absorbiert. Das diffus reflektierte Licht trifft, um diesen Anteil der Lichtenergie reduziert, auf den Detektor. Hier wird das Restlicht erfasst und mittels PC und Software spektral ausgegeben.

Bei der Reflexionsmessung wurden pro Untersuchungsdurchgang 128 Scans in einem Bereich von 3500 bis 12000 cm^{-1} Wellenzahlen durchgeführt. Der Grund für die zur Transmissionsmessung vergleichsweise hohen Anzahl der Scans pro Messdurchgang lag in der Verbesserung des ansonsten ungünstigen Signal/Rausch Verhältnisses begründet. Typische NIR-Reflexionsspektren, die an Schülpen aus Avicel PH101 gemessen wurden, sind in der Abbildung 7.8 (→ Kapitel 7.4) dargestellt.

3.3.1.4.3.2 Transmissionsmessung

Bei der Transmissionsmessung wird dagegen das NIR-Licht durch die Schülpe gestrahlt. Hier finden dann analog Absorptionserscheinungen statt, die zu einer von der Einstrahllichtenergie abweichenden Restlichtenergie führt und ebenso spektral ausgegeben werden kann. Das Meßprinzip ist

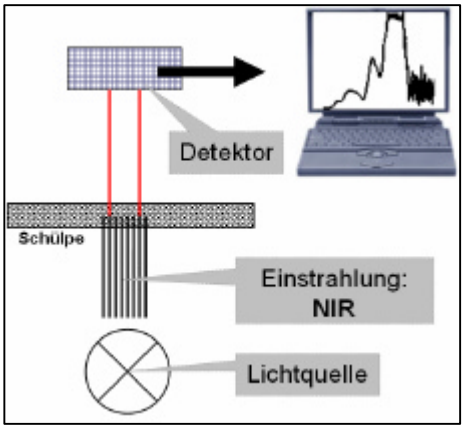


Abbildung 3.13 Prinzip der NIR-spektroskopischen Transmissionsmessung

schematisch in Abbildung 3.13 dargestellt.

Bei der Transmissionsmessung wurden pro Untersuchungsdurchgang 32 Scans in einem Bereich von 5500 bis 12000 cm^{-1} Wellenzahlen durchgeführt. Typische NIR-Transmissionsspektren, die an Schülpen aus Avicel PH101 gemessen wurden, sind in der Abbildung 7.7 (→ Kapitel 7.4) dargestellt.

3.3.1.4.4 Methodenentwicklung

3.3.1.4.4.1 Porositätszuordnung mithilfe einer Referenzmethode

Die spektralen Daten sind bisher noch ohne Information bezüglich der Aussage zu Porositäten der vermessenen Schülpen. Um Absorptionssignale quantitativ auswerten zu können, muss im Vorfeld eine multivariate Kalibrierung des Systems durchgeführt werden. Jedem Absorptionsspektrum wird dazu zunächst die zugehörige Porosität zugeordnet. Hierzu bedarf es einer Referenzmethode, mit deren Hilfe die Porositätswerte für die möglichst gleiche Messstelle zugänglich sind. Hierfür eignet sich die Stanzmethode (→ Kapitel 3.3.1.3) besser als die Auftriebsmethode (→ Kapitel 3.3.1.2), da sie deutlich weniger zeitintensiv ist. Zudem ist die unten beschriebene gezielte Untersuchung definierter Schülpenabschnitte erleichtert. Zur Vorbereitung der Kalibrierung wird wie folgt vorgegangen:

Aus den Ausgangsmaterialien werden jeweils 9 Schülpen mit unterschiedlichen Porositäten hergestellt (kompaktiert zwischen 2 kN/cm bis 20 kN/cm) (→ Kapitel 7.3.1). Jede Schülpe wird anschließend in drei Bereiche (spätere Ausstanzflächen) (vgl. Abb. 3.14 A) eingeteilt und innerhalb dieser wie beschrieben (→ Kapitel 3.3.1.4.3.2) dreifach spektroskopisch vermessen (vgl. Abb. 3.14 B). Es resultieren jeweils neun Absorptionsspektren von jeweils 9 unterschiedlichen Schülpen aller Ausgangsmaterialien. Die markierten Bereiche werden abschließend mit Hilfe der Stanzmethode hinsichtlich der Porosität ausgewertet. Daraufhin kann jedem zuvor aufgenommenen Spektrum die ermittelte Porosität zugeordnet und das System kalibriert werden.

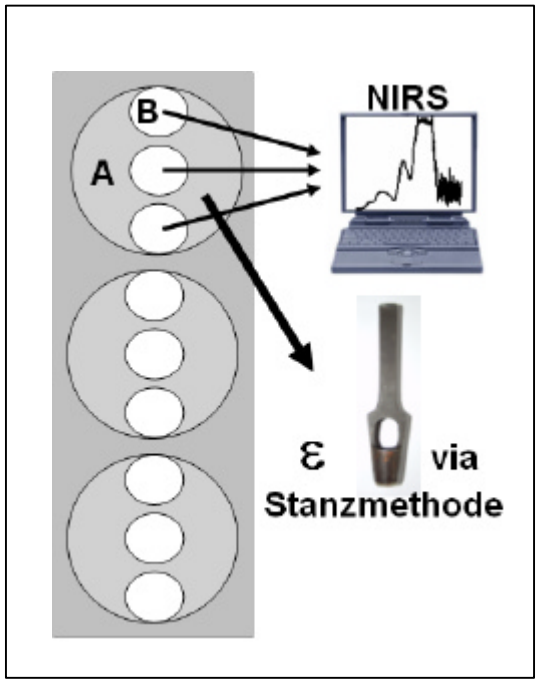


Abbildung 3.14 Stanzmethode als Referenz für NIRS-Methode

3.3.1.4.4.2 Multivariate Kalibrierung

Multivariat bedeutet in diesem Zusammenhang, dass Absorptionswerte bei zahlreichen Wellenlängen gemessen werden und in die Auswertung mit eingehen. Bei der multivariaten Kalibrierung wird demzufolge eine Betrachtung der Abhängigkeiten der unterschiedlichen spektralen Absorptionen bei unterschiedlichen Wellenlängen (Messgröße) von den zugeordneten Porositätswerten (Systemgröße) notwendig, die nur durch die Anwendung entsprechender Algorithmen ermöglicht wird. Aufgrund der Komplexität dieser Thematik sei an dieser Stelle auf die weiterführenden Literaturangaben verwiesen[84,93,94].

Eine Möglichkeit der multivariaten Kalibrierung stellt die **PLS1** Regression (= **P**artial **L**east **S**quares Regression) dar. Um eine PLS1 Regression für ein bestimmtes System durchzuführen, müssen die Informationen der Messgröße mit denen der entsprechenden Systemgröße verglichen werden. Hierzu werden die spektralen Informationen (Messgröße) sowie die zugehörigen Porositäten (Systemgröße) zeilenweise in jeweilige Datenmatrices kodiert. Veränderungen, die in beiden Datenpunktstrukturen auftreten, müssen erkannt und miteinander korreliert werden. Dazu wird eine größere Anzahl von Proben vermessen. Die spektrale Datenpunktmatrix wird in ihre Eigenvektoren zerlegt. Diese Eigenvektoren nennt man auch Faktoren oder Hauptkomponenten. Sie können bei der Porositätsvorhersage anstelle der ursprünglichen Spektren verwendet werden, da sie alle relevanten spektralen Informationen über das gesuchte System enthalten. Durch diesen Schritt werden große Datenpunktmengen in Form dieser Faktoren komprimiert und lassen sich ohne weiteres zur Kalibrierung verwenden.

Bei der PLS1-Kalibrierung werden die Eigenvektoren nach sinkendem Eigenwert sortiert. Der erste Faktor charakterisiert dabei die Hauptveränderung des betrachteten Spektrums und besitzt damit die größte Bedeutung für das Kalibrierungsmodell. Mit höherer Faktorenzahl werden immer geringere Veränderungen in der Datenstruktur erklärt. Niedrige Faktoren charakterisieren daher zumeist die für die spätere Auswertung wichtigen Veränderungen der spektralen Strukturen, während höhere Faktoren den störenden Anteil spektralen Rauschens repräsentieren. Daraus folgt, dass die Auswahl der optimalen Zahl an Faktoren von zentraler Bedeutung für die Qualität des PLS-Modells ist. Die Anzahl der Faktoren entspricht dem Rang einer Methode. Für eine größtmöglichste Genauigkeit sollte dieser bei max. 5 oder 6 liegen, da bei höheren Rängen das spektrale Rauschen mit aufgenommen wird (= Overfitting). Dies

führt zu ungenauen Messergebnissen und birgt die Gefahr von so genannten non-sens-Korrelationen[84].

3.3.1.4.4.2.1 Praxis der Kalibrierung

1. Erstellung eines ausreichend großen Kalibrierdatensatzes, wobei Spektral- und Porositätsdaten eingegeben werden. Bedingt durch die beschriebene Vorgehensweise bezüglich der Porositätsermittlung ergeben sich für jedes Schülpenmaterial zwei Kalibriermöglichkeiten. Bei der 3 zu 1 Kalibrierung erhalten dabei jeweils 3 Spektren die zugehörige Stanzporosität zugewiesen. Bei einer 9 zu 1 Kalibrierung werden sämtliche Stanzporositäten gemittelt und allen 9 Spektren zugewiesen (vgl. Abb. 3.14).
2. Optimierung der Spektraldaten zur Eliminierung störender Basisliniendrifts. Dies wird durch geeignete Datenvorbehandlung realisiert, die eine möglichst gute Korrelation zwischen Spektral- und Porositätsdaten erfasst. Im vorliegenden Fall war es nur vereinzelt notwendig, eine Datenvorbehandlung in Form einer **Min-Max-Normierung** durchzuführen: Hierbei wird das Spektrum so verschoben, dass der minimal auftretende y-Wert gleich null gesetzt wird. Dann wird das Spektrum in y-Richtung so expandiert, dass der maximal auftretende y-Wert bei 2 Absorptionseinheiten liegt. Die Tabellen 3.2 und 3.3 führen auf, bei welchen Kalibrierungsmodellen eine solche Normierung durchgeführt wurde.
3. Wahl eines geeigneten Frequenzbereiches, bei dem eine gute Korrelation zwischen den Veränderungen des Spektral- und Porositätdatensatzes besteht. Das Ausmaß dieser Korrelation wird durch den **Bestimmungskoeffizienten R^2** angezeigt.
4. Durch die gewählte Datenvorbehandlung wird in einem bestimmten Frequenzfenster und einer bestimmten Faktorenzahl ein geeignetes Modell vorgeschlagen, welches durch Kreuzvalidierung bewertet werden kann. Das Modell sollte einen geringen Vorhersagefehler **RMSECV** (Root Mean Square Error of Cross Validation) besitzen. Der Vorhersagefehler ist der Vergleich der Analysenwerte mit den ursprünglichen Rohdaten. Neben dem Bestimmungskoeffizienten R^2 ist dieser mittlere Vorhersagefehler eine weitere wichtige Kenngröße des Modells.
5. Das erhaltene Modell kann nun zur quantitativen Analyse der Testspektren herangezogen werden. Dabei wird neben dem errechneten Wert auch eine

Bewertung dieses Wertes durch die **Mahanalobisdistanz** angegeben. Die Mahanalobisdistanz ist die Differenz aus dem tatsächlich gemessenen Spektrum des Analyten und dem Mittelwert aller Spektren des Kalibrierungsdatensatzes.

Die dieser Kalibrierung zugrunde liegenden Berechnungen erfolgen automatisch durch die OPUS 4.0 Software. Für jedes Material (Avicel PH 101, Avicel PH 200, Vitacel A300 und Elcema P050) erfolgte eine eigenständige Kalibrierung.

3.3.1.4.4.2.2 Kalibrierergebnisse

Die in dieser Arbeit entwickelten und angewandten Kalibriermodelle sind jeweils für die Transmissionsmessungen in Tabelle 3.2 und für die Reflexionsmessungen in Tabelle 3.3 zusammengefasst.

Tabelle 3.2

Kalibrationsmodelle Transmissionsmessung

		R^2	RMSECV	Rang	Wellenzahlenbereich	Datenvorbehandlung
Avicel PH 101	***3 zu 1***	98,6	1,53	5	11999,5 bis 7498,3	keine
Avicel PH 101	***9 zu 1***	98,9	1,22	5	11999,5 bis 7498,3	keine
Avicel PH 200	***3 zu 1***	98,7	1,22	5	11949,4 bis 7498,3	keine
Avicel PH 200	***9 zu 1***	99,0	1,06	6	11999,5 bis 7498,3	keine
Vitacel A300	***3 zu 1***	97,9	0,94	5	9750,8 bis 7498,3	keine
Vitacel A300	***9 zu 1***	98,2	0,84	4	9750,8 bis 7498,3	Min-Max-Normierung
Elcema P050	***3 zu 1***	96,6	0,99	3	11999,5 bis 7498,3	Min-Max-Normierung
Elcema P050	***9 zu 1***	97,8	0,84	3	11999,5 bis 7498,3	Min-Max-Normierung

R^2 *= Bestimmungskoeffizient,* ***RMSECV*** *= mittlerer Vorhersagefehler*

Tabelle 3.3

Kalibrationsmodelle Reflexionsmessung

		R^2	RMSECV	Rang	Wellenzahlenbereich	Datenvorbehandlung
Avicel PH 101	***3 zu 1***	98,9	1,18	4	10450,1 bis 4246,7	keine
Avicel PH 101	***9 zu 1***	99,5	0,99	4	10450,1 bis 4246,7	keine
Avicel PH 200	***3 zu 1***	99,0	1,3	4	11999,5 bis 4246,7	Min-Max-Normierung
Avicel PH 200	***9 zu 1***	99,7	0,7	4	7501,2 bis 4246,7	Min-Max-Normierung
Vitacel A300	***3 zu 1***	–	–	–	–	–
Vitacel A300	***9 zu 1***	98,5	0,84	4	11999,5 bis 7498,3 6102,0 bis 4246,7	Min-Max-Normierung
Elcema P050	***3 zu 1***	–	–	–	–	–
Elcema P050	***9 zu 1***	–	–	–	–	–

R^2 *= Bestimmungskoeffizient,* ***RMSECV*** *= mittlerer Vorhersagefehler, – = kein Modell rechenbar*

Es fällt auf, dass bei der Berechnung der Kalibriermodelle für die Reflexionsuntersuchungen bei den Pulvercellulosen mit einer Ausnahme (Vitacel A 300 9zu1) kein annehmbares Modell resultierte. Eine Porositätsuntersuchung mittels NIRS im Reflexionsmodus ist an dieser Stelle also nicht möglich. Die Berechnungen für die mikrokri-

stallinen Cellulosen (Avicel PH 101 und Avicel PH 200) weisen hier dagegen mit Bestimmungskoeffizienten R^2 zwischen 98,5 und 99,7 sowie Vorhersagefehlern RMSECV zwischen 0,7 und 1,3 Kalibriermodelle aus, die im Vergleich zu den Berechnungen aus den Transmissionsuntersuchungen höherwertig ausfallen.
Auffällig ist bei den Ergebnissen zu den Kalibrierberechnungen im Transmissionsmodus, dass die Pulvercellulosen stets einen im Vergleich zu den Ergebnissen für die mikrokristallinen Cellulosen geringeren Vorhersagefehler (RMSECV) bei gleichzeitig schlechteren Bestimmungskoeffizienten R^2 aufweisen (vgl. Tabelle 3.2 und 3.3).

3.3.1.4.4.2.3 Überprüfung der Modelle

Um die chargenübergreifende Anwendbarkeit der Kalibriermodelle in der Praxis zu überprüfen, reicht die Bewertung einer Kalibriermethode mittels des mittleren Vorhersagefehlers der Kreuzvalidierung (RMSECV) nicht aus, da hier lediglich eine chargeninterne Kontrolle stattfindet. Aus diesem Grund wurde ein vom Kalibriersatz unabhängiger Testsatz von Schülpen gleichen Materials spektroskopisch vermessen, die zugehörigen Porositäten der Schülpen mit Hilfe der entwickelten Methoden vorhergesagt und anschließend mit den erneut festgestellten Stanzporositäten verglichen. Zur Anwendung kamen dabei für die Überprüfung der Transmissionsmessung jeweils die 9zu1 Kalibriermodelle (vgl. Tabelle 3.2). Die Diagramme in den Abbildungen 3.15 und 3.16 zeigen die vorhergesagten Porositäten als Funktionen der Stanzporositäten, jeweils vergleichsweise dargestellt für Avicel PH 101 und Avicel PH 200 (vgl. Abb. 3.15) und Elcema P050 und Vitacel A300 (vgl. Abb. 3.16).
Die Anwendung der Reflexionsmodelle zwecks Überprüfung führte in keinem einzigen Fall zu Ergebnissen, die auf ein chargenübergreifendes Funktionieren dieser Analysemethode deuten ließ. Die prognostizierten Porositäten entsprachen nicht der „realen“. Eine mögliche Erklärung findet sich in der Tatsache begründet, dass die Oberflächen von zunehmend stärker verdichteten Schülpen einen in ihrer Mitte zunehmenden glatteren und spiegelnden Charakter aufwiesen. Dies könnte eine gerichtete Reflexion während der Messung verursacht haben, die, wie in Kapitel 3.3.1.4.3.1 beschrieben, zu unbrauchbaren spektralen Informationen geführt hat. Auf die Anwendung der Reflexionsmethode wurde aus diesem Grund konsequenterweise verzichtet.

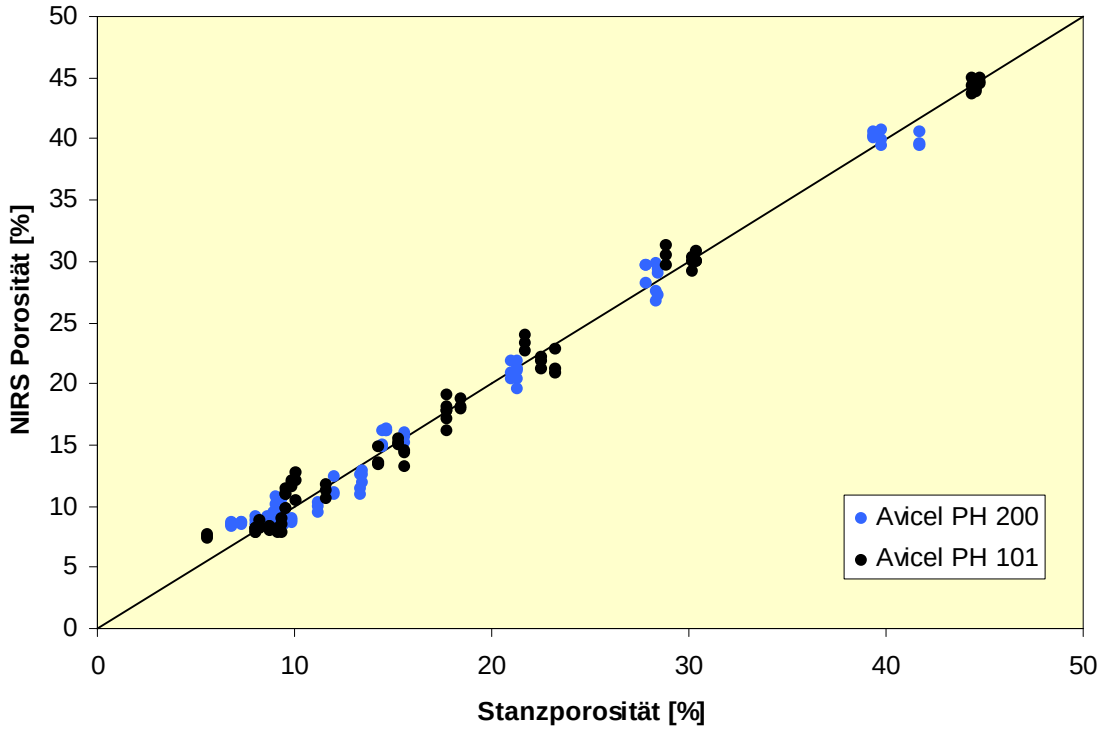


Abbildung 3.15 vorhergesagte NIRS-Porosität gegen getestete Stanzporosität für mikrokristalline Cellulosen, Bestimmtheitsmaß in beiden Fällen: R^2 = 0,99; Steigungen der linearen Anpassungen in beiden Fällen 0,99·x.

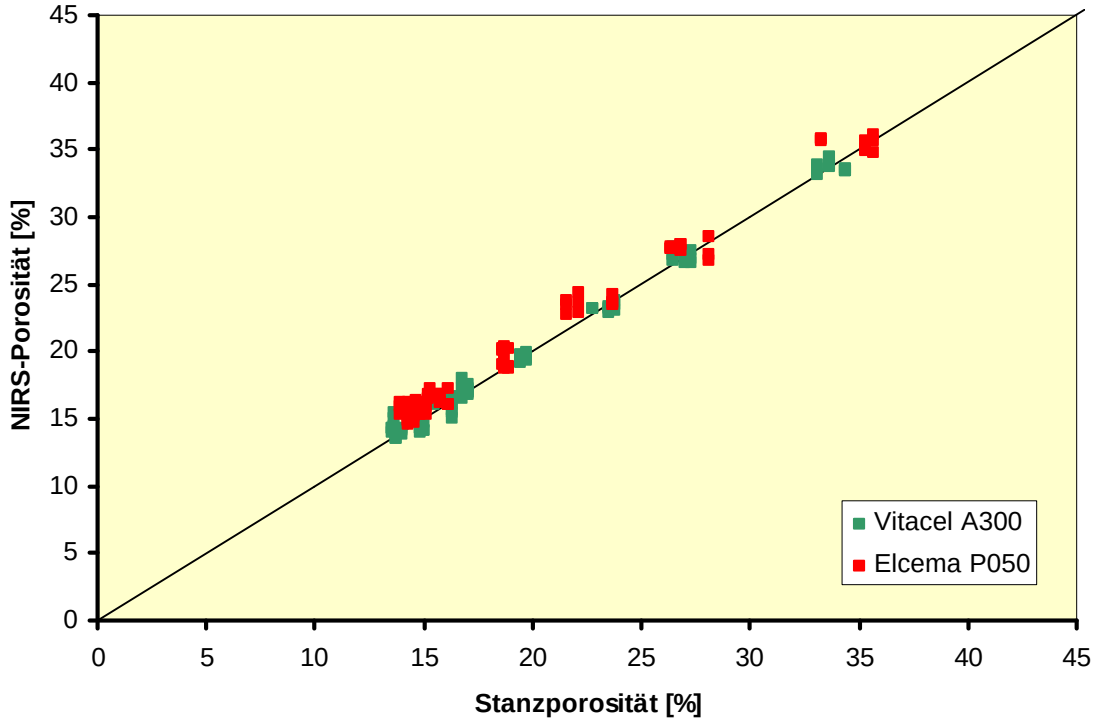


Abbildung 3.16 vorhergesagte NIRS-Porosität gegen getestete Stanzporosität für Pulvercellulosen, Bestimmtheitsmaß in beiden Fällen: R^2 = 0,99; Steigungen der linearen Anpassungen: Vitacel A300 = 0,98·x und Elcema P050 = 0,99·x.

3.3.1.4.5 Prinzip der Transmissions-Spektroskopie (Methode)

Die NIR-Spektroskopie in Transmissionsmessmodus folgt folgendem Prinzip: In den Strahlengang des NIR-Lichtes wird Material eingebracht, welches IR-aktiv spektrale Absorptionserscheinungen aufweist. Das Ausmaß der Absorption korreliert dabei mit der Materialmenge, die „durchleuchtet“ wird. Dies macht man sich für eine nichtdestruktive Porositätsuntersuchung an Schülpen zunutze. Die zu untersuchenden Schülpen sind bei unterschiedlichen Verdichtungsstufen (2 kN/cm -20 kN/cm) stets auf eine Zielhöhe von 2 mm kompaktiert worden. Hieraus resultiert ein Unterschied bezüglich der scheinbaren Dichten und damit der Materialmengen (Schülpe horizontal betrachtet) im NIR-Strahlengang. Dieser Unterschied wird während der Messung im NIR-Lichtstrahl durch korrelierende Absorptionserscheinungen quittiert. Mit Hilfe einer geeigneten Referenzmethode kann anhand der Absorptionsspektren eine quantitative Auswertung der Porositäten erfolgen.

Die eigentlichen Spektren werden gegenüber einem Hintergrund (Referenz) aufgenommen, sodass sich das auszuwertende Absorptionsspektrum nach Gleichung 3.18 ergibt. Als Referenzmaterial wurde im vorliegenden Fall für die Transmissionsmessungen Spektralon® eingesetzt.

Abbildung 3.17 Position des NIR-Lichtstrahls während einer Transmissionsmessung an einer Schülpe.

Die spektroskopische Vermessung von Schülpen gestaltet sich bei Verwendung moderner Spektrometer denkbar einfach. Das Vorgehen ist im Folgenden beschrieben.

$$-\ln\left(\frac{probenspektrum}{referenzspektrum}\right) = Absorptionsspektrum \qquad \textbf{Gl. 3.18}$$

3.3.1.4.6 Durchführung

Vor den eigentlichen Messungen an den Schülpen wird zunächst das Referenzspektrum aufgenommen. Anschließend wird die zu untersuchende, ca. 12 cm lange, Schülpe von lose anhaftendem Staub durch einen weichen Pinsel befreit. Sie wird

daraufhin mit ihrer Oberseite (→ Kapitel 3.2) auf den NIR-Strahlenausgang des Gerätes positioniert, sodass der sichtbare Lichtstrahl (das Gerät emittiert neben dem NIR- auch VIS-Licht) genau auf die Mitte der Schülpe fällt (vgl. Abb. 3.17). Der Detektor wird in die Empfangsstellung gebracht und die Messung durchgeführt. Anschließend wird die Spektroskopie an weiteren 8 Stellen der gleichen Schülpe wie beschrieben wiederholt.

3.3.1.4.7 Auswertung

Die so ermittelten spektralen Informationen werden zur Auswertung der Analyse mittels einer Software (Quant2, Bruker Optik GmbH) zugänglich gemacht. Hier wird das passende Kalibriermodell eingelesen, auf die ermittelten Spektren angewandt und diesen dann die dazugehörigen Porositäten zugeordnet. Die Porositätswerte werden anschließend listenweise ausgegeben und in entsprechenden Datenbanken eingetragen, aus der sie dann weiterverarbeitet werden können.

3.3.1.4.8 Fehlermöglichkeiten

Bei Anwendung der NIRS-Methode reduziert sich die Fehlermöglichkeit dadurch, dass die Schülpe nativ vermessen werden kann und dadurch keiner besonderen Gefahr der Manipulation ausgesetzt wird.

Trotzdem gibt es auch hier einige Punkte zu berücksichtigen, die bei Nichtbeachtung das Messergebnis nachhaltig beeinflussen können und wie folgt aufgeführt sind:

1. Fehler bei Durchführung der Spektroskopie:

1.1 Abgleichfehler mit Referenzmaterial (Spektralon®)

1.2 falsche Schülpenpositionierung während der Messung

zu 1.1 Absorptionsspektren sind nur dann aussagekräftig, wenn die Messung gegen einen Hintergrund, eines so genannten Referenzmaterials, erfolgt (Kalibrierung mit Spektralon®). Versuchsdurchgänge, die ohne eine jeweilige neue Ausgangskalibrierung durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass sich Absorptionsspektren und damit infolge das interpretierte Ergebnis bezüglich der Porosität im Verlaufe einer längeren Betriebszeit des Gerätes verändern können. Daher ist es erforderlich, derartige Kalibrierungen stets unmittelbar vor der eigentlichen Messung durchzuführen. Überprüfungen haben gezeigt, dass sich nur mit dieser Vorgehensweise Absorptionsspektren reproduzierbar darstellen lassen.

zu 1.2 Spektroskopische Daten sind nur dann vergleichend auswertbar, wenn der jeweilige Messdurchgang der einzelnen Schülpen vergleichbar durchgeführt wird. Da auch bei der Transmissionsmessung nicht auszuschließen ist, dass die Lage der Schülpe (Kontaktfläche ist Ober- oder Unterseite) auf dem NIR-Ausgang das Ergebnis beeinflusst, gilt im vorliegenden Fall also, dass alle Messungen mit einer auf der Oberseite liegenden Schülpe durchgeführt werden. Des Weiteren ist darauf zu achten, dass der NIR-Lichtausgang vollständig durch die Schülpe verdeckt wird. Anderenfalls besteht die Möglichkeit, das NIR-Licht direkt auf den Detektor fällt und so zu falschen Absorptionsergebnissen führt. Auch beziehen sich alle Messungen auf NIR-Absorptionserscheinungen, die in der Mitte der Schülpen stattfinden.
Den oben genannten Bedingungen ergeben folgende Anforderungen an die Schülpen bzw. Messapparatur:

1. Die Schülpen müssen stets eine ausreichende Breite aufweisen, sodass der NIR-Lichtausgang in jedem Fall komplett überdeckt werden kann.
2. Auf die Apparatur muss eine Schablone aufgebracht werden, mit deren Hilfe die gleichartige Positionierung der Schülpen über den NIR-Lichtausgang gewährleistet werden kann. Der Abgleich des Systems gegen Spektralon® hat dabei ebenso zusammen mit der Schablone zu erfolgen, um deren Einfluss auf Absorptionserscheinungen herausrechnen zu können.

3.3.1.4.9 Plausibilität

Die Überprüfung der NIRS-Methode ist nicht direkt möglich. Es sind keine Porositätsbestimmungsverfahren zugänglich, mit denen man gezielt das durch den NIR-Strahl berücksichtigte Areal der Schülpenmitte alternativ untersuchen kann. Eine Plausibilitätsüberprüfung kann nur insoweit erfolgen, indem man die entwickelte NIRS-Bestimmung durchführt, mit den entsprechenden Methoden auswertet und anschließend mit dem zuvor angewandten Referenzverfahren „unabhängig“ überprüft (Rückkehrschluss). Diese Überprüfung ist bereits in Kapitel „Überprüfung der Modelle“ (→ Kapitel 3.3.1.4.4.2.3) beschrieben.
Die Dichteabhängigkeit der Absorption von NIR-Licht ist durch die spektrale Untersuchung unterschiedlich stark verdichteter Tabletten aus Cellulose allerdings beweisbar. Hier steht mit der geometrischen Möglichkeit der Porositätsbestimmung eine direkte Referenzmethode zur Verfügung. Die Ergebnisse des Vergleichs der prognos-

tizierten Werte (NIRS-Methode) und der Ist-Werte (geometrische Methode) sind für drei Verdichtungsstufen (5kN, 10kN und 15kN Oberstempelpresskraft) in der Abbildung 3.18 dargestellt.

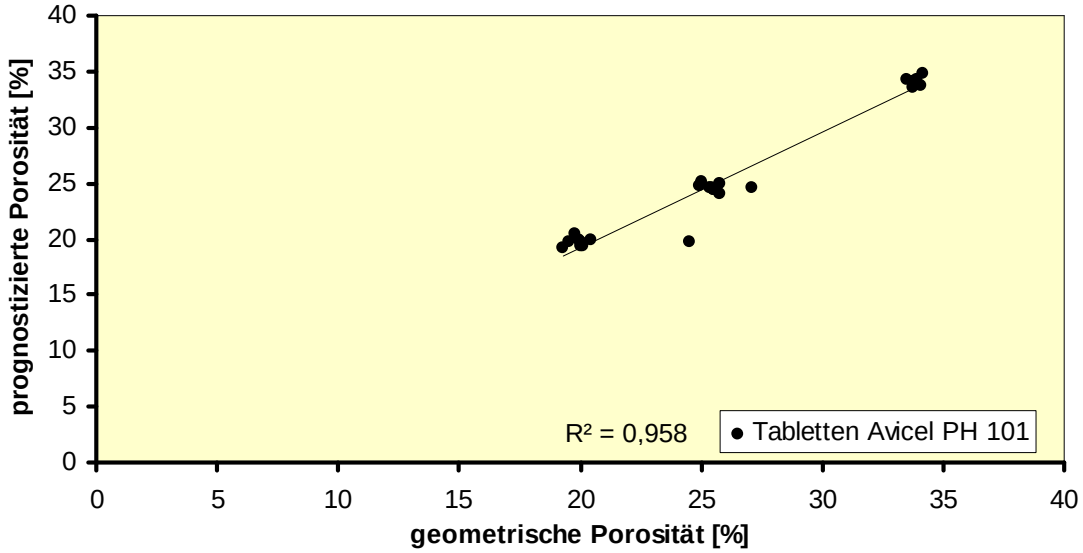


Abbildung 3.18 Prognostizierte Porositäten (NIRS-Methode, Transmission, eigenes Kalibrierungsmodell aus separaten Tabletten zugrunde liegend) versus geometrisch ermittelte Porositäten von Tabletten.

Mit einem Bestimmtheitsmaß von R^2=0,958 zeigt dieses Verfahren seine Eignung für die Porositätsbestimmung von Tabletten.

Bezüglich der Frage nach der Übertragbarkeit der Aussagen zur Funktionalität der Methode auf die Untersuchung an Schülpen muss jedoch berücksichtigt werden, das zur Auswertung der NIRS-Porositäten von Tabletten trotz der Verwendung derselben Ausgangsmaterialien individuelle Kalibrierungsmodelle angewandt werden mussten: Die Untersuchungen haben gezeigt, dass in keinem Fall ein für die Bestimmung von Tablettenporositäten entwickeltes Modell zur Auswertung der Porositäten von Schülpen gleichen Materials herangezogen werden konnte. Eine Anwendung der Modelle führte ausnahmslos zu Porositätsprognosen, die – statistisch betrachtet – als Ausreißer deklariert wurden. Der Grund hierfür liegt darin, dass trotz vergleichbarer Dichten von Tabletten und Schülpen unterschiedliche und damit nicht vergleichbare Absorptionsspektren resultieren. Die Ursache hierfür konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden.

3.3.1.4.10 Grenzen des Verfahrens

Versuche der Porositätsbestimmung in Randbereichen der Schülpen in Anlehnung an die vermutete lineare Beziehung zwischen Absorptionspektrum und zugehörige Dichte scheiterten. Hier wurden gezielt der innere und äußere Randbereich der Schülpen aller Verdichtungsstufen (2 kN/cm bis 18 kN/cm) aus Avicel PH 101 untersucht. Wie die in der Abbildung 3.19 dargestellten Ergebnisse belegen, unterscheiden sich die Absorptionsspektren in den Randbereichen deutlich von denen der Mitte. Eine Auswertung der Dichten mit Hilfe der entwickelten Modelle führte zu keinen Ergebnissen. Der vermutete Grund liegt darin, dass die spektralen Informationen aus den Randbereichen nicht durch das für die Mitte der Schülpe entwickelte Auswertemodell erfasst und interpretiert werden können. Diese Tatsache und die abweichenden Intensitäten dieser Transmissionsspektren betrachtend, findet man hier ein Indiz für die Vermutung, dass die Randporositäten aller Schülpen deutlich höher ausfallen müssen als in deren Mitte.

Aus diesen Beobachtungen kann geschlossen werden, dass die hier beschriebene Methode nur unter Berücksichtigung der Schülpenmitte zu plausiblen Porositätsaussagen führt.

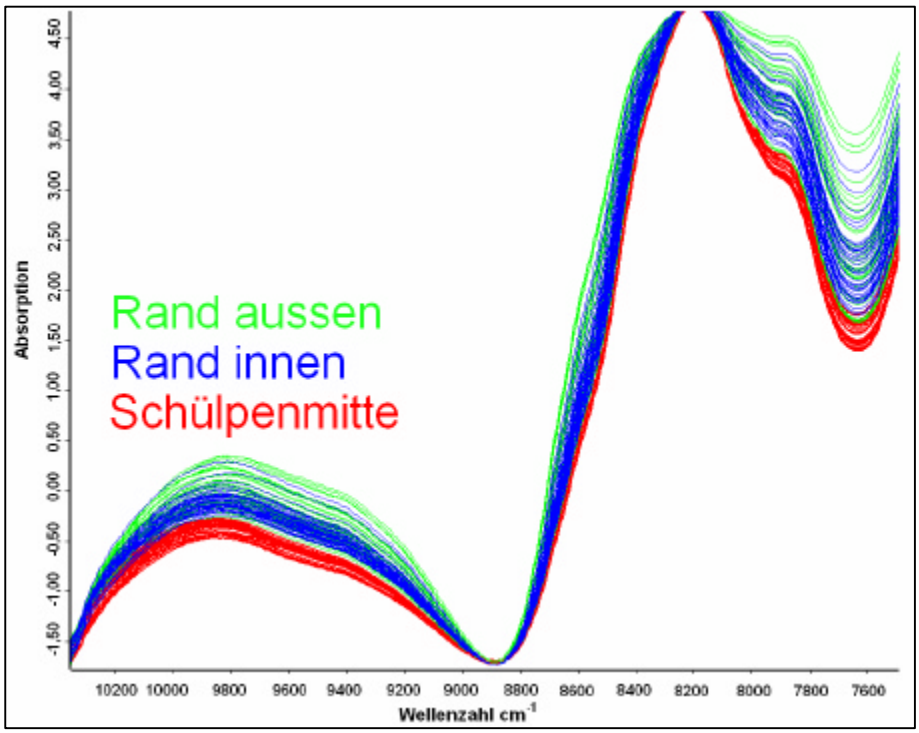


Abbildung 3.19 Transmissionsspektren von Schülpen aus Avicel PH 101 (2kN/cm – 18kN/cm), Min-Max normiert: **grün:** Spektren von Rand aussen, **blau:** Spektren von Rand innen, **rot:** Spektren aus der Mitte.

3.4 Lokale Eigenschaften der Schülpen

3.4.1 Bestimmung der Martenshärte von Schülpen

3.4.1.1 Einführung

Untersuchungen, die Aussagen zu der Festigkeit von Komprimaten ermöglichen, sind im Rahmen der Tablettenuntersuchungen mit den Bruchkrafttestungen etabliert und erlauben Aussagen zu ihren Abhängigkeiten von diversen Eigenschaften der Ausgangsmaterialien oder von den Produktionsparametern[12,13,83,85,95-103]. Tabletten eignen sich insbesondere dadurch, da sie auch die für diese Fragestellungen wichtige Grundvoraussetzung erfüllen: Sie stellen geometrisch definierbare Körper dar. So sind daher physikalisch ermittelte Parameter wie beispielsweise die Bruchkraft eindeutig durch deren Relation zu den resultierenden Bruchflächen als Druckfestigkeit für verschiedene Tablettengrößen vergleichend auswertbar[96,98].

Schülpen erfüllen diese Voraussetzungen nicht. So scheiden folgerichtig derartige Bruchkraftuntersuchungen aus.

Um trotzdem Aussagen zu mechanischen Eigenschaften von Schülpen machen zu können, wurde nach einer Härtebestimmungsmöglichkeit gesucht, die, wie im Vergleich zur bereits erwähnten Härtemessmethode von Funakoshi et al.[58], geometrieunabhängige Aussagen zur Schülpe ermöglichen sollte. Dies wurde in dem Verfahren zur Bestimmung der Martenshärte gefunden. Ein Vorteil dieses Bestimmungsverfahrens liegt darin, dass letztendlich unabhängig von den geometrischen Gegebenheiten der Schülpen lokale Härteeigenschaften detektierbar sind. Dies wird möglich, da im Rahmen dieser Untersuchungsmethode ein nur jeweils sehr kleiner Teil oder Bereich der Schülpe berücksichtigt wird. Eine vollständig erhaltene Schülpe ist für die Ergebnisdarstellung nicht notwendig, ermöglicht aber eine örtlich differenzierte Härtebetrachtung, beispielsweise hinsichtlich des Vergleichs der Eigenschaften von Rand oder Mittenbereich. Hierdurch wird eine Möglichkeit zur Härtecharakterisierung eröffnet, die, wie die späteren Ergebnisdarstellungen belegen sollen, deren Abhängigkeiten von prozeduralen oder apparativen Produktionsparametern aufzeigen kann.

Die Ermittlung der Martenshärte[104] (früher Universalhärte[105]) wird im vorliegenden Fall mithilfe eines registrierenden Mikrohärtemessverfahrens realisiert. Der Vorteil gegenüber der herkömmlichen Messtechnik ist, dass die Last-Eindringtiefen-Kennwerte während (!) der Belastung aufgezeichnet werden. Anhand des Kurvenver-

laufs sind so Erkenntnisse und Aussagen zur Charakteristik des vorliegenden Prüfkörpers möglich. Dieses Prüfverfahren wird in der Literatur weder an Tabletten noch an Schülpen angewandt und ist bisher hauptsächlich der Disziplin der Werkstoffwissenschaften sowie den Materialprüfungen vorbehalten[106,107]. Vereinzelt wird es auch für medizinische Fragestellungen verwendet[108,109]. In der Literatur finden sich lediglich Angaben zur Ermittlung von Brinell Härtewerten von Tabletten. Sie wurden mit einem klassischen Härteprüfverfahren ermittelt, welches daneben auch andere Versuchsparameter bezüglich des Durchmessers des Indenterkörpers und der Prüfkraft realisierte und daher mit dem hier zugrunde liegenden Bestimmungsverfahren nicht vergleichbar ist.[82].

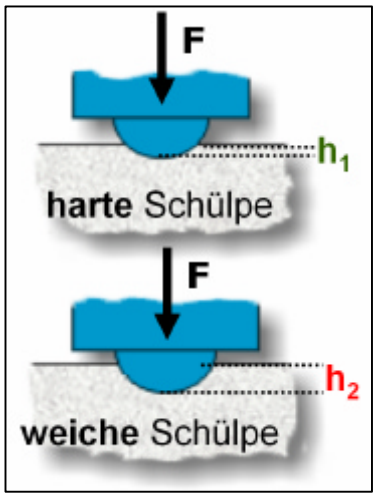


Abbildung 3.20 Eindringverhalten des Kugelindenters vergleichsweise in eine harte und weiche Schülpenoberfläche.

3.4.1.2 Prinzip

Bei der Ermittlung der Martenshärte mit dem registrierenden Mikrohärtemessverfahren wird ein kugelförmiger Indenter bekannter Form (→ Kapitel 7.2.3) in die Oberfläche der Schülpe oder Tablette eingedrückt (vgl. Abb. 3.20). Während des Prüfvorgangs werden die Prüfkraft F und parallel dazu die resultierende Eindringtiefe h während der Prüfkraftzunahme als auch Prüfkraftrücknahme gemessen (vgl. Abb. 3.21). Auf diese Weise wird unter den gegebenen Prüfbedingungen ein für das untersuchte Material charakteristischer Zusammenhang zwischen F und h bestimmt. Aus der so bestimmten Kraft-Eindringtiefen-Kurve können folgende Kenngrößen bestimmt werden: Martenshärte **HM** (früher Universalhärte **HU**)[110], Plastische Härte $\mathbf{HU_{plast}}$, Elastischer Eindringmodul **E**, Kriechverhalten, Relaxationsverhalten, plastischer und elastischer Anteil der Eindringarbeit.

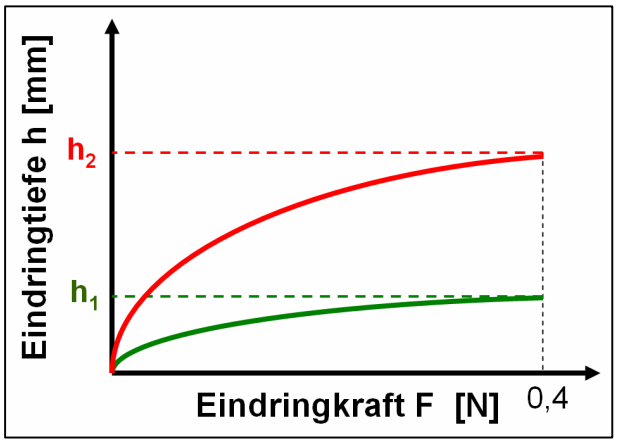


Abbildung 3.21 Last- Eindringtiefenmessung während der Belastung. Es resultieren unterschiedliche Eindringtiefen bei harter (h_1) und weicher (h_2) Schülpe; gleiche Prüfkraft (0,4 N).

Der im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Parameter beschränkte sich auf die Auswertung der Martenshärte (**HM**).

Der Härtewert HM wird für die letzte verwendete Prüfkraft angegeben und

entspricht dem Universalhärtewert (Martenshärte)[111,112]. Dieser wird nach folgender Beziehung errechnet:

$$HM = \frac{F\,\max}{c \cdot h^2} = \frac{F\,\max}{A} \qquad \textbf{Gl. 3.19}$$

HM : Martenshärte (MPa)
F_{max} : maximale Prüfkraft (N)
A : Fläche (mm²)
c : Geometriefaktor des Indenters
h : Eindringtiefe (mm)

3.4.1.3 Durchführung

Die Abbildung 3.22 zeigt die jeweiligen Prüfpläne für die Martenshärteprüfung an Schülpen und Tabletten. Die roten und schwarzen Punkte symbolisieren den geometrischen Ort des Eindringens. Zur Durchführung der Messung wurden die Probenkörper zunächst von anhaftendem Staub durch einen weichen Pinsel befreit und jeweils auf dem Prüftisch positioniert. Anschließend wurde entsprechend des Prüfplans an den unterschiedlichen Stellen des Probenkörpers die Martenshärte vermessen. Dazu wird zunächst die Schülpe mit ihrer Unterseite auf den Prüftisch gelegt, der Prüfkopf über die Schülpe manövriert und anschließend der Indenterhalter auf die Schülpenoberfläche abgesenkt. Dann wird aus der Mitte des Indenterhalters heraus der Indenter selbst auf den Probenkörper aufgelegt. Nach der Nullpunktfeststellung startet daraufhin die eigentliche Härtemessung. Bei Härtemessungen an Tabletten wird analog vorgegangen.

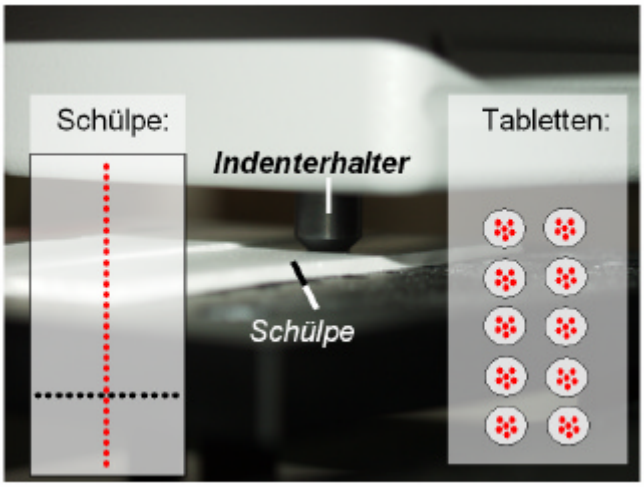


Abbildung 3.22 Prüfschemata für Martenshärteprüfung; **links**: längs (rote Punkte) & quer (schwarze Punkte) auf Schülpe, **rechts**: auf Tabletten (rote Punkte).
im Hintergrund: Foto während der Mikrohärteprüfung auf einer liegenden Schülpe.

3.4.1.3.1 Längsanalyse (Schülpe)

Die im Rahmen dieser Arbeit zu untersuchende Abhängigkeit der Verteilung der Martenshärte entlang der Mitte der Schülpen von den unterschiedlich angewandten Pro-

duktionsmodi erforderte folgendes Testschema: Über eine Länge von 12 cm wurde die zu untersuchende Schülpe 18 Martenshärteuntersuchungen unterzogen (vgl. Prinzipiendarstellungen in Abb. 3.22, links, rote Punkte). Die einzelnen Untersuchungspunkte lagen dabei jeweils 0,7 cm voneinander entfernt.

3.4.1.3.2 Queranalyse (Schülpe)

Um Informationen über Abhängigkeiten der Schülpenqualität von der verwendeten Abdichtung (→ Kapitel 7.2.1.1.3) zu erhalten, wurde darüber hinaus eine Queranalyse notwendig. Hierzu wurden jeweils 18 Messungen – an über die Breite der Schülpe gleichmäßig verteilten Positionen – durchgeführt (vgl. Prinzipiendarstellung in Abb. 3.22, links, schwarze Punkte).

3.4.1.3.3 Mittenanalyse

3.4.1.3.3.1 Mittenanalyse an Schülpen

Sofern nicht andere Fragestellungen verfolgt wurden (→ Kapitel 3.4.1.3.1 und 3.4.1.3.2), wurden stets Martenshärtewerte in der Mitte der Schülpen bestimmt. Jedes Untersuchungsergebnis besteht aus dem Mittelwert aus maximal 60 Einzelmessungen.

3.4.1.3.3.2 Mittenanalyse an Tabletten

Für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Kontrolluntersuchungen an unterschiedlich produzierten Tabletten (→ Kapitel 7.3.2.2.1) wurden pro Tablettencharge 10 Tabletten, entsprechend der schematischen Darstellung in Abbildung 3.22 (rechts), auf dem Prüftisch positioniert. Jede Tablette wurde, wie durch die roten Punkte symbolisiert, an 6 verschiedenen Stellen untersucht, die im Bereich der geometrischen Mitte der Tabletten lokalisiert waren. Das Endergebnis bezüglich der Martenshärte einer Tablettencharge bestand auch in diesen Fällen somit aus dem Mittelwert von maximal 60 Einzelmessungen.

3.4.1.4 Fehlermöglichkeiten

Bedingt durch die hohe Sensibilität dieses Prüfverfahrens ergeben sich unterschiedliche Fehlermöglichkeiten, die einerseits teilweise durch die Wahl der richtigen Prüfparameter korrigiert werden können, aber andererseits nicht immer beeinflussbar in

Erscheinung treten und dementsprechend bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Sie ergeben sich wie folgt:

Fehler durch:

1. apparativen bzw. prozeduralen Versuchsaufbau:
   1.1 Form des Indenters
   1.2 Endprüfkraft
2. Testmodus:
   2.1 Testung im unmittelbaren Randbereich
   2.2 wiederholte Messung an gleicher Messstelle
3. hochporösen Probenkörper:
   3.1 variierende Partikeldichten, Offenporen

zu 1.1 Vorversuche haben gezeigt, dass bei der Verwendung einer Vickerspyramide als Indenterkörper (vgl. Abb. 3.23) eine Auswertung der resultierenden Härtewerte zu nicht reproduzierbaren Ergebnissen führten (nicht dargestellt). Die Eindrucktiefen des Indenters waren trotz vergleichbarer Ausgangssituationen (gleiches Messareal auf gleicher Schülpe) stark variierend. Auch zeigten die Darstellungen der ermittelten Kraft- Eindringtiefenkennwerte keine exponentiellen Zusammenhänge, sodass ein fehlerbehafteter Prüfvorgang vermutet wurde. Eine Erklärung für diese Erscheinungen kann wie folgt gegeben werden:

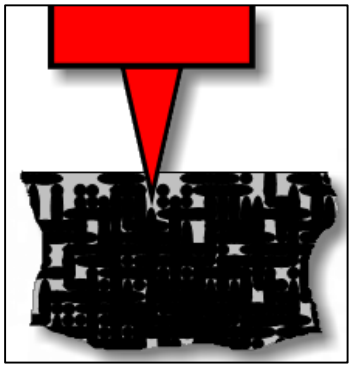


Abbildung 3.23 Eindringvorgang in die Schülpe mit dem **Vickersindenter.**

Eine Schülpe stellt sich als mehr oder weniger hochporöser Körper dar, der hier aus aneinander- und ineinander haftenden Cellulosefasern besteht. Begünstigt durch seine im Vergleich zum Kugelindenter relativ spitz zugeformte Prüfspitze (Öffnungswinkel 136°) dringt nun der Vickersindenter im Verlauf der Härteprüfung mit hoher Wahrscheinlichkeit phasenweise zwischen einzelne Cellulosefasern bzw. Cellulosefaserverbunde hindurch. Die Folge hiervon ist, dass die Widerstandkraft (Eindringkraft) oder auch Last in Abhängigkeit solcher Ereignisse an dieser Stelle geringer

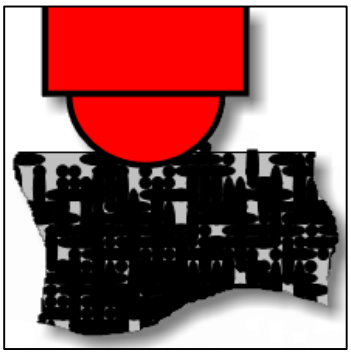


Abbildung 3.24 Eindringvorgang in die Schülpe mit dem **Kugelindenter.**

ausfällt. Es resultieren Beziehungen zwischen den Kennwerten Kraft und Eindringtiefe, die nicht mehr dem typischen exponentiellen Charakter zwischen Prüfkraft (F) und Eindringtiefe (h) folgen (vgl. Abb. 3.21). Ein dann resultierender untypischer Kurvenverlauf mit beispielsweise zwei Wendepunkten ist in Abbildung 3.25 (Kurve A) dargestellt. Durchdringt der Vickersindenter gleich zu Beginn einer Härteprüfung derartige Strukturen, so kommt es zu Kurven, die ebenfalls in der Abbildung 3.25 (Kurve B) abgebildet ist. Da erst im relativ späten Verlauf des Eindringens eine Prüfkraft registriert wird, verschiebt sich hier der Schnittpunkt mit der Bezugsachse. Erst in einer Eindringtiefe von ca. 15 µm in die Schülpenoberfläche scheint der Indenter auf einen registrierbaren Widerstand zu stoßen. Zum Vergleich zeigt die Abbildung eine an gleicher Stelle durchgeführte Härteprüfung unter Verwendung des Kugelindenters (Kurve C). Hier resultiert eine „reguläre“ Last-Eindringtiefen-Kurve:

Bei Verwendung des Kugelindenters ist die Kontaktfläche mit dem Probenkörper während des Eindringvorgangs deutlich größer (vergl. Abb. 3.24). Das vermeintliche Hindurchdringen zwischen Cellulosefasern bzw. Partikelverbänden wird erschwert. Mit zunehmender Eindringtiefe wird eine zunehmende Prüfkraft registriert.

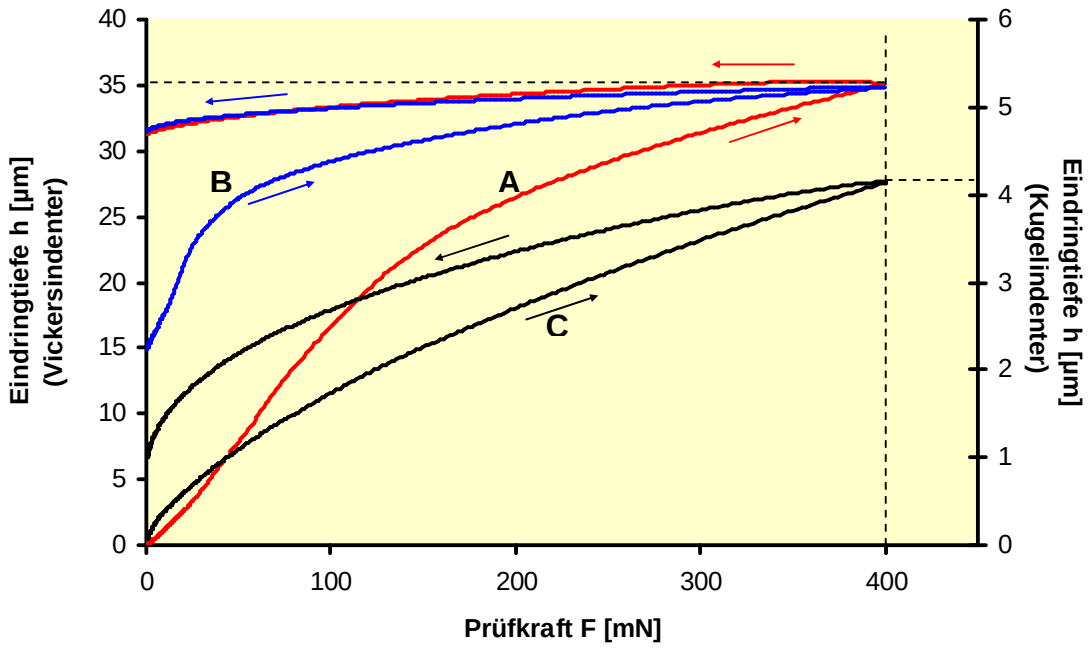


Abbildung 3.25 Eindringtiefe h [µm] als Funktion der Prüfkraft F [mN]: mit Vickersindenter: Kurve A (▬), Kurve B (▬); mit Kugelindenter: Kurve C (▬); gleiches Messareal, **gleiche Schülpe**.

Des Weiteren ist für eine Auswertung mehrerer Härteprüfungen die Vergleichbarkeit der jeweiligen, während des Versuchsdurchgangs realisierten Kontaktfläche des Indenters mit der Probenoberfläche (Schülpe) Bedingung[106]. Genau diese Bedingung

ist nach den obigen Überlegungen bei Verwendung des Vickersindenters in Frage gestellt. Die Ergebnisse weisen derselben Schülpe durch die variierenden Maxima der Eindruckstiefen während der registrierenden Härteprüfung deutlich unterschiedliche Martenshärten aus (vgl. Gl. 3.19 und Abb. 3.25 Kurve A-C). Um diese festgestellte Abhängigkeit der Endergebnisse von der Geometrie des Indenters zukünftig zu minimieren, fand für Folgeuntersuchungen ausnahmslos der Kugelindenter Anwendung.

Aus diesem Zusammenhang ergeben sich auch folgende Forderungen, die alle auszuwertenden Kraft-Eindringtiefen-Kurven aufweisen mussten, um für die Auswertung der Martenshärte herangezogen werden zu können:

- Die Beziehung zwischen Prüfkraft (F) und der Eindringtiefe (h) sollte einen exponentiellen Charakter aufweisen.
- Der Startpunkt der Belastungskurve sollte im Koordinatenursprung liegen.

An dieser Stelle wird der Vorteil durch die Anwendung der registrierenden Härteprüfmethode gegenüber der herkömmlichen Härteprüfung deutlich: Zwar wird für die Bestimmung der Martenshärte letztendlich nur die Endprüfkraft und die maximal aufgetretene Eindruckstiefe zur Auswertung herangezogen (vgl. Gleichung 3.19), allerdings erlaubt aber erst die stete Aufzeichnung dieser Messgrößen während der Untersuchung die Identifikation oben beschriebener Fehlmessungen.

zu 1.2 Durch Vorversuche konnte festgestellt werden, dass sich eine Endprüfkraft von 400 mN als geeignet herausgestellt hat. Kleinere oder größere Kräfte bis 1 N ergaben ähnlich abweichende Beziehungen zwischen Eindrucktiefe und Prüfkraft, so wie sie unter Punkt 1.1 beschrieben sind. Mit dieser Prüfkraft wurden einheitlich alle Schülpen und Tabletten der unterschiedlichen Verdichtungsstufen und unterschiedlichen Materialien untersucht.

zu 2.1 Mikrohärteprüfungen im äußeren Randbereich der Schülpe führen aus zwei Gründen möglicherweise zu unzuverlässigen Ergebnissen: Die Prüfung bedeutet eine mechanische Belastung der Schülpe, da hier einerseits der Kugelindenter in die Oberfläche der Schülpe eingedrückt wird und andererseits der Indenterhalter selbst auf der Schülpe aufliegt. So kann es im unmittelbaren Randbereich zu Erscheinungen kommen, bei der das Schülpenmaterial nach außen nachgeben kann oder gar abbricht. Es ist nicht auszuschließen, dass hierdurch der Messwert beeinflusst wird,

zumal Brucherscheinungen oder Materialdrift im Prüfbereich zu einer Veränderung der Probenbeschaffenheit führen würde. Ein zweiter Grund liegt darin begründet, das Untersuchungsergebnisse nur dann vergleichbar werden, wenn die Messungen beispielsweise bezüglich der planen Ausrichtung des Indenterhalters auf der Schülpe stets gleichartig durchgeführt werden. Da dieser Halter selbst einen Durchmesser von ca. 6 mm aufweist und dieser während der Prüfung komplett aufliegen sollte, ergibt sich die Forderung nach einer minimalen vorhandenen Prüffläche von 0,28 cm². Dies heißt, dass der zum Rand naheste Prüfpunkt mindestens 3 mm entfernt sein sollte. Bei Nichteinhaltung dieses Abstands besteht die Gefahr, dass sich durch ein Ankippen der Schülpe die Lage des Indenters und der Schülpe zueinander verändert. Die Schülpe liegt in so einem Fall nicht mehr fest auf der Grundlage und eine Prüfung führt zu nichtreproduzierbaren Ergebnissen.

zu 2.2 Wiederholte Messungen an gleicher Messstelle haben gezeigt, dass sich die Martenshärten im Vergleich zum Erstergebnis deutlich verringerten. Die Ursache wird in folgendem Sachverhalt gesehen: Da die Entlastungskurven eine teilweise plastische Verformung des Prüfkörpers nach erfolgter Testung dadurch anzeigen, dass die festgestellte Endtiefe des Indenters (h>0 µm) bei völliger Druckentspannung nicht der Ausgangssituation (h=0 µm) zum Startzeitpunkt entspricht, sind die härtebestimmenden Eigenschaften der Schülpe an dieser Stelle verändert. Eine wiederholte Messung führte an genau derselben Stelle zu einem von der Erstmessung abweichenden Ergebnis. Theoretisch hinterlässt die Messung einen Eindruck (Delle), die allerdings im vorliegenden Fall aufgrund der Kontrastarmut der Schülpen- und Tablettenmaterialien auch mit dem Mikroskop praktisch nie nachweisbar waren. Drang nun der Indenter bei einer Wiederholungsmessung in eine Delle ein, so resultierte auch hier die bereits unter Punkt 1.1 beschriebene „ungünstige“ Beziehung zwischen F und h (nicht dargestellt).

zu 3.1 Bei der Untersuchung von hochporösen Materialien (Schülpen aus Pulvercellulose, 2 – 8 kN/cm) stellen sich häufiger Probleme ein, die ähnlich gelagert sind wie es unter Punkt 1.1 bereits beschrieben steht: Hier besteht die Möglichkeit, dass auch bei Verwendung des Kugelindenters die Härteuntersuchung „irregulär“ abläuft und der Indenter teilweise zwischen „lockere“ Partikelverbunde eindringt, ohne dass eine Prüfkraft registriert wird. Auch hier ergeben sich als Folge unterschiedliche, nicht re-

produzierbare Härtewerte. Ein Indiz hierfür liefert die mikroskopische Aufnahme derartiger Bereiche (vgl. Abb. 3.26). Hier sind die zwei geplanten Eindruckspunkte einer gleichen Schülpe aus Elcema P050 gezeigt, die mit 4 kN/cm kompaktiert wurde und deshalb einen hochporösen Charakter aufweist. Die Härteprüfung, die in dem rechten markierten Bereich (B) durchgeführt wurde, lieferte höhere Härtewerte als die, die innerhalb des linken markierten Bereichs (A) durchgeführt wurde.

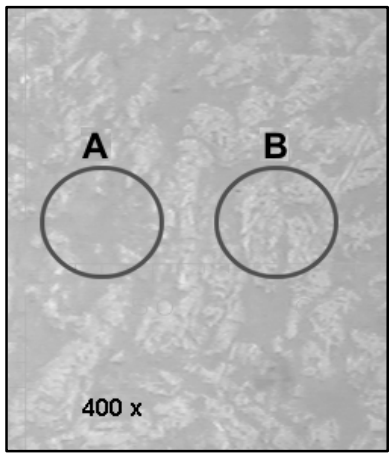


Abbildung 3.26 mikroskopische Aufnahme der Schülpenoberfläche vor der registrierenden Härteprüfung (Material: Elcema P050 4 kN/cm).
A: Eindruckspunkt in Hohlpore
B: „regulärer“ Eindruckspunkt

3.4.1.5 Plausibilität

Um die Plausibilität der Ergebnisse für die Martenshärte überprüfen zu können, wurde auf den Zusammenhang zwischen Porosität und Martenshärte am Beispiel von Tabletten geprüft. Hierfür wurden Tabletten aus allen vier Materialien (Avicel PH 101, Avicel PH 200, Vitacel A300 und Elcema P050) bei 5 unterschiedlichen Oberstempelpresskräften tablettiert (→ Kapitel 7.3.2.2.1) und anschließend deren Porosität geometrisch sowie parallel dazu die Martenshärte bestimmt. Die Ergebnisse hierzu sind in den Abbildungen 3.27 und 3.28 dargestellt. Die Diagramme zeigen die jeweilige Martenshärte als Funktion der Tablettenporosität. Durch die jeweiligen Bestimmtheitsmaße der exponentiellen Anpassungen von R^2 = 0,990 (Avicel PH 200), R^2 = 0,999 (Avicel PH 101) und R^2 = 0,977 (Elcema P050) wird der erwartete Zusammenhang zwischen Porositätszunahme und der Abnahme der Martenshärte deutlich. Lediglich die Tabletten aus Vitacel A300 zeigen diesen Zusammenhang weniger deutlich ausgeprägt (R^2 = 0,839). Hier weißt der insgesamt relativ weiche Charakter der Tabletten (Bruchkraft = 22 N bis 47 N, → vgl. Abb. 3.31) auf eine geringe Kompressibilität des Materials hin. Wahrscheinlich stellt sich die Tablettenoberfläche – auch bei Verwendung von hohen Oberstempelpresskräften – gegenüber dem eindringenden Indenter als relativ elastisch dar. Die Prüfkräfte fallen infolge generell geringer aus (Martenshärten zwischen 9 N/mm² und 11 N/mm²). Die Schwankungen, die verstärkt bei den gering verdichteten Tabletten (Porosität 30 %)(vgl. Abb. 3.28) festzustellen sind, deuten darauf hin, dass der Indenter während des Eindringens deutlich unterschiedlichen „Widerstandskräften“ ausgesetzt ist. Die Ursache könnte darin liegen, dass sich der Prüfpunkt in Summe in dem einen Fall

vermehrt aus den relativ groben Primärpartikeln, oder in dem anderen Fall vermehrt aus Hohlporen bestehend zeigt.

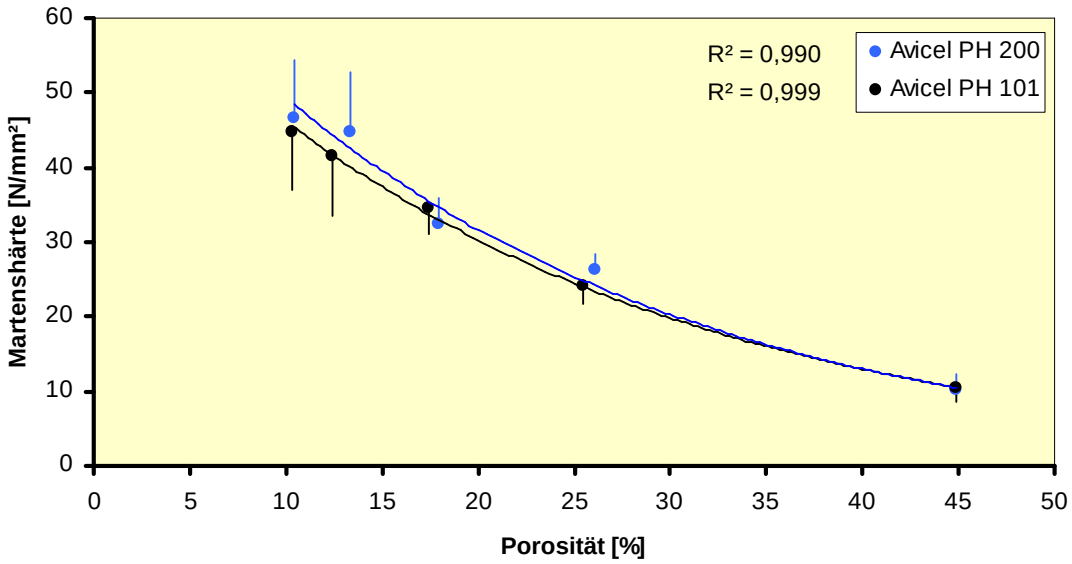


Abbildung 3.27 Plausibilitätsüberprüfung an Tabletten (Avicel PH 101 und Avicel PH200, 5 unterschiedliche Verdichtungen): Martenshärte als Funktion der geometrisch ermittelten Porosität. R^2 = Bestimmtheitsmaße der exponentiellen Anpassungen.

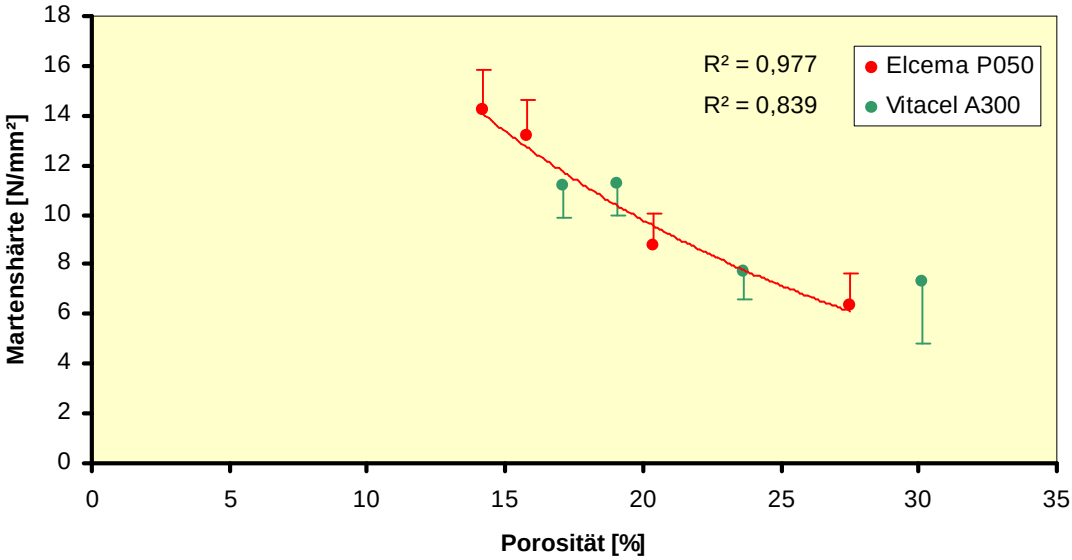


Abbildung 3.28 Plausibilitätsüberprüfung an Tabletten (Elcema P050 und Vitacel A300, 5 unterschiedliche Verdichten): Martenshärte als Funktion der geometrisch ermittelten Porosität. R^2 = Bestimmtheitsmaße der exponentiellen Anpassungen.

Um nun die Plausibilitätsüberprüfung fortzuführen, wurde zunächst die Beziehung zwischen Porosität und Bruchkraft der Tabletten gesucht. Die Ergebnisse hierzu sind in der Abbildung 3.29 dargestellt. Die Porositätsfunktion (→ Kapitel 7.3.6.1.3), die hier zur Anwendung kommt, betrachtet das Verhältnis von Materialvolumen zu Holvolumen der Tabletten. Bei dieser Darstellungsweise lassen sich die Datenpunkte für das Material Vitacel A300 (R^2 = 0,986) und Elcema P050 (R^2 = 1,000) mit linearisierten Funktionen beschreiben. Die jeweiligen Anpassungsfunktionen an die Datenpunkte für die Tabletten aus den beiden Avicelsorten weisen mit den Bestimmtheitsmaßen von R^2 = 0,989 für Avicel PH 200 und R^2 = 0,990 für Avicel PH101 dagegen exponentiellen Charakter auf.

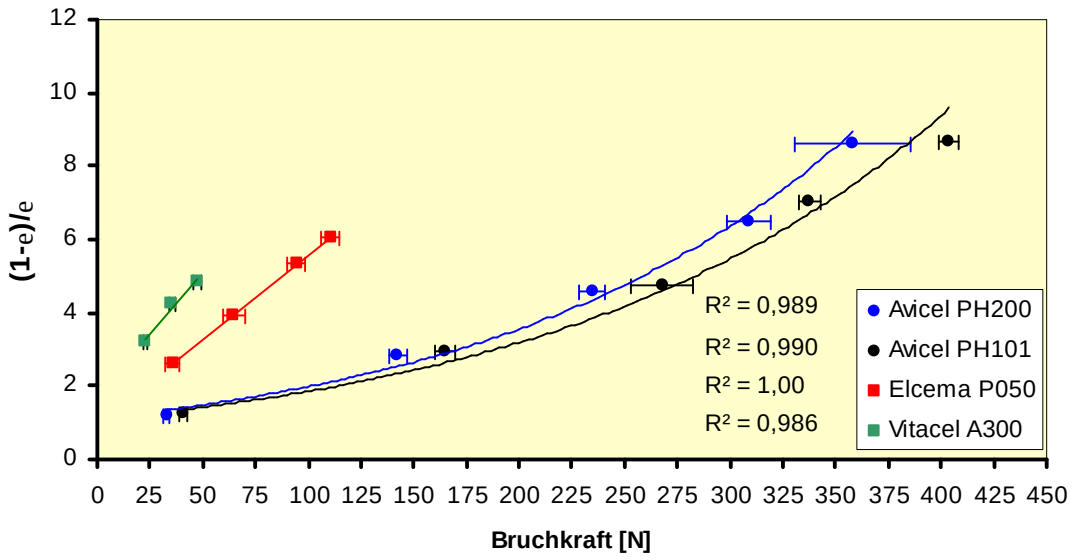


Abbildung 3.29 Porosität als Funktion der Bruchkraft bei allen untersuchten Tabletten: Avicel PH 101, Avicel PH 200. Elcema P050 und Vitacel A300, 5 unterschiedl. Verdichtungen.

Wie die obigen Darstellungen belegen, scheint es funktionale Abhängigkeiten zwischen der Porosität und der Martenshärte sowie der Bruchkraft und der Porosität der Tabletten zu geben. Im Folgenden werden nun die Ergebnisse aus den Bruchkraftuntersuchungen mit den ermittelten Martenshärten in Zusammenhang gebracht. Die Abbildungen 3.30 und 3.31 zeigen jeweils die Bruchkraft als Funktion der Martenshärte dargestellt. Dabei zeigen sich die Tabletten aus den mikrokristallinen Cellulosen bei gleichen Oberstempelpresskräften vergleichsweise fester als die Tabletten aus den Pulvercellulosen. Den Bestimmtheitsmaßen der linearen Anpassungen für Avicel PH 200 (R^2 = 0,981) und Avicel PH 101 (R^2 = 0,990) (→ vgl. Abb. 3.30), sowie

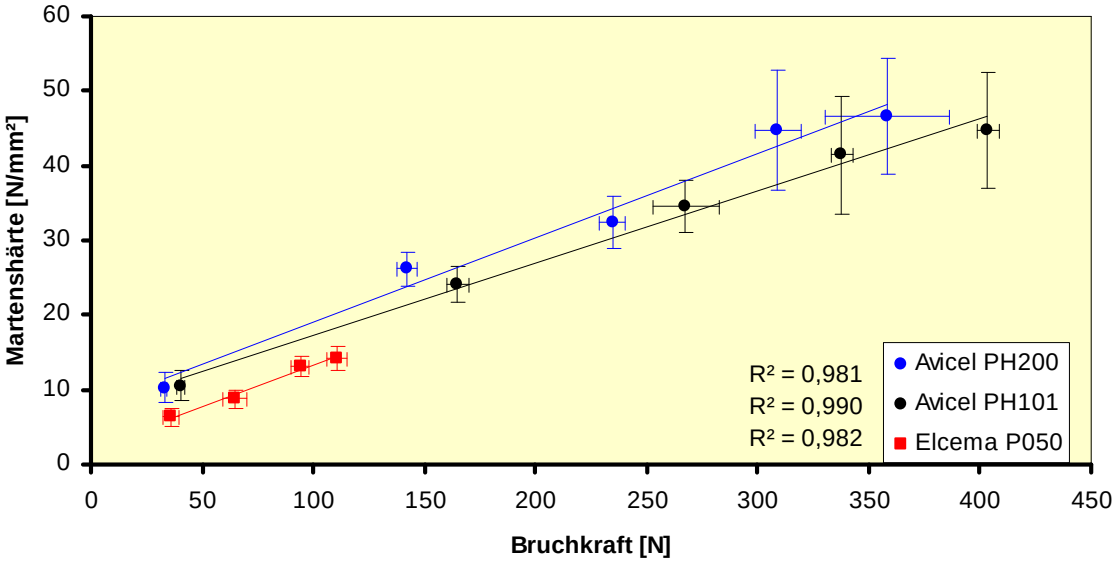


Abbildung 3.30 Zusammenhang zwischen Martenshärte und Bruchkraft der Tabletten aus Avicel PH 200 (R^2 = 0,981), Avicel PH 101 (R^2 = 0,990) und Elcema P050 (R^2 = 0,982). R^2 = Bestimmtheitsmaße der linearen Anpassungen.

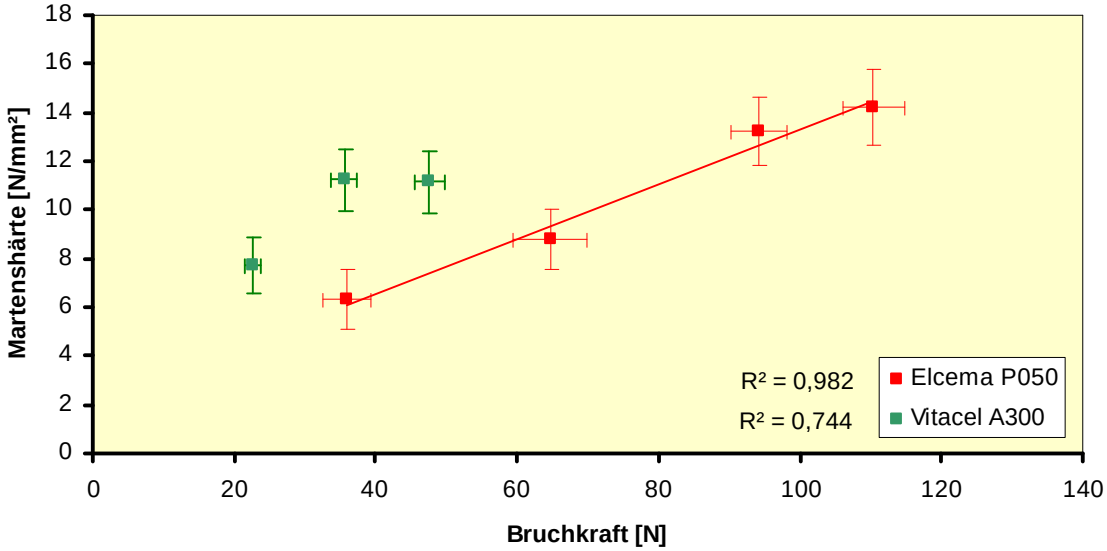


Abbildung 3.31 Bruchkraft als Funktion der Martenshärte für Tabletten aus Elcema P050 (R^2 = 0,982) und Vitacel A300 (R^2 = 0,744). R^2 = Bestimmtheitsmaße der linearen Anpassungen.

für Elcema P050 (R^2 = 0,982) (vgl. Abb. 3.31, Abb. 3.30) nach zu urteilen, ist eine funktionelle Abhängigkeit anzunehmen. Einzig das Ergebnis R^2 = 0,744 (vgl. Abb. 3.31) lässt die Daten für Vitacel A300 deutlich aus der Reihe fallen. Die Gründe lie-

gen in den stark variierenden Martenshärten begründet, deren Schwankung bzw. Inkonsistenz bereits weiter oben thematisiert wurden. Die Korrelation zwischen Martenshärte und Bruchkraft ist mit Einschränkungen belegt: Bei einer materialübergreifenden Betrachtung zeigen sich die Martenshärten von Tabletten aus Elcema P050 bei vergleichbaren Bruchkräften gegenüber der Martenshärten von Tabletten aus den mikrokristallinen Cellulosen systematisch um 5-6 N/mm² reduziert (vgl. Abb. 3.30).

3.4.2 Bestimmung der Rauheitsparameter von Schülpen

3.4.2.1 Einführung

Durch den Einsatz moderner Profilometer ist es möglich, Höhenprofile von Probenkörperoberflächen zu bestimmen. Durch wiederholte Scans in benachbarter Stellung sind so dreidimensionale Abbilder der Oberfläche möglich, die einen Eindruck der vorliegenden Oberflächenstruktur vermitteln. Aus diesen Höhenprofilen werden unterschiedliche Rauheitsparameter bestimmt, die objektive Informationen über die Qualität der Oberflächentexturen ermöglichen.

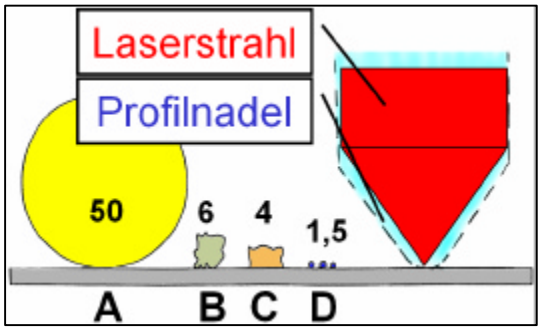


Abbildung 3.32 Sensibilität der Kontakt- & Laserprofilometrie im Vergleich. **A:** Menschenhaar, **B:** Staub, **C:** Fingerabdruck, **D:** Zigarettenrauch. (Angaben in µm). *nach* [(1)]

Es gibt generell zwei unterschiedliche Messprinzipien. Ein Messprinzip realisiert die kontaktfreie Oberflächenanalyse durch die lasergestützte Abtastung, während das andere die mechanische Abtastung unter Einsatz hochsensibler und mikrofeiner Profilspitzen zum Prinzip hat. Die Wahl der Verwendung des einen oder anderen Systems ist abhängig von der Beschaffenheit der zu untersuchenden Materialien. Oberflächenprofilometrie wird traditionell in den Ingenieurwissenschaften und Materialwissenschaften angewandt[113], doch gibt es in jüngerer Zeit auch Beispiele für deren Anwendung zur Klärung pharmazeutischer Fragestellungen: Prater et al. 1981[114] und Podczeck et al. 1999[115] untersuchten mit ähnlichen Fragestellungen die Abhängigkeit und Veränderungen des Oberflächenprofils von Tabletten im Verlaufe unterschiedlicher Überzugsstadien mit einem Polymer. Dabei beschreiben sie Messschwierigkeiten, die in den großen uneinheitlichen Rauigkeiten verschiedener Areale der Tabletten begründet liegen. Die profilometrischen Untersuchungen weisen den Oberflächen der Tab-

letten eine abnehmende Rauigkeit mit zunehmender Beschichtungsdicke bzw. Coatingdauer aus. Laut Podczeck et al. eignet sich dieses Verfahren somit zur Erkennung des Endpunktes eines Überzugprozesses. Für die Untersuchungen kamen ein Kontakt- und Nichtkontakt- Profilometer zum Einsatz. 1995 untersuchen Healy et al.[113] das Auflösungsverhalten von Komprimaten, die aus reinem Ibuprofen bestehen. Sie untersuchten dabei das sich ändernde Oberflächenprofil in Abhängigkeit von der Auflösungszeit in einem wässrigen Medium und erkannten Zusammenhänge zwischen Auflösungszeit, Auflösungsgeschwindigkeit und Ausmaß der Rauigkeit der Oberfläche. Für ihre Untersuchungen kamen Nicht-Kontakt Laser-Profilometer zum Einsatz.

Kontakt-Profilometer eignen sich insbesondere dann für Untersuchungen, wenn eine Kontrastarmut des Prüfkörpers einen Einsatz für laserbasierte Technologie erschwert. Bei den vorliegenden Schülpen war dies der Fall, sodass der mechanisch arbeitende Hommeltester T2000 (→ Kapitel 7.2.4) Anwendung fand. Sein Auflösungsvermögen ist nach Angaben des Herstellers mit denen der Laser-Profilometer vergleichbar, wie die Abbildung 3.32 verdeutlichen soll.

3.4.2.2 Prinzip

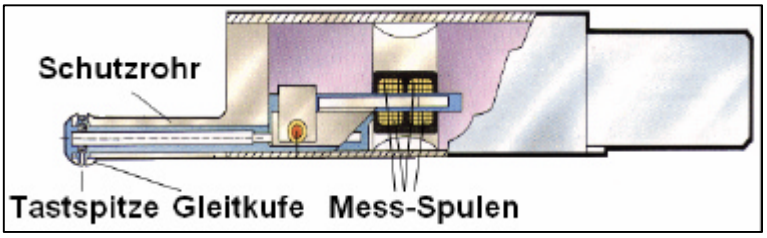


Abbildung 3.33 Konstruktion des Abtastinstruments des Hommeltester T2000 (nach[1])

Für die Profilanalyse wird die Abtastnadel (vgl. Abb. 3.33) mit einem definierten Druck (→ Kapitel 7.2.4) innerhalb einer bestimmten Messstrecke mit Hilfe eines Vorschubgerätes über den Probenkörper bewegt. Die Profilinformationen werden dabei sensibel durch entsprechende Auslenkungen des Profilnadelarms erfasst. Dies erzeugt ein Trägerfrequenzsignal, das vom Signalwandler aufbereitet wird. Ein Messverstärker und Digitalfilter bereiten das Signal zur A/D-Wandlung vor. Die Signale werden einerseits als genaues, dreidimensionales Abbild der Oberflächenstruktur ausgegeben und andererseits durch einen PC in Rauheitskennwerte umgerechnet und anschließend ausgewertet.

3.4.2.2.1 Aufgliederung einer Oberfläche

- Eine Oberfläche unterteilt sich in das ungefilterte, tatsächliche Primärprofil, bestehend aus Formabweichung, Welligkeit und Rauheit (Abb. 3.34 A).
- Die Welligkeit wird aus dem ungefilterten Profil mittels eines digitalen Tiefpassfilters von der Rauheit getrennt (Abb. 3.34 B).
- Die Rauheit wird aus dem ungefilterten Profil mittels eines digitalen Hochpassfilters von der Welligkeit getrennt (Abb. 3.34 C).

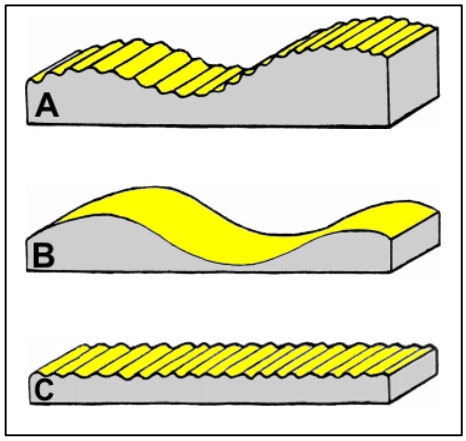


Abbildung 3.34 Aufgliederung einer Oberfläche:

A: Primärprofil, **B**: Welligkeit, **C:** Rauheit (nach [1])

3.4.2.2.2 Rauheitskennwerte

Die Rauheitskennwerte werden aus dem gefilterten Oberflächenprofil errechnet. Das Oberflächenprofil setzt sich dabei wie folgt zusammen:

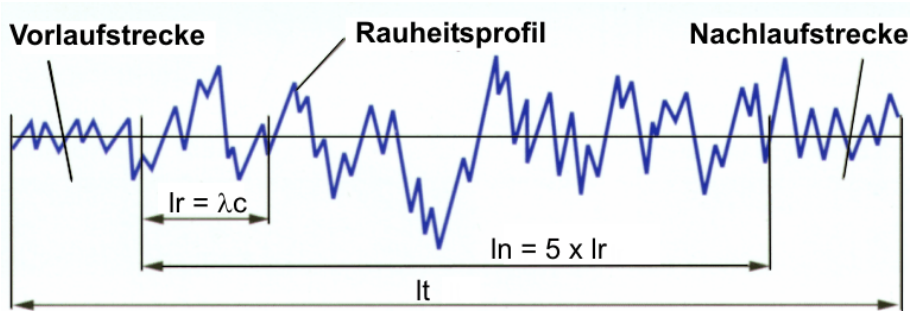


Abbildung 3.35 Definition Teststrecke und Messstrecke eines Oberflächenprofils.

In den Abbildungen 3.35 bis 3.38 sind:

$\mathbf{l_t}$ **=** Taststrecke, Abtastweg des Oberflächentasters

$\mathbf{l_n}$ **=** Auswertelänge (ohne Vor- und Rücklauf)

$\mathbf{l_r}$ **=** Einzelmessstrecke, in der die Oberflächenkennwerte $\mathbf{R_a}$ und $\mathbf{R_q}$ definiert werden (mit Ausnahme des $\mathbf{R_t}$), entspricht der Grenz-Wellenlänge l_c.

l_c **=** Grenzwellenlänge zur Trennung von Rauheit und Welligkeit.

Die Abtaststrecke l_t ergibt sich aus der Auswertelänge l_n und der Vor- und Rücklaufsstrecke. Vor- und Rücklauf sind notwendig, um die Abtastnadel in das Profil einzutasten bzw. um messwertbeeinflussende Störungen gegen Ende des Scans auszuschließen.

Folgende Rauheitskennwerte wurden im Rahmen dieser Arbeit für die unterschiedlichen Schülpen ausgewertet:

R_a – arithmetischer Mittenrauhwert:

R_a ist das arithmetische Mittel der Absolutbeträge der Ordinatenwerte des Rauheitsprofils. Statistisch betrachtet ist R_a zugleich die mittlere arithmetische Abweichung der Rauheits-Ordinatenwerte von der Mittellinie[116]. Dieser Wert eignet sich insbesondere als Rauheitsparameter der Schülpenoberfläche, da er sich unempfindlich gegenüber extremen Profilspitzen bzw. Profiltälern zeigt und somit vorhandene Staub- oder Partikelanhaftungen auf der Schülpenoberfläche nicht überbewertet. Er wird nach der Gleichung 3.20 berechnet (vgl. Abb. 3.36):

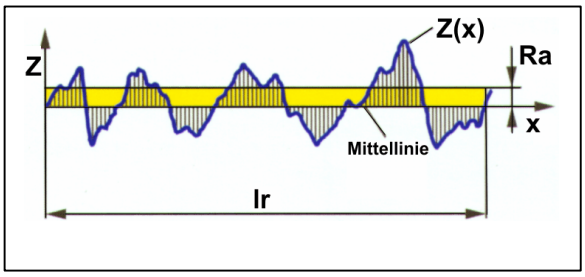


Abbildung 3.36 Berechnung von R_a aus der Einzelmessstrecke l_r eines Oberflächenprofils.

$$Ra = \frac{1}{lr}\int_0^{lr} |Z(x)|dx \qquad \text{Gl. 3.20}$$

R_q – quadratischer Mittenrauhwert:

R_q ist der quadratische Mittelwert der Ordinatenwerte des Rauheitsprofils. Statistisch betrachtet ist R_q zugleich die mittlere quadratische Abweichung der Rauheits-Ordinatenwerte von der Mittellinie[116]. R_q kann zur statistischen Betrachtung eines Profils herangezogen werden, da R_q gleich der Standardabweichung der Profilhöhenverteilung ist. Er ist aus diesem Grund statistisch repräsentativer als R_a, berücksichtigt aber auch ver-

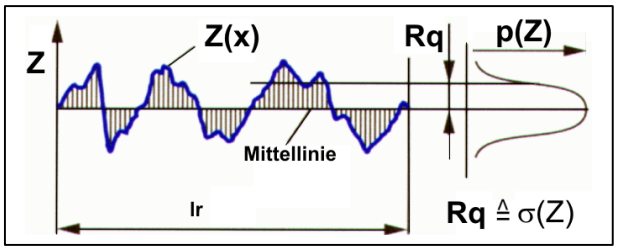


Abbildung 3.37 Berechnung von R_q aus der Einzelmessstrecke l_r eines Oberflächenprofils.

stärkt eventuell vorhandene Partikelanhaftungen an der Schülpenoberfläche. Er wird nach der Gleichung 3.21 (vgl. Abb. 3.37) berechnet:

$$Rq = \sqrt{\frac{1}{lr}\int_0^{lr} |Z^2(x)|dx} \qquad \textbf{Gl. 3.21}$$

R_t – ist die maximale Profilhöhe des gefilterten Rauheitsprofils und ist die Summe aus der Höhe **Z_p** und der Tiefe **Z_v** (vgl. Abb. 3.38). Er berücksichtigt zwar eventuell anhaftende Partikel, kann aber zusammen mit den dreidimensionalen Profildarstellungen für Aussagen zu Profilunterschieden herangezogen werden.

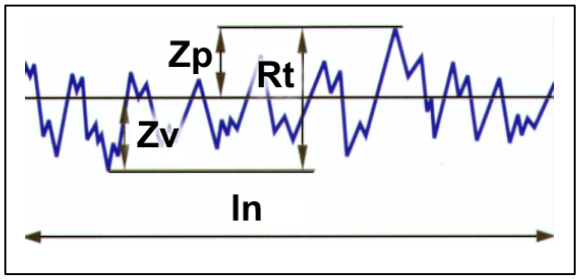


Abbildung 3.38 Berechnung von **R_t** aus der Auswertestrecke **l_n**.

Zur vergleichenden Auswertung der im Rahmen dieser Arbeit gestellten Frage nach Abhängigkeiten der Profilausbildung von Schülpen, die unter variierenden prozeduralen und apparativen Parametern produziert wurden, genügt die Betrachtung von **R_a** oder **R_q** mit **R_t** in Zusammenhang mit den dreidimensionalen Darstellungen aus den Oberflächenprofilen, da nur Unterschiede in den Profilstärken und nicht den Profilarten gesucht wurden. Zur weitergehenden Analyse stellt diese Methode mit entsprechender Auswertung ergänzender Rauheitsparameter (mittleren Rillenbreite **R_{Sm}**, Profilschiefe **R_{sk}**, Peakzahl **R_{Pc}**) weitere Möglichkeiten bereit, die aber im Rahmen dieser Arbeit praktisch nicht in Betracht gezogen werden konnten.

3.4.2.3 Durchführung

Die eingestellten apparativen Versuchsparameter sind den Ausführungen in Kapitel 7.2.4 zu entnehmen. Die Schülpen wurden zunächst mit Hilfe eines weichen Pinsels vorsichtig und sorgfältig von lose anhaftendem Staub und Partikeln befreit. Anschließend wurde ein ca. 4 cm langes Schülpenstück in eine entsprechende Halterungsvorrichtung gespannt. Die Tasterspitze wurde in der Ausgangsstellung auf der Schülpe positioniert und nach dem Prüfplan (vgl. Abb. 3.39) durch einen PC gesteuert über die Schülpe geführt. Hierfür wird jeweils eine Abtastfläche für den Mitten-

und die Randbereiche definiert. Auf diesen wird dann folgende systematische Abtastung vorgenommen: Über eine Prüfstreckenlänge l_t von 1,5 mm werden jeweils 11 Scans realisiert, die mit einem Abstand von 0,007 mm zueinander lokalisiert sind. Es resultieren 11 parallel verlaufende Oberflächenscans pro Abtastfläche, aus denen dann die jeweiligen dreidimensionalen Strukturabbildungen der Oberfläche sowie die beschriebenen Rauheitsparameter dargestellt bzw. errechnet werden.

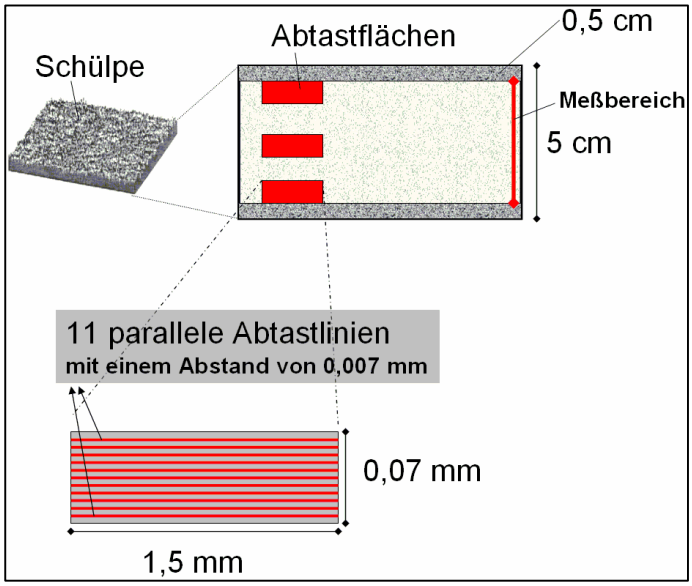


Abbildung 3.39 Prüfschema zur vergleichenden Untersuchung der Schülpenoberfläche an den Rand- und Mittenbereichen. (Schülpenbreite: 5cm)

3.4.2.4 Fehlermöglichkeiten

Aufgrund der hohen Sensibilität dieser Messmethode gegenüber „Störungen“ in der Schülpenoberfläche birgt dieses Verfahren Gefahren der Ergebnisverfälschung, die in der folgenden Betrachtung aufgeführt sind:

1. Fehler durch lose adherierte Partikel
2. Detektion von Oberflächeneigenschaften, die nachträglich durch die Handhabung der Schülpe beeinflusst werden
3. Mehrfachmessungen an gleicher Stelle

zu 1 Einzelne Partikel, die lose an der Schülpenoberfläche anhaften, werden, sofern sich diese genau in einer Messstrecke befinden, detektiert. Da diese das Ergebnis beeinflussen, müssen die Schülpen unmittelbar vor der Vermessung gründlich entstaubt werden. Hierfür eignet sich in erster Linie das Abblasen der Oberfläche mit

Hilfe von Pressluft. Allerdings war diese Möglichkeit während der Durchführung der vorliegenden Untersuchungen nicht zugänglich, sodass alternativ mit einem weichen Pinsel gereinigt wurde. Die Existenz von adherierten Restpartikel kann nicht ausgeschlossen werden, jedoch kann deren Ausmaß der Ergebnisbeeinflussung durch die gemeinsame Auswertung der genannten Rauheitsparameter sowie des dreidimensionalen Abbildes der Oberfläche eingeschätzt werden. Partikelstörungen äußern sich hier durch die Ausprägung überdurchschnittlicher Profilspitzen, wie sie die Abbildung 3.40 zeigt. Aufgrund der Unempfindlichkeit des $\mathbf{R_a}$ gegenüber vereinzelt auftretender Profilspitzen, können diese vernachlässigt werden.

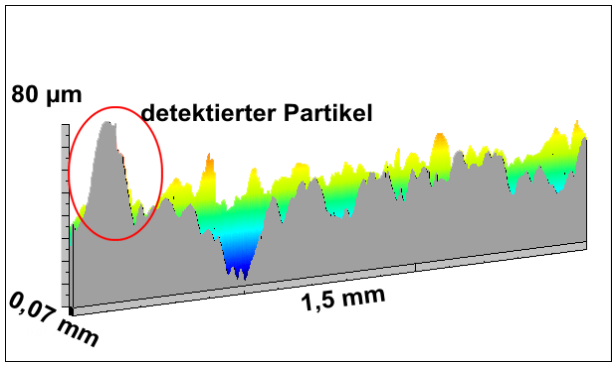


Abbildung 3.40 dreidimensionale Darstellung eines Oberflächenprofils. **Rote Markierung:** detektierter Partikel auf der Oberfläche.

zu 2 Eine weitere Fehlermöglichkeit, die nicht wie in Punkt 1 beschrieben eine beurteilbare Störung darstellt, liegt in einer makroskopischen Beeinflussung bzw. Veränderung der Oberfläche durch die Handhabung (→ Kapitel 3.1) begründet.
Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Oberflächenprofil durch Abrieb oder Druckeinwirkungen gerade an den zumeist weicheren Randbereichen nachträglich verändert wird.
Aus diesem Grund wurden beidseitig der Schülpe die in der Abbildung 3.39 dargestellten 0,5 cm breiten Sicherheitsabstände zum Rand definiert, innerhalb derer keine profilometrischen Untersuchungen erfolgten.

zu 3 Bedingt durch die Tatsache, dass die Tastnadel die Oberfläche mechanisch abtastet, sind Mehrfachmessungen an gleicher Stelle der Schülpe zu vermeiden, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Oberfläche durch diese geringfügige Belastung beeinträchtigt wird. Eine wiederholt durchgeführte Messung könnte dann ein verfälschtes Abbild der Oberfläche projizieren. Diese Gefahr erscheint vor allem dann plausibel, wenn mit der Untersuchung von gering verdichteten Schülpen aus Pulvercellulose (2 kN/cm bis 6 kN/cm) weiche und hochporöse Strukturen vermessen werden. Allerdings besteht diese Fehlermöglichkeit nur theoretisch, da sie im Rahmen der Untersuchungen aus zeitlichen Gründen nicht bestätigt werden konnte.

4 Anwendung der Methoden

Im folgenden Abschnitt werden die unter Abschnitt 3 beschriebenen Methoden für die Bestimmung der Porosität (Auftriebsmethode → Kapitel 3.3.1.2, Stanzmethode → Kapitel 3.3.1.3, NIRS-Methode → Kapitel 3.3.1.4), der Martenshärte (→ Kapitel 3.4.1) und des Oberflächenprofils (Profilometrische Methode → Kapitel 3.4.2) an unterschiedlichen Schülpen beispielgebend angewandt. Die Abhandlung der einzelnen Untersuchungsmethoden richtet sich dabei nach der Reihenfolge ihrer Beschreibung und stellt keine Gewichtung dar.

4.1 Globale Schülpeneigenschaften

4.1.1 Porositätsbestimmung

4.1.1.1 Auftriebsmethode

4.1.1.1.1 Spezifische Kompaktierkraft und Porosität

Bei der Untersuchung von Schülpen aus Avicel PH 101 mittels Auftriebsmethode ist zwischen spezifischer Kompaktierkraft und resultierender Porosität folgende Abhängigkeit festzustellen: Mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft sinkt erwartungsgemäß die Porosität der resultierenden Schülpen. Diese Beziehung zeigt einen exponentiellen Charakter. Die Abbildung 4.1 zeigt die Porosität als Funktion der angewandten spezifischen Kompaktierkraft für Avicel PH 101. Dargestellt sind die jeweils unter Verwendung beider Auftriebsmedien (Isopropanol Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0{,}951$, n-Heptan Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0{,}958$) ermittelten Porositäten der entsprechenden Herzschülpen. Alle Untersuchungen sind mit einer Doppelbestimmung durchgeführt worden. Im direkten Vergleich der Porositätsergebnisse, die für die jeweilige Schülpe mit beiden Auftriebsmedien ermittelt wurden, ist ein geringfügiger Unterschied vermutbar, der sich allerdings statistisch nicht bestätigen lässt ($\alpha = 0{,}05$). Die hier dargestellten Ergebnisse machen deutlich, dass die Streuungen der Werte innerhalb der einzelnen Verdichtungsstufen (2 kN/cm bis 14 kN/cm) stets geringer ausfallen als sich die Unterschiede der mittleren Porositäten zwischen den Verdichtungsstufen darstellen. Dies gilt zumindest für den Bereich, in dem eine Zunahme der spezifischen Kompaktierkraft eine zunehmende Verdichtung der Partikel verursacht (Bereich bis ca. 12 kN/cm). Höhere Kompaktierkräfte führen zu keiner weiteren Verdichtung des Materials. Die Grenze, die die Kompressibilität von Avicel PH 101 aufzeigt, ist hier vermutlich erreicht. Schülpen, die mit spezifischen Kompaktierkräften von 16 kN/cm und 18 kN/cm produziert wurden, zeigten ein zunehmendes

Ausmaß an gelblicher Verfärbung, eine zunehmende Erwärmung und eine zunehmende Tendenz zur Rissbildung.

Letzteres war Ursache dafür, dass hier die Porositätsbestimmungen mittels der Auftriebsbestimmung nicht möglich waren. Die beobachtete Verfärbung von Schülpen aus mikrokristallinen Cellulosen fand sich auch in der Literatur bestätigt[117]. Die Versuche, Schülpen aus den Pulvercellulosen Elcema P050 oder Vitacel A300 methodenkonform mit dem Versiegelungslack abzudichten, scheiterten bei nahezu allen Schülpen. Eine Auftriebsbestimmung war deshalb auch hier nicht möglich. Die Ursache wird in der zu Schülpen aus mikrokristalliner Cellulose vergleichsweise geringen Festigkeit gesehen. Die Oberfläche wirkte darüber hinaus stets wie aufgeraut und offenporig, sodass auch trotz sorgfältiger und langsamer Besprühung ein Teil des Polymers noch vor der Trocknung in den Schülpenkörper penetrieren konnte und in den meisten Fällen keine versiegelte Schülpe resultierte. Dabei zeigte sich diese Erscheinung auch bei hochverdichteten Schülpen aus beiden Pulvercellulosen. Auch eine Verdopplung der Polymermasse mit der entsprechenden verlängerten Versiegelungszeit führte nicht zum gewünschten Ergebnis.

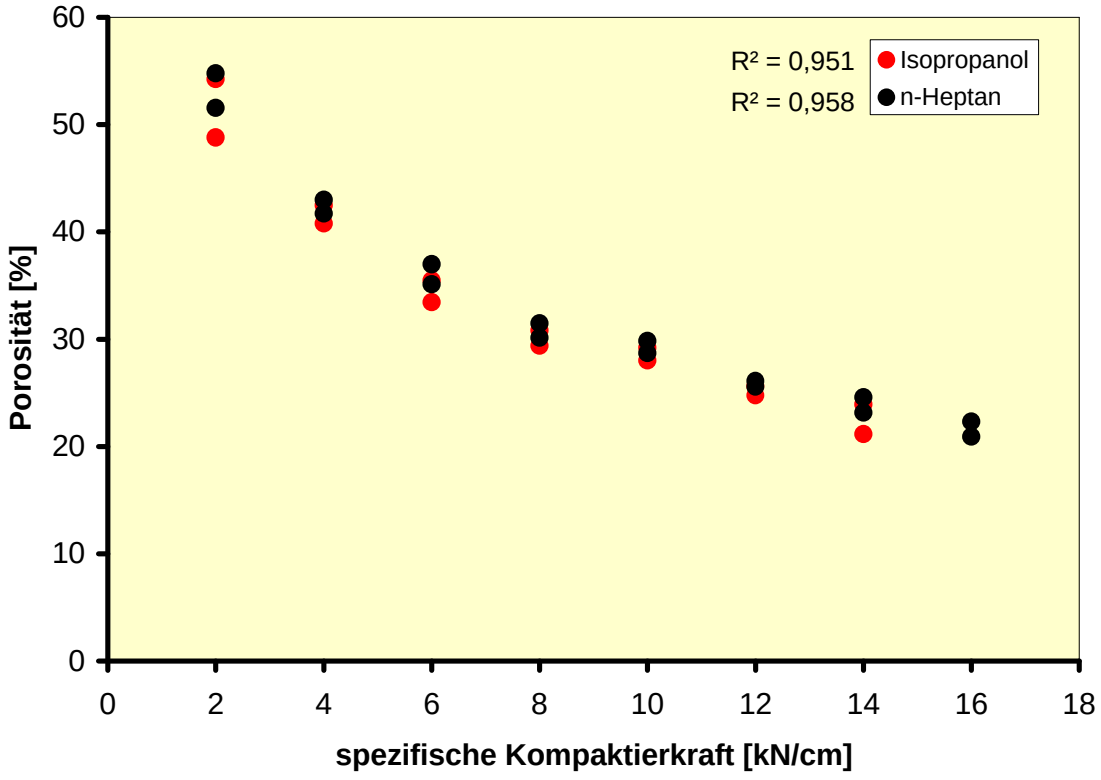


Abbildung 4.1 Porosität als Funktion der spezifischen Kompaktierkraft am Beispiel von Herzschülpen aus Avicel PH 101 (2- 14 kN/cm : Mini-Pactor®). R^2 = Bestimmtheitsmaße der exponentiellen Anpassungen.

4.1.1.1.2 Steuerungsmodus und Porosität

Die Abbildung 4.2 zeigt die Porositäten für Schülpen aus Avicel PH 101, die mit den spezifischen Kompaktierkräften von 2 und 7 kN/cm produziert wurden. Der Hintergrund dieser Untersuchung war die Fragestellung nach der Abhängigkeit der Porosität der Schülpe vom gewählten Steuerungsmodus. Die Schülpen wurden hierzu im vollautomatischen (S+) und manuellen Modus (S-) produziert (→ Kapitel 7.2.1.2) und die Porosität jeweils vierfach mit Isopropanol als Auftriebsmedium bestimmt.

Innerhalb der beiden Verdichtungsstufen konnten keine vom Steuerungsmodus abhängigen signifikanten Unterschiede festgestellt werden: 49,5 % ± 0,9 % (2 kN/cm S+) – 48,6 % ± 1,1 % (2 kN/cm S-) – 31,6 % ± 1,4 % (4 kN/cm S+) – 33,1 % ± 3 % (4 kN/cm S-). Trotzdem fällt auf, dass hier die Streuungen mit zunehmender Verdichtung tendenziell zuzunehmen scheinen.

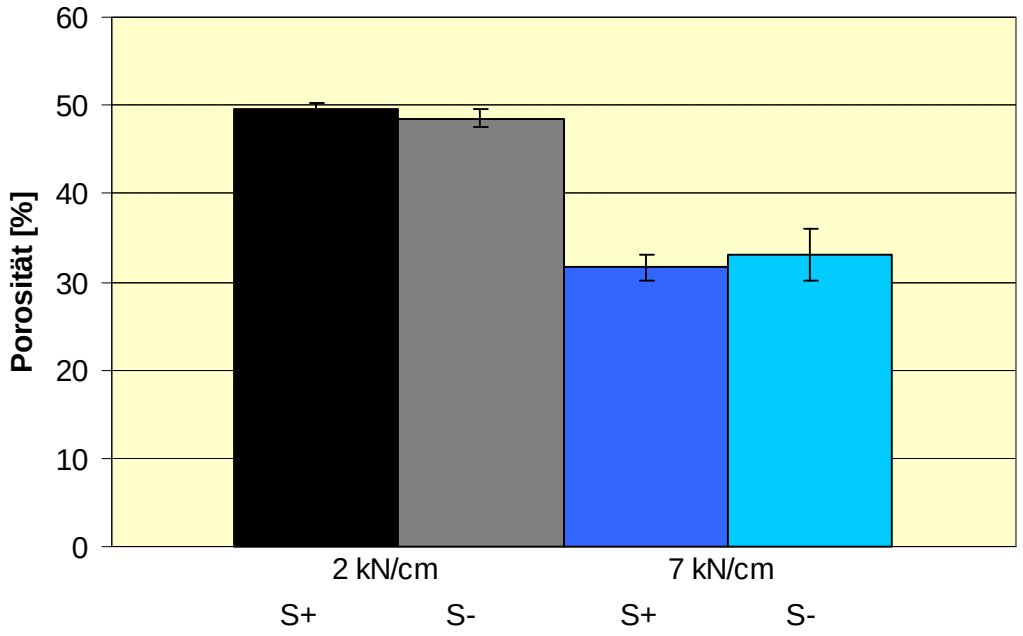


Abbildung 4.2 Porosität von Schülpen aus Avicel PH 101 in Abhängigkeit von der spez. Kompaktierkraft (2 kN/cm – 7 kN/cm: Macro-Pactor® 50) und Steuerungsmodus (S+: automatische Steuerung, S-: manuelle Steuerung).

4.1.1.2 Stanzmethode

4.1.1.2.1 Spezifische Kompaktierkraft und Porosität

Die Porositäten, die unter Anwendung der Stanzmethode ermittelt werden, bestätigen den beobachteten exponentiellen Zusammenhang zwischen Porosität und Verdichtung, zumindest für den dargestellten Bereich von 2 kN/cm bis 16 kN/cm. Im Gegensatz zu den Erkenntnissen bei Anwendung der Auftriebsmethode konnten hier Schülpen aller Cellulosematerialien untersucht werden. Die Abbildung 4.3 zeigt die Porosität als Funktion der spezifischen Kompaktierkraft für die untersuchten mikrokristallinen Cellulosen (Avicel PH 101 und Avicel PH 200) und Pulvercellulosen (Vitacel A300 und Elcema P050).

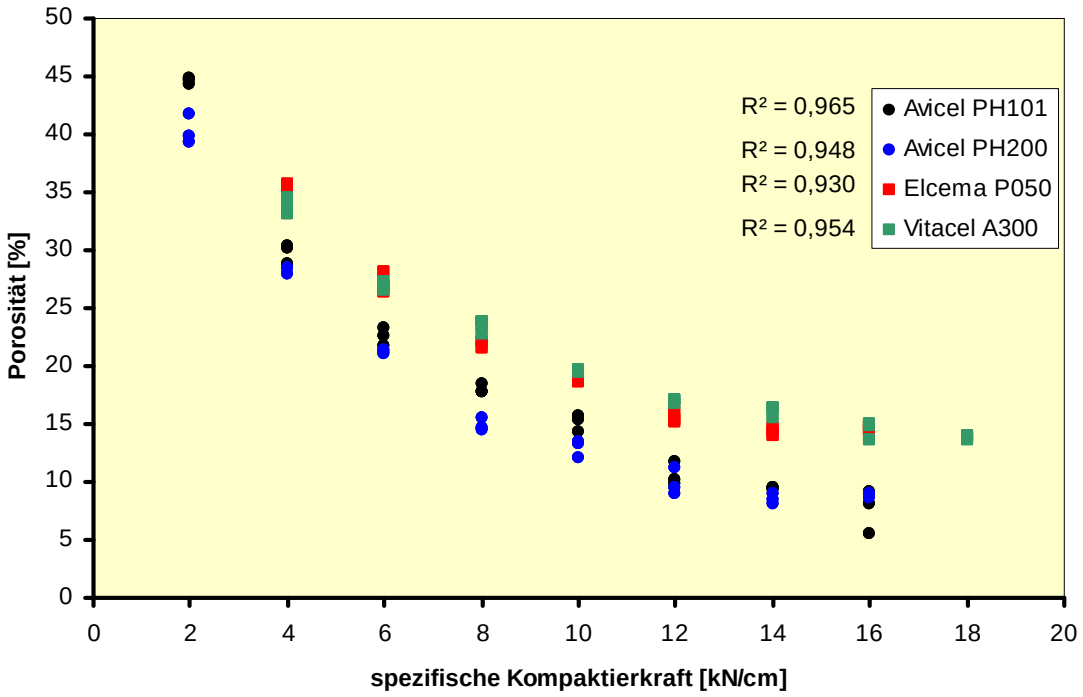


Abbildung 4.3 Stanzporosität als Funktion der spezifischen Kompaktierkraft, dargestellt für Schülpen aus mikrokristallinen Cellulosen und Pulvercellulosen. Der exponentielle Zusammenhang ist mit den dargestellten Bestimmtheitsmaßen R^2 der exponentiellen Anpassung für die jeweilige Substanzklasse angedeutet.

Dargestellt sind die Ergebnisse aus den Dreifachbestimmungen. Mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft verringert sich die Porosität. Die Ergebnisse, die hier für alle Schülpen zwischen 2 kN/cm bis 12 kN/cm erhalten wurden, schwanken in einem Bereich, der kleiner ist als der mittlere Unterschied zwischen den einzelnen Verdichtungsstufen. Der Porositätsunterschied zwischen den Schülpen ist demnach mit die-

ser Methode nachweisbar. Analog zur Auftriebsmethode detektiert auch dieses Verfahren die vermutete Grenze der Kompressibilität ab ca. 12 kN/cm – bei allen Schülpen aus Pulvercellulosen und mikrokristallinen Cellulosen. Eine weitere Erhöhung der spezifischen Kompaktierkraft führt an dieser Stelle in keinem Fall zu einer wesentlichen Zunahme der Verdichtung der Materialien.

Bedingt dadurch, dass die Schülpen aus Avicel PH 101 und Avicel PH 200 auch bei Verwendung von 2 kN/cm spezifischer Kompaktierkraft noch ausreichend stabile Komprimate darstellen und mittels der Stanzmethode analysiert werden können, ist das Verfahren hier in der Lage, auch hohe Porositäten nachzuweisen (45 % - Avicel PH 101, 42 % - Avicel PH 200). Schülpen aus den gleichen Materialien zeigen tendenziell ab ca. 14 kN/cm spezifischer Kompaktierkraft eine leichte Rissbildung, die die Wertestreuung im Diagramm erklären kann. Bei Kompaktierkräften oberhalb von 16 kN/cm war diese Rissbildung derart stark ausgeprägt, dass keine Porositätsbestimmung mehr möglich war. Pulvercellulose (Vitacel A300) dagegen lässt sich auch oberhalb von 16 kN/cm spezifischer Kompaktierkraft zu rissfreien Schülpen kompaktieren, sodass diese entsprechend untersucht werden konnten. Die hier beobachteten geringsten Porositäten lagen bei etwa 14 %. Die größte festgestellte Porositätsspanne von 45 % bis 6 % wurde mit diesem Verfahren für Avicel PH 101 detektiert und zeigt das Potential der Stanzmethode, Porositäten über einen relativ weiten Bereich vermessen zu können.

Schülpen aus Pulvercellulosen zeigen sich hier bei Verwendung von vergleichbaren spezifischen Kompaktierkräften generell stets weniger stark verdichtet als es für Schülpen aus mikrokristalliner Cellulose festgestellt wurde. Sie erscheinen stets stärker porös. Die Ursache liegt vermutlich in den unterschiedlichen Naturellen von Pulvercellulosen und mikrokristallinen Cellulosen begründet (→ Kapitel 7.1.1.2, 7.1.1.3): Während der Komprimierung ist das Verhältnis von plastischem und elastischem Anteil der Partikelbindung bei Pulvercellulose im Vergleich zur mikrokristallinen Cellulose zugunsten des elastischen Anteils verschoben. Die praktische Folge davon ist, dass sich Schülpen aus Pulvercellulosen stets stärker rückdehnen und damit konsequenterweise höher porös sind (vgl. Abb. 4.4). Betrachtet man die Entwicklung des prozentualen Ausmaßes der Rückdehnung bei steigendem Kompaktionsdruck, so deuten die Ergebnisse auf eine generelle Verstärkung der nachträglichen Expansion der Schülpen hin. Vergleichbare ähnliche Beobachtungen sind für Erscheinungen bei Tabletten bereits beschrieben worden[118].

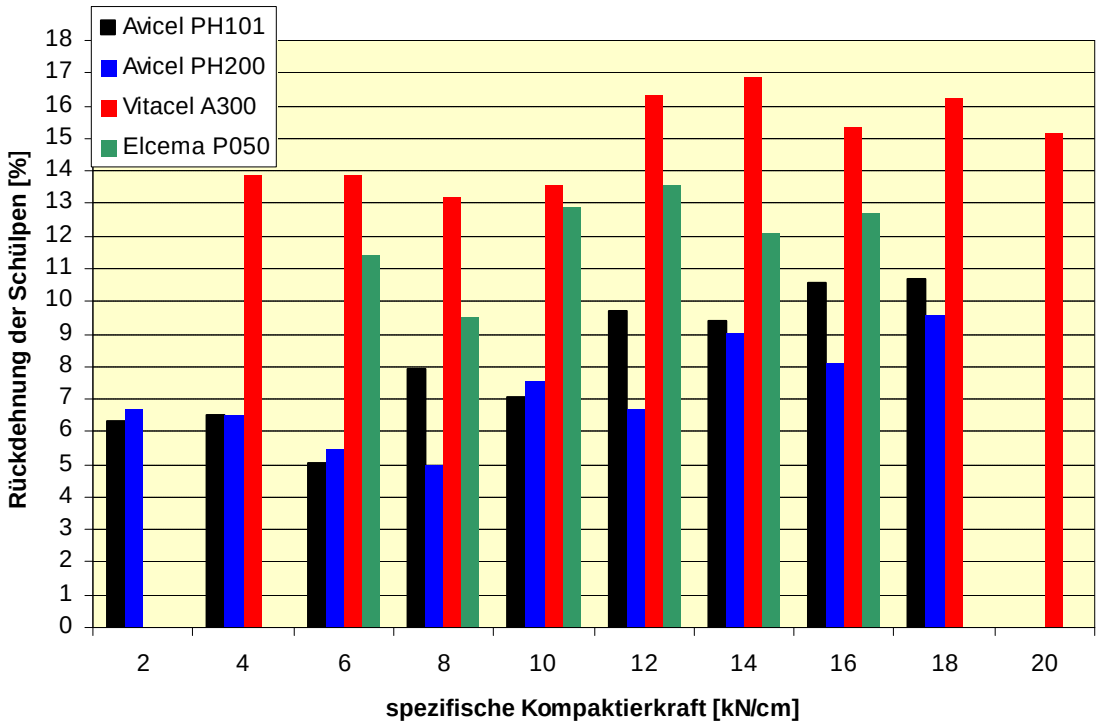


Abbildung 4.4 Abhängigkeit der prozentual ausgewerteten Rückdehnung der Schülpen (Höhe in Mitte) von Material und spezifischer Kompaktierkraft. Messung unmittelbar nach Produktion (→ Kapitel 7.3.5)

4.1.1.2.2 Vergleich: Auftriebs- und Stanzmethode

An dieser Stelle bietet sich der Vergleich der Porositätsergebnisse bzw. der relativen Dichten an, die jeweils mit der Auftriebs- und Stanzmethode ermittelt wurden. Für Schülpen aus Avicel PH 101 ist dieser für die spezifischen Kompaktierkräfte von 2 kN/cm bis 14 kN/cm in Abbildung 4.5 dargestellt: Dabei weisen die Ergebnisse aus der Auftriebsbestimmung stets höhere Porositäten (geringere relative Dichten) auf als mittels der Stanzmethode für die gleichen Schülpen ermittelt wurden. Die Ursache hierfür liegt darin begründet, dass beide Methoden jeweils unterschiedliche Anteile der Schülpe für die Bestimmung berücksichtigen:

Bei der Auftriebsmethode wird mit der weitgehenden Berücksichtigung der Rand- als auch Mittenbereiche ein Schülpenstück nahezu „ganzheitlich“ untersucht. Bei der Stanzmethode dagegen werden jeweils ca. 2,5 mm des linken und rechten äußeren Rands der 2,5 cm breiten Schülpe (bewusst) ignoriert, wie es in der Abbildung 4.6 mit den roten Markierungen schematisch dargestellt ist. Da die Schülpen, die mit der Herzstückabdichtung produziert wurden, in den Randbereichen einen im Vergleich zur Mitte deutlich weicheren und damit höherporösen Charakter aufweisen, muss das Ergebnis bei der Auftriebsbestimmung zugunsten höherer Porositätswerte bzw.

geringerer relativer Dichten abweichen. Die Werte unterscheiden sich dabei um 15 % (2 kN/cm, 14 kN/cm) bis 18 % (4 kN/cm, 6 kN/cm) (vgl. Abb. 4.5).

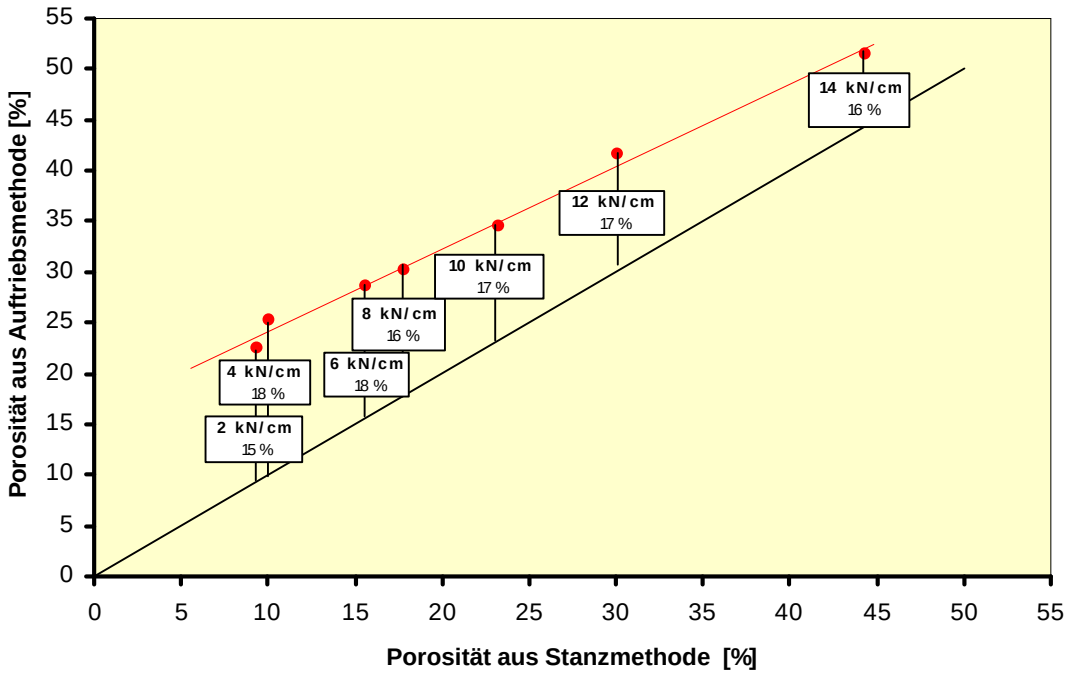


Abbildung 4.5 Vergleich der Ergebnisse für die Porositätsbestimmungen: Stanzmethode und Auftriebsmethode (Isopropanol), Schülpen aus Avicel PH 101 (2-14 kN/cm), Schülpenbreite = 2,5 cm, %-Angaben in Textfeldern = Abweichung der Werte vom Ideal.

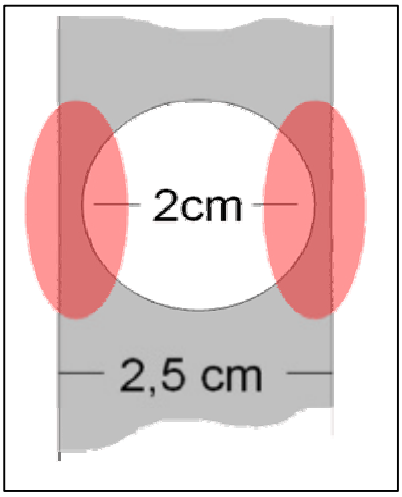


Abbildung 4.6

Ausstanzbreite (2cm) in Relation zur Schülpenbreite (2,5 cm, Mini-Pactor®, Herzstückabdichtung)

grau: Schülpe
weiß: Stanzschnittfläche
rot: Hinweis auf den äußeren unberücksichtigten Randbereich

4.1.1.3 NIRS-Methode

Die Anwendung der NIRS-Methode führt zu Ergebnissen, die erwartungsgemäß die Abhängigkeit der Porosität der Schülpen von der jeweiligen zugrunde liegenden spezifischen Kompaktierkraft in ähnlicher Ausprägung erfassen, wie bereits bei den Ausführungen zur Stanzmethode (→ Kapitel 4.1.1.2.1) beschrieben wurde. Mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft nimmt die Porosität der resultierenden Schülpen ab. Eine Ursache liegt zum einen in der engen Verknüpfung der NIRS- mit der Stanzmethode (als ihre Referenzmethode) begründet. Zum anderen beweist sich hier allerdings auch die Funktionstüchtigkeit dieses Bestimmungsverfahren: Die NIRS-Methode ist in der Lage, die Abhängigkeit von Porosität und spezifischer Kompaktierkraft in dem hier untersuchten Rahmen zuverlässig und reproduzierbar zu erfassen. Abbildung 4.7 zeigt die durch die NIRS-Methode vorhergesagten Porositäten als exponentielle Funktion der spezifischen Kompaktierkraft. Dargestellt sind hier Porositätsvorhersagen, die neunfach für alle Schülpen jeden Materials (Avicel PH 101, Avicel PH 200, Elcema P050 und Vitacel A300) ermittelt wurden. Auch hier zeigt sich, dass deutliche Porositätsunterschiede zwischen den Schülpensorten bestehen:

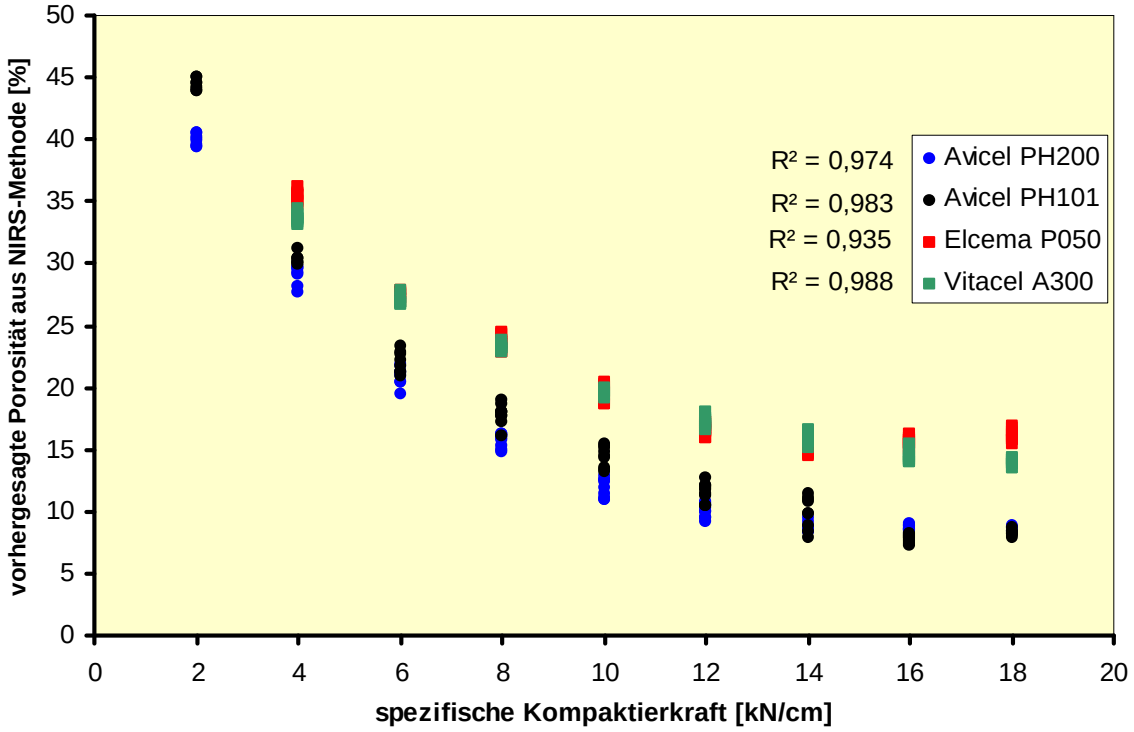


Abbildung 4.7 NIRS-Porosität als Funktion der spezifischen Kompaktierkraft, Schülpen aus mikrokristallinen Cellulosen und Pulvercellulosen im Vergleich, R^2 = Bestimmtheitsmaße der exponentiellen Anpassungen.

- Avicel PH 101: von 44.4 % ± 0,5 % (2 kN/cm) bis 8,2 % ± 0,2 % (18 kN/cm)
- Avicel PH 200: von 40,0 % ± 0,5 % (2 kN/cm) bis 8,6 % ± 0,2 % (18 kN/cm)
- Elcema P050: von 35,4 % ± 0,5 % (4 kN/cm) bis 16,1 % ± 0,5 % (18 kN/cm)
- Vitacel A300: von 33,6 % ± 0,4 % (4 kN/cm) bis 13,9 ± 0,3 % (18 kN/cm)

Die Unterschiede deuten analog zu den Ausführungen zur Stanzmethode auf die Unterschiede in der Kompressibilität von Pulvercellulosen und mikrokristallinen Cellulosen hin.

Ein Vorteil, der im Vergleich zu den Ergebnissen aus der Stanzmethode deutlich wird, liegt in der Tatsache begründet, dass hier auch Porositäten von Avicel Schülpen bestimmt werden können, die mit 16 kN/cm beziehungsweise 18 kN/cm spezifische Kompaktierkraft produziert wurden. Diese Schülpen weisen die bereits erwähnten Risse auf, die eine Bestimmung mit der Stanzmethode nicht zugänglich machen. Der Grund für die Eignung zur Bestimmung mit der NIRS-Methode liegt darin, dass der NIR-Lichtstrahl mit einem Durchmesser von ca. 0,8 cm deutlich kleiner ist als der Schnittradius des Stanzmessers. Da die Risse regelmäßig in einem Abstand von ca. 1 cm quer über die Schülpe verlaufen, kann diese für die NIR-Messung so positioniert werden, dass der Lichtstrahl in dem rissfreien Bereich die Schülpe durchleuchtet. Die so gemessenen Porositäten zeigen sich hier gegenüber den Werten, die für die 12 kN/cm (Avicel PH 200) beziehungsweise 14 kN/cm Schülpen (Avicel PH 101) ermittelt wurden, erwartungsgemäß nicht signifikant (a = 0,05) verändert. Allerdings muss in diesem Fall bei der Interpretation der Spektren hoch verdichteter Schülpen (16 kN/cm und 18 kN/cm) berücksichtigt werden, dass die Rechenmodelle für die Auswertung der Spektren streng genommen keine Gültigkeit besitzen, da eine – diese Verdichtungen berücksichtigende – Kalibrierung im Vorfeld nicht möglich war (Referenzmethode toleriert nicht die Schülpenrisse !). Das Messergebnis stellt also einen extrapolierten Wert dar, der bestenfalls als ein Hinweis auf, aber nicht als ein Beweis für die „tatsächlich“ vorliegende Porosität gesehen werden darf.

4.1.1.3.1 Vergleich: NIRS- und Stanzmethode

Es sei an dieser Stelle nochmals betont, dass bei einem Vergleich der NIRS- mit der Stanzmethode der Bezug zur Stanzmethode nur unter Vorbehalt als Qualitätskriterium für die Einschätzung der NIRS-Methode gesehen werden darf: Die Auswertung der Spektren erfolgt schließlich auf Grundlage der ermittelten Ergebnisse aus der

Stanzmethode. Die Alternative, ein Vergleich mit Ergebnissen aus der Auftriebsmethode, muss aus den bereits in Kapitel 4.1.1.2.2 angeführten Gründen scheitern: Auch hier zeigt sich die systematische Abweichung bei einer versuchten Korrelation, die sich durch die generell als höher identifizierte Porosität des gleichen Probenkörpers erklärt (vgl. Abbildung 4.8).

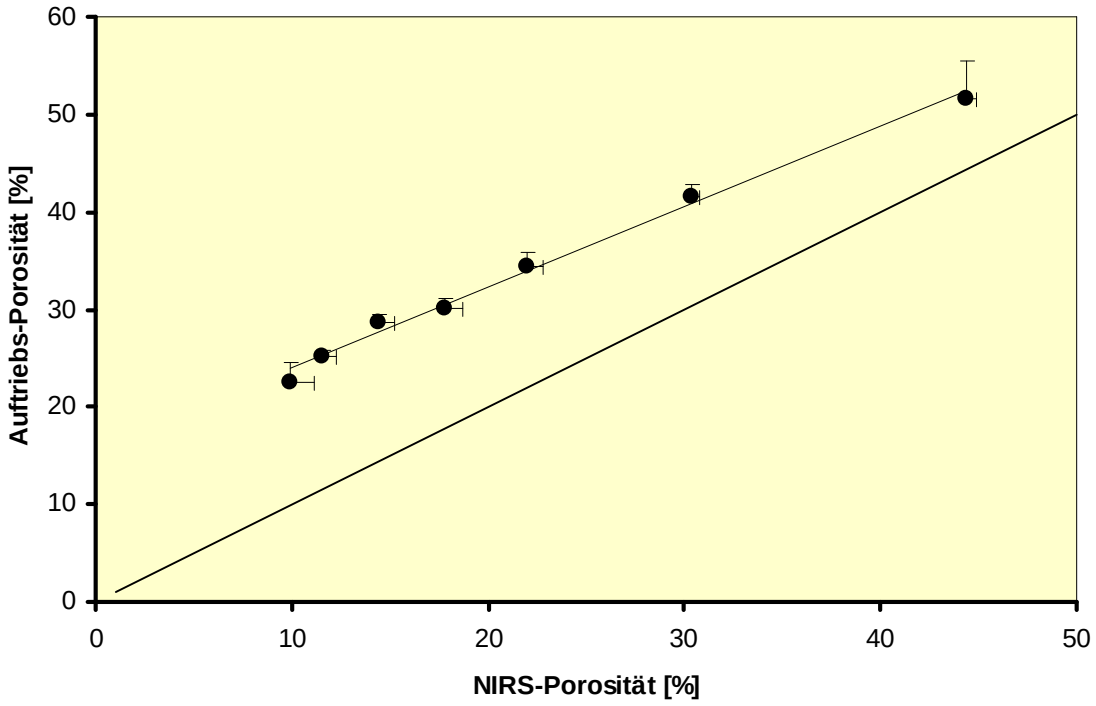


Abbildung 4.8 Systematisch „verschobene“ Korrelation der Porositäten von Schülpen aus Avicel PH 101, bestimmt mittels der Auftriebs- und NIRS-Methode. Das Bestimmtheitsmaß R^2 (linearen Anpassung) ist 0,99.

Im Rahmen der NIRS-Modellprüfungen (→ Kapitel 3.3.1.4.4.2.3) ist eine Gegenüberstellung der NIRS-Porositäten und Stanzporositäten für Schülpen aus Avicel PH101 und Avicel PH 200 (→ Abb. 3.15) sowie Vitacel A300 und Elcema P050 (→ Abb. 3.16) bereits vorweggenommen. Die Anpassungen deuten mit den Bestimmtheitsmaßen von jeweils $R^2 = 0{,}99$ auf einen deutlichen linearen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen aus beiden Methoden. Ergänzend ist hierzu festzustellen, dass die Steigungen der linearen Anpassungen zwischen 0,98·x (Vitacel A300) und 0,99·x (Avicel PH101, Avicel PH200 und Elcema P050) für die projizierten Porositätsbereiche von 5 bis 45 % (Avicel PH101 und Avicel PH200) und von 13% bis 36 % (Vitacel A300 und Elcema P050) einen linearen Zusammenhang anzeigen.

4.1.1.4 Gesamtvergleich: Porositätsbestimmungen

Abbildung 4.9 zeigt im Überblick die durch die vorgestellten Methoden zur Porositätsbestimmung an Schülpen ermittelten relativen Dichten am Beispiel von Avicel PH 101 Schülpen. Im Bereich von 2 kN/cm bis 16 kN/cm spezifischer Kompaktierkraft sind Ergebnisse aus allen Bestimmungsverfahren dargestellt, wobei bis 14 kN/cm spezifischer Kompaktierkraft zusätzlich die Einzelergebnisse aus beiden Auftriebsmedien (Isopropanol und n-Heptan) berücksichtigt werden. Bei 16 kN/cm fiel die Auftriebsmessung mit Isopropanol, bei 18 kN/cm mit beiden Medien aus, da hier bedingt durch Undichtigkeiten im Polymerfilm eine Auftriebsmedienpenetration in die Schülpen beobachtet wurde, und die Messungen an entsprechender Stelle bestimmungsgemäß (→ Kapitel 3.3.1.2) verworfen wurden. Die bei der „Anwendung der Stanzmethode“ (→ Kapitel 4.1.1.2) beschriebene und begründete Abhängigkeit der Porositätswerte bzw. relativen Dichten von der Untersuchungsmethode spiegelt sich auch in dieser Gegenüberstellung wider.

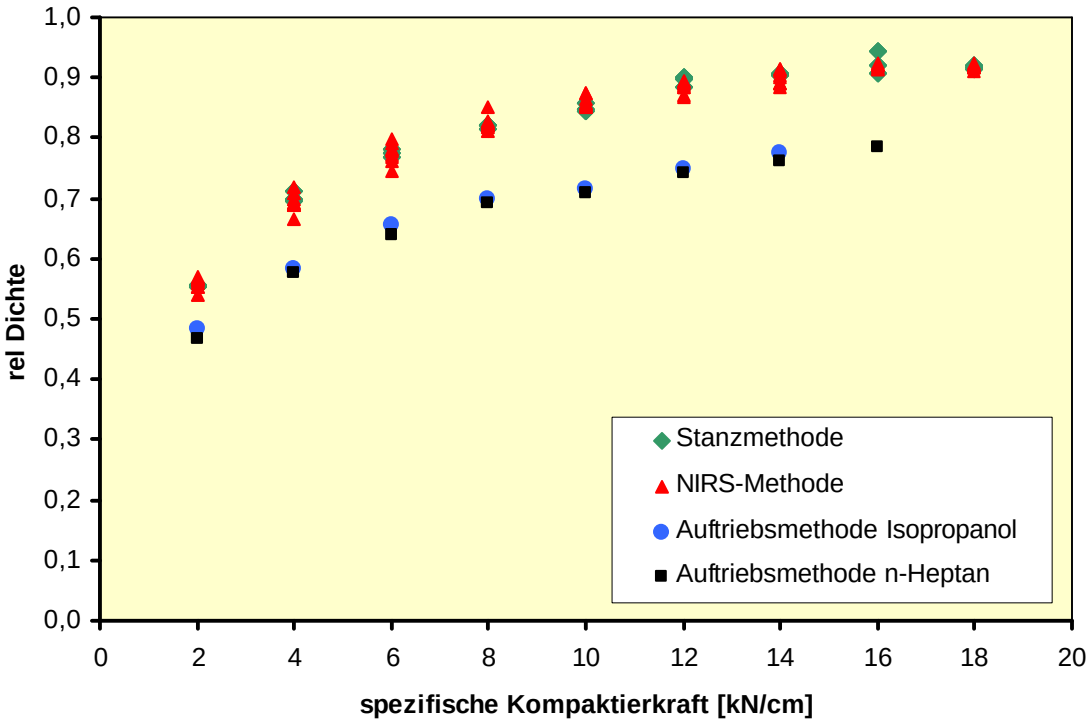


Abbildung 4.9 Gesamtvergleich der durch die beschriebenen Methoden ermittelten relativen Dichten am Beispiel von Schülpen aus Avicel PH 101 (2 kN/cm bis 18 kN/cm).

4.2 Lokale Schülpeneigenschaften

Bedingt durch die Tatsache, dass man mit Hilfe der lokalen Bestimmungsmethoden unterschiedliche Bereiche auf der Schülpe analysierend berücksichtigen kann, ergeben sich, im Gegensatz zur Porositätsermittlung als Erfassung einer globalen Eigenschaft, Möglichkeiten, die eine differenzierte Betrachtung verschiedener Areale innerhalb eines Schülpenstückes erlauben. Die Definition der einzelnen zu unterscheidenden Areale ist in Kapitel 3.1.1 aufgeführt.

Mit diesen Methoden ist also eine erweiterte Analyse der Schülpe möglich. Untersucht werden:

1. lokale Eigenschaften in **Abhängigkeit von der spezifischen Kompaktierkraft** am Beispiel der Anwendung der Untersuchungen zur **Martenshärte** sowie der **Oberflächenprofilometrie**
2. lokale Eigenschaften in **Abhängigkeit von dem verwendeten Abdichtungssystem,** ebenfalls am Beispiel der Anwendung der Untersuchungen zur **Martenshärte** sowie der **Oberflächenprofilometrie**
3. lokale Eigenschaft in **Abhängigkeit von dem Steuerungsmodus** am Beispiel der Anwendung der Untersuchungen zur **Martenshärte**

4.2.1 Martenshärte

4.2.1.1 Martenshärte – spezifische Kompaktierkraft

Die Ergebnisse bezüglich der Porosität von Schülpen haben in Summe gezeigt, dass mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft das Ausgangsmaterial zunehmend verdichtet wird und dieser Zusammenhang durch die dargestellten Methoden zuverlässig erfasst wird. Die Verdichtungsarbeit während der Kompaktion wird dabei anteilig in Form plastischer und elastischer Verformung der Partikel umgesetzt. Der Anteil der plastischen, irreversiblen Verformung äußert sich dabei durch die von der spezifischen Kompaktierkraft abhängige verstärkte Ausbildung neuer Bindungspunkte innerhalb der Schülpe. Diese An- bzw. Ineinanderlagerung der Partikel bedingt eine Eigenschaft, die auch als Härte bezeichnet werden kann. Mit dem registrierenden Mikrohärtemessverfahren kann diese Eigenschaft an Schülpenoberflächen durch Auswertung der Martenshärte bestimmt werden. Man erwartet, dass mit zunehmender Verdichtung die Härtewerte ebenfalls zunehmen. Die Abbildung 4.10 zeigt am Beispiel der Schülpen aus den beiden mikrokristallinen Cellulosen (Avicel PH 101 und Avicel PH 200) die Martenshärte als exponentielle Funktion der spezifischen

Kompaktierkraft: Mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft ausgehend von 2 kN/cm bis 18 kN/cm weisen die Prüfungen den beiden Schülpensorten eine jeweils zunehmende Martenshärte aus. Während die anfängliche Steigerung noch groß ausfällt (bei 2 kN/cm bis 8 kN/cm), nähern sich die Martenshärten der Schülpen ab ca. 12 kN/cm einem Maximum zwischen 50 – 60 N/mm² an. Eine weitere Erhöhung der spezifischen Kompaktierkraft führt an dieser Stelle scheinbar zu keiner weiteren Verfestigung der Schülpen. Der beobachtete exponentielle Charakter wird durch das Bestimmtheitsmaß R^2 = 0,989 (Avicel PH 101) der exponentiellen Anpassung bestätigt (vgl. Abb. 4.10). Analog ausgewertet fällt das Ergebnis für Avicel PH 200 mit R^2 = 0,880 unerwartet aus. Für diese „schlechte“ mathematische Beschreibung ist der deutliche „Härtesprung“ der Schülpen verantwortlich, der ab 10 kN/cm spezifischer Kompaktierkraft beobachtet wurde. Warum sich beide Cellulosen derartig unterschiedlich verhalten bleibt ungeklärt. Messfehler sind auszuschließen, da sich jeder Datenpunkt als Mittelwert aus 60 Einzeluntersuchungen definiert (→ Kapitel 3.4.1.3) und die Untersuchungen zeitnah chronologisch hintereinander durchgeführt wurden. Eine spätere Wiederholungsuntersuchung war aufgrund des Mangels an Untersuchungsmaterial nicht möglich.

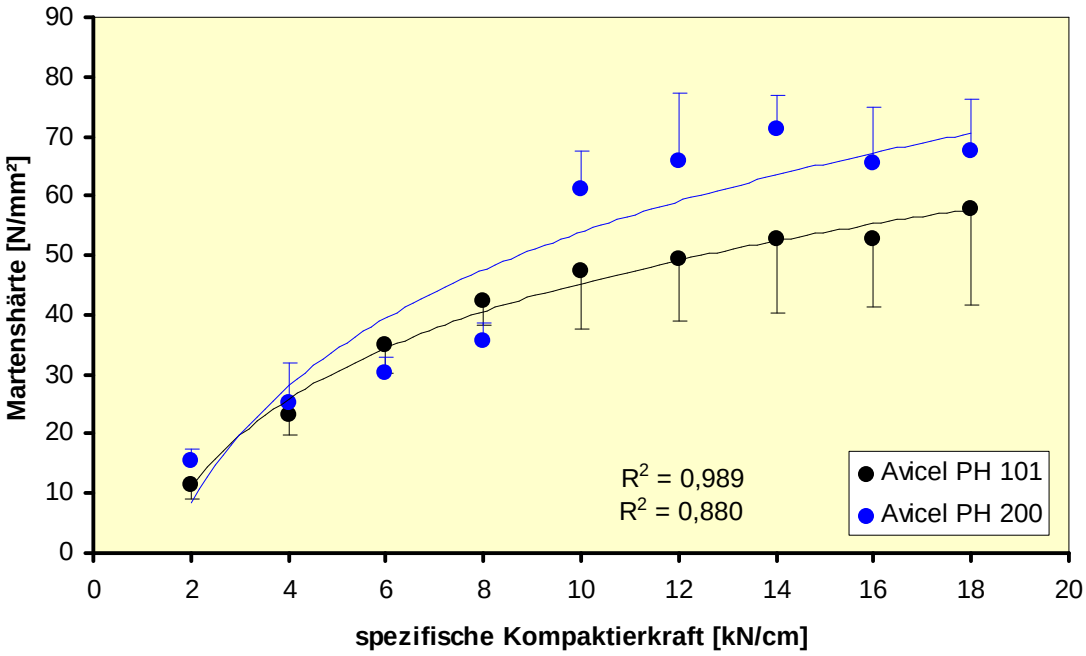


Abbildung 4.10 Martenshärte als Funktion der spezifischen Kompaktierkraft am Beispiel der Schülpen aus Avicel PH 101 und Avicel PH200. R^2 = Bestimmtheitsmaß der exponentiellen Anpassungen.

Die Abbildung 4.11 zeigt die Gegenüberstellungen der Ergebnisse der Untersuchungen an Schülpen aus den Pulvercellulosen (Vitacel A300 und Elcema P050). Auch hier deuten die Anpassungen (R^2 = 0,953 Vitacel A300; R^2 = 0,972 Elcema P050) an die ermittelten Martenshärten auf deren exponentielle Abhängigkeit von der angewandten spezifischen Kompaktierkraft hin. Mit steigender spezifischer Kompaktierkraft ausgehend von 4 kN/cm bis 18 kN/cm zeigen auch Schülpen aus diesen Materialien den erwartenden Anstieg der Martenshärte. Bei Vitacel A300 wurde zusätzlich noch die Schülpe, die mit 20 kN/cm kompaktiert wurde, untersucht. Die Ergebnisse für Vitacel A300 zeigen aber ähnliche Auffälligkeiten wie die für Avicel PH 200. Hier beobachtet man ab 14 kN/cm spezifischer Kompaktierkraft einen deutlichen „Härtesprung“. Analog zu den obigen Betrachtungen kann auch hierfür keine Erklärung gegeben werden.

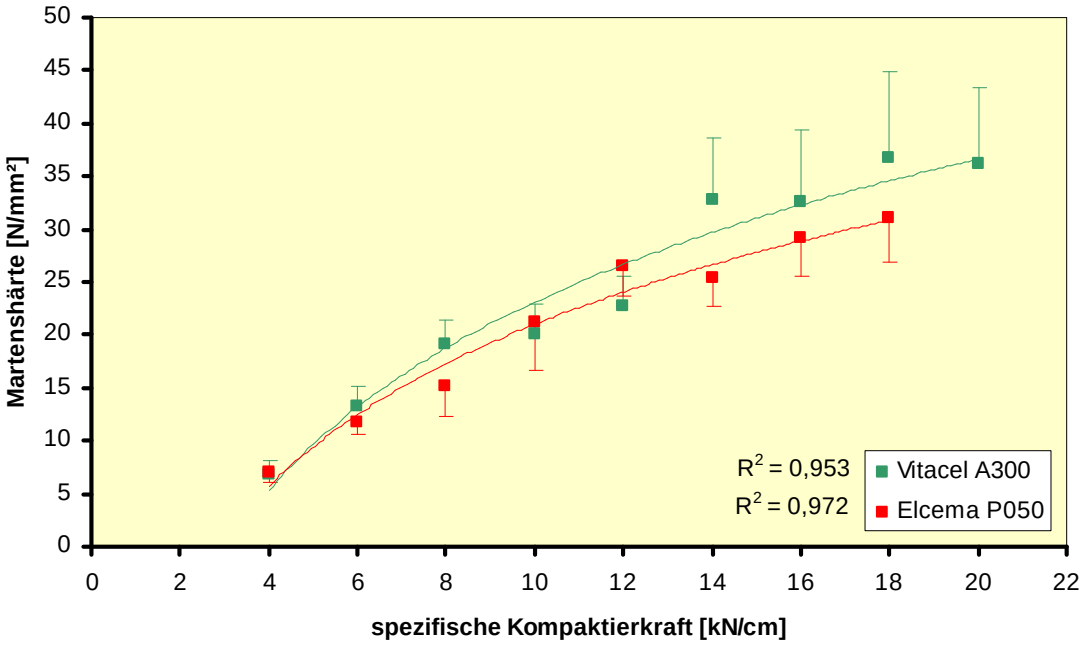


Abbildung 4.11 Martenshärte als Funktion der spez. Kompaktierkraft am Beispiel der Schülpen aus Vitacel A300 und Elcema P050. R^2 = Bestimmtheitsmaß der exp. Anpassung.

Die in den Ergebnissen zur Auswertung der Martenshärten dargestellten Fehlerbalken (vgl. Abb. 4.10 und 4.11) zeigen das Ausmaß der Streuung der Werte. Dies kann wie bereits an anderer Stelle erwähnt generell bei der Auswertung der Martenshärten beobachtet werden. Die Ursache hierfür ist materialbegründet. Die Abbildung 7.9 (→ Kapitel 7.4) zeigt hierzu beispielhaft die mikroskopischen Aufnahmen der Oberflächen von Schülpen. In diesen Bildern sind Strukturen zu erkennen, die folgende

Überlegungen erlauben: Bei jedem Eindringvorgang stellt sich die Oberfläche, bedingt durch den „faserartigen“ Charakter der Primärpartikel, anders dar. Die Wahrscheinlichkeit, während der Prüfung auf die in Kapitel 3.4.1.4 bereits erwähnten unterschiedlich stark ausgeprägten Hohlräume oder Poren zu treffen, ist groß. Infolge verlaufen die Kraft-Eindringtiefen-Kurven während der registrierenden Härteprüfung unterschiedlich, sodass sich letztendlich die zur Berechnung der Martenshärte wichtigen maximalen Eindringtiefen unterscheiden. Diese These wird möglicherweise durch die Interpretation der Ergebnisse aus der Oberflächenprofilometrie (→ Kapitel 4.2.2.1, Abb. 4.22) bestärkt: Die dreidimensionalen Darstellungen des Höhen-Tiefen Profils der Oberfläche am Beispiel für Schülpen aus Avicel PH 102 zeigen Erhebungen bzw. Vertiefungen, die bis zu + 35 µm bzw. – 25 µm von der Nulllinie abweichen und auch eine entsprechende räumliche Ausdehnung aufweisen (nicht näher qualifiziert). Der Durchmesser des Kugelindenters selbst beträgt zwar 1000 µm (1 mm), jedoch dringt er nur wenige µm tief in die Schülpe ein: Die registrierten Eindringtiefen lagen in einem Bereich zwischen 22 µm (bei Schülpen aus Elcema P050, 4 kN/cm) und 1 µm (bei Schülpen aus Avicel PH 200, 12 bzw. 18 kN/cm). Das bedeutet, dass die Kontaktfläche des Indenters mit der Schülpenoberfläche so klein ist, dass die erwähnten Offenporen oder Erhebungen durchaus den oben als relevant beschriebenen Einfluss auf das Messergebnis haben könnten.

Aufgrund der Streuung der Messwerte wurde die Anzahl der Untersuchungen auf 60 Messungen pro Schülpe festgelegt, um die Aussagekraft des Mittelwertes bezüglich der Härte der Schülpe statistisch absichern zu können.

4.2.1.2 Martenshärte – Abdichtungssystem (Queranalyse)

Die Queranalyse (→ Kapitel 3.4.1.3.2) ermöglicht die Aufnahme eines Härteprofils der Schülpen, die sich aus den unterschiedlichen lokalen Martenshärten ausgehend vom äußeren über den Bereich der Mitte bis hin zum inneren Rand der Schülpe zusammensetzt. Die Abbildung 4.12 zeigt das ermittelte Härteverteilungsprofil zweier Schülpen aus Avicel PH 102 gegenübergestellt, die jeweils mit 2 kN/cm und 7 kN/cm spezifischer Kompaktierkraft auf dem Macro-Pactor® 50 produziert wurden.

Es fällt zunächst auf, dass die Härteverteilung, über die gesamte Schülpenbreite betrachtet, inhomogen ausgeprägt erscheint: Mit zunehmender geometrischer Orientierung der Prüfpunkte ausgehend von der Mitte hin zu den Randbereichen fallen die Martenshärten zunehmend ab. Während sich die Härten vom Rand- und Mittenbe-

reich der höher verdichteten Schülpe (7 kN/cm) im Gegensatz zu der geringer verdichteten absolut betrachtet deutlich unterscheiden, fällt der jeweilige relative Unterschied der Martenshärten der unterschiedlichen Bereiche gering aus. Beide Schülpen weisen in ihren Mittenbereich Martenshärtewerte auf, die in etwa doppelt so hoch ausfallen als in den Randbereichen.

Die beobachteten Maximalwerte, die im jeweiligen Bereich der Mitte festgestellt wurden und im Falle einer „regulären“ Martenshärteprüfung als Charakteristikum gelten, weisen dabei mit ca. 5 N/mm² bei der mit 2 kN/cm und ca. 18 N/mm² bei der mit 7 kN/cm spezifischer Kompaktierkraft produzierten Schülpe geringere Härten auf als sie bei den Schülpen der anderen beiden Avicelsorten (Avicel PH 101, Avicel PH 200) beobachtet werden konnten (**2 kN/cm**: 10 – 16 N/mm²; **7 kN/cm**: ca. 30 - 45 N/mm²). Warum der Unterschied zwischen den Avicelsorten so deutlich ausfällt ist unter anderem materialbegründet. Vermutlich spielt neben der Partikelgröße der Ausgangsmaterialien auch die Tatsache eine Rolle, dass die Prüfungen an den 5 cm breiten Schülpen aus Avicel PH102 zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt wurden, bei dem die Luftfeuchtigkeit und die Temperatur des Untersuchungsraums aufgrund eines Defekts der Klimaanlage nicht kontrolliert werden konnte. Da dies in den Zeitraum des Hochsommers fiel, lag die rel. Luftfeuchtigkeit mit 50 % bis 60 % gegenüber kontrollierten 40 % erhöht vor. Ein gesteigerter Feuchtigkeitsgehalt der Schülpen ist somit als eine weitere Ursache denkbar. Um der Frage nach zu gehen, ob sich derartige Härteprofile auch bei Schülpen nachweisen lassen, die mit ansonsten vergleichbaren apparativen sowie prozeduralen Parametern auf anderen Kompaktoren mit abweichenden Walzenbreiten produziert wurden, wurden unterschiedlich breite Schülpen aus gleichem Material und unter Verwendung von vergleichbaren spezifischen Kompaktierkräften produziert und anschließend untersucht. Die Abbildungen 4.13 und 4.14 zeigen die ermittelten Härteprofilkurven, die an 10 cm bzw. 2,5 cm breiten Schülpen festgestellt wurden. Auch hier sind ähnliche Ergebnisse feststellbar: Die Mittenbereiche weisen stets höhere Martenshärten auf als die jeweiligen Randbereiche. Die Ergebnisse aus den Untersuchungen an der 10 cm breiten Schülpe (7 kN/cm) betrachtend, verdeutlicht die hier dargestellte Kurve aus der polynomischen Anpassung eine besonders stark ausgeprägte Inhomogenität der Verteilung. Hier ist es so, dass sich die Härtewerte ausgehend vom Rand zur Mitte um ungefähr den Faktor 5 bis 6 vergrößern. Dies deutet auf deutliche Porositätsunterschiede innerhalb dieser Schülpe hin. Für die beschriebenen Untersuchungen wurden alle

Schülpen auf drei Kompaktoren mit montierter Herzstückabdichtung hergestellt. Die hier gemachten Beobachtungen sind mit der Wahl des Abdichtungssystems in Verbindung zu bringen.

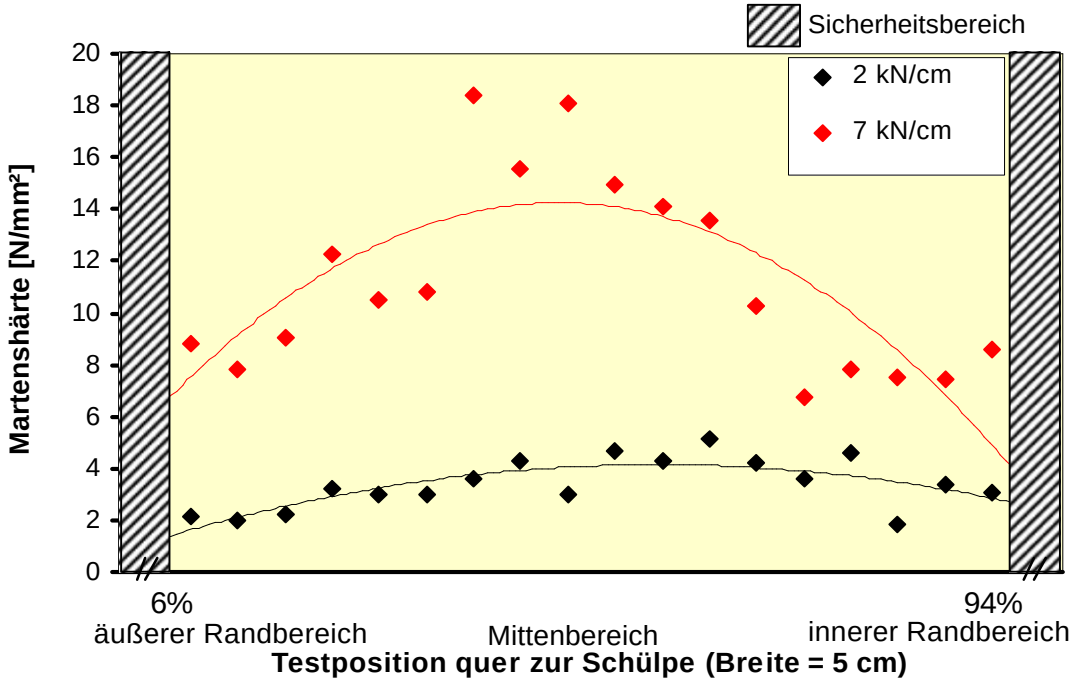


Abbildung 4.12 Härteprofil von Schülpen (Breite = 5 cm) aus Avicel PH102 (2 kN/cm und 7 kN/cm) als Ergebnis der Queranalyse. Abdichtungssystem: Herzstück, Kompaktor: Macro-Pactor® 50

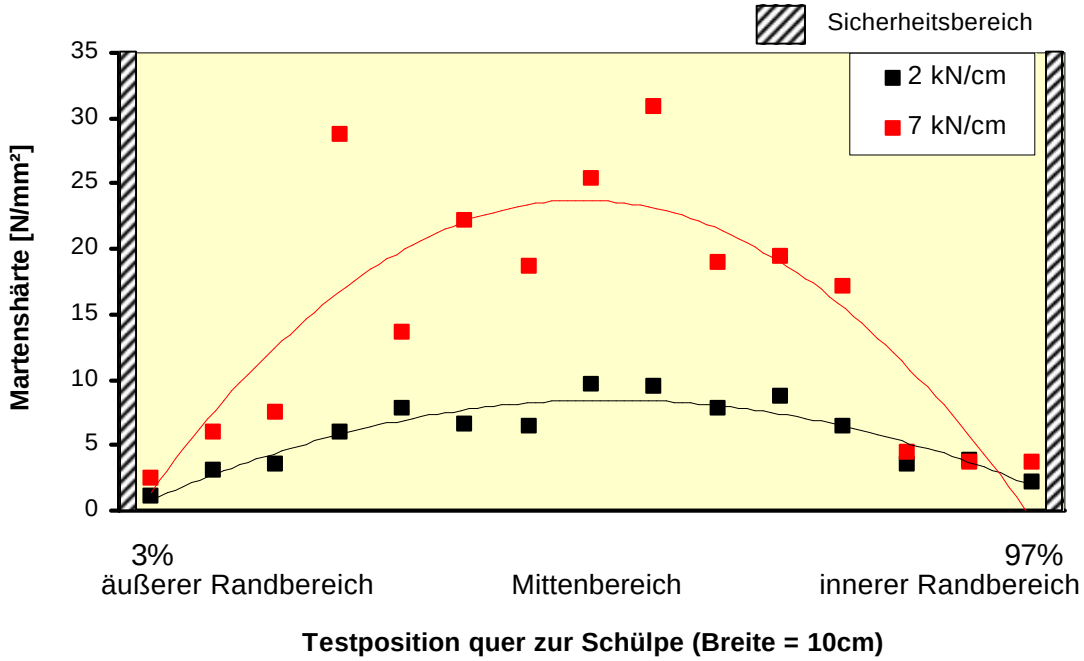


Abbildung 4.13 Härteprofil von Schülpen (Breite = 10 cm) aus Avicel PH102 (2 kN/cm und 7 kN/cm) als Ergebnis der Queranalyse. Abdichtungssystem: Herzstück, Kompaktor: Macro-Pactor® 100

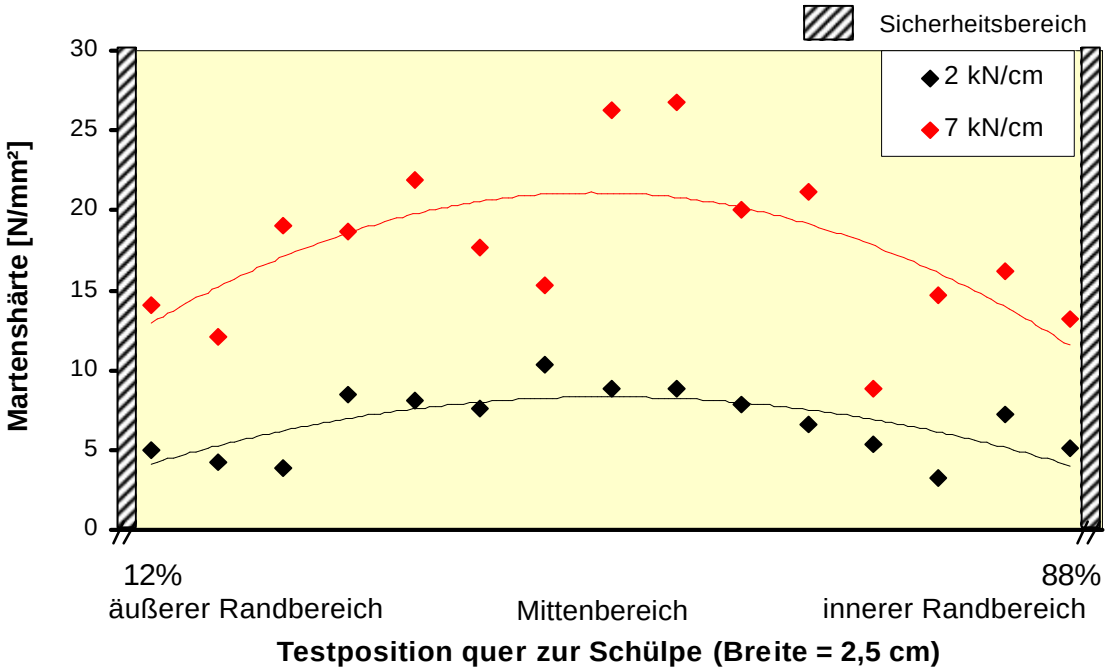


Abbildung 4.14 Härteprofil von Schülpen (Breite = 2,5 cm) aus Avicel PH102 (2 kN/cm und 7 kN/cm) als Ergebnis der Queranalyse. Abdichtungssystem: Herzstück, Kompaktor: Mini-Pactor®

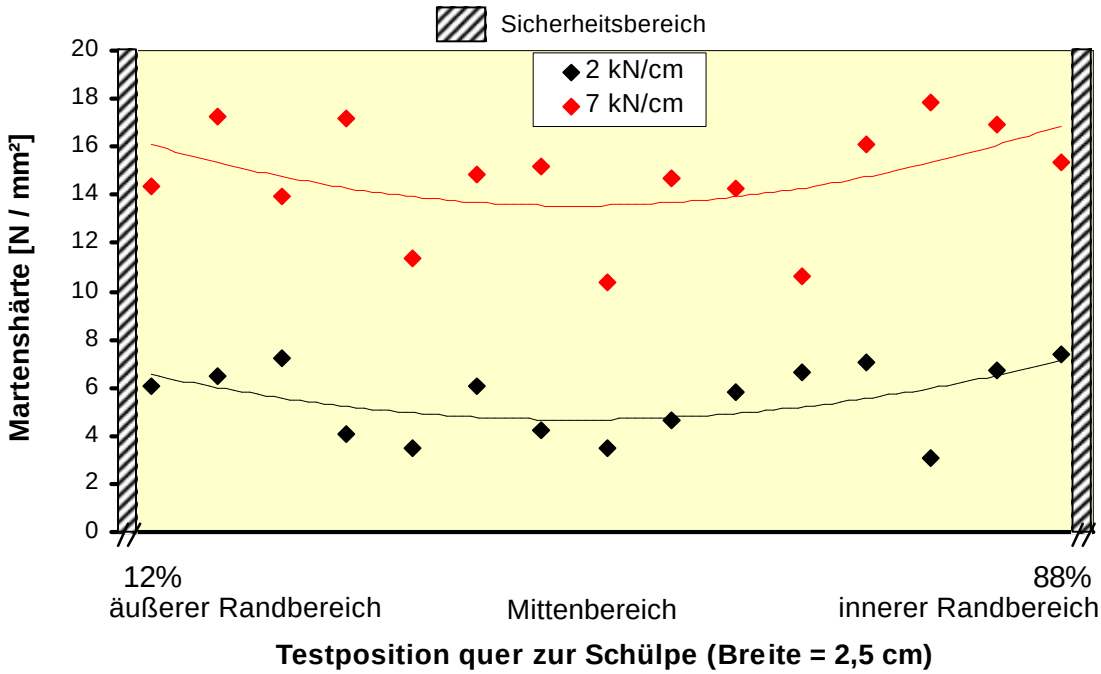


Abbildung 4.15 Härteprofil von Schülpen (Breite = 2,5 cm) aus Avicel PH102 (2 kN/cm und 7 kN/cm) als Ergebnis der Queranalyse. Abdichtungssystem: Kragen, Kompaktor: Mini-Pactor®

Die Tatsache, dass diese Schülpen in den Randbereichen im Vergleich zur Mitte stets kleinere Martenshärten aufweisen, wurde bereits an anderer Stelle durch Funakoshi et al. und Busies et al. beschrieben[28,58] (→ Kapitel 2.2).

Bevor die möglichen Gründe, die zur Erscheinung dieses Phänomens führen, erläutert werden, soll vorweg noch folgende Ergänzungsuntersuchung dargestellt werden: Es wurden wiederum Schülpen aus Avicel PH 102 mit zwei unterschiedlichen spezifischen Kompaktierkräften (2 kN/cm und 7 kN/cm), aber diesmal mit montierter Kragenabdichtung produziert und mit dem registrierenden Mikrohärtemessverfahren vergleichbar untersucht. Hier zeigt sich interessanterweise, dass bei Verwendung der Kragenabdichtung ein gänzlich abweichendes Härteprofil der Schülpe beobachtet werden kann. Wie in den Abbildungen 4.15 und 4.16 deutlich wird, nehmen die Martenshärten mit einer Ausnahme bei Verwendung des Macro-Pactor® 100 (Abb. 4.16, Wertekurve für 7 kN/cm) zum Rand hin höhere Werte ein, als auf den entsprechenden Mittenbereichen der Schülpen festgestellt werden. Da die optional erhältliche Kragenabdichtung für den Macro-Pactor® 50 für Untersuchungen nicht zur Verfügung stand, entfällt hier der Vergleich mit Härteuntersuchungen an Schülpen, die 5 cm breit sind.

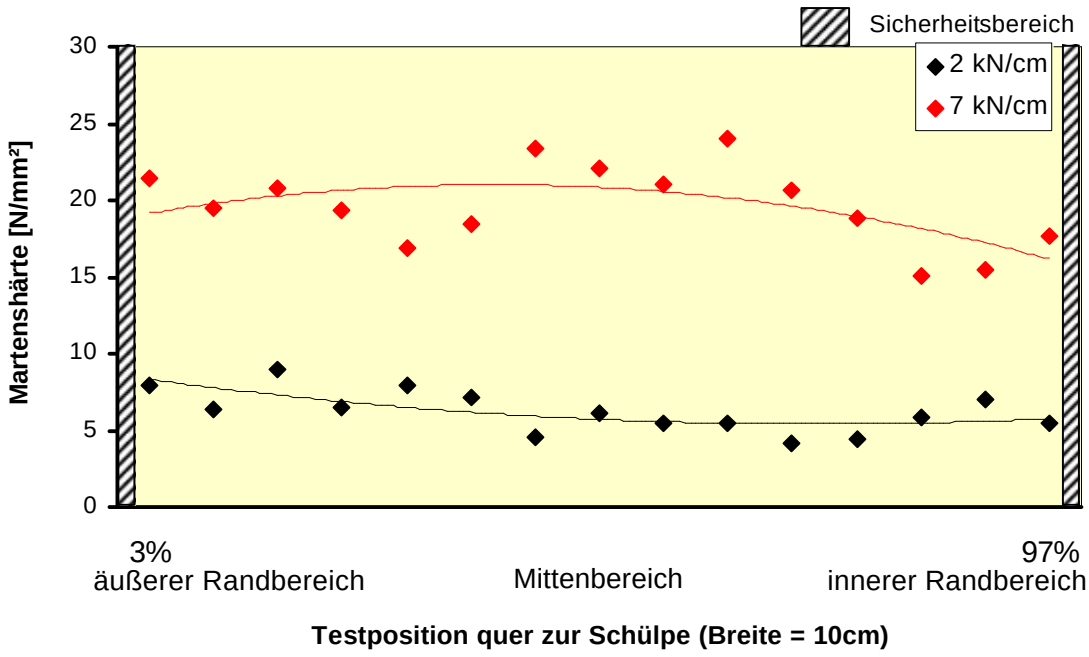


Abbildung 4.16 Härteprofil von Schülpen (Breite = 10 cm) aus Avicel PH102 (2 kN/cm und 7 kN/cm) als Ergebnis der Queranalyse. Abdichtungssystem: Kragen, Kompaktor: Macro-Pactor® 100

Eine physikalische Erklärung für dieses Abdichtungssystem-abhängige Phänomen an Schülpen kann möglicherweise mit folgenden Überlegungen gegeben werden: Untersuchungen an Tabletten haben gezeigt, dass Martenshärte und Porosität korrelieren (→ Kapitel 3.4.1.5). Eine ähnliche Beziehung zeigen auch Untersuchungsergebnisse an Schülpen aus Avicel PH 101 (R^2 = 0,976) (vgl. Abb. 4.17) und Elcema P050 (R^2 = 0,979) (vgl. Abb. 4.18) auf. Mit den Bestimmtheitsmaßen von R^2 = 0,936 bei Schülpen aus Avicel PH 200 und R^2 = 0,926 bei Schülpen aus Vitacel A300 weisen die Untersuchungen hier schlechtere Ergebnisse aus, die im Falle von Avicel PH 200 bereits auch an anderer Stelle beobachtet werden konnten (→ Kapitel 4.2.1.1, Abb. 4.10). Hierfür kann der sprunghafte Anstieg der Härtewerte der Schülpen verantwortlich gemacht werden, der dann beobachtet wurde, wenn 12 kN/cm und höhere spezifische Kompaktierkräfte Anwendung fanden. Bei Vitacel A300 dagegen wird der insgesamt sehr weiche Charakter der Schülpen für das Ergebnis verantwortlich gemacht, da hier die Streuungen der Ergebnisse, wie bereits in Abbildung 4.11 deutlich wurde, besonders groß ausfiel.

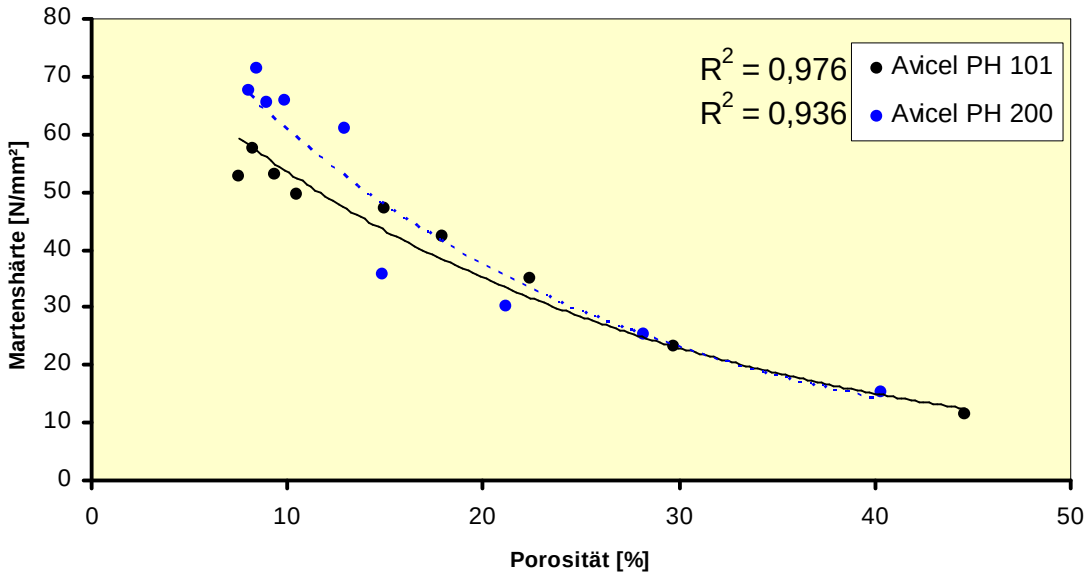


Abbildung 4.17 Martenshärte als Funktion der Porosität am Beispiel von Mini-Pactor® - Schülpen aus Avicel PH 101 und Avicel PH200. R^2 = Bestimmtheitsmaße der exponentiellen Anpassungen.

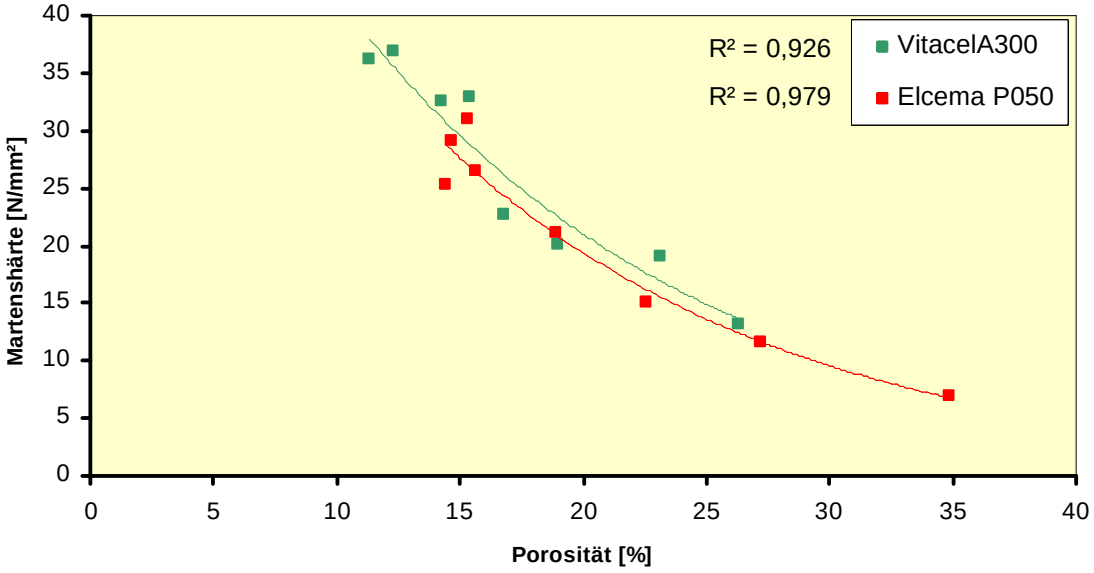


Abbildung 4.18 Martenshärte als Funktion der Porosität am Beispiel von Mini-Pactor® Schülpen aus Vitacel A300 und Elcema P050. R^2 = Bestimmtheitsmaße der exponentiellen Anpassungen.

Aufgrund des beschriebenen Zusammenhangs zwischen Martenshärte und Schülpenporosität und den Untersuchungsergebnissen zu den inhomogenen Härteprofilen bei der Queranalyse, darf die Behauptung aufgestellt werden, dass die Porositäten innerhalb eines Schülpenstückes (Rand – Mitte – Rand) variieren.

- Bei Verwendung der Herzstückabdichtung ist die Schülpe in ihrem Randbereich höher porös als in ihrer Mitte.
- Bei Verwendung der Kragenabdichtung scheinen die Porositäten von Rand und Mittenbereich annähernd vergleichbar.

Bei der Komprimierung eines Pulverhaufwerkes im Spalt zwischen den beiden Walzen werden zunächst die Partikel dichter aneinandergelagert. Bedingt durch Reibung und Verdrängungsreaktionen driftet dabei das Material infolge weiterer Verdichtung in Richtung Randbereich, da der Spalt nach „oben“ und „unten“ durch die entgegenkommenden Walzenoberflächen abgegrenzt ist. Damit das Material nicht aus dem Spalt fallen kann, wird dieser beidseitig „rechts“ und „links“ abgedichtet. Diese Abdichtung muss also der Kraft, die das Material während der Kompression nach außen treibt, eine entsprechende Kraft entgegenrichten. Betrachtet man die unter-

schiedlichen Konstruktionen, die den beiden Abdichtungsprinzipien zugrunde liegen, so erscheint der Kragen verwindungsfester als die aufliegende Platte des Herzstückes (vgl. Abb. 4.19). Hier ist der Hebelarm durch den entfernten Fixierpunkt (angeschraubt am Herzstück) deutlich größer, sodass gleiche Verdrängungskräfte höhere Kompensationskräfte erfordern als dies bei der Kragenabdichtung der Fall ist. Diese begrenzt elastisch nachgebende Abdichtung führt dazu, dass die Verdrängungsbewegung aus dem Spalt heraus nicht vollständig kompensiert werden kann, mit der Folge, dass in den beiden Randbereichen im Spalt weniger Material verdichtet wird als in der Mitte. Da Spaltweite und spezifische Kompaktierkraft über den gesamten Spalt hinweg betrachtet lineare Größen darstellen, heißt das, dass die Verdichtung in den Randbereichen geringer ausfällt. Die Schülpen sind infolge an diesen Stellen höher porös.

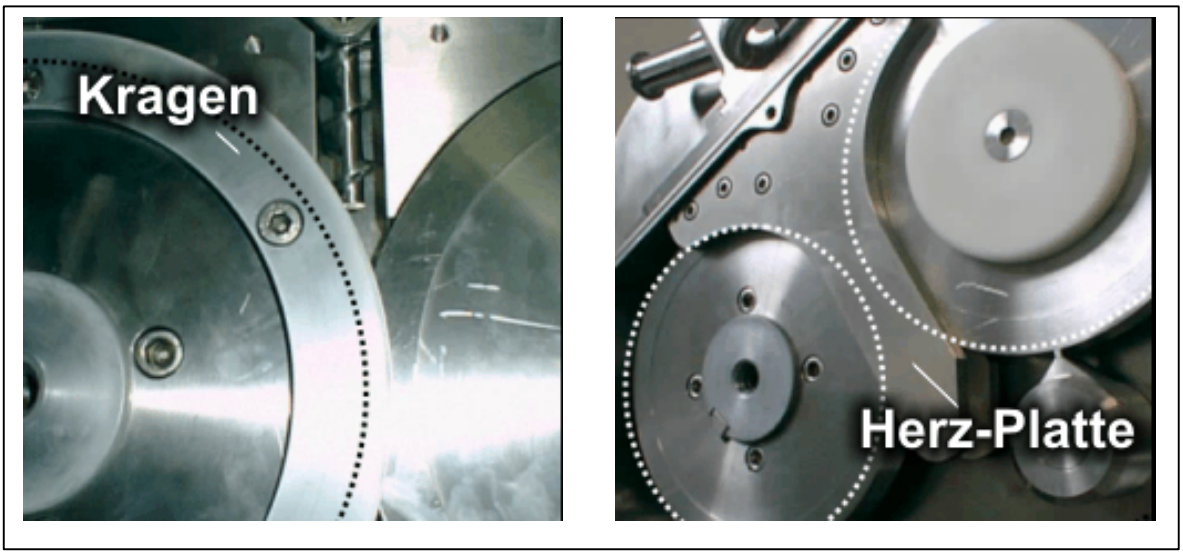


Abbildung 4.19 Abdichtungssysteme bei einem Gerteis Walzenkompaktor. ***links***: Kragenabdichtung, ***rechts***: Herzstückabdichtung; (vgl. auch Abbildung 7.2)

4.2.1.3 Härteverteilung in Abhängigkeit des Steuerungsmodus (Längsanalyse)

Die Wahl des Steuerungsmodus beeinflusst die Schülpe insofern, als dass der Produktionsparameter ‚Spaltweite' im Falle der automatischen Steuerung kontrolliert, und im Falle des manuellen Steuerungsmodus nicht kontrolliert wird (→ Kapitel 7.2.1.2). Da ein solcher Einfluss erst mit Berücksichtigung eines größeren Schülpenabschnittes detektierbar wird, lag es nahe, die Martenshärteuntersuchungen auf ein komplettes 12 cm langes Teilstück entlang der Mitte der Schülpe auszudehnen. Das hier zugrunde liegende Prüfschema ist in Kapitel 3.4.1.3.1 erläutert.

Die Abbildung 4.20 zeigt die Ergebnisse bezüglich der Martenshärteuntersuchungen entlang der mit 2 kN/cm bzw. 7 kN/cm spezifischer Kompaktierkraft produzierten Schülpen aus Avicel PH 101, jeweils im manuellen (**S-**) und automatischen Steuerungsmodus (**S+**). Die resultierenden Martenshärten unterscheiden sich auch innerhalb der beiden Verdichtungsstufen signifikant (a = 0,05) voneinander.

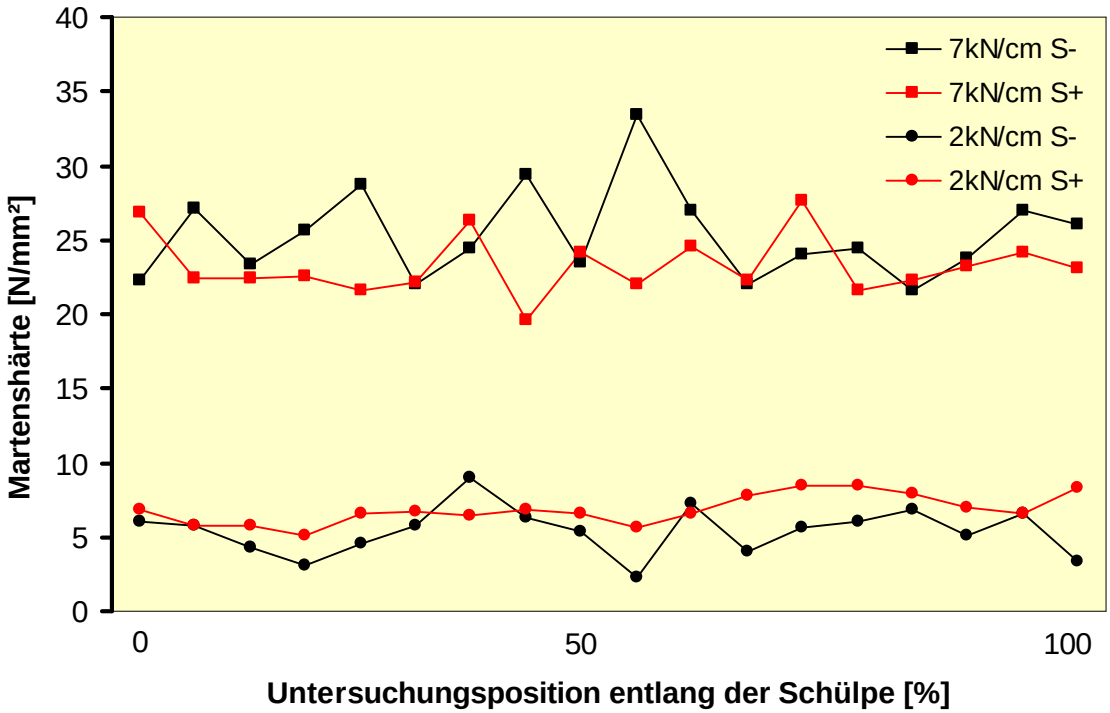


Abbildung 4.20 Längsanalyse an 12 cm langen Schülpen aus Avicel PH 101 (2 kN/cm und 7 kN/cm – Macro-Pactor® 50). S- = manueller Steuerungsmodus, S+ = automatischer Steuerungsmodus

Die Unterschiede ergeben sich dabei wie folgt (siehe Tabelle 4.1):

Tabelle 4.1 Abhängigkeit der mittleren Martenshärte von spez. Kompaktierkraft und Steuerungsmodus

	automatischer Steuerungsmodus **S+**	manueller Steuerungsmodus **S-**
	Martenshärte [N/mm²]	
Kompaktierkraft	Mittelwert	Mittelwert
2 kN/cm	6,9 (± 1,0)	5,4 (± 1,6)
7 kN/cm	23,3 (± 2,0)	25,3 (± 3,1)

Das Ausmaß der Inhomogenitäten der Martenshärtewerte entlang der Schülpe zeigt sich, wie die Streuungswerte beweisen, abhängig vom realisierten Steuerungsmodus. Bei automatischer Steuerung zeigt sich die Martenshärte der Schülpen stets weniger stark streuend als bei manueller Steuerung.

4.2.1.4 Abhängigkeit der Martenshärte von der Schülpenhöhe

Um der Frage nachzugehen, ob die Martenshärte neben der Abhängigkeit von der spezifischen Kompaktierkraft auch eine Abhängigkeit von der Schülpenhöhe zeigt, wurden folgende ergänzende Untersuchungen durchgeführt:

Zunächst wurden Schülpen aus Avicel PH 102 mit 6 unterschiedlichen spezifischen Kompaktierkräften im Bereich von 2 kN/cm bis 20 kN/cm bei jeweils 3 unterschiedliche Spaltweiteneinstellungen (1 mm, 2 mm und 3 mm) produziert. Anschließend wurden deren Martenshärten mit dem registrierenden Härteprüfverfahren ermittelt. Dabei wurde jeweils analog zur bereits beschriebenen Mittenanalyse an Schülpen vorgegangen (→ Kapitel 3.4.1.3.3.1).

Die Abbildung 4.21 zeigt die Ergebnisse, die eine Abhängigkeit der Martenshärte von der spezifischen Kompaktierkraft sowie auch von der Schülpenhöhe belegen. Die Ergebnisse für die 1 mm und 3 mm breiten Schülpen zeigen hierzu eine konsequent signifikante Abweichung der Ergebnisse. Die Schülpe mit 1 mm Höhe weist bei vergleichbarer Kompaktierkraft stets höhere Martenshärten auf als bei der 3 mm hohen Schülpe festgestellt wurde. Dabei sind die festgestellten Unterschiede bei geringer verdichteten Schülpen in Relation zu denen bei hoch verdichteten Schülpen größer (2 kN/cm: Abweichung 14 N/mm²; 20 kN/cm: Abweichung 5 N/mm²). Die Ursache für die unterschiedlichen Martenshärten liegt darin begründet, dass bei gleich bleiben-

dem Kompaktierdruck und steigender Spaltweite die Arbeitsenergie, die zur plastischen und elastischen Verformung des Materials im Spalt zwischen beiden Walzen führt, auf zunehmend mehr Material verteilt wird. Auf die einzelnen Partikel wirkt also zunehmend weniger Kraft ein, sodass entsprechend weniger plastische Verformungsarbeit geleistet wird und eine Schülpe resultiert, die insgesamt eine geringere Festigkeit aufweist.

Die Werte der Martenshärte der 2 mm hohen Schülpe liegen entgegen der Erwartung nicht immer zwischen denen der 1 mm und 3 mm hohen Schülpe. Bei Verwendung von 10 kN/cm und 15 kN/cm spezifischer Kompaktierkraft wurden hier sogar die jeweils höchsten Martenshärten festgestellt (vgl. Abb. 4.21).

Diese Ergebnisse geben einen Hinweis darauf, dass die Martenshärten der Schülpen möglicherweise nicht absolut zu betrachten sind: Zumindest gilt bei einem Vergleich der Martenshärten unterschiedlich stark verdichteter Schülpen aus Avicel PH102, dass sie stets auch in relativem Bezug zu der Schülpenhöhe interpretiert werden sollten und – nach den Erkenntnissen zum Einfluss des Abdichtungssystems – auch in Bezug zum verwendeten Abdichtungssystem und der geometrischen Orientierung des Prüfpunktes auf der Schülpe gesehen werden müssen.

Alle in dieser Arbeit untersuchten Schülpen wurden einheitlich mit einem auf 2 mm Weite gestellten Spalt produziert (→ Kapitel 7.3.1.1)

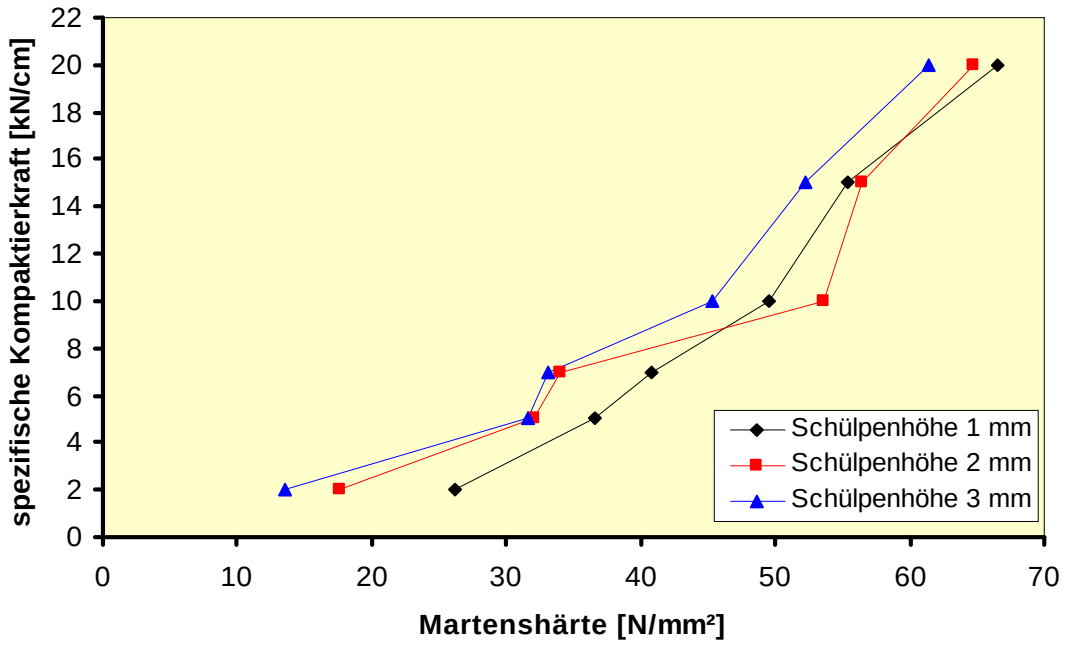


Abbildung 4.21 Martenshärte in Abhängigkeit von der spezifischen Kompaktierkraft und der Höhe der Schülpen (Avicel PH102), 2 kN/cm bis 20 kN/cm, Macro-Pactor® 50.

4.2.2 Oberflächenrauheitskennwerte

4.2.2.1 Oberflächenprofilometrie – spezifische Kompaktierkraft

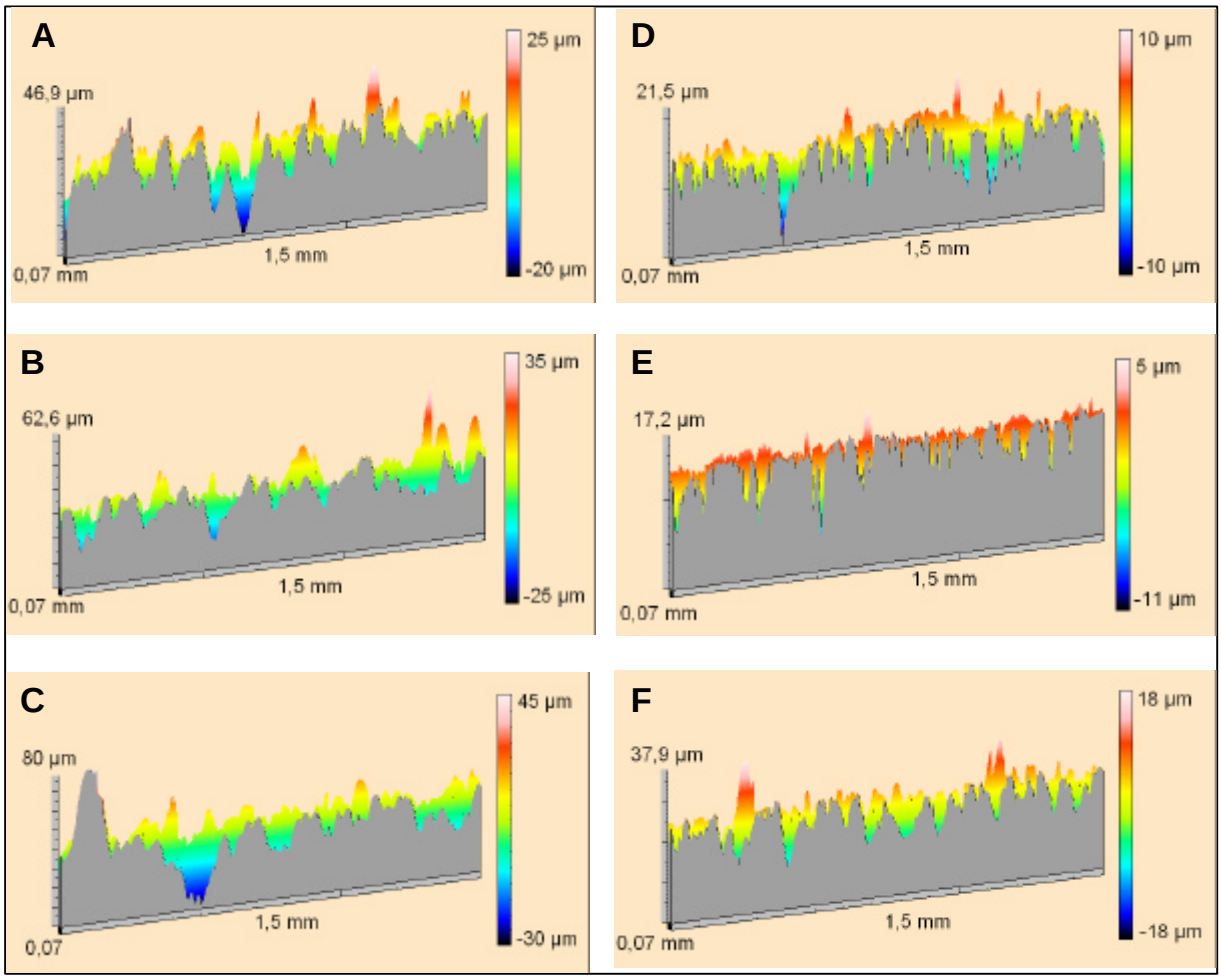


Abbildung 4.22 Oberflächenprofile von Herzschülpen (Macro-Pactor® 50). **A-C**: produziert mit 2kN/cm spez. Kompaktierkraft (A: innerer Randbereich; B: Mitte; C: äußerer Randbereich). **D-F**: produziert mit 7 kN/cm spez. Kompaktierkraft (D: innerer Randbereich; E: Mitte; F: äußerer Randbereich).

Die Abbildungen 4.22 und 4.23 zeigen die dreidimensionalen Darstellungen der Oberflächenprofile von Schülpen aus Avicel PH 102, die mit 2 kN/cm (vgl. Abb. 4.22 A-C), 7 kN/cm (vgl. Abb. 4.22 D-F) und 10 kN/cm spezifischer Kompaktierkraft (vgl. Abb. 4.23 A-C) auf dem Macro-Pactor® 50 (5 cm Breite) beziehungsweise Mini-Pactor® (2,5 cm Breite) produziert wurden.

Hier wurden gezielt die jeweiligen Randbereiche und die Bereiche der Mitte der Schülpen im Vergleich zueinander bezüglich der Oberflächenrauheit untersucht. Anhand der Ergebnisdarstellungen der Schülpe, die mit 7 kN/cm produziert wurde, erscheint eine Abhängigkeit von der Lokalität der Prüfungen insofern erkennbar, als dass die Profilheterogenität (Anzahl und Ausmaß der Peakspitzen und Täler) in den Randbereichen stets stärker ausgeprägt erscheint (vgl. Abb. 4.22 D, F) als es in der Mitte (vgl. Abb. 4.22 E) der Fall ist. Diese Beobachtungen konnten auch für die

Schülpe bestätigt werden, die mit 10 kN/cm produziert wurde (vgl. Abb. 4.23, Rand: A und C, Mitte: B). Die mit 2 kN/cm spezifischer Kompaktierkraft vergleichsweise gering verdichtete Schülpe zeigt lediglich auf dem äußeren Randbereich eine höhere Rauigkeit als in der Mitte (vgl. Abb. 4.22).

Im Gesamtvergleich zeigen alle drei Profildarstellungen eine scheinbare Abhängigkeit des Ausmaßes der Oberflächenrauigkeit von der jeweils angewandten spezifischen Kompaktierkraft. Mit zunehmender Verdichtung der Schülpen zeigt sich eine Tendenz zur Ausbildung einer zunehmend glatteren oder homogeneren Schülpenoberfläche im Rand- und Mittenbereich.

Dabei ist auffällig, dass sich der negative Anteil des Profils (Profiltäler) stets weniger von der spezifischen Kompaktierkraft beeinflusst zeigt als der positive Anteil (Profilspitzen).

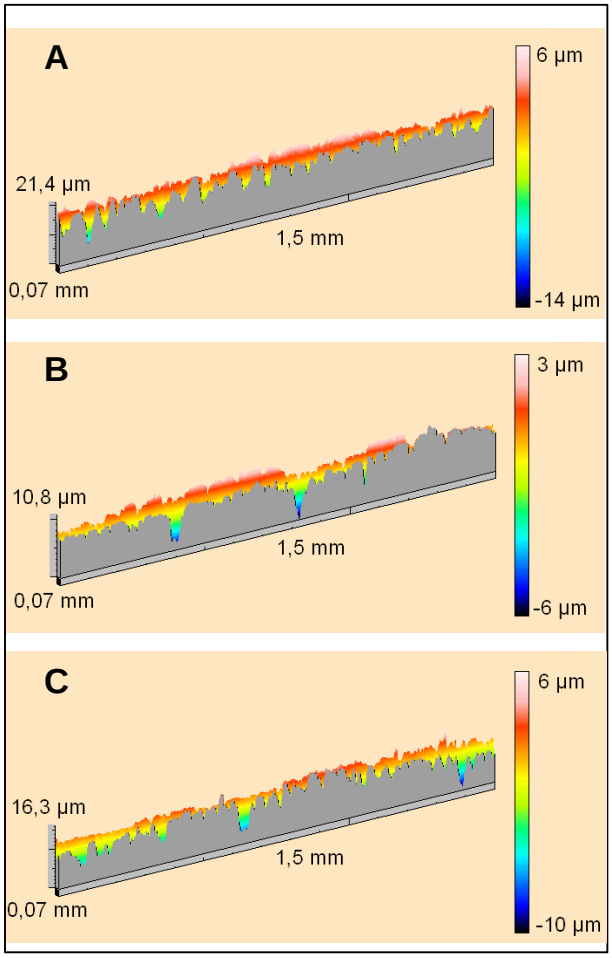


Abbildung 4.23 Oberflächenprofile von Herzschülpen (Mini-Pactor®). **A-C**: produziert mit 10kN/cm spez. Kompaktierkraft (A: innerer Randbereich; B: Mitte; C: äußerer Randbereich).

Bedingt durch den nur kurzen Zeitraum, in dem das Analysengerät für Untersuchungen an Schülpen zur Verfügung stand, konnten Untersuchungen an Kragenschülpen nicht durchgeführt werden. Ein Vergleich der Profile von Schülpen, die mit unterschiedlichen Abdichtungssystemen produziert wurden, war somit an dieser Stelle nicht möglich.

Die Tabelle 4.2 zeigt die aus den dreidimensionalen Profildarstellungen errechneten Rauheitsparameter: arithmetischer Mittrauhwert $\mathbf{R_a}$, quadratischer Mittenrauhwert $\mathbf{R_q}$ und maximal auftretende Profilhöhe $\mathbf{R_t}$.

Die Ergebnisse in der Tabelle bestätigen die anhand der dreidimensionalen Darstellungen subjektiv wahrnehmbaren Eindrücke. R_a und R_q sowie R_t zeigen für alle untersuchten Schülpen folgende systematische Erscheinung (vgl. Tabelle 4.2):

Tabelle 4.2 Rauheitsparameter **R_a, R_q** und **R_t** von den unterschiedlichen Arealen der Schülpenoberflächen von Herzschülpen (2 kN/cm, 7 kN/cm & 10 kN/cm spezifische Kompaktierkraft) (Definitionen siehe auch Kapitel 3.4.2.2.2)

Messposition	spez. Kompaktierkraft [kN/cm]	R_a [µm]	R_q [µm]	R_t [µm]
innerer Randbereich	2	5,91	8,1	80
Mitte	2	4,88	6,34	61,6
äußerer Randbereich	2	4,84	6,15	46,9
innerer Randbereich	7	3,27	4,2	37,9
Mitte	7	1,56	2,05	17,2
äußerer Randbereich	7	2,04	2,59	21,5
innerer Randbereich	10	2,39	3,05	21,4
Mitte	10	0,867	1,22	10,8
äußerer Randbereich	10	1,57	2,05	16,3

- Mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft sinken die Werte der Rauheitsparameter in den vergleichbaren Bereichen der Schülpe.
- An den Randbereichen sind die Rauigkeiten der Schülpen, die mit 7 kN/cm und 10 kN/cm spezifischer Kompaktierkraft produziert wurden, stets stärker ausgeprägt als in der entsprechenden Schülpenmitte.

Die bei diesen Untersuchungen festgestellten systematischen Abhängigkeiten von Profilausbildung und Lokalität auf der Schülpe bestätigen in einem vergleichbaren Zusammenhang, mit Ausnahme der Untersuchungsergebnisse an der 2 kN/cm Schülpe, die Ergebnisse bezüglich der Martenshärte: niedrigere Härtewerte in den Randbereichen korrelieren mit rauerem Oberflächenprofil. Höhere Härtewerte in der Mitte der Schülpe korrelieren mit einer weniger stark profilierten Oberfläche.

In diesem Zusammenhang bietet sich eine ergänzende Auswertung der Spitzenzahl (**R_{PC}**) der Oberflächenprofile an, die sich nach Gl. 4.1 berechnen lässt. Betrachtet man die unterschiedlichen Oberflächenprofile der drei

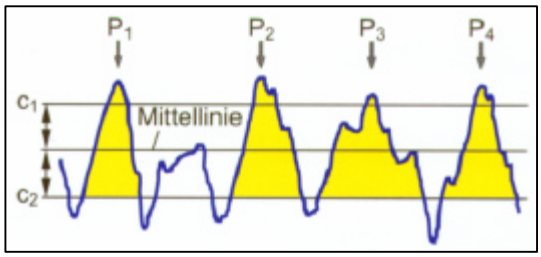


Abbildung 4.24 Definition der Spitzenzahl

Schülpen, so sind charakteristische Unterschiede vermutbar (vgl. Abb. 4.22 und 4.23). Die Theorie der Bestimmung ist in Abbildung 4.24 schematisch dargestellt. Diese Untersuchungen waren im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, da die erforderliche Bezugslänge (vgl. Gl. 4.1) von 10 mm nicht den gegebenen Prüfparametern entsprach. Die Auswertung der Spitzenzahl sollte aber zukünftig bei Folgeuntersuchungen in Erwägung gezogen werden.

$$R_{PC} = \frac{\textit{Anzahl der Rauheitsprofilspitzen (peak count)}}{\textit{Bezugslänge}} \qquad \textbf{Gl. 4.1}$$

5 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Methoden zur Charakterisierung von Schülpen ermöglichen im qualitativ unterschiedlichen Ausmaß die Bestimmung der hier beschriebenen Charakteristika von Schülpen. Dabei unterscheiden sie sich insofern, als dass die Methoden zur Bestimmung der Porosität **globale,** und die Methoden zur Bestimmung der Martenshärte sowie der Rauheitsparameter der Oberfläche **lokale** Eigenschaften der Schülpe berücksichtigen.

Folgende Aspekte sind bei einer Beurteilung der Bestimmungsmethoden zu berücksichtigen:

- **Richtigkeit und Präzision**:
  Die statistische Richtigkeit und Präzision einer Bestimmungsmethode erlaubt die Einschätzung der Aussagekraft der Ergebnisse. Die Richtigkeit beschreibt den Zusammenhang zwischen der bestimmten und der tatsächlich vorliegenden Untersuchungsgröße. Die Präzision beschreibt dagegen die Güte der durch die Methode verursachten Ergebnisschwankungen. Die Qualitäten unterschiedlicher Bestimmungsmethoden einer vergleichbaren Bestimmungsgröße (z.B. Porosität bzw. rel. Dichte) sind hierdurch möglicherweise vergleichbar.
- **Globale Eigenschaften**:
  Globale Eigenschaften werden erst dann sinngemäß erfasst, wenn die Schülpe, oder ein repräsentatives Stück von dieser, tatsächlich global betrachtet wird. Limitierend sind hier möglicherweise die Konstitution des Probenkörpers selbst oder ein ungenaues Prüfverfahren.
- **Lokale Eigenschaften**:
  Lokale Eigenschaften werden erst dann sinngemäß erfasst, wenn mithilfe der Bestimmungsmethode detektierte Eigenschaftsunterschiede tatsächlich den unterschiedlichen Lokalitäten auf der Schülpe zugeordnet werden können.

5.1 Richtigkeit und Präzision

5.1.1 Richtigkeit und Präzision der globalen Bestimmungsmethoden

Aufgrund des Fehlens der Informationen über die tatsächliche vorliegende Porosität der zu untersuchenden Schülpen sind Angaben zur Richtigkeit der einzelnen Bestimmungsmethoden schwer zugänglich. Im direkten Vergleich der drei Methoden zur Porositätsbestimmung erscheint dennoch die Auftriebsmethode als die Richtigste, da hier die Porosität des Prüfkörpers durch die weitgehende Einbeziehung der Randbereiche am ehesten gesamtheitlich betrachtet wird. Auch der Parameter „Präzision“ ist letztendlich für keine der drei Porositätsbestimmungsmethoden zugänglich: Da sich die Schwankungen der Porositätsergebnisse der drei Methoden neben den methodenbedingten Schwankungen auch zum Großteil durch unterschiedliche Qualitäten der Schülpen bedingen, hätten sich die Präzisionsuntersuchungen an Bestimmungsergebnissen orientieren müssen, bei denen die Variable „Schülpe“ ausgekoppelt gewesen wäre. Es hätten konsistente Probenkörper aus einem Referenzmaterial zum Einsatz kommen müssen, die definierte, aber unterschiedliche Porositäten hätten aufweisen müssen. Die Porositätsspanne hätte dabei die der vorliegenden Schülpensorten entsprechen müssen. Darüber hinaus hätten diese Referenzkörper ein zu den Schülpen ähnliches Lackierverhalten (Überprüfung der Auftriebsmethode) und die Eignung zur Ausstanzung (Überprüfung der Stanzmethode) aufweisen müssen. Zur Überprüfung der NIRS-Methode hätte dieses Material darüber hinaus NIR-Licht absorbieren müssen, dessen Anteil durch Transmissionsmessungen zugänglich hätte sein müssen. Ein solches Material stand nicht zur Verfügung.

5.1.2 Richtigkeit und Präzision der lokalen Bestimmungsmethoden

Die Präzision der Methode zur Bestimmung der Martenshärte liegt bei Verwendung des beschriebenen Kugelindenters und der Endprüfkraft von 400 mN laut Hersteller bezogen auf den Endwert bei 0,5 % und besser. Die Präzision der Methode zur Bestimmung der Rauheitsparameter ist nicht ermittelbar. Hier dienen lediglich die Herstellerangaben des Tastinstruments bezüglich seiner Empfindlichkeit und seines Auflösungsvermögens des Signals zur Einschätzung der Qualität dieses Meßverfahrens.

5.2 Globale Eigenschaften

Bei einer abschließenden Beurteilung der Verfahren zur Bestimmung der globalen Eigenschaften der Schülpe (hier Porosität) sind folgende wesentliche Punkte interessant:

1. Die Methode muss generell funktionieren! Das heißt, mit dem zugrunde liegenden Bestimmungsverfahren muss der gegebene Prüfkörper (Schülpe) tatsächlich und reproduzierbar hinsichtlich seiner Porosität charakterisiert werden können.

2. Die zur Verfügung stehende Schülpe, oder der Teil von ihr, muss tatsächlich die Merkmale aufweisen, die, in Abhängigkeit von den Produktionsparametern ausgeprägt, durch die Bestimmungsmethoden erfasst werden sollen.

zu Punkt 1:

Die hier beschriebenen Methoden, die **Auftriebsmethode** (→ Kapitel 3.3.1.2), die **Stanzmethode** (→ Kapitel 3.3.1.3) und die **NIRS-Methode** (→ Kapitel 3.3.1.4), liefern Aussagen zur relativen Dichte bzw. Porosität, die die jeweils zugrunde liegenden Proben reproduzierbar charakterisieren.

Die Ergebnisse aller drei Messverfahren detektieren einen exponentiellen Zusammenhang zwischen angewandter spezifischer Kompaktierkraft und resultierender relativer Dichte bzw. Porosität: Mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft nimmt die Porosität ab. Alle drei Methoden sind dabei in der Lage, signifikante Unterschiede der Porositäten der Schülpen zu detektieren, die jeweils mit unterschiedlichen spezifischen Kompaktierkräften produziert wurden.

zu Punkt 2:

Alle drei Methoden zur Porositätsbestimmung berücksichtigen Probenkörper oder definierte Probenbestandteile bzw. Untersuchungsareale, die sich voneinander unterscheiden:

Bei der **Auftriebsmethode** wird ein Schülpenstück untersucht, dessen Zusammensetzung sich mehr oder weniger zufällig daraus ergibt, wie es zum Zeitpunkt der Messung darstellt. Sind bei Anwendung geringer spezifischer Kompaktierkräfte weiche Ränder festzustellen, so besteht die Wahrscheinlichkeit, dass hier zumindest die

äußeren Ränder durch die Handhabung anteilig verloren gehen und sich somit der Messung entziehen. Diese Beeinflussung ist nur schwer zu kontrollieren. So kann es theoretisch sein, dass zwei identisch kompaktierte Schülpenstücke bei der Vermessung scheinbar unterschiedliche Porositäten aufweisen. Insofern ist fraglich, ob der der Messung zugrunde liegende Probenkörper tatsächlich einen reproduzierbaren Charakter aufweist.

Bei der **Stanzmethode** wird genau diese Ursache der Variabilität ausgeschlossen. Hier wird trotz variierender Ausgangsbedingungen stets ein vergleichbares und repräsentatives Schülpenstück untersucht, welches sich stets aus den gleichen Schülpenbestandteilen (Rand – Mitte – Rand) zusammensetzt. Streng genommen bleiben hierbei allerdings die äußeren Ränder der Schülpe unberücksichtigt, sodass die Begrifflichkeit – Porosität als globale Eigenschaft – eigentlich nicht richtig ist. Im Falle der Vermessung von 2,5 cm breiten Schülpen ermöglicht das in der Methodenbeschreibung vorgestellte Stanzmesser eine weitestgehende Berücksichtigung aller Bestandteile dieser Schülpe. An 5 cm oder 10 cm breiten Schülpen angewandt, würde dieses Verfahren allerdings die Porosität als lokale Eigenschaft erfassen. Hier wäre der Einsatz von größeren Stanzmessern in Erwägung zu ziehen.

Die Durchführung der Untersuchungen selbst bedarf weniger Verfahrensschritte, was zu einer deutlichen Verminderung der Fehlermöglichkeiten führt und hier als sehr vorteilhaft erwähnt werden soll.

Die hier beschriebene **NIRS-Methode** berücksichtigt letztendlich den im Gesamtvergleich zur Schülpenbreite kleinen Teil der Mitte, sodass hier die Randbereiche tatsächlich unberücksichtigt bleiben. Allerdings erfolgt die Interpretation der Absorptionsspektren anhand der Porositätsdaten, die mit der Referenzmethode ermittelt wurden und die wiederum durchaus selbst die Randbereiche (anteilig) in die Untersuchungen einbezieht.

Aus diesen Überlegungen heraus, gepaart mit den Erkenntnissen zu den Vorzügen, die sich aus dem deutlich günstigeren zeitlichen sowie materiellen Bedarf ergibt, ist die Stanzmethode als die zu empfehlende Bestimmungsmethode für die Porosität von Schülpen anzusehen. Sie ist die Methode der Wahl und aus diesem Grund im Vergleich zur Auftriebsmethode ausführlicher angewandt und ausgewertet worden. In Anbetracht der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, die mit der NIRS-Methode erzielt

werden, steht diese denen aus der Stanzmethode in nichts nach. Allerdings ist hier der materielle Aufwand ungleich höher, sodass diese Methode aus diesem Grund als das Bestimmungsverfahren der zweiten Wahl eingestuft wird.

Allerdings eröffnet nur sie die Möglichkeit einer Online-Messung während der Produktion und realisiert darüber hinaus eine nichtdestruktive Untersuchung der Schülpen. Allerdings ist sie stets von der Qualität und Eignung der Referenzmethode abhängig.

Die Auftriebsmethode eignet sich dafür, die Porosität eines geometrisch nicht definierbaren Körpers zu bestimmen. Dabei berücksichtigt sie diesen gesamtumfassend. Zur Differenzierung der Porositäten speziell von unterschiedlichen Schülpen eignet sich diese Methode nicht: Hier beeinflussen mehrere Unbekannte das Endergebnis (Bsp.: Frage nach dem Erhalt des Randbereichs, Polymerverhalten während der Beschichtung, etc.). Bei Verwendung der hier beschriebenen Materialien ist sie an Schülpen aus Pulvercellulosen nicht anwendbar, da eine Versiegelung nicht erzielt werden kann. Sie ist demnach, und auch in Anbetracht des hohen zeitlichen und materiellen Bedarfs, nicht vorteilhaft und daher nur bedingt zu empfehlen.

Die Tabelle 5.1 stellt alle drei erwähnten Methoden vergleichend gegenüber.

Tabelle 5.1 Vergleichende Übersicht über wichtige Aspekte zur Einschätzung der Eignung der einzelnen Methoden der Porositätsbestimmung.

Methode	Auftrieb	Stanz	NIRS
Untersuchtes Areal	global (*undefinierbarer Schülpenrest*)	„global“, rundes Areal aus der Schülpe (*abhängig von Relation Schnittdurchmesser und Schülpenbreite*)	rundes Areal aus der Mitte
Probenvorbereitung	komplex	leicht	leicht
Zeitbedarf	hoch	gering	gering**
Charakter	destruktiv	destruktiv	nicht destruktiv
Ausrüstungsbedarf	hoch	gering	hochwertig
Eignung für hochporöse Schülpen	nein	ja	ja
Eignung für Schülpen, die mit kordierten Walzen produziert wurden	ja	nein	nein*
Umgangsrisiken	ja, durch Lösungsmittel und Auftriebsmedien	gering, Verletzungsgefahr bei Ausstanzung	nein
Präzision & Richtigkeit	keine statistischen Angaben möglich ! Richtigkeit: ↗ Präzision: ↘	keine statistischen Angaben möglich ! Richtigkeit: ↘ Präzision: ↗	keine statistischen Angaben möglich ! Richtigkeit: ↘* Präzision: ↗*

*****abhängig von der Referenzmethode, ******je nach notwendigem Aufwand für die Kalibrierung(en), ↗ = vergleichsweise besser, ↘= vergleichsweise schlechter*

Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten und angewandten Methoden zur Charakterisierung der Schülpen berücksichtigten ausnahmslos Schülpen, die mit glatten Kompaktierwalzen produziert wurden. Bedingt durch die von glatten Schülpen abweichenden geometrischen Verhältnisse sind die hier beschriebene Stanz- und NIRS-Methode an kordierten Schülpen nicht anwendbar. Die Auftriebsmethode stellt das Verfahren dar, das hier am ehesten den abweichenden Gegebenheiten gerecht werden kann, da eine Volumenbestimmung über den Weg des Auftriebs erfolgt und nicht über den geometrischen Weg.

5.3 Lokale Eigenschaften

Die Bestimmungsverfahren zur Ermittlung der Martenshärte (→ Kapitel 3.4.1) sowie der Oberflächenrauheit (→ Kapitel 3.4.2) liefern völlig unterschiedliche Informationsgehalte über die Beschaffenheit der Schülpenoberfläche. Beide Bestimmungsmethoden sind daher nicht miteinander vergleichbar. Beide Verfahren ermöglichen Erkenntnisse, die in den vorliegenden Fällen, sofern durch gemeinsame Untersuchungen gleicher Schülpen überhaupt belegt, als sich gegenseitig bestätigend zu betrachten sind:

- Hohe Rauheit korreliert mit niedrigen Härtewerten
- Inhomogenitäten der Oberflächeneigenschaften der Schülpe bezüglich der vergleichenden Betrachtung der Rand – und Mittenbereiche werden jeweils bestätigt.

Die Streuung der Härtewerte sowie der Rauheitsparameter erschweren eine quantitative Auswertung der Härte und Rauheit der Schülpenoberfläche. Ein Materialeinfluss, der Einfluss der geometrischen Lage des Prüfpunktes (Martenshärteprüfung) oder Areals (Oberflächenprofilometrie) auf der Schülpe und möglicherweise auch der Einfluss durch eine variierende Umgebungsfeuchtigkeit beeinflussen das Endergebnis. Ohne Berücksichtigung dieser Einflüsse haben die Untersuchungsergebnisse an dieser Stelle einen inkonsistenten Charakter. Mit deren Berücksichtigung allerdings eröffnen diese Bestimmungsmethoden die Möglichkeit zur qualitativen Bewertung der Schülpenoberfläche. Der Unterschied zwischen Rand- und Mittenbereichen ist nachweisbar. Es ist weiterhin möglich, den apparativen Parameter „Abdichtungssystem“ (Herzstück- oder Kragenabdichtung) als Ursache für den differenzierten Charakter zwischen Rand- und Mittenbereich der Schülpenoberfläche zu identifizieren.

Bei Berücksichtigung aller Kriterien zur vergleichenden Ein- und Abschätzung der unterschiedlichen Methoden gegeneinander, darf eine Überlegung nicht unberücksichtigt bleiben:
Schülpen stellen ein pharmazeutisches Zwischenprodukt dar und sind keine Endprodukte. Sie werden mit unterschiedlichsten Granuliertechniken zu den Granulaten weiterverarbeitet. Erst die Qualität dieser Granulate und der Folgeprodukte sind für die Abschätzung der Eignung der Walzenkompaktierung für bestimmte Fragestellungen entscheidend. In diesen, der Kompaktierung nachgeschalteten Prozessschritten, ist eine weitere Beeinflussung der Qualität des Endproduktes denkbar: Beispielsweise

können unkontrollierte Mahlprozesse während der Granulierung zu hohem und damit limitierenden Feinanteil, oder zu hoch verdichtete Granulate zu ungünstigen Freisetzungsprofilen führen. Diese Effekte werden nicht unbedingt durch die Festigkeit oder Homogenität der Schülpen vorherbestimmt.

Im Rahmen dieser Arbeit war eine verknüpfende Untersuchung von Schülpen- und Granulat- bzw. Tabletteneigenschaften nicht vorgesehen. Erst diese erlaubt eine Einschätzung, ob sich die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Methoden dazu eignen, Einflüsse der Kompaktierparameter auf das Endprodukt bereits im Vorfeld durch die Charakterisierung der Schülpen vorherzusagen. Außerdem beantwortet erst diese die Frage nach der durch die Untersuchungsergebnisse möglicherweise geforderte Notwendigkeit zur Optimierung der Konstruktion des Abdichtungssystems oder der Abänderung der Walzengeometrie: Denn hierdurch ist eine Steigerung der Schülpenqualität (-homogenität) denkbar.

Man sollte also zukünftig den Gesamtprozess der Trockengranulierung mittels Walzenkompaktierung wie folgt untersuchen:

1. Charakterisierung der Eigenschaften von Schülpen mit den hier entwickelten Methoden (Porosität, Martenshärte und – verteilung, Oberflächenrauigkeit).
2. Charakterisierung der resultierenden Granulate.
3. Untersuchung der Endprodukte (Tablette / Kapsel).
4. Verknüpfung der unter 1. – 3. erhaltenen Informationen über die Produkte der jeweiligen Prozessstadien und deren gemeinsame und vergleichende Auswertung.

Erst danach ist eine abschließende Einschätzung der Relevanz der Bestimmungsmethoden zur Schülpencharakterisierung für den Prozess der Granulatherstellung über den Weg der Walzenkompaktierung möglich.

6 Zusammenfassung der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung von Methoden, die eine Schülpencharakterisierung hinsichtlich ihrer Porosität, ihrer Martenshärte und ihres Oberflächenprofils ermöglichen sollten. Die Verfahren sollten Abhängigkeiten dieser Charakteristika von den eingesetzten Materialien und den realisierten prozeduralen sowie apparativen Parametern während der Walzenkompaktierung erfassen.

Hierzu wurden Schülpen aus unterschiedlichen mikrokristallinen Cellulosen und Pulvercellulosen mit verschiedenen spezifischen Kompaktierkräften (2 kN/cm bis 20 kN/cm) unter Verwendung der Herzstück- bzw. Kragenabdichtung produziert. Durch den Einsatz unterschiedlicher Walzenkompaktortypen der Firma Gerteis konnte zudem die Breite der resultierenden Schülpen variiert werden (2,5 cm, 5 cm,10 cm).

Aufgrund der unregelmäßigen Form der Schülpen bzw. Schülpenbruchstücke ist die Berechnung des Volumens aus geometrischen Größen schwierig. Aus diesem Grund wurden drei unterschiedliche Verfahren entwickelt, mit deren Hilfe das Volumen dieser Schülpenstücke alternativ bestimmt werden konnte: Das erste basiert auf dem volumenabhängigen Auftrieb der Schülpe → **Auftriebsmethode**. Das zweite realisiert eine modifizierte geometrische Bestimmung eines ausgeschnittenen und damit definierten Teils einer Schülpe → **Stanzmethode**. Das dritte basiert auf der „dichteabhängigen“ Absorptionsspektroskopie mit NIR-Licht → **NIRS-Methode**.

Bei Anwendung der **Auftriebsmethode** wird ein Schülpenstück zunächst mit einem Polymer lackiert. Die versiegelte Schülpe wird anschließend in ein Medium eingetaucht und erfährt einen volumenabhängigen Auftrieb. Hieraus ist das Volumen bestimmbar und kann zusammen mit der Masse des entsprechenden Probenkörpers zur Porositätsberechnung herangezogen werden. Bedingt durch zahlreiche Verfahrensschritte weist dieser Bestimmungsweg Fehlermöglichkeiten auf, die in der Arbeit im Einzelnen aufgeführt und erläutert werden. Aus diesen Erkenntnissen wird eine Vorgehensweise definiert, die die Fehlermöglichkeiten ein- bzw. begrenzen. Das Verfahren weist Grenzen auf, bei deren Überschreitung eine Porositätsbestimmung nicht mehr möglich ist: problematisch ist der Prozess der Versiegelung. Manchmal resultiert keine vollständige Versiegelung, sodass Auftriebsmedium in die Schülpe eindringen kann, oder das Polymer selbst penetriert in die Schülpe. Beides hat zur Folge, dass die Porositätsermittlung nicht reproduzierbar abläuft und zu falschen Ergebnissen führt. Versiegelungsmaßnahmen an Schülpen aus Pulvercellulosen führten in keinem Falle zu einem Erfolg. Gering verdichtete Schülpen aus mikrokristallinen Cel-

lulosen (2 kN/cm bis 4 kN/cm) zeigten häufig eingedrungenes Polymer oder eine nicht erfolgreiche Abdichtung gegenüber dem Auftriebsmedium während der Messdurchführung. Bei Verwendung von hohen spezifischen Kompaktierkräften (ab ca. 14 kN/cm bis 18 kN/cm) wiesen diese Schülpensorten darüber hinaus visuell wahrnehmbare Risse auf, die ebenfalls eine Versiegelung nicht ermöglichten.

Bei der Durchführung der Porositätsbestimmung mit der **Stanzmethode** wird mit einem runden Stanzmesser ein zylinderartiges Schülpenstück aus der Schülpe separiert, dessen Volumen aus der Zylinderhöhe sowie des Durchmessers bestimmbar ist. Bedingt durch eine reduzierte Anzahl von Verfahrensschritten weist diese Methode eine geringe Fehlermöglichkeit auf. Da der Probenkörper während des Stanzens in zahlreiche Untereinheiten zerbricht und manuell zur Wägung überführt werden muss, liegt der wahrscheinlichste Fehler in einer nichtquantitativen Überführung des Schnittgutes auf die Waage: In Anbetracht dessen, dass das Volumen dieses Zylinders im Vorfeld bestimmt wird (Höhe Zylinder = Höhe Schülpe; Durchmesser Zylinder = Durchmesser des Messers), sind dann höhere Porositäten prognostiziert als tatsächlich vorliegen. Dieser Fehler wird in der Arbeit quantifiziert und eine Vorgehensweise definiert, bei deren Beachtung dieser Fehler kleinstmöglich gehalten werden kann. Auch mit dieser Methode sind rissige Schülpen nicht charakterisierbar.

Bei der **NIRS-Methode** nutzt man die dichteabhängige Absorption von NIR-Licht des Schülpenmaterials für Aussagen zur Porosität der Schülpen. Hierzu bedarf es zunächst der Entwicklung einer geeigneten Auswertemethode, mit dessen Hilfe den Absorptionsspektren die zugrunde liegende Porosität oder Dichte zugeordnet werden kann. Hierfür wird die Stanzmethode als Referenzmethode herangezogen und die ermittelten Porositäten zusammen mittels einer PLS-Regressionsanalyse und Kreuzvalidierung mit den spektralen Informationen verknüpft. Bei Anwendung der NIR-Spektroskopie unterscheidet man den Reflexionsmessmodus von dem Transmissionsmessmodus. Beide Modi werden angewandt, wobei sich der Transmissionsmessmodus als der besser geeignete Bestimmungsweg herausstellt. Die Qualität dieses Verfahrens ist von der Qualität der Referenzmethode abhängig. Die Ergebnisse sind mit denen aus der Referenzmethode vergleichbar.

Die Auftriebsmethode, die Stanzmethode und die NIRS-Methode erfassen die funktionelle Abhängigkeit der Porosität der Schülpen von der angewandten spezifischen Kompaktierkraft. Dabei variieren die Werte in Abhängigkeit von der verwendeten Methode, wobei dessen Ursache in den Methoden selbst gefunden werden:

Die Auftriebsmethode berücksichtigt ein mehr oder weniger komplett erhaltenes Teilstück einer Schülpe (inklusive der brüchigen Randbereiche). Im Gegensatz hierzu untersucht man mit der Stanz- sowie der NIRS-Methode nur ein definiertes Teilstück aus der Mitte der Schülpen. Da die Porosität bei Schülpen, die unter Verwendung der Herzstückabdichtung produziert werden, in den Randbereichen stets höher ausfallen als in dem Bereich der Mitte, unterscheiden sich die ermittelten Porositäten der drei Bestimmungsverfahren in der Art, wie es in der Abbildung 6.1 dargestellt wird. Die Auftriebsmethode detektiert stets höhere Porositäten bzw. geringere relative Dichten als die anderen Methoden.

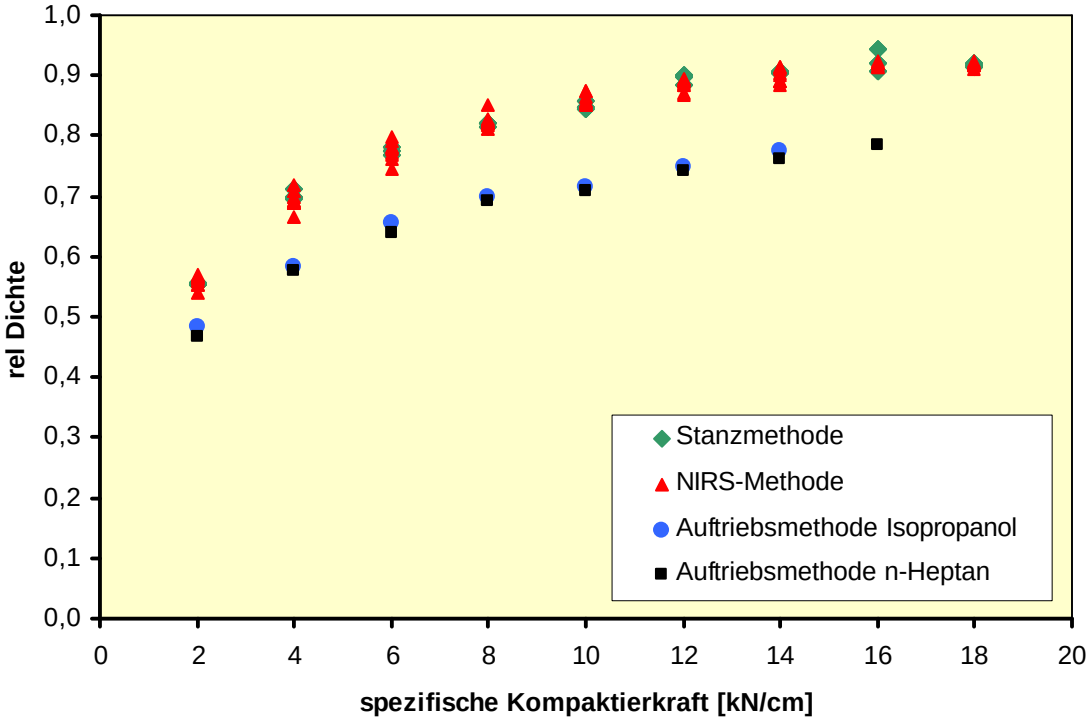


Abbildung 6.1 Gesamtvergleich der Methoden zur Bestimmung der rel. Dichte (Porosität) als Funktion der spez. Kompaktierkraft am Beispiel von Schülpen aus Avicel PH101.

Bei Anwendung der Auftriebsmethode berücksichtigt man ein mehr oder weniger komplettes Schülpenstück (inklusiv der Randbereiche), sodass sich hier die entsprechenden Porositätsergebnisse am ehesten als ein globales Charakteristikum der Schülpe interpretieren lassen. Allerdings gehen bei mechanisch instabilen Schülpen durch die Handhabung unterschiedlich große Anteile aus den Randbereichen verloren. Dieser Sachverhalt lässt sich schwer kontrollieren und beeinflusst das Messergebnis nachhaltig. Die Stanzmethode geht daher nicht nur aus zeitlichem und materiellem Aspekt als die Methode der Wahl hervor. Hier kann der variierende Partikel-

verlust gänzlich ausgeschlossen werden, da sich der Probenkörper stets aus den gleichen Schülpenanteilen zusammensetzt. Die NIRS-Methode ist qualitativ mit der Stanzmethode vergleichbar, bedarf aber eines höheren materiellen Aufwandes.

Aussagen zur Festigkeit der Schülpe sind nicht wie bei Tabletten durch Bruchkraftuntersuchungen zugänglich. Daher wurde mit Hilfe der Vermessung der **Martenshärte** ein Alternativverfahren etabliert, welches Aussagen zur Festigkeit der Schülpe, zumindest an seiner Oberfläche, ermöglichen sollte. Hierbei wird ein Kugelindenter mit 1 mm Durchmesser mit einer maximalen Kraft von 400 mN in die Oberfläche des Probenkörpers gedrückt. Durch Untersuchungen an verschiedenen Tabletten, die mit Oberstempelpresskräften zwischen 2 kN bis 18 kN produziert wurden, konnte ein Zusammenhang zwischen Martenshärte und Bruchkraft nachgewiesen werden. Mit steigender Verdichtung und steigender Bruchkraft erhöhte sich auch die Martenshärte. Die Tiefe des resultierenden Eindruckes zeigt sich umgekehrt proportional zur Festigkeit der Struktur der Probenkörperoberfläche. Das Verfahren an Schülpen angewandt zeigt Abhängigkeiten der Martenshärte von der angewandten spezifischen Kompaktierkraft. Mit zunehmender Verdichtung steigt die Martenshärte der Schülpen an. Hier deuten streuende Härtewerte auf eine Sensibilität dieses Verfahrens gegenüber Unregelmäßigkeiten in der Oberflächenstruktur von Schülpen hin.
Die ermittelten Rauheitsparameter der Oberfläche der Schülpe, die mittels der **profilometrischen Methode** zugänglich werden, bestätigen eine Abhängigkeit der Rauheit von der angewandten spezifischen Kompaktierkraft. Mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft nimmt die Oberflächenrauheit ab, die Oberfläche weist also einen zunehmend glatteren Charakter auf.
Das Potential der Verfahren zur Vermessung der Martenshärte und der Rauheitsparameter liegt vor allem in dem Vermögen, unterschiedliche Areale der Schülpe gezielt untersuchen zu können. So ist der Einfluss prozeduraler (Kompaktions-Steuerungsmodus) und apparativer Parameter (Herzstück- oder Kragenabdichtung des Kompaktierraums) an der Schülpenoberfläche nachweisbar. Schülpen aus mikrokristalliner Cellulose, die mit 2 kN/cm und 7 kN/cm spezifischer Kompaktierkraft und montierter Herzstückabdichtung produziert wurden, haben demgemäß weichere bzw. rauere Randbereiche und festere bzw. glattere Mittenbereiche. Schülpen, die mit der Kragenabdichtung produziert wurden, zeigen diese Art der Härteverteilung nicht mehr und sind homogener. Es gibt also Hinweise darauf, dass die Verdichtung an unterschiedlichen Arealen der Schülpen vom Abdichtungssystem abhängig ist.

Die in dieser Arbeit entwickelten und angewandten Methoden ermöglichen eine umfassende Charakterisierung von Schülpen. Die Bestimmungsfehler der Methoden werden, wenn möglich, angegeben. Zahlreiche Wiederholungsuntersuchungen zeigen den reproduzierbaren Charakter der Analysen.

7 Anhang

7.1 Material

7.1.1 Ausgangsmaterial

7.1.1.1 Cellulosen

Nachdem 1953 erstmals die Darstellung der mikrokristallinen Cellulose aus nativer Cellulose beschrieben wird[119], wird sie ca. 1960 patentiert[120]. Seit dieser Zeit unterscheidet man bei den Cellulosen, die zur Formung fester Darreichungsformen verwendet werden, unter anderem Pulver- und mikrokristalline Cellulosen. Im Gegensatz zur Pulver- oder fälschlicherweise auch so genannten nativen Cellulose besitzt die mikrokristalline Cellulose aufgrund der Verringerung der amorphen Bestandteile[121] einen deutlich höheren Kristallinitätsgrad als die Pulvercellulosen, wodurch sich auch ihre Bezeichnung ableitet[122]. Das Verhältnis von kristallinen und amorphen Anteilen der Molekülpolymere bestimmt die Kompaktibilität dieser Materialien[123,124]. Pulvercellulosen führen bei gleicher Kraft in der Regel zu weniger festen Komprimaten. Bei der Verpressung von mikrokristalliner Cellulose zu Komprimaten diskutiert man die typischerweise zugrunde liegende plastische Verformung mit geringem elastischem Moment[124]. Die Pulvercellulosen zeigen dagegen Bindungsmechanismen, die durch Fragmentation der großen Cellulosefasern indiziert sind und einen deutlich höheren elastischem Anteil[123] aufweisen. Aus beiden Cellulosearten resultieren in unterschiedlicher Ausprägung über weite Verdichtungsstufen hinweg formstabile Presslinge, weshalb sie bereits sehr früh breite Verwendung in der Tablettierung gefunden haben[122] und darüber hinaus zu den wichtigsten Tablettierhilfsmittel gezählt werden[124]. Bedingt durch diese Eigenschaften, über weite Verdichtungsstufen hinweg stabile Komprimate auszubilden[124], haben sich Cellulosen, vor allem die mikrokristalline Cellulose, für die Beforschung der Walzenkompaktierung etabliert[125,62,44,126]. Aus diesen Gründen fanden auch in dieser Arbeit jeweils unterschiedliche Sorten Pulvercellulosen und mikrokristalline Cellulosen als Modellsubstanzen Verwendung. Denn erst vollständig erhaltene Schülpen erlauben eine Analyse mit den in dieser Arbeit beschriebenen Methoden. Dabei wurden für alle Versuche die einzelnen Cellulose Sorten ohne Zumischung weiterer Bestandteile oder Hilfsstoffe verwendet.

7.1.1.2 Pulvercellulosen

VITACEL® A 300 (Neubezeichnung Arbocel® A300) Pulvercellulose der Firma Rettenmaier & Söhne (Ellwangen-Holzmühle, Deutschland) ist gereinigte, mechanisch

zerkleinerte Cellulose, die durch die Verarbeitung von direkt aus Pflanzenfasern hergestellter Alpha-Cellulose gewonnen wird und in pharmazeutischer Qualität vorliegt: Sie entspricht Ph. EUR., USP/NFund dem JP[127]. Das Granulat weist eine mittlere Partikelgröße von 200 µm auf, hat einen Trocknungsverlust von max. 6 Prozent (zum Zeitpunkt der Auslieferung) und eine Schüttdichte von annähernd 0,35 g/cm³[127]. Der Anwendungsbereich ist nach Deklaration vornehmlich als Füllstoff, ferner als Direkttrockenbindemittel für Tabletten vorgesehen. Vitacel® A300 unterstützt den Zerfall von Arzneiformen. In der vorliegenden Arbeit fand die Charge mit der Bezeichnung 0708090817 als Trockenbindemittel Verwendung.

ELCEMA ® P050 Pulvercellulose von Degussa® AG (Düsseldorf) ist ebenso ein feines weißes Pulver ohne Geruch und Geschmack. Es ist als Pulver bezüglich seiner mittleren Partikelgröße mit 40-70 µm deutlich feiner. Es eignet sich insbesondere als Füll- und Bindemittel für Tabletten. Seine Pulvercharakteristik unterscheidet es im Vergleich zu Vitacel A300 auch dahingehend, als dass es eine schlechtere Fließfähigkeit zeigt[128]. In der vorliegenden Arbeit fand die Charge mit der Bezeichnung 0702081026 als Trockenbindemittel Verwendung.

7.1.1.3 Mikrokristalline Cellulosen

Avicel PH 101, Avicel PH 102 und **Avicel PH 200** sind mikrokristalline Cellulosen (MCC), die generell Anwendung bei der Direktverpressung, Trocken- und Feuchtgranulierung, Extrusions-Spheronisation und Einkapselung finden und ebenfalls in pharmazeutischer Qualität vorliegen[129]. Auch sie werden als gereinigte, mechanisch zerkleinerte Cellulosefasern aus der Alpha-Cellulose hergestellt, mit dem Unterschied, dass im Anschluss noch ein Hydrolyseschritt erfolgt, der einen Großteil der amorphen Bereiche des Moleküls zerstört. Im vorliegenden Fall eignete es sich hervorragend zur Herstellung von formstabilen Schülpen. **Avicel PH 101** (Charge Nr.: 6038C, FMC) weist eine mittlere Partikelgröße von 50 µm auf und hat eine Schüttdichte von 0,28 g/cm³. **Avicel PH 102** (Charge Nr.: 7808C, FMC) zeigt eine mittlere Partikelgröße von 90 µm auf und eine Schüttdichte von 0,31 g/cm³. **Avicel PH 200** (Charge Nr.: 11148C, FMC) ist ein Granulat mit einer mittleren Partikelgröße von 180 µm und einer Schüttdichte von 0,32 g/cm³. Alle drei Avicel PH Sorten weisen einen Polymerisationsgrad von 230 auf und zeigen einen Trocknungsverlust (zum Zeitpunkt der Auslieferung) von 4 %.

7.1.2 Polymer für Versiegelung (Lackspray)

Um die Schülpen und Tabletten für die Porositäts-Bestimmungen mittels der Auftriebsmethode zugänglich zu machen, mussten sie aus den dort genannten Gründen mit einem organisch gelöstem schwarzen Polymer (Lackspray) versiegelt werden. Hierzu kam das in der Autoindustrie eingesetzte schnelltrocknende Goldflip® Rallye Lackspray (Type-Bezeichnung 42884) mit Treibmittel der Firma Weber GmbH zum Einsatz. Über die tatsächliche Zusammensetzung waren keine Informationen zugänglich. Die Dichte des getrockneten Polymerfilms ($\rho_{Polymer}$) betrug 1,2047 g/cm³ (±0,0021).

7.1.3 Auftriebsmedien für Dichtebestimmungen

Isopropanol (2-Propanol) fand als Auftriebsmedium zur Porositätsbestimmung der Schülpe mittels der Auftriebsmethode Anwendung; Charge Nr.: 1303; Grüssing GmbH;

$\rho_{2\text{-Propanol}}$ = 0,749 g/cm³ (20,1°C).

n-Heptan fand als zweites Auftriebsmedium Anwendung; Charge Nr.: 1288; Grüssing GmbH; $\rho_{n\text{-Heptan}}$ = 0,646 g/cm³ (20,1 °C).

Die Dichtebestimmung der beiden Medien erfolgte nach Arzneibuch (→ Kapitel 7.3.8).

7.2 Geräte

7.2.1 Gerteis Walzenkompaktoren

Bei den eingesetzten Walzenkompaktoren Mini-Pactor®, Macro-Pactor® 50 und Macro-Pactor® 100 aus dem Hause Gerteis Maschinen + Processengineering AG (Jona Schweiz) handelt es sich um moderne 3-W-Polygran Maschinen von grundprinzipiell gleichem und herstellertypischen Aufbau. Die Kompaktoren zeichnen sich durch einfache und kompakte sowie effektive Bauweise aus: Die Funktionseinheiten **Pulverdosierung und Materialführung**, die **Kompaktierung** und **Zerkleinerung** der Komprimate durch einen Granulator sind **in einem Gerät zusammengefasst**. Die Kombination der Wahl des Materials aller produktberührenden Materialien, des konzeptionellen Aufbaus der unterschiedlichen Prozesseinheiten[130] und deren Steuerung mittels einer speicher-programmierbaren Steuerung (SPS) über ein Operator Panel erlaubt deren Einsatz nach internationalen GMP Richtlinien und darüber hinaus eine einfache Handhabung der Maschinenbedienung. Allen drei eingesetzten Maschinen ist ebenfalls gemeinsam, dass die Presswalzendurchmesser bei variierenden Breiten jeweils 250 mm betragen. Der Hersteller wirbt hierbei für die komplikationslose Übertragbarkeit prozeduraler und apparativer Größen von den kleineren Geräten auf die größeren (scaling-up).

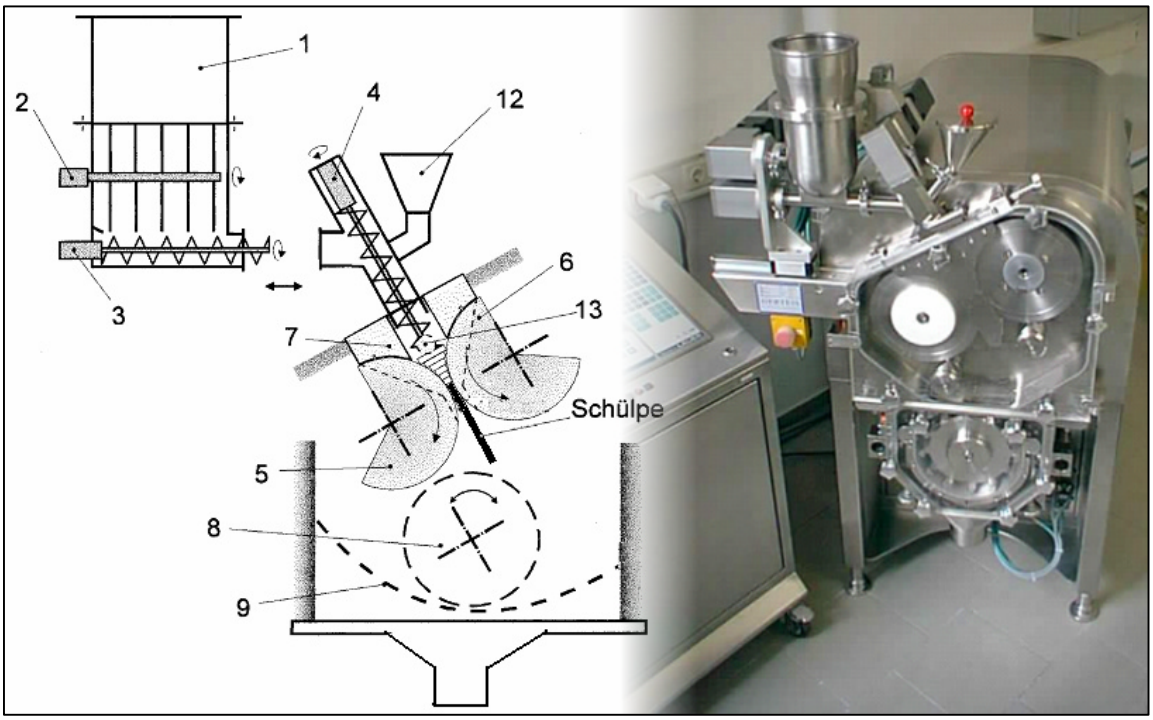


Abbildung 7.1 ***links***: schematische Darstellung eines Gerteis-3W-Polygran Walzenkompaktors. ***rechts***: Mini-Pactor®

Fülltrichter (**1**), Auflockerer (**2**), Dosierschnecke (**3**), Stopfschnecke (**4**), Kompaktierwalzen (**5-6**), Herzstück (**7**), Granulator-Rotor(**8**), Granuliersieb (**9**)Kleinstmengentrichter (**12**) Entlüftung (**13**)

7.2.1.1 Aufbau

7.2.1.1.1 Dosiereinheit

Die Dosiereinheit sorgt für einen lückenlosen und gleichmäßigen Vortrieb des Materials in Richtung Kompaktiereinheit. Sie besteht aus dem Fülltrichter (1), der Dosierschnecke (3) und der Stopfschnecke (4). Ein Auflockerer (2) innerhalb des Fülltrichters gewährleistet zunächst eine stete Zerstörung der entstandenen Brücken innerhalb des Ausgangspulvers: das Material fällt kontinuierlich in den Einzugsbereich der Dosierschnecke. Dieses wird von ihr anschließend zur Stopfschnecke vorgetrieben, welche das Material im so genannten T-Stück übernimmt. Die verdrängte Luft als Folge dieser leichten Verdichtungen entweicht dabei über den Kleinmengentrichter (12) beziehungsweise die eingearbeiteten Sintermetallfilter (13). Durch das entsprechend montierte Entlüftungsrohr ist hier optional die Verwendung eines Vakuumsystems für die Steigerung der Effizienz während dieser Verdichtung vorgesehen, wurde aber in vorliegenden Versuchen nicht eingesetzt.

7.2.1.1.2 Kompaktiereinheit

Die Kompaktiereinheit besteht im Wesentlichen aus den beiden Kompaktierwalzen. Die Druckwalze (Slavewalze) (6) ist beweglich gelagert und überträgt die Gesamtkraft der hydraulisch funktionierenden und regelbaren Druckanlage auf das Material im Spalt zwischen den beiden Walzen (Slave- & Masterwalze (5)). Damit erfüllt Gerteis die Bedingungen, die bereits 1970 von der Arbeitsgruppe W. Pietsch[20] für moderne Walzenkompaktoren gefordert wurden. Da sich die Druckwalze dem jeweiligen Füllstatus des Spaltes von der Stellung her anpassen kann wird eine homogene Druckausübung auf das Produkt möglich, wenn auch die Verdichtungsverhältnisse während der Kompaktierung Spaltweitenabhängig variieren. Dies hat zum einen den Vorteil, dass auch bei inhomogener Materialzufuhr eine homogene Schülpe bezüglich der Verdichtungsleistung erhalten wird, zum anderen aber Schülpen resultieren, die seitens ihrer Höhe variieren könnten[20]. Diesem Effekt wird jedoch im vorliegenden Fall durch die optionale Zuschaltung der vollautomatischen Steuerung (→ Kapitel 7.2.1.2.1) begegnet.

Die Stopfschnecke übernimmt im Bereich des Einzuges der Kompaktierwalzen die Funktion des Vorverdichtens (Stopfens). Diese Phase gehört streng genommen bereits zur Kompaktierungsphase, weshalb sie auch der Kompaktiereinheit zugeordnet werden kann.

7.2.1.1.3 Abdichtungssysteme

Der Kompaktierbereich zwischen den beiden Walzen wird zu den Seiten hin durch die Herzstück- oder die Kragenabdichtung begrenzt (vgl. Abb. 7.2). Dies stellt sicher, dass das Ausgangsmaterial nicht aus dem Einzugsbereich bzw. dem eigentlichen Kompaktierbereich unkomprimiert hinaus fließt. Die **Herzstückabdichtung** besteht aus einer Teflonplatte, die von einem entsprechend geformten stabilen Edelstahlträger gehalten wird und dabei die beiden Walzenflanken umschließt. Alternativ fällt die Teflonplatte weg und eine direkte Keramikbeschichtung des Halters sorgt für den abschließenden Kontakt zu den Walzen. Die Abdichtung sitzt fest, während sich in ihr die beiden Walzen gegenläufig drehen. Bei der **Kragenabdichtung** dagegen werden beidseitig der Masterwalze Kragen aus Edelstahl angeschraubt, zwischen die die Slavewalze nach dem punch-and-die Prinzip passgenau eindringen kann. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurden beide Abdichtungsprinzipien einbezogen.

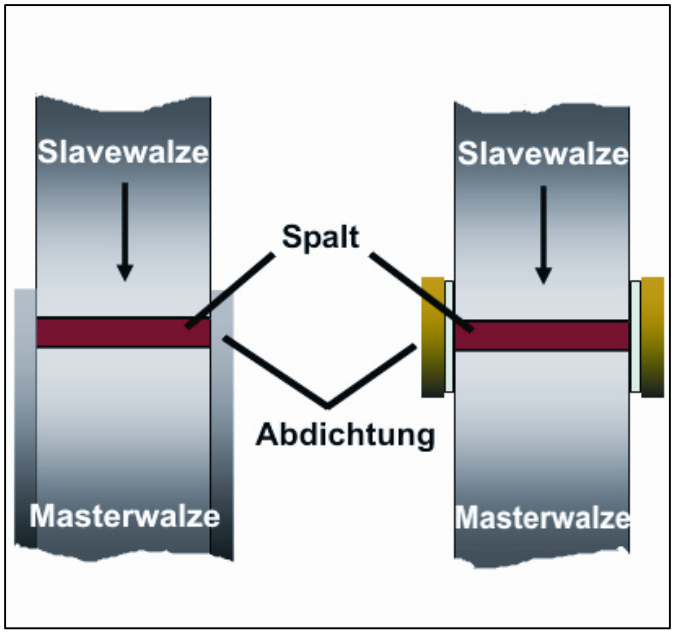


Abbildung 7.2 Vergleichende schematische Darstellung der Abdichtungssysteme (Sicht von unten): **links:** Kragen; **rechts:** Herzstück

7.2.1.2 Steuerung

Die prozeduralen Kompaktier-Parameter sind durch eine Steuerungsvorrichtung für den Anwender programmier-, steuer- und auswertbar. Diese Speicher Programmierbare Steuerung (SPS) ist in Form einer Slot CPU in einem Industrie-PC des Operator Panels eingebaut. Als Betriebssystem fungiert das Microsoft® Windows NT. Die Bedieneroberflächen sind mit Siemens WinCC® V5 realisiert. Die für die Steuerung notwendigen Ein/Ausgabemodule sowie die Antriebssteuerungen sind über einen Profi-Bus an den SPS-CPU angeschlossen[131]. Die SPS sorgt dafür, dass alle wesentlichen Einstellungen bezüglich Soll- und Istwerten kontinuierlich abgeglichen sowie aufgezeichnet werden. Der Abgleich wird dabei durch die Ansteuerung der entsprechenden Aggregate vollzogen. Als wichtigste kontrollierbare Parameter der Do-

sier- und Kompaktiereinheit seien folgende genannt: Drehzahl und Drehmoment des Auflockerers; Drehzahl und Drehmoment jeweils der Dosier- und Stopfschnecke; Drehzahl, Drehmoment, sowie absolute Stellung und Presskraft der Slavewalze; Drehzahl und Drehmoment der Masterwalze. Die durch die Software dargebotenen Möglichkeiten erlauben den Kompaktierbetrieb nach verschiedenen Steuerungsmodi, deren ausführliche Beschreibung in der Literatur zu finden sind[24]. Die in dieser Arbeit angewandten Steuerungsmodi unterscheiden sich in einem vollautomatischen- und manuellen Steuerungsmodus und sind wie folgt definiert:

7.2.1.2.1 Vollautomatische Steuerung

Die vollautomatische Steuerung kombiniert eine Spalt- und Drehzahl- bzw. Drehmomentregelung der Förderschnecken (Dosier- und Stopfschnecke). Die Spaltregelung sorgt dafür, dass die Zufördermenge der Stopfschnecke stets so hoch gehalten wird, dass eine konstante Spaltweite bei gleich bleibender Kompaktierkraft und gleich bleibender Kompaktiergeschwindigkeit resultiert. Hierfür bedingt es eines SPS-Kontrollierten Zusammenspiels zwischen Dosier- und Stopfschnecke. Bei beispielsweise schlecht fließendem Ausgangsmaterial kann es trotz Auflockerers zu Totvolumina innerhalb der Dosierschnecke kommen. Durch die Trennung der beiden Schnecken in Verbindung mit der aktivierten drehmomentregelnden Steuerung derselben wird diese Störung abgefangen: Die Drehmomentregelung der Dosierschnecke erfasst dabei zuverlässig Materiallücken und kompensiert sie durch entsprechende Drehzahlerhöhung, sodass stets ausreichend Material am Mündungsbereich von Dosier- und Stopfschnecke zur Verfügung steht. Die Steuerung ist so ausgelegt, das der Kompaktiereinheit stets soviel Material zur Verfügung gestellt wird, wie für eine homogene und gleichförmige Kompaktion bei gegebener Kraft und Geschwindigkeit vonnöten ist. Das Resultat ist eine über den gesamten Prozess gleichförmig hergestellte Schülpe.

7.2.1.2.2 Manuelle Steuerung

Im Gegensatz zur automatischen Steuerung werden bei der manuellen Steuerung die Parameter bezüglich der Dosierung und Kompaktierung des Materials fest vorgegeben. Das Resultat sind in der Regel inkonstant produzierte Schülpen. Mit dieser Einstellung sollten herkömmliche unkontrollierte Kompaktierverfahren simuliert werden.

Der Einfluss der Steuerungsmodi wurde nur an Schülpen untersucht, die mit dem Mini-Pactor® produziert wurden.

7.2.1.3 Mini-Pactor®

Mit dem Mini-Pactor ® der Firma Gerteis AG (Jona, Schweiz) stand der derzeit kleinste voll funktionsfähige 3 W Walzenkompaktor aus der Produktserie zur Verfügung. Seine Kenngrößen bezüglich der Maschinendaten, die ihn wesentlich von den anderen beiden Typen unterscheidet, sind zum einen, dass er über eine kleinere Dosiereinheit verfügt und zudem auch mit 25 mm Breite die schmalsten Walzen aufweist. Dieser Kompaktortyp erreicht mit nur ca. 1 kg Ansatzgröße den kleinsten Materialbedarf bezüglich konstanter Kompaktierbedingungen, wodurch er sich als ein im Labormaßstab arbeitendes Gerät für unsere Untersuchungen geeignet hat. Schülpen, die hier separiert werden, zeigen eine maximale Breite von 25 mm.

7.2.1.4 Macro-Pactor® 50

Der Macro-Pactor® 50 ist der zweitkleinste Walzenkompaktor aus der Serie. Er weist eine Walzenbreite von 50 mm auf. Hierdurch bedingt sich eine höhere Verarbeitungsleistung, die sich auch in einer größeren Dosieranlage äußert. Der minimale Materialbedarf um steady-state Bedingungen zu erlangen liegt bei ca. 3 kg.
Schülpen, die hier separiert werden, weisen eine maximale Breite von 50 mm auf.
Der Macro-Pactor® 50 stand uns vor Ort für einen begrenzten Zeitraum zur Durchführung der praktischen Arbeit zur Verfügung.

7.2.1.5 Macro-Pactor® 100

Der Macro-Pactor® 100 ist das nächstgrößere Walzenkompaktiergerät aus der Serie der 3-W-Polygran Walzenkompaktoren der Fa. Gerteis. Seine Walzenbreite beträgt 100 mm. Hierdurch bedingt sich ein gegenüber den kleineren Modellen gesteigerter Materialdurchsatz. Seine funktionellen Einheiten sind dementsprechend größer ausgelegt. Der minimale Materialbedarf, um steady-state Bedingungen zu erlangen liegt bei mehreren kg Ausgangsmaterial. Schülpen, die hier separiert werden, weisen eine Maximalbreite von 100 mm auf. Der Macro-Pactor® 100 stand bei der Firma Bayer AG in Leverkusen.
Die Tabelle 7.1 gibt eine vergleichende Übersicht der wichtigsten Parameter der in dieser Arbeit verwendeten Walzenkompaktoren wieder:

Tabelle 7.1 Übersicht Kenngrößen 3 W-Polygran Kompaktoren (Gerteis AG)

	Mini-Pactor®	**Macro-Pactor® 50**	**Macro-Pactor® 100**
Walzenbreite	25 mm	50 mm	100 mm
Walzendurchmesser	250 mm	250 mm	250 mm
Durchsatzleistung, *typisches Produkt*	100 kg/h	200 kg/h	400 kg/h

7.2.2 Korsch® EKO/DMS Exzentertablettiermaschine

Für Tablettierungsarbeiten fand die instrumentierte Exzentertablettiermaschine (EK0/DMS, Nr. 1.0083.92, Fa. Korsch®) Anwendung. Die Tablettiergeschwindigkeit war fest auf die Hubzahl von 10 min^{-1} eingestellt. Verwendung fanden biplane Stempelpaare mit 11 und 13 mm Durchmesser (Fa. Ritter). Die mit DMS instrumentierte Tablettiermaschine ermöglichte die Aufzeichnung der Kraftwerte für Ober- und Unterstempel (Messrate = 600·1/s). Durch die Installation eines zusätzlichen induktiv arbeitenden Wegaufnehmers (W 20 TK, Nr. 52853, Präzision <0.4 %, Hottinger Baldwin Messtechnik GmbH) am Oberstempelhalter war darüber hinaus auch die Aufzeichnung des zurückgelegten Weges, und damit Erkenntnisse über die in-die-Steghöhe der Tabletten möglich. Die Kalibrierung der Anlage erfolgte durch Mitarbeiter der Universität und ist in der Habilitationsschrift von Picker[132] ausführlich beschrieben. Die Daten wurden über einen Verstärker (DMC plus V1.4, Nr. D183463 A, Fa. HBM) mit integrierter A/D-Wandlerkarte an einen Macintosh Computer (Mac System 7.5) weitergeleitet und mit Hilfe der Software (BEAM V 3.4, Fa. AMS) verarbeitet. Die Datenauswertung erfolgte nach Transfer auf einem externen Standard-PC.

7.2.3 Fischerscope H100® – registrierendes Mikrohärte-Prüfgerät

Die registrierenden Mikrohärteprüfungen zur Auswertung der Martenshärten wurden mit dem Fischerscope H 100® der Firma Helmut Fischer GmbH+Ko.KG aus Sindelfingen durchgeführt. Als Indenterkörper fanden für Voruntersuchungen die so genannte Vickerspyramide, für die eigentlichen Prüfungen der Kugelindenter mit einem Durchmesser von 1 mm Anwendung. Der Messkopfhalter trägt die Bezeichnung SMC048. Sowohl das Aufsetzen des Indenters auf die Oberfläche als auch der Eindringvorgang werden durch eine mikroprozessorgesteuerte Elektronik überwacht. Laut Herstellerangaben ist die Auflösung der Tiefenmessung = 1nm, die Auflösung der Prüfkraft (Messkraft) < 0,02 mN. Die Genauigkeit dieser Geräteklasse liegt bezo-

gen auf den Endwert bei 0,5 % und besser. Die Härtedaten wurden mit der spezifischen Software WIN-HCU® V1.9 der gleichen Firma für die Weiterverarbeitung auf Windows-Plattformen kompatibel ausgewertet[2].

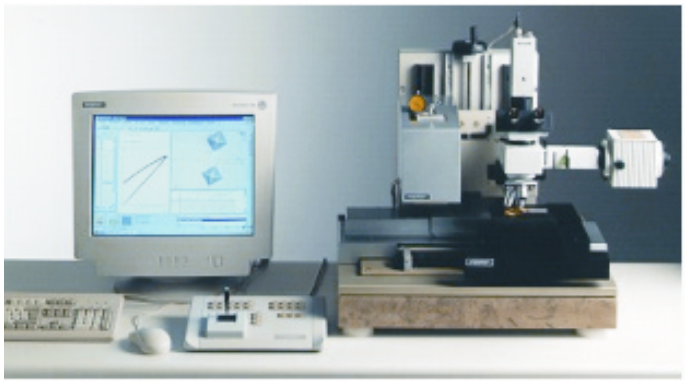


Abbildung 7.3 Mikrohärtemessgerät Fischerscope H100®[2]

7.2.4 Hommeltester T2000® – Oberflächenprofilanalyzer

Die Oberflächenprofile der Schülpen wurden durch den mechanisch arbeitenden Profilanalyzer Hommeltester T2000® der Firma Hommelwerke GmbH aus Deutschland aufgenommen. Die applizierte Profilnadel mit einer Diamant-Spitze trug die Bezeichnung Tap TKL 100/17. Ihr Rundungsradius betrug 2 µm, der Rundungsgrad betrug 90°. Die Auflagekraft, mit der die Nadel auf dem Probenkörper auflag, betrug 0,5 mN. Die Auflösung des Gerätes erlaubte 533 Messwerte pro mm Abtaststrecke. Die Datenauswertung erfolgte mit der gerätezugehörigen Standard-Software auf einem PC[133].

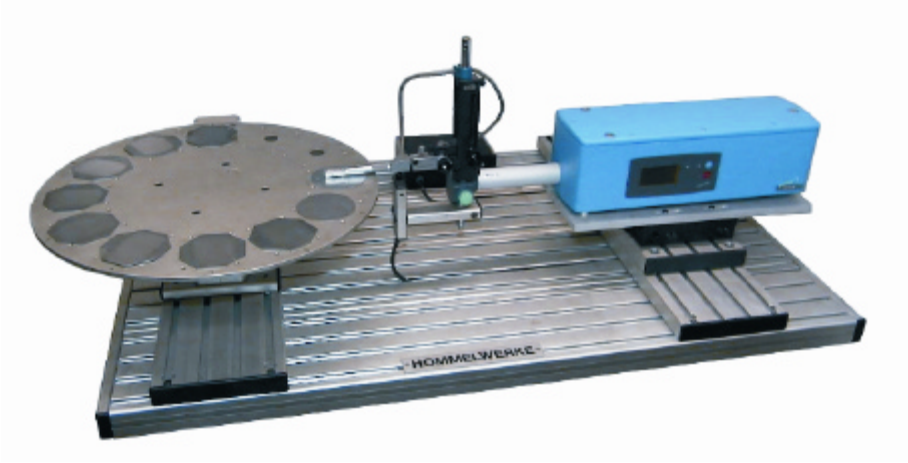


Abbildung 7.4 Oberflächen-Analysiergerät Hommeltester der Hommelwerke GmbH. *Abbildung ähnlich Typ T2000®* [1]

7.2.5 Analysenwaage in Apparatur zur Dichtebestimmung

Das Gerät zur Dichtebestimmung wurde durch unsere Werkstatt individuell konstruiert und wird an entsprechender Stelle in der Arbeit ausführlich beschrieben (→ Kapitel 3.3.1.2.1). Unter anderem wurde in die Apparatur die Analysewaage (BP 310 S, Sartorius - Deutschland) fest integriert.

7.2.6 Vector 22/N® Spektrometer für NIR-Spektroskopie

Das Gerät Vector 22/N® der Firma Bruker Optik GmbH, Ettlingen, Deutschland stand uns für die spektroskopischen Bestimmungen an den Tabletten und Schülpen zur Verfügung. Als Lichtquelle diente eine Wolfram Lampe. Datenerfassung und Auswertung fand mit Hilfe der Software OPUS-NT® 4.0 auf einem Standard-PC statt. In der Tabelle 7.2 sind die wichtigsten Geräteparameter und die gewählten Einstellungen aufgelistet.

Tabelle 7.2 Geräteparameter und Einstellungen am Vector 22/N®

Lichtquelle	Tungsten (NIR)
Detektor-Einstellungen	*Transmission:* InGaAs *Reflexion:* PbS;-3350;0,9
Akquisitions-Modus	Doppelseitig: vorwärts – rückwärts
Apodisations-Funktion	Blackman-Harris 3-Term
Phasenauflösung	128
Phasenkorrekturmodus	Power Spectrum
Zero Filling - Faktor	2

7.2.7 Erweka TBH 200 für Bruchkräfte der Tabletten

Die Bruchkräfte der Tabletten wurden mit dem Erweka TBH 200 der Firma Erweka GmbH ermittelt. Für jede Untersuchung wurden die Prüfbacken gründlich mit einem Pinsel von Restbeständen einer bereits getesteten Tablette gereinigt[95]. Die Daten für die Bruchkräfte wurden über einen Display ausgegeben und manuell auf einen PC übertragen. Die Bestimmungspräzision der Festigkeitswerte lag nach Auskunft bei ± 1 N[134].

7.2.8 Sartorius Analysenwaage für Gewichtsanalysen

Alle Werte der Massenangaben sowie die Einwaagen für die Tablettierung wurden mit Ausnahme der Massen-Angaben für die Berechnung der Porositäten auf einer Analysenwaage (Basic A 210 S, Fa. Sartorius) durchgeführt.

7.3 Methoden

7.3.1 Kompaktierung

7.3.1.1 Allgemeines

Die Herstellung der Schülpen für die Entwicklung und Überprüfung der Methoden zur Charakterisierung der Schülpeneigenschaften erfolgte mit unterschiedlichen prozeduralen und apparativen Parametern in Abhängigkeit der verwendeten Kompaktoren. Eine Übersicht geben die Tabellen 7.2 bis 7.4 wieder.

Vor der Kompaktierung der jeweiligen Materialien wurden die Dosier- sowie die Kompaktiereinheit komplett zerlegt, nass gereinigt und über Nacht (mindestens ca. 12 h) mit Hilfe von Warmluft (50°C) ausgiebig getrocknet. Anschließend erfolgte die Montage, die stets von derselben Person nach Vorschrift erfolgte. Die Parameter zum definierten Anzug wichtiger produktionsrelevanter Verschraubungen wurden mit einem Drehmomentschlüssel kontrolliert eingehalten. Die klimatischen Bedingungen des Produktionsraumes konnten nicht kontrolliert werden und unterlagen den natürlichen und produktionsbedingten Schwankungen (Temperatur: 23,1°C ±1,3°C; rel. Luftfeuchte: 55 % ±13 %). Die Ausgangsmaterialien wurden erst unmittelbar vor Versuchsbeginn aus einem separaten klimatisierten Lagerraum (Tablettierraum) (→ Kapitel 7.3.2.1) entnommen und sofort verarbeitet.

Die Beschickung der Anlagen mit den jeweiligen Ausgangsmaterialien erfolgte stets über den Dosiertrichter. Der Kleinmengentrichter blieb in allen Fällen unbenutzt. Im Falle des vollautomatischen Betriebsmodus wurden die Schülpen generell erst dann separiert, wenn das Operator Panel den erfolgten Abgleich der Soll- und Istdaten der instrumentierten Kompaktoren über einen Zeitraum von mind. 20 Sekunden anzeigten, und damit den Zustand des steady-state signalisierten. Dies bedeutete einen über den Prozessverlauf konstant gehaltenen Spalt von 2 mm und eine Walzendrehzahl von 3 UpM (ohne nachweisbare Schwankungen: ± 0,0 mm Spaltschwankungen; ± 0,0 UpM jeweils laut Auswertung des Chargenprotokolls). Diese Bedingungen wurden in der Regel bei Kompaktierung der mikrokristallinen Cellulosen nach 2 - 3 Minuten, bei Kompaktierung der Pulvercellulosen nach etwa 5 – 10 Minuten erreicht. Es zeigte sich, dass der Kompaktierprozess während der Separierungsphase der Schülpen nicht unterbrochen werden durfte, da hier, durch eine Betriebsneuaufnahme bedingt, Initialschwankungen zu wiederum inkonstanten Produktionsparametern führten.

Da sich unter Verwendung des manuellen Kompaktiermodus erwartungsgemäß keine steady-state Bedingungen einstellten, wurden die Schülpen in Anlehnung an die beobachtete minimal notwendige Vorlaufzeit bei automatischer Steuerung erst nach ca. 2 Minuten aus dem laufenden Prozess separiert.
Zum Einsatz kamen jeweils nur die entsprechenden Walzenpaare mit glatten Oberflächen.
Die Separierung der Schülpen erfolgte bei dem Macro-Pactor® 100 und dem Macro-Pactor® 50 mittels eines integrierten Schülpenprobenziehers unmittelbar nach Austritt aus dem Kompaktierspalt. Die Schülpen des Mini-Pactor® wurden aufgrund des Fehlens einer solchen Einrichtung individuell während des laufenden Betriebs mit der Hand entnommen. Die Separierung der Kragenschülpen erwies sich wie in der Einleitung bereits erwähnt deutlich schwieriger. Hierfür mussten der Mini-Pactor® und der Macro-Pactor® 100 regelmäßig angehalten und demontiert werden. Generell wurden jeweils ca. 400 – 800 Gramm Schülpenmaterial aufgefangen. Bei Verwendung des Macro-Pactor® 100 waren es bedingt durch die Walzenbreite und der damit breiteren Schülpe deutlich mehr.
Die Schülpen wurden unmittelbar nach Erhalt in beschriftete Tüten aussortiert und unter den definierten Lagerungsbedingen (→ Kapitel 7.3.4) aufbewahrt.

7.3.1.2 Durchführung

Die individuell variierten prozeduralen und apparativen Größen und Materialien zur Darstellung der einzelnen Schülpen sind für die einzelnen Kompaktoren **Mini-Pactor®, Macro-Pactor® 50** und **Macro-Pactor® 100** in nachfolgenden Tabellen 7.3 bis 7.5 übersichtlich aufgeführt. Wiederholt produzierte Schülpen zwecks Ergänzungsuntersuchungen sind in den Darstellungen nicht berücksichtigt, zumal sie mit identischen Parametern gefertigt wurden.

Tabelle 7.3 Produktionsparameter mit **Mini-Pactor®**

Betriebsmodus	**Vollautomatisch**		**Manuell**	
Abdichtungssystem	**Herzstück**	**Kragen**	**Herzstück**	**Kragen**
spez. Kompaktierkraft **[kN/cm]** **Avicel PH 101**	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 18	2, 7	X	X
spez. Kompaktierkraft **[kN/cm]** **Avicel PH 200**	2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18	X	X	X
spez. Kompaktierkraft **[kN/cm]** **Vitacel A300**	4,6,8,10,12,14,16,18, 20	X	X	X
spez. Kompaktierkraft **[kN/cm]** **Elcema P050**	4,6,8,10,12,14,16,18, 20	X	X	X

x = unberücksichtigt

Tabelle 7.4 Produktionsparameter mit **Macro-Pactor® 50**

Betriebsmodus	**Vollautomatisch**		**Manuell**	
Abdichtungssystem	**Herzstück**	**Kragen**	**Herzstück**	**Kragen**
spez. Kompaktierkraft **[kN/cm]** **Avicel PH 101**	2, 5, 7	2, 7	2, 7	X
spez. Kompaktierkraft **[kN/cm]** **Avicel PH 102**	5, 7	X	X	X

x = unberücksichtigt

Tabelle 7.5 Produktionsparameter mit **Macro-Pactor® 100**

Betriebsmodus	**Vollautomatisch**		**Manuell**	
Abdichtungssystem	**Herzstück**	**Kragen**	**Herzstück**	**Kragen**
spez. Kompaktierkraft **[kN/cm]** **Avicel PH 101**	2, 7	2, 7	X	X

x = unberücksichtigt

7.3.2 Tablettierung

7.3.2.1 Allgemeines

Zur Darstellung geeigneter Probenkörper als Alternative zu den Schülpen wurden von allen Materialien mit Ausnahme des Avicel PH 102 Tabletten hergestellt.

Die Tablettierung erfolgte stets unter gleich bleibenden konditionierten klimatischen Bedingungen bezüglich Temperatur- und Feuchtigkeitswerte (Temperatur: 21°C ± 1°C, rel. Luftfeuchtigkeit: 45 % ± 2%). Hierdurch sollte ein möglicher Einfluss durch schwankende klimatische Bedingungen des Testumfeldes vermieden werden. Ziel- und Kontrollgrößen beim Tablettieren waren die jeweils angestrebten maximalen Oberstempelpresskräfte und die minimale Steghöhen (in die). Beide Werte wurden für jede einzelne Tabletten aufgezeichnet. Die Tabletten wurden chargenweise in einzelnen Reagenzgläsern separiert und jeweils chronologisch aufgestapelt, sodass auch zu einem späteren Zeitpunkt jeder Tablette die ermittelten zugehörigen Parameter (Durchmesser, Steghöhe, Bruchkraft, etc.) individuell zugeordnet werden konnten.

7.3.2.2 Durchführung

7.3.2.2.1 Tablettierung für Martenshärte Untersuchungen

Zur Überprüfung der Martenshärte wurden jeweils 10 Tabletten mit einem Durchmesser von 11 mm produziert. Die realisierten Oberstempelpresskräfte bei jeweils angestrebten 2 mm Steghöhe (in die) betrugen dabei: *vergleiche Tabelle 7.5*

Tabelle 7.5 Produktionsparameter der Tabletten für die Martenshärte Bestimmungen

	Avicel PH 200	**Avicel PH 101**	**Elcema P050**	**Vitacel A300**
Oberstempel-Presskraft [kN]	2,09 ± 0,03	2,04 ± 0,03	2,17 ± 0,06	2,08 ± 0,02
	6,15 ± 0,04	6,09 ± 0,12	5,99 ± 0,07	6,09 ± 0,03
	10,13 ± 0,09	10,09 ± 0,15	9,99 ± 0,18	10,10 ± 0,08
	14,07 ± 0,1	14,65 ± 1,59	14,80 ± 1,56	14,75 ± 1,49
	18,02 ± 0,1	18,14 ± 0,13	17,98 ± 0,12	17,95 ± 0,05

Es wurden folgende Daten für jede Tablette aufgezeichnet: **Oberstempelpresskraft, Steghöhe in der Matrize** und **Steghöhe unmittelbar nach Auswurf** aus der Matrize. Die maximale Abweichung der Steghöhen (in die) betrug ± 0,01 mm. Die Tablet-

ten wurden unmittelbar nach Fertigung unter den definierten Lagerungsbedingungen aufbewahrt.

7.3.2.2.2 Tablettierung für Überprüfung der Auftriebsmethode

Für die Überprüfung der Methode zur Bestimmung der scheinbaren Dichte von Schülpen nach der Auftriebsmethode wurden geometrisch eindeutig definierbare Körper gesucht, die dem Charakter der Schülpen bezüglich Material und Darstellung möglichst nahe kommen. Hierzu wurden jeweils 21 biplane Tabletten aus Avicel PH 101 bei drei unterschiedlichen Verdichtungsstufen (Oberstempelpresskräften: 2, 5, 7 kN) und einem Durchmesser von 13 mm verpresst. Die Zielsetzung war hierbei der Erhalt intakter und mechanisch stabiler Tabletten. Da die Tablettenporositäten zu einem späteren Zeitpunkt für jede Tablette individuell berechnet werden konnte, wurden kleinere Schwankungen bezüglich Masse bzw. Oberstempelpresskraft akzeptiert. Die resultierenden Tabletten zeigten ein Durchschnittsgewicht von 500 mg ± 4 mg. Eine Aufzeichnung der Tablettierdaten (Kraft und Steghöhe) war nicht notwendig.

7.3.3 Bruchkrafttestung

Um statistische Auswertungen realisieren zu können, wurden jeweils 10 Tabletten der unterschiedlichen Sorten, die zuvor der Mikrohärtetestung dienten, vermessen. Der Ablauf erfolgte dabei so, dass jeder Tablette chronologisch nach Herstellungsnummer die jeweiligen Daten der Bruchkraft zugeordnet werden konnte. Bedingt durch die mit ca. 2 mm geringe Steghöhe wurden die Tabletten unter Zuhilfenahme einer Unterlegscheibe aus weichem Schaumstoff derart erhöht positioniert, dass der Prüfbacken des Testgerätes die Tablettenseite komplett erfassen konnte. Die Auswertung der Bruchkraft erfolgte in der Einheit Newton (N).

7.3.4 Definierte Lagerung von Schülpen und Tabletten

Die Lagerung sowie der Transport der Schülpen und Materialien erfolgten über Silikat-Trockengel in entsprechend dimensionierten Exsikkatoren bzw. Transportbehältnissen. Die Tabletten wurden dazu ergänzend chronologisch in Reagenzgläsern sortiert. Die relative Lagerungsluftfeuchtigkeit lag bei konstant 35 %. Bei Anwendung der nichtinvasiven Untersuchungsmethoden wurden die Schülpen jeweils für folgend genannte Zeiträume vorübergehend aus diesen Behältnissen entnommen:

Mikrohärte Prüfung: ca. 30 Minuten, **Profilometrische Prüfung**: ca. 60 Minuten, **NIRS**: ca. 20 Minuten. Die Tabletten wurden für die Mikrohärte Prüfungen ebenfalls vorübergehend für ca. 30 Minuten entnommen.

7.3.5 Steghöhe der Tabletten und Höhe der Schülpen

Die Messungen der Steghöhen der Tabletten, der Referenzmaterialien und der Schülpen wurden jeweils mit der gleichen Mikrometerschraube (**Digimatic, Mitotuyo Corp., Tokyo - Japan**) von derselben Person durchgeführt. Dabei wurde die Bestimmung jeweils an der Mitte der Probenkörper einmalig bezüglich der Messstelle durchgeführt. Der Messfehler der Mikrometerschraube wurde experimentell ausgewertet. Hierzu wurde ein gleichförmiges, tablettenartiges Metallstück 20 Einzelmessungen unterzogen. Das Ergebnis zeigte einen Mittelwert von 1,997 mm ± 0,006 mm. Das Gerät zeigt demnach bei zu vermessenden Höhe von ca. 2 mm eine Präzision < 0,3 %.

7.3.6 Porositäts- und Dichtebestimmungen

7.3.6.1 Definitionen

Die Pulverpartikeldichte (früher wahre Dichte) ρ_{Pulver} beschreibt das wahre Volumen einer Substanz unter der Annahme der Abwesenheit von geschlossenen Poren (Hohlporen). Sie wird in der Regel für die pulverförmigen Ausgangsmaterialien angegeben und mittels Helium-Gaspyknometrie bestimmt. Die Dichteangabe von Komprimaten erfolgt in Form der scheinbaren Dichte (ρ_s). Sie resultiert aus wahrem Volumen des Ausgangsmaterials und des Volumens der Poren. Aus ihr kann man die relative Dichte bzw. Porosität errechnen, die wichtige Kenngrößen darstellen.

7.3.6.1.1 Partikeldichte

Die Ermittlung der Ausgangsdichten der Pulvermaterialien (Partikeldichte r_{Pulver}) erfolgte mit einem Helium Pyknometer (Micromeritics Accu-Pyc 1330, USA) bei Raumtemperatur nach Ph. Eur.[135,136]. Die Spülung der Probe mit Helium sowie eine Mehrfachbestimmung der Dichte erfolgten jeweils automatisch. Die notwendigen einzuwiegenden Massen wurden für alle Cellulose-Materialien annähernd konstant gehalten.

7.3.6.1.2 Porosität – relative Dichte

Mit Kenntnis der Pulverpartikeldichte (ρ_{Pulver}) und der scheinbaren Dichte (ρ_s) kann die relative Dichte (ρ_{rel}) sowie die Porosität (ε) nach folgender Beziehung errechnet werden (vgl. Gl. 7.1 und 7.2):

$$\varepsilon[\%] = (1 - \rho_{rel}) \cdot 100\,\% \qquad \textbf{Gl. 7.1}$$

$$\rho_{rel} = \frac{\rho_S}{\rho_{Pulver}} \qquad \textbf{Gl. 7.2}$$

7.3.6.1.3 Porositätsfunktion

Zu Darstellungszwecken kam folgende Porositätsfunktion zum Einsatz (vgl. Gl. 7.3). Sie stellt das Verhältnis von Material- zu Hohlvolumen eines porösen Körpers dar.

$$\phi(\varepsilon) = \frac{(1 - \varepsilon)}{\varepsilon} \qquad \textbf{Gl. 7.3}$$

7.3.7 Dichtebestimmung des trockenen Polymerfilmes $r_{Polymer}$

Das Lackspray wurde zunächst in der gleichen Verfahrensweise in mehreren Schichten auf den Probenkörper (hier Teflonscheibe) aufgebracht und getrocknet, wie es für die Lackierung von Schülpen im Kapitel 3.3.1.2.2.1 beschrieben steht. Anschließend wurde der getrocknete Lackfilm rückstandsfrei abgetragen und mit Hilfe der Helium Pyknometrie vermessen.

7.3.8 Dichtebestimmung der Auftriebsmedien

Die Dichtebestimmung der Auftriebsmedien erfolgte mit einer Mohr-Westfalschen Waage bei Raumtemperatur nach Arzneibuch.

7.4 Abbildungen

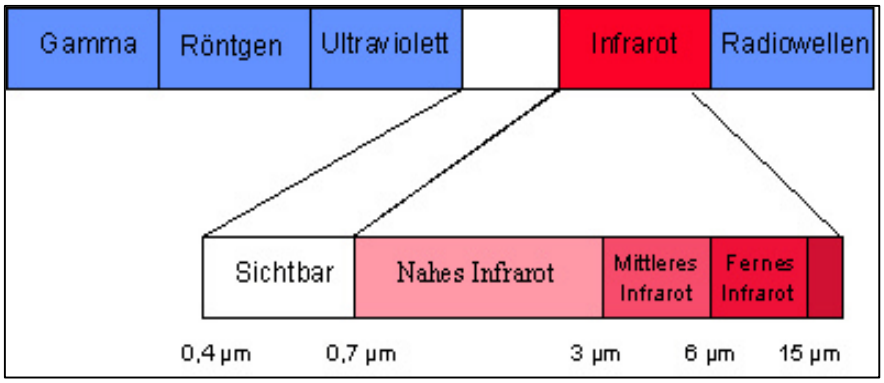


Abbildung 7.5 Bereich des NIR-Lichtes in der Systematik der elektromagnetischen Wellen.

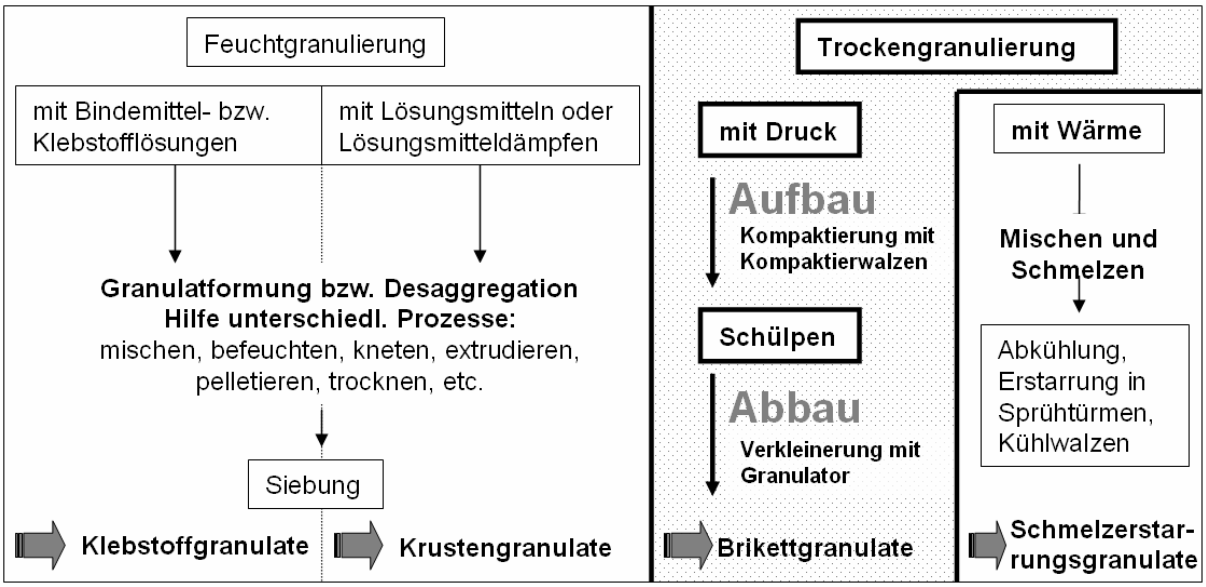


Abbildung 7.6 Übersicht über die **Systematik der Feucht- und Trockengranulierung** (nach[3]). Das Verfahren der Walzenkompaktierung mit anschließender Granulierung wird in die **abbauende Trockengranulierung** eingestuft.

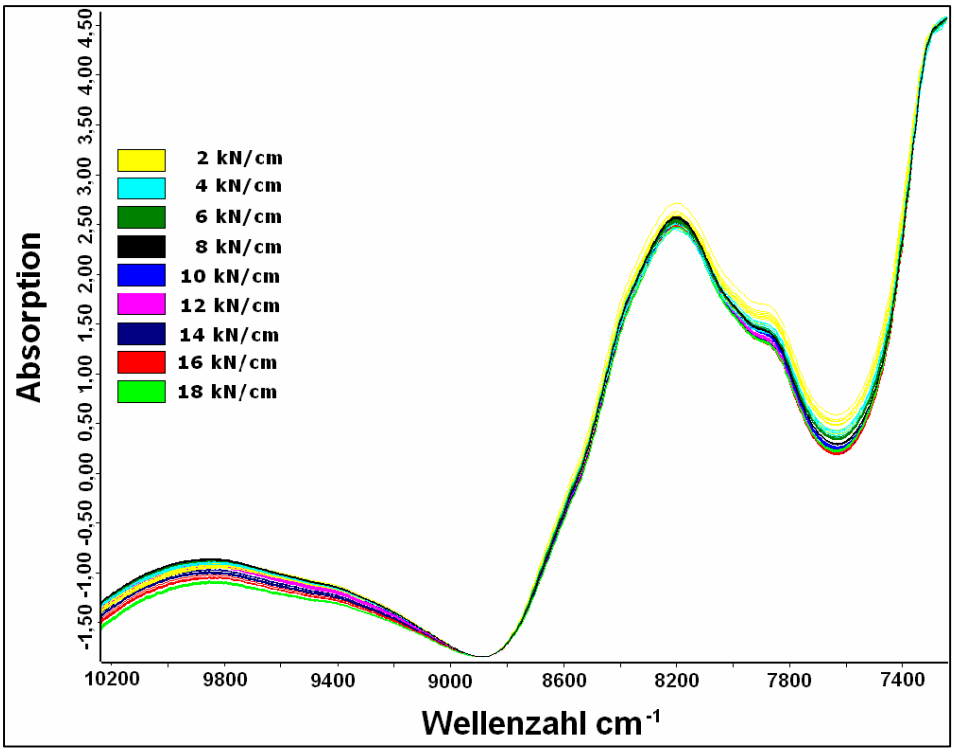


Abbildung 7.7 Absorptionsspektren von unterschiedlich stark verdichteten Schülpen (Avicel PH101, 2kN/cm bis 18 kN/cm). Messmodus: Transmission (Min-Max-normiert). Die Absorptionsunterschiede sind anhand der Farbunterschiede verdeutlicht.

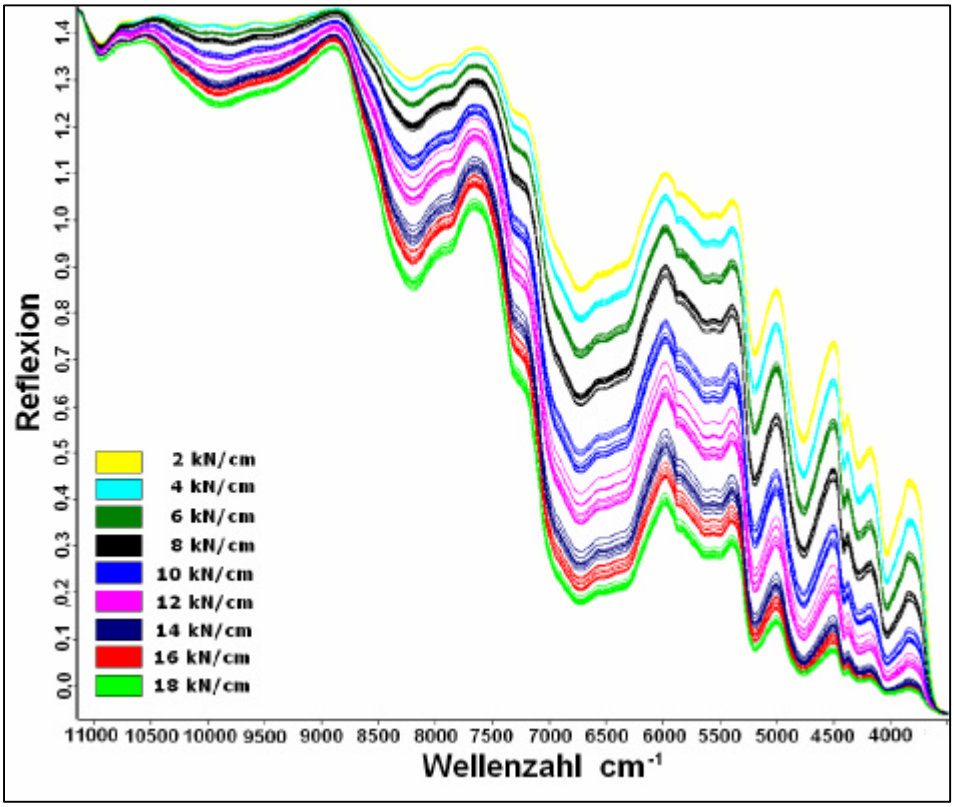


Abbildung 7.8 Reflexionsspektren von unterschiedlich stark verdichteten Schülpen (Avicel PH101, 2kN/cm bis 18 kN/cm). Messmodus: Reflexion (Min-Max-normiert). Die Reflexionsunterschiede sind anhand der farblichen Abstufungen gut zu erkennen.

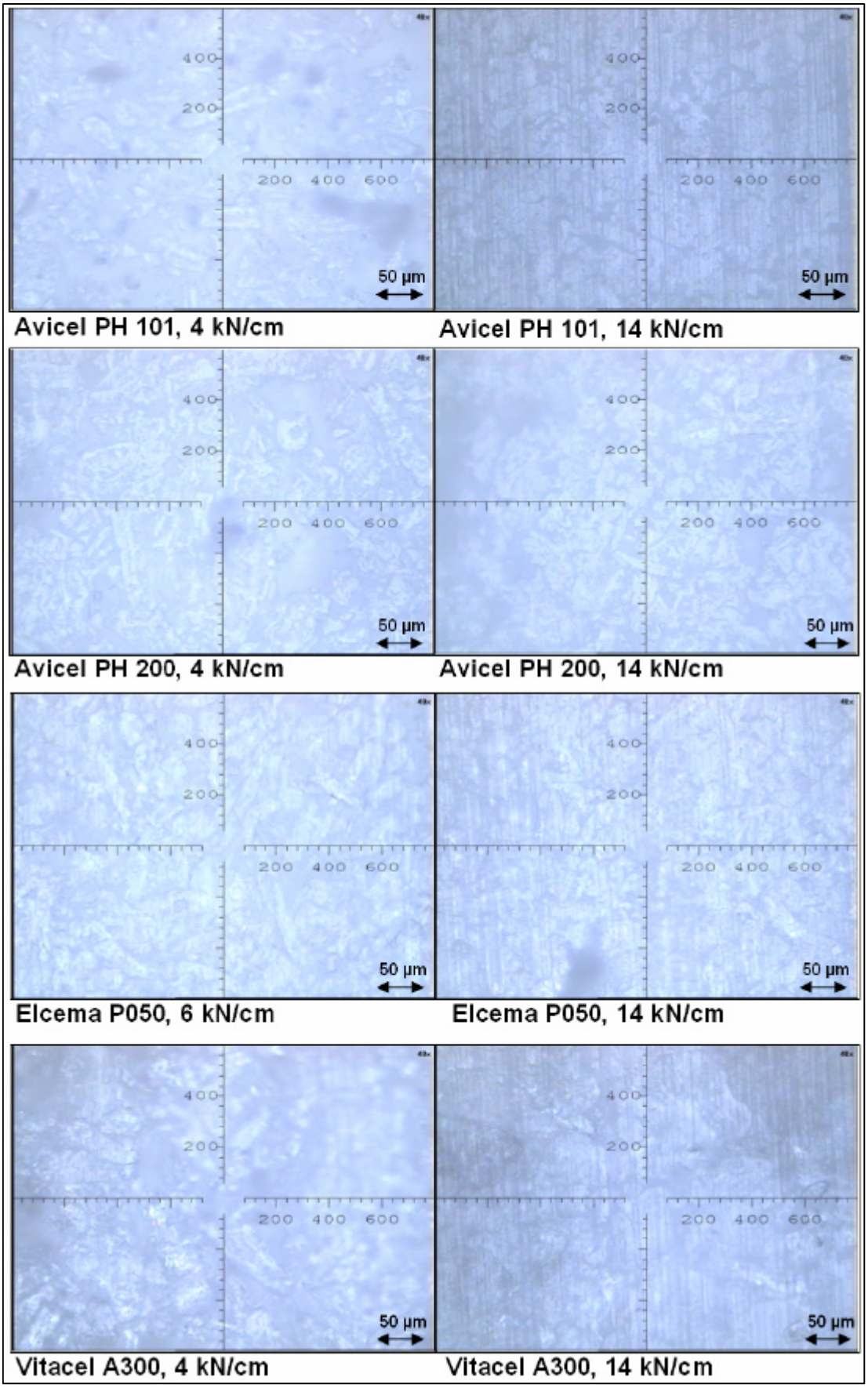


Abbildung 7.9 mikroskopische Aufnahmen der Oberfläche unterschiedlich stark verdichteter Schülpen der verschiedenen Cellulosearten; bei jeweils zwei Verdichtungsstufen.

Abbildung 7.10 Aufnahme des Gerätes zur Bestimmung des Auftriebs. (*Hersteller: mechanische Werkstatt FB Pharmazie*)

Abbildung 7.11 Aufnahme einer Herzschülpe während der Produktion mit Gegenlicht (Avicel PH 101, 18 kN/cm). Der „transparente“ Charakter in der Mitte zeugt von einer örtlich hohen Verdichtung.

8 Literaturverzeichnis

1 Oberflächenprofilometrie**,** *Hommelwerke GmbH+Ko.KG, VS-Schwenningen* Produktpräsentation

2 **Helmut Fischer GmbH+Ko.KG,** Produktkatalog Fischerscope(r) H100 , *Helmut Fischer GmbH+Ko.KG, Sindelfingen*, 2000

3 **Bauer, Frömming, und Führer,** Granuliertechniken und Granulatherstellung aus: Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, *WVG mbH, Stuttgart*, 2002, Seite 312

4 **Leuenberger, H., Bonny, Lerk, C. F., und Vromans, H.,** Relation between crushing strength and internal specific surface area of lactose compacts, *International Journal of Pharmaceutics* 1989 52, Seite 91 bis 100

5 **Friedrich, A.,** The fundamentals of dry granulation through use of roller compaction technology , *Hosokawa Micron Powder Systems, New Jersey*, 2001

6 **Bauer, Frömming, und Führer,** Granulate aus: Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, *WVG mbH, Stuttgart*, 2002, Seite 311 bis 316

7 **Parrot, E. L.,** Densification of Powders by Concavo-Convex Roller compactor, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1980 70(3), Seite 288 bis 291

8 **Prescott, J. K. und Barnum, R. A.,** On Powder Flowability Part I, *Pharmaceutical Technology Europe* 2001 1, Seite 36 bis 43

9 **Miller, R. W.,** Roller Compaction Technology aus: Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, *Marcel Dekker, Inc., New York*, 1997, Seite 99 bis 150

10 **Wray, P. E.,** The physics of tablet compaction revisited, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1992 18, Seite 627 bis 658

11 **Alderborn, G. und Nyström, C.,** Studies on direct compression of tablets. Part 4. Effect of particle size on the mechanical strength of tablets, *Acta Pharmaceutica Suecica* 1982 19(5), Seite 381 bis 390

12 **Alderborn, G. und Nyström, C.,** Studies on direct compression of tablets. Part 3. Effect on tablet strength of changes in particle shape and texture obtained by milling, *Acta Pharmaceutica Suecica* 1982 19(2), Seite 147 bis 156

13 **Dürr, M., Hanssen, D., und Harwalik, H.,** Kennzahlen zur Beurteilung der Verpressbarkeit von Pulvern und Granulaten, *Pharmaceutical Industrie* 34 11a, Seite 905 bis 911

14 **Alderborn, G.,** Granule properties of importance to tableting, *Acta Pharmaceutica Suecica* 1988 25, Seite 229 bis 238

15 **Friedrich, A.** Dry Agglomeration Technology using BEPEX Roller Compaction Technology**,** *Hosokawa Micron Powder Systems*, 2003

16 **Rumpf, H.,** Grundlagen und Methoden des Granulierens. 1.Teil: Begriffe, Anwendungen und Eigenschaften der Granulate, *Chem.Ing.Tech.* 1958 3, Seite 144 bis 158

17 **Führer, C.,** Substance behaviour in direct compression, *Labo-Pharma Probl.Tech.* 1977 46, Seite 759 bis 762

18 **Horisawa, E. und Danjo, K,** Influence of Granulating Method on Physical and mechanical Properties, Compression Behavior, and Compactibility of Lactose and Microcrystalline Cellulose Granules, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2000 26(6), Seite 583 bis 593

19 **Dehont, R. und Hervieu, P.,** Briquetting and granulation by compaction new granulator - compactor for the pharmaceutical industry, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1998 15, Seite 2245 bis 2263

20 **Pietsch, W.,** Die Bedeutung der Walzenkonstruktion von Brikettier-, Kompaktier- und Pelletiermaschinen für ihre technische Anwendung, *Aufbereitungs-Technik* 1970 3, Seite 128 bis 138

21 **Zisselmar, R.,** Kompaktiergranulieren mit Walzenpressen, *Chem.Ing.Tech.* 1987 59(10), Seite 779 bis 787

22 **Shotton, E.,** The compression of powders, *Pharmaceutical Industrie* 1972 34(4), Seite 256 bis 262

23 **Hervieu, P. und Dehont, F.,** Granulation of pharmaceutical powders by compaction an experimental study, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1994 20(1), Seite 65 bis 74

24 **Shlieout, G., Lammens, R. F., Kleinebudde, P., und Bultmann, J. M.,** Dry Granulation with a Roller Compactor Part II: Evaluating the Operation Modes -, *Pharmaceutical Technology Europe* 2002 9, Seite 32 bis 38

25 **Shlieout, G., Lammens, R. F., und Kleinebudde, P.,** Dry granulation with a roller compactor. Part I, *Pharmaceutical Technology* 2000 11, Seite 24 bis 35

26 **Lammens, R. F., Knoll, U., Hildebrandt, U., und Hucke, A.,** Roller compaction, qualification/calibration of the measurement systems of the main manufacturing parameters: compaction force, roller gap and roller speed, *proc.2nd World Meeting APGI/APV, paris, 25/28 May 1998* , Seite 143 bis 145

27 **Lammens, R. F.,** Dry Granulation by roll compaction , *Pharma Produkteentwicklung, Pharmazeutische Technologie, Bayer AG, Leverkusen*, 1998

28 **Busies, H.,** Trockengranulierung mit Hilfe der Walzenkompaktierung , *Diplomarbeit - Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn*, 2001

29 **Bakele, W.,** Trockenkompaktierung in der Pharmazeutischen Industrie , *Hosokawa Bepex GmbH, Leingarten*, 2001

30 **Skinner, G. W., Harcum, W. W., Barnum, P. E., und Jian-Hwa Guo,** The evaluation of fine-particle hydroxypropylcellulose as a roller compaction binder in

in pharmaceutical appliactions, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1999 25(10), Seite 1121 bis 1128

31 **isomehr und verdandi** GLP - GCP - GMP Good Practice in Drug Development**,** 11/12 03 Seminare 2003, München

32 **Lammens, R. F.,** Trockengranulation mit Hilfe der Walzenkompaktierung , *Technologische Veranstaltung der Abteilung Pharmazeutische Technologie am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg,* 1998

33 **Lammens, R. F.,** Eintopfverfahren und andere aktuelle Trends , *APV-Seminar Granulierung,* 1998

34 **Imbert, C., Tchoreloff, P., Leclerc, B., und Couarraze, G.,** Indices of tableting perfomance and application of percolation theory to powder compaction, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 1997 44, Seite 273 bis 282

35 **Bowden, F. P und Tabor, D.,** Oberflächentemperatur gleitender Isolatoren aus: Reibung und Schmierung fester Körper, *Springer Verlag, Heidelberg*, 1959, Seite 49 bis 51

36 **Rankell, A. S. und Higuchi, T.,** Physics of tablet compression XV, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1968 57(4), Seite 574 bis 577

37 **Hanus, E. J. und King, L. D.,** Thermodynamic Effects in the Compression of solids, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1968 57(4), Seite 677 bis 684

38 **Kedvessy, G. und Garamvöglyi-Horvath, M.,** Einflußfaktoren auf die physikalischen Eigenschaften der Tabletten, *Pharmazie* 1973 28, Seite 748 bis 750

39 **Wurster, D. E., Rowlings, C. E., und Creekmore, J. R.,** Calorimetric analysis of powder compression: I. Design and development of a compression calorimeter, *International Journal of Pharmaceutics* 1995 116, Seite 179 bis 189

40 **Schmidt, J.,** Direkttablettierung niedrigschmelzender nichtsteroidaler Antirheumatika mit Mikrokristallinen Cellulosen , *Dissertation, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle*, 1997, Seite 4 bis 5

41 **Bogs, U. und Lenhardt, E.,** Zur Kenntnis thermischer Vorgänge beim Tablettenpressen, *Pharmaceutical Industrie* 1971 33, Seite 850 bis 854

42 **Miller, R. W.,** Advances in pharmaceutical roller compactor feed system designs, *Pharmaceutical Technology* 1994 18(3), Seite 154 bis 162

43 **Sheskey, P. J, Cabelka, T. D., und Robb, R. T.,** Use of roller compaction in the preparation of controlled-release hydrophilic matrix tablets containing methylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose polymers, *Pharmaceutical Technology* 1994 9, Seite 132 bis 150

44 **Inghelbrecht, S. und Remon, J. P.,** Reducing dust and improving granule and tablet quality in the roller compaction process, *International Journal of Pharmaceutics* 1998 171(2), Seite 195 bis 206

45 **Bultmann, J. M.,** Multiple compaction of microcrystalline cellulose in a roller compactor, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2002 54, Seite 59 bis 64

46 **Eggelkraut-Gottanka, S. G., Abed, S. A., Muller, W., und Schmidt, P. C.,** Roller compaction and tabletting of St. John's wort plant dry extract using a gap width and force controlled roller compactor. I. Granulation and tabletting of eight different extract batches, *Pharmaceutical Development and Technology* 2002 7(4), Seite 433 bis 445

47 **Jerome, E., Delacourte, A., und Guyot, J. C.,** Experimental study of effects of compactor variables on the ability of powders to be compacted in pharmaceutical industry , *Laboratory of Industrial Pharmacotechnology, Lille*, 1999

48 **Hervieu, P. und Dehont, F.,** Granulation of pharmaceutical powders by compaction: experimental study, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1994 20(1), Seite 65 bis 74

49 **Gryczke, A.,** Einfluß unterschiedlicher Prozeßparameter während der Walzenkompaktierung/Trockengranulierung auf die granulat- und Tabletteneigenschaften , *Diplomarbeit, Fachbereich Chemie/Pharmatechnik der Fachhochschule Magdeburg, Magdeburg*, 1999

50 **Patat, F. und Langemann, H.,** Zur Kinetik der Mahlvorgänge, *Chemie Ing.Tech.* 1958 30(3), Seite 158 bis 158

51 **Inghelbrecht, S. und Remon, J. P.,** Instrumentation of a roll compactor and the evaluation of the parameter settings by neural networks, *Inernational Journal of Pharmaceutics* 1997 148, Seite 103 bis 115

52 **Hervieu, P. und Dehont, F.,** Granulation of pharmaceutical powders by compaction: experimental study, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 20 1, Seite 65 bis 74

53 **Johanson, J. R.,** A Rolling Theory for Granular Solids, *Journal of applied mechanics* 1965 12, Seite 842 bis 848

54 **Kurtz, B. E.,** Compacting granular solids, *Chemical Engineering Progress* 1960 56, Seite 66 bis 72

55 **Blake, J. H.,** Pressure Developed in a roll-type briquetting press, *Proceedings of Eight Biennial briquetting conference* 1963

56 **Jerome, E.,** The Measurement of resulting forces on a roller compactor, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1991 17(12), Seite 1571 bis 1591

57 **Inghelbrecht, S. und Remon, J. P.,** The roller compaction of different types of lactose, *International Journal of Pharmaceutics* 1998 166(2), Seite 135 bis 144

58 **Funakoshi, Y, Asogawa, T., und Satake, E,** Use of a novel roller compactor with a concavo-convex roller pair to obtain uniform compacting pressure, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1977 3(6), Seite 555 bis 573

59 **Wennerstrum, S.,** Ten things you need to consider when choosing and installing a roller press system, *Powder and Bulk Engineering* 2000 14(2), Seite 37 bis 50

60 **Lammens, R. F.,** Control of Roll Compaction during Dry Granulation. Need for and benefits of (a complete) instrumentation, *Proc.20th Pharm.Tech.Conference, Liverpool, april 24th-26th* 2001, Seite 52 bis 56

61 **Eggelkraut-Gottanka, S. G., Abed, S. A., Muller, W., und Schmidt, P. C.,** Roller compaction and tabletting of St. John's wort plant dry extract using a gap width and force controlled roller compactor. II. Study of roller compaction variables on granule and tablet properties by a 3(3) factorial design., *Pharmaceutical Development and Technology* 2002 11(7), Seite 447 bis 455

62 **Inghelbrecht, S. und Remon, J. P.,** Roller compaction and tableting of microcrystalline cellulose / drug mixtures, *International Journal of Pharmaceutics* 1997 161, Seite 215 bis 224

63 **Sheskey, P. J.,** Evaluation of various polymers as dry binders in the preparation of an immediate-release tablet formulation by roller compaction, *Pharmaceutical Technology Europe* 1996 2, Seite 44 bis 50

64 **Miller, R. W.,** Roller Compaction Optimization -- NIR In-Process Mapping, *Pharmaceutical Technology Europe* 2000 12 (4), Seite 48 bis 55

65 **Bijlani, V., Delgado-Lopez, M., Katpally, S., Dasgupta, D., Adeyeye, M. C., und Drennen, J. K.** Use Of Near-infrared Spectroscopy And Micro-indentation Testing To Monitor The Hardness Of Roller Compacted Ribbons **,** *AAP-SPharmSci*, **2003** (4)

66 **Werner, L.,** Physik-Praktikum für Anfänger , *Fakultät für Physik, Universität Bielefeld,* 1994/1999

67 **Rein, H.,** NIR-Vis-Spektroskopie, *Deutsche Apotheker Zeitung* 2000 140(50), Seite 45 bis 57

68 **Kubelka, P und Munk, F,** Ein Beitrag zur Optik der Farbanstriche, *Zeits Tech.Physik* 1932 112(12), Seite 593 bis 601

69 **Ben-Gera, I. und Norris, K. H.,** Influence of Fat Concentrations on the Absoprtion Spectrum of Milk in the Near-Infrared-Region, *Israel J.Agr.Res.* 1968 18(3), Seite 117 bis 124

70 **Rager, I. O. C.,** Einsatz der NIR Spektroskopie in der pharmazeutischen Analytik: Charakterisierung von Johanniskraut-Trockenextrakten und Kopplungsmöglichkeiten mit der HPTLC , *Disseration,Eberhard Karls-Universität, Tübingen*, 2001

71 **Candolfi, A., de Maesschalck, R., Massart, D. L., Hailey, P. A., und Harrington, A. C. E.,** Identification of pharmaceutical excipients using NIR spectroscopy and SIMCA, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 1999 19, Seite 923 bis 935

72 **Saeger, H., Burt, J., und Fisher, H.,** The measurement of moisture by infrared reflectance, *J.Pharm.Pharmac.* 2001 27, Seite 3P bis 3P

73 **Wartewig, S., Hartmann, M, und Neubert, R.,** Infrarotspektroskopie, *Prisma - Pharmazeutische Zeitung* 2002 9, Seite 5 bis 13

74 **Morisseau, K. M. und Rhodes, C. T.,** Near infrared spectroscopy as a nondestructive alternative to conventional tablet hardness testing, *Pharmaceutical Research* 1996 14(1), Seite 108 bis 111

75 **Ebube, N. K., Thosar, S. S., Roberts, R. A., Kemper, M. S., Rubinovitz, R., Martin, D. L., Reier, G. E, Wheatley, T. A, und Shukla, A. J.,** Applikation of Near-Infrared Spectroscopy for Nondestructive Analysis of Avicel powders and tablets, *Pharmaceutical Development and Technology* 1997 4(1), Seite 19 bis 26

76 **Guo, J. H., Skinner, G. W., Harcum, W. W., Malone, J. P., und Weyer, L. G.,** Application of Near-infrared Spectroscopy in the Pharmaceutical Solid Dosage Form, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1999 25(12), Seite 1267 bis 1270

77 **Reich, G.** Use of NIR transmission spectroscopy for nondestructive determination of tablet hardness**,** Proc. 3rd World Meeting APV/APGI, Berlin, 3/6 April 2000, Seite 105 bis 106

78 **Day, M.,** Optimizing the Manufacture of Solid Dosage Forms with NIR Spectroscopy, *Pharmaceutical Technology Europe* 2001 4, Seite 22 bis 28

79 **Chen, Y, Thosar, S. S, Forbess, R. A., Kemper, M. S., Rubinovitz, R. L., und Shukla, A. J.,** Prediction of drug content and hardness of Intact tablets using artificial neural network and near-infrared spectroscopy, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2001 27(7), Seite 623 bis 631

80 **Radtke, G.,** Nahinfrarot (NIR)-Spektroskopie: Grundlagen und Anwendung aus pharmazeutischer Sicht, *Pharmazeutische Industrie* 2000 61(9), Seite 848 bis 857

81 **Hiestand, E. N., Wells, J. E., Peot, C. B., und Ochs, J. F.,** Physical processes of tableting, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1977 66(4), Seite 510 bis 519

82 **Kuentz, M. und Leuenberger, H.,** A new model for the hardness of a compacted particle system, applied to tablets of pharmaceutical polymers, *Powder Technology* 2000 111, Seite 145 bis 153

83 **Amin, M. C. I. und Fell, J. T.,** Tensile strenth and bonding in compacts: A comparison of diametral compression and three-point bending for plastically deforming materials, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2002 28(7), Seite 809 bis 813

84 **Conzen, J. P.,** Multivariate Kalibrierung , *Bruker Optik GmbH, Ettlingen*, 2001

85 **Podczeck, F. und Wenzel, U.,** Untersuchungen zur Direkttablettierung pharmazeutisch verwendeter Substanzen mit Hilfe der multivariaten Datenanalyse, *Pharmazie* 1989 44, Seite 468 bis 472

86 Multivariate Kalibration**,** aus: Ein praktischer Leitfaden für den Umgang mit der OPUS/Quant-2-Software, *Bruker Analytische Messtechnik GmbH, Ettlingen*

87 **Kaye, W.,** Near-Infrared Spectroscopy. I. Spectral Identification and Analytical Applications, *Spectrochim.Acta.* 1954 6, Seite 257 bis 287

88 **Kaye, W.,** Near-Infrared Spectroscopa. II. Instrumentation and Technique., *Spectrochim.Acta.* 1955 7, Seite 181 bis 204

89 **Goddu, R. F.,** Near-Infrared Spectrophotometry. Advances, *Anal.Chem.Instr.* 1960 1, Seite 347 bis 424

90 **Ciurczak, E. W.,** Validation of Spectroscopic Methods in Pharmaceutical Analysis., *Pharm.Tech.* 1998 22(3), Seite 92 bis 97

91 **Gottwald, W.,** IR-Spektroskopie für Anwender. *Wiley-VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim*, 1997

92 **Burns, D. A.,** Handbook of Near-Infrared Analysis , *Marcel Dekker, Inc., New-York, Basel, Hongkong*, 1992

93 **Otto, M.,** Statistik und Computereinsatz in der Analytik , *VCH-Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim*, 1997

94 **Wold, S., Geladi, P., Esbensen, K., und Oehman, J.,** Multi-Way Principal Components-and PLS-Analysis, *J.Chemom.* 1987 1, Seite 41 bis 56

95 **Sonnergaard, J. M.,** Distribution of crushing strength of tablets, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2002 53, Seite 353 bis 359

96 Bruchfestigkeit / Druckfestigkeit**,** aus: Hunnius, *Walter de Gruyta, Berlin*, 1998, Seite 239 bis 240

97 **Fell, J. T. und Newton, J. M.,** Determination of tablet strength by the diametral-compression test, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1970 59(5), Seite 688 bis 691

98 **Fell, J. T. und Newton, J. M.,** The prediction of the tensile strength of tablets, *J.Pharm.Pharmac.* 1970 22(3), Seite 247 bis 248

99 **Nyström, C., Mazur, J., und Sjogren, J.,** Studies on direct compression of tablets. Part 4. Effect of particle size on the mechanical strength of tablets, *International Journal of Pharmaceutics* 1982 10, Seite 209 bis 218

100 **McKenna, A. und McCafferty, D. F.,** Effect on particle size on the compaction mechanism and tensile strength of tablets, *J.Pharm.Pharmac.* 1982 34, Seite 347 bis 351

101 **Jetzer, W. E.,** Measurement of hardness and strength of tablets and their relation to compaction performance of powders, *J.Pharm.Pharmac.* 1986 38, Seite 254 bis 258

102 **Adolfsson, A. und Nyström, C.,** Tablet strength, porosity, elasticity, and solid state structure of tablets compressed at high loads, *International Journal of Pharmaceutics* 1996 132, Seite 95 bis 106

103 **Horisawa, E., Danjo, K, und Sunada, H.,** Influence of granulating method on physical and mechanical properties, compression behavior, and compactibility of lactose and microcrystalline cellulose granules, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2000 26(6), Seite 583 bis 593

104 **Wilde, H. R. und Wehrstedt, A.,** Martens Hardness - an international accepted designation for "Hardness under Test Force", *Mat.-wiss.u.Werkstofftech.* 2000 31(10), Seite 937 bis 940

105 DIN 50359, Teil I**,** *DIN Deutsches Institut für Normung e.V., Berlin*

106 **Meinhard, H. und Grau, P.,** Härtemessung auf rauen Oberflächen, *HTM - Härterei-Technische Mitteilungen* 2001 56 (4), Seite 287 bis 294

107 INO-Prüfverfahren**,** *Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung (BAM), Berlin*

108 **Grellmann, W., Bierögel, C., Haberland, E. J., und Berghaus, A.,** Materials and deformations behaviour of voice prostheses - sensitiveness of mechanical test methods aus: Werkstoffprüfung, *Deutscher Verband für Materialforschung und -Prüfung e.V.,* 2000, Seite 391 bis 396

109 **Bierögel, C., Bethge, I., Grellmann, W., und Haberland, E. J.,** Deformation Behaviour of Voice Prostheses - Sensitivity of Mechanical Test Methods aus: **Deformation and Fracture Behaviour of Polymers** , *Springer Verlag, Berlin Heidelberg*, 2001, Seite 471 bis 477

110 DAP-PL-2614.06 : instrumentierte Eindringprüfung**,** *Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung (BAM), Berlin*, 200

111 Charakterisierung dünner Schichten: DIN-Fachbericht 39**,** *DIN Deutsches Institut für Normung e.V., Berlin*, 1993

112 **Helmut Fischer GmbH+Ko.KG,** Schichtdickenmessgeräte, *Werkzeug und Technik* 2002 67, Seite 20

113 **Healy, A. M., Corrigan, O. I., und Allan, J. E. M.,** The effect of dissolution on the surface texture of model solid-dosage forms as assessed by non-contact laser profilometry, *Pharmaceutical Technology Europe* 1995 9, Seite 14 bis 22

114 **Thomas, J., Prater, D. A., Meakin, B. J., Rowe, R. C., und Wilde, F. S.,** Technique for investigating changes in the surface roughness of tablets during film coating, *J.Pharm.Pharmac.* 1981 33, Seite 669 bis 670

115 **Podczeck, F., Brown, S., und Newton, J. M.,** Monitoring film coating with surface profilometry, *Pharmaceutical Technology* 1999 5, Seite 48 bis 56

116 DIN EN ISO Nr. 4287**,** *DIN Deutsches Institut für Normung e.V., Berlin*, 2000

117 **Hakanen, A. und Laine, E.,** Acoustic Characterization of a microcrystalline cellulose powder during and after its compression, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1995 21(13), Seite 1573 bis 1582

118 **Rees, J. E. und Rue, P. J.,** Time-dependent deformation of some direct compression excipients, *J.Pharm.Pharmac.* 1978 30, Seite 601 bis 607

119 **Mukherjee, S. M. und Woods, H. J.,** X-ray and electron microscope studies of the degradation of cellulose by sulphuric acid, *Biochemica et Biophysica Acta* 1953 10, Seite 499 bis 511

120 **Doelker, E., Massuelle, D., Veuillez, F., und Humbert-Droz, P.,** Morphological, packing, flow and tableting properties of new Avicel types, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2002 21(6), Seite 643 bis 661

121 Hilfsstoffe zur Direkttablettierung**,** aus: Hagers Handbuch Bd2: Methoden, *Springer-Verlag Heidelberg GmbH, Heidelberg*, 1991, Seite 944 bis 945

122 **Hüttenrauch, R. und Keiner, I.,** Wie kristallin sind "mikrokristalline" Cellulosen?, *Die Pharmazie* 1976 31, Seite 183 bis 187

123 **Podczeck, F. und Révész, P.,** Evaluation of the properties of microcrystalline and microfine cellulose powders, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 1993 91, Seite 183 bis 193

124 **Doelker, E.,** Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1993 19, Seite 2399 bis 2471

125 **Falzone, A. M., Peck, G. E., und McCabe, G. P.,** Effect of changes in roller compactor parameters on granulations produced by compaction, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1992 18(4), Seite 469 bis 489

126 **Turkoglu, M., Aydin, I., Murray, M., und Sakr, A.,** Modeling of a roller compaction process using neural networks and genetic algorithms, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 1999 48, Seite 239 bis 245

127 Fibers designed by nature**,** aus: Produktinformation Rettenmaier und Söhne, ***J. RETTENMAIER & SÖHNE GmbH+Co****, Holzmühle*, 2003

128 **Fa.Degussa,** Elcema - Hochreine Pulvercellulose aus: Produktdatenblatt, *Degussa AG, Düsseldorf*, 1999

129 FMC Biopolymer - Product information**,** *FMC BioPolymer, Philadelphia, USA*, 2003

130 **Gerteis Maschinen + Processengineering AG,** Systembeschriebung Mini-Pactor(r) , *Gerteis Maschinen + Processengineering AG, Jona - Schweiz*, 2001

131 **Gerteis Maschinen + Processengineering AG,** Bedienungsanleitung Mini Pactor(r) , *Gerteis Maschinen + Processengineering AG, Jona - Schweiz*, 2001

132 **Picker, K. M.** Neue Einblicke in den Prozess der Tablettenbildung: Wege zur Erforschung der schonenden Tablettierung**,** 2002 (Habilitationsschrift), Seite 52 bis 56

133 Hommeltester T2000**,** aus: Produktbroschüre, *Hommelwerke GmbH+Ko.KG, VS-Schwenningen*

134 **Erweka GmbH,** Produktbroschüre ERWEKA TBH , *Erweka GmbH, Heusenstamm*, 1998

135 Bestimmung der Dichte von Feststoffen mit Hilfe von Pyknometern. Kapitel 2.9.23**,** aus: European Pharmacopeia, *European Directorate for the Quality of Medicines, Strasbourg - Frankreich*, Nachtrag 2000, Seite 114 bis 114

136 Density of Solids - Particle Density, Kapitel 2.2.42**,** aus: European Pharmacopeia, *European Directorate for the Quality of Medicines, Strasbourg - Frankreich*, European Pharmacopeia

Lebenslauf

Dipl. Pharm. Florian Wöll

13.03.1973	geboren in Kassel Eltern: Ernst Wöll, Apotheker und Inhaber der Beethoven Apotheke in Kassel, Heidi Wöll, geborene Schwausch (Apothekerassistentin)

Schulbildung

07/1979 – 07/1983	Grundschule Harleshausen – Kassel
07/1983 – 07/1992	Engelsburg Gymnasium der Heiligenstädter Schulschwestern, Kassel
07/1992	Abitur

beruflicher Werdegang

12/1993 – 03/1998	Aufnahme des Pharmaziestudiums an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
1995	Famulatur in der Beethoven-Apotheke, Kassel
03/1996	Erster Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
03/1998	Zweiter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
04/1998 – 10/1998	Diplomarbeit am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, FB Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Thema: „Quantifizierung und Qualifizierung von Tablettenhaftung an Presswerkzeugen mit einem instrumentierten Abstreifarm eines Rundläufers“ Leitung: Prof. Dr. Zessin, Dr. Shlieout
10/1998 – 04/1999	Praktikum in der Apotheke im Halle-Center, Peißen
04/1999	Verteidigung der Diplomarbeit
04/1999	Dritter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung und Approbation
seit 04/1999	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg; Beginn der Dissertation „Entwicklung von Methoden zur Charakterisierung von Schülpen“ unter Leitung von Prof. Dr. Peter Kleinebudde

Halle, _____

(Florian Wöll)

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Halle, den

_____

(Florian Wöll)