

**Untersuchung funktioneller Parameter  
pharmazeutischer Hilfsstoffe mittels  
Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)  
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

**Elizabeth Irmgard Storz**

aus New York

Bonn 2003

Angefertigt mit Genehmigung der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Erster Referent: Professor Dr. K.-J. Steffens  
Zweiter Referent: Professor Dr. H. Büning-Pfaue  
Tag der Promotion: 10.04.2003

<b>1. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>2. MATERIALIEN UND METHODEN .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1. Materialien.....</b>	<b>5</b>
2.1.1. Lactose-Monohydrat .....	6
2.1.2. Mikrokristalline Cellulose.....	8
2.1.3. Hochdisperses Siliciumdioxid .....	10
2.1.4. Gefälltes Siliciumdioxid .....	12
2.1.5. Maltodextrin .....	13
2.1.6. Sprühgetrockneter Glucosesirup.....	16
2.1.7. Magnesiumstearat.....	17
2.1.8. Stärken .....	19
<b>2.2. Methoden .....</b>	<b>21</b>
2.2.1. Nahinfrarot-Spektroskopie.....	21
2.2.1.1. NIR-Spektralbereich .....	21
2.2.1.2. NIR-Messmethoden.....	22
2.2.1.3. Polarisations-Interferometer .....	25
2.2.1.4. Fourier-Transformation (FT) .....	26
2.2.2. Laserbeugungsspektroskopie .....	27
2.2.2.1. Licht und Streuung .....	27
2.2.2.2. Laserdiffraktometrie.....	28
2.2.3. Oberflächenbestimmung .....	31
2.2.3.1. Begriffsdefinitionen .....	31
2.2.3.2. Gasadsorption nach BET.....	32
2.2.3.3. Trägergasverfahren .....	36
2.2.4. Dextrose-Equivalent (DE-Wert).....	37

2.2.5. Röntgendiffraktometrie .....	38
2.2.5.1. Grundlagen.....	38
2.2.5.2. Messverfahren.....	40
2.2.6. Chemometrie .....	42
2.2.6.1. Hauptkomponentenanalyse .....	43
2.2.6.2. Principal Component Regression (PCR).....	46
2.2.6.3. Partial Least Squares Regression (PLS) .....	47
2.2.6.4. Clusteranalyse.....	47
2.2.6.5. Datenvorbehandlungen .....	48
2.2.6.6. Validierung .....	49
2.2.6.7. NIR-Leistungsparameter.....	51
<b>3. EXPERIMENTELLER TEIL.....</b>	<b>54</b>
<b>3.1. Aufnahme und Auswertung der NIR-Spektren .....</b>	<b>54</b>
<b>3.2. Bestimmung der Partikelgröße .....</b>	<b>58</b>
<b>3.3. Bestimmung der spezifischen Oberfläche .....</b>	<b>62</b>
<b>3.4. Bestimmung des DE-Werts .....</b>	<b>64</b>
<b>3.5. Bestimmung der Kristallinität .....</b>	<b>64</b>
<b>4. ERGEBNISSE UND DISKUSSION .....</b>	<b>65</b>
<b>4.1 Partikelgröße .....</b>	<b>65</b>
4.1.1. Partikelgröße von Lactose-Monohydrat.....	66
4.1.1.1. Laserdiffraktometrie .....	66
4.1.1.2. Modelle mit Nircal® .....	72
4.1.1.3. Modelle mit Unscrambler® .....	82
4.1.2. Partikelgröße von Mikrokristalliner Cellulose .....	86
4.1.2.1. Laserdiffraktometrie .....	86

4.1.2.2. Modelle mit Nircal® .....	92
4.1.2.3. Modelle mit Unscrambler® .....	96
<b>4.2. Spezifische Oberfläche .....</b>	<b>99</b>
4.2.1. Spezifische Oberfläche von hochdispersen Siliciumdioxiden.....	99
4.2.1.1. BET-Oberfläche.....	99
4.2.1.2. Modelle mit Nircal® .....	101
4.2.1.3. Modelle mit Unscrambler® .....	106
<b>4.3. DE-Wert .....</b>	<b>109</b>
4.3.1. Modelle mit Nircal® .....	111
4.3.2. Modelle mit Unscrambler® .....	116
<b>4.4. Qualitative Untersuchungen.....</b>	<b>119</b>
4.4.1. Hochdisperses und gefälltes Siliciumdioxid .....	119
4.4.2. Magnesiumstearat.....	124
4.4.2.1. Röntgendiffraktometrie .....	124
4.4.2.2. NIR-Modelle .....	126
4.4.3. Stärken .....	132
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>136</b>
<b>6. ANHANG .....</b>	<b>139</b>
<b>6.1. Geräte .....</b>	<b>139</b>
<b>6.2. Hilfsstoff-Hersteller .....</b>	<b>140</b>
<b>6.3. Materialien und Messungen .....</b>	<b>141</b>
<b>6.4. Kalibrationsmodelle .....</b>	<b>168</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>169</b>
<b>8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>181</b>

## 1. Einleitung und Zielsetzung

Bei den meisten in der pharmazeutischen Industrie vorkommenden Rohstoffen, seien es Hilfs- oder Wirkstoffe, handelt es sich um weiße, pulverförmige Substanzen. Vor ihrer Verwendung bzw. Weiterverarbeitung muss die Identität bzw. Reinheit und Gehalt dieser Stoffe mittels diverser Vorschriften zweifelsfrei festgestellt werden. Prüfvorschriften finden sich in Monographien der wichtigen internationalen Arzneibücher, wie der Ph. Eur. (Europäisches Arzneibuch), der USP (United States Pharmacopeia), der JP (Japanese Pharmacopoeia), sowie den nationalen Arzneibüchern, wie z. B. dem DAB (Deutsches Arzneibuch). In der Zukunft wird dabei der Arbeitsaufwand und -umfang zunehmend steigen, da immer höhere Anforderungen an die Qualität gestellt werden.

Über die Qualität, Reinheit und Gehalt eines Stoffes hinausgehend, sind für die Verwendbarkeit bzw. die Eigenschaften eines Stoffes auch sogenannte funktionelle Parameter, wie z. B. die Partikelgröße, der Wassergehalt, die Kristallmodifikation etc. ausschlaggebend. Die Bestimmung dieser Parameter ist teilweise sehr arbeits- und zeitaufwendig und führt meistens zu einer Zerstörung des Probenmaterials. Darüber hinaus fallen je nach Messverfahren umweltschädliche Lösungsmittelabfälle an, die einer aufwendigen Entsorgung bedürfen. Wünschenswert wäre deshalb eine Methode, um unbekanntes Probenmaterial mit minimalem Zeitaufwand zerstörungsfrei und präzise, sowohl qualitativ als auch quantitativ, bestimmen zu können.

Die Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) ist ein modernes Messverfahren, das seit den 70er Jahren in zunehmendem Maße eingesetzt wird. Quantitative Untersuchungen waren die ersten Anwendungen dieses Verfahrens. Qualitative Untersuchungen begannen erst relativ spät Mitte der 80er Jahre [Grummisch 1998]. Neben ihrer Verwendung in der Petro-, Lebensmittel-, Agrar- und Kosmetikindustrie findet sie Anwendung in der pharmazeutischen Industrie in der Identitäts- und Qualitätskontrolle, vor allem im Wareneingang und in der Prozessüberwachung, sowie bei der online-Gehaltsbestimmung. Mit dieser Methode können sowohl physikalische als auch chemische Parameter von Rohmaterialien, Halbfertigware und Endprodukten bestimmt werden.

Aufgrund des hohen Aufkommens an Proben in der Wareneingangskontrolle, kann die NIRS sowohl für Lebensmittel [Köstler et al. 2001], als auch für pharmazeutische Rohmaterialien zur Identifizierung verwendet werden [Corti et al. 1992] [Plugge et al. 1992]. Besonders wichtig ist dabei, dass Fehlchargen, die auf falsche Identität oder unzureichende Reinheit zurückzuführen sind, sofort erkannt werden können.

Erste Ansätze für die Anwendung von NIR-Spektrometern für die Identitätsprüfung im Wareneingang in öffentlichen Apotheken liegen vor [Schleiermacher 1999]. In diesem Bereich steht allerdings der noch relativ hohe Preis für ein Spektrometer und die entsprechende Software, sowie die vorab zu tätigende Kalibrationsarbeit einer weiten Verbreitung im Wege.

Nicht nur Reinsubstanzen, sondern auch komplexe Gemische von Substanzen, wie sie zum Beispiel in pflanzlichen Drogen vorkommen, können aufgrund der chemometrischen Berechnungsmethoden mit der NIRS bestimmt werden [Pudelko-Körner 1998] [Watt 1999]. Desweiteren ist die Möglichkeit der Bestimmung von quantitativen Mehrkomponentenanalysen von Pulvermischungen mit der NIR-Methode ein großer Vorteil im Vergleich zur herkömmlichen Einzelbestimmung der Bestandteile mittels beispielweise der UV-Vis-Spektroskopie oder der HPLC [Molt et al. 1988].

In der Pharmazie wird die Methode der NIRS häufig eingesetzt, um den Wassergehalt von Rohstoffen [Delwiche et al. 1991] und in der Prozessüberwachung zu bestimmen. So wird bei Granulationsprozessen mittels speziell konstruierter Messsonden der Wassergehalt, meist in Verbindung mit der Partikelgröße, online bestimmt, und erlaubt somit eine Steuerung des Prozesses ohne Probennahme und damit kurzzeitiger Unterbrechung des Prozesses [List et al. 1996] [Goebel et al. 1998] [Rantanen et al. 2000].

Darüber hinaus ist es möglich, weitere Herstellungsschritte der Produktion fester Arzneiformen mit der NIR-Spektroskopie zu überwachen. Ausreichendes Mischen von Pulvergemischen ist für die Einheitlichkeit der Arzneiform von essentieller Bedeutung. Zumeist wird der Mischer befüllt und herkömmlicherweise eine vorgegebene Zeitdauer gemischt. Die online-Überwachung der Mischgüte während des Mischvorgangs kann zu einer verkürzten Mischdauer, bei gleichem Resultat, führen und somit eine Zeit- und auch Geldersparnis zur Folge haben [Sekulic et al. 1996].

Tabletten sind die wichtigste Arzneiform auf dem pharmazeutischen Markt. Deren Qualität und Einheitlichkeit des Gehalts müssen hohen Anforderungen genügen. Bei der Tablettierung ist die Online-Überprüfung des Tablettengewichts allgemein üblich, von der vorgegebenen Norm abweichende Tabletten werden direkt aussortiert. Desweiteren wird teilweise die Identität anhand ihrer Form, Größe und Farbe mittels spezieller bildgebender Verfahren während der Produktion überprüft. Der Gehalt der Tabletten wird hingegen nach Probennahme im Labor bestimmt. Bis zum Erhalt der Ergebnisse und damit der Freigabe der Produktionscharge vergeht wertvolle Zeit. Mittels der NIR-Spektroskopie kann mit minimalem

Zeitaufwand der Gehalt von Tabletten, auch von Filmtabletten, bestimmt werden, ohne diese zu zerstören [Buchanan et al. 1996] [Corti et al. 1999] [Eustaquio et al. 1998] [Schweibe et al. 1999] [Trafford et al. 1999]. Aufgrund von sehr kurzen Messzeiten ist es heutzutage möglich, die Identität und den Gehalt von Tabletten während der Produktion bzw. bei der Verpackung zu bestimmen. Desweiteren kann die Identität von Tabletten durch den Blister hindurch bestimmt werden. Dies ist besonders dann sinnvoll, wenn es sich bei den Tabletten um verblindete Klinikmuster oder opaque undurchsichtige Blister handelt [Aldridge et al. 1994].

Weiterhin kann die NIR-Spektroskopie neben der Bestimmung von diversen Parametern in festen und flüssigen Substanzen, auch gasförmige bzw. flüchtige Stoffe mit geeigneten Messanordnungen bestimmen. Es gibt Untersuchungen zur Bestimmung von gasförmigem Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) während der Sterilisation von Isolatoren [Corveleyn et al. 1997] und der qualitativen und quantitativen Messung von flüchtigen organischen Substanzen, wie z. B. Benzol und Toluol in der Umweltanalytik [Poholarz et al. 1995].

Bevor die NIR-spektroskopische Methode zur Identifizierung oder Quantifizierung eingesetzt werden kann, muss die Methode mit einer ausreichenden Anzahl Proben kalibriert werden. Derjenige Untersuchungsparameter, für den das Modell erstellt werden soll, muss mit einer ausreichend präzisen Referenzmethode vorab bestimmt werden. Für jede Substanz bzw. Substanzklasse müssen eigene Kalibrationsmodelle erstellt werden. Desweiteren ist die Übertragbarkeit eines Modells auf baugleiche Spektrometer bzw. auf Geräte anderer Hersteller unter Berücksichtigung geringer Schwankungen möglich [Dreassi et al. 1998] [Horn 1998]. Dazu werden Spektrenbibliotheken von Hilfs- und Wirkstoffen ausreichender Anzahl erstellt, um sie für beliebige Geräte zur Identitätskontrolle von Substanzen zu verwenden [Molt 1995] [Gerhäuser et al. 1997] [Yoon et al. 1999] [Ulmschneider et al. 2000a]. Ebenso ist die Übertragbarkeit von Modellen für quantitative Bestimmungen möglich [Ulmschneider et al. 2000b].

Aufgrund der nicht-invasiven Möglichkeiten der Untersuchung des menschlichen Körpers, könnte in der Zukunft die schmerzfreie Bestimmung des Blutzuckers möglich sein. Probleme bereiten noch die aufwendige Kalibration, da die Messungen bei jedem Menschen unterschiedlich und teilweise abhängig vom Zeitpunkt sind [Malin et al. 1999] [Burmeister et al. 2000]. Desweiteren sind teilweise noch zu große Schwankungen insbesondere im kritischen Bereich der Hypoglykämie in den Vorhersagen vorhanden [Heise et al. 2000].



### Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, quantitative und qualitative Modelle zu erstellen, mit denen wichtige Parameter unterschiedlicher pharmazeutischer Hilfsstoffe bestimmt werden können. So sollten die Partikelgröße, die spezifische Oberfläche und der DE-Wert (Dextrose-Equivalent) auf ihre spektrale Quantifizierbarkeit untersucht werden. Außerdem sollte die Möglichkeit einer schnellen Identifizierung von Hilfsstoffen durch Erstellung qualitativer Modelle geprüft werden. Zur Verfügung standen dazu neben diversen Referenzmethoden die Gerätesoftware des NIR-Spektrometers sowie eine geräteunabhängige Software.

Besonders war zu untersuchen, ob die Nahinfrarot-Spektroskopie mit gleicher Präzision und Qualität wie die teilweise sehr zeitaufwendigen Messungen herkömmlicher Labormethoden einsetzbar ist. Dadurch könnten nach entsprechender vorangegangener Kalibration mehrere Messgeräte bzw. Messmethoden durch ein Gerät, also das Nahinfrarot-Spektrometer, ersetzt werden.

## 2. Materialien und Methoden

### 2.1. Materialien

Auf der 5. ICH 1997 in Sevilla (International Conference on Harmonization) wurde eine Liste der zehn wichtigsten pharmazeutischen Hilfsstoffe erstellt. Diese sind in der folgenden Tabelle (Tab. 2.1.1.) zusammengestellt.

1	Magnesiumstearat
2	Mikrokristalline Cellulose
3	Lactose
4	Stärke
5	Cellulose-Derivate
6	Saccharose
7	Polyvinylpyrrolidon
8	Stearinsäure
9	Dicalciumphosphat
10	Polyethylenglykol

Tab. 2.1.1.: ICH: Pharmazeutische Hilfsstoffe

Die ICH hat es sich zur Aufgabe gemacht, diese Monographien in den Arzneibüchern der Europäischen Union (Ph. Eur.), den Vereinigten Staaten (USP) und Japan (JP) zu vereinheitlichen, um weltweit eine gleiche Qualität und Verfügbarkeit der Hilfsstoffe zu gewährleisten. Auf dieser Liste aufbauend wurden in dieser Arbeit verschiedene pharmazeutische Hilfsstoffe untersucht. In der folgenden Zusammenstellung sind die bearbeiteten Hilfsstoffe nebst ihrer Vorkommen in den entsprechenden Arzneibüchern aufgeführt.

Hilfsstoff	Ph. Eur.	USP	JP
$\alpha$ -Lactose-Monohydrat	x	x	x
Mikrokristalline Cellulose	x	x	x
Hochdisperses Siliciumdioxid	x	x	x
Gefälltes Siliciumdioxid	DAB	x	
Maltodextrin	x	x	
Sprühgetrockneter Glucosesirup	x		
Magnesiumstearat	x	x	x
Stärken	x	x	x

Tab. 2.1.2.: Bearbeitete Hilfsstoffe

### 2.1.1. Lactose-Monohydrat

Monographien: Ph. Eur. (1997), USP 25 (2002), JP XIV (2001)

Lactose ist ein reduzierendes Disaccharid, das aus je 1 mol D-Glucose und D-Galactose aufgebaut ist. Sie kommt in zwei anomeren Formen ( $\alpha$  und  $\beta$ ) vor [Kibbe 2000a]. Sie wird in den Milchdrüsen der Säugetiere im Verhältnis  $\alpha : \beta = 2 : 3$  gebildet. In der Kuhmilch ist sie zu 2,5 bis 5,5 % vorhanden. Die Gewinnung erfolgt aus der Molke der Käseherstellung. Nach vollständiger Abscheidung des Milcheiweißes und anschließender Eindickung der Lösung kristallisiert die Lactose unter Abkühlung und Rühren aus [Grimm 1998b]. Je nach Wahl der Kristallisationstemperatur erhält man unterschiedliche Formen der Lactose. Unterhalb von 93,5 °C erhält man das Monohydrat der  $\alpha$ -Lactose, oberhalb von 93,5 °C die wasserfreie  $\beta$ -Lactose [Kibbe 2000a].

Die gebräuchlichste Form in der Pharmazie ist  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat. Diese wird vorwiegend als Füllmittel in der Tabletten- und Kapselproduktion verwendet. Weiteren Einsatz findet  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat bei der Gefriertrocknung, der Dragierung und als mildes Laxans. Die Arzneibücher (Ph. Eur., USP, JP) führen auch die wasserfreie Form der  $\alpha$ -Lactose. Diese ist hygroskopischer als das Monohydrat und wird bei sehr feuchtigkeitsempfindlichen Formulierungen verwendet. Hingegen ist  $\beta$ -Lactose nur im Amerikanischen Arzneibuch [USP 2002] als Reagenz enthalten. Die Spezifikation gibt dort den  $\alpha$ -D-Lactose-Anteil mit maximal 35 % an.

Den Monographien entsprechen sowohl kristalline, pulverisierte als auch granuliert Pulver [JP 2001]. Neben  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat sind in der Substanz auch unterschiedliche Mengen an amorpher Lactose zugelassen [Ph. Eur. 2001] [USP 2002]. Bei der schnellen Trocknung von Lactose-Lösungen wie z. B. bei der Sprühtrocknung entstehen amorphe Anteile. Der amorphe Anteil fungiert als Bindemittel im Granulat Korn und verbessert die Tablettierbarkeit bei der Direktverpressung. Weitere direktverpressbare Produkte sind granuliert Lactosen, die über Dampfagglomeration als Krustengranulat vorliegen. Gemahlene Produkte werden für die Feuchtgranulation verwendet, während feine gesiebte Lactosen zur inhalativen Applikation von Arzneistoffen genutzt werden [Kibbe 2000a].

In den folgenden Tabellen sind die untersuchten Lactosen der Firmen Meggle und DMV zusammengestellt [Meggle 2000] [Pharmatose 2000]. Die Zahlenbezeichnungen der Produkte von Meggle sind die mesh-Größen (meshes per inch) nach ASTM E11-70 (American Society for Testing and Materials) [Sucker et al. 1991]. Bei den gesiebten,

## 2. Materialien und Methoden

granulierten und sprühgetrockneten Produkten bedeuten diese die mittlere Partikelgröße ( $d_{50}$ ) bzw., dass 50 % des Produktes den Durchgang des Siebes mit der entsprechenden mesh-Größe bildet. Bei den gemahlene Produkten ist die Zahl kennzeichnend für einen Siebdurchgang von 90 %, also den  $d_{90}$ -Wert. Der Hersteller von Pharmatose macht keine näheren Angaben zu den Bezeichnungen der Produkte.

Produkte	Partikelgröße [ $\mu\text{m}$ ]	Agglomerierungszustand
Primalac 40	$d_{50}$ : 425	gesiebt
Capsulac 60	$d_{50}$ : 250	gesiebt
Sachelac 80	$d_{50}$ : 180	gesiebt
Spherolac 100	$d_{50}$ : 150	gesiebt
Inhalac 120	$d_{50}$ : 125	gesiebt
Granulac 70	$d_{90}$ : 212	gemahlen
Granulac 140	$d_{90}$ : 106	gemahlen
Granulac 200	$d_{90}$ : 75	gemahlen
Granulac 230	$d_{90}$ : 63	gemahlen
Sorbolac 400	$d_{90}$ : 38	gemahlen
Tablettose 70	$d_{50}$ : 212	granuliert
Tablettose 80	$d_{50}$ : 180	granuliert
Tablettose 100	$d_{50}$ : 150	granuliert
Flowlac 100	$d_{50}$ : 150	sprühgetrocknet

Tab. 2.1.3.: Verwendete Lactosen von Meggle

Produkte	Mittlere Partikelgröße [ $\mu\text{m}$ ]	Agglomerierungszustand
Pharmatose 50M	290	gesiebt
Pharmatose 80M	180	gesiebt
Pharmatose 90M	135	gesiebt
Pharmatose 100M	130	gesiebt
Pharmatose 110M	105	gesiebt
Pharmatose 125M	55	gesiebt
Pharmatose 325M	65	gesiebt
Pharmatose 150M	50	gemahlen
Pharmatose 200M	40	gemahlen
Pharmatose 350M	30	gemahlen
Pharmatose 450M	20	gemahlen
Pharmatose DCL15	140	granuliert
Pharmatose DCL11	110	sprühgetrocknet

Tab. 2.1.4.: Verwendete Lactosen von DMV

### 2.1.2. Mikrokristalline Cellulose

Monographien: Ph. Eur. NT (2001), USP 25 (2002), JP XIV (2001)

Mikrokristalline Cellulose (MCC) ist eine gereinigte teilweise depolymerisierte  $\alpha$ -Cellulose. Die Herstellung erfolgt durch Einwirkung von Mineralsäuren auf einen Brei aus Pflanzenfasern [Ph. Eur. 2001] [USP 2002] [JP 2001].

Cellulose ist ein Gerüstpolysaccharid, das aus  $\beta$ -1,4-verknüpften Glucoseeinheiten, mit Cellubiose als Monomer, aufgebaut ist. In Baumwolle und Flachs ist Cellulose in fast reiner Form enthalten, in Holz beträgt der Anteil ca. 50 % [Nürnberg 1998].

Zur Herstellung wird zerkleinertes Holz sauer oder basisch aufgeschlossen, um Lignin und Hemicellulosen zu entfernen. Die Behandlung dieser Rohcellulose mit NaOH liefert die unlösliche  $\alpha$ -Cellulose und die kürzerkettige lösliche  $\beta$ -Cellulose. Diese gemahlene  $\alpha$ -Cellulose entspricht der Monographie Cellulosepulver (Fasercellulose) des Arzneibuchs [Ph. Eur. 2001]. Partielle saure Hydrolyse liefert Mikrokristalline Cellulose, die im Gegensatz zu Cellulose einen relativ einheitlichen durchschnittlichen Polymerisationsgrad und einen höheren Kristallinitätsanteil aufweist.

In der folgenden Tabelle sind der durchschnittliche Polymerisationsgrad (DP) und der Kristallinitätsindex (KI) der Cellulosen gegenübergestellt. Der Kristallinitätsindex ist der Quotient aus kristallinem Anteil und der Summe von kristallinem und amorphem Anteil [Nürnberg 1998].

	MCC	Cellulose
Durchschnittlicher Polymerisationsgrad	160 - 300	600 - 1250
Kristallinitätsindex	ca. 0,71	0,23 - 0,36

Tab. 2.1.5.: Vergleich MCC und Cellulose

Zur Anwendung kommt die Mikrokristalline Cellulose in weiten Bereichen der pharmazeutischen Industrie als Füllmittel für Kapseln und Tabletten, Trockenbindemittel, Zerfallsförderer und als Zusatz zu Dragiersuspensionen [Wheatley 2000]. Aufgrund der wenig strukturierten Anordnung der Kristallite zeigt Mikrokristalline Cellulose trotz eines höheren Anteils an kristallinen Bereichen, und damit abweichend von der Norm, im Vergleich zur Fasercellulose eine verbesserte Verpressbarkeit.

## 2. Materialien und Methoden

Im Folgenden sind die untersuchten Produkte mit den mittleren Partikelgrößen und Angaben zum Wassergehalt und den Herstellern aufgeführt. Produkte vom Typ 102 entstehen durch Granulation aus Typ 101. Zur Direkttablettierung sind Produkte vom Typ 102 und 200 aufgrund der verbesserten Fließfähigkeit geeigneter als Produkte vom Typ 101, die bei der Feuchtgranulation Anwendung finden. Mikrokristalline Cellulosen vom Typ 105 werden als Trägerstoff oder zur Dragierung eingesetzt. Produkte mit vermindertem Wassergehalt (z. B. Typ 103 und 112) werden bei feuchtigkeitsempfindlichen Arzneistoffen verwendet. Des Weiteren befinden sich Produkte mit höherer Schüttdichte und besserer Fließfähigkeit auf dem Markt (z. B. Typ 302) [Emcocel 1998] [Vivapur 1998] [MCC Sanaq 2000] [Avicel 1998] [Pharmacel 1998].

Produkte	Mittlere Partikelgröße [ $\mu\text{m}$ ]	Wassergehalt [%]	Hersteller
<b>Typ 101</b>			
Vivapur 101	50	< 6	Rettenmaier
Avicel PH101	50	< 5	FMC
Avicel PH103	50	< 3	FMC
Emcocel 50M	60	< 6	Penwest
Pharmacel 101	40 – 60	< 6	DMV
MCC Sanaq 101L/ G	50	< 6	Pharmatrans Sanaq
<b>Typ 102</b>			
Vivapur 102	100	< 6	Rettenmaier
Avicel PH102	90	< 5	FMC
Avicel PH302	90	< 5	FMC
Avicel PH112	90	< 1,5	FMC
Emcocel 90M	90	< 6	Penwest
Pharmacel 102	70 – 100	< 6	DMV
MCC Sanaq 102G	100	< 6	Pharmatrans Sanaq
<b>Typ 200</b>			
Vivapur 12	160	< 6	Rettenmaier
Avicel PH200	180	< 5	FMC
Emcocel LP200	185	< 6	Penwest
<b>Typ 105</b>			
Avicel PH105	20	<5	FMC

Tab. 2.1.6.: Verwendete Mikrokristalline Cellulosen

### 2.1.3. Hochdisperses Siliciumdioxid

Monographien: Ph. Eur. NT (2001), USP 25 (2002), JP XIV (2001)

Hochdisperses Siliciumdioxid, das auch als kolloidale Kieselsäure bezeichnet wird, ist ein röntgenamorphes, sehr reines (über 99,8 % SiO<sub>2</sub>), feines, bläulich-weißes Pulver, mit einer Primärpartikelgröße von etwa 15 nm [Ph. Eur. 2001] [USP 2002] [JP 2001]. Aufgrund der kleinen Partikelgröße und der großen spezifischen Oberfläche, die zwischen 50 und 400 bzw. 600 m<sup>2</sup>/g [Morefield 2000] [Nürnberg 2001b] betragen kann, kommt hochdisperses Siliciumdioxid als Fließregulierungsmittel von schlecht fließenden Pulvern, als Viskositäts-erhöher in Flüssigkeiten bzw. halbfesten Zubereitungen, zur Zerfallsbeschleunigung von Tabletten, als Adsorptionsmittel für Flüssigkeiten und als Antistatikum bei Pulvern in nicht-inhalativen Aerosolen zur Anwendung [Morefield 2000]. Sowohl in der Pharma- als auch in der Kosmetikindustrie ist hochdisperses Siliciumdioxid ein häufig eingesetzter Hilfsstoff.

Die Herstellung von hochreinem amorphen Siliciumdioxid erfolgt in der Wasserstoff-Sauerstoff-Flamme (Knallgasflamme) bei 1200 °C mittels Hydrolyse aus Chlorsilanen, wie zum Beispiel Siliciumtetrachlorid. Zunächst entstehen kugelförmige Primärpartikel von wenigen Nanometern Größe. Diese verbinden sich fest zu Aggregaten von 100 bis 500 nm Größe. Beim Abkühlen bilden sich daraus makroporöse Agglomerate mit einer Größe von 10 bis 50 µm, woraus die hohe spezifische Oberfläche resultiert [Wacker 1998]. Diese Eigenschaft in Kombination mit der großen Anzahl oberflächenständiger Silanolgruppen (-SiOH) führt dazu, dass hochdisperses Siliciumdioxid große Mengen (bis zu 40 %) Wasser aufnehmen kann, ohne dabei die pulverförmige Konsistenz zu verlieren.

Durch Modifizierung der Flammentemperatur, der Konzentration von Siliciumtetrachlorid, der Verweilzeit in der Flamme und der Inertgasmenge können die Partikelgröße und somit die Oberfläche bei der Herstellung beeinflusst werden. Des Weiteren kann mit Hilfe von Vakuumapparaturen das Material verdichtet werden, so dass Produkte mit gleichbleibendem SiO<sub>2</sub>-Gehalt aber höherer Dichte entstehen [Nürnberg 2001b].

Eine Hydrophobisierung der hochdispersen Kieselsäuren erreicht man durch chemische Verankerung von Methylgruppen mittels Organosiliciumverbindungen an den oberflächenständigen Silanolgruppen [Wacker 1998]. Diese Produkte, bei denen bis zu 80 - 85 % der Silanolgruppen verethert sind, entsprechen nicht den Anforderungen der Arzneibücher [Nürnberg 2001b], da sie nicht den mindestens geforderten Gehalt von 99,0 % SiO<sub>2</sub>

## 2. Materialien und Methoden

erreichen. Sie können als Fließregulierungsmittel für hygroskopische Substanzen verwendet werden.

Die folgende Tabelle zeigt die verwendeten Produkte von Wacker-Chemie, Degussa-Hüls und Cabot mit den Soll-Werten für die spezifische Oberfläche und Angaben zur Hydrophilie bzw. Hydrophobie der Oberflächen [Wacker 1998] [Aerosil 2001] [Cab-o-sil 2000].

Produkte	Soll-Werte Spezifische Oberfläche [m <sup>2</sup> /g]	hydrophil (h.phil)/ hydrophob (h.phob)
<b>Wacker-Chemie</b>		
HDK S13	125 ± 15	h.phil
HDK V15	150 ± 20	h.phil
HDK N20	200 ± 30	h.phil
HDK T30	300 ± 30	h.phil
HDK T40	400 ± 40	h.phil
HDK H15	120 ± 20	h.phob
HDK H18	120 ± 40	h.phob
HDK H20	170 ± 30	h.phob
HDK H30	250 ± 30	h.phob
<b>Degussa-Hüls</b>		
Aerosil 90	90 ± 15	h.phil
Aerosil 150	150 ± 15	h.phil
Aerosil 200	200 ± 25	h.phil
Aerosil 300	300 ± 30	h.phil
Aerosil 380	380 ± 30	h.phil
Aerosil R972	110 ± 20	h.phob
<b>Cabot</b>		
Cab-o-sil LM-150	160 ± 15	h.phil
Cab-o-sil M-5	200 ± 25	h.phil
Cab-o-sil H-5	325 ± 25	h.phil
Cab-o-sil EH-5	390 ± 40	h.phil

Tab. 2.1.7.: Verwendete Hochdisperse Siliciumdioxide



### 2.1.4. Gefälltes Siliciumdioxid

Monographien: DAB 1999, USP 25 (2002)

Gefälltes Siliciumdioxid ist ein weißes, feines und ebenso wie hochdisperses Siliciumdioxid ein röntgenamorphes Pulver [DAB 1999].

Die nach dem Sol-Gel-Verfahren hergestellten Fällungskieselsäuren gewinnt man, indem man Wasserglaslösungen (Natriumsilicat) unter erhöhter Temperatur mit Säure versetzt. Man erhält hochporöse Produkte, die durch sehr große Oberflächen (über 90 % als innere Oberfläche) von 30 - 800 m<sup>2</sup>/g gekennzeichnet sind [Nürnberg 2000].

Wird hingegen eine Silicatlösung in Säure gegeben, so erhält man Kieselgele, die der zuletzt in der Ph. Eur. 1997 vorkommenden Monographie Siliciumdioxid-Hydrat [Ph. Eur. 1997] entsprechen. Der Unterschied ist der wesentlich höhere zugelassene Glühverlust und die sehr große spezifische Oberfläche von 250 – 1000 m<sup>2</sup>/g.

Im Amerikanischen Arzneibuch USP entsprechen Produkte beider Herstellungsmethoden der Monographie „Silicon dioxide“ [USP 2002].

In der Praxis werden synthetische Kieselsäuren zunächst als kohärente Masse gewonnen und anschließend auf bestimmte Korngrößen mikronisiert.

Verwendet werden die Produkte in der pharmazeutischen und kosmetischen Industrie als Trägermaterial für Flüssigkeiten und Feststoffe sowie als Trocken- und Fließregulierungsmittel [SYLOID 1995] [Nürnberg 2000].

In der folgenden Tabelle sind die verwendeten Produkte der Firmen Grace und Wacker-Chemie aufgeführt, wobei zur Erweiterung des Probenumfangs auch zwei nicht in der Pharmazie verwendete Produkte, die als Mattierungsmittel in der Lackindustrie eingesetzt werden, untersucht wurden (SYLOID C 807 und ED 2). Die Angaben des Porenvolumens [SYLOID 1995] und der spezifischen Oberfläche [Fiedler 1996] dienen rein informativen Zwecken. Bei der Probe HDK H2000 handelt es sich um ein Produkt mit hydrophobisierter Oberfläche [Wacker 1998].

Produkte	Soll-Werte Spezifische Oberfläche [m <sup>2</sup> /g]	Porenvolumen [ml/ g]
<b>Grace</b>		
SYLOID AL – 1 FP	800	0,4 (H <sub>2</sub> O)
SYLOID 74 FP	290	1,2 (H <sub>2</sub> O)
SYLOID 72 FP	290	1,2 (H <sub>2</sub> O)
SYLOID 244 FP	260	1,6 (N <sub>2</sub> )
SYLOID C 807	k. A.	2,0 (N <sub>2</sub> )
SYLOID ED 2	k. A.	1,8 (H <sub>2</sub> O)
<b>Wacker-Chemie</b>		
HDK H2000	140 ± 30	k. A.

Tab. 2.1.8: Verwendete gefällte Siliciumdioxide

### 2.1.5. Maltodextrin

Monographien: Ph. Eur. NT (2001), USP 25 (2002)

Maltodextrin zählt zur Gruppe der Stärkeabbauprodukte mit einem DE-Wert (Dextrose-Equivalent) von höchstens 20 [Ph. Eur. 2001] [USP 2002]. Der DE-Wert ist ein Maß für den Hydrolysegrad der Stärke. Nähere Angaben sind Kapitel 2.2.4. zu entnehmen

Durch kontrollierte partielle Hydrolyse von Stärke mittels Säure oder Enzymen und anschließender Trocknung (Sprühtrocknung) entstehen Gemische aus Glucose, Di- und Polysacchariden [Ph. Eur. 2001]. Das Amerikanische Arzneibuch [USP 2002] beschreibt die Zusammensetzung als Polymer-Saccharid-Gemisch aus D-Glucose-Einheiten. Aufgrund der Zusammensetzung der Stärke aus Amylose und Amylopektin sind die Glucose-Einheiten in Maltodextrinen hauptsächlich  $\alpha$ -1,4-, teilweise auch  $\alpha$ -1,6-glykosidisch verknüpft.

Zur Herstellung der Maltodextrine wird hauptsächlich Maisstärke, weniger Kartoffel-, Reis- und Weizenstärke verwendet. Bei der Wachsmaisstärke als Ausgangsstoff handelt es sich um eine Stärke aus 100 % Amylopektin.

Die Herstellung erfolgt im wässrigen Milieu, entweder rein enzymatisch oder durch eine Kombination von Säure- und Enzymhydrolyse [Grimm 1998a]. Die Enzyme (Amylasen) zeichnen sich durch eine hohe Spezifität hinsichtlich der glykosidischen Bindungen aus. Sie

wirken bei relativ niedrigen Temperaturen, erfordern allerdings längere Reaktionszeiten als bei der Hydrolyse mittels Säuren. Je nach Wahl der Enzyme enthält man unterschiedlich zusammengesetzte Produkte. In Abbildung 2.1.1. sind die unterschiedlichen Wege des Abbaus von Stärke und die daraus folgenden Produkte dargestellt. Hervorgehoben sind die in dieser Arbeit untersuchten Produkte Maltodextrin und Glucosesirup.

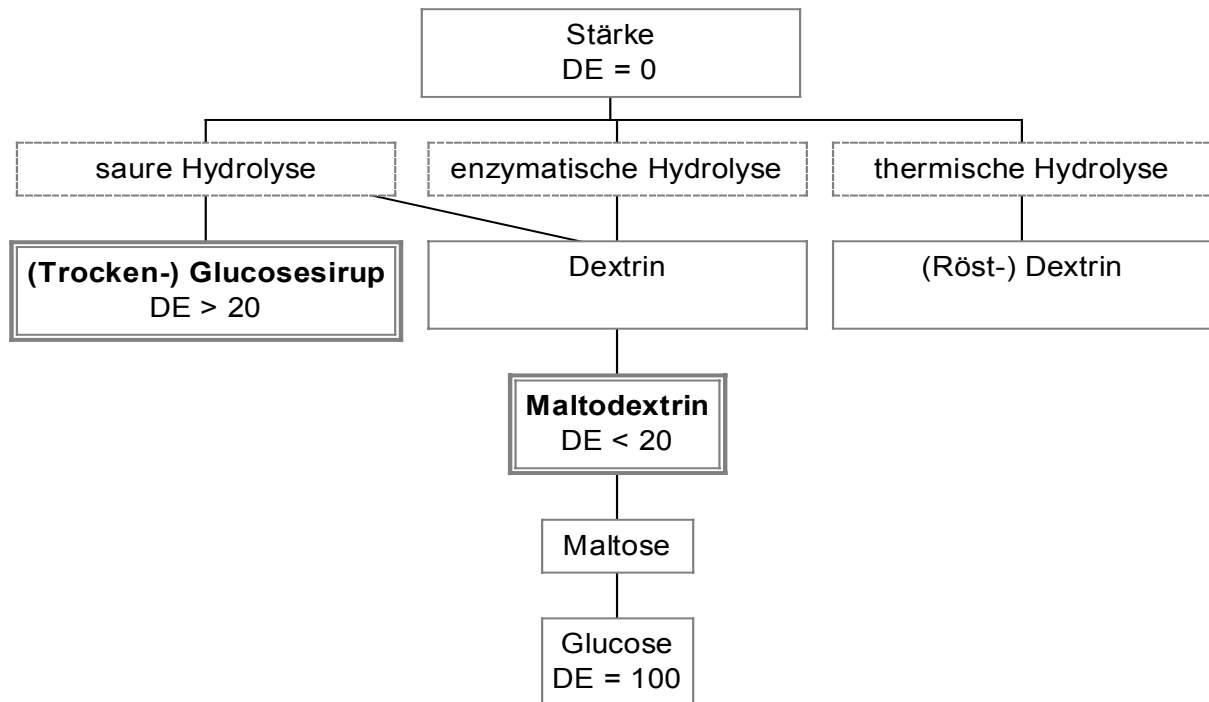


Abb. 2.1.1.: Abbauprodukte der Stärke

Einige Eigenschaften der Maltodextrine (Tab. 2.1.9.) wie Süße, Löslichkeit, Hygroskopizität und Verpressbarkeit steigen mit größer werdendem DE-Wert [Freers 2000]. Der Nährwert bleibt mit 17 kJ/g bzw. 4 kcal/g unabhängig vom Hydrolysegrad gleich [Glucidex 1997].

	niedriger DE	hoher DE
Süße		
Viskosität		
Gefriertemperatur		
Kristallisationshemmende Wirkung		
Nährwert		
Feuchtigkeitsaufnahme		
Bräunungsvermögen		
Löslichkeit		

Tab. 2.1.9.: Eigenschaften von Maltodextrinen

Andere Eigenschaften wie die Viskosität und die kristallisationshemmende Wirkung sinken mit steigendem DE-Wert.

Maltodextrin kommt zur Anwendung als Tablettenfüllstoff, Viskositäts-erhöher, Kristallisationshemmstoff, Trägerstoff bei der Sprühtrocknung und verstärkt auch in der Lebensmittel- und Süßwarenindustrie [Kristallpur 1996], u. a. für die enterale Ernährung..

Die Beschriftung der Produkte gibt den DE-Wert an. Laut Monographie darf der DE-Wert um höchstens 2 Einheiten davon abweichen [Ph. Eur. 2001].

In der folgenden Tabelle sind die untersuchten Produkte der verschiedenen Hersteller und die entsprechenden zur Produktion verwendeten Stärken aufgeführt [Glucidex 1997] [Cerestar 1999]. Bei den mit „IT“ (= instant) bezeichneten Proben handelt es sich um mikroagglomerierte Produkte.

Produkte	Ausgangsstärke
<b>Roquette</b>	
Glucidex 1	Kartoffel
Glucidex 2	Wachsmais
Glucidex 6 D	Wachsmais
Glucidex IT 6	Wachsmais
Glucidex IT 8	Mais
Glucidex IT 12 W	Weizen
Glucidex IT 12	Mais
Glucidex 12 D	Mais
Glucidex 17 D	Mais
Glucidex 19 D	Mais
Glucidex IT 19	Mais
Lycatab D.S.H.	Mais
<b>Cerestar</b>	
C*Pharm 01980	Wachsmais
C*Pharm 01982	Mais
C*Pharm 01985	Mais
C*Pharm 01983	Mais
C*Dry	Mais
<b>AVEBE</b>	
Paselli MD-10PH	Kartoffel

Tab. 2.1.10.: Verwendete Maltodextrine

### 2.1.6. Sprühgetrockneter Glucosesirup

Monographie: Ph. Eur. NT (2001)

Glucosesirup entsteht bei der partiellen Hydrolyse von Stärke. Sprühgetrockneter Glucosesirup ist eine Mischung aus Glucose, Di- und Polysacchariden. Der DE-Wert muss mindestens 20 betragen [Ph. Eur. NT 2001].

Als Ausgangsmaterial zur Herstellung dienen z. B. Mais-, Kartoffel- oder Reisstärke. In Abhängigkeit von der Art der Hydrolyse (sauer oder enzymatisch) kann die Zusammensetzung des Glucosesirups variieren. Der DE-Wert ist ein Maß für den Hydrolysegrad der Stärke. Nähere Angaben zur Herstellung und zum DE-Wert sind in den Kapiteln 2.1.4. und 2.2.4. aufgeführt. Ferner enthält das Europäische Arzneibuch (Ph. Eur.) eine Monographie für flüssigen Glucosesirup [Ph. Eur. 2001]. Dieser enthält neben Glucose, Di- und Polysacchariden auch Wasser. Dieser Glucosesirup soll mindestens 70 % Trockensubstanz enthalten. Das Amerikanische Arzneibuch (USP) enthält eine Monographie Liquid glucose [USP 2002]. Dieser besteht aus Dextrose, Dextrinen, Maltose und Wasser. Der Wassergehalt soll nicht mehr als 21 % betragen. Angaben zum DE-Wert werden nicht gemacht. Auf Abwesenheit von Stärke wird in der USP mit Iodlösung geprüft.

Anwendung findet Glucosesirup als Süßungsmittel und Trägerstoff in der Pharma- und Lebensmittelindustrie. Die Beschriftung gibt den DE-Wert an. Gemäß Monographie darf der DE-Wert höchstens um 10 Einheiten vom angegebenen Wert abweichen.

Nachfolgend sind die untersuchten Produkte von Roquette und Cerestar inklusive der zur Herstellung verwendeten Stärke zusammengestellt [Glucidex 1997] [Cerestar 1999].

Produkte	Ausgangsstärke
<b>Roquette</b>	
Glucidex 21	Mais
Glucidex 29 D	Mais
Glucidex 32 D	Mais
Glucidex 39	Mais
Glucidex 47	Mais
<b>Cerestar</b>	
C*Pharm 01984	Mais

Tab. 2.1.11.: Verwendete Glucosesirupe

### 2.1.7. Magnesiumstearat

Monographien: Ph. Eur. NT 2001, USP 25 (2002), JP XIV (2001)

Magnesiumstearat ist ein Gemisch von Magnesiumsalzen mit verschiedenen organischen Fettsäurerestern, hauptsächlich Stearat ( $C_{18}$ ) und Palmitat ( $C_{16}$ ). Die Fettsäurefraktion besteht mindestens zu 40 % aus Stearinsäure. Die Summe der Anteile Stearin- und Palmitinsäure beträgt mindestens 90 % [Ph. Eur. 2001] [USP 2002] [JP 2001]. Weiterhin sind zu einem geringen Anteil (bis zu 4 %) auch Oleate ( $C_{18}$ ) enthalten [Nürnberg 2001a].

Es gibt verschiedene Arten der Herstellung. Die Fettsäuren können aus tierischen Fetten wie Rindertalg oder pflanzlichen Ölen wie Kokos- oder Palmkernöl gewonnen werden. Bei Verwendung von tierischen Fetten, insbesondere vom Rind als Ausgangsmaterial, muss die Monographie „Produkte mit dem Risiko der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs“ [Ph. Eur. 2001] beachtet werden. Aufgrund dessen werden in Zukunft die Hersteller der Magnesiumstearate für die pharmazeutische Industrie verstärkt auf pflanzliche Rohstoffe zurückgreifen müssen.

Eine Herstellungsmethode ist die Umsetzung von Fetten oder Ölen mit Magnesiumcarbonat unter Spaltung der Glyceride zu Magnesiumseifen und Glycerol. Eine weitere Möglichkeit der Herstellung ist die Fällung von Alkaliverbindungen gesättigter höherer Fettsäuren mit löslichen Magnesiumsalzen.

Chemisch reines Magnesiumstearat gewinnt man durch Fällung aus Ammonium- oder Natriumseifen und Magnesiumchlorid bei erhöhter Temperatur (ca. 90 °C) aus wässriger Lösung. Feinkristalline Produkte erhält man, indem man geringe Fällungsgeschwindigkeiten und Abkühlzeiten wählt.

Der Kristallhabitus bei Magnesiumstearaten kommt als Nadeln und Plättchen bzw. Gemischen dieser vor. Weiterhin existiert die „gestaltlose“ amorphe Form. Mittels unterschiedlicher Reaktionsbedingungen bei der Herstellung kann die Bildung eines bestimmten Kristallhabitus beeinflusst werden. Setzt man stöchiometrische Mengen Ammoniumstearat und Magnesiumchlorid um, so entstehen bei pH 6 Plättchen, bei pH 9 Nadeln [Nürnberg 2001a].

Die physikalischen Eigenschaften von Magnesiumstearaten können je nach Hersteller und Charge variieren. So wird angenommen, dass nicht die tierische oder pflanzliche Herkunft

## 2. Materialien und Methoden

der Fettsäuren einen Einfluss auf funktionelle Eigenschaften wie die Schmierfähigkeit haben, sondern der Kristallhabitus bzw. der Kristallwassergehalt [Friedrich 2002]

Des Weiteren gibt es Produkte mit verschiedenen Kristallwassergehalten. Magnesiumstearate können als Trihydrat, Dihydrat und Anhydrat isoliert werden [Allen 2000]. Der Wassergehalt hängt vom Fällungsverfahren ab: die Nadelform enthält meistens 3 mol Wasser, die Plättchenform 2 mol Wasser. Durch Trocknen beider Formen erhält man Produkte mit 1 mol Wasser [Nürnberg 2001a].

Magnesiumstearat findet Anwendung als Schmiermittel in der Tabletten- und Kapselproduktion. Es ist das am häufigsten verwendete Schmiermittel für feste Arzneizubereitungen. Weiterhin wird es in Pudern zur Verhinderung von Zusammenballungen und in Ölen und Fetten zur Konsistenzhöhung eingesetzt [Nürnberg 2001a].

In der folgenden Tabelle sind die verwendeten Substanzen mit Angaben zur pflanzlichen bzw. tierischen Herkunft und die Hersteller aufgelistet. Hinzuweisen ist auf die von der Firma Desitin zur Verfügung gestellten Muster, deren Hersteller unbekannt sind.

Produkte	Hersteller
<b><i>pflanzlich</i></b>	
LIGA Euro	Peter Greven
LIGA USP	Peter Greven
Pharma/ Kosher	Bärlocher
MF-2-V	Akcros
NF – Non bovine	Mallinckrodt
Pflanzlich	Lohmann
Desitin pflanzlich	unbekannt
Pharma vegetable	Fagi
Magnesium stearate	Hebron
<b><i>tierisch</i></b>	
LIGA techn.	Peter Greven
Pharma	Bärlocher
PM	Bärlocher
SW-F	Bärlocher
NF IMP Food Grade	Mallinckrodt
Desitin tierisch	unbekannt
Pharma	Fagi

Tab. 2.1.12.: Verwendete Magnesiumstearate

### 2.1.8. Stärken

Monographien: Ph. Eur. 1997/ NT 2001, USP 25 (2002), JP XIV (2001)

Stärke besteht hauptsächlich aus den zwei Polysacchariden Amylose und Amylopektin, die wiederum aus  $\alpha$ -D-Glucose-Bausteinen aufgebaut sind. Sie unterscheiden sich im Verknüpfungsgrad: Amylose ist ein lineares Molekül mit  $\alpha$ -1,4-glykosidischer Verknüpfung, welches als Helix vorliegt. Amylopektin hingegen ist ein verzweigtes Molekül mit  $\alpha$ -1,4- und ca. 4 bis 5 %  $\alpha$ -1,6-glykosidischen Verknüpfungen.

Die Gewinnung der Stärke erfolgt aus Pflanzen. Über eine Reihe von Schritten, wie Zerkleinerung der entsprechenden Pflanzenteile, mehrmaliges Einwirken von Wasser, Zentrifugieren, Trocknen und Mahlen wird die Stärke extrahiert [Kibbe et al. 2000b].

Man kann Stärke je nach ihrer botanischen Herkunft in die Gruppe der Poaceen- oder Knollenstärken einteilen. Offizinell sind Mais-, Kartoffel-, Weizen-, Reis- und Tapiokastärke. In der folgenden Tabelle sind die Stärken mit ihren Stammpflanzen und ihrem Vorkommen in den Arzneibüchern aufgeführt. In der Ph. Eur. und JP sind die Stärken als Einzelmonographie enthalten. Die USP dagegen enthält eine Sammelmonographie „Starch“ [USP 2002], in der die einzelnen Stärken aufgeführt sind.

Stärke	Stammpflanze	Ph. Eur.	USP	JP
Mais	Zea mays	x	x	x
Reis	Oryza sativa	x		x
Weizen	Triticum aestivum	x	x	x
Kartoffel	Solanum tuberosum	x	x	x
Tapioka	Manihot utilissima		x	

Tab. 2.1.13.: Offizinelle Stärken

Die Arzneibücher [Ph. Eur. 1997] [Ph. Eur. NT 2001] [USP 2002] [JP 2001] geben für jede Stärkeart die charakteristische ovale oder sphärische Form und Größe der Stärkekörner zur Unterscheidung von anderen Stärkesorten unter dem Mikroskop an. Des Weiteren verfügen die Sorten über einen unterschiedlichen Wassergehalt. Aufgrund verschiedener Kristallstruktur der Amylose vermögen die Knollenstärken mehr Wasser einzulagern als die Poaceenstärken. So kann der Wassergehalt von Kartoffelstärke bis zu 20 %, der der anderen Stärken bis zu 15 % betragen.



## 2. Materialien und Methoden

Je nach Herkunft der Stärke ist weiterhin das unterschiedliche Verhältnis von Amylose zu Amylopektin zu beachten: Maisstärke enthält ca. 27 %, Kartoffelstärke ca. 22 % und Tapiokastärke ca. 17 % Amylose. Diese Unterschiede können Veränderungen der physikalischen Eigenschaften, wie zum Beispiel das Quellungsverhalten, zur Folge haben, so dass Stärken in einer gegebenen Rezeptur nicht ohne vorhergehende Untersuchungen ausgetauscht werden sollten [USP 2002] [Kibbe et al. 2000].

Native Stärke ist das am häufigsten verwendete Tablettenzerfallhilfsmittel. Unter Wassereinwirkung kommt es zu starker Quellung der Stärke mit einer Volumenzunahme von bis zu 30 – 40 % [Rein 1998]. Weiterhin findet Stärke Verwendung als Füllmittel in Tabletten und Kapseln und als Bestandteil von adsorbierenden Pudern. Stärkekleister wird als Bindemittel in der Feuchtgranulation eingesetzt. Die Stärke hat in dieser Zubereitung keine quellenden Eigenschaften mehr.

Weißmais liefert eine Stärke, die im Gegensatz zur Stärke aus Gelbmais kein Xanthophyllen enthält und somit reinweiß ist [Rein 2002].

Im Folgenden sind die untersuchten Stärken mit den entsprechenden Herstellern aufgelistet.

Produkte	Hersteller
<b>Maisstärke</b>	
Weißmaisstärke C* Pharm 03302	Cerestar
Maisstärke C* Pharm 03306	Cerestar
Maisstärke GL 03402	Cerestar
Maisstärke C* Pharm 03406	Cerestar
Maisstärke C* Dry 03413	Cerestar
Amidon de Mais B	Roquette
Maisstärke Extraweiß	Roquette
<b>Kartoffelstärke</b>	
Kartoffelstärke	Cerestar
Kartoffelstärke Supra NP Bacterio	Roquette
Kartoffelstärke keimarm	Emsland-Stärke
Solani amylum	AVEBE
<b>Weizenstärke</b>	
Tritici amylum	AVEBE

Tab. 2.1.14.: Verwendete Stärken

## **2.2. Methoden**

### **2.2.1. Nahinfrarot-Spektroskopie**

Die Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) ist ein spektroskopisches Verfahren, das neben der schon lange genutzten UV-Vis- und IR-Spektroskopie, eine anerkannte Methode zur Identifizierung und Quantifizierung organischer und teilweise auch anorganischer Substanzen darstellt [Molt 1992b].

Der englische Astronom Sir William Herschel entdeckte Anfang des 19. Jahrhunderts bei Untersuchungen des sichtbaren Lichts die infrarote Strahlung. Um 1900 baute W. W. Coblentz das erste Infrarot-Spektrometer, mit dem er erste Untersuchungen zu Strukturen und Absorptionsbanden machte, doch erst nach dem Zweiten Weltkrieg wurden IR-Spektrometer kommerziell erhältlich. In den 1930er Jahren gab es erste Veröffentlichungen zum Thema NIRS. Es dauerte jedoch bis in die 1970 – 1980er Jahre bis die Nahinfrarot-Spektroskopie verstärkt mit Geräten auf den Markt kam und so dieses Messverfahren bekannter wurde, was sich in der immer größer werdenden Zahl an Publikationen deutlich zeigt [Burns et al. 1992]

Monographien zur Nahinfrarot-Spektroskopie sind in den Arzneibüchern Ph. Eur. seit 1997 [Ph. Eur. 1997] und USP seit dem 2. Nachtrag 2002 [USP 2002] enthalten und unterstreichen somit die Bedeutung dieser Methode.

#### **2.2.1.1. NIR-Spektralbereich**

Der Infrarotbereich der Strahlung umfaßt einen weiten Bereich zwischen den Mikrowellen (ca. 1 mm) und dem sichtbaren Licht (ca. 760 nm). Das sehr langwellige Ferne Infrarot (FIR) schließt sich an den Mikrowellenbereich an, gefolgt vom Bereich des langwelligen Mittleren Infrarots (MIR) und des kurzwelligen Nahen Infrarots (NIR), welches an den roten Teil des sichtbaren Lichts angrenzt [Molt 1992a].

Das Nahe Infrarot umfasst Wellenlängen zwischen 800 und 2500 nm bzw. den entsprechenden Wellenzahlen von 12500 bis 4000  $\text{cm}^{-1}$ . Zusammengefasst dargestellt ist dies in Abbildung 2.2.1.

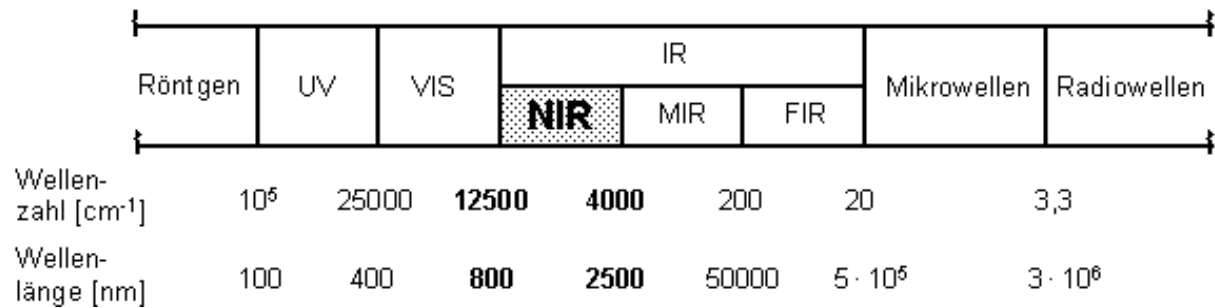


Abb. 2.2.1.: Spektralbereich

Spektroskopisch gesehen liegt der nahinfrarote Bereich zwischen der Absorption durch Anregung von Elektronenübergängen (VIS) und Absorption durch Anregung von Molekülschwingungen (MIR) [Radtke et al. 1999]. In dieser Region treten Ober- und Kombinationschwingungen von OH-, NH- und CH-Gruppen, sowie von C=O-Bindungen organischer Verbindungen auf. Beim Übergang von der Grundschwingung zur 1. Oberschwingung nimmt die Intensität der Absorption um den Faktor 10 bis 100 ab [Siesler et al. 1989], die Absorptionskoeffizienten sind sehr klein. Aufgrunddessen ist es möglich, im NIR-Bereich Proben ohne Vorbereitung bzw. Verdünnung zu vermessen. Von Nachteil ist, dass teilweise physikalische Parameter, wie die Teilchengröße und Kristallmodifikationen, sowie chemische Parameter, wie adsorbiertes Wasser, Kristallwasser und Restlösemittel, die Spektren beeinflussen können [Ebel 1999].

### 2.2.1.2. NIR-Messmethoden

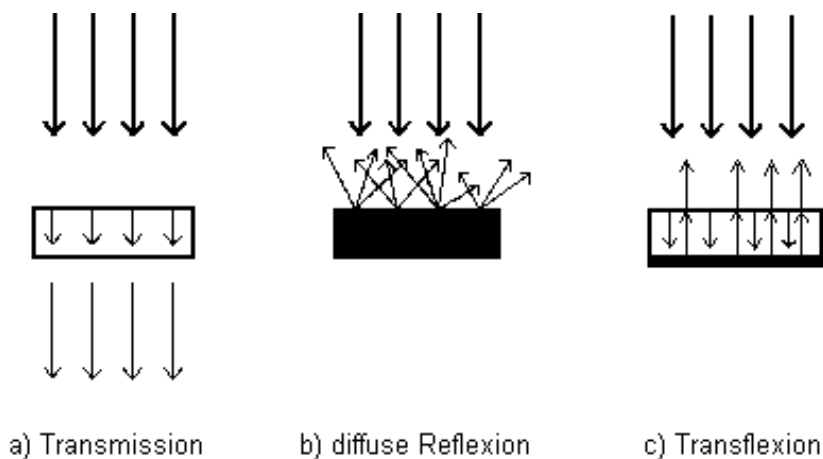
In der NIR-Spektroskopie werden verschiedene Methoden zur Vermessung von Substanzen eingesetzt, abhängig von der Art der Substanz. Die häufigsten Messmethoden sind die Transmission und die diffuse Reflexion.

Die Transmission  $T$  (s. Abb. 2.2.2. a)) beruht auf dem Prinzip der Messung der Absorption bzw. der Abnahme der Strahlungsintensität nach Durchstrahlung einer Probe als eine Funktion der Wellenlänge [USP 2002]:

$$T = \frac{I}{I_0} \text{ oder } T = 10^{-A} \quad (\text{Gl. 2.2.1.})$$

wobei  $I$  die Intensität der transmittierten Strahlung und  $I_0$  die Intensität der Strahlung inklusive Verluste durch Lösungsmittelabsorption, Brechung und Streuung ist. Mit  $A$  wird die Absorption bezeichnet. Somit ist der Zusammenhang mit der Transmission aus der Gleichung  $T = 10^{-A}$  erkennbar. Die Methode der Transmission wird im allgemeinen für unverdünnte und verdünnte Flüssigkeiten und für Lösungen verwendet. Die Flüssigkeiten, die möglichst transparent sein sollen, werden in Küvetten aus Quarz oder Glas geeigneter Schichtdicke (0,5 bis 5 mm) vermessen [Ph. Eur 1997]. Die Probe befindet sich hierbei zwischen der Strahlungsquelle und dem Detektor. Die Ergebnisse bei der Messung flüssiger Substanzen sind besonders temperaturabhängig. Bei der Messung fester Substanzen hat die Temperatur hingegen kaum Einfluss auf die NIR-Spektren.

Speziell konstruierte kommerziell erhältliche NIR-Spektrometer bzw. Messaufsätze auf vorhandene Spektrometer ermöglichen es auch feste Substanzen, insbesondere Tabletten, mittels der Nahinfrarot-Spektroskopie in Transmission zu vermessen [Scheiwe et al. 1999] [Corti 1999] [Eustaquio 1998].



*Abb. 2.2.2.: Messmethoden in der Nahinfrarot-Spektroskopie*

Bei der diffusen Reflexion  $r$  (s. Abb. 2.2.2. b)) wird das Verhältnis bestimmt aus der Intensität des von der Probe reflektierten Lichts  $I$  zu der Intensität des an einer Referenz reflektierten Lichts  $I_0$ .

$$r = \frac{I}{I_0} \quad (\text{Gl. 2.2.2.})$$

Gemessen wird also die relative Reflexion, nicht die absolute Reflexion. Die absolute Reflexion  $R$  ist das Verhältnis aus  $\frac{I}{I_x}$ , also der Intensität des von der Probe reflektierten Lichts  $I$  (vgl. Gl. 2.2.2.) und der Intensität der einfallenden Strahlung  $I_x$  [Olinger et al. 1992].

Die diffuse Reflexion wird im allgemeinen zur Messung von festen Substanzen (Pulvern, Granulaten, Tabletten) verwendet. Die Proben können in geeigneten Gefäßen durch die Gefäßwand oder mittels Eintauchen einer Lichtleitersonde aus Quarz vermessen werden. Die Funktionsweise von Lichtleitern beruht auf Totalreflexion an der Grenzfläche eines optisch dichteren Mediums zu einem Medium mit geringerem Brechungsindex. So kann auch über lange Strecken (bis zu 100 m) Licht transportiert werden [Bühler 1998]. Ein Teil der Fasern dient zum Transport von Licht zur Probe. NIR-Licht dringt je nach Leistung der Strahlungsquelle bis zu 3 mm in die Probe ein, wo es von der Substanz absorbiert werden kann. Nichtabsorbierte Strahlung wird reflektiert und vom anzahlmäßig größeren Teil der Fasern aufgenommen. Absorptionsspektren (Absorption  $A = \log 1/T$  gegen die Wellenzahl) von Festsubstanzen zeigen im Spektrum zu längeren Wellenzahlen hin aufsteigende Werte [USP 2002]. Die Partikelgröße und die Hydratation der Proben haben einen wesentlichen Einfluß auf die Lage der Spektren und müssen ggf. mit geeigneten mathematischen Vorbehandlungen eliminiert werden.

Die Transflexion (s. Abb. 2.2.2. c)) ist die Kombination aus Transmission und Reflexion. Hier steht eine Methode zur Verfügung, um Flüssigkeiten, Lösungen von fest/ flüssig oder Suspensionen [Ph. Eur. 1997] mittels einer speziell konstruierten Lichtleitersonde mit nachgeschaltetem Reflektor oder einer Küvette mit Reflektor zu vermessen. Bei dieser Art von Messung passiert das NIR-Licht zweimal die Probe, bevor es vom Detektor aufgenommen wird. Hier gilt es, wie auch bei der Transmissionsmethode, die Temperaturabhängigkeit der Messergebnisse zu beachten.

Eine Anwendungsmöglichkeit für die Methode der Transflexion ist die Vermessung und Identifizierung von flüssigen gängigen Lösungsmitteln [Yoon et al. 1999], wie sie zum Beispiel in der Wareneingangskontrolle eingesetzt werden kann.

### 2.2.1.3. Polarisations-Interferometer

Bei dem Polarisations-Interferometer macht man sich die physikalische Eigenschaft der Doppelbrechung von Quarz zunutze. Fällt Licht auf einen anisotropen Kristall, so wird es in zwei senkrecht zueinander polarisierte Komponenten zerlegt, die unterschiedliche Geschwindigkeiten haben. Eine Komponente genügt dem Snellius'schen Brechungsgesetz, wobei das Verhältnis des Sinus des Einfallswinkels zum Sinus des Brechungswinkels konstant und gleich dem Verhältnis der Ausbreitungsgeschwindigkeiten in den beiden Medien ist. Diese Komponente wird als ordentlicher Strahl bezeichnet [Gertsen et al. 1974].

Die zweite Komponente weicht vom Brechungsgesetz ab. Die Geschwindigkeit und Ausbreitungsrichtung sind abhängig von der Orientierung des Kristalls zur Einstrahlrichtung des Lichts. Dies ist der außerordentliche Strahl.

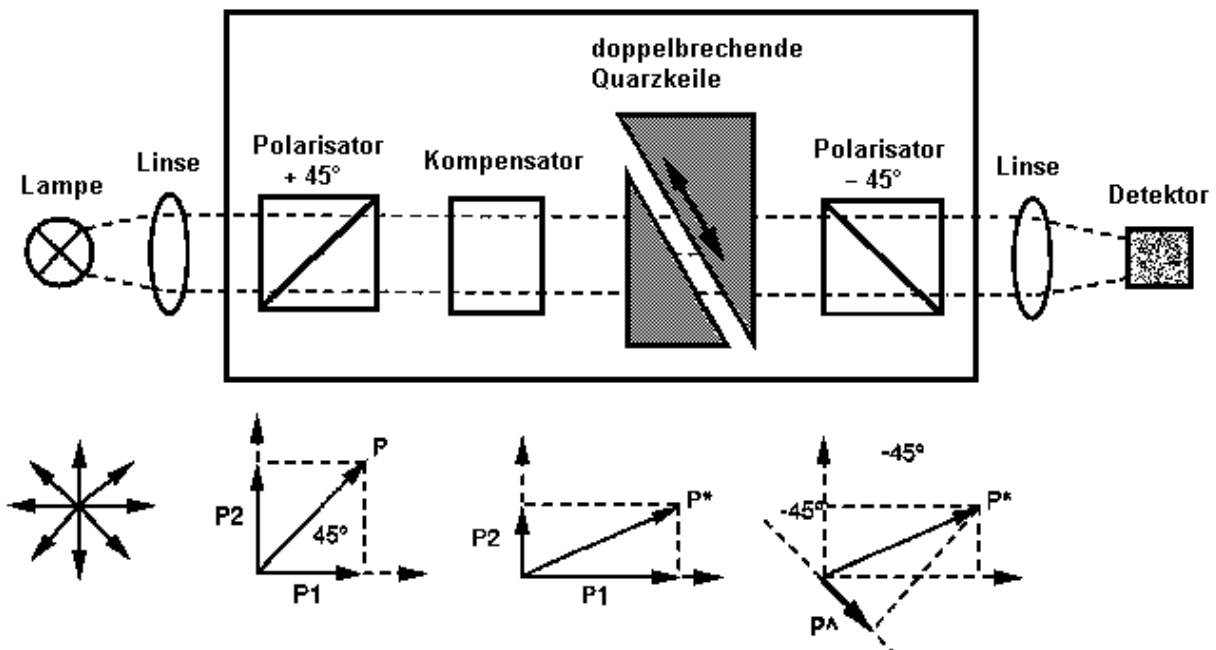


Abb. 2.2.3.: Prinzip des Interferometers

Das von der Lampe emittierte weiße polychromatische Licht wird im Polarisator linear unter  $45^\circ$  polarisiert. In Abbildung 2.2.3 ist dies der Strahl P. Beim Auftreffen von P auf den Quarz wird der Strahl in zwei aufeinander senkrecht stehende Teilstrahlen P1 und P2 geteilt. Aufgrund der unterschiedlichen Ausbreitungsgeschwindigkeiten der beiden Strahlen im Quarz tritt eine Phasenverschiebung auf. Durch Bewegung einer der Quarzkeile verändert sich die Weglänge der Teilstrahlen im Quarz und somit auch die Phasendifferenz. Der resultierende Strahl ist P\*. Durch stufenlose Variation der Dicke des Quarzes erhält man eine sich ständig ändernde Phasendifferenz. Damit erreicht man, dass im Gegensatz zu

Monochromatoren, ein großer Spektralbereich aufgenommen werden kann. Im zweiten Polarisator wird das Licht mit  $-45^\circ$  repolarisiert und wird so zum Strahl  $\hat{P}$ , der auf die Probe trifft.

Durch die orts- bzw. zeitabhängige Phasenverschiebung der interferierenden Wellen gegeneinander wird das Interferogramm erzeugt. Interferenz tritt auf, wenn sich zwei oder mehr Wellen überlagern. Je nach Phasendifferenz der Einzelwellen schwankt die Intensität der resultierenden Welle. Zur Festlegung der Nullposition des Interferogramms wird ein Kompensator aus Quarz in den Strahlengang gebracht [Bühler 1998].

### 2.2.1.4. Fourier-Transformation (FT)

Das Spektrum eines periodischen Vorgangs ist ein Linienspektrum, bei dem die Intensität als Funktion der Frequenz  $F(\nu)$  gegen die Frequenz  $\nu$  aufgetragen ist. Eine monochromatische Strahlungsquelle erzeugt ein Spektrum mit nur einer Linie [Hollas 1995]. Bei einem Interferogramm handelt es sich um eine örtliche Intensitätsverteilung als Funktion des Wegs. Die überlagerte Welle (Interferogramm) kann in einfache Komponenten wie Sinus- und Cosinusterme zerlegt werden. So kann die Intensität jeder Wellenzahl (also der Teilwelle) des Interferogramms gemessen werden und mit einem Computer mittels der Fourier-Transformation in ein Spektrum umgerechnet werden.

FT-Spektrometer arbeiten nach dem Prinzip der gleichzeitigen Signalübertragung, da jede Wellenzahl zu jedem Zeitpunkt der Messung über einen Kanal übertragen und detektiert wird. Man spricht hierbei vom sogenannten Multiplex-System. Der große Vorteil ist die Aufnahme des gesamten Spektrums in sehr kurzer Zeit (1 s oder weniger) [Skoog et al. 1996a]. Das vom Spektrometer erzeugte Interferogramm wird in Wechselwirkung mit der Probe gebracht. Bestimmte Wellenlängen werden von der Probe absorbiert, da Oberschwingungen angeregt werden. Das Interferogramm der Lichtquelle und das Interferogramm der Probe treten in Wechselwirkung und sind aufgrund der Absorption um  $180^\circ$  phasenverschoben. Zu jedem Zeitpunkt  $t$  bzw. an jedem Punkt  $x$  des bewegten Quarzkeils fällt weisses Licht auf die Probe und dann, vermindert um den absorbierten Anteil, auf den Detektor. Die spektrale Information ist somit während des gesamten Wegs vorhanden und wird aufsummiert [Bühler 1998]. Um die Größe der einzelnen Elemente zu bestimmen wird die Fourier-Transformation durchgeführt [Skoog et al. 1996b].

## 2.2.2. Laserbeugungsspektroskopie

### 2.2.2.1. Licht und Streuung

Tritt Licht auf einen Partikel, so wird das Licht gestreut. Diese Streuung des Lichts umfaßt so unterschiedliche Phänomene wie Reflexion, Brechung und Beugung (s. Abb. 2.2.4.). Allgemein kann die Streuung als Änderung der Ausbreitungsrichtung von Licht beim Durchtritt durch ein Medium ohne Veränderung der Wellenlänge beschrieben werden [Müller et al. 1996a].

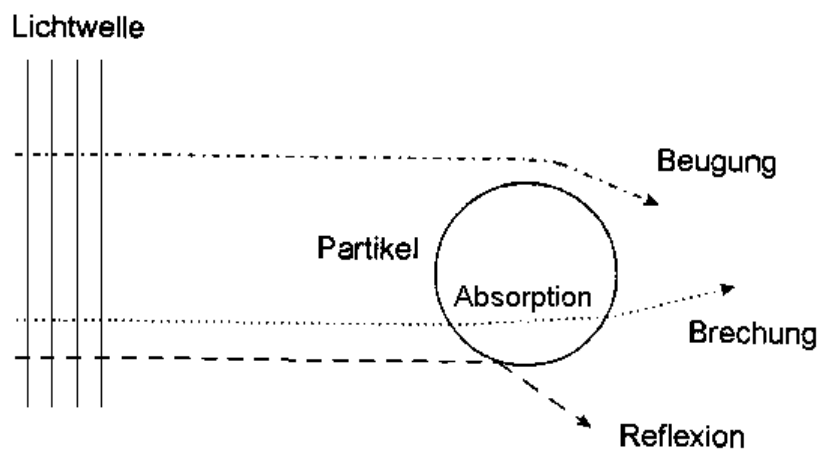


Abb. 2.2.4.: Streuung an einem Einzelpartikel

Die Reflexion und Brechung lassen sich mit der geometrischen Optik (Strahlenoptik) erklären, bei der Licht aus Strahlen ohne Berücksichtigung der Welleneigenschaften besteht. Bei der Reflexion des Lichts an der Grenzfläche zweier Medien mit unterschiedlichen Brechungsindizes wird ein Teil des Lichts reflektiert, wobei der Einfallswinkel des Lichts gleich dem Ausfallswinkel ist (Reflexionsgesetz). Brechung findet unter Richtungsänderung des Lichts an der Grenzfläche beim Übertritt in ein Medium mit anderer Ausbreitungsgeschwindigkeit statt (Snellius'sches Brechungsgesetz). Ein Teil des Lichts wird absorbiert, die Intensität des gebrochenen Strahls ist um diesen Anteil vermindert.

Die Wellenoptik findet Anwendung bei Berücksichtigung der Welleneigenschaften von Licht [Gerthsen et al. 1974]. Beugung tritt auf, wenn eine Welle auf ein Hindernis trifft, bei dem die Entfernung zwischen den Streuzentren in der gleichen Größenordnung liegt wie die Wellenlänge der Strahlung. Jeder Punkt der Wellenfläche wird der Ausgangspunkt einer neuen Elementarwelle. Die Elementarwellen einer Wellenfläche überlagern sich, es kommt



zu Interferenzerscheinungen. Die Ausbreitungsrichtung des Lichts bzw. der Welle ändert sich.

In der Laserdiffraktometrie wird von der Lichtbeugung Gebrauch gemacht, wobei je nach Größe und Form der Teilchen unterschiedliche Beugungsbilder entstehen.

### 2.2.2.2 Laserdiffraktometrie

Mit einem Laserbeugungsspektrometer lassen sich Partikelgrößenverteilungen von Feststoffen, Suspensionen und Sprays mittels Laserbeugung bestimmen. Das Prinzip beruht auf der Beugung eines parallelen gebündelten Laserstrahls an einem Partikelkollektiv.

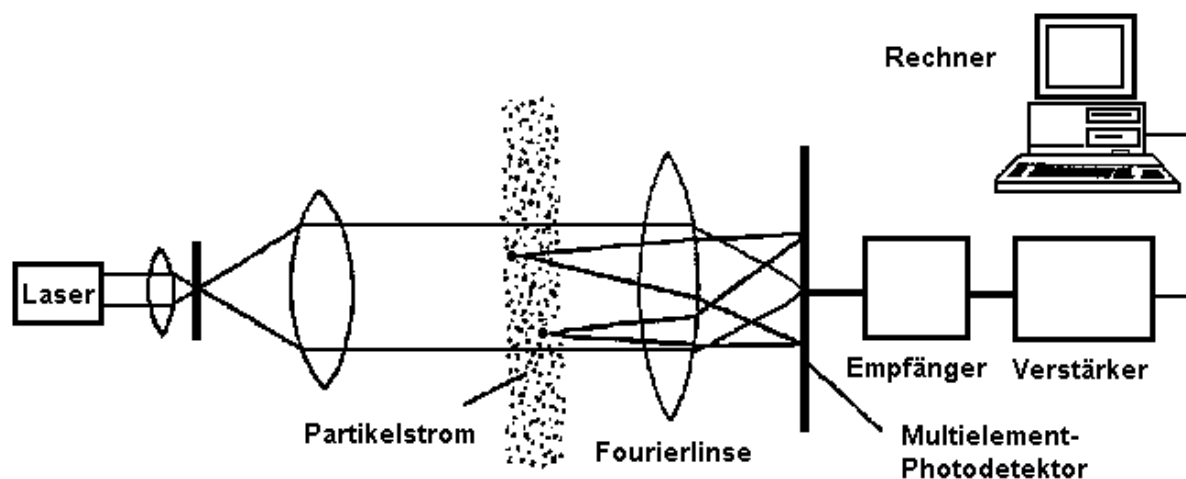


Abb. 2.2.5. Schematischer Aufbau eines Laserdiffraktometers

Als Lichtquelle wird ein Laser (light amplification by stimulated emission of radiation) verwendet, der monochromatische kohärente Strahlung liefert. Mittels eines optischen Systems erfolgt eine Aufweitung des Meßstrahls. An den Teilchen in der Meßzone kommt es zur Beugung des Laserlichts. Die entstehenden Beugungsbilder sind abhängig von Form und Größe der Partikel. Eine nachgeschaltete Fourierlinse bewirkt, dass die Beugungsbilder unabhängig von der Stelle des Partikels in der Messzone immer dieselbe Position auf dem Detektor einnehmen [Müller et al. 1996b]. Kugelförmige Partikel erzeugen radial-symmetrische, teilchengrößenabhängige Beugungsbilder. Diese bestehen aus einem hellen zentralen Kreis und konzentrischen hellen und dunklen Kreisen. Die Intensität der Ringe nimmt mit zunehmendem Radius ab (s. Abb. 2.2.6.). Der Abstand der Maxima und Minima zur optischen Achse ist abhängig von der Partikelgröße, die Intensität wird durch die

Mengenanteile im Partikelkollektiv bestimmt [Teipel et al. 2000]. Im Allgemeinen geben viele Partikel eine höhere Streulichtintensität als wenige Partikel.

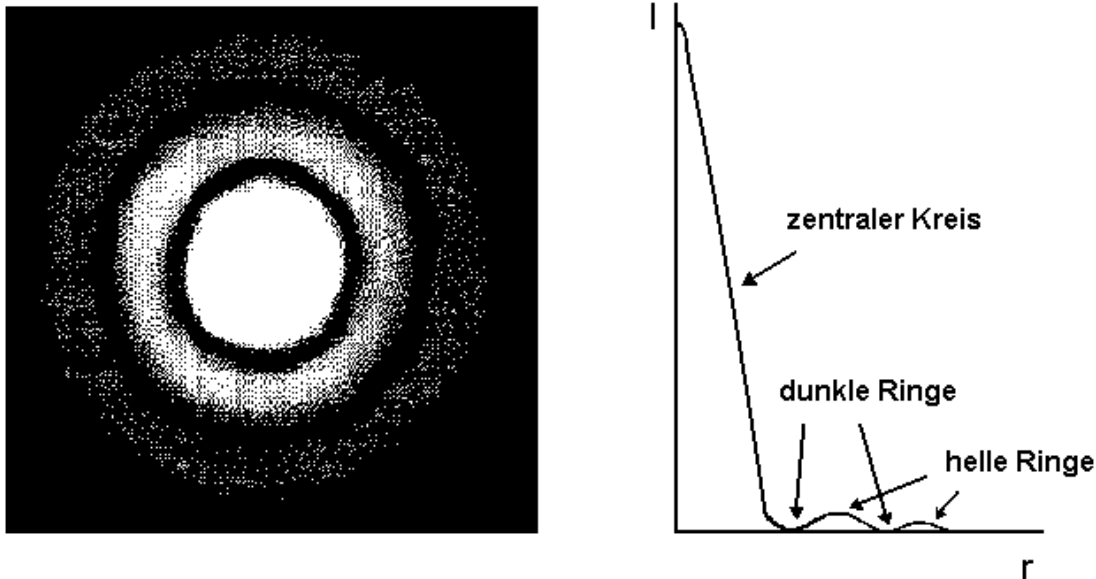


Abb. 2.2.6.: Beugungsbild von kugelförmigen monodispersen Partikeln und Intensitätsverteilung von Fraunhofer-Beugungsmustern

Der Multielement-Photodetektor ist aus halbkreisförmigen Ringen aufgebaut, deren Breite von innen nach außen zunimmt. Dies liegt an den beugungswinkel- und teilchengrößenabhängigen Veränderungen der Intensitätsverteilung. Es besteht eine umgekehrte Proportionalität zwischen dem Partikelradius und den Radien der Beugungsringe. Die Beugungswinkel kleiner Teilchen sind groß und streuen mit niedriger Intensität auf die äußeren Ringsegmente, die der großen Teilchen sind klein und streuen auf die inneren Ringsegmente.

Die vom Detektor aufgenommene Intensitätsverteilung wird in proportionale Spannungen umgewandelt, die digitalisiert und vom nachgeschalteten Rechner zu Partikelgrößenverteilungen ausgewertet werden. Aufgrund der Anordnung der Ringsegmente können nur kugelförmige Partikel unverfälscht vermessen werden, da nur diese radialsymmetrische Beugungsbilder liefern [Müller et al. 1996b].

Die Art der Auswertung der Beugungsbilder ist abhängig von der Größe (Durchmesser  $d$ ) der zu vermessenden Teilchen, da die Intensität der Streuung unter anderem von der Lichtwellenlänge  $\lambda$  abhängig ist.

Man unterscheidet drei Auswertungsbereiche:

- $d \ll \lambda$       Bereich der Rayleigh-Streuung
- $d = \lambda$       Bereich der Mie-Streuung
- $d \gg \lambda$       Fraunhofer-Bereich

Im Bereich der Rayleigh-Streuung sind die Partikeldurchmesser wesentlich kleiner als die Wellenlänge. Die Streulichtverteilung wird von der Brechung dominiert. Beugung und Reflexion treten kaum auf. Die Streulichtintensität ist proportional der sechsten Potenz des Partikeldurchmessers ( $I \sim d^6$ ) [Teipel et al. 2000]. Dieser Bereich wird von Laserbeugungsspektrometern nicht erfasst.

Im Mie-Bereich liegen die Partikeldurchmesser ungefähr in der Größenordnung der Wellenlänge. Es werden auch Teilchen im Submikronbereich mathematisch erfasst. Allerdings ist die Kenntnis der Brechungsindizes und der Absorption der Teilchen für die Berechnung erforderlich, da in diesem Bereich Beugung, Absorption und Reflexion auftreten. Die Streulichtintensität ist proportional der vierten Potenz des Partikeldurchmessers ( $I \sim d^4$ ) [Teipel et al. 2000]. Ab einer Partikelgröße von ca. 0,1  $\mu\text{m}$  ist eine Auswertung möglich.

Im Gültigkeitsbereich der geometrischen Optik (Fraunhofer-Bereich) ist die Streuung an Partikeln mit Durchmessern wesentlich größer als die Wellenlänge durch die Beugung bestimmt, während Reflexion und Brechung vernachlässigbar sind. Die Streulichtintensität ist proportional der zweiten Potenz des Partikeldurchmessers ( $I \sim d^2$ ) [Teipel et al. 2000]. Die Fraunhofer-Näherung ist im Submikronbereich nicht anwendbar, weil es bei sehr großen Beugungswinkeln, also sehr kleinen Teilchen, zu Überlagerungen mit anderen Streulichtphänomenen kommen kann, was zur Verfälschung der Ergebnisse führt [Müller et al. 1996b]. Bei Partikeln kleiner 4  $\mu\text{m}$  und Dispergierung in Flüssigkeiten anstatt in Luft sollte auf die Auswertung nach Mie zurückgegriffen werden [Weyhers et al. 1996]. Die Fraunhofer-Auswertung wird vor allem bei der Vermessung von festen Partikeln eingesetzt.

## 2.2.3. Oberflächenbestimmung

### 2.2.3.1. Begriffsdefinitionen

Bei Partikeln differenziert man zwischen äußerer und innerer Oberfläche. Die äußere Oberfläche ist die äußere Abgrenzung des Partikels gegenüber dem umgebenden Medium (Luft). Sie berücksichtigt keine Poren; Oberflächenrauigkeiten werden abhängig vom Messverfahren erfasst (s. Abb. 2.2.7.). Diese Oberfläche kann mit der Gaspermeationsmethode (Durchströmverfahren) bestimmt werden. Das Arzneibuch verwendet hierzu die Methode der Luftpermeabilität zur Bestimmung der spezifischen Oberfläche [Ph. Eur. 2001].

Die innere Oberfläche ist die Oberfläche der nach außen offenen Poren. Diese kann nur über die wesentlich genauere Methode der Gasadsorption bestimmt werden. Die Summe aus der äußeren und inneren Oberfläche ist die spezifische Oberfläche, die auf das Volumen oder die Masse des Stoffes bezogen werden kann [DIN 1992].

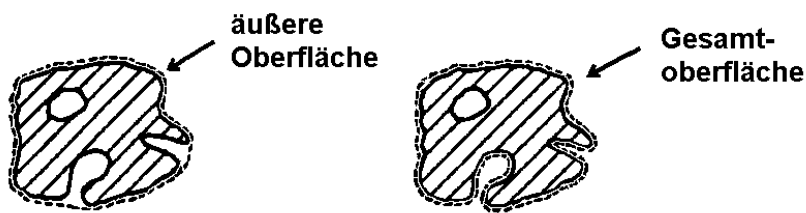


Abb. 2.2.7.: Oberfläche nach Gaspermeation und Gasadsorption

Bei der Gasadsorptionsmethode unterscheidet man die Begriffe Adsorbens, Adsorptiv und Adsorbat [DIN 1992]. Das Adsorbens (auch Adsorbent) ist der Feststoff, an dessen Oberfläche Moleküle adsorbiert werden. Das Adsorptiv bzw. dessen Moleküle ist das Gas, welches sich an der Oberfläche des Adsorbens anlagert. Das an der Oberfläche adsorbierte Adsorptiv nennt sich Adsorbat.

### 2.2.3.2. Gasadsorption nach BET

Feststoffpartikel adsorbieren bei Kontakt mit einem Gas Gasmoleküle an ihrer Oberfläche. Dies führt, ähnlich der Adsorption an flüssigen Grenzflächen, zu einer Reduktion der freien Oberflächenenergie des Feststoffs [Martin 2002].

Das Ausmaß der Adsorption hängt unter anderem von der Oberfläche des Adsorbens (Feststoffpartikels), des Adsorbats (Gas), der Temperatur und des Partialdrucks des adsorbierten Gases ab. Man unterscheidet generell zwei Arten von Adsorption: die Chemisorption und die Physisorption.

Bei der Chemisorption werden die Adsorbatmoleküle in einer monomolekularen Schicht irreversibel über chemische Bindungen an die Oberfläche gebunden [Müller et al. 1997]. Bei der Physisorption hingegen werden die Gasmoleküle aufgrund von schwachen Van-der-Waals-Kräften gebunden. Da dabei keine chemische Reaktion stattfindet, ändert sich die Molekülart des adsorbierten Gases nicht [Zimmermann 1998]. Diese Art der Adsorption ist durch Temperaturerhöhung oder Herabsetzung des Drucks reversibel und wird als Desorption bezeichnet [Martin 2002]. Je nach Beschaffenheit der Oberfläche, z. B. das Vorkommen von Poren, kommt es zur Anlagerung von Gas in einer Monoschicht oder in Multischichten.

Die Abhängigkeit der adsorbierten Gasmenge vom Druck bei konstanter Temperatur wird als Adsorptionsisotherme bezeichnet. Die Wechselwirkungen zwischen dem Adsorbat und dem Adsorbens unterscheiden sich abhängig von der Beschaffenheit der Partikeloberfläche (porös/ nicht-porös) und den Kräften zwischen den Feststoff- und Gasmolekülen [Müller et al. 1997]. Die meisten Isothermen fallen in eine der sechs nach IUPAC-Klassifikation eingeteilten Kategorien (Abb. 2.2.8.) [DIN 1993].

Mikroporöses Material zeigt einen Kurvenverlauf vom Typ I. Der steile Anstieg zeigt ein Füllen der Mikroporen an, das Plateau deutet auf eine Absättigung der endlich vorhandenen reaktiven Gruppen an der Oberfläche hin, wie es charakteristisch bei der Chemisorption vorkommt. Der Vorgang ist beendet, wenn alle reaktiven Gruppen abgesättigt sind [Zimmermann 1998].

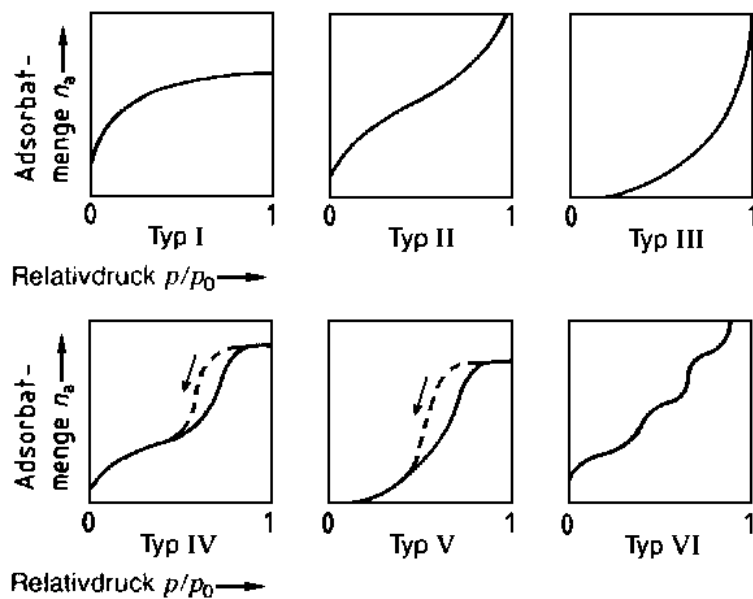


Abb 2.2.8.: IUPAC-Klassifikation der Adsorptionsisothermen

Die sigmoide Typ II-Isotherme kommt bei der Gasadsorption an nichtporösen Feststoffen vor. Es tritt Physisorption auf, wobei zuerst eine Monoschicht und nachfolgend multimolekulare Schichten gebildet werden. Der erste Wendepunkt der Kurve repräsentiert die vollständige Belegung der Oberfläche mit einer Monoschicht. Die bei höheren Drücken sich anlagernden Schichten entsprechen der Kondensationswärme des Gases. Tritt Physisorption durch eine Adsorptionsisotherme vom Typ II oder IV (s. unten) auf, so kann die Oberfläche des Stoffes mit der BET-Methode bestimmt werden.

Adsorptionsisotherme vom Typ III und V sind relativ selten. Die Kurvenform deutet auf starke Adsorbat-Adsorbat-Wechselwirkungen hin. Es gibt keinen ausgeprägten Wendepunkt und die Oberfläche kann nicht nach BET (s. Gl. 2.2.4.) berechnet werden. Stoffe mit Typ V-Isothermen haben im Gegensatz zu Typ III Mesoporen (Porendurchmesser 2 – 50 nm). Es kommt zur Kapillarkondensation, da die Grenze der Adsorption vor dem Sättigungsdampfdruck  $p_0$  erreicht wird [Martin 2002].

Dieses Phänomen der Kapillarkondensation ist auch bei Typ IV-Isothermen bei den häufig vorkommenden mesoporösen Partikeln zu erkennen. Der Anfangsbereich der Kurve gleicht Typ II. Aufgrund des Vorhandenseins eines Wendepunkts kann die Monoschicht und damit die Oberfläche nach BET bestimmt werden.

Typ VI-Isotherme sind selten und zeigen sich bei idealer multimolekularer Adsorption an nicht-porösen Oberflächen. Die Höhe der Stufen repräsentiert die Monoschichtkapazität der adsorbierten Schichten [Müller et al. 1997] [Martin 2002].

## 2. Materialien und Methoden

---

Die Theorie von Langmuir aus dem Jahr 1918 besagt, dass Atome oder Moleküle eines Gases an den aktiven Stellen eines Feststoffes in einer monomolekularen Schicht adsorbiert werden. Für die langmuirsche Adsorptionsisotherme gilt Gleichung 2.2.3.:

$$\frac{p}{V} = \frac{1}{V_m C} + \frac{p}{V_m} \quad (\text{Gl. 2.2.3.})$$

- p      Partialdruck des Adsorbats  
V      adsorbiertes Gasvolumen an Oberfläche von 1 g Feststoff  
V<sub>m</sub>    Gasmenge zur Bedeckung der Oberfläche mit einer Monoschicht  
C      Konstante

Bei Auftragung von  $\frac{p}{V}$  gegen p ergibt sich bei Übereinstimmung der experimentellen Ergebnisse mit der Theorie eine Gerade.

Diese Gleichung gilt nur für Typ I-Isotherme, da es sich bei der Anlagerung einer Monoschicht um den Idealfall handelt. Die anderen Typen von Isothermen (II bis VI) werden durch die Gleichung aufgrund der Anlagerung der Multischichten nicht beschrieben.

Brunauer, Emmet und Teller erweiterten 1938 die Gleichung zur in der Praxis anwendbaren BET-Gleichung (Gl. 2.2.4.) Es wird davon ausgegangen, dass über die Menge an adsorbiertem Gas zur Ausbildung einer Monoschicht und dem Platzbedarf eines Gasmoleküls auf die Größe der Oberfläche zurückgeschlossen werden kann.

$$\frac{p}{V \cdot (p_0 - p)} = \frac{1}{V_m C} + \frac{(C - 1) \cdot p}{V_m C \cdot p_0} \quad (\text{Gl. 2.2.4.})$$

- p      Partialdruck des Adsorbats  
V      adsorbiertes Gasvolumen an Oberfläche von 1 g Feststoff  
p<sub>0</sub>    Sättigungsdampfdruck des Adsorbats  
V<sub>m</sub>    Gasmenge zur Bedeckung der Oberfläche mit einer Monoschicht  
C      Konstante

Weiterhin beinhaltet die Gleichung, dass Gase auch in mehreren Moleküllagen dicken Schichten adsorbiert werden, selbst wenn noch nicht die gesamte Oberfläche belegt ist [Zimmermann 1998].

Bei Auftragung von  $\frac{p}{V \cdot (p_0 - p)}$  gegen den Relativdruck  $\frac{p}{p_0}$  erhält man im Bereich der Relativdrücke von 0,05 bis 0,3 einen linearen Zusammenhang (s. Abb. 2.2.9.).

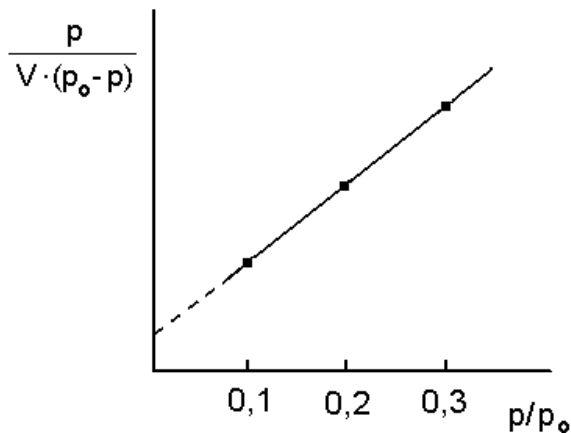


Abb. 2.2.9.: Typischer BET-Plot

Mit Kenntnis des Ordinatenabschnitts (durch Extrapolation) und der Steigung wird die spezifische Oberfläche  $O_m$  berechnet:

$$O_m = \frac{A_m N_A V_m}{V_M} \quad (\text{Gl. 2.2.5.})$$

$A_m$  Flächenbedarf eines Adsorbatmoleküls

$N_A$  Avogadro'sche Zahl

$V_m$  Gasmenge zur Bedeckung der Oberfläche mit einer Monoschicht

$V_M$  Molvolumen des Adsorbats

Bei Verwendung von Stickstoff als Adsorbat reduziert sich die Gleichung mit dem Flächenbedarf  $A_m$  von  $16,2 \cdot 10^{-20} \text{ m}^2$  zu:

$$O_m = 4,35 \cdot V_m \quad (\text{Gl. 2.2.6.})$$

Man erhält die massenbezogene spezifische Oberfläche  $O_m$  in  $\text{m}^2/\text{g}$  (ggf. in  $\text{cm}^2/\text{g}$ ). Diese wird üblicherweise als Messergebnis angegeben. Einige Hersteller verwenden diese Größe als Teil der Produktbezeichnung, z. B. Aerosil® 200 (Degussa-Hüls AG, D-Frankfurt/ M.). Eine Umrechnung in die volumenbezogene spezifische Oberfläche  $O_v$  [ $\text{cm}^2/\text{cm}^3$ ] ist unter Berücksichtigung der Dichte  $\rho$  ( $O_v = \rho \cdot O_m$ ) möglich.



### 2.2.3.3. Trägergasverfahren

Beim Trägergasverfahren [DIN 1993] zur Bestimmung der spezifischen Oberfläche wird die Probe nacheinander steigenden Konzentrationen eines Adsorptivs in einem inerten Trägergas ausgesetzt. Die Wahl des Adsorptivs hängt von der Beschaffenheit der Proben ab. Das am häufigsten verwendete Gas ist Stickstoff. Bei der Siedetemperatur von flüssigem Stickstoff ( $77\text{ K} \approx -196^\circ\text{C}$ ) liegt ein Sättigungsdampfdruck  $p_0$  von ca. 760 mm Hg vor, der gleich dem Außendruck ist [Zimmermann 1998]. Sollen Stoffe mit Mikroporen vermessen werden, so kann Helium als Adsorptiv verwendet werden, weil der Durchmesser der Gasmoleküle kleiner als der von Stickstoff ist. Allerdings muß die Versuchstemperatur sehr viel niedriger gewählt werden (Siedetemperatur Helium:  $4\text{ K} \approx -269^\circ\text{C}$ ), weil sonst keine Adsorption stattfindet. Bei sehr kleinen zu bestimmenden Oberflächen ( $< 1\text{ m}^2$ ) können alternativ Edelgase wie Xenon oder Krypton verwendet werden, da der Sättigungsdampfdruck bei 77 K, also der Temperatur des flüssigen Stickstoffs, für Xenon bei 250 mmHg und für Krypton sogar bei nur 2,5 mmHg liegt [Müller et al. 1997], und so die Methode gegenüber Veränderungen (Druck, Wärme) sensibler wird.

Als inertes Trägergas wird bei der Verwendung von Stickstoff als Adsorptiv meistens Helium verwendet, weil es bei den Versuchsbedingungen zu keiner Adsorption kommt.

Die Probe muß vor der Messung von oberflächlich adsorbierten Gasmolekülen befreit werden. Dies wird mittels Durchspülens mit einem Inertgas erreicht. Erhöhte Temperatur beschleunigt den Vorgang.

Die Abnahme der Konzentration des Adsorptivs im Gasstrom durch Adsorption an der Oberfläche, welche durch starkes Abkühlen der Probe erreicht wird, wird im Vergleich zu einem Referenzgasstrom gemessen. Die Messung kann zum Beispiel mit Hilfe eines Wärmeleitfähigkeitsdetektors durchgeführt werden und wird als zeitliches Signal registriert [DIN 1993]. Nach Entfernen des Kältebades tritt Desorption auf. Der Gasstrom ist dadurch im Vergleich zum Referenzgasstrom mit adsorbierendem Gas angereichert und wird als Desorptionsspeak aufgezeichnet. Durch Kalibrierung kann die adsorbierte Gasmenge integrativ ermittelt werden.

Bei der diskontinuierlichen Messweise sollten mindestens drei Punkte der Adsorptionsisotherme im Bereich des Relativdrucks von 0,05 bis 0,3 gemessen werden.

### 2.2.4. Dextrose-Equivalent (DE-Wert)

Zur quantitativen Unterscheidung der reduzierenden Eigenschaften von Stärkeabbauprodukten wird das Dextrose-Equivalent (DE) oder auch Glucose-Äquivalent (GÄ) verwendet. Reduzierende Zucker aus dem Stärkeabbau sind hauptsächlich D-Glucose und Maltose. Das Reduktionsvermögen von Maltose ist etwa halb so groß wie das von D-Glucose. Mit zunehmender Molekülmasse der anderen Abbauprodukte, wie Maltotriose oder Oligosaccharide, nimmt das Reduktionsvermögen stark ab [Kristallpur 1996].

Der DE-Wert wird ausgedrückt in Prozent Reduktionskraft einer Substanz als x Gramm D-Glucose pro 100 g Trockensubstanz.

Stärke, die keine reduzierenden Eigenschaften besitzt, hat einen DE-Wert von 0. Die Skala reicht bis zu einem DE-Wert von 100, der der D-Glucose zugeordnet wird. Somit ist der DE-Wert auch ein Maß für den Hydrolysegrad von Stärkeabbauprodukten [Ph.Eur. 2001].

Die Bestimmung des DE-Werts kann über die Ermittlung der Gefrierpunktserniedrigung oder mittels titrimetrischer Methoden erreicht werden. Die Arzneibücher verwenden die titrimetrische Bestimmungsmethode [Ph. Eur. 2001] [USP 2002].

Die Methoden beruhen auf der Reduktionswirkung der Zucker bzw. der im alkalischen Milieu entstehenden Spaltprodukte. Als Oxidationsmittel werden bevorzugt alkalische Kupferkomplex-Lösungen verwendet, wobei sich in der Hitze Kupfer(I)-oxid abscheidet. Desweiteren sind auch schwache Oxidationsmittel, wie Natriumhypoiodit oder Hexacyanoferrat(III) gebräuchlich, die bereits in der Kälte wirken [Schormüller 1967].

Das Schweizer Arzneibuch [Ph. Helv. 1997] verwendete die gravimetrische Bestimmung des  $\text{Cu}_2\text{O}$ -Niederschlags nach Fällung mit Fehlingscher Lösung und anschließender Trocknung. Sowohl das Europäische Arzneibuch (Ph. Eur.) als auch das Amerikanische Arzneibuch (USP und NF) verwenden die titrimetrische Bestimmung mittels Fehlingscher Lösung R nach der Lane-Eynon-Methode [Ph. Eur. 2001] [USP 2002]. In der stark alkalischen Kupfer(II)-tartrat-Lösung unter Wärmeeinwirkung verläuft die Umsetzung der verschiedenen Zucker nicht stöchiometrisch gleich. Ein mol Glucose kann bis zu 5 bis 6 mol  $\text{Cu(II)}$ -Ionen reduzieren. Deshalb muß auf die genaue Einhaltung der Reaktionsbedingungen geachtet werden. Man titriert gegen eine genau eingestellte Referenzlösung bis zum Umschlag einer mit Methylenblau versetzten Fehlingschen Lösung nach farblos [Ph. Eur. 2001]. Der erste

Tropfen überschüssiger Probenlösung reduziert den Indikator zur Leukoform. Der DE Wert wird unter Einbeziehung der Volumina der verwendeten Substanzlösungen berechnet.

Zur Bestimmung von reduzierenden Zuckern in Mannitol [Ph. Eur. 2001], Sorbitol [Ph. Eur. 2001] und Hämodialyselösungen [Ph. Eur. 2001] läßt das Europäische Arzneibuch das Verfahren nach Luff-Schoorl zu. Aufgrund der Verwendung der nicht so stark alkalischen Reaktionsbedingungen mit carbonatalkalischer Kupfer (II)-Lösung, findet ein weniger starker hydrolytischer Abbau der reduzierenden Zucker statt.

### 2.2.5. Röntgendiffraktometrie

#### 2.2.5.1. Grundlagen

Röntgenstrahlen wurden 1895 von W. K. Röntgen entdeckt. Es handelt sich um sehr kurzwellige elektromagnetische Strahlen mit Wellenlängen von 0,01 – 10 nm. Damit sind sie um ca. den Faktor 1000 kurzwelliger als das sichtbare Licht. Sie zeigen ebenso wie Licht die Phänomene der Streuung, also Reflexion, Brechung und Beugung und somit auch Interferenz [Hunnius 1998a]. Röntgenstrahlung kann Materie durchdringen, Luft ionisieren, Photopapier schwärzen und bestimmte Stoffe zur Fluoreszenz anregen.

Röntgenstrahlen entstehen, wenn Elektronen hoher kinetischer Energie auf Materie treffen [Enzyklopädie 1981]. Dazu wird in einer hochevakuierten Röntgenröhre ein Wolframdraht, der als Kathode fungiert, erhitzt. Elektronen werden thermisch emittiert, im Hochspannungsfeld beschleunigt und prallen auf die Anode, die aus einem Metallblock (Kupfer) besteht. Die Elektronen werden nun entweder durch die Anregungskräfte der Atome abgebremst oder in ihrer Bewegungsrichtung geändert. Dies wird als Bremsstrahlung bezeichnet. Desweiteren bewirken die Elektronen durch Stoßprozesse eine Ionisation der Atome des Anodenmaterials. Dabei werden durch den Stoß Elektronen aus der K-Schale herausgeschlagen. Von den äußeren Schalen springen Elektronen nach innen und geben die dabei auftretende Energiefrequenz als Strahlung genau definierter Wellenlänge ab. Dies ist das vom Metall der Anode abhängige charakteristische Linienspektrum. Mittels Monochromatoren bzw. eines Nickelfilters werden anschließend das Bremspektrum sowie unerwünschte Teile des Linienspektrums herausgenommen, so dass als Anregungsstrahlung die  $K_{\alpha}$ -Linie verwendet wird (bei Kupfer: 1,542 Å)

Trifft ein Röntgenstrahl mit einem Winkel  $\theta$  auf die Oberfläche eines Kristalls, so wird ein Teil des Strahls an der obersten Netzebene gestreut. Der Einfallswinkel des Primärstrahls und der Ausfallswinkel des gestreuten Anteils sind gleich.

Der nichtgestreute Anteil des Strahls dringt weiter in den Kristall ein und wird an der zweiten Atomlage gestreut, der Rest wird an der dritten Lage gestreut usw.

Der kumulative Effekt dieser Streuung, also die Überlagerung der gestreuten Anteile, ist die Beugung des Strahls. Voraussetzung für die Röntgenbeugung ist, dass die Abstände zwischen den Netzebenen ungefähr der Wellenlänge der Röntgenstrahlung entsprechen [Skoog et al. 1996b]. Außerdem sollten sich die Streuzentren, also die Atomlagen, in einer regelmäßigen räumlichen Anordnung befinden.

Die Beugung von Röntgenstrahlen an Kristallen stellte 1912 W. L. Bragg mit dem in Abb. 2.2.10 gezeigten Modell dar [Skoog et al. 1996b].

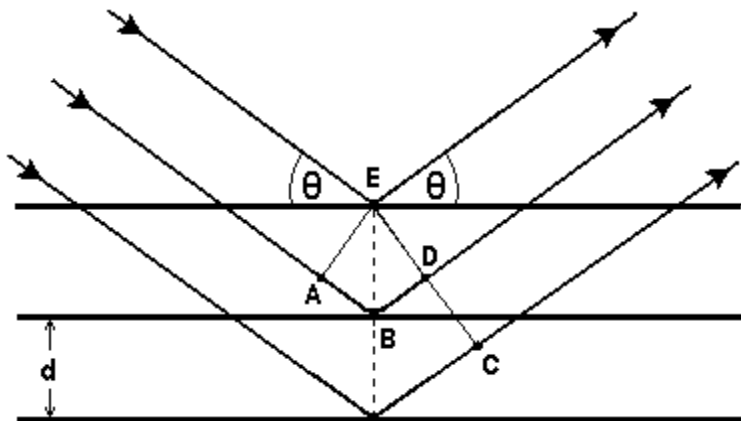


Abb. 2.2.10.: Beugung von Röntgenstrahlen am Kristall

Maximale Beugungsintensität, also konstruktive Interferenz, tritt auf, wenn der Abstand

$$\overline{AB} + \overline{BD} = n \cdot \lambda \quad (\text{Gl. 2.2.7.})$$

ein ganzzahliges Vielfaches  $n$  der Wellenlänge  $\lambda$  ist. Mit  $n$  wird die Beugungsordnung oder Ordnung der auftretenden Beugungsmaxima bezeichnet. Bei  $\overline{CDE}$  tritt die gestreute Strahlung in Phase und interferiert.

Weiterhin gilt folgender Zusammenhang

$$\overline{AB} = \overline{BD} = d \cdot \sin \theta \quad (\text{Gl. 2.2.8})$$

mit dem Netzebenenabstand  $d$  und dem Einfallswinkel  $\theta$ .

Daraus folgt die Bragg-Gleichung (Gl. 2.2.9.) für die Beugung monochromatischer Röntgenstrahlen an Kristallen. Diese Gleichung ist die Grundlage für die Verfahren der Kristallstrukturanalyse.

$$n \cdot \lambda = 2 \cdot d \cdot \sin \theta \quad (\text{Gl. 2.2.9.})$$

Aus der Gleichung folgt der Beugungswinkel mit  $2\theta$ .

### 2.2.5.2. Messverfahren

Das Verfahren der Röntgendiffraktion bzw. Röntgenbeugung wird zur Kristallstrukturanalyse angewandt. Sie beruht auf der Bragg-Gleichung (vgl. Kap. 2.2.5.1.). Je nach Art der Probenpräparation gibt es die Pulver- oder Einkristallmethode. Außerdem wird je nach Auswertverfahren zwischen Geräten mit photographischer Auswertung oder Zählrohrverfahren unterschieden [Hunnius 1998b].

Das Debye-Scherrer-Verfahren zählt zu den Pulvermethoden. Als Probenmaterial wird eine fein homogen zermahlene Pulverprobe verwendet. Durch die feine Zermahlung liegen die Kristalle in jeder Raumrichtung orientiert vor, so dass jede mögliche Gitterebene erfasst werden kann. Nach Bestrahlung mit einem monochromatischen Röntgenstrahl entstehen Interferenzkegel.

Bei der photographischen Auswertung wird ein Filmstreifen, der ein Loch in der Mitte zum Durchlassen des ungebeugten Röntgenstrahls hat, belichtet. Die vereinfachte Messanordnung ist in Abbildung 2.2.11. dargestellt.

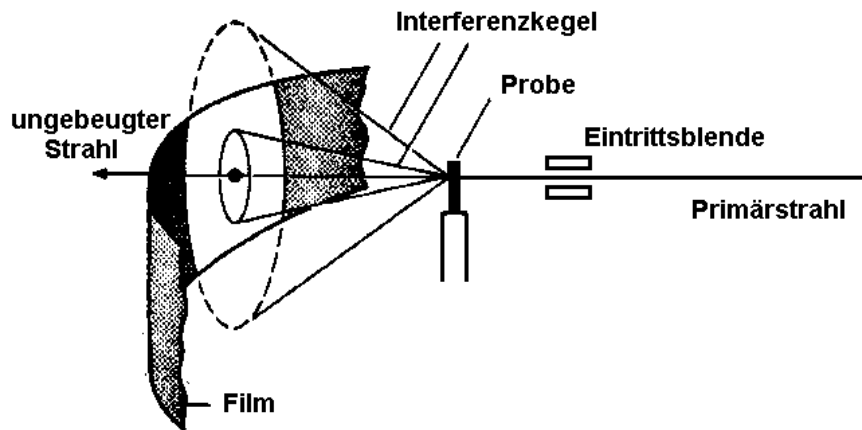


Abb. 2.2.11.: Debye-Scherrer-Verfahren

Es entsteht ein typisches Interferenzmuster mit konzentrisch angeordneten Kreisen (s. Abb. 2.2.12.). Aus dem Abstand zwischen dem unreflektierten Primärstrahl und den Beugungsringen sowie dem Abstand zwischen Probe und Film lässt sich der Netzebenenabstand berechnen

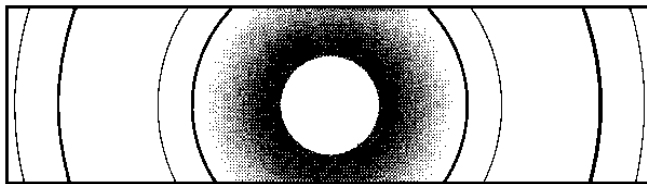


Abb. 2.2.12: Röntgendiffraktogramm

Bei der Zählrohr- oder Goniometerauswertung (s. Abb. 2.2.13.) befindet sich die Probe auf einem drehbaren Probenteller. Die durch Schlitzblenden parallel geteilten monochromatischen Strahlen gelangen zur Probe, werden dort gebeugt und gelangen durch weitere Schlitzblenden zum Zählrohr (Detektor).

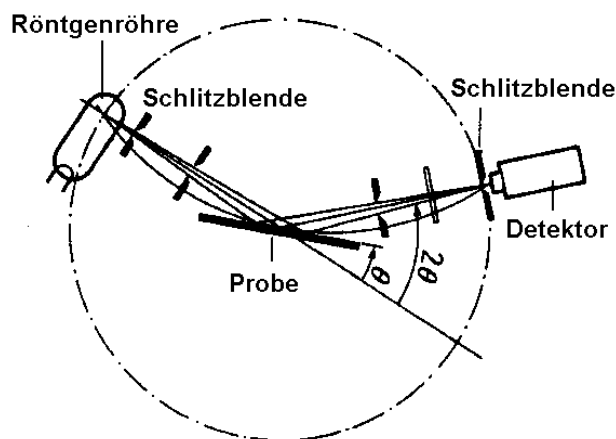


Abb. 2.2.13.: Goniometer-Verfahren

Der Detektor bewegt sich mit der doppelten Winkelgeschwindigkeit ( $2\theta$ ) um das sich mit der einfachen Winkelgeschwindigkeit  $\theta$  drehende Präparat und registriert nacheinander für jeden Winkel die Intensität der gebeugten Strahlung [Hunnius 1998b].

Die aufgezeichneten Röntgendiffraktogramme, bei denen die Intensität der Strahlung gegen den Winkel  $2^\circ\theta$  aufgetragen wird, machen eine Aussage zur Kristallinität der Probe. Kristalline Strukturen zeichnen sich durch spitze hohe Peaks, amorphe Bereiche hingegen durch breite Peaks aus

### 2.2.6. Chemometrie

Im NIR-Spektralbereich werden Ober- und Kombinationsschwingungen von hauptsächlich wasserstoffhaltigen CH-, OH- und NH-Gruppen angeregt. Da die NIR-Banden eine relativ große Halbwertbreite von  $30 - 60 \text{ cm}^{-1}$  haben, kommt es zu einer Vielzahl von starken Schwingungsüberlagerungen. Aufgrunddessen ist es meist nicht möglich, eine direkte Zuordnung der Banden zu bestimmten funktionellen Gruppen vorzunehmen [Molt 1992a].

Daher werden geeignete mathematische Auswertmethoden benötigt, die als Chemometrie bezeichnet werden. Anfang der 70er Jahre begann der Einsatz von Computern in der Chemie. In etwa zeitgleich wurde der Begriff der Chemometrie geprägt.

Eine aktuelle Definition für Chemometrie lautet [Otto 1997]:

„Chemometrie ist die chemische Disziplin, bei der mathematische und statistische Methoden verwendet werden zur Planung und Auswahl optimaler Messverfahren und Experimente und zur Gewinnung maximaler chemischer Information bei der Analyse chemischer Daten.“

Dies bedeutet, dass mit chemometrischen Verfahren große Datenmengen, wie sie bei Spektren vorkommen, verarbeitet, ausgewertet und interpretiert werden können. In der NIR-Spektroskopie möchte man einen statistischen Zusammenhang zwischen den Spektraldaten und den durch Referenzmethoden ermittelten bekannten Eigenschaftswerten der zur Kalibration verwendeten Proben ermitteln. Besteht ein systematischer Zusammenhang, so können gewünschte qualitative oder quantitative Parameter unbekannter Proben nach vorangegangener Messung rechnerisch vorhergesagt werden [Bühler 1998].

### 2.2.6.1. Hauptkomponentenanalyse

Bei der Chemometrie handelt es sich um multivariate Verfahren. Im Gegensatz zu univariaten Analysenverfahren, bei denen nur ein Zusammenhang zwischen einer einzelnen Variablen und einer bestimmten Eigenschaft herstellbar ist, können bei multivariaten Verfahren mehrere Variablen gleichzeitig zur Beschreibung einer Eigenschaft herangezogen werden [Henrion et al. 1995]. Dies bedeutet, dass als Variable nicht nur eine, sondern viele bei unterschiedlichen Wellenzahlen gemessene Absorptionswerte zur Berechnung einer bestimmten Zielgröße verwendet werden. So wird ein Zusammenhang zwischen dem Spektrum und der zu bestimmenden Eigenschaft gezogen.

Mathematisch werden unabhängige Variablen  $x$ , also die spektralen Messwerte wie die Absorbanz und eine bzw. mehrere unabhängige Variablen, wie z. B. die Konzentration, Partikelgröße etc. miteinander verknüpft.

Ein NIR-Spektrum setzt sich aus  $k$  Datenpunkten zusammen, im Normalfall sind es 500 bis 2000 Datenpunkte. Die Zahl ist abhängig von der spektralen Auflösung des Geräts, d. h. in welchem Wellenzahlabstand Messungen durchgeführt werden. Multipliziert man diese Zahl mit  $n$  aufgenommenen Spektren, so ergibt sich eine sehr große Datenmenge.

Da nicht alle Datenpunkte aufgrund von unzureichendem Informationsgehalt zur Vorhersage geeignet sind, wird die Datenmenge komprimiert, ohne dass wichtige Informationen verloren gehen. Dies geschieht mittels der sogenannten Hauptkomponentenanalyse (Principal Component Analysis, PCA), die ein Vollspektrumverfahren darstellt. Hauptkomponenten, auch als Scores oder Faktoren bezeichnet, sind optische Linearkombinationen, d. h. eine gewichtete Summe der ursprünglich gemessenen Variablen. Es sind künstliche Variablen (Unterschiedsspektren), da sie nicht direkt messbar sind, sondern aus den gemessenen Variablen errechnet wurden. Sie enthalten den Informationsgehalt des gesamten Spektrums [Martens et al. 1989].

Dies ist vereinfacht in Abbildung 2.2.14. für ein Spektrum mit drei Datenpunkten, also einem dreidimensionalen Raum dargestellt. Ein Spektrum mit  $k$  Punkten lässt sich in einem entsprechenden  $k$ -dimensionalen Raum als einen Punkt darstellen. Mathematisch ist das ein Vektor mit  $k$  Komponenten. Mehrere Spektren  $n$  ergeben im Raum eine Punktwolke.



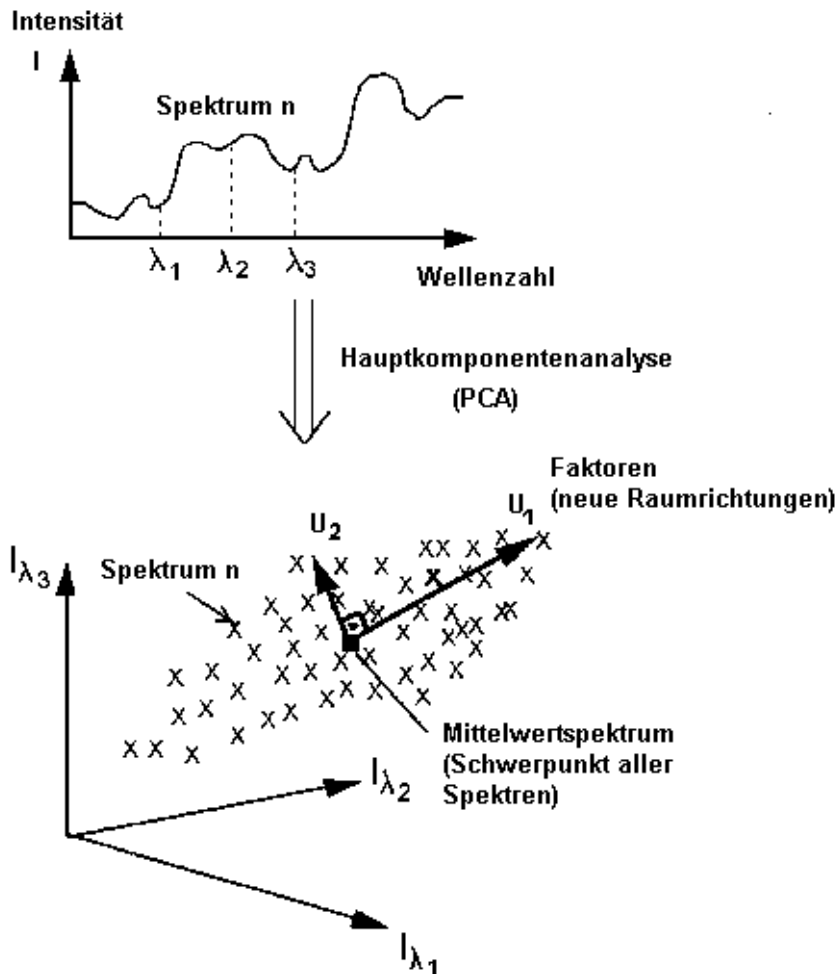


Abb. 2.2.14.: Prinzip der Hauptkomponentenanalyse

Es wird eine Koordinatentransformation durchgeführt, so dass der neue Ursprung des Koordinatensystems im Schwerpunkt aller Spektren liegt (Zentrierung). Die neuen Raumrichtungen, die Faktoren, liegen entlang der größten Varianz der Spektren. Der Schwerpunkt der Punktwolke entspricht dem Mittelwertspektrum. Der erste Faktor enthält die Merkmale mit den größten Unterschieden (Varianzen) aller Spektren, der zweite Faktor mit den zweitgrößten Unterschieden usw., bis die höheren Faktoren nur noch Geräterauschen als Information enthalten. Diese Faktoren werden nicht mehr berücksichtigt, folglich findet eine Reduktion der Dimensionen statt [Bühler 1998]. Im Regelfall ist eine Faktorenzahl von maximal 15 ausreichend, um ein Spektrum ausreichend zu beschreiben. Die Faktoren stehen orthogonal zueinander im Raum, sind also unabhängig voneinander.

Zur Erstellung eines Modells zur Datenreduktion stehen faktorielle Methoden zur Verfügung [Martens et al. 1989]. Ausgegangen wird von Datenmatrizen, die aus den originalen Datenmatrizen abgeleitet werden.

Es wird folgender Ansatz für den Zusammenhang zwischen den unabhängigen Variablen  $x$  (Matrix  $X$ ) und den abhängigen Variablen  $y$  (Matrix  $Y$ ) angenommen [Otto 1997]:

$$Y = X \cdot P + F \quad (\text{Gl. 2.2.10.})$$

Die Matrix  $P$  enthält die Regressionskoeffizienten und  $F$  ist die Residual-Matrix. Sie enthält die Differenz zwischen den gemessenen und den vorhergesagten („predicted“)  $y$ -Werten. Dieser Ansatz geht davon aus, dass die Spektren von Reinsubstanzen aufgenommen werden und es zu keinen Überlagerungen kommt.

Hier wird von einer Vorwärtsvorhersage (forward prediction) gesprochen, da die Matrix  $Y$  auf die Matrix  $X$  vorhergesagt wird. Da dies im Gegensatz zur klassischen Vorhersage steht (Vorhersage von  $Y$  durch  $X$ ), wird diese Art der Vorhersage invers genannt [Martens et al. 1989].

Man geht von folgenden Modellgleichungen aus:

$$X = T \cdot P + E \quad (\text{Gl. 2.2.11.})$$

$$Y = T \cdot Q + F \quad (\text{Gl. 2.2.12.})$$

$X$  ist die Matrix der spektralen Werte, sie enthält zeilenweise die Absorptionen der einzelnen Spektren und spaltenweise die Messwerte von  $n$  Spektren bei einer Wellenzahl  $k$ . Die Datenreduktion erfolgt durch Transformation der Matrix  $X$  in eine kleinere Matrix  $T$ . Diese Matrix enthält die wesentlichen Informationen der Ausgangsmatrix, aber auf weniger Spalten komprimiert. Dies ist die Score- oder Faktoren-Matrix [Martens et al. 1989].

Mit  $P$  wird die Loading-(Ladungs-)Matrix bezeichnet. Loadings (Wichtungsfaktoren) sind die Gewichtungen zu jedem Faktor, nachdem das Originalspektrum in die Punktwolke transformiert wurde. Die Zeilen der  $W$ -Matrix werden auch als „Loading weights“ bezeichnet. Sie dienen als Projektoren, um bei der Vorhersage unbekannter Proben aus den spektralen Daten die Faktoren zu berechnen. Jedes Spektrum hat also verschiedene, mit der Anzahl Faktoren identische Loadings [Bühler 1998]. Die Loading-Matrix  $P$  repräsentiert die Regressionskoeffizienten von  $X$  auf  $T$  [Martens et al. 1989].

Die Fehler-Matrix  $E$  setzt sich aus den additiven Fehlern (spektralen Fehlern) bzw. den „Rest“-Spektren zusammen. Das „Rest“-Spektrum (Residual) ist die Differenz zwischen dem

Originalspektrum und dem nach der Rekonstruktion mittels Faktoren und Loadings erhaltenen Spektrum. Im Idealfall besteht es nur aus zufälligen Messfehlern (Rauschen).

Analog sind die Zusammenhänge bei der Y-Matrix (Gl. 2.2.12.), also der Matrix der Referenzwerte. Nach der Transformation entstehen die Faktoren-Matrix T und die entsprechende Loading-Matrix Q. Die Residual-Matrix F enthält die Fehler der Referenzmethode.

### **2.2.6.2. Principal Component Regression (PCR)**

Die Methode der Principal Component Regression (PCR) basiert auf der Hauptkomponentenanalyse (Principal Component Analysis, PCA). Die Berechnung erfolgt in zwei aufeinander folgenden Schritten. Im ersten Schritt wird die Matrix der Spektraldaten X in das Produkt aus Score-Matrix T und Matrix der Loading-Spektren P zerlegt (s. Gl. 2.2.11.). Im zweiten Schritt wird für jeden Faktor der Korrelationskoeffizient Q mittels der Multiplen Linearen Regression (MLR) unter der Verwendung der Matrix Y, also der Referenzwerte, berechnet. Hierbei wird die optimale Anzahl der Faktoren ausgewählt. Die MLR ist eine Erweiterung der univariaten linearen Regression auf mehrere Dimensionen. Zur Berechnung werden wenige selektierte Wellenzahlen benötigt. Die Berechnung der y-Werte erfolgt mittels der Absorptionen x und den Korrelationskoeffizienten.

Somit erfolgt die Regression der Y- auf die X-Matrix über die T-Matrix. Dies basiert auf der Voraussetzung, dass wenn zwischen X und Y ein linearer Zusammenhang besteht, auch zwischen T und Y Linearität herrscht.

Da bei der PCR zuerst die Berechnung der Komponenten mit den Spektraldaten und danach erst die Regressionsrechnung für die Korrelation mit den Referenzdaten y erfolgt, sind nicht zwangsläufig die zur Berechnung verwendeten Faktoren auch die mit den größten spektralen Varianzen [Bühler 1998].

### **2.2.6.3. Partial Least Squares Regression (PLS)**

Eine Methode, die die gesamte Information der Y-Matrix in einem Schritt zur Regression auf die X-Matrix ausnutzt, ist die Partial Least Squares (PLS) Regression, die von H. Wold entwickelt wurde [Otto 1997].

Die Score-Matrix  $T$  wird unter Berücksichtigung der spektralen Datenmatrix  $X$  und der Referenzdaten-Matrix  $Y$  so berechnet, dass in den wichtigsten, also den ersten, Faktoren die größte Varianz in  $X$  enthalten ist und die höchste Korrelation mit  $Y$  aufweist. Die höheren Faktoren weisen immer geringere Veränderungen in der Datenstruktur auf.

Der Unterschied zur PCR (vgl. Kap. 2.2.6.2.) besteht darin, dass bei der PLS in einem Schritt iterativ die Faktoren unter Einbeziehung der Probeneigenschaft optimiert werden. Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten  $Q$  erfolgt über die kleinsten Fehlerquadrate.

In der quantitativen NIR-Spektroskopie ist die PLS Regression die am häufigsten eingesetzte Methode.

### **2.2.6.4. Clusteranalyse**

Die Clusteranalyse wird in der qualitativen NIR-Spektroskopie eingesetzt. Sie gruppiert Objekte anhand der Ähnlichkeit ihrer Merkmale. Ein Cluster ist eine Gruppe von Objekten, die untereinander ähnlicher sind als gegenüber Objekten außerhalb dieser Gruppe. Eine Zusammenfassung von Objekten zu Clustern erreicht man durch Aggregation. Dabei werden die Objekte aufgrund ihrer Ähnlichkeit oder ihres Abstands zusammengefaßt. Je geringer der Abstand von Objekten ist, umso ähnlicher sind sie.

Mathematisch verwendet man bei der Clusteranalyse Ähnlichkeits- oder Abstandsmaße. Als Abstandsmaß wird häufig der Euklidische Abstand gewählt. Dieser ist abhängig von der verwendeten Maßeinheit, d. h. die Daten müssen bei der Verwendung dieses Abstandsmaßes skaliert werden. Ein Abstandsmaß, bei dem unskalierte Daten verwendet werden, ist die Mahalanobis-Distanz [Otto 1997].

Zur Berechnung wird eine Abstandsmatrix gebildet. Die anschließende Reduktion der Abstandsmatrix erfolgt durch Zusammenfassung von Objekten. Die Objekte mit dem kürzesten Abstand werden zuerst aggregiert.

Ist die Zugehörigkeit von Objekten zu einem bestimmten Cluster bekannt, so kann die Diskriminanzanalyse angewendet werden. Es wird so vorgegangen, dass die Varianz zwischen den Klassen maximiert und innerhalb der Klassen minimiert wird [Otto 1997].

### 2.2.6.5. Datenvorbehandlungen

Mathematische Datenvorbehandlungen (engl. Pretreatments) der Spektren werden im Hinblick auf unterschiedliche Ziele durchgeführt. Zum einen können störende Einfüsse auf die Korrelation minimiert bzw. eliminiert werden. NIR-Spektren bzw. deren spektrale Werte werden typischerweise stark von der Partikelgröße der zu vermessenden Stoffe beeinflusst. Dieser meist als störend empfundene Einfluss, der sogenannte „nuisance factor“ [Frake et al. 1998a], kann mit geeigneten Datenvorbehandlungsmethoden eliminiert bzw. verringert werden. Zum anderen können Datenvorbehandlungen zum Zwecke der Verstärkung bzw. Verbesserung von schwach vorhandenen spektralen Merkmalen verwendet werden, da es aufgrund der großen Ähnlichkeit von Spektren oft nicht möglich ist, kleine Unterschiede in den unbehandelten Spektren zu detektieren. Im folgenden wird die Vorbehandlungsmethode der Ableitung näher erläutert, da diese für beide Zwecke verwendet werden kann.

Eine Ableitung wird durchgeführt, um die Steigung einer Kurve zu bestimmen. NIR-Spektren sind nicht kontinuierlich, da sie aus einzelnen Datenpunkten bestehen. Deshalb ist eine echte Ableitung, wie sie bei Funktionen durchgeführt wird, nicht anwendbar [Martens et al. 1989]. Es werden andere Verfahren verwendet, um die Steigung des Spektrums in den einzelnen Datenpunkten zu berechnen.

Die Ableitung nach Savitzky-Golay basiert auf einer Polynom-Abschätzung eines Teils der Kurve. Aus einem der Größe nach wählbaren Teil der Kurve (sogenanntes Segment) wird ein neuer Datenpunkt gebildet, der sich in der Mitte des Fensters befindet. Man spricht von der „moving-window“-Technik, da nacheinander das Segment verschoben wird, bis das gesamte Spektrum berechnet ist. Die Anzahl der Datenpunkte ist wählbar [Unscrambler 1998]. In die Datenpunkte des Segments wird ein Polynom wählbaren Grades „gefittet“. Man erhält eine neue Funktion einer „Ausgleichskurve“, die für die x-Werte (Wellenzahl) die

zugehörigen y-Werte (Absorbanz) berechnet. Wird in die Ableitung dieser Funktion der gerade zu berechnende x-Wert eingesetzt, dann erhält man den y-Wert des Ableitungsspektrums.

Bei der Nircal<sup>®</sup>-Software besteht die Segmentbreite aus 9 Punkten. Es werden orthogonale Polynome dritten Grades (quadratisch) zur Berechnung verwendet. Die 1. Ableitung nach Savitzky-Golay basiert auf folgender Gleichung [Nircal 1998]:

$$f'_i = \frac{-86f(x_{i+4}) + 142f(x_{i+3}) + 193f(x_{i+2}) + 126f(x_{i+1}) - 126f(x_{i-1}) - 193f(x_{i-2}) - 142f(x_{i-3}) + 86f(x_{i-4})}{1188} \quad (\text{Gl. 2.2.13})$$

Die Segmentbreite der 2. Ableitung nach Savitzky-Golay besteht ebenfalls aus neun Punkten. Sie berechnet sich nach folgender Gleichung [Nircal 1998]:

$$f''_i = \frac{28f(x_{i+4}) + 7f(x_{i+3}) - 8f(x_{i+2}) - 17f(x_{i+1}) - 20f(x_i) - 17f(x_{i-1}) - 8f(x_{i-2}) + 7f(x_{i-3}) + 28f(x_{i-4})}{462} \quad (\text{Gl. 2.2.14.})$$

Bei der Unscrambler<sup>®</sup>-Software sind die Segmentbreite und die Ordnung der Polynome für die Ableitungen frei wählbar [Unscrambler 1998]. Verwendet werden die Ableitungen nach Savitzky-Golay mit einer Segmentbreite von neun Punkten.

### 2.2.6.6. Validierung

Die Validierung von Kalibrationsmodellen wird durchgeführt, um die Eignung der Modelle zur Bestimmung unbekannter neuer Proben zu überprüfen. Die Sicherheit von zukünftigen Vorhersagen von Proben und damit die Robustheit des Modells werden kontrolliert. Es werden unterschiedliche Methoden der Modellvalidierung durchgeführt, wobei die Methoden der Testsetvalidation und der Crossvalidation am häufigsten eingesetzt werden.

Bei der Testsetvalidation werden alle im Modell vorhandenen Spektren in zwei unabhängige Gruppen geteilt, dem Kalibrationsset (C-Set) und dem Test- bzw. Validationsset (V-Set). Das Testset sollte 20 - 40 % der Spektren enthalten. Die Spektren der jeweiligen Sets sind unabhängig voneinander. Das bedeutet, dass Spektren der gleichen Substanz immer jeweils nur in einem der beiden Sets vorhanden sein dürfen. Hierbei handelt es sich um eine externe

Validation. Mit dem Kalibrationsset wird die Kalibration erstellt, das Validationsset überprüft die Kalibration, indem die vorhergesagten y-Werte mit den vorhandenen verglichen werden [Nirca 1998] [Unscrambler 1998]. Für diese Methode ist eine ausreichend große Menge Spektren notwendig. Die Aufteilung der Spektren in das entsprechende Set erfolgt manuell. Aufgründessen sind die Ergebnisse bei kleiner Spektrenzahl teilweise stark von der Zuordnung der Spektren in das Kalibrations- oder Validationsset abhängig.

Die Crossvalidation ist ein allgemeines Prinzip zur Ermittlung der Glaubwürdigkeit von Parametern in statistischen Modellen. Es wird überprüft, ob ein Parameter, der aufgrund einer Stichprobe bestimmt wurde, auch für eine davon unabhängige Stichprobe zur Bestimmung verwendet werden kann [Henrion et al. 1995]. Bei der Crossvalidation werden alle Spektren sowohl zur Kalibration als auch zur Vorhersage des Modells verwendet. Der Kalibrationsatz wird in n Gruppen geteilt. Nacheinander wird jeweils ein Spektrum n dem Kalibrationsatz entnommen und fungiert somit als eine Art Testset. Diese Prozedur wird auch als „Leave-one-out-Methode“ bezeichnet [Henrion et al. 1995]. Die verbleibenden Spektren  $n - 1$  dienen als Kalibrationsset und bestimmen das Modell. Nach erfolgter Kalibration und Vorhersage wird das Testsetspektrum in den Kalibrationsatz zurückgegeben und die Abweichungsquadratsumme für alle Objekte (Spektren) berechnet. Dies wird n mal wiederholt, bis alle Spektren auf diese Weise einmal aus dem Satz entfernt wurden. Mit dieser Art der Validierung werden die Spektren maximal genutzt. Gerade bei einer nur kleinen Anzahl von Spektren ist diese Methode gut geeignet. Bei einer großen Spektrenzahl hingegen kann es zu langen Rechenzeiten führen [Unscrambler 1998].

Mit der Nirca<sup>®</sup>-Software für das Gerät NIRVIS<sup>®</sup> (Büchi) wird ausschließlich die Art der Testsetvalidation durchgeführt. Die geräteunabhängige Software Unscrambler<sup>®</sup> (CAMO) verfügt neben dieser Art der Validation auch über die Möglichkeit der Crossvalidation.

### 2.2.6.7. NIR-Leistungsparameter

Bei den Methoden der Testset- und Crossvalidation werden zur Beurteilung der Güte der Kalibration verschiedene statistische Größen, sogenannte Leistungsparameter berechnet.

Die Fehler in den Daten, die bei einer Kalibration auftreten können, werden in drei Kategorien eingeteilt: zufällige Fehler in den Werten der Referenzmethode, zufällige Fehler in den Spektraldaten und systematische Fehler aus der Verbindung der Beiden. Man geht davon aus, dass aufgrund des Gerätebaus der NIR-Spektrometer das Rauschen, also der Fehler sehr klein ist, und somit alles andere einen größeren Einfluss auf die Kalibration hat. Allerdings beinhaltet der Fehler in den Spektraldaten auch Einflüsse, die von den Proben herrühren. Dies können die Partikelgröße, die Packungsdichte oder eine veränderte Kristallinität der Probe sein. Das bedeutet, dass die Ergebnisse der Referenzmethode der dominierende Faktor sind [Mark 1992].

Die wichtigsten Kenngrößen sind der SEP (standard error of estimation) und der damit verbundene Bias sowie der Korrelationskoeffizient  $r$ .

Der SEE (standard error of estimation), der auch als SEC (standard error of calibration) bezeichnet wird, macht eine Aussage über den Standardfehler der Vorhersage, der aus den Kalibrationsproben (C-Set) berechnet wird. Er entspricht der Abweichung aller NIR-Analysenwerte von den Referenzwerten des C-Sets. Der Wert hat die gleiche Einheit wie die abhängige Variable  $y$ , also die Daten der Referenzmethode. Folgende Gleichung wird zur Berechnung verwendet:

$$SEE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\text{Referenzwert}_i - \text{NIRAnalysenwert}_i)^2}{n - k - 1}} \quad (\text{Gl. 2.2.15.})$$

Die Anzahl der Kalibrationsproben wird mit  $n$  bezeichnet,  $k$  ist die Zahl der bei der Kalibration berücksichtigten Wellenzahlen bzw. der Faktoren. Bei Abwesenheit von Instrumentenfehlern, ist der SEE in der Größenordnung des Fehlers der Referenzmethode. Meistens ist der SEE größer als der Fehler der Referenzmethode. Dies ist besonders dann der Fall, wenn die ausgewählten Wellenzahlen nicht der Grund für alle Störungen in den Proben sind [Mark 1992]. Der SEE sollte kleiner als der SEP sein.



Der Korrelationskoeffizient  $r$  macht eine Aussage darüber, wie gut die vorhergesagten Werte im Durchschnitt mit den Referenzwerten übereinstimmen. Er ist eine dimensionslose Größe. Die Korrelation wird als gut bewertet, wenn  $r > 0,9$ .

Der SEP (standard error of prediction) beschreibt die Fehlerstreuung der vorhergesagten Werte des Validationssets.

$$SEP = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\text{Referenzwert}_i - \text{NIRAnalysewert}_i)^2}{n-1}} \quad (\text{Gl. 2.2.16.})$$

$$SEP(C) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\text{Referenzwert}_i - \text{NIRAnalysewert}_i - \text{Bias})^2}{n-1}} \quad (\text{Gl. 2.2.17.})$$

Der SEP setzt sich zusammen aus einem zufälligen Fehler SEP(C) (SEP corrected for Bias) und einem systematischen Fehler, dem Bias. Ist der Bias sehr klein, d. h. ist nur eine minimale oder keine systematische Abweichung vorhanden so entspricht der SEP(C) weitestgehend dem SEP. Er ist dann mit der Standardabweichung  $s$  vergleichbar, so dass mit einer Wahrscheinlichkeit von  $p = 95\%$  eine maximale Fehlerstreuung von  $\pm 2$  SEP resultiert. Der zufällige Fehler SEP(C) soll den SEE nicht wesentlich übersteigen ( $SEP(C) < 1,3 \cdot SEE$ ) [Shenk et al. 1992]. Vergleiche hierzu auch die Ausführungen zur Consistency.

Der Bias ist der systematische Fehler. Er gibt den Betrag an, um den alle Proben des Validationssets (V-Set) über- bzw. unterschätzt werden, d. h. in wie weit die vorhergesagten Werte vom arithmetischen Mittel der Referenzwerte abweichen.

$$\text{Bias} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \text{Referenzwert}_i - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \text{NIRAnalysewert}_i \quad (\text{Gl. 2.2.18.})$$

Da hiermit eine Aussage über die Unrichtigkeit gemacht wird, sollte der Wert nahe 0 sein. Der Bias des Kalibrationssets (C-Set) ist gleich 0. Als Grenzwert wird das 0,6 fache des SEE vorgeschlagen [Shenk et al. 1992]. Der Bias hat die gleiche Einheit wie die Werte der Referenzmethode. In der vorliegenden Arbeit wurde festgesetzt, dass ein systematischer Fehler von 5 %, bezogen auf den SEP der Testsetvalidation, akzeptabel ist. Bei der Crossvalidation wird die beste Korrelation nach dem kleinsten Bias ausgewählt.

Um die Werte für SEE und SEP besser vergleichen zu können, wird die Consistency berechnet. Diese beschreibt das Verhältnis zwischen den Abweichungen für das Kalibrations- und das Validations-Set.

$$\text{Consistency} = \frac{SEE}{SEP} \cdot 100 \quad (\text{Gl. 2.2.19.})$$

Es sollten sich Werte zwischen 90 - 100 % ergeben [Bühler 1998] [Nirca 1998], da sonst ein Überfitten mit Faktoren oder eine nicht repräsentative Validation vorliegen kann.

Bei der Methode der Crossvalidation wird durch Zusammenfassen aller erhaltenen Vorhersagefehler der RMSE (Root mean square error), also der mittlere Vorhersagefehler erhalten. Er ergibt sich als Wurzel aus dem mittleren Abweichungsquadrat, also der Standardabweichung.

$$RMSEP = \sqrt{\frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n (\text{Referenzwert}_i - \text{NIRAnalysenwert}_i)^2} \quad (\text{Gl. 2.2.20.})$$

Für den Fehler der Kalibration wird der RMSEC (root mean square error of calibration) berechnet. Der wichtigste Wert, um die Präzision von zukünftigen Vorhersagen zu bewerten, ist der RMSEP (root mean square error of prediction). Dieser macht eine Aussage über die mittlere zu erwartende Unsicherheit bei der Vorhersage von y-Werten von unbekanntem Proben. Er hat die gleiche Einheit wie die y-Werte, also die Werte der Referenzmethode.

### 3. Experimenteller Teil

#### 3.1. Aufnahme und Auswertung der NIR-Spektren

Gerät: NIR-Spektrometer NIRVIS<sup>®</sup>, Büchi Labortechnik AG, CH-Flawil

Software: Nircal<sup>®</sup> V 3.04 und Unscrambler<sup>®</sup> 7.6 (geräteunabhängig)



Abb. 3.1.: NIRVIS<sup>®</sup> mit Lichtleitersonde

Bei dem verwendeten Gerät handelt es sich um ein FT-NIR-Polarisationsinterferometer. Es ist ein sogenanntes Einstrahlinterferometer, da sich das interferierende NIR-Licht in einem Strahl befindet.

Der Messbereich des Geräts liegt zwischen  $4008$  und  $9996 \text{ cm}^{-1}$ . Die spektrale Auflösung beträgt  $12 \text{ cm}^{-1}$ , d. h. pro Spektrum werden 500 Datenpunkte aufgenommen.

Als polychromatische Lichtquelle wird eine Wolfram-Halogenlampe von 20 W verwendet. Mittels einer sich vor dem Interferometer befindlichen Linse wird das Licht gebündelt und gelangt als ein Strahl in das Interferometer. Der nähere Aufbau des Interferometers ist in Abbildung 3.2. zu sehen.

Interferenz wird hier durch Doppelbrechung erzeugt, die eine Eigenschaft von kristallinem Quarz ist. Herzstück des Interferometers sind die zwei doppelbrechenden Quarzkeile. Sie bilden zusammen einen Quader, dessen Dicke sich während der Messung durch Bewegung des größeren Keils permanent ändert. Durch die Wegverschiebung  $x$  erzeugt das Interferometer verschiedene Wellenzahlen des Lichts. Detaillierte Informationen zur

### 3. Experimenteller Teil

Funktionsweise des Interferometers sind Kapitel 2.2.1.3. zu entnehmen. Der zur Interferenz gebrachte Lichtstrahl wird in einem nachgeschalteten Linsensystem (Teleskop) in seinem Querschnitt verringert.

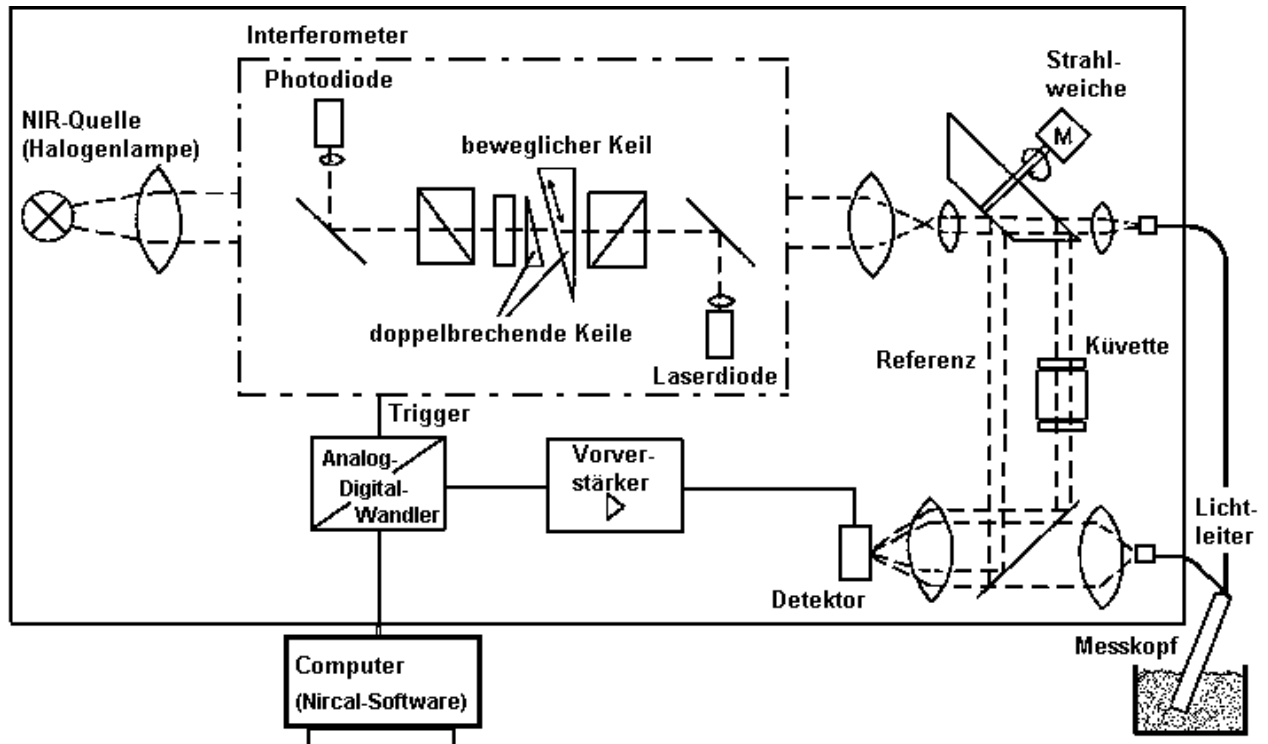


Abb. 3.2.: Geräteaufbau NIRVIS®

Während der Messung bestimmt ein im Interferometer dem Strahlengang des Lichts entgegengesetzter Laserstrahl den Weg des beweglichen Quarzkeils. Der Laser wird zur Eichung der Wellenzahlkala verwendet, da er immer Licht der gleichen bekannten Wellenlänge emittiert. Alle gemessenen Frequenzen werden mit der Laserwellenzahl verglichen. Daraus resultiert die hohe Wellenzahlgenauigkeit von FT-Spektrometern.

Jede Einzelmessung besteht aus zwei Teilmessungen. Die Strahlweiche lässt abwechselnd den Strahl durch den Referenzkanal (Interne Referenz) oder den Messkanal (Küvette oder Lichtleitersonde) passieren. Beim Vorwärts-Scan (s. Abb. 3.3.) wird das Licht durch den Messkanal, also die Probe geschickt. Beim Rückwärts-Scan wird die interne Referenz vermessen. Die zwei Spektren werden durcheinander dividiert, was zu einer Verbesserung der Stabilität des Geräts aufgrund der Kompensation äußerer Einflüsse auf beide Kanäle führt. Als Ergebnis erhält man ein Spektrum. Ein sogenannter „Scan“ ist das einmalige Herauf- und Herunterfahren des beweglichen Quarzkeils.

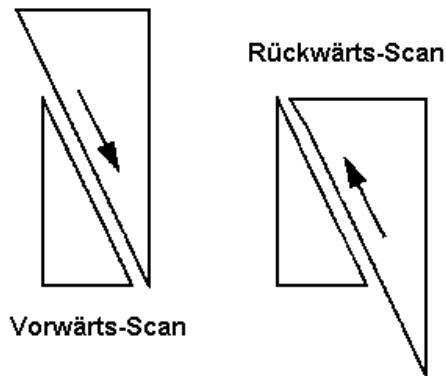


Abb. 3.3.: Position der Quarz-Keile

Mittels der Linse wird der Strahl auf den Detektor (PbS) fokussiert, der das optische in ein elektrisches Signal umwandelt. Das Signal wird verstärkt und mit dem AD-Wandler (analog-digital) für die Auswertung mit der Software umgesetzt [Bühler 1998].

Die Messung der Proben erfolgt in diffuser Reflexion mittels einer Lichtleitersonde mit jeweils zehn Scans, was einer Messzeit von ca. 1 min entspricht. Diese zehn Scans werden automatisch zu einem Mittelwertspektrum berechnet. Vor jeder Messung einer neuen Substanz wird ein Referenzspektrum aufgenommen. Der Lichtleiter besteht aus 1000 Fasern, wovon 100 Fasern das Licht zur Probe senden und 900 das reflektierte Licht zum Detektor schicken. Als Referenz wird eine Kappe auf den Lichtleiter aufgesetzt, der als hochreflektierende Substanz Spektral<sup>®</sup> enthält (Labsphere Inc, Sutton, NH, USA). Es handelt sich um eine Teflon-Scheibe mit eingebetteten anorganischen Pigmenten, z. B. MgO (Magnesiumoxid) oder BaSO<sub>4</sub> (Bariumsulfat).

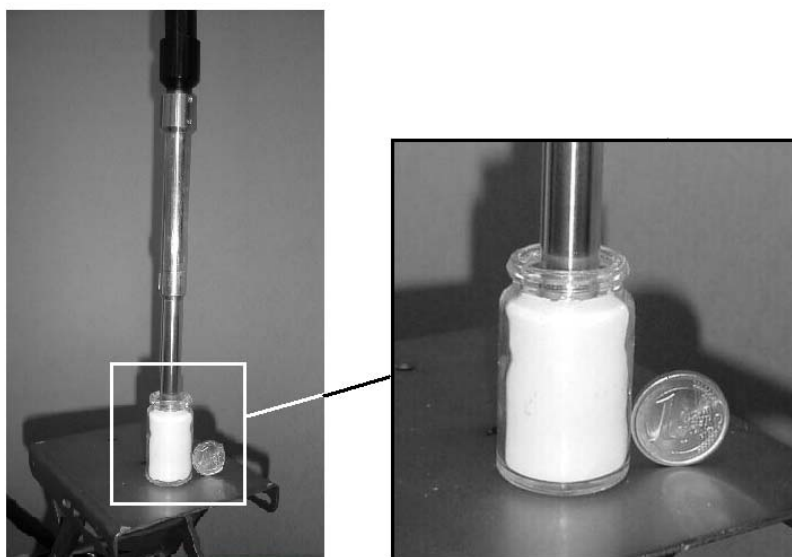


Abb. 3.4.: Fixierte Lichtleitersonde während der Messung

Die Probe befindet sich während der Messung in einem unter der Sonde fixierten ca. 30 ml fassenden Probenglas, das ca. 4 cm hoch mit Pulver befüllt ist (s. Abb. 3.4.). Die Lichtleiter-sonde taucht 3 bis 5 mm in das Probenmaterial ein. Jede Probe wird dreimal vermessen, wobei für jede Messung neues Material verwendet wird, um eine ggf. vorhandene Inhomogenität der Muster zu berücksichtigen.

Da im Bereich von  $4000 - 4500 \text{ cm}^{-1}$  der Lichtleiter Eigenabsorption aufweist und im Bereich oberhalb von  $9000 \text{ cm}^{-1}$  der Informationsgehalt von weißen Pulvern nur noch sehr gering ist, beschränkt man sich zunächst bei der Betrachtung der auswertbaren Bereiche der Spektren auf den Bereich von  $4500 - 9000 \text{ cm}^{-1}$ .

Die verwendete Software ist Nircal<sup>®</sup> V 3.04, ein gerätespezifisches auf Windows NT basierendes Auswertungsprogramm, bei dem die Modellerstellung mit der Testsetmethode durchgeführt wird. Mit der geräteunabhängigen Software Unscrambler<sup>®</sup> 7.6 werden die Spektren nach Umwandlung in ein anderes Dateiformat (JCamp) mit der Methode der Crossvalidierung zum Vergleich der beiden Validierungsmethoden berechnet.

Die aufgenommenen Spektren werden als Reflexionsspektren dargestellt. Um mit linearen Auswertmethoden arbeiten zu können, werden die Reflexionswerte in Absorptionswerte ( $A = \log(1/T)$  mit der Transmission T) umgerechnet [Olinger et al. 1992]. Bei der Nircal<sup>®</sup>-Software gilt dies als Datenvorbehandlung, bei anderen Geräteherstellern wird automatisch das Absorptionsspektrum angegeben. Falls erforderlich werden weitere Datenvorbehandlungen der Originalspektren durchgeführt.

Die Berechnung des Kalibrationsmodells erfolgt unter Berücksichtigung einer geeigneten Zahl von PLS (Partial least squares)-Faktoren. Genauere Angaben zur Chemometrie inkl. der Leistungsparameter zur Beurteilung der Güte der NIR-Kalibration sind Kapitel 2.2.6. zu entnehmen.

### 3.2. Bestimmung der Partikelgröße

Gerät: Laserbeugungsspektrometer HELOS mit Trockendispergiersystemen RODOS und GRADIS, Sympatec GmbH, D-Clausthal-Zellerfeld

Software: HELOS Software V. 4.7.2.

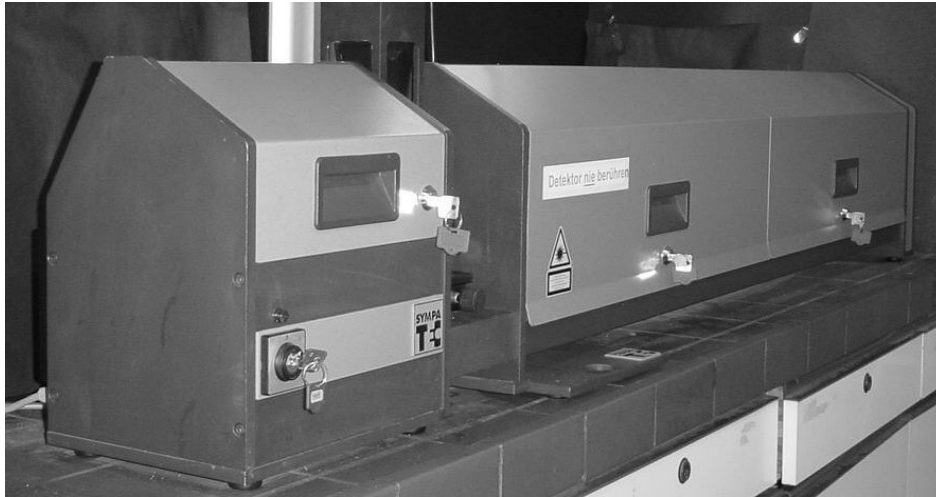


Abb. 3.5.: HELOS®: optische Bank

Das Messsystem HELOS® besteht aus einer optischen Anordnung, bei der Laser, Strahlauweiter, Messzone, Sammellinse (Fourierlinse) und Multielement-Photodetektor nacheinander in einer optischen Achse angeordnet sind.

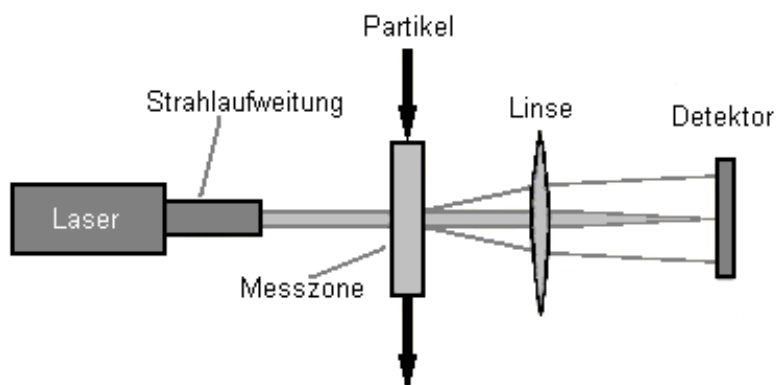


Abb. 3.6.: Messanordnung HELOS

Das Probenmaterial wird durch einen Helium-Neon-Laserstrahl der Wellenlänge  $\lambda = 632,8 \text{ nm}$  mit einem Durchmesser von 20,2 mm geschickt [HELOS 1994]. Die Lichtbeugung bzw. deren Intensität wird auf den 31 ringförmig angeordneten Detektor-

elementen gemessen, als Intensitätsverteilung aufgenommen und als Volumenverteilung der Partikel mittels der Fraunhofer-Auswertung berechnet.

Das Gerät ist mit Linsen unterschiedlicher Brennweite ausgestattet, die verschiedene Partikelgrößenbereiche abdecken: die Linse mit dem für ein Produkt optimalen Messbereich wird mittels von Vorversuchen bestimmt.

Brennweite [mm]	Messbereich [ $\mu\text{m}$ ]
200 (R4)	0,5/1,8 - 350
500 (R5)	0,5/4,5 - 875
1000 (R6)	0,5/9,0 - 1750

Tab. 3.1.: Messbereiche der verwendeten Linsen

Die unterste Partikelgröße, die mit allen Linsen erfasst werden kann, ist  $0,5 \mu\text{m}$ . Die Breite der ersten Partikelgrößenklasse ist bei allen Linsen unterschiedlich. So liegt sie beispielsweise für die Linse R4 (200 mm) von  $0,5$  bis  $1,8 \mu\text{m}$  (vgl. Tab. 3.1.).

Da bei der Laserbeugung die Partikelgröße bestimmt wird, ist es notwendig, vor der Messung Partikelagglomerate zu zerstören. Je nach Beschaffenheit der Probe können verschiedene Dispergiermethoden angewendet werden. Dies richtet sich einerseits nach der Kohäsivität des betreffenden Pulvers, andererseits nach der Stabilität der Partikel. Zur Dispergierung von Partikeln, die zur Agglomeratbildung neigen bzw. als Agglomerate vorliegen, muss der Energieaufwand nach der Festigkeit der Bindungen gewählt werden. Bei Granulatkörnern beispielsweise muss vor der Messung die Art der Dispergierung gewählt werden, je nachdem ob man die Größe des Granulatkorns oder des Primärpartikels bestimmen möchte. Bei sehr kohäsiven feinen Pulvern muss der Energieeintrag so hoch gewählt werden, dass die Primärpartikel und nicht die Größe der Agglomerate vermessen werden [Bell et al. 1999].

#### Druckluftdispergierung RODOS®

Das Dosier-Dispergier-System RODOS® wird zur Bestimmung von Feststoffen verwendet. Mit Druckluft wird ein Aerosolstrom erzeugt, in dem die Messung stattfindet [HELOS 1994]. Mit der Methode können sowohl kohäsive als auch freifließende Pulver vermessen werden. Die Dispergierung erfolgt aufgrund von Partikel-Partikel- und Partikel-Wand-Stößen, sowie durch Zentrifugalkräfte infolge von Geschwindigkeitsgradienten.



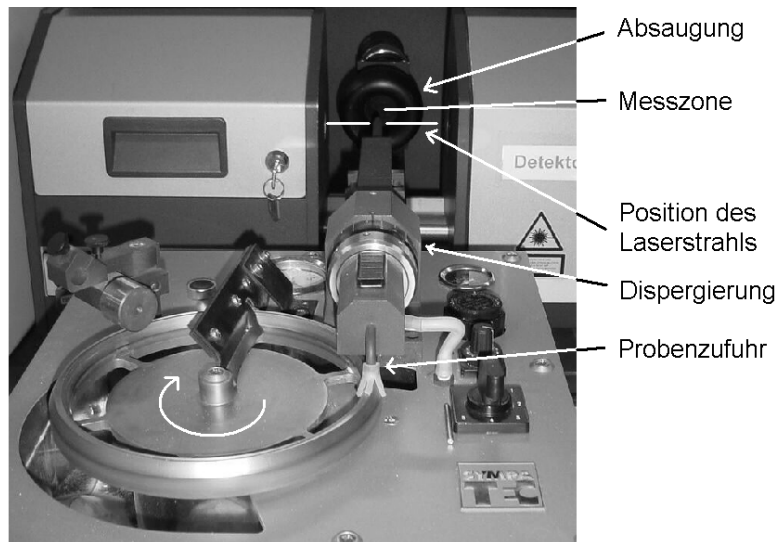


Abb. 3.7.: Messanordnung RODOS®

Der Druck muß so gewählt werden, dass möglichst alle Partikel dispergiert vorliegen, Einzelpartikel aber nicht zerstört werden. Die Probe wird angesaugt, dispergiert und gelangt horizontal in den Laserstrahl (s. Abb. 3.7.). Für den Luftstrom kann ein Injektorvordruck bis zu 4 bar eingestellt werden. Eine nachgeschaltete Absaugung soll unerwünschte Verwirbelungen in der Messzone minimieren.

#### Freifalldispergierung GRADIS®

Der Schwerkrafttrockendispergierer GRADIS® (s. Abb. 3.8.) wird zur Bestimmung von Partikelgrößenverteilungen gut rieselfähiger und mechanisch instabiler Produkte verwendet [HELOS 1994].

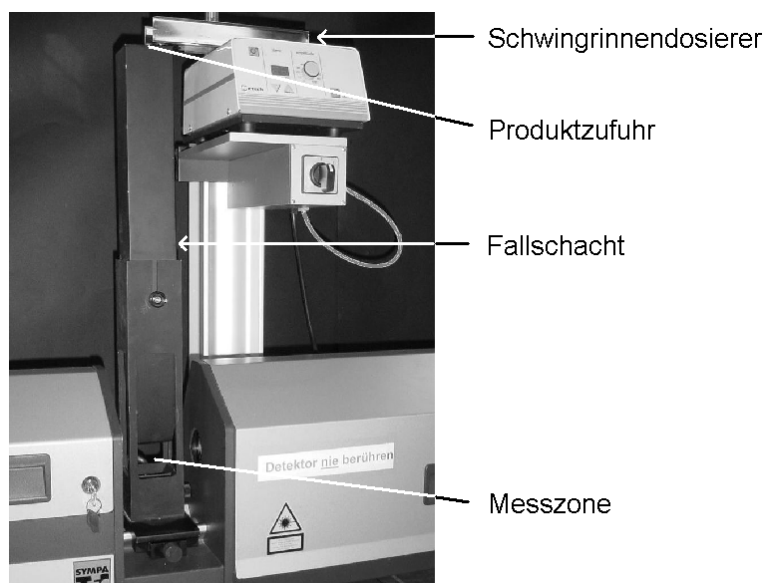


Abb. 3.8.: Messanordnung GRADIS®

### 3. Experimenteller Teil

---

Die Methode eignet sich auch für Partikel, die aus instabilen Aggregaten [DIN 1972] bestehen, wenn eine Druckluftdispergierung die Teilchen zerstören würde.

Die Probe fällt mittels eines Schwingrinnendosierers durch einen Schacht und gelangt vertikal in den Laserstrahl. Die Partikel werden aufgrund von Partikel-Wand- und Partikel-Partikel-Stößen dispergiert. Nach der Meßzone wird der Partikelstrom abgesaugt.

Zur Festlegung des optimalen Dispergierdrucks bei Verwendung des Systems RODOS wurde eine Probe schrittweise einem steigenden Druck von 0,5 bis 4 bar ausgesetzt. Die erhaltenen Partikelgrößenwerte wurden auf Veränderungen überprüft. Für die späteren Messungen wurde der kleinstmögliche Dispergierdruck ausgewählt, bei dem keine weitere deutliche Zerkleinerung des Produkts stattfindet. Untersuchungen zur Bestimmung des optimalen Dispergierdrucks von Pulvern wurden bereits in einer anderen Arbeit durchgeführt [Storz 1999]. Bei den mechanisch instabilen Produkten, die bei steigendem Dispergierdruck immer weiter zerkleinert werden, wurde das System GRADIS für die weiteren Messungen gewählt.

In den folgenden Tabellen sind die Dispergiermethode und die entsprechenden Messbedingungen, ausserdem die für die Messungen verwendete Linse für die untersuchten Produktgruppen der Lactosen und Mikrokristallinen Cellulosen aufgeführt.

Produkte	Dispergiermethode	Verwendete Linse [mm]
gemahlen	RODOS (2 bar)	200
gesiebt	RODOS (0,5 bar)	500/ 1000
gesiebt: Primalac 40, Capsulac 60, Pharmatose 50M	GRADIS	1000
granuliert	GRADIS	1000
sprühgetrocknet:	GRADIS	500/ 1000

Tab. 3.2.: Messbedingungen für Lactose

Produkte	Dispergiermethode	Verwendete Linse [mm]
Typ 101	RODOS (2 bar)	500
Typ 102	RODOS (1 bar)	500
Typ 200	GRADIS	500/ 1000
Typ 105	RODOS (2 bar)	200

Tab. 3.3.: Messbedingungen für Mikrokristalline Cellulose

Vor jeder Messung wird eine Referenzmessung der Luft vorgenommen, um Einflüsse von eventuell in der Luft vorkommenden Partikeln und Lichteinflüsse auf die Auswertung zu minimieren. Jede Probe wird mindestens fünf mal vermessen und zur weiteren Verwendung der Werte der Mittelwert daraus gebildet. Es werden die für eine Partikelgrößenverteilung von Pulvern charakteristischen Percentile von  $x_{10}$ ,  $x_{50}$  und  $x_{90}$  verwendet, so dass mit diesen Werten 80 % der Partikelverteilung abgedeckt ist. Die Angaben  $x_{10}$  und  $x_{90}$  bedeuten, dass je 10 % bzw. 90 % des Partikelkollektivs kleiner als der entsprechende Zahlenwert ist. Mit  $x_{50}$  (teilweise auch als  $d_{50}$  bezeichnet) wird der mittlere Partikeldurchmesser der Verteilung bezeichnet.

### 3.3. Bestimmung der spezifischen Oberfläche

Gerät: Quantasorb<sup>®</sup>, Quantachrome GmbH, D-Odelzhausen

Software: QUANT2PC V. 1.1



Abb. 3.9.: Quantasorb<sup>®</sup>

Als Referenzmethode für die notwendige Kalibration des NIR-Modells wird die Bestimmung der spezifischen Oberfläche der hochdispersen Siliciumdioxide mittels der Gasadsorptionsmethode in einer Mehrpunktbestimmung durchgeführt. Die Messung beruht auf dem Trägergasverfahren [DIN 1993], dem die Gesetzmäßigkeit von Brunauer, Emmet und Teller (BET) zugrunde liegt (siehe Kap. 2.2.3).

### 3. Experimenteller Teil

---

Eine genau gewogene Probenmenge wird bei 100° C für 2 Stunden im Stickstoffstrom ausgegast, um die Probe von anhaftendem Wasserdampf und Gasmolekülen zu befreien. Danach wird die Probe mit einer Stickstoff-Gasmischung einer definierten Konzentration (10, 20 oder 30 %) in einem inerten Trägergas (Helium) durchspült. Dies wird jeweils bis zur Signalkonstanz des Wärmeleitfähigkeitsdetektors durchgeführt.

Das Probenröhrchen wird anschließend mit flüssigem Stickstoff gekühlt (Punkt A in Abb. 3.10.). Die Abnahme der Konzentration des Stickstoffs im Gasstrom durch Adsorption an Oberflächen wird mit dem Wärmeleitfähigkeitsdetektor als Differenz zwischen dem in das Probengefäß eintretenden und aus dem Probengefäß austretenden Gasstrom gemessen. Es resultiert ein Adsorptionspeak, der experimentell nicht ausgewertet wird.

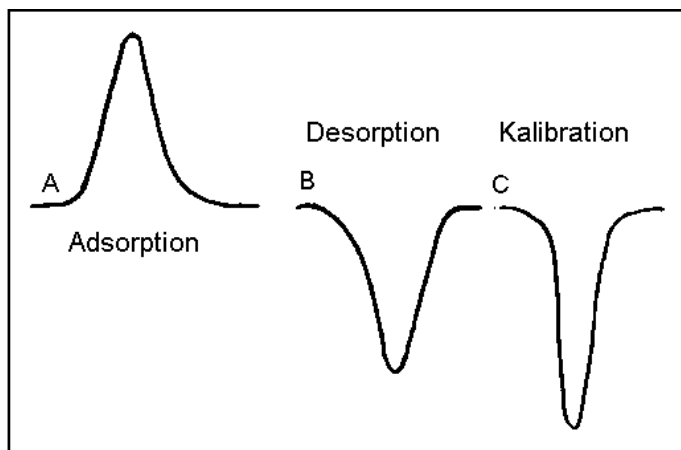


Abb. 3.10.: Aufgezeichnete Messpeaks

Nach Erwärmung der Probe (Punkt B in Abb. 3.10.) erhält man einen Desorptionspeak. Dieser hat aufgrund der Anreicherung des Gasstroms mit Adsorbat umgekehrte Vorzeichen wie der Adsorptionspeak. Mit Hilfe einer zu bestimmenden Menge reinen Stickstoffs, die dem Gasstrom manuell mittels Injektion zugeführt wird (Punkt C in Abb. 3.10.), wird die Fläche unter dem Desorptionspeak und daraus die adsorbierte Menge Stickstoff bestimmt [DIN 1993]. Damit wird mit Hilfe der BET-Gleichung die spezifische Oberfläche des Probenmaterials errechnet.

Die Verwendung von reinem Stickstoff zur Kalibrierung des Adsorptionspeaks würde einen leichten Fehler durch die Nichtlinearität des Wärmeleitfähigkeitsdetektors bei Variationen im Stickstoff-Helium-Verhältnis ergeben. Aufgrunddessen wird der Desorptionspeak zur Kalibrierung verwendet [Quantasorb 1988]. Die Bestimmung der Desorptionspeaks wird nacheinander mit den drei verschiedenen Konzentrationen von Stickstoff-Trägergas-Mischungen durchgeführt.

### 3.4. Bestimmung des DE-Werts

Die Werte für das Dextrose-Equivalent der Maltodextrine und der getrockneten Glucosesirupe wurden den Analysenzertifikaten der entsprechenden Hersteller entnommen. Zur Bestimmung wurde die in den Monographien der Ph. Eur. und der USP vorgeschriebene Methode nach Lane-Eynon (s. Kapitel 2.2.4.) verwendet. Die Abweichungen der Messwerte betragen laut Vorschrift bei den Maltodextrinen höchstens zwei Einheiten von der angegebenen Bezeichnung, bei den getrockneten Glucosesirupen höchstens zehn Einheiten.

### 3.5. Bestimmung der Kristallinität

Gerät: Röntgendiffraktometer Philips PW 1830/40; Philips, NL-Eindhoven

Software: Philips Profit V. 1.0 C

Bei dem verwendeten Röntgendiffraktometer handelt es sich um ein Goniometer zur Bestimmung der Kristallinität von Pulvern. Während der Messung bewegt sich der Zählrohr-Detektor mit doppelter Winkelgeschwindigkeit ( $2\theta$ ) um die auf einem Aluminiumprobenteller befindliche fein zermahlene Probe. Die Probe bewegt sich während der Messung mit einfacher Winkelgeschwindigkeit  $\theta$  (gesprochen: theta). Dabei wird bei den Messungen der Bereich von  $4 - 40$  bzw.  $45 - 2\theta$  vom Detektor abgefahren.

In der folgenden Aufstellung sind die Geräteparameter zusammengefasst.

Parameter	Einstellung
Beschleunigungsspannung	40 kV
Emissionsstrom	40 mA
Divergenzblende	$1^\circ$
Antiscatterblende	$1^\circ$
Receivingblende	$0,1^\circ$

Tab. 3.4.: Goniometereinstellungen

Um zur Anregung der Probe nur die  $K_\alpha$ -Strahlung zu verwenden, wird ein  $\beta$ -Filter eingesetzt.

Zur Bestimmung der Kristallinität werden Diffraktogramme von Magnesiumstearat, hochdisperssem und gefälltem Silicumdioxid erstellt.

## 4. Ergebnisse und Diskussion

### 4.1 Partikelgröße

Ein physikalischer Parameter von Pulvern, auf dem viele funktionelle Eigenschaften wie Fließfähigkeit, Verpreßbarkeit, Verdichtung, Mischbarkeit, Einheitlichkeit der Masse, Lösungsgeschwindigkeit, Bioverfügbarkeit etc. beruhen, ist die Partikelgröße bzw. die Partikelgrößenverteilung. Die Verfahren zur Partikelgrößenbestimmung von festen Substanzen sind vielfältig. So sind die klassische Siebanalyse mit dem Siebturm bzw. die Luftstrahlsiebung oder die Bestimmung mittels Laserbeugungsspektroskopie etablierte Verfahren. Die Verwendung von Siebverfahren liefert Korngrößenklassen, bei der Laserbeugungsspektroskopie dagegen erhält man eine kontinuierliche Partikelgrößenverteilung. Gemeinsam ist diesen Methoden, dass das Probenmaterial zerstört wird und der apparative Aufwand mehr oder weniger groß ist.

Mit der Nahinfrarot-Spektroskopie, die eine zerstörungsfreie, apparativ wenig aufwendige und schnelle Methode darstellt, wurden Modelle zur Bestimmung der Partikelgröße erstellt. Dazu wurden die spektral gemessenen Daten mit den Daten der Referenzmethode, in diesem Fall der Laserbeugungsspektroskopie, korreliert.

Es wurden sowohl die mittlere Partikelgröße  $x_{50}$ , als auch die Percentile  $x_{10}$  und  $x_{90}$  zur Modellerstellung verwendet. Die Hinzunahme der Percentile  $x_{10}$  und  $x_{90}$  bedeutet eine Erweiterung der Untersuchungen der Partikelgröße mit der NIR-Spektroskopie. In der Literatur finden sich fast ausschließlich Arbeiten in denen der mittlere Partikeldurchmesser  $d_{50}$ , sowohl zur Überprüfung von Rohmaterialien [O'Neil 1998a] [O'Neil 1998b] [Frake et al. 1998a] [Frake et al. 1998b] als auch in der Prozessüberwachung [Goebel et al. 1998] [Santos et al. 1998], bestimmt wird. Wenige Veröffentlichungen beschäftigen sich mit der NIR-spektroskopischen Bestimmung von Partikelgrößenverteilungen [O'Neil et al. 1999] [Storz et al. 2000].

## 4.1.1. Partikelgröße von Lactose-Monohydrat

### 4.1.1.1. Laserdiffraktometrie

Für die Erstellung von NIR-Kalibrationsmodellen zur Bestimmung der Partikelgröße von Lactose-Monohydrat standen 50 verschiedene Muster unterschiedlicher Hersteller zur Verfügung. Die Proben unterschieden sich in ihrer Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung. Die Verwendung unterschiedlichster Muster war notwendig, um eine Korrelation bzw. ein Modell über einen weiten Größenbereich erstellen zu können. Desweiteren unterschieden sich die Proben in ihrer Erscheinungsform bzw. Herstellung (gesiebt, gemahlen, granuliert und sprühgetrocknet). Die folgende Tabelle gibt einen kurzen Überblick der verwendeten Muster.

Erscheinungsform	Anzahl Muster
gesiebt	17
gemahlen	18
granuliert	12
sprühgetrocknet	3

Tab. 4.1: Lactose-Monohydrat: Muster

Da mit der NIR-Spektroskopie keine direkte quantitative Bestimmung der Partikelgröße möglich ist, sondern immer eine Referenzmethode nötig ist, wurde die Partikelgröße der Proben mit der Laserdiffraktometrie bestimmt. Je nach Robustheit des Einzelpartikels bzw. des Aggregats wurden die Methoden der Druckluftdispergierung RODOS mit unterschiedlichen Dispergierdrücken oder die Freifalldispergierung GRADIS angewendet. Zur weiteren Verwendung der Daten für die Modellerstellung wurden die Mittelwerte aus drei bis sechs Messungen berechnet. Die mittlere Korngröße  $x_{50}$  wurde ebenso bestimmt, wie die weiteren charakteristischen Percentile  $x_{10}$  und  $x_{90}$ . Somit befinden sich innerhalb dieser beiden Eckwerte 80 % der Partikelgrößenverteilung.

In Tabelle 4.2. sind die Mittelwerte der einzelnen Lactose-Proben nebst ihrer Dispergiermethode aufgeführt. Angaben zur Standardabweichung und zur genauen Anzahl der durchgeführten Messungen finden sich im Anhang (Kap. 6.3.).

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

Proben	Interne Ch. B.	x10 [ $\mu\text{m}$ ]	x50 [ $\mu\text{m}$ ]	x90 [ $\mu\text{m}$ ]	Dispergiermethode
<b>gesiebt</b>					
Capsulac 60	_He1	178,68	296,84	456,93	Gradis
Capsulac 60	_Me1	172,46	295,55	472,63	Gradis
Capsulac 60	_Mr1	121,31	257,15	428,54	Gradis
Capsulac 60	_Mr2	150,61	280,51	452,78	Gradis
Capsulac 60	_Mr3	119,51	251,43	413,48	Gradis
Sachelac 80	_Me1	118,21	218,38	350,78	Rodos (0,5 bar)
Spherolac 100	_Me1	90,32	151,34	227,92	Rodos (0,5 bar)
Spherolac 100	_Me2	75,57	150,58	245,15	Rodos (0,5 bar)
Inhalac 120	_Me1	103,85	148,24	202,53	Rodos (0,5 bar)
Pharmatose 50M	_DM1	245,43	404,53	637,91	Gradis
Pharmatose 80M	_DM2	52,91	197,72	363,63	Rodos (0,5 bar)
Pharmatose 90M	_DM1	56,95	154,08	263,57	Rodos (0,5 bar)
Pharmatose 100M	_DM1	60,00	139,25	243,88	Rodos (0,5 bar)
Pharmatose 100M	_He1	44,90	137,10	237,98	Rodos (0,5 bar)
Pharmatose 110M	_DM1	63,97	145,81	246,76	Rodos (0,5 bar)
Pharmatose 125M	_DM1	19,53	60,94	112,64	Rodos (0,5 bar)
Pharmatose 125M	_ST1	24,63	65,45	117,31	Rodos (0,5 bar)
<b>gemahlen</b>					
Granulac 70	_Me1	23,83	109,84	195,43	Rodos (2 bar)
Granulac 70	_ST1	15,17	101,46	187,69	Rodos (2 bar)
Granulac 140	_Me1	9,88	50,70	111,24	Rodos (2 bar)
Granulac 200	_Ap1	2,93	27,61	85,02	Rodos (2 bar)
Granulac 200	_Lo1	3,18	28,88	84,14	Rodos (2 bar)
Granulac 200	_Me1	3,37	28,75	92,15	Rodos (2 bar)
Granulac 200	_Mr1	2,91	25,71	82,15	Rodos (2 bar)
Granulac 200	_Mr2	3,00	27,13	84,21	Rodos (2 bar)
Granulac 200	_Mr3	3,33	29,21	90,38	Rodos (2 bar)
Granulac 230	_Me1	2,80	21,68	63,70	Rodos (2 bar)
Granulac 230	_He1	2,19	18,64	49,06	Rodos (2 bar)
Sorbolac 400	_Me1	1,76	8,76	24,05	Rodos (2 bar)
Pharmatose 150M	_DM1	4,28	42,94	136,94	Rodos (2 bar)
Pharmatose 200M	_DM1	3,05	33,85	98,09	Rodos (2 bar)
Pharmatose 325M	_DM1	32,75	63,68	99,37	Rodos (2 bar)
Pharmatose 350M	_DM1	3,99	32,96	82,97	Rodos (2 bar)
Pharmatose 350M	_ST1	3,46	27,91	74,21	Rodos (2 bar)
Pharmatose 450M	_DM1	1,96	12,96	29,98	Rodos (2 bar)

Tab. 4.2.: Ergebnisse der Laserdiffraktometrie



#### 4. Ergebnisse und Diskussion

Fortsetzung der Tabelle:

Proben	Interne Ch. B.	x10 [ $\mu\text{m}$ ]	x50 [ $\mu\text{m}$ ]	x90 [ $\mu\text{m}$ ]	Dispergiermethode
<b>granuliert</b>					
Tablettose 70	_Me1	108,07	195,56	359,71	Gradis
Tablettose 70	_KI1	94,04	168,53	317,34	Gradis
Tablettose 80	_Me1	72,24	178,70	393,17	Gradis
Tablettose 80	_He1	73,52	175,88	391,80	Gradis
Tablettose 80	_KI1	71,86	154,14	290,35	Gradis
Tablettose 80	_Ap1	81,82	179,81	352,23	Gradis
Tablettose 80	_ST1	66,09	143,67	337,46	Gradis
Tablettose 80	_Lo1	70,55	154,58	331,20	Gradis
Tablettose 100	_Me1	94,06	210,97	448,02	Gradis
Tablettose 100	_Me2	77,39	143,00	295,67	Gradis
Tablettose 100	_Me3	79,40	160,35	385,46	Gradis
Pharmatose DCL15	_DM1	75,06	158,63	349,80	Gradis
<b>sprühgetrocknet</b>					
Flowlac 100	_Mr1	75,50	143,76	245,93	Gradis
Flowlac 100	_Me1	81,60	152,38	249,93	Gradis
Pharmatose DCL11	_DM1	73,04	136,31	241,71	Gradis

Tab. 4.2.: Ergebnisse der Laserdiffraktometrie

Die Standardabweichungen  $s$  der Messungen (Tab. 4.3.) betragen für das x10-Perzentil zwischen ca. 0,2 und 3,2  $\mu\text{m}$ , für den x50-Wert zwischen 0,6 und 4,1  $\mu\text{m}$  und für das x90-Perzentil zwischen 1,8 und 8,8  $\mu\text{m}$ . Deutlich ist eine Vergrößerung der Werte bei den höheren Perzentilen feststellbar.

Lactosen		s x10 [ $\mu\text{m}$ ]	s x50 [ $\mu\text{m}$ ]	s x90 [ $\mu\text{m}$ ]
gesiebt	(n = 17)	2,645	2,686	3,787
gemahlen	(n = 18)	0,176	0,637	1,777
agglomeriert	(n = 15)	3,187	4,118	8,761
gesamt	(n = 50)	1,918	2,378	4,555

Tab. 4.3.: Standardabweichungen der Helos-Messungen

Die Standardabweichungen der gesiebten und agglomerierten Lactosen sind im Vergleich zu den Werten der gemahlten Lactosen viel größer. Das liegt an den wesentlich größeren Partikeln und der höheren Zerbrechlichkeit der Einzelpartikel der gesiebten und agglomerierten Lactosen. Es ist möglich, dass trotz der Wahl von produktschonenden

Dispergiertmethoden mit niedrigem Druck (0,5 bar) bzw. der Schwerkraft es zu größeren Schwankungen in den Messungen kommt als bei den sehr feinen, gemahlene Proben.

Alternativ zur Dispergierung der Proben in Luft ist auch eine Dispergierung in Flüssigkeiten möglich. Voraussetzung ist die Unlöslichkeit der Substanz in der Dispergierflüssigkeit. Für Lactose wurden Untersuchungen in wasserfreiem Isopropanol [Weyhers et al. 1996] und Cyclohexan [O'Neil 1998a] durchgeführt. Aufgrund der aufwendigen Probenpräparation und des Anfalls von Lösungsmitteln wurde für die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Untersuchungen die Luftdispergierung als Referenzmethode vorgezogen, nicht zuletzt auch wegen der besseren Übertragbarkeit der Messwerte auf die NIR-Kalibration, da die Spektrenaufnahme in diffuser Reflexion erfolgte.

Zur Darstellung der Partikelgrößenverteilung sind aus jeder der vier Gruppen der Lactosen beispielhaft die mit der Fraunhofer-Auswertung berechneten Volumen- und Summenverteilung abgebildet.

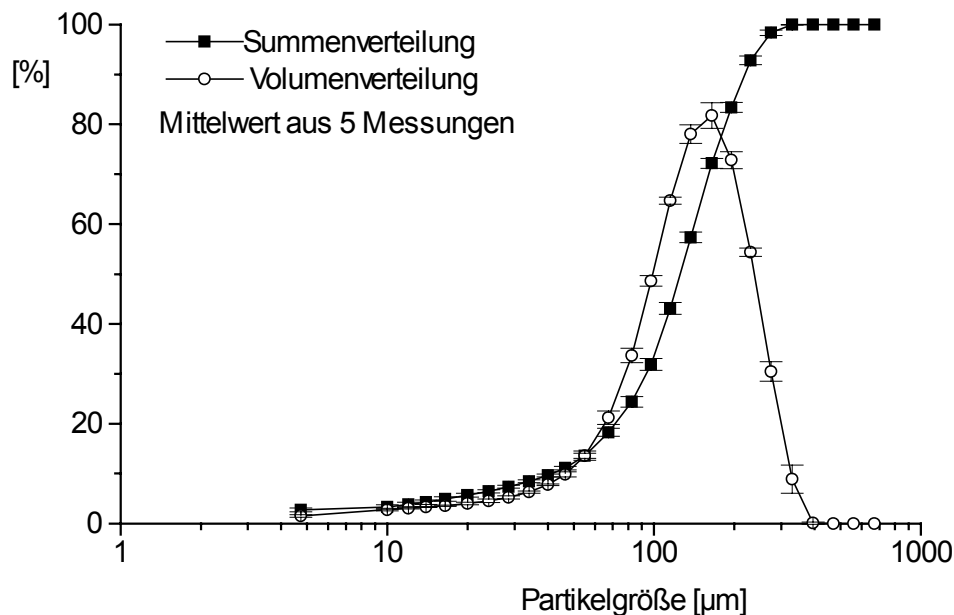


Abb. 4.1.: Partikelgröße: Pharmatose 100M (\_He1)

Bei Pharmatose 100M handelt es sich um eine gesiebte Lactose. Dies erkennt man am langgezogenen aufsteigenden und am relativ steil abfallenden Ast der Volumenverteilung (s. Abb. 4.1.). Diese Form der Verteilung weist auf das Abtrennen von Partikeln oberhalb einer bestimmten Größe mittels Siebung hin. Das Maximum der Volumenverteilung liegt bei dieser Probe bei ca. 160 µm.

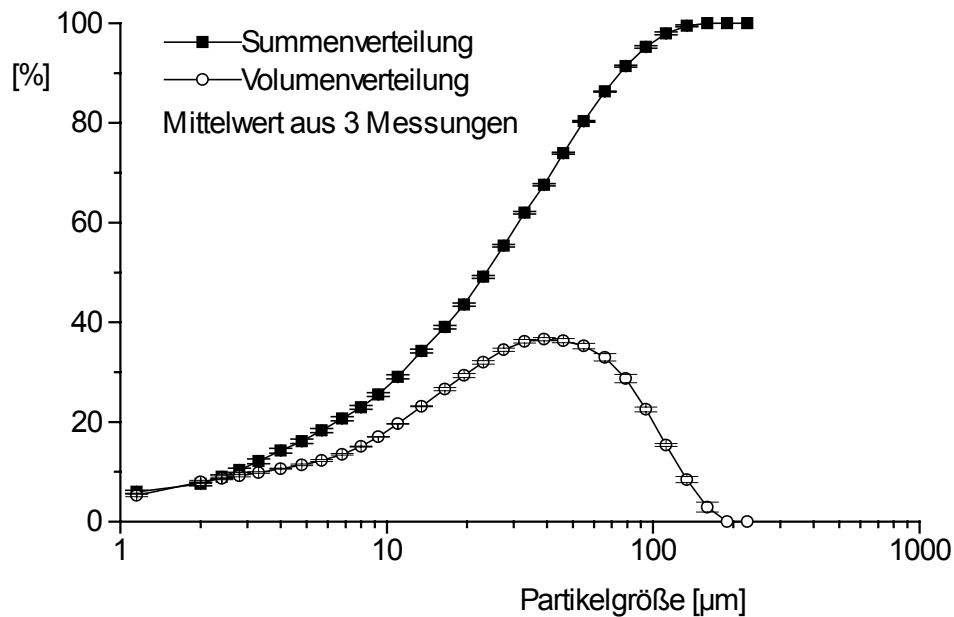


Abb. 4.2.: Partikelgröße: Granulac 200 (\_Mr1)

Bei Granulac 200 (s. Abb. 4.2.) ist zu erkennen, dass es sich um ein gemahlenes Produkt mit hohem Feinanteil und einer sehr breiten Partikelgrößenverteilung handelt. Dies spiegelt sich sowohl in der sehr flachen Summenkurve als auch der flach ansteigenden Volumenverteilung wider. Der abgeschnittene linke Teil der Kurven deutet darauf hin, dass die Verwendung einer Linse mit einer kleineren Brennweite (z. B. 100 mm) ggf. den Feinanteil der Probe besser charakterisiert hätte.

Obwohl bei Partikeln kleiner 4  $\mu\text{m}$  die Berechnung der Volumenverteilung mit der Fraunhofer-Auswertung zu Fehlern führt [Weyhers 1996], wurde bei den vorliegenden sehr feinen Proben nicht die für kleine Partikel zu verwendende Mie-Auswertung verwendet. Für diese Berechnung muss die Dichte der Probe bekannt sein. Desweiteren ist ein Vergleich mit Ergebnissen der Fraunhofer-Auswertung nur bedingt möglich, was gegen eine gemeinsame Verwendung der Partikelgrößenwerte beider Auswerteverfahren für ein Kalibrationsmodell gesprochen hätte.

Die folgenden zwei agglomerierten Produkte zeigen ähnlich aussehende Kurven. Die Kurve der Volumenverteilung der granulierten Tablettose 80 (Abb. 4.3.) ist eine logarithmische Normalverteilung. Die Kurven zeigen eine relativ einheitliche Partikelgröße mit wenigen großen Partikeln. Die Steilheit der Summenkurve deutet auf eine enge Partikelgrößenverteilung hin.

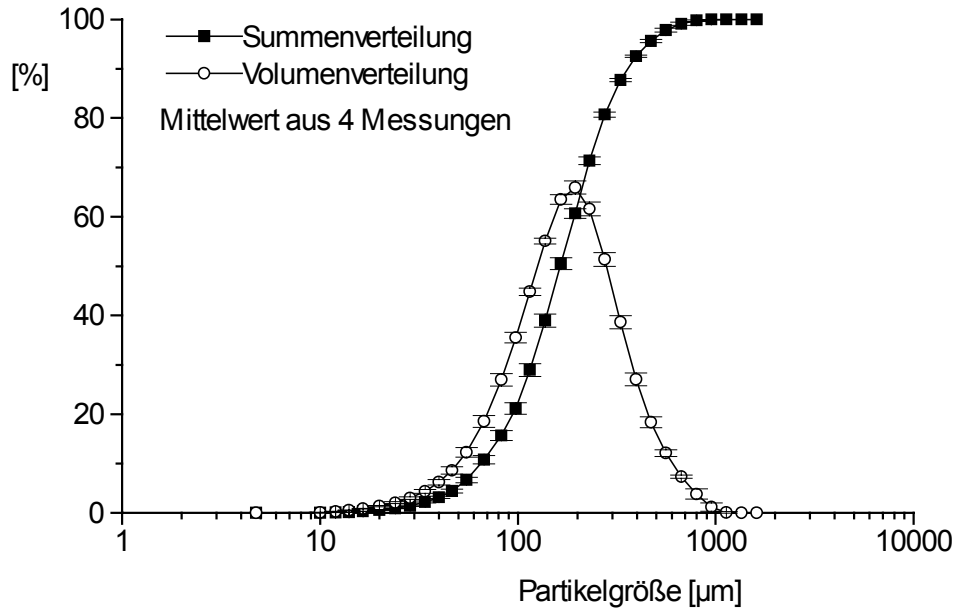


Abb. 4.3.: Partikelgröße: Tabletose 80 (\_Me1)

Bei Pharmatose DCL11 (Abb. 4.4.) handelt es sich um ein sprühgetrocknetes Produkt. Die Volumenverteilung ist ebenfalls logarithmisch normalverteilt und deutet auf eine relativ einheitliche Partikelgröße mit wenigen großen Partikeln hin. Im Vergleich zu den Kurven der anderen Proben, weisen die Messpunkte der Volumenverteilung große Fehlerbalken auf

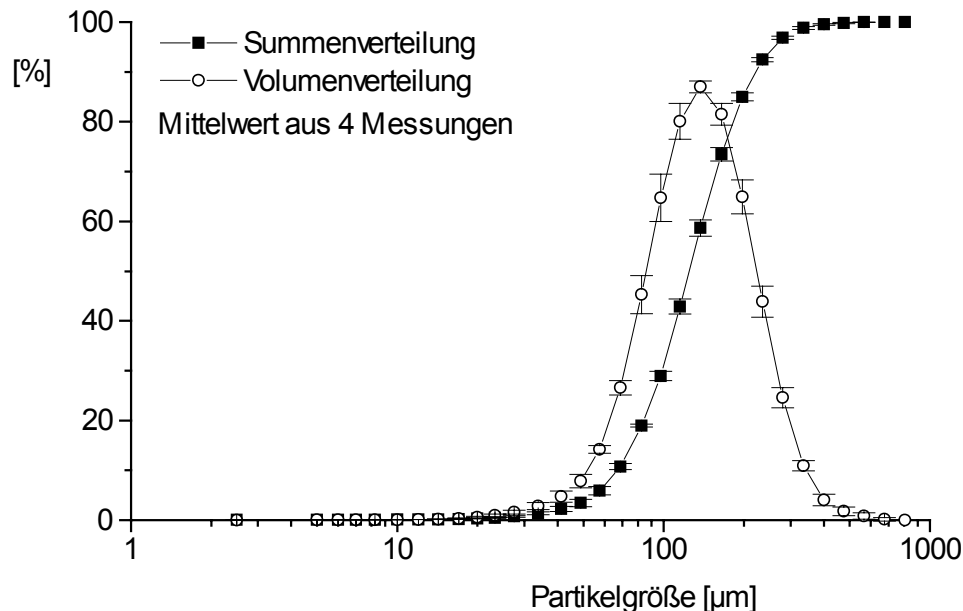


Abb. 4.4.: Partikelgröße: Pharmatose DCL11 (\_DM1)

Das Maximum der Volumenverteilungen beider Produkte liegt oberhalb 100  $\mu\text{m}$ . Es handelt sich somit um gut fließfähige Produkte.

### 4.1.1.2. Modelle mit Nircal®

Alle Lactosen wurden mit der NIR-Lichtleitersonde in diffuser Reflexion spektral aufgenommen. Jede Probe wurde dreimal vermessen. Die nachfolgende Abbildung 4.5. zeigt zusammengefasst alle 150 Reflexionsspektren im Bereich von 4500 – 9000  $\text{cm}^{-1}$ .

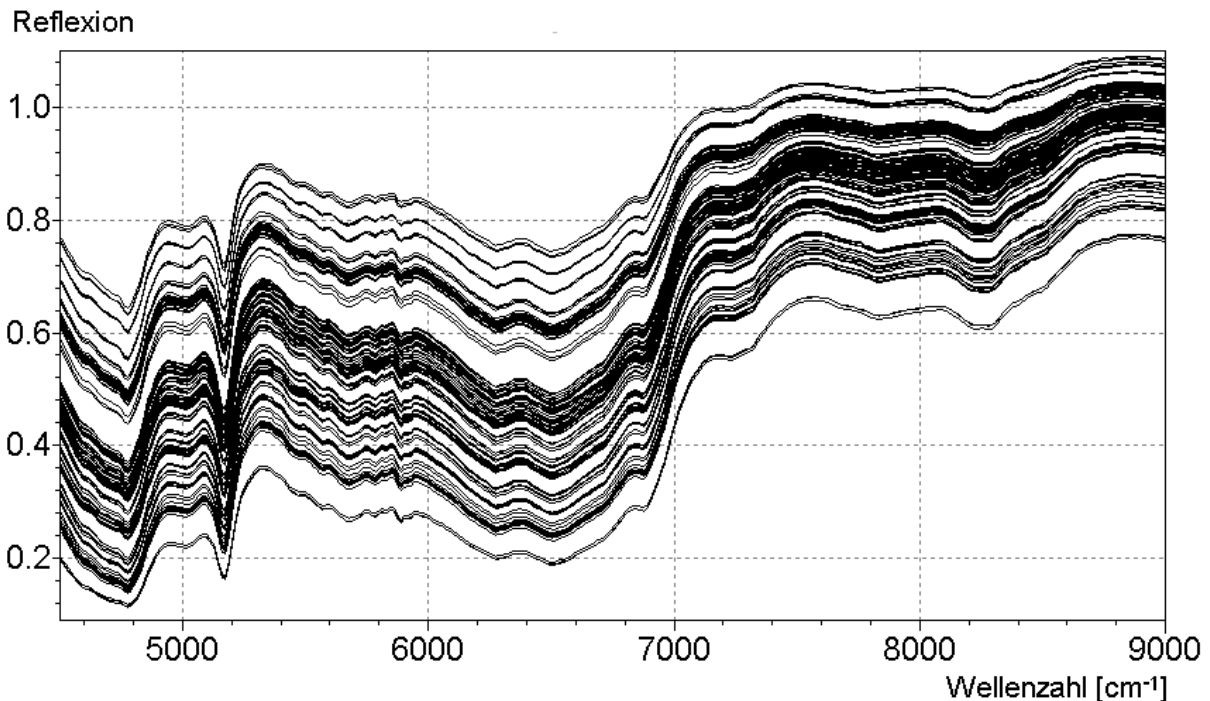


Abb. 4.5.: Reflexionsspektren Lactose

Aufgrund der Ähnlichkeit der Spektren lässt sich qualitativ die Zugehörigkeit aller Proben zur gleichen Substanzklasse zeigen. Eine genaue Zuordnung einer unbekannt Probe wäre nur unter Verwendung von Vergleichsspektren möglich. Die Spektren sind entlang der y-Achse verschoben. Konstant additive Effekte sind zum Beispiel im Bereich von 5400 – 6800  $\text{cm}^{-1}$  zu erkennen. Multiplikative Effekte, wie sie beispielsweise durch Mehrfachreflexion hervorgerufen werden, sind wellenzahlabhängig im Bereich von ca. 6900 - 7100  $\text{cm}^{-1}$  zu sehen.

Weiterhin lässt sich halbquantitativ eine Abschätzung der Partikelgröße aus den Spektren vornehmen. Kleine Partikel reflektieren mehr Licht als große [Bühler 1998], so dass bei niedrigen Reflexionswerten die Spektren der gröberen Proben und bei den höheren Werten die Spektren der feineren Proben liegen. Dies ist auf die Absorptionsspektren ( $\log(1/R)$ ) übertragbar. Die Änderung der Partikelgröße verändert die Menge der gestreuten Strahlung. Große Partikel verändern die Richtung der einfallenden Strahlung weniger, d. h. es wird mehr Strahlung absorbiert. Dies resultiert in höheren Absorptionswerten [Hruschka 1987].

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

Zur Erstellung der Partikelgrößen-Kalibrationsmodelle wurden die Reflexionsspektren in die Absorptionsspektren (Abb. 4.6.) umgerechnet, da die Reflexion nicht-linear mit der Partikelgröße variiert [O'Neil 1998a].

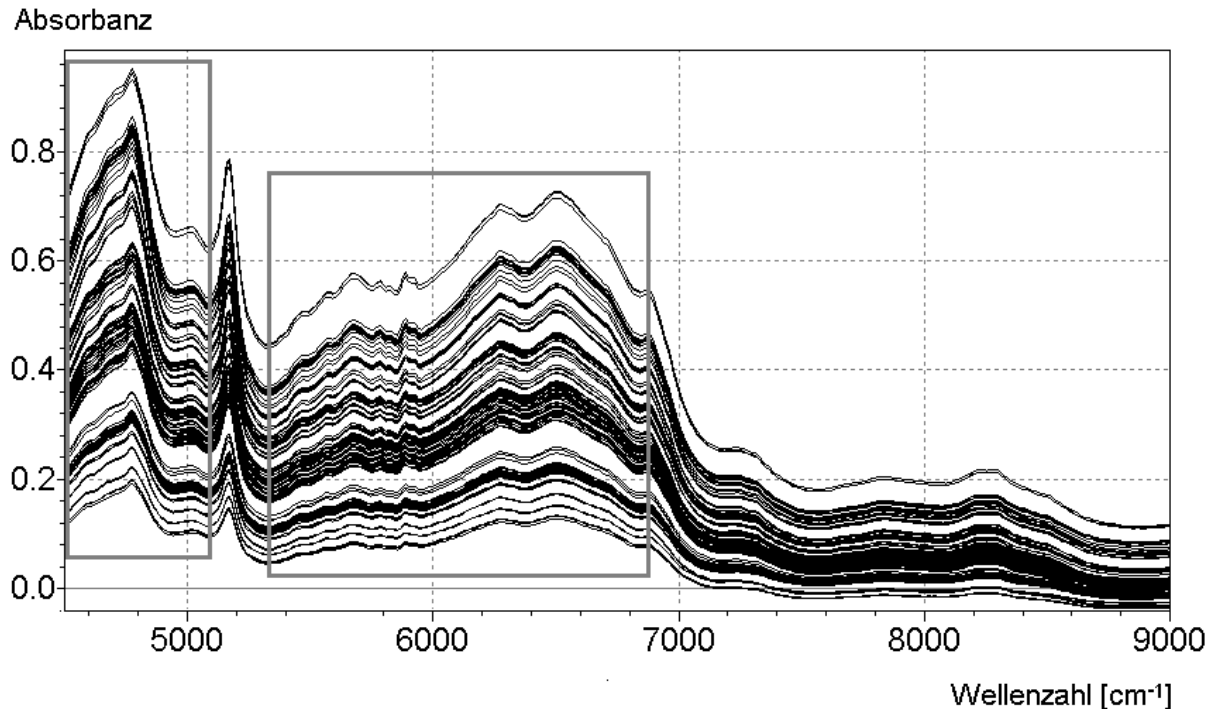


Abb. 4.6.: Absorptionsspektren Lactose

Zur Korrelation der spektralen Daten mit den Referenzdaten wurden die Wellenzahlbereiche von 4500 – 5100 cm<sup>-1</sup> und 5316 – 6840 cm<sup>-1</sup> (s. markierte Bereiche Abb. 4.6.), entsprechend 179 Wellenzahlen, verwendet, weil in diesen Bereichen die größte spektrale Varianz zu sehen ist. Diese Wellenzahlen wurden mittels Vorabberechnungen unter Variation der Wellenzahlbereiche und der optimalen Zahl der Hauptkomponenten bestimmt. Der Bereich von ca. 5100 – 5300 cm<sup>-1</sup> wurde nicht verwendet, weil sich hier die Bande der OH-Kombinationsschwingung, die sogenannte „Wasserbande“, befindet, die einen störenden Einfluss auf die Berechnung der Partikelgröße hatte. Ein zunächst vorgenommener Einschluss dieses Spektralbereichs lieferte schlechtere Modelle. Der Bereich oberhalb 7000 cm<sup>-1</sup> hat einen zu geringen spektralen Informationsgehalt und wurde aufgrunddessen ebenfalls nach vorangegangenen Untersuchungen nicht zur Berechnung verwendet.

Es wurden NIR-Modelle unter Einbeziehung folgender Proben erstellt:

- gesiebte Lactosen: 17 Proben
- gemahlene Lactosen: 18 Proben
- alle Lactosen: 50 Proben

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

Die Modelle wurden für jedes Percentil x10, x50 und x90 mit der PLS-Regression berechnet. Die Methode der Testsetkalibration wurde angewendet. Im Anhang Kapitel 6.4. ist die Aufteilung der Proben auf die jeweiligen C- oder V-Sets aufgelistet.

Die Kalibrationen für das Modell der gesiebten Lactosen wurden mit vier Faktoren (Hauptkomponenten) durchgeführt. Die graphische Darstellung der vorhergesagten gegen die gemessenen Werte sowie die NIR-Leistungsparameter sind im Folgenden in den Abbildungen 4.7 bis 4.9. aufgeführt.

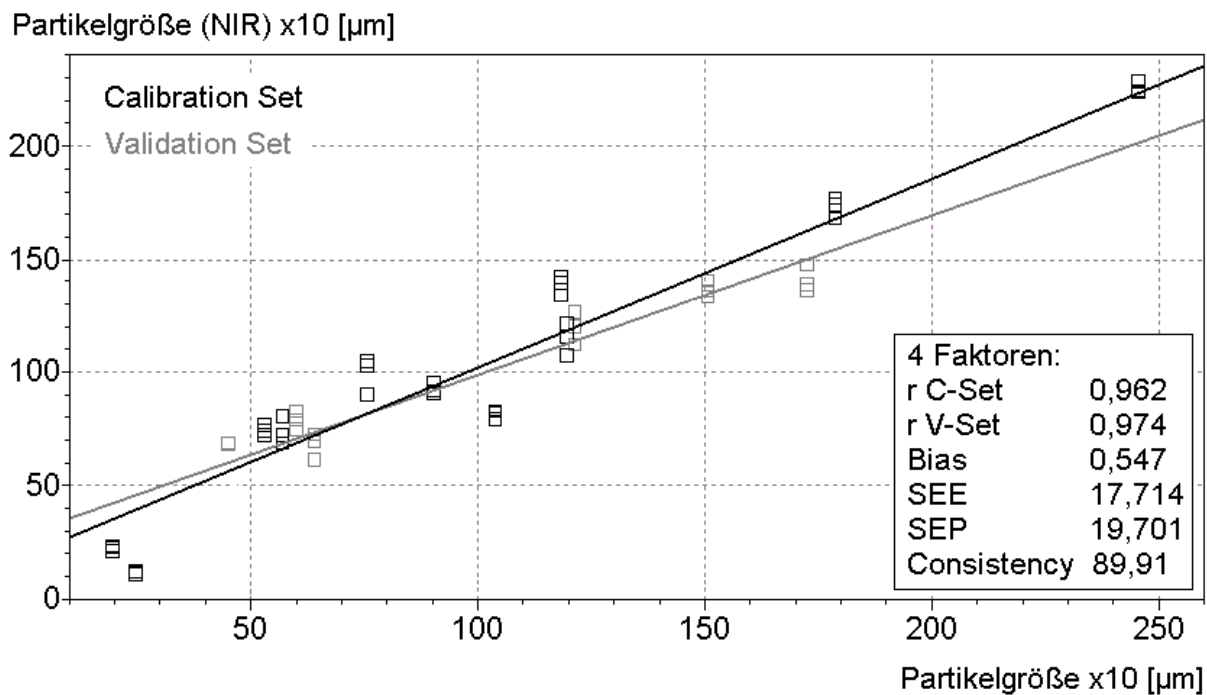


Abb. 4.7.: Gesiebte Lactosen: Korrelation x10-Wert

Die Korrelationskoeffizienten des x10-Modells (Abb. 4.7.) sind mit Werten von ca. 0,96 als sehr gut zu bewerten. Der Bias hat einen Wert von ca. 0,55  $\mu\text{m}$  und hat bezogen auf den SEP eine Größe von 2,78 %. Zu den prozentualen Werten des Bias bezüglich des SEP beachte man die Tabelle im Anhang Kapitel 6.4.

Dieser systematische Fehler (Bias) liegt unterhalb der akzeptablen Größe von 5 % (s. Kap. 2.2.6.7. NIR-Leistungsparameter). Die Werte der Standardfehler SEE und SEP betragen zwischen 17,7 und 19,7  $\mu\text{m}$  und liegen relativ nahe zusammen. Auf Grund dessen ergibt sich der dazugehörige Wert der Consistency von ca. 90 %

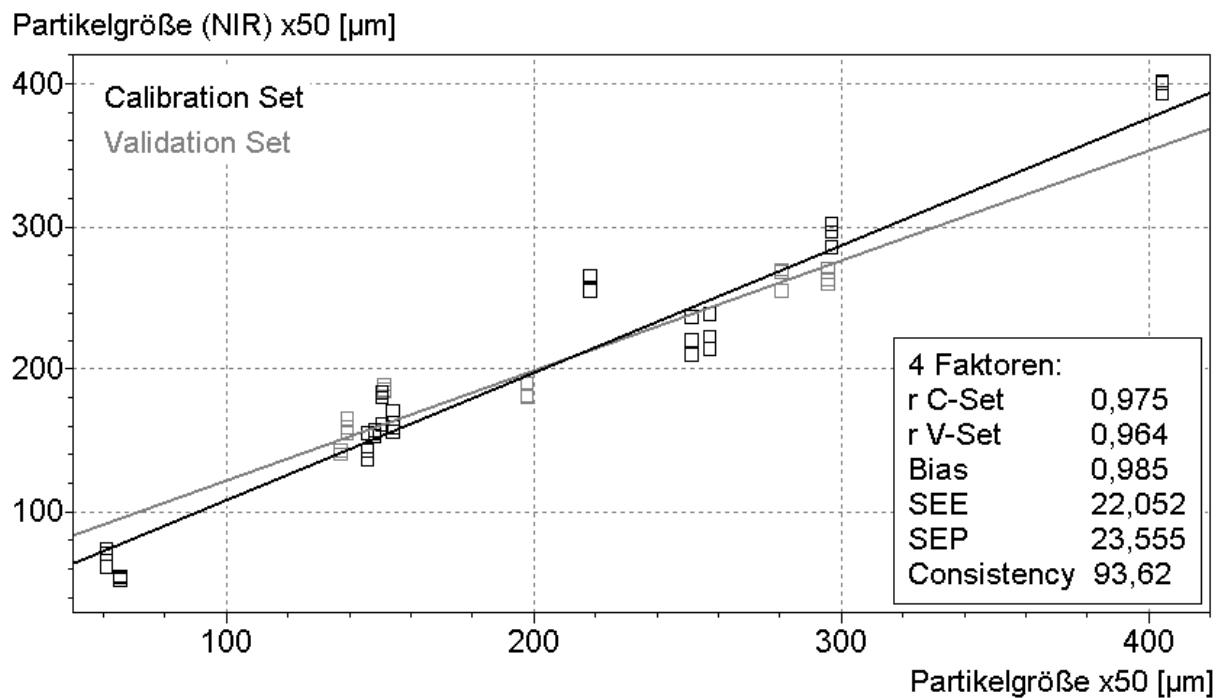


Abb. 4.8.: Gesiebte Lactosen: Korrelation x50-Wert

Das x50-Modell (Abb. 4.8.) zeigt ebenfalls sehr gute Korrelationskoeffizienten von größer 0,96. Der Bias mit einem Wert von 0,985 µm und einer Größe von 4,18 %, bezogen auf den SEP, deutet auf eine gute Genauigkeit des Modells hin. Der Wert für die Consistency von über 93 % zeigt den geringen Unterschied der Werte für SEE und SEP, die zwischen 22,1 und 23,6 µm liegen.

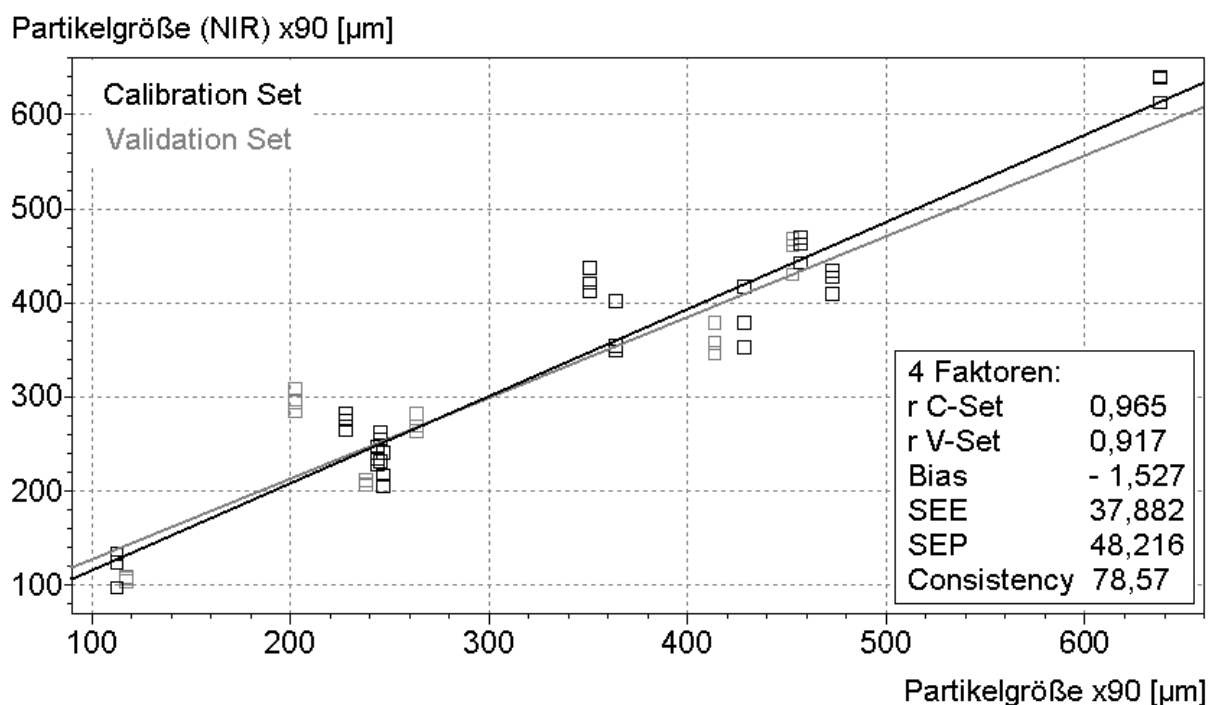


Abb. 4.9.: Alle gesiebten Lactosen: Korrelation x90-Wert



Der Korrelationskoeffizient des C-Sets im x90-Modell (Abb. 4.9.) ist ca. 0,97 und somit sehr gut. Der entsprechende Wert des V-Sets hingegen ist deutlich kleiner. Dies liegt an den relativ weit von der Regressionsgeraden entfernten Proben des V-Sets. Der Bias mit einem Wert von  $-1,5$  ist absolut gesehen im Gegensatz zu den x10- und x50-Modellen größer. Allerdings ist der Wert bezogen auf die Spannweite des Modells von 113 bis 638  $\mu\text{m}$  und im Verhältnis zu dem SEP mit einem Anteil von 3,17 % (s. Anhang Kap. 6.4.), als gut zu bewerten. Da die Werte der Standardfehler (SEE und SEP) eine relativ große Differenz aufweisen, ist daraus folgend auch der Wert für die Consistency deutlich kleiner 90 %.

Betrachtet man die Standardfehler der Modelle im Zusammenhang, so nehmen sie bei steigender Partikelgröße zu und liegen zwischen 18 – 22  $\mu\text{m}$  bei den x10- und x50-Modellen und ca. 38 - 48  $\mu\text{m}$  bei dem x90-Modell. Die Standardabweichungen der Referenzmethode liegen bei ca. 3  $\mu\text{m}$  (s. Tab. 4.3.).

Die großen Unterschiede der Standardabweichungen zwischen den zwei Methoden könnten auf Streulichteffekten der NIR-Reflexion zurückzuführen sein. Die Laserdiffraktometrie geht von sphärischen Partikeln aus. Bei andersförmigen Partikeln kann also nur näherungsweise die Größe bestimmt werden, abhängig davon, wie weit der Partikel von der Kugelform abweicht [DIN 1972]. Da die Primärteilchen von gesiebten Lactosen aufgrund ihrer Herstellungsweise [Meggle 2000] keine glatte Oberfläche besitzen, können bei Bestrahlung mit NIR-Licht vermehrt Streueffekte auftreten, die aufgrund der Verwendung von nicht-vorbehandelten Spektren zur Berechnung, größere Fehler im Modell zur Folge haben. Desweiteren ist der Anpressdruck der Lichtleitersonde bei der Messung eine Variable, die zu einer spektralen Varianz und daraus folgenden größeren Abweichungen der NIR-Bestimmung führen kann.

Die Berechnungen für die Modelle der gemahlten Lactosen wurden mit vier Faktoren durchgeführt. Die NIR-Leistungsparameter sind in den Abbildungen 4.10. bis 4.12. dargestellt.

Die Korrelationskoeffizienten des x10-Modells (Abb. 4.10.) sind sehr unterschiedlich. Die Korrelation des Kalibriersets (C-Set) ist mit einem Wert von 0,97 als sehr gut zu bewerten. Dagegen beträgt der Wert des Validationssets nur 0,91. Der wesentlich kleinere Korrelationskoeffizient ist mit der sehr inhomogenen Probenverteilung über den Kalibrationsbereich zu erklären, der dazu führen kann, dass die Proben für das V-Set ungenügend ausgewählt wurden. Desweiteren beinhaltet das V-Set eine Probe, deren gemessener x10-Wert bei ca. 10  $\mu\text{m}$ , der mit NIR berechnete Wert hingegen bei ca. 16 – 18  $\mu\text{m}$  liegt. Daraus

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

folgt auch der sehr niedrige Wert der Consistency von nur 63 %, da der SEP deutlich größer als der SEE ist. Der Bias hat einen Wert von 4,07 % bezogen auf die Größe des SEP und liegt damit nahe an der akzeptablen Grenze von 5 %.

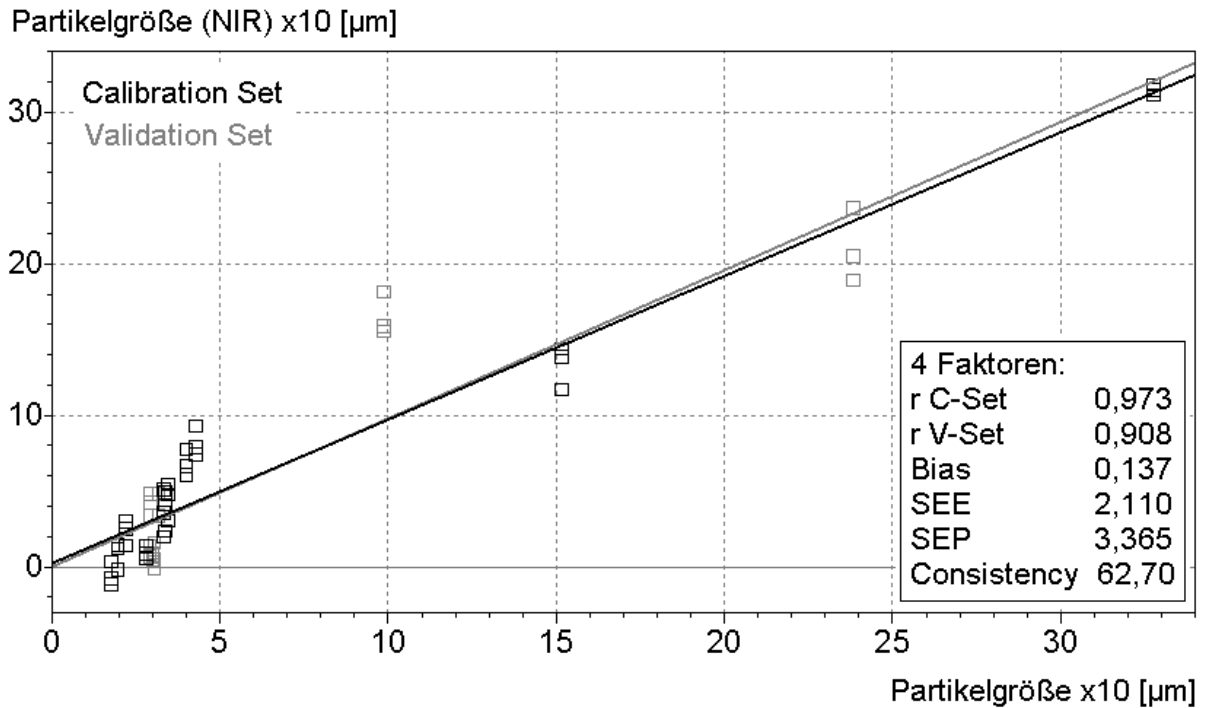


Abb. 4.10.: Gemahlene Lactosen: Korrelation x10-Wert

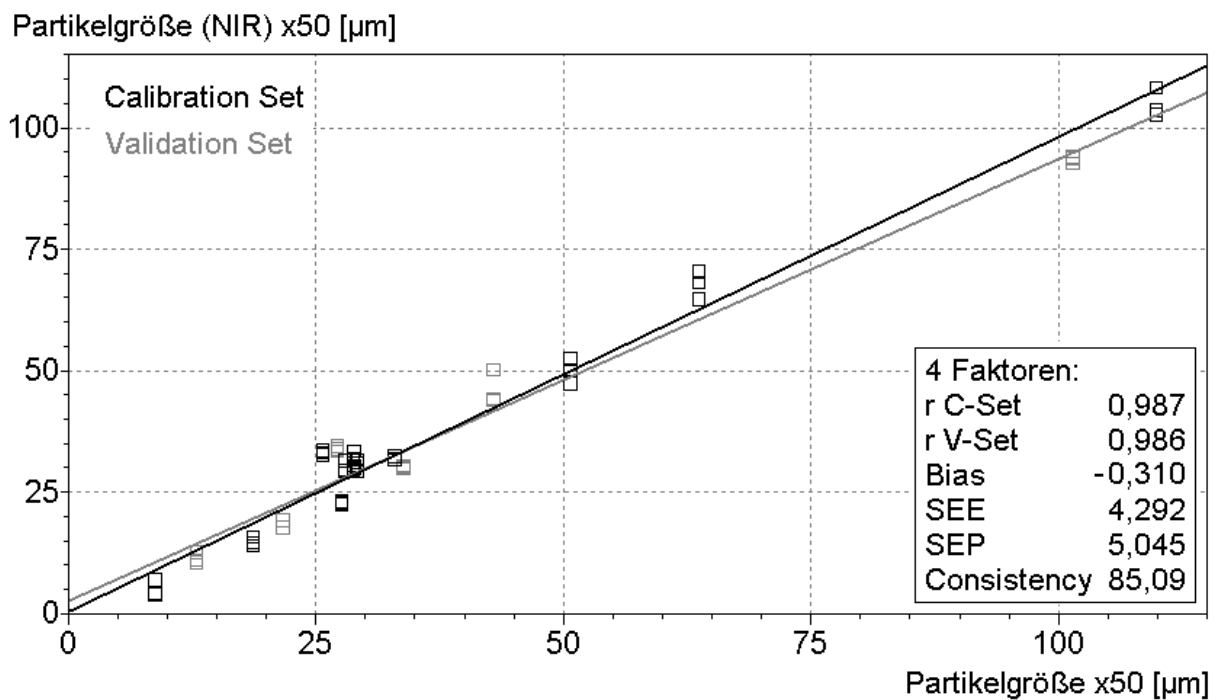


Abb. 4.11.: Gemahlene Lactosen: Korrelation x50-Wert

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

Deutlich ist in Abbildung 4.11. zu erkennen, dass die Messwerte des x50-Modells kaum um die Kalibrationsgeraden streuen. Dies macht sich in den sehr guten Korrelationskoeffizienten von größer 0,98 bemerkbar. Der Bias liegt bei  $-0,3$  und ist absolut gesehen und auf die Spannweite des Kalibrationsbereichs (9 bis  $110 \mu\text{m}$ ) bezogen relativ klein. Allerdings beträgt der systematische Fehler  $6,14 \%$  bezogen auf den SEP. Er liegt somit über dem akzeptablen Wert von  $5 \%$ . Mit einem Wert von  $85 \%$  für die Consistency liegt diese etwas unter dem optimalen Wert von  $90$  bis  $100 \%$ .

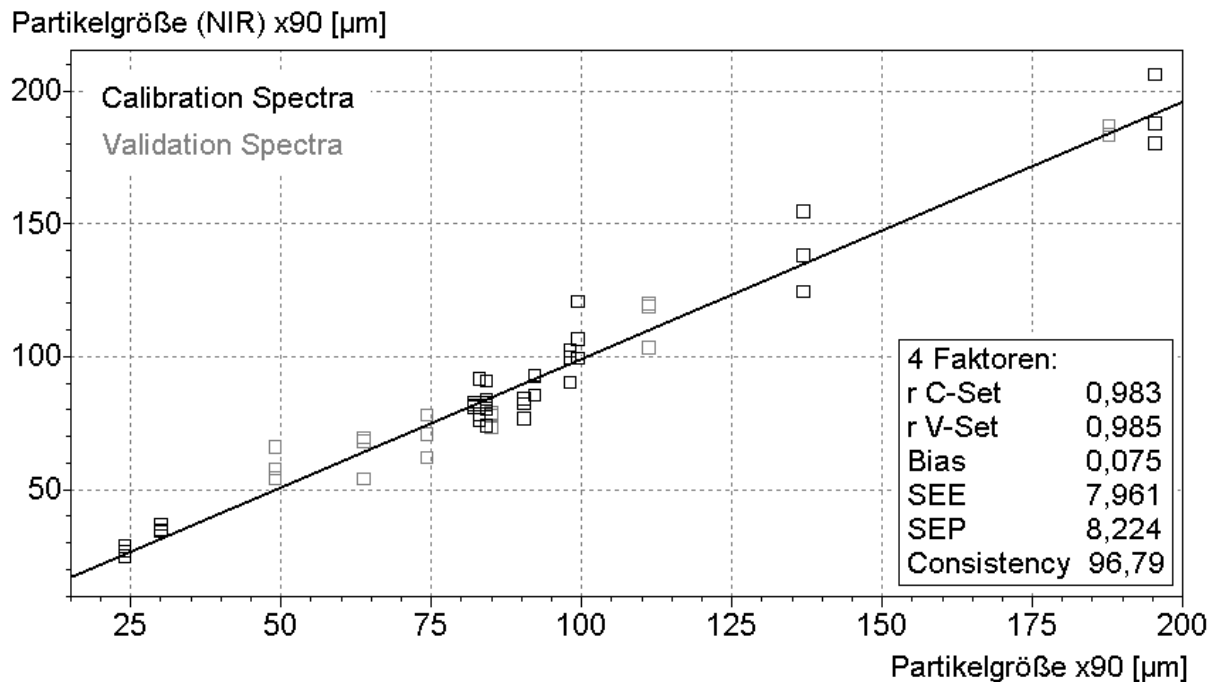


Abb. 4.12.: Gemahlene Lactosen: Korrelation x90-Wert

Die berechneten Ergebnisse des x90-Modells sind in Abbildung 4.12. dargestellt. Die Genauigkeit der Vorhersage ist aufgrund des sehr kleinen Wertes des Bias nahe 0 (entsprechend  $0,91 \%$ ) sehr gut. Die Consistency beträgt  $97 \%$  und die Korrelationskoeffizienten  $0,98$ . Es liegt eine sehr gute Korrelation vor der x90-Werte vor.

Die absoluten Werte des systematischen Fehlers (Bias) der Modelle der gemahlene Lactosen sind kleiner als bei den gesiebten Lactosen. Da aber auch die Standardfehler, insbesondere der SEP kleiner ist, liefern die Modelle der gemahlene Lactosen, mit Ausnahme des x90-Modells, keine besseren Ergebnisse.

Die Standardfehler SEE und SEP liegen je nach Modell zwischen  $2$  und  $8 \mu\text{m}$ , wobei die Werte von dem x10- zu dem x90-Modell zunehmen. Im Vergleich dazu wurden mit der Referenzmethode Standardabweichungen von  $0,2$  bis  $1,8 \mu\text{m}$  erzielt. Trotz dieser Unter-

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

schiede liegen die Abweichungen der NIR-Modelle im akzeptablen Bereich und die Korrelationen sind als gut zu bewerten.

Die Erstellung der Modelle für alle Lactosen erfolgte mit fünf Faktoren. Es wurde überprüft, ob sich sowohl gesiebte und gemahlene als auch die durch Granulation und Sprühtrocknung erhaltenen agglomerierten Produkte gemeinsam in einem Modell bestimmen lassen. Die Modelle inklusive der Leistungsparameter sind in den Abbildungen 4.13. bis 4.15. dargestellt.

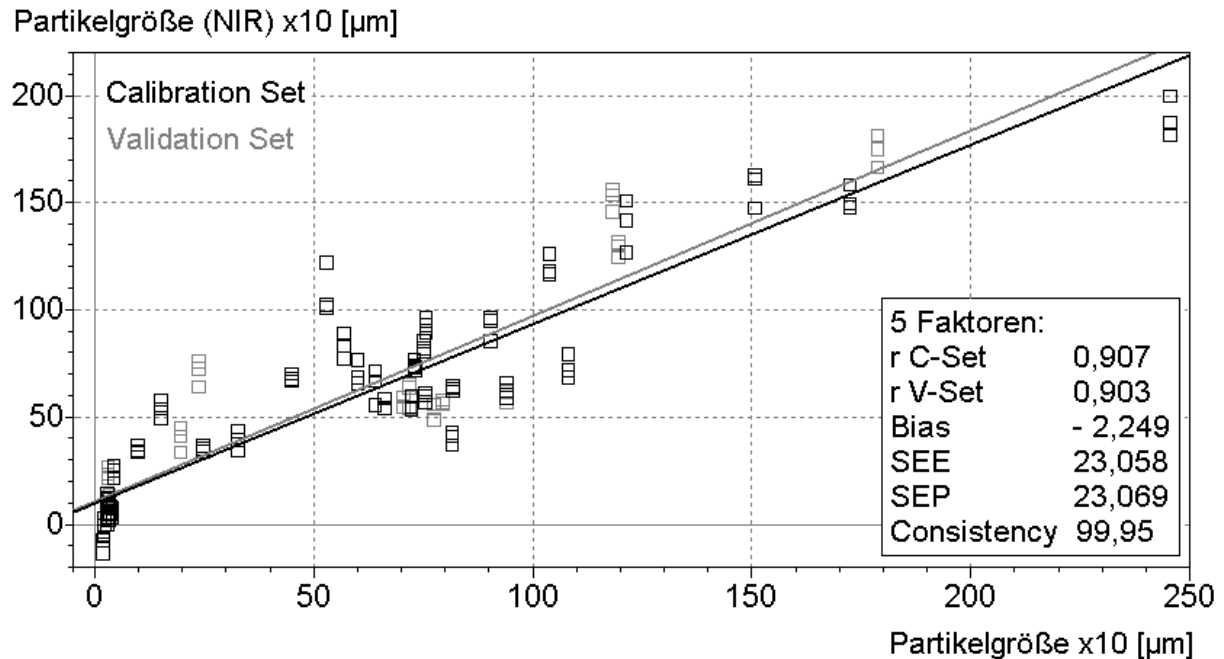


Abb. 4.13.: Alle Lactosen: Korrelation x10-Wert

Die Werte der Korrelationskoeffizienten im x10-Modell (Abb. 4.13.) liegen bei ca. 0,9. Die starke Streuung der Werte um die Regressionsgeraden zeigt sich ausserdem auch im großen Bias von ca. – 2,3. Dies ist ein Anteil von 9,75 % am SEP und liegt somit deutlich über dem akzeptablen Bereich. Die Consistency beträgt annähernd 100 % und ist somit optimal, aufgrund der gleichen Werte für die Standardfehler SEE und SEP. Dieser sehr gute Wert darf aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass eine Standardabweichung von ca. 23  $\mu\text{m}$  gerade im unteren Bereich des Kalibrationsbereichs zu großen Fehlern bei der Vorhersage führen kann..

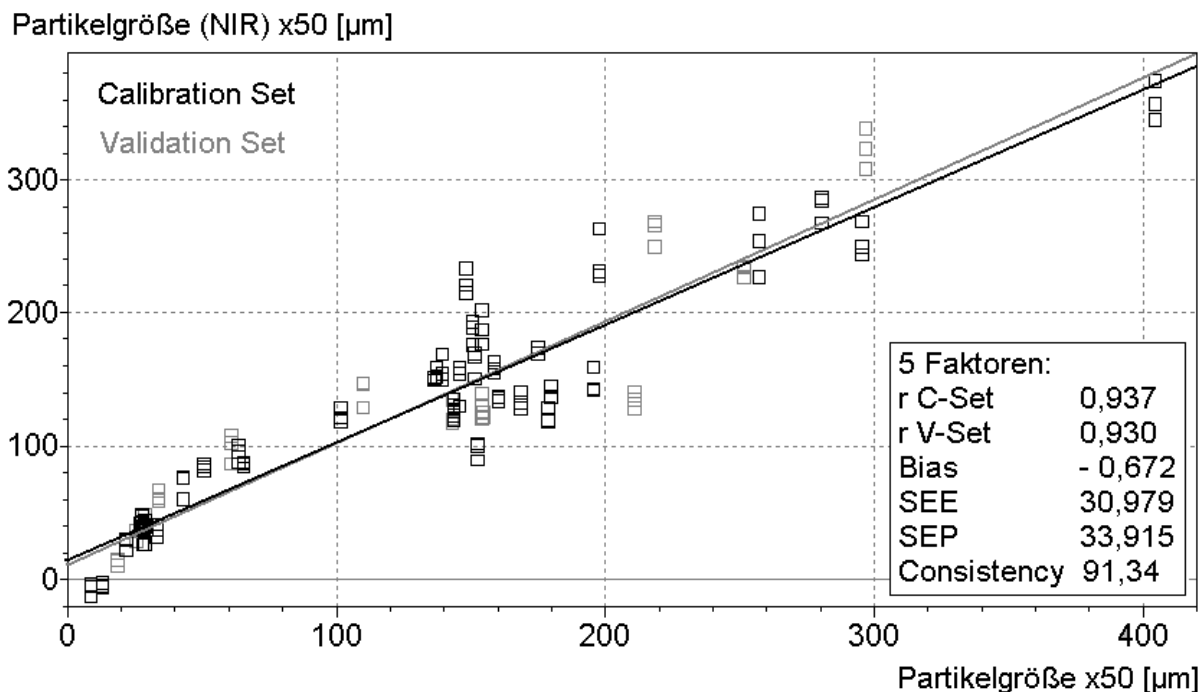


Abb. 4.14.: Alle Lactosen: Korrelation x50-Wert

Die Korrelationskoeffizienten des x50-Modells (Abb. 4.14.) liegen aufgrund der relativ starken Streuung der Messwerte bei ca. 0,93. Der Bias liegt bei  $- 0,67$  und liegt mit einem Wert von 1,98 % bezüglich des SEP im akzeptablen Bereich. Die Standardabweichungen liegen zwischen 31 und 34 µm.

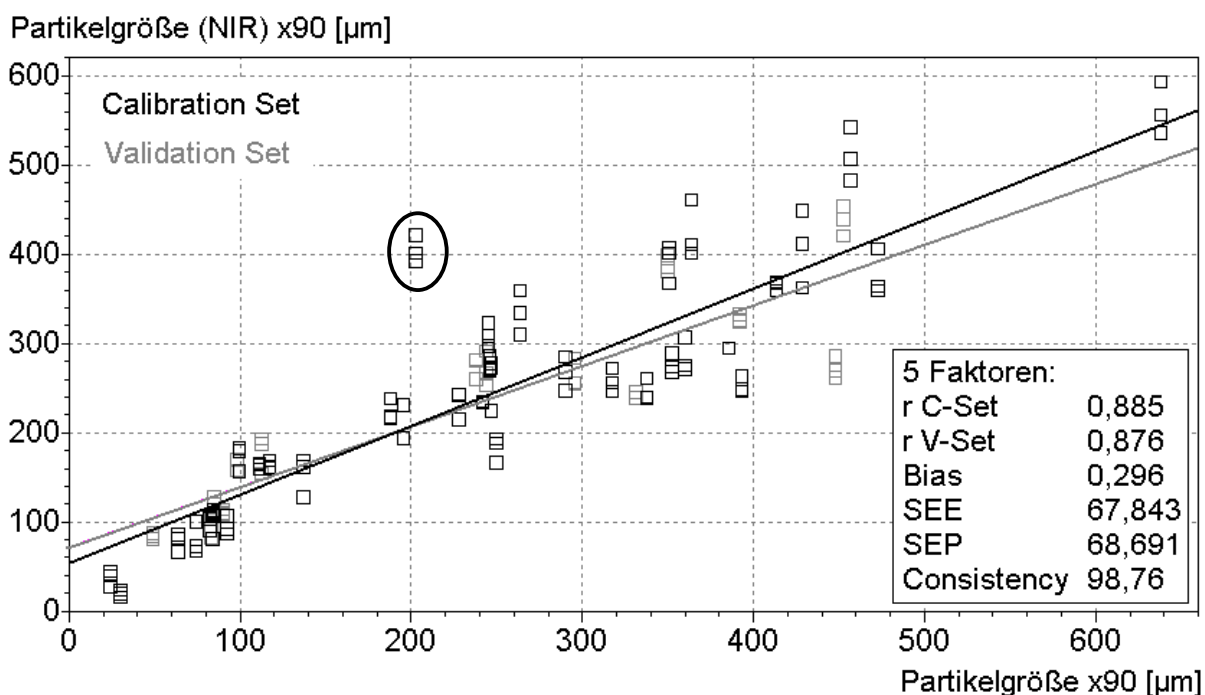


Abb. 4.15.: Alle Lactosen: Korrelation x90-Wert (markierte Probe s. Text)

Die große Streuung der Werte um die Kalibrationsgeraden im x90-Modell (Abb. 4.15.) ist einerseits an den Korrelationskoeffizienten von ca. 0,89, andererseits an den sehr großen Standardfehlern von ca. 68  $\mu\text{m}$  zu erkennen. Die Vorhersage einer Probe (markiert in Abb. 4.15.) liefert einen Wert von ca. 400  $\mu\text{m}$  wohingegen der gemessene Wert bei 200  $\mu\text{m}$  liegt. Der Wert des Bias beträgt 0,43 % bezogen auf den SEP und ist damit sehr klein. Es liegt keine gute Korrelation der x90-Werte vor.

Die Kalibrationsmodelle, die alle Arten von Lactosen enthalten (Abb. 4.13. bis 4.15.), zeigen insgesamt schlechtere Ergebnisse als die Modelle der gesiebten oder gemahlten Lactosen. Die Standardfehler (SEE und SEP) des x10- und x50-Modells sind mit ca. 23 und 33  $\mu\text{m}$  größer als in den Modellen der gesiebten Lactosen. Die sehr großen Standardfehler des x90-Modells von ca. 68  $\mu\text{m}$  könnten sich mit der Probeninhomogenität erklären lassen. In diesen Modellen sind auch die agglomerierten Lactosen enthalten, die aufgrund der fehlenden Probenvorbereitung teilweise in größeren Agglomeraten vorliegen. Diese Agglomerate werden bei der Referenzmethode idealerweise zu Primärgranulatpartikeln zerstört und deren Größe angegeben. Bei der NIR-Messung werden sie hingegen als ein entsprechend großes Teilchen erfasst. Des Weiteren kommt es gerade bei groben Partikeln mit einer rauhen, unebenen Oberfläche, wie dies bei den granulierten und sprühgetrockneten Lactosen der Fall ist, zu verstärkter Streuung und veränderter Weglänge des eingestrahlten Lichts, was zu Streuungen in den Ergebnissen führen kann [Williams 1987]. Nichtsdestoweniger ist es positiv zu bewerten, dass zur Erstellung eines Kalibrationsmodells die über einen großen Partikelgrößenbereich verteilten Proben unterschiedlicher Herstellungsweise in einem Modell enthalten sind.

Ein Nachteil dieser Art der Modellberechnung mit der Testsetvalidation war zweifelsohne die Notwendigkeit der manuellen Auswahl des Kalibrations- und Testsets. Aufgrunddessen ist es möglich, dass nicht die bestmögliche Korrelation gefunden und hier dargestellt werden konnte. Desweiteren wurden bei den Modellen bewußt keine sogenannten Ausreißer, also zu hoch oder zu niedrig vorhergesagte Werte entfernt, um robustere Modelle für die Vorhersage unbekannter Proben zu erhalten.

Insgesamt ist die Partikelgröße von Lactosen mittels der zerstörungsfreien NIR-Methode mit etwas unpräziseren Ergebnissen als mit der Laserdiffraktometrie, aber abhängig vom Anwendungsgebiet ausreichenden Genauigkeit schnell und ohne Probenvorbereitung zu bestimmen. Die Präzision der Vorhersagbarkeit der Modelle nimmt von großen zu kleinen Partikeln zu und ist bei gesiebten und gemahlten Proben größer, als bei agglomerierten Proben.

### 4.1.1.3. Modelle mit Unscrambler®

Um die Ergebnisse der von der Software des NIR-Spektrometers vorgegebenen Methode der Testsetkalibration zu vergleichen, wurde mit der geräteunabhängigen Software Unscrambler® 7.6 eine Crossvalidierung durchgeführt. Die Originalspektren wurden als JCamp-Dateien in das Programm importiert. Zur Modellerstellung wurden die Absorptionsspektren verwendet, ebenso die Wellenzahlbereiche von  $4500 - 5100 \text{ cm}^{-1}$  und  $5326 - 6840 \text{ cm}^{-1}$ . Die mit der Testsetmethode erhaltene Anzahl von Faktoren wurde zwecks besserer Vergleichbarkeit beibehalten.

Analog wurden die folgenden Modelle mit den entsprechenden Mustern erstellt:

- alle gesiebten Lactosen: 17 Proben
- alle gemahlene Lactosen: 18 Proben
- alle Lactosen: 50 Proben.

Für die Percentile x10, x50 und x90 wurden die jeweiligen Berechnungen durchgeführt. Im folgenden ist beispielhaft die Auftragung der mit NIR vorhergesagten gegen die gemessenen Partikelgrößen des x10-Modells der gesiebten Lactosen dargestellt (Abb. 4.16.).

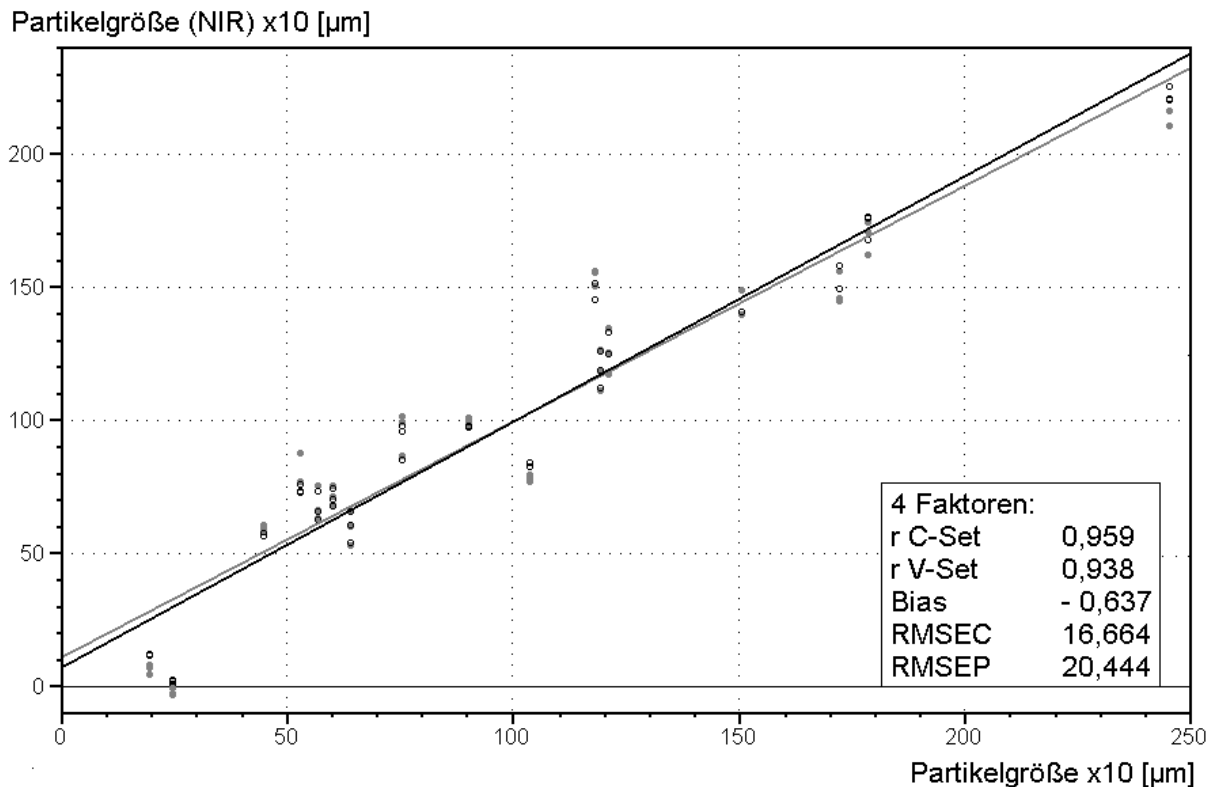


Abb. 4.16.: Gesiebte Lactosen: Korrelation x10-Wert

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

Bei Betrachtung aller Ergebnisse der Crossvalidierung (Tab. 4.4. bis 4.6.) sind für den Bias Werte von  $-0,64$  bis  $0,87$  zu erkennen. Somit ist die durchschnittliche Abweichung der vorhergesagten zu den tatsächlichen Werten gering. Diese Werte sind kleiner als die mit der Testsetvalidierung erhaltenen Ergebnisse. Dies liegt an der Tatsache, dass bei der Crossvalidation der kleinste Bias als das wichtigste Beurteilungskriterium für die beste Korrelation verwendet wird.

Leistungsparameter	x10	x50	x90
r C-Set	0,959	0,970	0,957
r V-Set	0,938	0,961	0,944
Bias	- 0,637	0,174	0,871
RMSEC	16,664	21,451	39,448
RMSEP	20,444	24,327	45,515

Tab. 4.4.: Ergebnisse gesiebte Lactosen (4 Faktoren)

Die Modelle der gesiebten Lactosen liefern gute Korrelationen mit Korrelationskoeffizienten  $r$  von größer  $0,94$  bis  $0,97$ , wobei das x50-Modell die besten Koeffizienten aufweisen. Die Koeffizienten sind bei allen drei Modellen für die C-Sets besser als für die V-Sets. Sowohl diese Ergebnisse als auch die mit den Standardfehlern SEE und SEP der Testsetkalibration vergleichbaren RMSEC und RMSEP weisen zwischen den zwei Berechnungsarten keine deutlichen Unterschiede auf. Der prozentuale Anteil des Bias, bezogen auf den RMSEP, liegt bei allen drei Modellen unter der Grenze von  $5\%$ , und ist somit vergleichbar mit den Werten der Testsetmethode. Die genauen Werte sind im Anhang Kapitel 6.4. aufgeführt.

Leistungsparameter	x10	x50	x90
r C-Set	0,962	0,989	0,976
r V-Set	0,921	0,982	0,955
Bias	- 0,062	- 0,491	- 0,017
RMSEC	2,291	4,050	9,384
RMSEP	3,260	5,017	12,926

Tab. 4.5.: Ergebnisse gemahlene Lactosen (4 Faktoren)

Die Korrelationskoeffizienten  $r$  der Modelle der gemahlene Lactosen sind fast ausschließlich größer  $0,96$ . Der kleinere Wert von  $0,92$  im x10-Modell ist auf die ungleichmäßige und nicht über den gesamten Kalibrationsbereich vorhandene Verteilung der Proben erklärbar. Die Abweichungsfehler RMSEC und RMSEP liegen bei den Modellen der x10- und x50-Werte zwischen ca.  $2$  und  $5\ \mu\text{m}$  und sind somit mit den Werten der Testsetvalidation



#### 4. Ergebnisse und Diskussion

vergleichbar. Die Werte des x90-Modells betragen 9 bis 13  $\mu\text{m}$  und liegen somit 1 bis 4  $\mu\text{m}$  über den Standardabweichungen der Testsetvalidation. Auffällig ist insbesondere der hohe Wert für den RMSEP. Der prozentuale Anteil des Bias am RMSEP liegt bei den x10- und x90-Modellen unter denen der Testsetmethode. Das x50-Modell liegt mit einem Bias von 9,79 % über dem akzeptablen Bereich von 5 % (vgl. Kap. 2.2.6.7.):

Leistungsparameter	x10	x50	x90
r C-Set	0,905	0,933	0,881
r V-Set	0,876	0,920	0,860
Bias	- 0,284	- 0,137	- 0,112
RMSEC	23,007	32,001	67,966
RMSEP	26,060	34,756	73,401

Tab. 4.6.: Ergebnisse alle Lactosen (5 Faktoren)

Bei den alle Lactosen enthaltenen Modellen sind nur im x50-Modell die Korrelationskoeffizienten größer 0,92. Die Korrelationen der x10- und x90-Percentile sind aufgrund der Korrelationskoeffizienten von kleiner 0,9 schlechter. Sie liegen damit unter den Werten der Testsetmethode. Die Werte der Fehlerquadrate liegen zwischen 23 und 34  $\mu\text{m}$  für die x10- und x50-Modelle und sind mit den Werten der Testsetmethode vergleichbar. Die Fehler der x90-Berechnung liegen mit 67 – 73  $\mu\text{m}$  im Bereich der Werte von ca. 68  $\mu\text{m}$  der Testsetvalidation. Der prozentuale Anteil des Bias bezogen auf den RMSEP liegt bei allen Modellen unterhalb der Werte der Testsetvalidation.

Die folgende Tabelle zeigt, welcher prozentuale Anteil der y-Werte, also der Partikelgröße, durch welchen Faktor erklärt wird [Unscrambler 1998]. Dies sind die sogenannten Loadings bzw. die Wichtungen der einzelnen Faktoren. Nähere Erläuterungen s. Kapitel 2.2.6.1.

Faktor	gesiebt			gemahlen			alle		
	x10 [%]	x50 [%]	x90 [%]	x10 [%]	x50 [%]	x90 [%]	x10 [%]	x50 [%]	x90 [%]
1	89	86	79	73	93	82	75	79	61
2	1	5	8	10	2	8	1	2	2
3	2	2	3	2	2	1	2	0	5
4	1	1	2	7	1	3	4	5	8
5	-	-	-	-	-	-	1	1	1
$\Sigma$	93	94	92	92	98	94	83	86	77

Tab. 4.7.: Loadings der Hauptkomponenten

Es ist deutlich zu erkennen, dass die Partikelgröße je nach Modell nur zu 77 - 98 % durch die spektralen Werte bestimmt wird. Eine weitere Hinzunahme von mehr Hauptkomponenten zur Berechnung würde keine zusätzliche Information, sondern nur Rauschen hinzufügen, da keine weitere spektrale Information enthalten ist. Dadurch ist erklärbar, warum die mit der NIR-Methode erhaltenen Ergebnisse unpräziser bzw. mit größeren Fehlern behaftet sind, als die der Referenzmethode.

Die Methode der Crossvalidation liefert ähnliche Werte der Leistungsparameter wie die Berechnung mit der Testsetvalidation. Die Methode verwendet als Auswahlkriterium für die beste Korrelation den Wert des Bias, der möglichst klein (nahe 0) sein sollte, um den systematischen Fehler klein zu halten. Bei einer kleinen Spektrenzahl, wie dies insbesondere im Fall der Modelle der gesiebten und gemahlten Lactosen vorlag, ist die Methode der Crossvalidation sehr gut geeignet, da sie das Datenmaterial systematischer zur Berechnung verwendet. Die Crossvalidation sollte aufgrunddessen der Testsetmethode wenn vorhanden vorgezogen werden.

## 4.1.2. Partikelgröße von Mikrokristalliner Cellulose

### 4.1.2.1. Laserdiffraktometrie

Zur Erstellung der Kalibrationsmodelle für Mikrokristalline Cellulosen (MCC) standen 51 Muster unterschiedlicher Partikelgröße und Hersteller zur Verfügung. Die Proben unterschieden sich in ihrer Partikelgröße, Partikelgrößenverteilung und ihrem Wassergehalt, wobei letztgenannter Parameter in einer anderen Arbeit untersucht wurde [Beyer 2003]. Entsprechend ihrer Partikelgröße lassen sich Mikrokristalline Cellulosen in vier Gruppen einteilen. Zur Unterscheidung der Gruppen siehe Kapitel 2.2.1. In der folgenden Tabelle ist die Verteilung der Proben auf die verschiedenen Arten aufgelistet.

Art der MCC	Anzahl Muster
Typ 101	18
Typ 102	23
Typ 200	7
Typ 105	3

Tab. 4.8.: Mikrokristalline Cellulose: Muster

Um eine quantitative Bestimmung der Partikelgröße mittels der NIR-Spektroskopie durchführen zu können, wurde eine vorherige Bestimmung dieser Größe mit der Laserdiffraktometrie als Referenzmethode durchgeführt.

Da in dieser Arbeit robuste Modelle für die Wareneingangskontrolle erstellt werden sollten, wurde das Originalmaterial ohne vorherige Behandlung für die Messungen verwendet. In anderen Arbeiten wurden künstliche Partikelfractionen durch Abtrennung bestimmter Korngrößen hergestellt [O'Neill et al. 1998b] [O'Neill et al. 1999].

Im Folgenden sind In Tabelle 4.9. die Mittelwerte aus 4 bis 7 Messungen der einzelnen Proben nebst ihrer Dispergiermethode der Druckluft- (RODOS) oder Freifalldispergierung (GRADIS) aufgelistet. Diese „fest-in-gasförmig“-Dispergierung wurde aufgrund der einfachen Handhabung verwendet. Bei einer Dispergierung in Flüssigkeiten muss sichergestellt sein, dass sich die feste Substanz darin weder löst noch quillt. Zur Bestimmung der Partikelgröße von Mikrokristalliner Cellulose existieren Veröffentlichungen, in denen die Suspendierung und anschließende Messung mittels Laserbeugungsspektroskopie in destilliertem Wasser vorgenommen wurde [O'Neill et al. 1999]. Es werden darin keine Angaben zu Einflüssen der

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

„fest-in-flüssig“-Partikelmessung und der Übertragbarkeit auf die „fest-in-gasförmig“-NIR-Messung gemacht.

Es wurden sowohl die mittlere Partikelgröße  $x_{50}$ , als auch die Percentile  $x_{10}$  und  $x_{90}$  berechnet, zwischen deren Werte sich 80 % der Partikelgrößenverteilung befindet. Die Standardabweichung sowie die Anzahl der Messungen pro Probe finden sich im Anhang (Kap. 6.3.). Die Messergebnisse und die Art der Dispergiermethode sind in der folgenden Aufstellung aufgelistet.

Proben	Interne Ch. B.	$x_{10}$ [ $\mu\text{m}$ ]	$x_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	$x_{90}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Dispergiermethode
<b>Typ 101</b>					
Vivapur 101	_Lo1	18,58	61,99	124,06	Rodos (2 bar)
Vivapur 101	_JR1	20,25	63,49	123,52	Rodos (2 bar)
Vivapur 101	_JR2	20,46	63,34	124,97	Rodos (2 bar)
Emcocel 50M	_Pe1	19,64	53,78	114,26	Rodos (2 bar)
Emcocel 50M	_Pe2	21,83	60,63	126,98	Rodos (2 bar)
Emcocel 50M	_Pe3	18,30	50,02	109,09	Rodos (2 bar)
Avicel PH101	_FM1	19,69	49,63	109,76	Rodos (2 bar)
Avicel PH101	_KI1	17,95	45,91	102,84	Rodos (2 bar)
Avicel PH101	_Mr1	19,26	51,05	115,84	Rodos (2 bar)
Avicel PH101	_Mr2	19,20	50,79	114,53	Rodos (2 bar)
Avicel PH101	_Mr3	19,30	49,90	115,91	Rodos (2 bar)
Avicel PH101	_Mr4	19,65	51,15	116,42	Rodos (2 bar)
Avicel PH101	_Mr5	19,77	52,62	118,65	Rodos (2 bar)
Avicel PH101	_ST1	19,98	52,25	118,39	Rodos (2 bar)
Avicel PH103	_He1	18,98	50,57	114,69	Rodos (2 bar)
Pharmacel 101	_DM1	13,79	49,60	127,84	Rodos (2 bar)
MCC Sanaq 101L	_He1	16,35	53,61	127,11	Rodos (2 bar)
MCC Sanaq 101G	_Ap1	18,86	59,95	121,44	Rodos (2 bar)

Tab. 4.9.: Ergebnisse der Laserdiffraktometrie

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

Fortsetzung der Tabelle

Proben	Interne Ch. B.	x10 [ $\mu\text{m}$ ]	x50 [ $\mu\text{m}$ ]	x90 [ $\mu\text{m}$ ]	Dispergiermethode
<b>Typ 102</b>					
Vivapur 102	_Lo1	27,69	104,60	212,97	Rodos (1 bar)
Vivapur 102	_JR1	26,68	103,12	209,71	Rodos (1 bar)
Vivapur 102	_JR2	25,58	97,56	208,51	Rodos (1 bar)
Emcocel 90M	_Pe1	33,23	127,48	248,58	Rodos (1 bar)
Emcocel 90M	_Pe2	33,42	120,86	237,61	Rodos (1 bar)
Emcocel 90M	_Pe3	33,11	117,47	230,38	Rodos (1 bar)
Avicel PH102	_KI11	28,06	92,93	204,64	Rodos (1 bar)
Avicel PH102	_ST1	28,65	100,18	217,17	Rodos (1 bar)
Avicel PH102	_He1	29,36	95,56	208,66	Rodos (1 bar)
Avicel PH102	_Mr1	30,08	106,84	231,46	Rodos (1 bar)
Avicel PH102	_Mr2	29,75	102,33	216,36	Rodos (1 bar)
Avicel PH102	_Mr3	29,42	106,49	224,97	Rodos (1 bar)
Avicel PH102	_Mr4	30,51	103,33	217,49	Rodos (1 bar)
Avicel PH102	_Mr5	30,46	101,56	216,52	Rodos (1 bar)
Avicel PH1112	_FM1	28,42	94,54	200,64	Rodos (1 bar)
Avicel PH302	_FM1	23,12	75,99	180,78	Rodos (1 bar)
Avicel PH302	_FM2	24,56	90,17	204,24	Rodos (1 bar)
Avicel PH302	_FM3	27,61	105,93	235,22	Rodos (1 bar)
Pharmacel 102	_DM1	24,03	98,08	219,32	Rodos (1 bar)
MCC Sanaq 102G	_Ap1	22,22	88,87	200,07	Rodos (1 bar)
MCC Sanaq 102G	_Ap2	24,41	89,59	199,89	Rodos (1 bar)
MCC Typ 102	_PZ1	22,91	89,85	237,25	Rodos (1 bar)
<b>Typ 200</b>					
Vivapur 12	_Lo1	88,55	198,21	344,73	Gradis
Avicel PH200	_FM1	90,81	200,45	345,69	Gradis
Avicel PH200	_ST1	83,50	186,59	319,21	Gradis
Avicel PH200	_KI1	89,37	192,95	321,29	Gradis
Emcocel LP200	_Pe1	95,17	227,02	504,98	Gradis
Emcocel LP200	_Pe2	116,61	260,62	628,40	Gradis
Emcocel LP200	_Pe3	95,94	186,99	445,09	Gradis
<b>Typ 105</b>					
Avicel PH105	_FM1	6,09	20,87	46,57	Rodos (2 bar)
Avicel PH105	_FM2	5,68	17,92	38,80	Rodos (2 bar)
Avicel PH105	_FM3	5,19	17,45	37,96	Rodos (2 bar)

Tab. 4.9.: Ergebnisse der Laserdiffraktometrie

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

Die Standardabweichungen  $s$  der Messungen für jedes Percentil variieren je nach Produktgruppe sehr stark (Tab. 4.10.). Für das x10-Percentil liegen die Standardabweichungen zwischen 0,1 und 4,4  $\mu\text{m}$ , für den x50-Wert zwischen 0,3 und 8,4  $\mu\text{m}$  und für das x90-Percentil zwischen 0,7 und 26,2  $\mu\text{m}$ .

MCC Typ		s x10 [ $\mu\text{m}$ ]	s x50 [ $\mu\text{m}$ ]	s x90 [ $\mu\text{m}$ ]
101	(n = 18)	0,110	0,272	0,715
102	(n = 23)	0,174	0,809	1,908
200	(n = 7)	4,440	8,391	26,215
105	(n = 3)	0,238	0,055	0,368
Alle	(n = 51)	0,741	1,616	4,733

Tab. 4.10.: Standardabweichungen der Helos-Messungen

Alle Standardabweichungen der feinen und sehr feinen Produkte vom Typ 101 und 105 liegen teilweise weit unter 1  $\mu\text{m}$ . Die Produkte vom Typ 102 weisen Werte auf, die alle unter 2  $\mu\text{m}$  liegen. Die grobkörnigen Produkte vom Typ 200, die mit der Freifallmethode bestimmt wurden, zeigen Standardabweichungen von ca. 4 bis 26  $\mu\text{m}$ . Diese großen Abweichungen können zum einen mit der Instabilität der Agglomerate, andererseits mit der Bestimmungsmethode zusammenhängen, da es aufgrund der Art der Messung zu ungenügender bzw. zu starker Dispergierung der Partikel kommen kann.

Nachfolgend sind aus jeder der vier Gruppen Mikrokristalliner Cellulose beispielhaft die Summen- und Volumenverteilung der Partikelgrößenverteilung dargestellt.

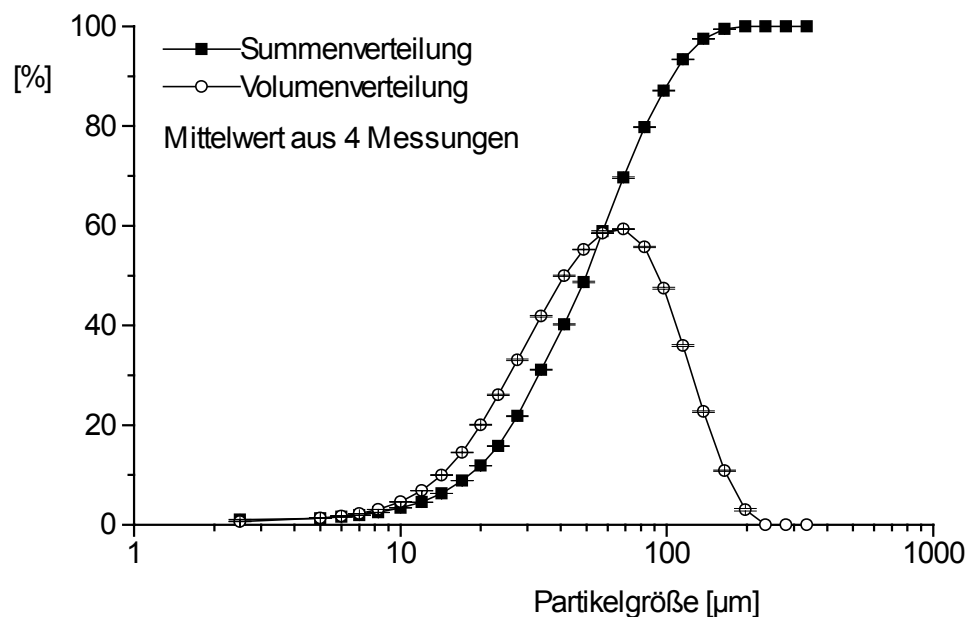


Abb. 4.17.: Partikelgröße: Emcocel 50M (\_Pe1)

Bei Emcocel 50M (Abb. 4.17.) handelt es sich um eine Mikrokristalline Cellulose vom Typ 101 mit einer relativ breiten Partikelgrößenverteilung und einem Maximum der Volumenverteilung bei ca. 60  $\mu\text{m}$ . Dies ist an der breiten Volumenverteilung und der flach ansteigenden Summenkurve zu erkennen.

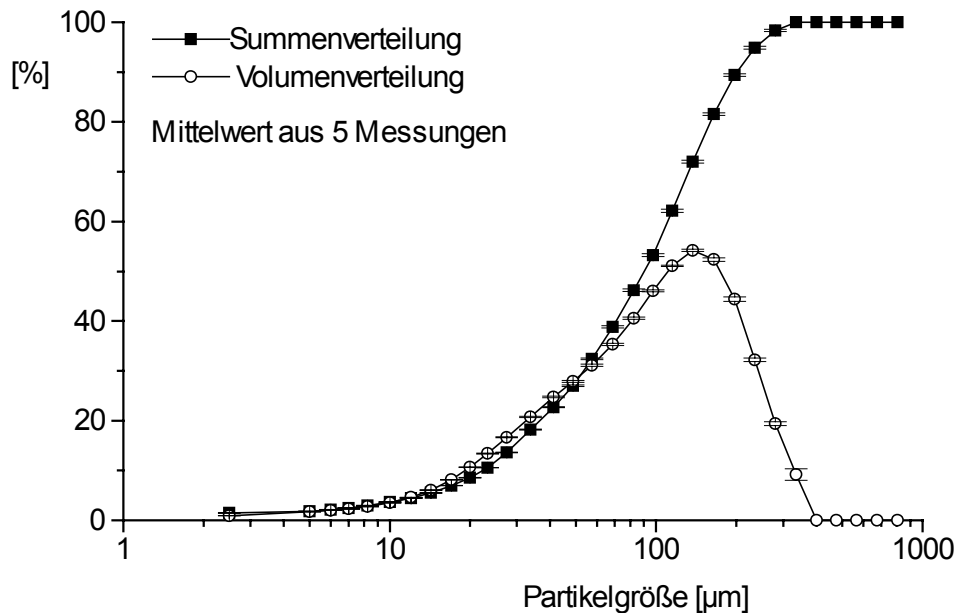


Abb. 4.18.: Partikelgröße: Pharmacel 102 (\_DM1)

Pharmacel 102 gehört in die Gruppe der Mikrokristallinen Cellulosen vom Typ 102. Auffallend ist der langgezogene aufsteigende linke Ast der Volumenverteilung (Abb. 4.18.). Das deutet auf einen sehr hohen Feinanteil hin, der bei der Herstellung bzw. Agglomeration aus Typ 101 entsteht. Das Maximum der Volumenverteilung liegt bei ca. 140  $\mu\text{m}$ .

Vivapur 12 ist mit einem Maximum der Volumenverteilung bei knapp 200  $\mu\text{m}$  den grobkörnigen Mikrokristallinen Cellulosen zuzuordnen. Sowohl die relativ steil ansteigende Summenkurve, als auch die schmale Kurve der Volumenverteilung deuten auf eine enge einheitliche Partikelgrößenverteilung hin (Abb. 4.19.), woraus eine gute Fließfähigkeit des Produkts resultiert.

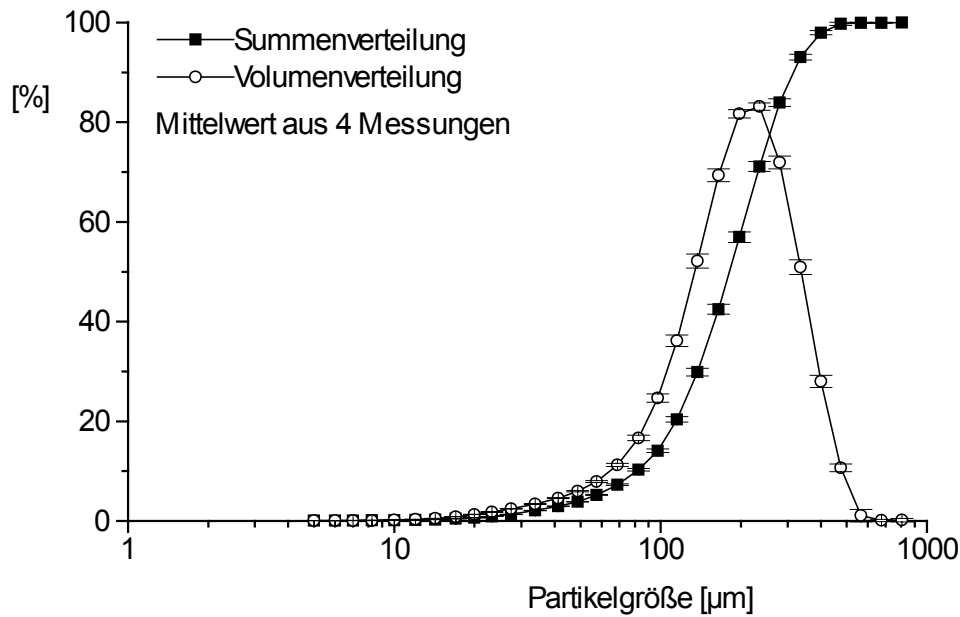


Abb. 4.19.: Partikelgröße: Vivapur 12 (\_Lo1)

Avicel 105 (Abb. 4.20.) ist den feingemahlten Produkten mit einem relativ hohem Feinanteil zuzuordnen, was an der flach aufsteigenden Summenkurve zu erkennen ist. Desweiteren liegt eine breite Volumenverteilung vor, was auch auf eine gröbere Partikelfraktion hinweist. Das Maximum der Volumenverteilung, die logarithmisch normalverteilt ist, liegt bei ca. 20 µm.

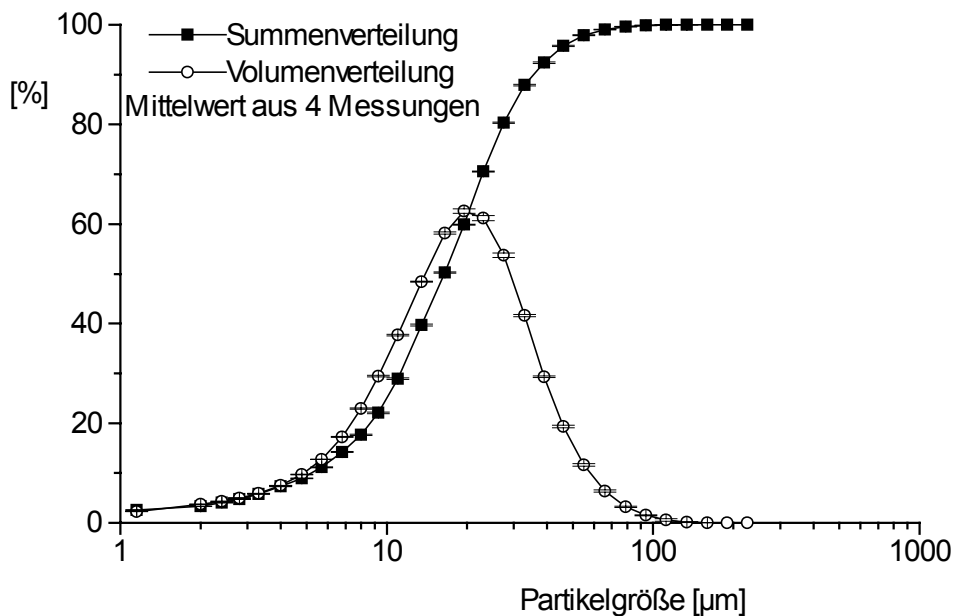


Abb. 4.20.: Partikelgröße: Avicel 105 (\_FM2)



### 4.1.2.2. Modelle mit Nircal®

Alle Mikrokristallinen Cellulosen wurden mit der NIR-Lichtleitersonde in diffuser Reflexion spektral vermessen. Dabei wurde jede Probe mit jeweils neuem Material dreimal erfasst. Nachfolgend sind in Abbildung 4.21. die 153 Reflexionsspektren aller Proben im Wellenzahlenbereich von 4500 – 9000  $\text{cm}^{-1}$  zusammengefasst dargestellt

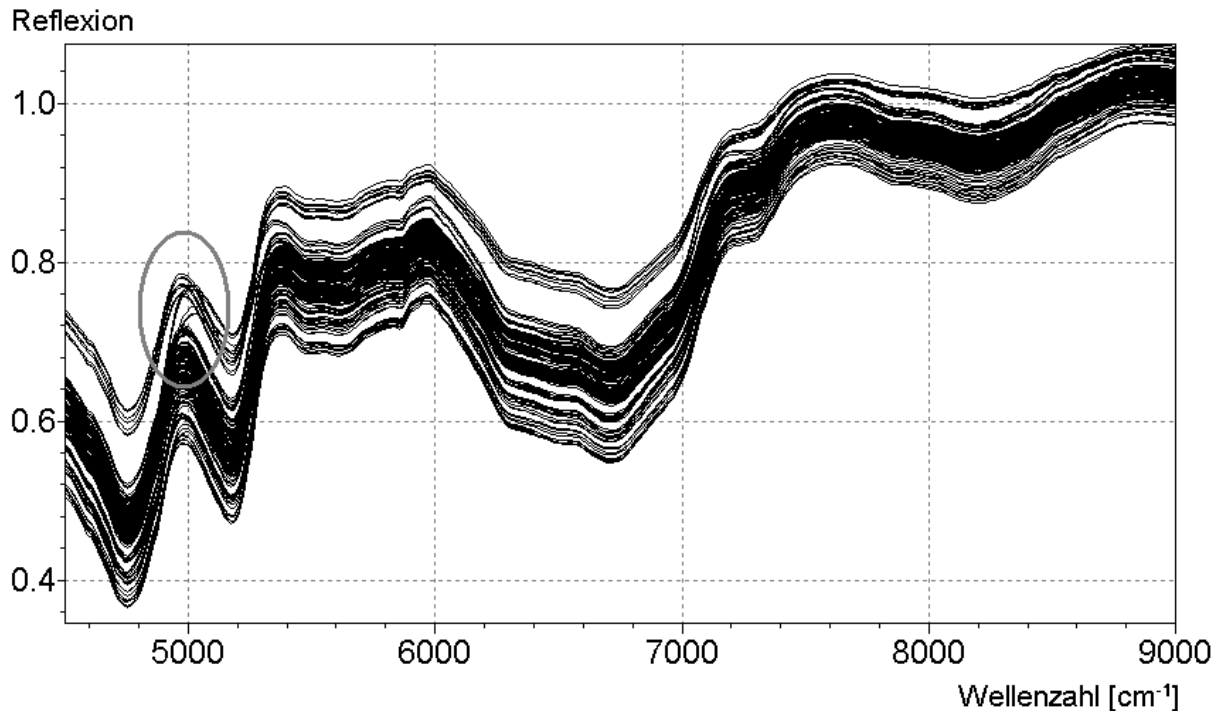


Abb. 4.21.: Reflexionsspektren: Mikrokristalline Cellulosen

Die Ähnlichkeit der Spektren lässt eindeutig die qualitative Zuordnung aller Proben zu einer Substanzklasse zu. Die Spektren sind entlang der y-Achse verschoben. Konstant additive Effekte, die durch die Partikelgröße hervorgerufen werden, sind zum Beispiel im Bereich von 5400 – 6800  $\text{cm}^{-1}$  zu erkennen. Auffallend ist der in den Spektren bei ca. 5000  $\text{cm}^{-1}$  gekennzeichnete Bereich, in dem einige Spektren entlang der x-Achse nach rechts verschoben sind. Hierbei handelt es sich um die Produkte Avicel 103 und 112, die einen geringeren Wassergehalt als die anderen Mikrokristallinen Cellulosen aufweisen (s. Tab. 2.1.6.). Da in diesem Wellenzahlenbereich, der auch als „Wasserbande“ bezeichnet wird, OH-Kombinationsschwingungen auftreten, hat der veränderte Wassergehalt einen Einfluss auf die Spektren..

Eine halbquantitative Abschätzung der Partikelgröße lässt sich aus den Spektren vornehmen, da kleine Partikel mehr Licht als große reflektieren [Bühler 1998]. Somit befinden sich die

Spektren der feinen Mikrokristallinen Cellulosen im Bereich hoher Reflexionswerte, die der grobkörnigen Proben im Bereich der niedrigen Reflexionswerte.

Da die Reflexionswerte nicht-linear mit der Partikelgröße variieren [O'Neill 1998a], wurden zur Erstellung der Kalibrationsmodelle die Reflexions- in die entsprechenden Absorptionsspektren (Abb. 4.22.) umgerechnet. Es existieren aber auch Arbeiten, in denen Kalibrationen unter Verwendung von Reflexionsspektren und logarithmierten Partikelgrößenwerten erstellt wurden [O'Neil et al. 1999].

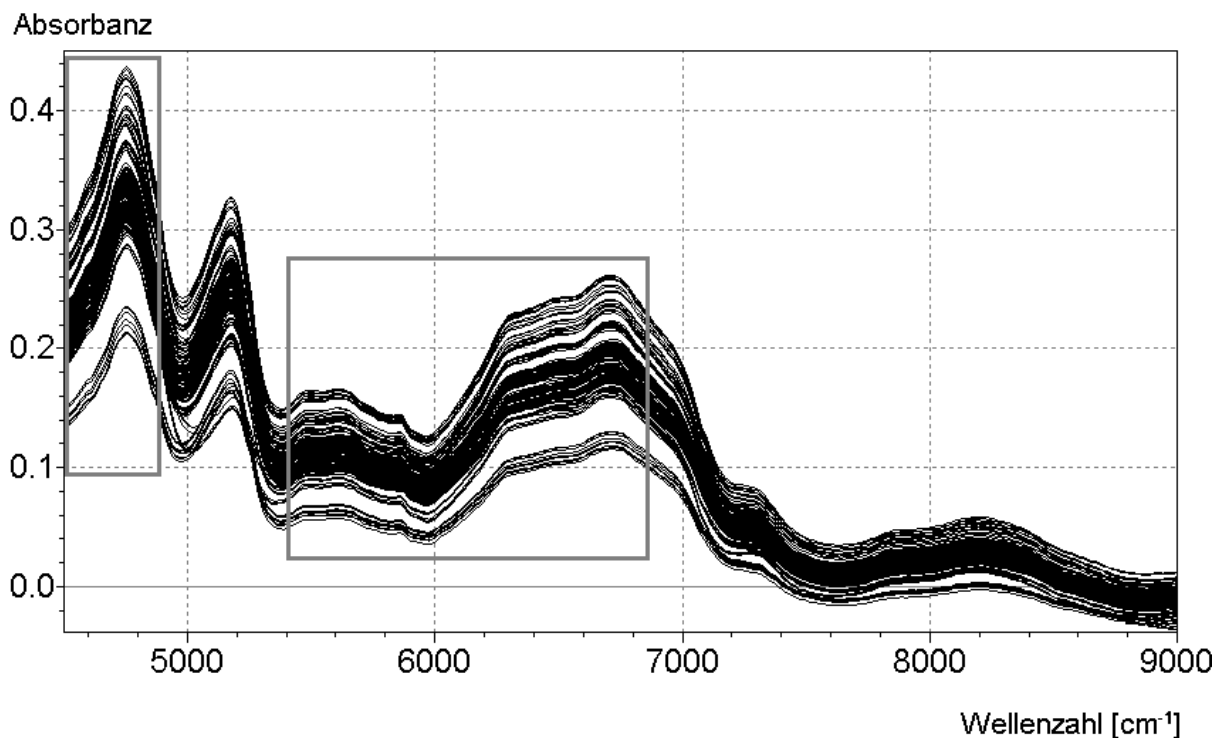


Abb. 4.22.: Absorptionsspektren Mikrokrystalline Cellulose

Zur Korrelation der spektralen Daten mit den aus der Referenzmethode erhaltenen Werten wurden die in Abbildung 4.22. markierten Wellenzahlbereiche  $4500 - 4860 \text{ cm}^{-1}$  und  $5400 - 6852 \text{ cm}^{-1}$ , entsprechend 153 Wellenzahlen, verwendet. Der oben erwähnte Bereich um die  $5000 \text{ cm}^{-1}$  wurde aufgrund des Einflusses des Wassergehalts auf die Spektren nicht verwendet, da er die Kalibration der Partikelgröße störte, was in Voruntersuchungen unter Einbeziehung des Bereichs zwischen  $4860$  und  $5400 \text{ cm}^{-1}$  erkannt wurde. Der Bereich oberhalb von  $7000 \text{ cm}^{-1}$  wurde wegen des mangelnden spektralen Informationsgehalts nicht zur Korrelation verwendet

Da sich die Partikelgrößen innerhalb der unterschiedlichen Typen (101, 102, 200 bzw. 105) in einem relativ kleinen Intervall bewegen, ist die Einzelerstellung von jeweiligen Modellen einer Art ungeeignet. In Vorversuchen konnten keine befriedigenden Modelle, die nur Proben vom Typ 101 ( $n = 18$ ) oder vom Typ 102 ( $n = 23$ ) enthielten, erstellt werden. Aufgründdessen

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

wurden Modelle erstellt, die alle Mikrokristallinen Cellulosen enthielten. Diese Art der Modell-erstellung wurde in anderen Arbeiten unter Einbeziehung von Mikrokristallinen Cellulosen der Typen 101, 102 und 200 durchgeführt [O'Neil et al. 1998a] [O'Neil et al. 1999]. In der vorliegenden Arbeit wurde der Kalibrationsbereich um die Proben mit sehr kleinen Partikelgrößen vom Typ 105 erweitert.

Mittels der PLS-Regression wurden mit einer optimierten Anzahl Hauptkomponenten jeweils ein Modell für die Percentile x10, x50 und x90 berechnet. Die Methode der Testsetkalibration wurde angewendet. Im Folgenden werden die Ergebnisse graphisch in den Abbildungen 4.23. bis 4.25. als mit der NIRS vorhergesagten gegen die mit der Referenzmethode gemessenen Werte dargestellt. Zur Kalibration wurden fünf Faktoren verwendet.

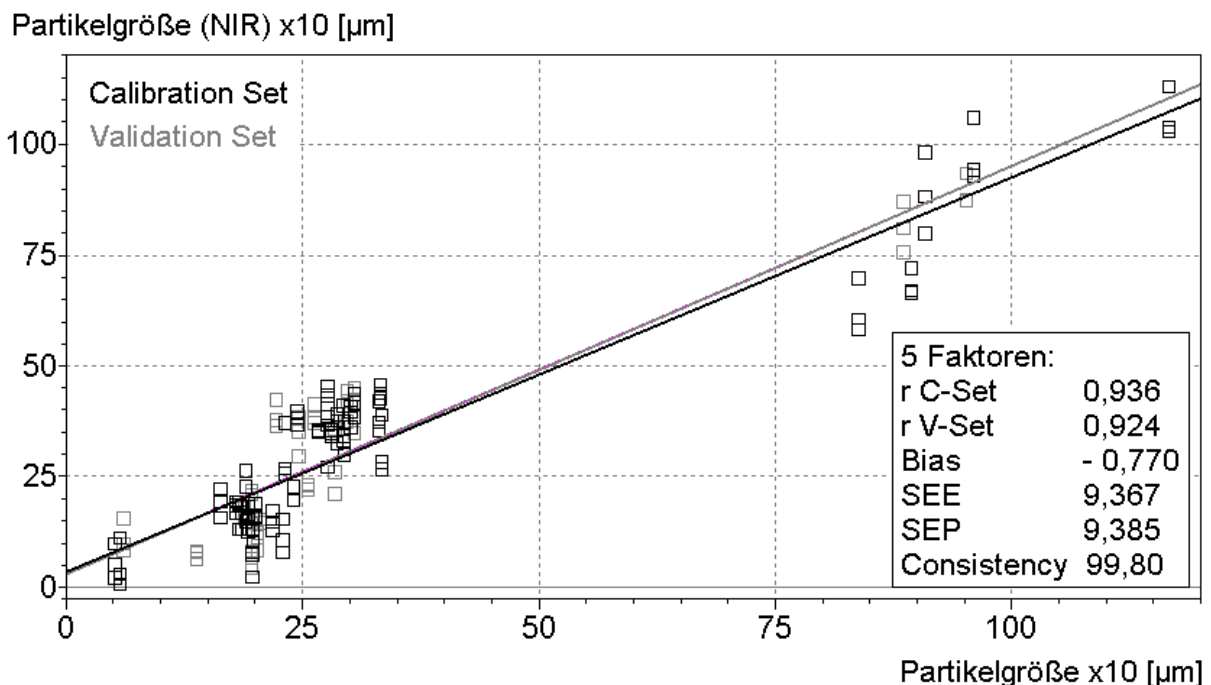


Abb. 4.23.: MCC: Korrelation x10-Wert

Die Korrelationskoeffizienten des x10-Modells liegen bei 0,93. Der Bias ist  $- 0,77$  und liegt damit mit 8,20 % weit über dem akzeptablen Wert von 5 % bezogen auf den SEP (s. Anhang Kap. 6.4.). Aufgrund der sehr ähnlichen Werte für die Standardfehler SEE und SEP beträgt der Wert der Consistency annähernd 100 %. Die Abweichungen liegen mit ca. 9  $\mu\text{m}$  deutlich über der Standardabweichung der Referenzwerte von ca. 0,7  $\mu\text{m}$  (s. Tab. 4.10.). Wie aus der graphischen Darstellung (Abb. 4.23.) zu erkennen ist, sind die Proben nicht gleichmäßig über den gesamten Kalibrationsbereich verteilt. Der Bereich zwischen 35 und 80  $\mu\text{m}$  ist nicht abgedeckt. Dies führt dazu, dass bei der Methode der Testsetkalibrierung, die Aufteilung der Proben auf das Kalibrations- und Validationsset (Spannbreite der jeweiligen Sets im Anhang Kap. 6.4.) große Auswirkungen auf das Ergebnis der Kalibration haben kann.

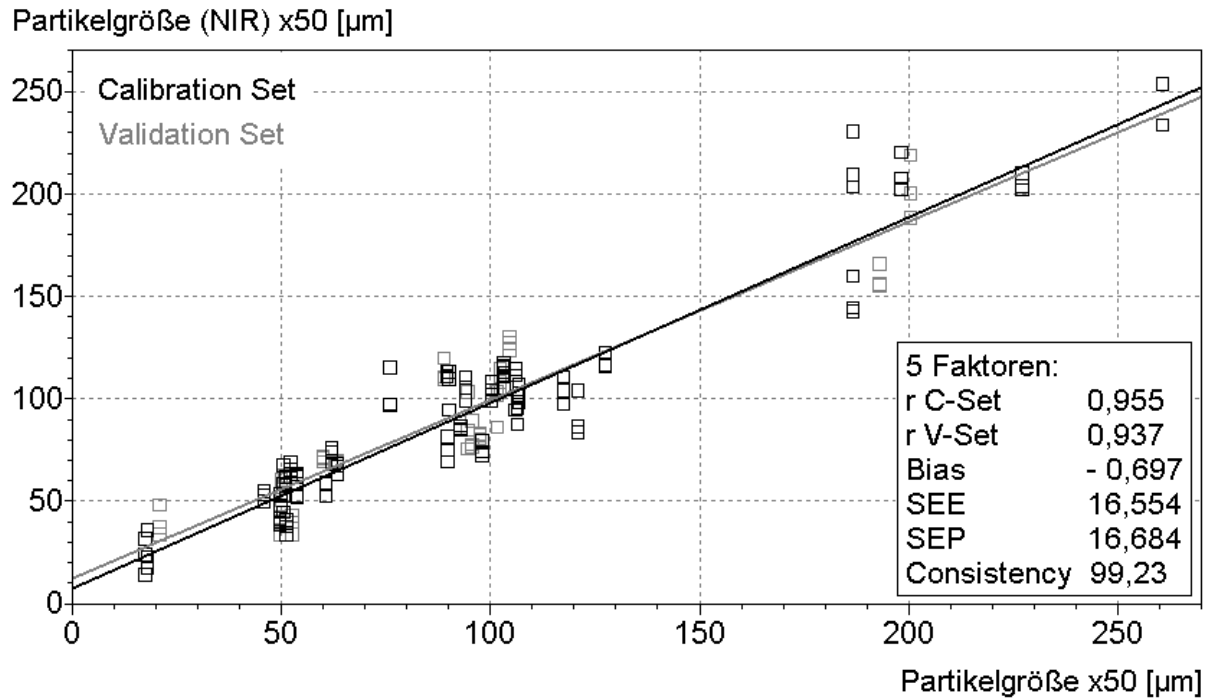


Abb. 4.24.: MCC: Korrelation x50-Wert

Die Korrelation der x50-Werte (Abb. 4.24.) ist mit Koeffizienten von ca. 0,95 und einem Bias von  $-0,7$  (4,18 % des SEP) als gut zu bewerten, obwohl der Bias nur knapp unter der akzeptablen Größe von 5 % liegt. Die Proben sind bis auf einen kleinen Bereich zwischen 130 und 180  $\mu\text{m}$  gut über den Kalibrationsbereich verteilt. Der Wert für die Consistency liegt bei 99 % und ist somit als optimal zu bewerten. Die Standardfehler SEE und SEP der NIR-Methode sind mit 16  $\mu\text{m}$  ungefähr zehnfach höher als die der Referenzmethode (1,6  $\mu\text{m}$ ).

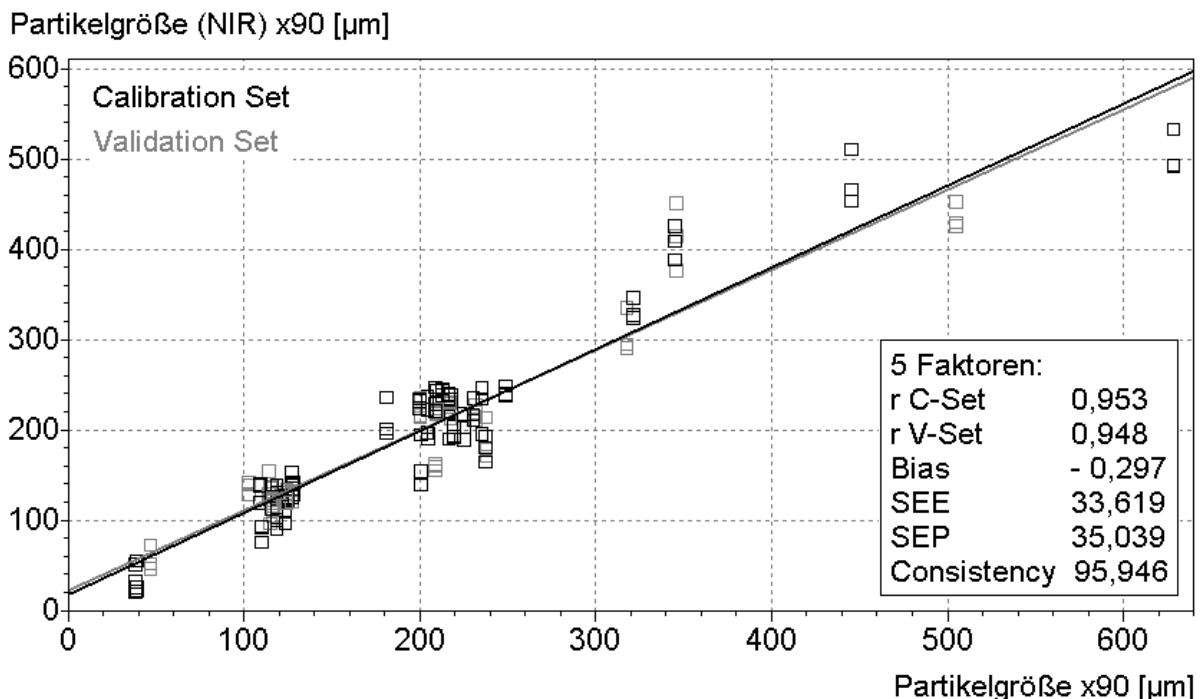


Abb. 4.25.: MCC: Korrelation x90-Wert

Die Messwerte sind im x90-Modell (Abb. 4.25.) relativ gleichmäßig über den Kalibrationsbereich verteilt. Der niedrige Bias nahe 0, mit einem Anteil von 0,85 % am SEP, und die Korrelationskoeffizienten von 0,95 deuten auf eine gute Korrelation der x90-Werte hin. Die Standardfehler liegen zwischen 33 und 35  $\mu\text{m}$ . Die Consistency liegt über 95 %.

Auffallend sind die sehr hohen Standardabweichungen von ca. 34  $\mu\text{m}$  im Gegensatz zu 4  $\mu\text{m}$  der Referenzmethode. Eine Erklärung könnte in der fehlenden Probenvorbereitung für die NIR-Messung liegen. Größere Partikelagglomerate werden aufgrund der Menge reflektierten Lichts als ein großes Teilchen identifiziert. Das gleiche Teilchen geht hingegen in der Laserdiffraktometrie aufgrund seiner Dispergierung zu Primärpartikeln als mehrere kleinere Partikel in das Messergebnis ein. Dies liefert dann größere Abweichungen bei der Vorhersage der Werte im NIR-Modell. Desweiteren ist zu beachten, dass hier Werte zweier völlig unterschiedlicher Messprinzipien korreliert werden [Hruschka 1987]. Die NIRS verwendet Molekülschwingungen und die daraus resultierenden Signale, während die Laserdiffraktometrie auf Lichtbeugung an sphärischen Partikeln basiert.

Alle Gruppen der Mikrokristallinen Cellulosen sind für das jeweilige Percentil in einem Modell gemeinsam bestimmbar. Die Genauigkeit der NIR-Methode nimmt von großen zu kleinen Partikeln bzw. Percentilen zu. Es zeigte sich, dass die Partikelgröße von Mikrokristallinen Cellulosen trotz unpräziserer Ergebnisse im Vergleich mit der Referenzmethode mit den spektralen Werten korrelierbar ist. Somit ist eine schnelle und zerstörungsfreie Bestimmung mit der NIRS mit hinreichender Genauigkeit möglich.

### 4.1.2.3. Modelle mit Unscrambler<sup>®</sup>

Die Ergebnisse der Testsetkalibration mittels der Software Nircal<sup>®</sup> wurden mit den Ergebnissen der Methode der Crossvalidierung verglichen. Dazu wurden die Originaldaten der NIR-Spektren in die geräteunabhängige Software Unscrambler<sup>®</sup> 7.6 importiert. Zur Berechnung der Modelle wurden die Absorptionsspektren der Wellenzahlenbereiche 4500 - 4860  $\text{cm}^{-1}$  und 5400 - 6852  $\text{cm}^{-1}$  verwendet. Die Anzahl der bei der Testsetvalidation verwendeten fünf Faktoren wurde beibehalten. Die Berechnungen wurden für die Percentile x10, x50 und x90 durchgeführt.

Beispielhaft ist nachfolgend (Abb. 4.26.) graphisch das x10-Modell mit den mit der NIRS vorhergesagten (predicted) gegen die gemessenen Werte dargestellt.

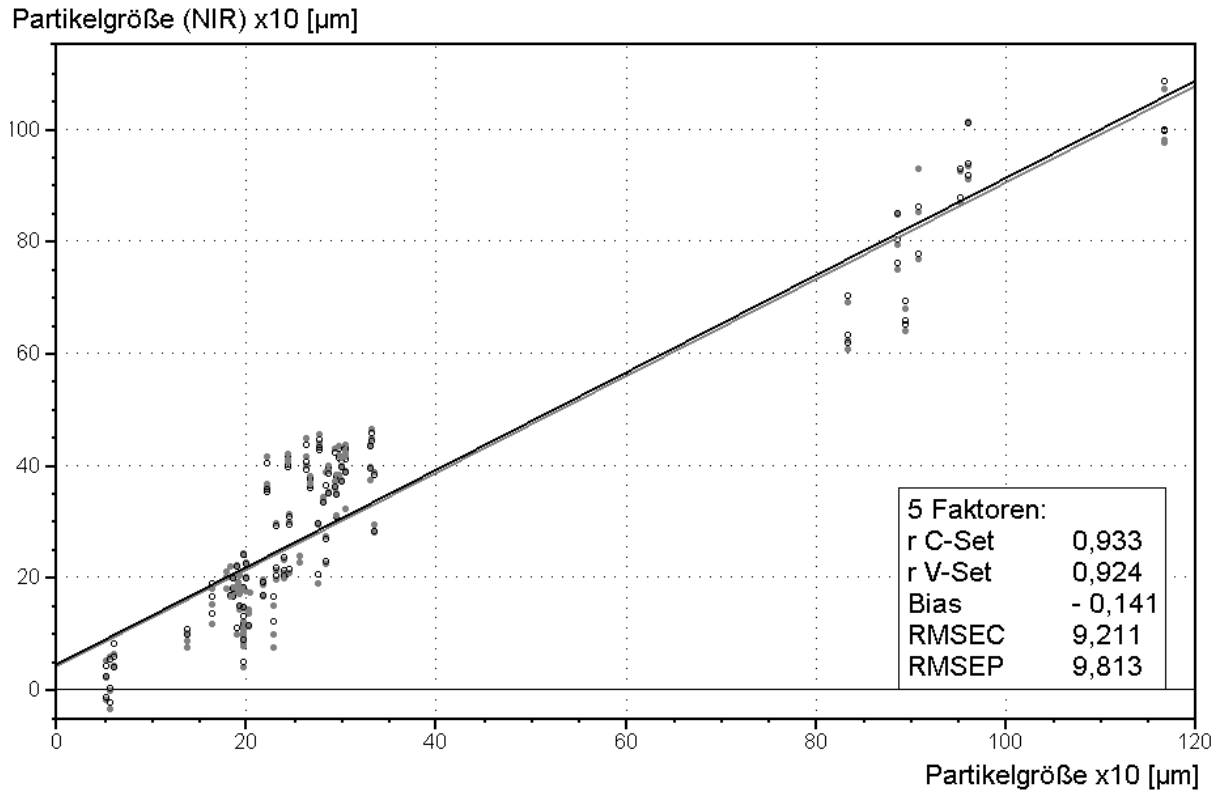


Abb. 4.26.: MCC: Korrelation x10-Wert

Die Ergebnisse der Crossvalidierung (Tab. 4.11.) zeigen für alle drei Modelle sehr kleine Werte für den Bias. Die durchschnittliche Abweichung der vorhergesagten zu den tatsächlich gemessenen Werten ist daher sehr gering. Sie liegen prozentual gesehen unter den entsprechenden Werten der Testsetmethode. Insbesondere der Wert des x10-Modells, der in der anderen Methode über dem akzeptablen Wert von 5 % liegt (s. Anhang Kap. 6.4.), ist bei der Crossvalidation mit einer Größe von 1,4 % deutlich besser. Die Korrelationskoeffizienten der V-Sets sind kleiner als die der entsprechenden C-Sets.

Leistungsparameter	x10	x50	x90
r C-Set	0,933	0,957	0,952
r V-Set	0,924	0,951	0,941
Bias	- 0,141	- 0,171	- 0,564
RMSEC	9,211	15,372	33,759
RMSEP	9,813	16,537	37,062

Tab. 4.11.: Ergebnisse MCC (5 Faktoren)

Sowohl die Korrelationskoeffizienten als auch die Werte für den RMSEC und RMSEP des x10-Modells sind mit den entsprechenden Werten der Testsetmethode nahezu gleich.

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

---

Die Abweichungen RMSEC und RMSEP des x50-Modells sind vergleichbar mit den Werten der Testsetvalidation, der Korrelationskoeffizient des V-Sets mit 0,95 im Vergleich zu 0,94 geringfügig besser als in der Testsetmethode.

Die Ergebnisse der Crossvalidierung des x90-Modells zeigen außer bei dem etwas größeren RMSEP von 37  $\mu\text{m}$  im Vergleich zu einem SEP von 35  $\mu\text{m}$  mit der Testsetmethode vergleichbare Werte.

Die folgende Tabelle zeigt, welcher prozentuale Anteil der y-Werte, also der Partikelgröße, durch welchen Faktor erklärt wird [Unscrambler 1998]. Dies sind die sogenannten Loadings bzw. die Wichtungen der einzelnen Faktoren. Nähere Erläuterungen s. Kapitel 2.2.6.1.

Faktor	x10 [%]	x50 [%]	x90 [%]
1	61	74	75
2	2	1	1
3	16	8	9
4	2	4	1
5	6	4	5
$\Sigma$	87	91	91

Tab. 4.12.: Loadings der Hauptkomponenten

Es ist deutlich zu erkennen, dass die Partikelgröße je nach Modell nur zu 87 bis 91 % durch die spektralen Werte bestimmt wird. Dadurch ist erklärbar, warum die mit der NIR-Methode erhaltenen Ergebnisse unpräziser als die der Referenzmethode sind. Das x10-Modell wird am schlechtesten bestimmt. Eine weitere Hinzunahme von mehr Hauptkomponenten zur Berechnung würde keine zusätzliche Information, sondern nur Rauschen hinzufügen, da keine weitere spektrale Information enthalten ist.

Bei den Mikrokristallinen Cellulosen zeigt die Methode der Crossvalidierung im Vergleich zur Testsetmethode zur Bestimmung der Partikelgröße keine Verbesserung der Ergebnisse. Vorteilhaft ist aufgrund der Art der Methode die systematischere Verwendung der Daten zur Berechnung. Die Methode verwendet den Bias, also den Wert des systematischen Fehlers, als den wichtigsten Leistungsparameter, um die beste Korrelation zu bestimmen. Die Crossvalidation ist aufgrunddessen, wenn vorhanden, zur Erstellung von Modellen vorzuziehen.

### **4.2. Spezifische Oberfläche**

Die Bestimmung der spezifischen Oberfläche von pulverförmigen Substanzen wird üblicherweise mit der Gasadsorptionsmethode nach BET (Brunauer, Emmet, Teller) durchgeführt, da diese eine Bestimmung sowohl der äußeren als auch der inneren Oberfläche ermöglicht. Diese Methode ist sehr zeitaufwendig und aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Gasgemische kostenintensiv.

Da mit der NIR-Spektroskopie eine zerstörungsfreie und schnelle Methode zur Verfügung steht, wurden mit Hilfe von Daten der BET-Referenzmethode Kalibrationsmodelle zur Bestimmung der spezifischen Oberfläche hochdisperser Siliciumdioxide erstellt.

#### **4.2.1. Spezifische Oberfläche von hochdispersen Siliciumdioxiden**

##### **4.2.1.1. BET-Oberfläche**

Zur Erstellung eines Kalibrationsmodells zur Bestimmung der spezifischen Oberfläche von hochdispersen Siliciumdioxiden standen 25 Proben verschiedener Hersteller zur Verfügung, wovon 20 Muster hydrophil und fünf Muster oberflächenbehandelte hydrophobe Produkte waren. Des Weiteren unterschieden sich die Muster in der Größe ihrer spezifischen Oberfläche, um einen weiten Kalibrationsbereich abzudecken.

Da für die quantitative Verwendung der NIR-Spektroskopie eine Referenzmethode für den entsprechenden zu bestimmenden Parameter notwendig ist, wurde die spezifische Oberfläche der Proben mit der Gasadsorptionsmethode nach BET bestimmt. Die Methode des Trägergasverfahrens wurde angewendet und die Mittelwerte aus 2 bis 4 Messungen berechnet.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Bestimmungen in aufsteigender Reihenfolge angegeben. Die Standardabweichungen und die jeweilige Anzahl der Messungen sind im Anhang zu finden (Kap. 6.2.).



#### 4. Ergebnisse und Diskussion

Proben	Interne Ch. B.	Spezifische Oberfläche [m <sup>2</sup> /g]
<b>hydrophil</b>		
Aerosil 90	_De1	90,3
HDK S13	_Wa1	120,6
Cab-o-sil LM-150	_CA1	150,5
Aerosil 150	_De1	151,0
HDK V15	_Wa1	151,4
HDK N20	_Wa1	191,5
Aerosil 200	_Pr1	193,1
Aerosil 200	_De1	197,8
Aerosil 200	_De2	198,5
Aerosil 200	_Mr2	202,8
Aerosil 200	_Lo1	206,9
Aerosil 200	_Mr1	212,6
Aerosil 200	_He1	215,5
Cab-o-sil M-5	_CA1	224,6
HDK T30	_Wa1	300,4
Aerosil 300	_De1	301,3
Cab-o-sil H-5	_CA1	301,6
Aerosil 380	_De1	374,6
HDK T40	_Wa1	383,5
Cab-o-sil EH-5	_CA1	387,5
<b>hydrophob</b>		
Aerosil R972	_Lo1	115,7
HDK H15	_Wa1	126,6
HDK H18	_Wa1	147,5
HDK H20	_Wa1	173,6
HDK H30	_Wa1	238,0

Tab. 4.13.: Ergebnisse der Gasadsorptionsmethode

In der folgenden Auflistung sind die Standardabweichungen  $s$  der Oberflächen-Messungen angegeben. Sie betragen je nach Produktgruppe zwischen 1,9 und 2,7 m<sup>2</sup>/g.

SiO <sub>2</sub>		$s$ [m <sup>2</sup> /g]
hydrophil	(n = 20)	2,64
hydrophob	(n = 5)	1,87
gesamt	(n = 25)	2,49

Tab. 4.14.: Standardabweichungen der Gasadsorptionsmethode

Die mittlere Abweichung der hydrophilen ist größer als die der hydrophoben Proben, da sich in dieser Gruppe auch Produkte mit sehr großen spezifischen Oberflächen bis zu 390 m<sup>2</sup>/g befinden, bei deren Messungen größere Schwankungen auftraten. Hingegen reichen die spezifischen Oberflächen der hydrophoben Produkte bis ca. 240 m<sup>2</sup>/g; die mittleren Abweichungen weisen kleinere Werte auf. Die Standardabweichung der Gesamtheit der Proben beträgt 2,5 m<sup>2</sup>/g.

##### 4.2.1.2. Modelle mit Nircal<sup>®</sup>

Alle hochdispersen Siliciumdioxide wurden mit der NIR-Lichtleitersonde in diffuser Reflexion je dreimal mit neuem Material im Messbereich von 4008 – 9996 cm<sup>-1</sup> spektral vermessen. Die nachfolgende Abbildung zeigt alle 60 Absorptionsspektren der hydrophilen hochdispersen Siliciumdioxide im Bereich von 4500 – 9000 cm<sup>-1</sup>.

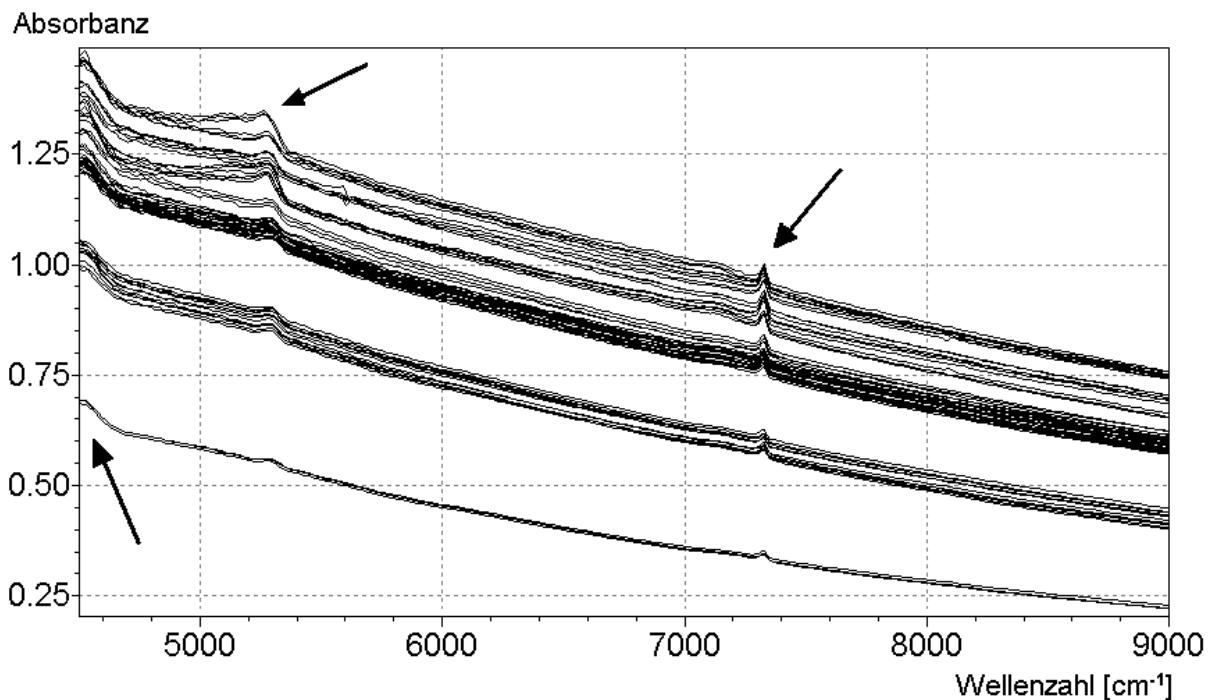


Abb. 4.27.: Absorptionsspektren (Pfeile: s. Text)

Aufgrund der Ähnlichkeit der Spektren sind alle Produkte der gleichen Substanzklasse zuzuordnen. Die Spektren sind entlang der y-Achse verschoben. Diese konstant additiven Effekte können durch unterschiedlichen Anpressdruck der Sonde während der Messung oder durch Einflüsse der Partikelgröße zustande kommen. In Voruntersuchungen zeigte sich, dass die aufgenommenen Reflexionsspektren bei größerer Eintauchtiefe und der damit

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

verbundenen stärkeren Verdichtung der Probe entlang der y-Achse zu höheren Reflexionswerten verschoben waren. Der Lichtleiter wurde bei allen folgenden Messungen ca. 1 cm tief in die Probe eingetaucht.

Es ist deutlich zu erkennen, dass nur einige Spektralbereiche erkennbare Unterschiede aufweisen (in Abb. 4.27. mit Pfeil gekennzeichnet). Das Siliciumdioxidmolekül verfügt nur über OH-Gruppen als Strukturen, die durch NIR-Licht anregbar sind. Im Bereich von 4500 – 4700  $\text{cm}^{-1}$  und ca. 5300  $\text{cm}^{-1}$  sind die Banden der OH-Kombinationsschwingungen zu sehen. Bei Wellenzahlen von ca. 7300  $\text{cm}^{-1}$  ist die 1. Oberschwingung der OH-Gruppe zu erkennen.

In einer anderen Arbeit wird der Bereich der OH-Kombinationsschwingungen bei ca. 4558  $\text{cm}^{-1}$  verwendet, um hochdisperses Siliciumdioxid in einem Compound mit Mikrokristalliner Cellulose (MCC) von Mischungen aus hochdisperssem Siliciumdioxid und MCC zu unterscheiden [Buckton et al. 2000].

Die Spektren der hydrophoben Produkte sind mit denen der hydrophilen Proben vergleichbar. In der folgenden Abbildung 4.28. sind die Spektren aller hochdispersen Siliciumdioxide dargestellt. Die 15 hydrophoben Produkte sind zur besseren Unterscheidung schwarz gekennzeichnet.

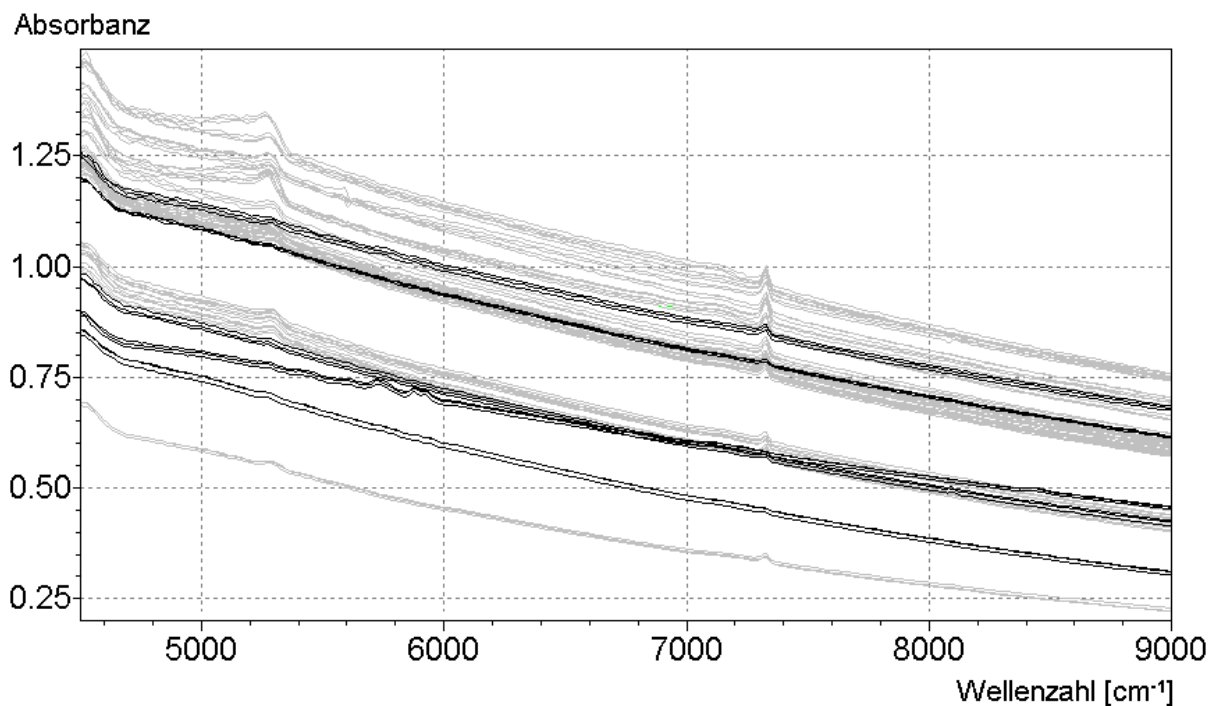


Abb. 4.28.: Absorptionsspektren: hydrophile und hydrophobe (schwarz) Siliciumdioxide

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

Die Bereiche der OH-Schwingungen sind in den Spektren der hydrophoben Produkte weniger ausgeprägt, vor allem im Bereich von  $5300\text{ cm}^{-1}$ . Dies könnte mit der geringeren Anzahl an freien OH-Gruppen aufgrund der Veretherung mit Methylgruppen zu erklären sein.

Um die vorhandenen Unterschiede in den spektralen Daten ohne störenden Einfluss der Partikelgröße nutzbar zu machen, wurden die Spektren einer Datenvorbehandlung, genauer gesagt der 1. Ableitung, unterzogen. In Abbildung 4.29. sind die abgeleiteten Spektren der hydrophilen Proben dargestellt.

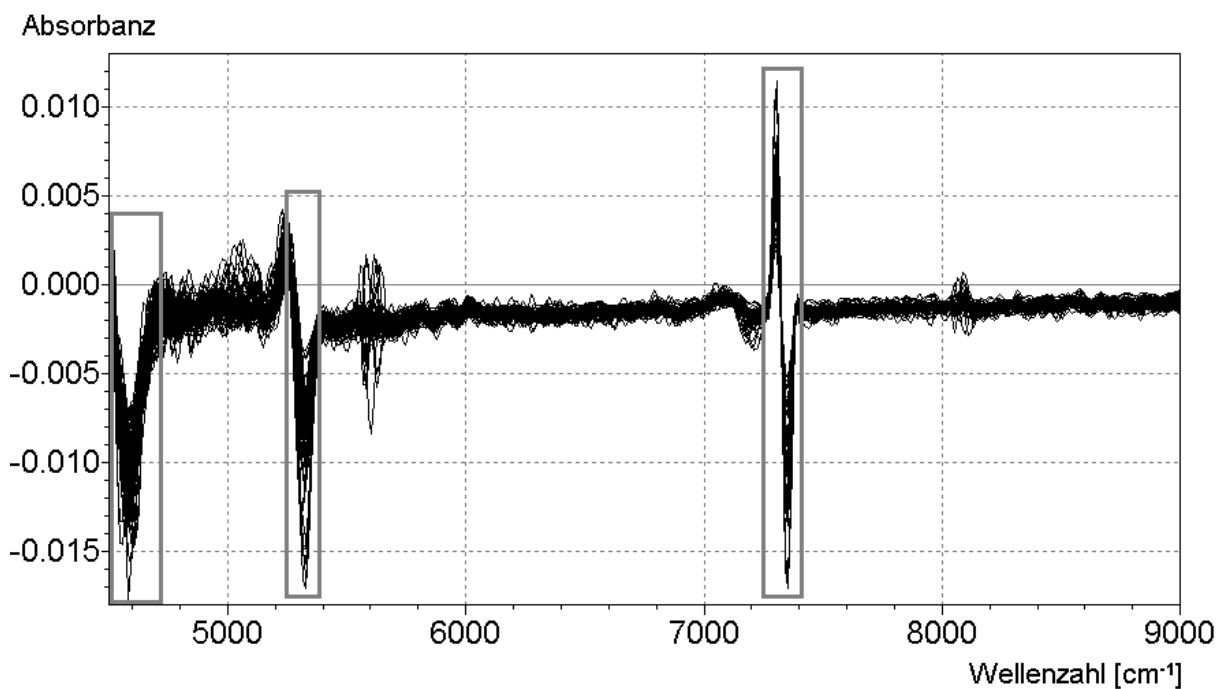


Abb. 4.29.: Vorbehandelte Spektren: 1. Ableitung

Zur Korrelation der spektralen Daten mit den Referenzdaten wurden die Wellenzahlbereiche von  $4500 - 4728\text{ cm}^{-1}$ ,  $5232 - 5388\text{ cm}^{-1}$  und  $7272 - 7404\text{ cm}^{-1}$  (s. markierte Bereiche Abb. 4.29.), entsprechend 46 Wellenzahlen, verwendet [Storz et al. 2002], da hier die Schwingungen der OH-Gruppierung auftreten. Die genauen Wellenzahlbereiche wurden mittels Vorabberechnungen durch schrittweises Hinzunehmen einzelner Wellenzahlen bestimmt. Es zeigte sich, dass die gleichzeitige Verwendung aller drei Bereiche zur Korrelation die besten Ergebnisse lieferte.

Es wurden folgende NIR-Modelle erstellt:

- hydrophile hochdisperse Siliciumdioxide
- hydrophile und hydrophobe hochdisperse Siliciumdioxide

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

Die Kalibrationen wurden unter Zuhilfenahme der optimierten Anzahl von drei Faktoren mit der Testsetmethode durchgeführt. In der folgenden Abbildung 4.30. sind die vorhergesagten (NIR) gegen die gemessenen Werte der spezifischen Oberfläche der hydrophilen Proben aufgetragen.

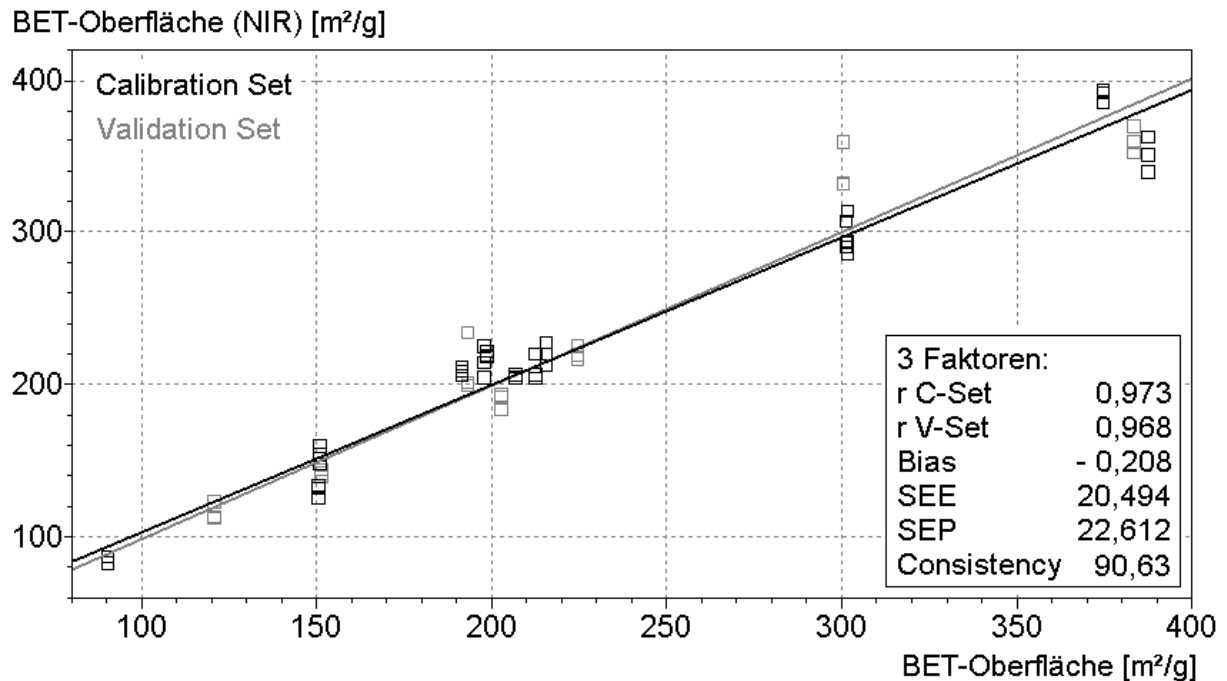


Abb. 4.30.: Korrelation Spezifische Oberfläche: hydrophile Siliciumdioxide

Aus der graphischen Darstellung (Abb. 4.30.) ist eine gleichmäßige Verteilung der hydrophilen Proben über den gesamten Kalibrationsbereich zu erkennen. Die Ergebnisse zeigen eine sehr gute Korrelation mit einem kleinen Bias von  $-0,21$ , was bezogen auf den SEP einen Anteil von  $0,92\%$  bedeutet. Dazu tragen auch die sehr guten Korrelationskoeffizienten von ca.  $0,97$  bei. Der Wert der Consistency beträgt ca.  $90\%$ . Die Standardfehler liegen mit Werten zwischen  $20$  und  $22\text{ m}^2/\text{g}$  deutlich über dem Wert der Referenzmethode mit ca.  $3\text{ m}^2/\text{g}$ . Je nach Anwendungsbereich der Messungen, z. B. in der Wareneingangskontrolle, handelt es sich um akzeptable Abweichungen in diesem Modell, die je nach der Größe der spezifischen Oberfläche zwischen  $5\%$  bei den großen Oberflächen und  $20\%$  bei den kleinen Oberflächen liegen. Angaben zu den Spannweiten des C- und V-Sets sind Kapitel 6.4. im Anhang zu entnehmen.

Da es sich bei den hochdispersen Siliciumdioxiden um sehr leichte Pulver mit großen Luftporen handelt, sind der Anpressdruck des Lichtleiters an die Probe und die geringe Dichte des Pulvers Einflussfaktoren, die möglicherweise den relativ großen Standardfehler zur Folge haben.

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

Zur Erweiterung des Modells der hydrophilen Produkte wurden die hydrophoben Siliciumdioxide dazugenommen. Das kombinierte Modell wurde mit drei Hauptkomponenten berechnet. Die graphische Darstellung der vorhergesagten (NIR) gegen die gemessenen Werte ist in Abbildung 4.31. zu sehen.

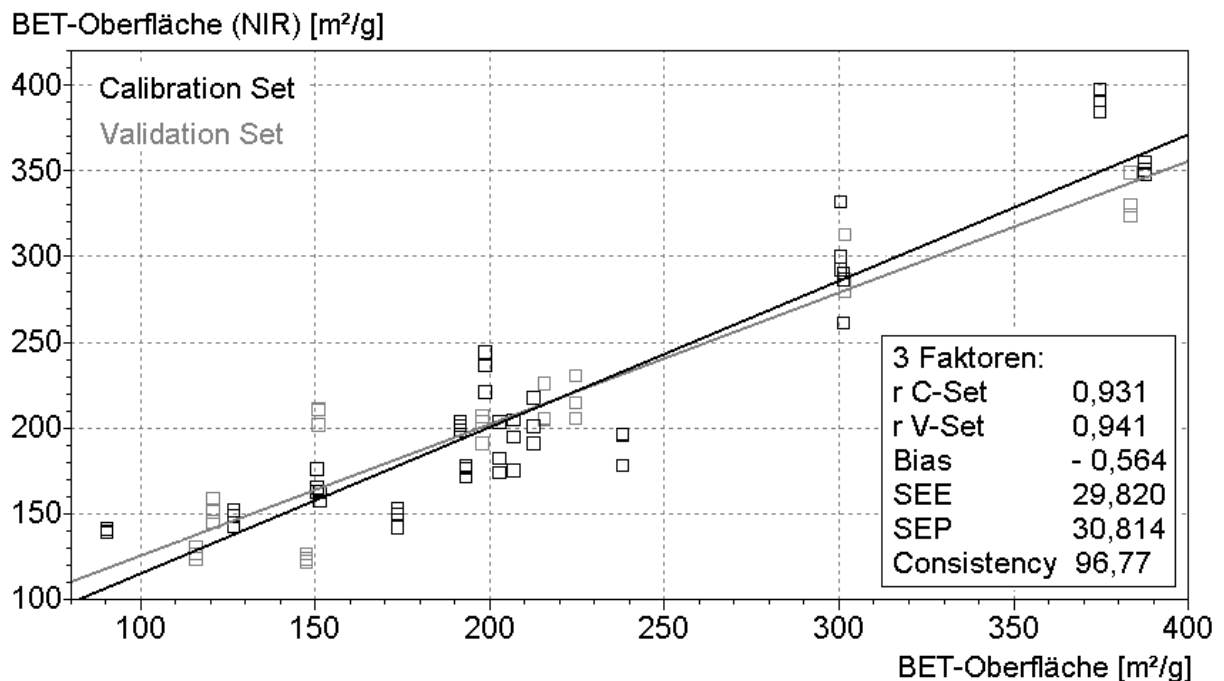


Abb. 4.31.: Korrelation Spezifische Oberfläche: hydrophile und hydrophobe Siliciumdioxide

Das Modell in Abbildung 4.31. weist größere Schwankungen der Messwerte um die Regressionsgeraden auf. Mit Korrelationskoeffizienten von größer 0,93 und einem kleinen Bias von 1,83 % (bezüglich des SEP) ist die Korrelation als gut zu bewerten. Die Consistency liegt aufgrund der ähnlich großen Werte für SEE und SEP über 96 %. Auffallend ist der hohe Standardfehler, der ca. 30 m<sup>2</sup>/g beträgt und somit um ein Vielfaches höher als die Abweichungen der Referenzmethode mit 2,5 m<sup>2</sup>/g ist. Dies könnte an der Tatsache liegen, dass zur Korrelation die Banden der OH-Schwingungen, die auch „Wasserbanden“ genannt werden, verwendet werden. Die Proben werden für die NIR-Messung nicht vorbehandelt, also von anhaftendem Wasser befreit. Bei der Referenzmethode hingegen werden adsorbierte Moleküle vor der Messung entfernt. Dies könnte ein möglicher störender Faktor sein, der den höheren Fehler bedingt. Nichtsdestotrotz konnte eine Korrelation gezeigt werden.

Die Bestimmung der spezifischen Oberfläche von hochdispersen Siliciumdioxiden ist unabhängig von der Oberflächenbehandlung der Proben mit der schnell durchzuführenden und zerstörungslosen Methode der NIR-Spektroskopie mit ausreichender Präzision durchführbar.

### 4.2.1.3. Modelle mit Unscrambler®

Um die Ergebnisse der Testsetvalidation zu vergleichen, wurde eine Crossvalidation durchgeführt. Die Originaldaten wurden in das Programm Unscrambler® 7.6 importiert und zur Berechnung die 1. Ableitung der Absorptionsspektren der Wellenzahlbereiche von  $4500 - 4728 \text{ cm}^{-1}$ ,  $5232 - 5388 \text{ cm}^{-1}$  und  $7272 - 7404 \text{ cm}^{-1}$  verwendet. Die mit der Testsetmethode erhaltene Anzahl von drei Faktoren wurde beibehalten.

Analog zur Testsetmethode wurden folgende Kalibrationsmodelle erstellt:

- hydrophile hochdisperse Siliciumdioxide
- hydrophile und hydrophobe hochdisperse Siliciumdioxide

Die folgenden Abbildungen 4.32. und 4.33. zeigen die Ergebnisse der mit NIR vorhergesagten gegen die mit der Referenzmethode gemessenen Werte der jeweiligen Modelle, inklusive der erhaltenen Leistungsparameter.

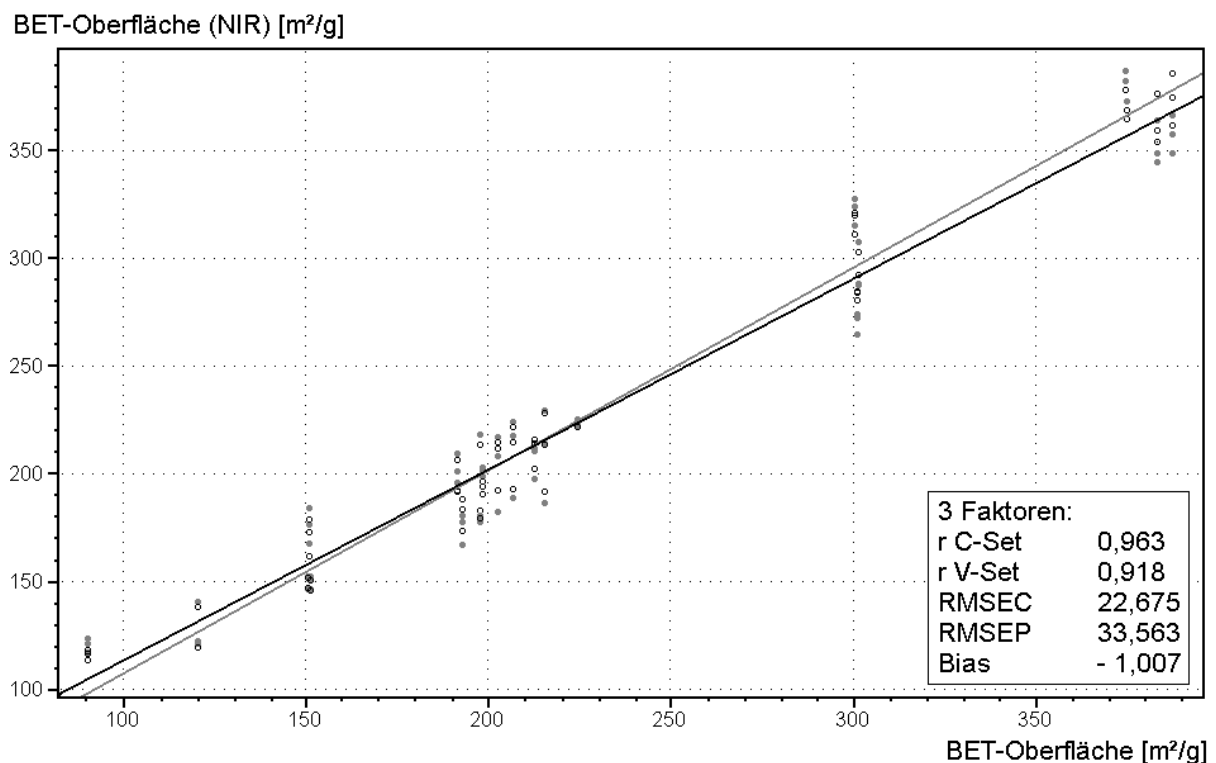


Abb. 4.32.: Korrelation Spezifische Oberfläche: hydrophile Siliciumdioxide

Im Modell der hydrophilen Proben sind die Werte der Korrelationskoeffizienten sehr unterschiedlich. Das Kalibrationsset (C-Set) weist einen Wert größer 0,96 auf und ist damit vergleichbar mit dem Ergebnis der Testsetmethode. Der Wert des V-Sets hingegen ist mit 0,92 wesentlich kleiner als das entsprechende Ergebnis der Testsetvalidation (0,97). Die

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

unterschiedlich großen Werte der Korrelationskoeffizienten machen sich desweiteren auch in den RMSEC bzw. RMSEP bemerkbar, die zwischen 23 und 34 m<sup>2</sup>/g differieren. Der RMSEC ist somit um ca. 3 m<sup>2</sup>/g größer als der entsprechende Wert der Testsetvalidation. Der Unterschied ist bei den Werten des Validationsets mit ca. 12 m<sup>2</sup>/g noch deutlicher. Die Methode der Crossvalidation liefert aufgrund der Ergebnisse ein unpräziseres Modell.

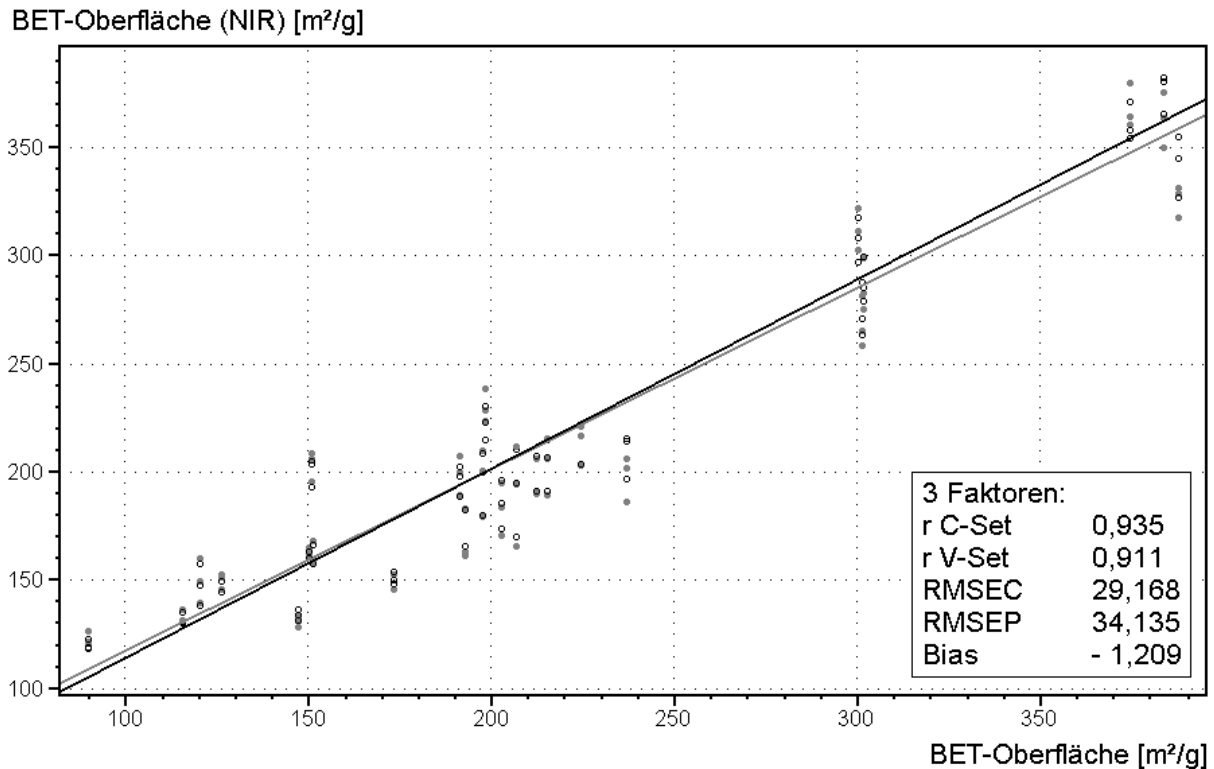


Abb. 4.33.: Korrelation Spezifische Oberfläche: hydrophile und hydrophobe Siliciumdioxide

Der Bias ist in beiden Modellen ca. 1 und damit größer als die entsprechenden Werte der Testsetmethode (0,92 % bzw. 1,83 % bezüglich des SEP). Er beträgt im Modell der hydrophilen Proben 3,00 %, bezogen auf den RMSEP im kombinierten Modell 3,54 %. Da der Bias eine Aussage über die durchschnittlichen Abweichungen der vorhergesagten von den tatsächlichen Werten macht, ist der systematische Fehler der mit der Crossvalidation erhaltenen Modelle höher. Nichtsdestotrotz liegen die Werte unter dem akzeptablen Wert von 5 % bezogen auf den RMSEP.

Das sowohl die hydrophilen als auch die hydrophoben Proben enthaltende Modell (Abb. 4.33.) zeigt Korrelationskoeffizienten  $r$  von 0,94 für das C-Set und 0,91 für das V-Set. Der Wert für das V-Set ist kleiner als der entsprechende Wert der Testsetmethode (0,94). Die Fehlerquadrate von 29 bis 34 m<sup>2</sup>/g liegen bei dem RMSEP ca. 4 m<sup>2</sup>/g über dem entsprechend Vergleichswert der Testsetmethode.



#### 4. Ergebnisse und Diskussion

---

Betrachtet man die Loadings, also die Wichtungen der Hauptkomponenten, so zeigt sich, dass mit drei Faktoren die Modelle, bzw. die damit zu bestimmende spezifische Oberfläche, nicht ausreichend erklärt werden.

Faktor	hydrophil [%]	hydrophil u. hydrophob [%]
1	88	77
2	2	10
3	3	1
$\Sigma$	93	88

Tab. 4.15.: Loadings der Hauptkomponenten

Die spezifische Oberfläche kann aus den spektralen Daten je nach Modell nur zu 93 bzw. 88 % bestimmt werden. Eine weitere Hinzunahme von Faktoren bewirkte keine Verbesserung der Ergebnisse. Bei Hinzunahme von zwei weiteren Faktoren (Faktor 4 und 5) erhöhten sich die Werte für das Modell der hydrophilen Produkte auf 95 % bzw. auf 90 % für das kombinierte Modell. Jeder zusätzliche Faktor, der keine Verbesserung der Ergebnisse bewirkt, verkompliziert das Modell. Es wurde die kleinstmögliche Anzahl Hauptkomponenten zur Berechnung verwendet.

Die mit der Crossvalidation erhaltenen Modelle ergeben insgesamt unpräzisere Ergebnisse als die mit der Testsetmethode berechneten. Aufgrund der Berechnungsart der Crossvalidation (Erklärungen s. Kap. 2.2.6.6.) ist es möglich, vor allem bei einer nur geringen Anzahl Spektren, eine Abschätzung der Modellparameter durchzuführen. Mit einer ergänzenden Testsetvalidation können die Ergebnisse dann überprüft und ggf. verbessert werden.

### 4.3. DE-Wert

Stärke wird neben ihrer Verwendung als Tablettenzerfallshilfsstoff als Ausgangsmaterial für den enzymatischen Abbau zu verschiedenen Produkten verwendet. Diese Produkte unterscheiden sich in der Kettenlänge bzw. der Anzahl an verknüpften Glucosemolekülen [Blanco et al. 2000].

Verschiedene native Stärken und ihre Abbauprodukte Dextrin, Maltodextrin, Maltose und Glucose wurden mit der NIR-Lichtleitersonde spektral vermessen. In Abbildung 4.34. sind die Absorptionsspektren im Bereich von  $4500 - 8000 \text{ cm}^{-1}$  zu sehen. Es ist zu erkennen, dass sich die Spektren des Monomers Glucose und des Dimers Maltose deutlich von den Spektren der Stärken unterscheiden. Dextrin und die Maltodextrine unterscheiden sich in ihren Spektren hingegen kaum von der Stärke.

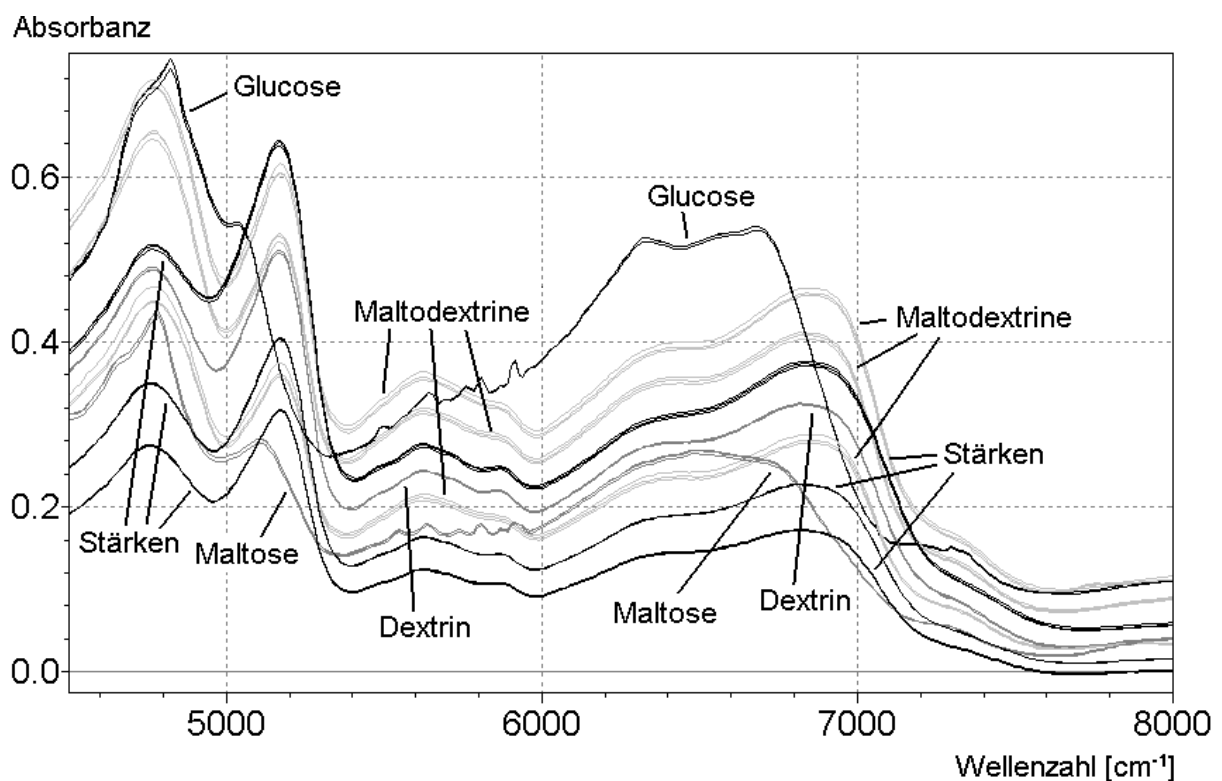


Abb. 4.34.: Stärke und Abbauprodukte: Absorptionsspektren

Zur besseren Differenzierung, insbesondere der Maltodextrine von den Stärken, wurden die Spektren der 1. Ableitung unterzogen (s. Abb. 4.35.).

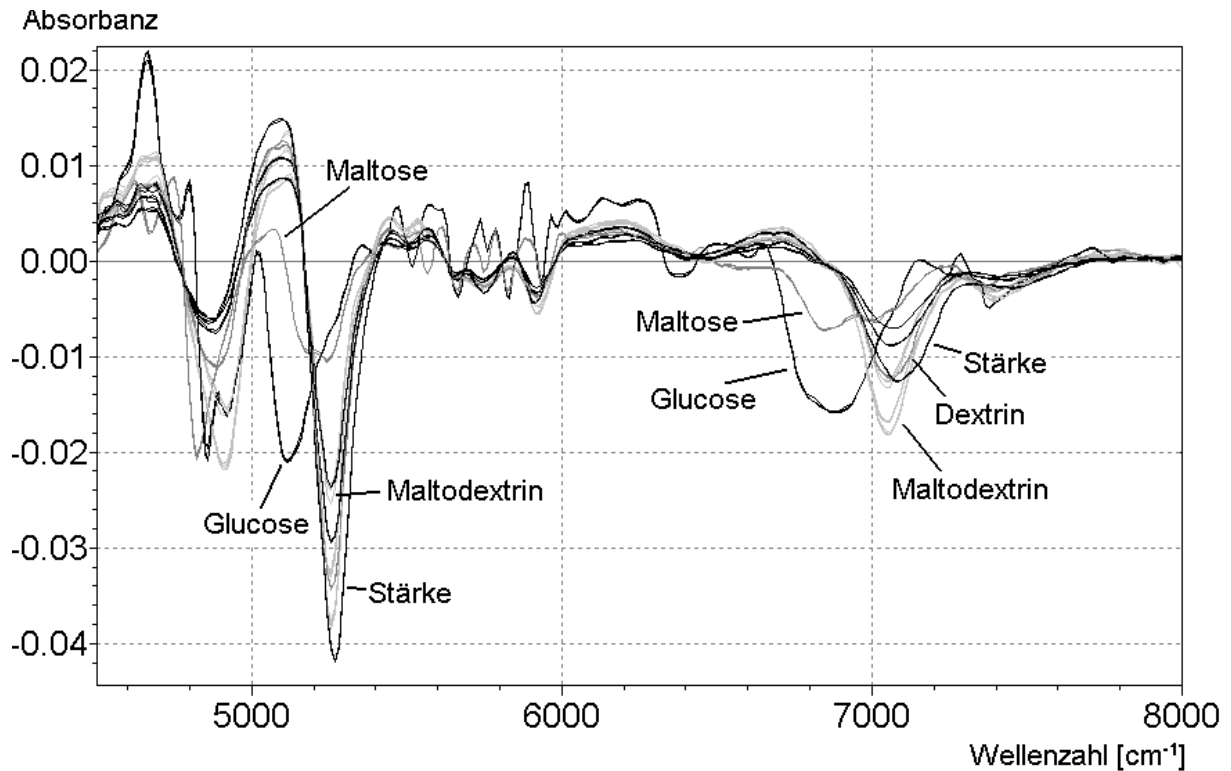


Abb. 4.35.: Stärke und Abbauprodukte: 1. Ableitung

In den vorbehandelten Spektren sind die Abbauprodukte der Stärke in ihren Peaks bzw. den Minima unterschiedlich stark zu kleineren Wellenzahlen im Vergleich zur Stärke verschoben. Besonders deutlich ist das an den Spektren der Glucose und Maltose zu erkennen, wohingegen die Maltodextrine und Dextrin nur geringfügig verschoben sind.

Die Abbauprodukte der Stärke unterscheiden sich in ihrem DE-Wert (Dextrose Equivalent), der ein Maß für den Abbaugrad ist. Dieser Parameter wird mit einer titrimetrischen Konventionsmethode bestimmt, die zeit- und arbeitsaufwendig ist und bei der eine große Menge Abfallprodukte anfallen. Da es sich bei den Maltodextrinen um eine Produktklasse handelt, die einen relativ großen Bereich des DE-Werts von 1 bis 20 umfasst, wurde dieser Parameter unter Zuhilfenahme von getrockneten Glucosesirupen mit einem DE-Wert größer 20 im Folgenden NIR-spektroskopisch quantitativ untersucht.

### 4.3.1. Modelle mit Nircal®

Für die Erstellung von NIR-Kalibrationsmodellen zur Bestimmung des DE-Werts standen 32 Muster zur Verfügung, die sich in ihrem Hydrolysegrad unterschieden, um einen ausreichend weiten Kalibrationsbereich abzudecken. Mit einem DE-Wert bis 20 (Maltodextrin) waren 26 Proben, mit einem Wert über 20 (getrockneter Glucosesirup) sechs Proben vorhanden.

In der folgenden Tabelle 4.16. sind in aufsteigender Reihenfolge die DE-Werte der Maltodextrine aufgeführt. Die Ergebnisse der Lane-Eynon-Methode (nähere Angaben s. Kap. 2.2.4.) wurden den Analysenzertifikaten der Hersteller entnommen.

Produkte	Interne Ch.B.	DE-Wert
Glucidex 2	_Ro1	1,3
Glucidex 2	_Ro2	1,7
Glucidex 1	_Ro1	2,7
Glucidex 6 D	_Ro1	5,8
Glucidex IT 6	_Ro1	6,0
C*Pharm 01980	_CS1	6,3
C*Pharm 01980	_CS2	6,3
C*Pharm 01980	_CS3	6,7
Glucidex 6	_Mr1	6,8
Glucidex IT 8	_Ro1	9,1
Paselli MD-10PH	_AV1	9,4
Paselli MD-10PH	_PZ1	9,4
Glucidex IT 12 W	_Ro2	12,0
Glucidex IT 12	_Ro1	12,6
Lycatab D.S.H.	_Ro1	13,2
Glucidex 12 D	_Ro1	13,5
C*Pharm 01982	_CS1	13,9
C*Pharm 01982	_CS2	13,9
C*Pharm 01982	_CS3	14,6
C*Pharm 01985	_CS1	16,8
Glucidex 17 D	_Ro1	17,5
Glucidex 19 D	_Ro1	18,0
Glucidex IT 19	_Ro1	18,1
C*Pharm 01983	_CS1	18,4
C*Pharm 01983	_CS2	18,7
C*Dry	_Lo1	19,22

Tab. 4.16.: Maltodextrine: DE-Wert

Die DE-Werte der getrockneten Glucosesirupe sind in Tabelle 4.17. aufgelistet.

Produkte	Interne Ch.B.	DE-Wert
Glucidex 21	_Ro1	21,0
C*Pharm 01984	_CS1	21,1
Glucidex 29 D	_Ro1	29,0
Glucidex 32 D	_Ro1	32,8
Glucidex 39	_Ro1	38,4
Glucidex 47	_Ro1	44,0

Tab. 4.17.: Getrocknete Glucosesirupe: DE-Wert

Alle Maltodextrine und getrockneten Glucosesirupe wurden mit der NIR-Lichtleitersonde im Bereich von  $4008 - 9996 \text{ cm}^{-1}$  jeweils dreimal mit neuem Probenmaterial spektral aufgenommen, um eine eventuell vorhandene Inhomoginität der Proben im Modell zu berücksichtigen. Alle 78 Spektren der Maltodextrine sind in Abbildung 4.36. im Bereich von  $4500 - 9000 \text{ cm}^{-1}$  als Absorptionsspektren zusammengefasst dargestellt.

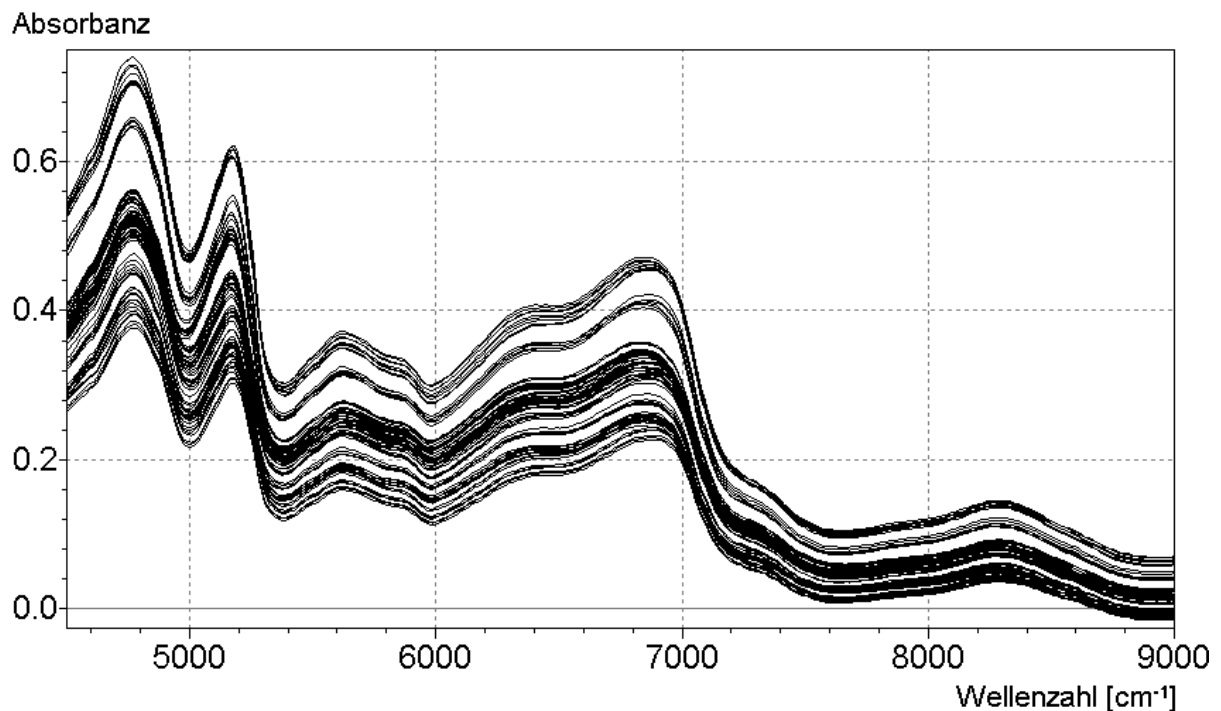


Abb. 4.36.: Maltodextrine: Absorptionsspektren

Aufgrund der Ähnlichkeit der Spektren können die vermessenen Produkte qualitativ einer Substanzklasse zugeordnet werden. Der Einfluss der Partikelgröße auf die Spektren, der sich in der Verschiebung der Spektren entlang der y-Achse bemerkbar macht, ist besonders deutlich im Bereich von  $4500$  bis ca.  $6900 \text{ cm}^{-1}$  zu erkennen. Um diesen Effekt zu minimieren, wurden die Spektren der 1. Ableitung unterzogen.

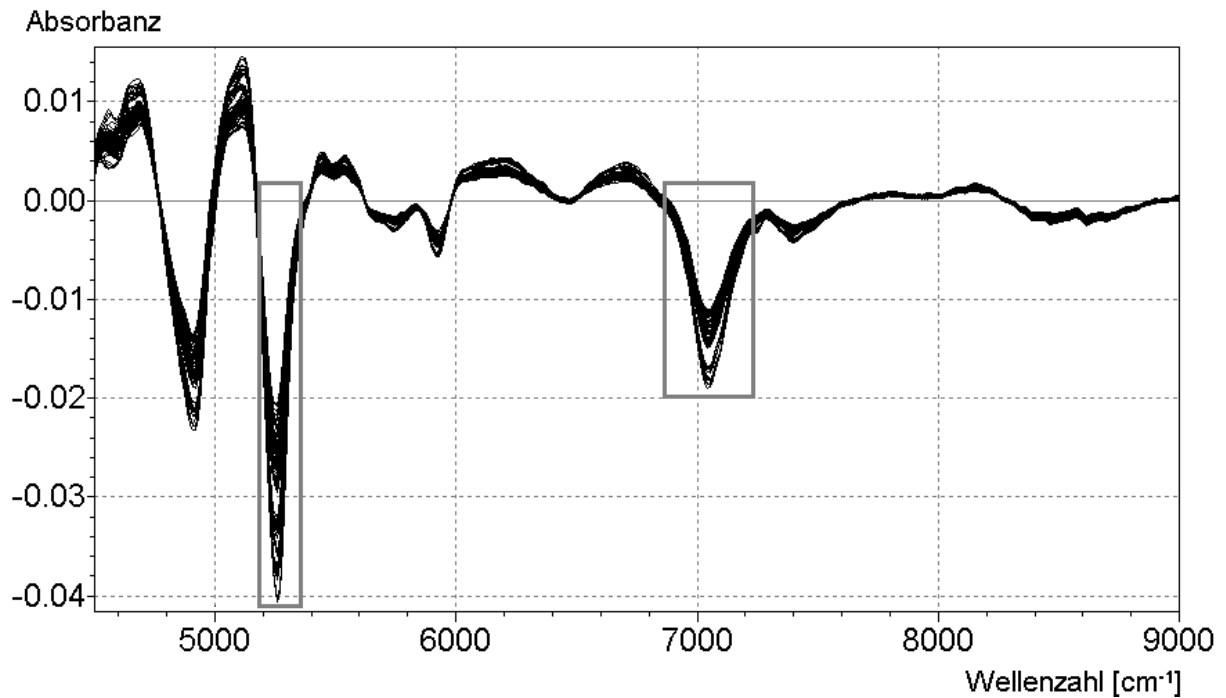


Abb. 4.37.: Maltodextrine: Vorbehandelte Spektren 1. Ableitung

Zur Korrelation der spektralen Werte mit den Referenzdaten wurden die Wellenzahlbereiche 5196 – 5364 cm<sup>-1</sup> und 6852 – 7224 cm<sup>-1</sup>, entsprechend 47 Wellenzahlen, verwendet. Die Kalibrationsbereiche sind in Abbildung 4.37. markiert. Diese Bereiche wurden in Vorabrechnungen optimiert. Der ausgeprägte Wellenzahlenbereich von 4500 – 5200 cm<sup>-1</sup> wurde aufgrund des Erhalts von weniger guten Ergebnissen nicht in die weiteren Berechnungen aufgenommen.

Es wurden folgende Kalibrationsmodelle erstellt:

- Maltodextrine: 78 Spektren
- Maltodextrine und Glucosesirupe: 96 Spektren

Mit der optimierten Zahl von vier Hauptkomponenten (Faktoren) wurden die jeweiligen Kalibrationen mit der Methode der Testsetvalidation erstellt. In der folgenden Abbildung 4.38. sind die mit NIR vorhergesagten gegen die gemessenen Werte des DE-Werts der Maltodextrine inklusive der Leistungsparameter graphisch dargestellt.

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

In Abbildung 4.38. ist deutlich die gleichmäßige Verteilung der Proben über den gesamten Kalibrationsbereich zu erkennen.

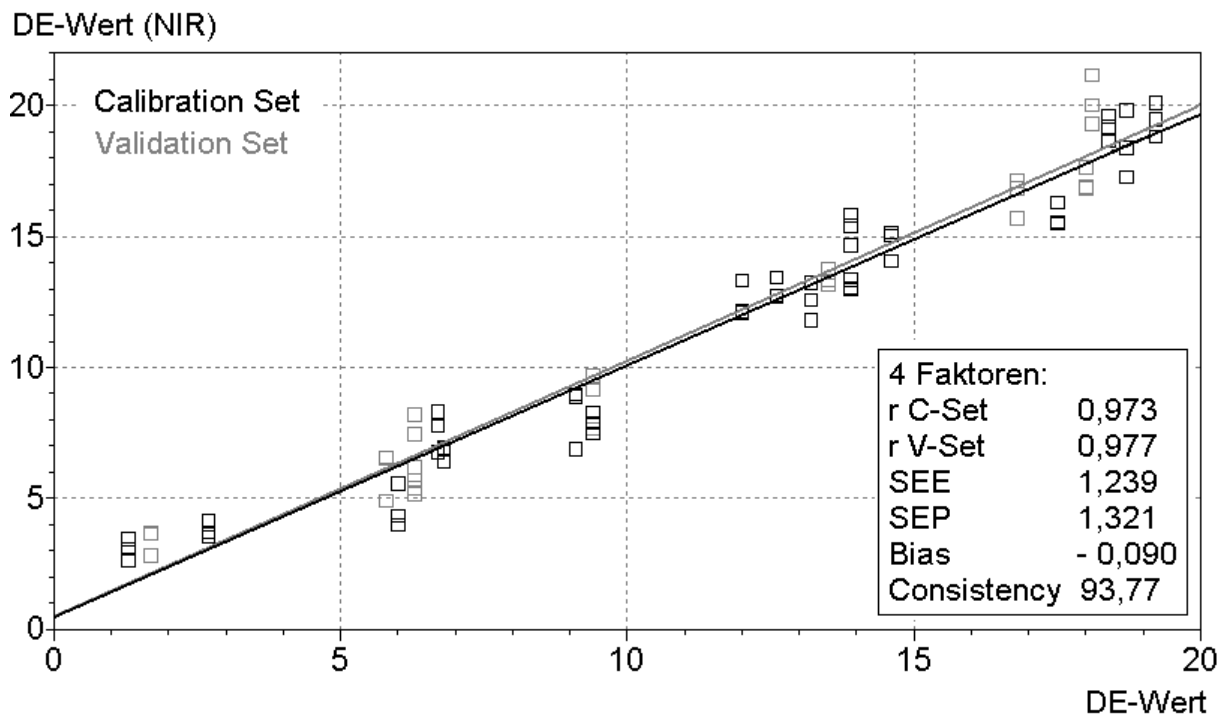


Abb. 4.38.: Korrelation DE-Wert: Maltodextrine

Die Korrelationskoeffizienten  $r$  des Modells sind größer 0,97, der Bias beträgt  $-0,09$ . Absolut gesehen ist dieser systematische Fehler bezogen auf den Kalibrationsbereich sehr klein, doch liegt er mit dem prozentualen Anteil von 6,81 % bezogen auf den SEP über dem akzeptablen Wert von 5 %. Der Werte der Consistency ist größer 90 %, was auf eine nur geringe Differenz der Standardfehler hinweist. Die Standardfehler SEE (Standard error of estimation) und SEP (Standard error of prediction) betragen ca. 1,3. Diese liegen somit deutlich unter der von der Ph. Eur. für Maltodextrine zugelassenen Abweichung von  $\pm 2$  Einheiten [Ph. Eur. 2001]. Da die Methode der NIRS nur unter Verwendung von Referenzdaten zur Kalibration verwendet werden kann, kann die NIRS-Methode keine besseren Resultate erzielen als die Referenzmethode. Die Vorhersage des DE-Werts mit der NIR-Spektroskopie ist somit als sehr gut zu bewerten.

In Abbildung 4.39. ist das um die getrockneten Glucosesirupe mit DE-Werten über 20 erweiterte Modell dargestellt. Die vorhergesagten (predicted) sind gegen die gemessenen DE-Werte aufgetragen.

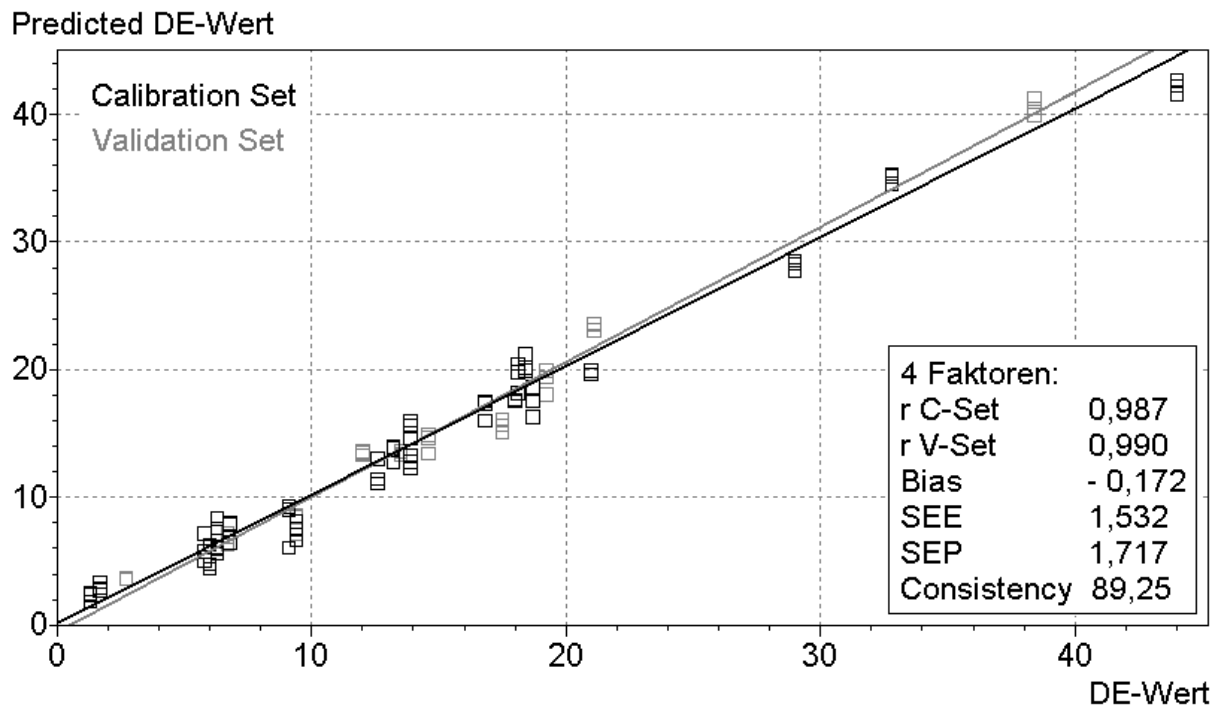


Abb. 4.39.: Korrelation DE-Wert: Maltodextrine und Glucosesirupe

Im Kalibrationsbereich von ca. 21 bis 44 sind relativ wenige Kalibrationsmuster vorhanden. Nichtsdestotrotz schwanken die Messergebnisse kaum um die Regressionsgeraden. Die Ergebnisse des Modells sind mit Korrelationskoeffizienten von 0,99 als sehr gut zu bewerten. Der Bias, der den systematischen Fehler darstellt, liegt mit 10,02 % bezogen auf den SEP weit über dem akzeptablen Wert von 5 %. Der Standardfehler liegt bei 1,5 bzw. 1,7 Einheiten und die daraus sich berechnete Consistency bei annähernd 90 %. Da für Maltodextrine eine Abweichung von 2 Einheiten und für getrocknete Glucosesirupe von 10 Einheiten laut Ph. Eur. [Ph. Eur. 2001] zulässig ist, liegen die Ergebnisse der Korrelation deutlich darunter.

Die NIR-Spektroskopie ist sehr gut geeignet, den DE-Wert der Stärkeabbauprodukte Maltodextrin und Glucosesirup unter Zuhilfenahme von Kalibrationsmodellen mit einer der Referenzmethode vergleichbaren Präzision schnell und zerstörungsfrei zu bestimmen.



### 4.3.2. Modelle mit Unscrambler®

Um die Ergebnisse der mit der Testsetvalidation erhaltenen Kalibrationsmodelle zu vergleichen, wurde eine Crossvalidation mit den gleichen Daten durchgeführt. Dazu wurden die Originalspektren für die Berechnung in die Software Unscrambler® 7.6 importiert.

Die Absorptionsspektren wurden mit der 1. Ableitung datenvorbehandelt. Zur Berechnung wurden die Wellenzahlbereiche  $5196 - 5364 \text{ cm}^{-1}$  und  $6852 - 7224 \text{ cm}^{-1}$ , entsprechend 47 Wellenzahlen, mit vier Hauptkomponenten, analog der Testsetmethode, verwendet.

Es wurden folgende NIR-Kalibrationsmodelle erstellt:

- Maltodextrine: 78 Spektren
- Maltodextrine und Glucosesirupe: 96 Spektren

In der folgenden Abbildung 4.40. ist das Kalibrationsmodell der Maltodextrine inklusive der Leistungsparameter dargestellt.

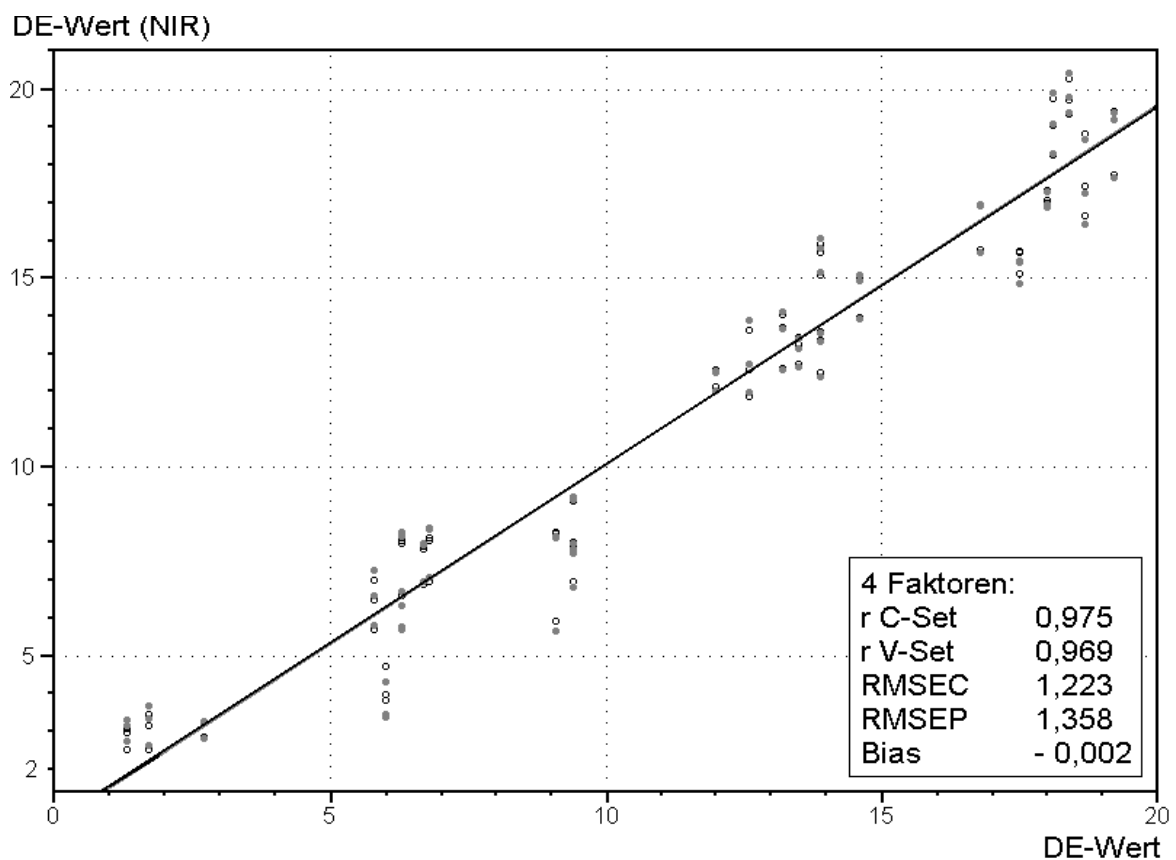


Abb. 4.40.: Korrelation DE-Wert: Maltodextrine

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

Graphisch dargestellt sind die mittels der NIR vorhergesagten gegen die gemessenen Messwerte. Der sehr kleine Bias nahe 0, der einen prozentualen Anteil von 0,15 % am RMSEP hat, ist sehr viel kleiner als der entsprechende Wert der Testsetmethode (6,81 %). Die Korrelationskoeffizienten  $r$  von größer 0,97 sind vergleichbar mit den entsprechenden Ergebnissen der Testsetvalidation. Ebenso sind die Werte der Fehlerabweichungsquadrate RMSEC und RMSEP der Crossvalidation sehr ähnlich zu den entsprechenden Standardfehlern der Testsetmethode.

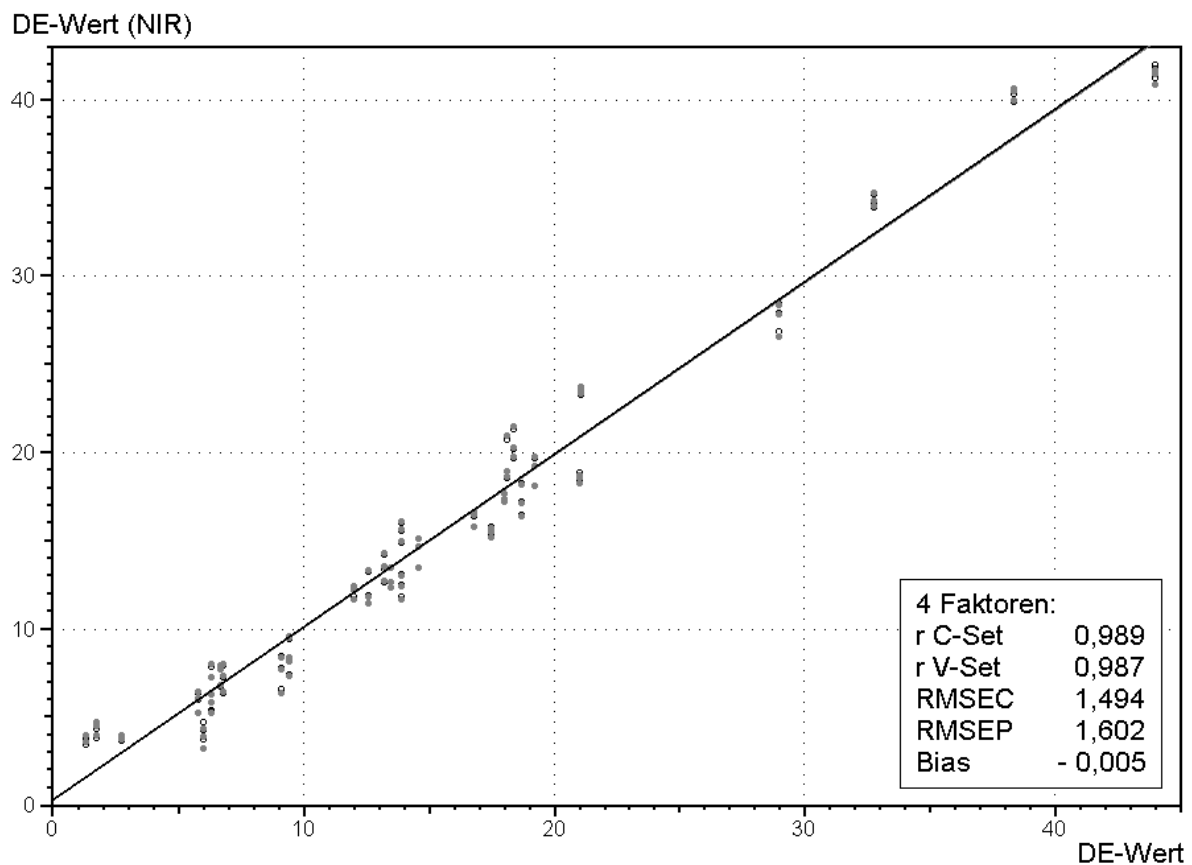


Abb. 4.41.: Korrelation DE-Wert: Maltodextrine und Glucosesirupe

Das Modell der Maltodextrine und Glucosesirupe (Abb. 4.41.) weist in den Ergebnissen der zwei verschiedenen Validationsmethoden kaum Unterschiede auf. Die Korrelationskoeffizienten  $r$  liegen bei ca. 0,99 und die Fehlerabweichungsquadrate bei ca. 1,6 Einheiten und sind damit geringfügig kleiner als in der Testsetmethode. Der Bias ist sehr klein bzw. annähernd 0. Er hat einen Anteil von 0,31 % am RMSEP. Somit ist in beiden Modellen der Bias wesentlich kleiner als in der Testsetmethode.

In Tabelle 4.19. sind die Loadings, d. h. die Wichtungen, der einzelnen Hauptkomponenten aufgeführt. Diese machen eine Aussage darüber, zu welchem prozentualen Anteil jeder einzelne Faktor die zu bestimmende Zielgröße beschreibt.

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

---

Faktor	Maltodextrine [%]	Maltodextrine u. Glucosesirupe [%]
1	53	29
2	24	54
3	4	5
4	13	10
$\Sigma$	94	98

Tab. 4.18.: Loadings der Hauptkomponenten

Der DE-Wert der Maltodextrine wird zu 94 % durch die Spektren erklärt, das Modell mit dem breiteren Kalibrationsbereich ist sogar zu 98 % mittels der spektralen Information erklärbar. Diese hohen Werte erklären auch die guten Ergebnisse der Kalibrationsmodelle. Die Anzahl der Hauptkomponenten ist ausreichend, jeder weitere Faktor liefert keine zusätzliche Information bzw. addiert nur Geräterauschen, was eine ungenügende Spektrenrekonstruktion zur Folge hat.

Zur Bestimmung des DE-Werts von Stärkeabbauprodukten, insbesondere von Maltodextrin und Glucosesirup, zeigt die Methode der Crossvalidierung eine Verbesserung bzw. Veränderung der Ergebnisse im Vergleich zur Testsetvalidation, vorwiegend bezogen auf den systematischen Fehler. Da die Crossvalidierung die Daten wesentlich systematischer verwendet, und die Testsetmethode den Nachteil der manuellen Zuordnung der Spektren in die Sets hat, sollte die Crossvalidierung, wenn möglich und vorhanden, verwendet werden.

## 4.4. Qualitative Untersuchungen

### 4.4.1. Hochdisperses und gefälltes Siliciumdioxid

Für die Erstellung eines Modells zur Identifizierung von Siliciumdioxiden standen 25 hochdisperse und sieben gefällte Proben zur Verfügung. Eine kurze Übersicht der untersuchten Muster ist Tabelle 4.19. zu entnehmen.

Hochdisperse Siliciumdioxide
Aerosil 90, 150, 200, 300, 380, R972
HDK S13, V15, N20, T30, T40, H15, H18, H20, H30
Cab-o-sil LM-150, M-5, H-5, EH-5
Gefällte Siliciumdioxide
Syloid 72 FP, 74 FP, 244 FP, AL-1, C807, ED2
HDK H2000

Tab. 4.19.: *Verwendete Siliciumdioxide*

Zur Untersuchung der Kristallinität wurden Röntgendiffraktogramme der Proben angefertigt. Beispielhaft sind in Abbildung 4.42. drei Diffraktogramme von Proben unterschiedlicher Herstellungsweise und verschiedener Hydrophilie bzw. Hydrophobie dargestellt. Aufgetragen sind die Intensität (counts) gegen die doppelte Winkelgeschwindigkeit  $^{\circ}2\theta$  des Detektors im Bereich von 4 bis  $45^{\circ}2\theta$ .

Aus den Abbildungen ist zu erkennen, dass es sich bei allen Proben um vollständig amorphe Substanzen handelt, erkennbar an dem sogenannten „Halo“ (= breiter Peak) mit dem Maximum bei  $22^{\circ}2\theta$ . Dieser tritt bei nicht-kohärent gestreuter Röntgenstrahlung auf [Beyer et al. 1987]. Die Peaks bei  $9^{\circ}2\theta$  und  $38^{\circ}2\theta$  stammen vom Aluminium des Probenhalters. Die Stärke der Aluminiumpeaks ist von der Packungsdichte bzw. der Menge der auf dem Probenhalter befindlichen Probe abhängig. Aus den Diffraktogrammen sind keine Unterschiede zwischen den Proben bezüglich der unterschiedlichen Herstellungsweisen zu erkennen.

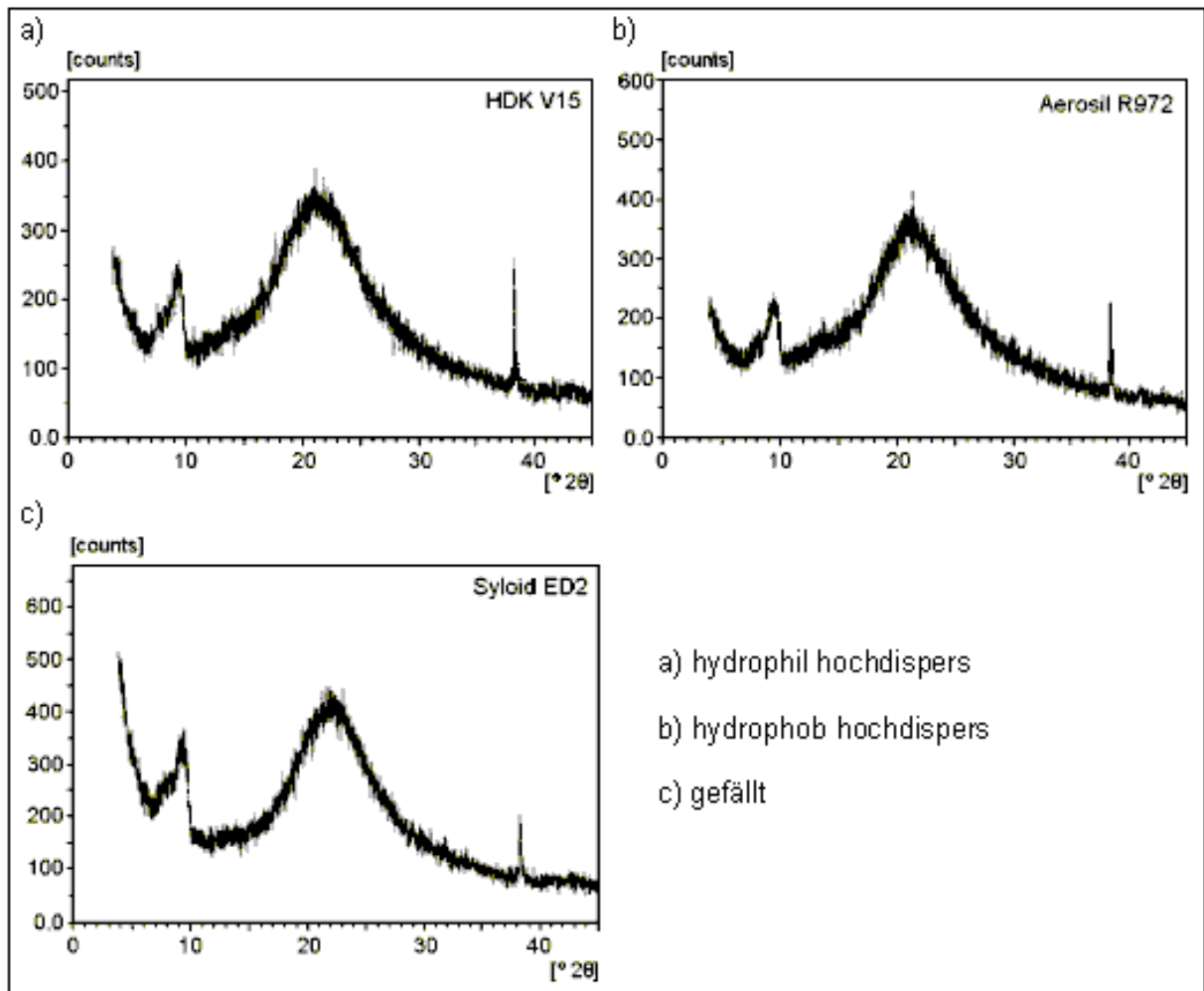


Abb. 4.42.: Röntgendiffraktogramme

Da mit dieser Methode keine Unterscheidung der unterschiedlichen Muster möglich war, wurden die Proben mit der NIR-Lichtleitersonde im Bereich von  $4008 - 9996 \text{ cm}^{-1}$  spektral jeweils dreimal mit neuem Material aufgenommen.

In der folgenden Abbildung 4.43. sind die 96 Absorptionsspektren aller Substanzen im Bereich von  $4500 - 8000 \text{ cm}^{-1}$  dargestellt.

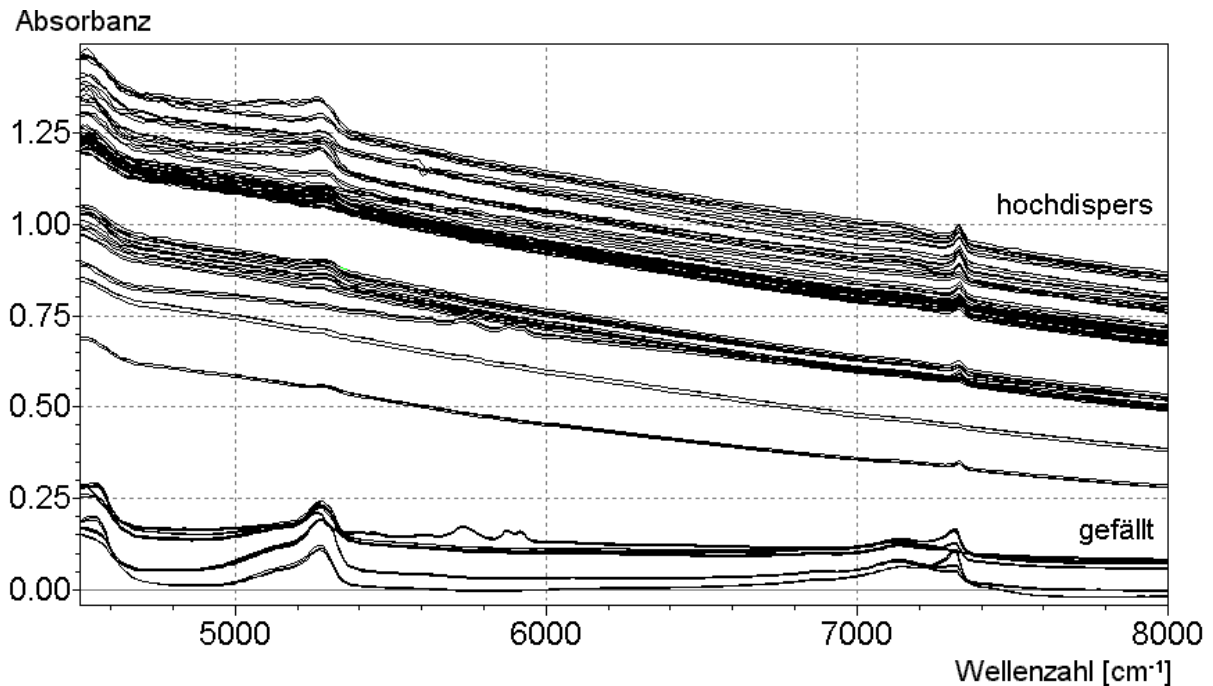


Abb. 4.43. Absorptionsspektren

Deutlich sind aus der Gesamtheit der Spektren die zwei Gruppen der Siliciumdioxide zu unterscheiden. Sowohl die hochdispersen als auch die gefällten Produkte weisen bei den Wellenzahlen von  $4500 - 4700 \text{ cm}^{-1}$  und ca.  $5300 \text{ cm}^{-1}$  die Banden der OH-Kombinationsschwingungen und bei ca.  $7300 \text{ cm}^{-1}$  die Bande der 1. Oberschwingung der OH-Gruppe auf.

Unter Verwendung von zwei Faktoren (Hauptkomponenten) wurde im Wellenzahlbereich von  $4500 - 8000 \text{ cm}^{-1}$ , entsprechend 293 Wellenzahlen, eine Clusteranalyse (Hauptkomponentenanalyse) mit den unbehandelten Absorptionsspektren durchgeführt. Verwendet wurde zur Berechnung die Software Nircal<sup>®</sup> 3.04. Dieser Bereich zur Datenanalyse wurde in Vorabberechnungen ausgewählt. Es zeigte sich, dass das Herausnehmen von einzelnen Wellenzahlen bzw. Wellenzahlenbereichen zu einer Verschlechterung der Ergebnisse bzw. zu einer ungenügenden Zuordnung der Proben führte.

In Abbildung 4.44. ist der Zweifaktorplot des Faktors 1 gegen Faktor 2 dargestellt.

Deutlich ist die Auftrennung in zwei Cluster zu erkennen, d. h. pro Merkmal (sogenanntes Property) wurde ein Cluster gebildet. Alle Substanzen wurden der richtigen Klasse zugeordnet.

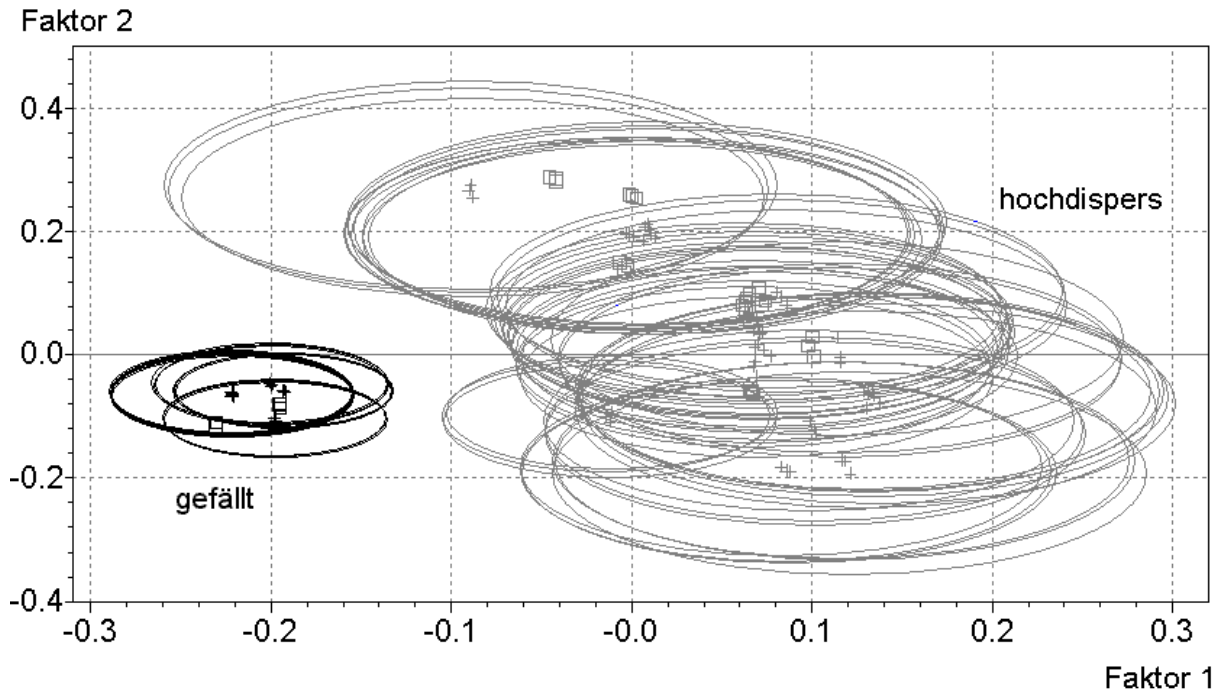


Abb. 4.44.: Zweifaktorplot Siliciumdioxide

Um die aus der unterschiedlichen Partikelgröße resultierenden additiven Effekte (Verschiebung entlang der y-Achse) in den Absorptionsspektren (Abb. 4.43.) zu minimieren, wurden die Spektren einer 1. Ableitung unterzogen. In Abbildung 4.45. sind die vorbehandelten Spektren im Bereich von  $6900 - 7400 \text{ cm}^{-1}$  dargestellt.

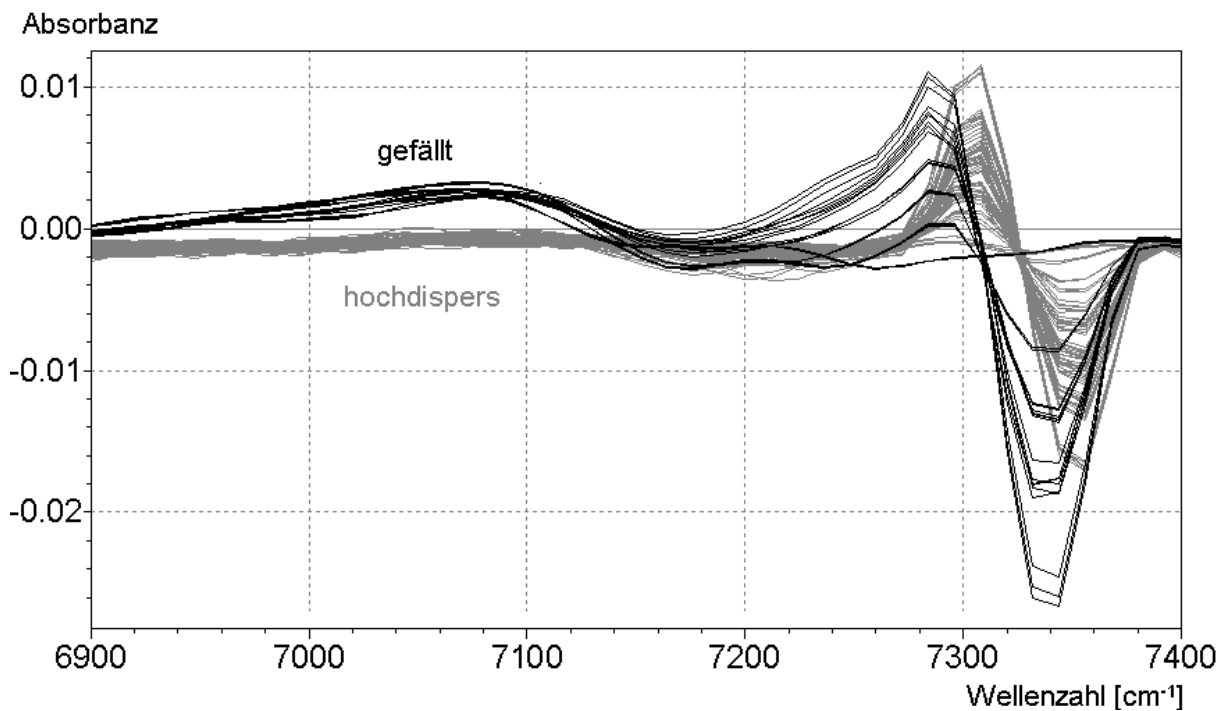


Abb. 4.45.: Siliciumdioxide: 1. Ableitung

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

Die Spektren sind im Bereich von ca.  $6900 - 7120 \text{ cm}^{-1}$  deutlich in zwei Gruppen getrennt. Im Spektralbereich von  $7250 - 7380 \text{ cm}^{-1}$  zeigen die Peaks der gefällten Proben eine Linksverschiebung um ca.  $20 \text{ cm}^{-1}$  gegenüber den Spektren der hochdispersen Muster.

Aufgrund der deutlich zu unterscheidenden Bereiche der abgeleiteten Spektren wurde eine Clusteranalyse im Bereich von  $6948 - 7116 \text{ cm}^{-1}$ , entsprechend 15 Wellenzahlen, durchgeführt. Zur Berechnung wurden zwei Hauptkomponenten verwendet.

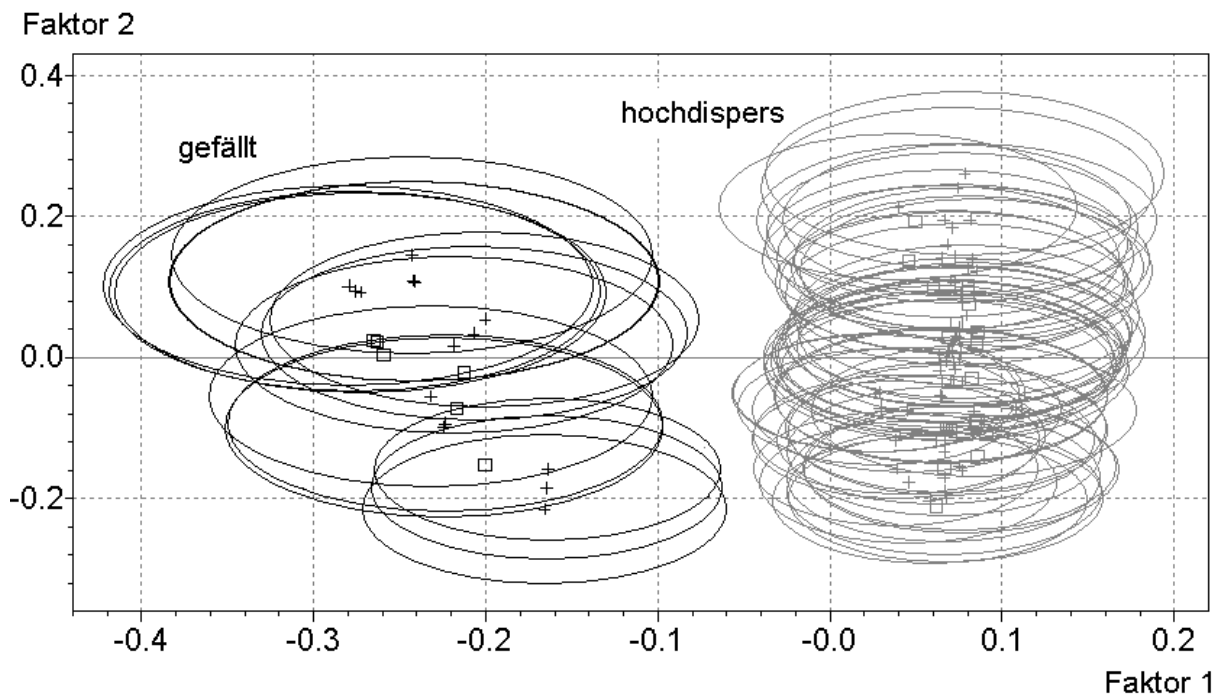


Abb. 4.46.: Zweifaktorplot: Siliciumdioxide (vorbehandelt)

Im Zweifaktorplot (Abb. 4.46.) sind die Wichtungen (Loadings) von Faktor 1 gegen Faktor 2 aufgetragen. Deutlich ist die Auftrennung der zwei Properties (Merkmale) in zwei Cluster zu erkennen. Alle Substanzen wurden den richtigen Gruppen zugeordnet. Im Gegensatz zum Modell, das die Originalspektren zur Berechnung verwendete, sind hier die Cluster von ähnlicher Größe (vgl. Abb. 4.44.).

Mit der NIR-Spektroskopie können Siliciumdioxide identifiziert und der entsprechenden Herstellungsweise zugeordnet werden. Es können sowohl die Originalspektren als auch die vorbehandelten Spektren zur Erstellung eines Modells verwendet werden. Die Berechnung mit den vorbehandelten Spektren liefert ein robusteres Modell, da die Einflussgröße der Partikelgröße und die damit verbundenen Streueffekte minimiert werden.



### 4.4.2. Magnesiumstearat

Magnesiumstearat ist das am häufigsten verwendete Schmiermittel in der Produktion von festen Arzneiformen. Die Güte der Schmierfähigkeit hängt von der kristallinen Form des Magnesiumstearats ab, unabhängig von seiner pflanzlichen oder tierischen Herkunft [Friedrich 2002]. Aufgrund der tierischen Herkunft und der damit verbundenen BSE-Problematik, werden diese Magnesiumstearate immer häufiger gegen pflanzliche Produkte ausgetauscht werden. Für eine problemlose Austauschbarkeit ist die Kenntnis der Kristallinität erforderlich.

#### 4.4.2.1. Röntgendiffraktometrie

Zur Erstellung eines Modells zur Unterscheidung der kristallinen Form von Magnesiumstearaten mittels NIR-Spektroskopie standen 23 Muster zur Verfügung, wovon 15 pflanzlicher und acht tierischer Herkunft waren. Von jeder Probe wurde ein Röntgendiffraktogramm im Bereich von 4 bis 40 °2 $\theta$  aufgenommen.

In Abbildung 4.47. sind beispielhaft drei Röntgendiffraktogramme aufgeführt, die durch einen unterschiedlichen Kristallhabitus charakterisiert sind. Aufgetragen ist die Intensität (counts) gegen die doppelte Umdrehungsgeschwindigkeit des Detektors °2 $\theta$ .

Sowohl die Nadeln als auch die Plättchen/ Gemische zeichnen sich durch einen großen spitzen Peak bei 21 – 22 °2 $\theta$  aus. Zusätzlich tritt bei den Nadeln bei ca. 20 °2 $\theta$  ein kleiner spitzer Peak im Diffraktogramm auf. Dadurch ist eine Unterscheidung möglich. Die amorphe gestaltlose Form ist an dem charakteristischen breiten „Halo“ (= breiter Peak) zwischen 18 und 25 °2 $\theta$  mit dem Maximum bei 21 °2 $\theta$  zu erkennen [Müller et al. 1982]. Je nach Wassergehalt der Proben, sind die Peaks der Nadeln und Plättchen/ Gemische bei 21 – 24 °2 $\theta$  unterschiedlich stark aufgespalten.

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

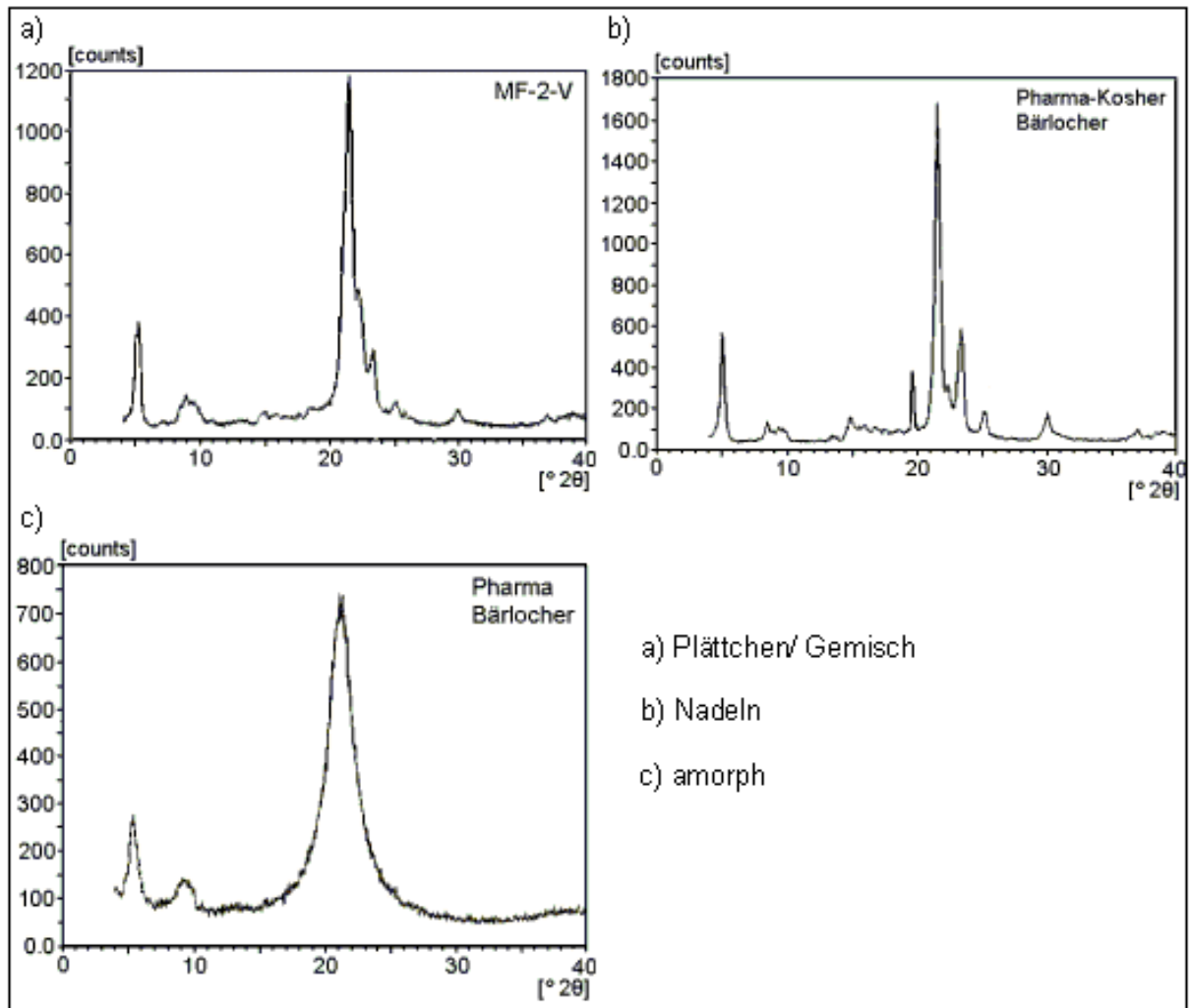


Abb. 4.47.: Röntgendiffraktogramme

In den folgenden Tabellen 4.20. und 4.21. sind die Ergebnisse der Röntgenbeugungsuntersuchungen aufgeführt.

Produkte	Interne Ch. B.	Kristallhabitus
<b>tierisch</b>		
LIGA techn.	_PG1	Plättchen/ Gemisch
NF IMP Food Grade	_Ma1	Plättchen/ Gemisch
PM	_BL1	Plättchen/ Gemisch
SW-F	_BL1	Plättchen/ Gemisch
Pharma	_ST1	amorph
PM	_JF1	amorph
Desitin tierisch*	_JF1	amorph
Pharma	_BL1	amorph

Tab. 4.20.: Ergebnisse Röntgendiffraktometrie (\*Muster von Desitin, Hersteller unbekannt)

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

Die acht Proben tierischer Herkunft verteilen sich zur Hälfte auf amorphe Magnesiumstearate und zur Hälfte auf Plättchen/ Gemische.

Produkte	Interne Ch. B.	Kristallhabitus
<b>pflanzlich</b>		
LIGA Euro	_He1	Plättchen/ Gemisch
LIGA Euro	_PG1	Plättchen/ Gemisch
LIGA USP	_Mr1	Plättchen/ Gemisch
LIGA USP	_Mr2	Plättchen/ Gemisch
LIGA USP	_Mr3	Plättchen/ Gemisch
LIGA USP	_Mr4	Plättchen/ Gemisch
LIGA USP	_PG1	Plättchen/ Gemisch
MF-2-V	_Ak1	Plättchen/ Gemisch
MF-2-V	_K1	Plättchen/ Gemisch
NF – Non bovine	_Ma1	Plättchen/ Gemisch
Pflanzlich	_Lo1	Plättchen/ Gemisch
Pharma/ Kosher	_BL1	Plättchen/ Gemisch
Desitin pflanzlich*	_JF1	amorph
Pharma vegetable	_JF1	amorph
Magnesium stearate	_JF1	Nadeln

Tab. 4.21.: Ergebnisse Röntgendiffraktometrie (\*Muster von Desitin, Hersteller unbekannt)

Bei den 15 pflanzlichen Mustern liegen 12 Proben als Plättchen/ Gemische, eine Probe als Nadeln und zwei Proben amorph vor. Insgesamt ergeben sich 16 Proben als Plättchen/ Gemische, eine Probe als Nadeln. Sechs Proben liegen amorph vor.

#### 4.4.2.2. NIR-Modelle

Zur Erstellung der Kalibrationsmodelle der Magnesiumstearate wurden alle 23 Proben mit der NIR-Lichtleitersonde im Bereich von  $4008 - 9996 \text{ cm}^{-1}$  in diffuser Reflexion jeweils dreimal mit neuem Material vermessen. Die nachfolgende Abbildung 4.48. zeigt zusammengefasst alle 69 Absorptionsspektren im Bereich von  $4500 - 9000 \text{ cm}^{-1}$ .

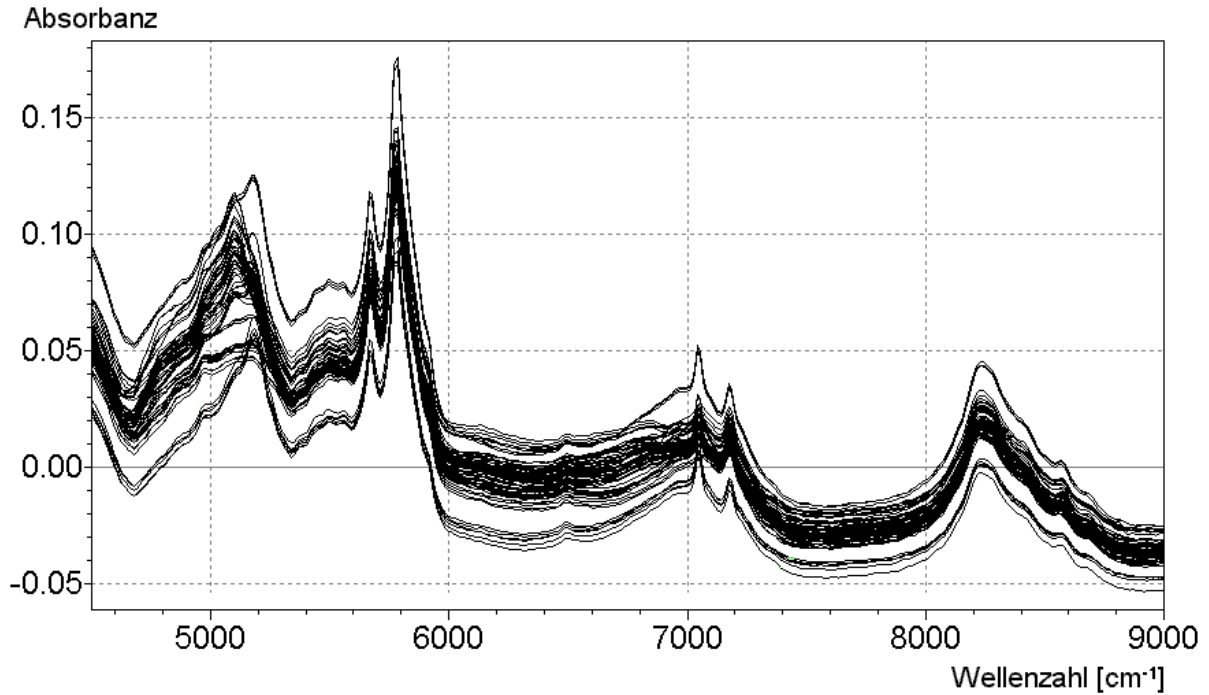


Abb. 4.48.: Absorptionsspektren

Im Bereich von ca. 4900 – 5300 cm<sup>-1</sup> sind deutliche Varianzen in den Spektren erkennbar. Um diese Unterschiede deutlicher zu machen, wurden die Spektren einer 1. Ableitung nach Savitzky-Golay unterzogen.

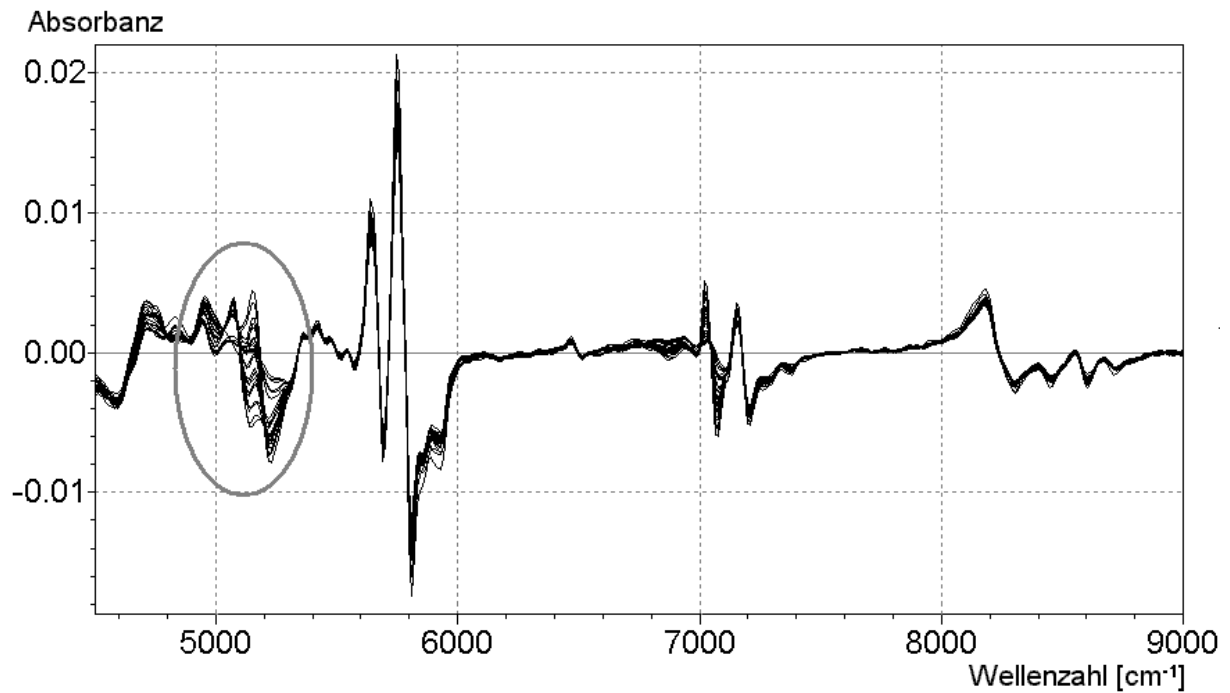


Abb. 4.49.: Vorbehandelte Spektren: 1. Ableitung (Mittelwertspektren)

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

In Abbildung 4.49. sind die vorbehandelten Spektren im Bereich von  $4500 - 9000 \text{ cm}^{-1}$  dargestellt, wobei zur übersichtlicheren Ansicht die Mittelwertspektren der drei Spektren jeder Probe verwendet wurden. Der markierte spektrale Bereich von ca.  $5000 - 5300 \text{ cm}^{-1}$  ist im Folgenden vergrößert dargestellt.

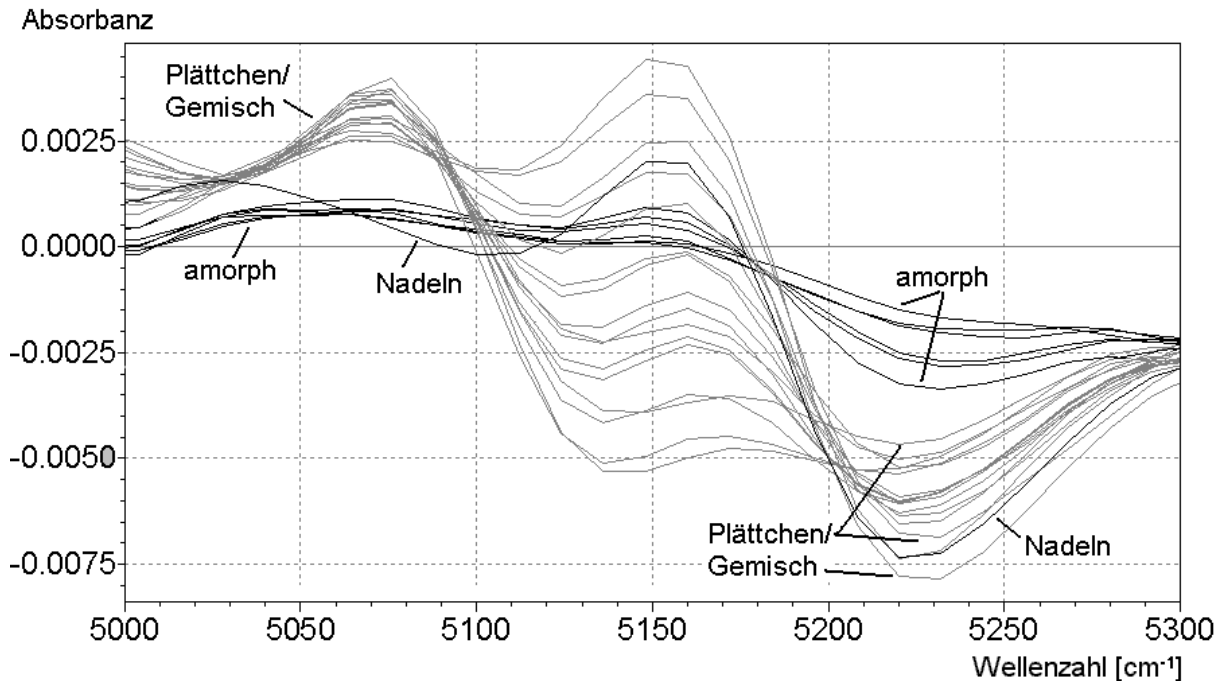


Abb. 4.50.: Vorbehandelte Spektren: 1. Ableitung (Ausschnitt)

Sowohl die amorphen Proben, als auch die Plättchen/ Gemische sind aufgrund der Ähnlichkeit ihrer Spektren deutlich als jeweils einer Gruppe zugehörig zu erkennen. Das Spektrum der Nadeln zeigt Unterschiede zu den anderen Spektren im Wellenzahlbereich von  $5040 - 5120 \text{ cm}^{-1}$ . Ab einer Wellenzahl von ca.  $5130 \text{ cm}^{-1}$  sind die Nadeln nicht mehr von den Spektren der Plättchen/ Gemische unterscheidbar. Dies kann möglicherweise daran liegen, dass in den Proben der Plättchen/ Gemische auch Nadeln enthalten sind. Im Bereich von  $5190 - 5270 \text{ cm}^{-1}$  sind die Spektren der amorphen deutlich von denen der kristallinen Proben getrennt.

Zur Unterscheidung der Magnesiumstearate bezüglich des Kristallhabitusses wurde mit Nircal® 3.04 eine Clusteranalyse im optimierten Bereich von  $5040 - 5292 \text{ cm}^{-1}$ , entsprechend 22 Wellenzahlen, mit drei Hauptkomponenten (Faktoren) durchgeführt. Zur Berechnung wurden alle 69 vorbehandelten Spektren verwendet.

Im Folgenden ist der Zweifaktorplot des Faktors 2 gegen Faktor 3 dargestellt.

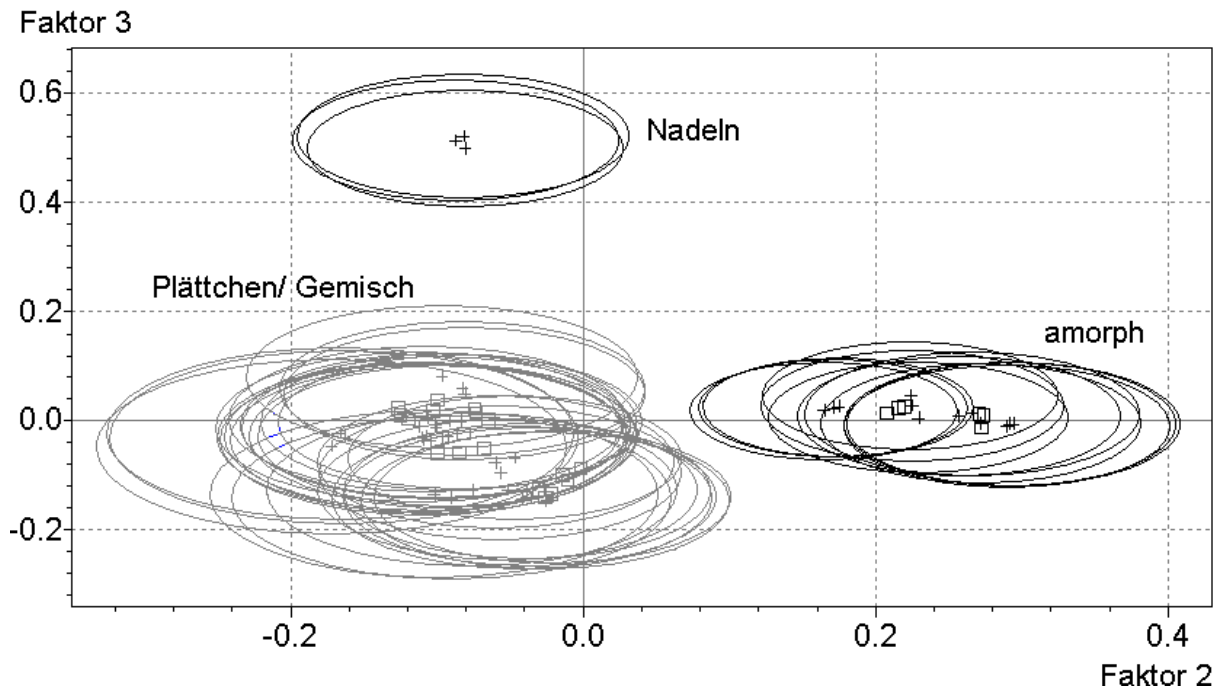


Abb. 4.51.: Zweifaktorplot: 1. Ableitung

Deutlich ist die Auftrennung in drei Cluster zu erkennen, alle Proben wurden der richtigen Gruppe zugeordnet.

Des Weiteren wurden die Absorptionsspektren ebenfalls mit einer 2. Ableitung vorbehandelt, um den Bereich von  $4900 - 5300 \text{ cm}^{-1}$  weiter zu untersuchen.

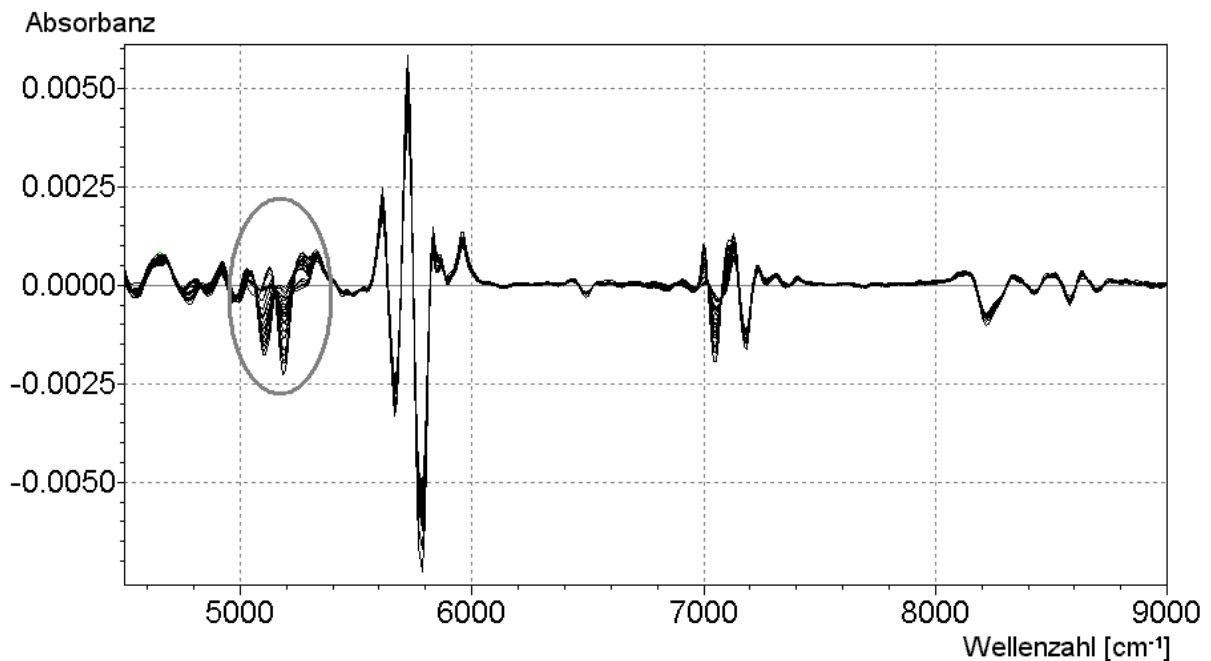


Abb. 4.52.: Vorbearbeitete Spektren: 2. Ableitung (Mittelwertspektren)

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

Die vorbehandelten Spektren der 2. Ableitung zeigen im markierten Bereich der Abbildung 4.52. deutliche spektrale Unterschiede. Dieser Bereich ist vergrößert in Abbildung 4.53. dargestellt. Zur besseren Übersichtlichkeit sind die Mittelwertspektren zu sehen, durchgeführt wurden die Berechnungen mit allen 69 Spektren.

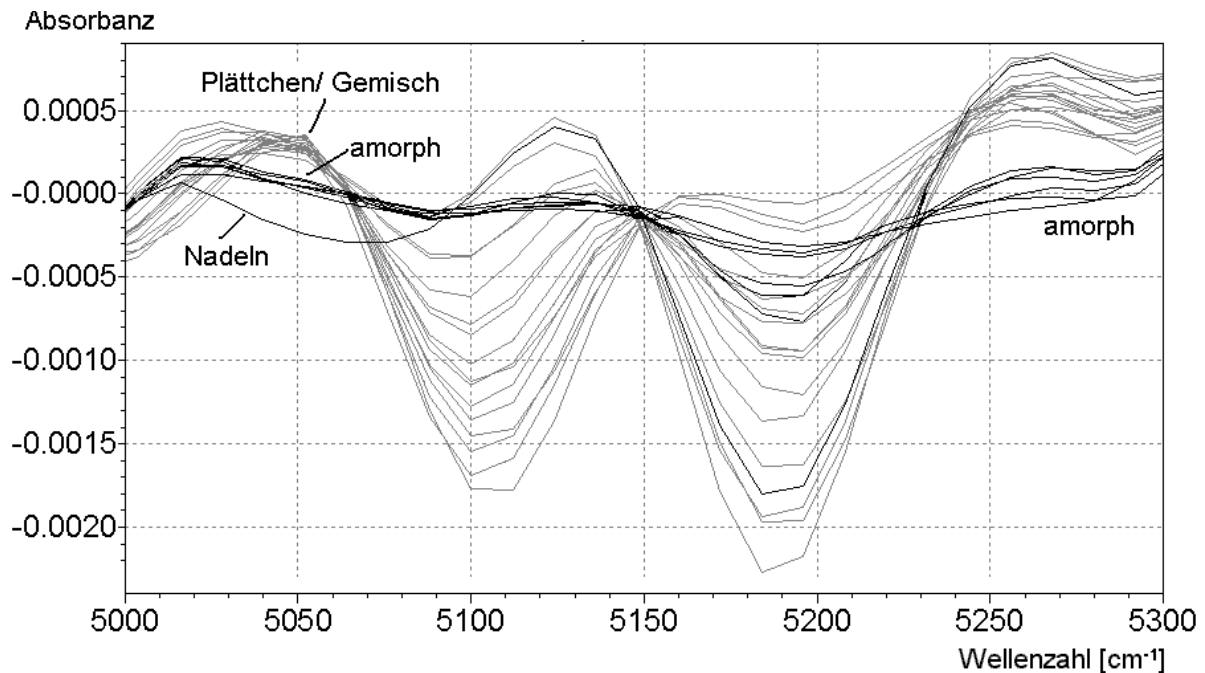


Abb. 4.53.: Vorbehandelte Spektren: 2. Ableitung (Ausschnitt)

Die Spektren sind im Bereich von  $5030 - 5070 \text{ cm}^{-1}$  deutlich in drei Gruppen getrennt. Bei Wellenzahlen von  $5230 - 5290 \text{ cm}^{-1}$  ist eine deutliche Unterscheidung der kristallinen und amorphen Produkte möglich, Nadeln und Plättchen/ Gemische sind hier spektral nicht unterscheidbar.

Mit der Software Nircal<sup>®</sup> 3.04 wurde im Bereich von  $5028 - 5280 \text{ cm}^{-1}$ , entsprechend 22 Wellenzahlen, eine weitere Clusteranalyse mit drei Faktoren (Hauptkomponenten) durchgeführt. In Abbildung 4.54. ist der Zweifaktorplot des Faktors 2 gegen Faktor 3 graphisch dargestellt.

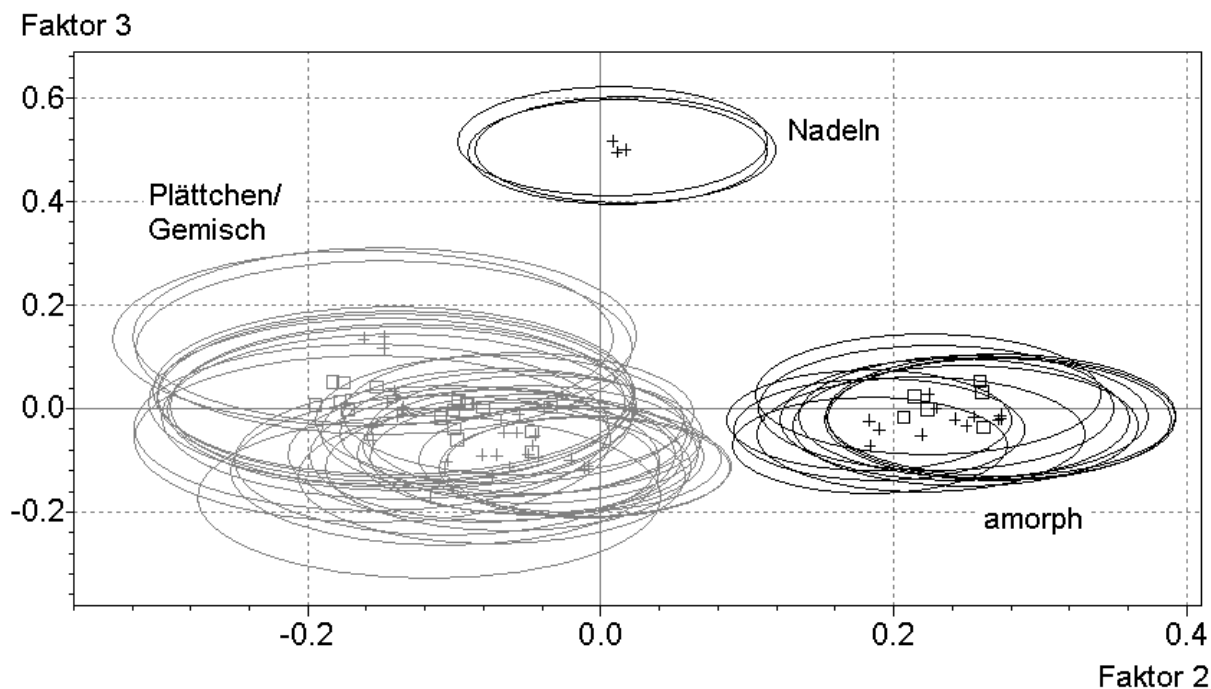


Abb. 4.54.: Zweifaktorplot: 2. Ableitung

Auch bei den vorbehandelten Spektren der 2. Ableitung ist die Auftrennung in drei Cluster zu erkennen. Im Gegensatz zur 1. Ableitung sind die Abstände der Cluster der Plättchen/ Gemische und der amorphen Proben hier geringer. In Tabelle 4.22. sind zur Verdeutlichung die Clusterabstände im Zweifaktorplot der Modelle der 1. und 2. Ableitung aufgelistet. Die Abstände werden vom Mittelpunkt der jeweiligen Cluster berechnet. Der Wert für den Abstand der Cluster „amorph – Nadeln“ wird von der Software nicht berechnet.

Clusterabstand	1. Ableitung	2. Ableitung
Nadeln – Plättchen/ Gemisch	0,418882	0,407566
amorph – Plächen/ Gemisch	0,228733	0,205926

Tab. 4.22.: Clusterabstände

Aufgrund der größeren Abstände der Cluster ist das Modell der 1. Ableitung geringfügig robuster als das der 2. Ableitung. Nichtsdestoweniger ist es mit beiden NIR-Modellen möglich, zerstörungsfrei und mit minimalem Zeitaufwand Magnesiumstearate einem kristallinen Typ ohne Probenvorbereitung zuzuordnen. Somit steht eine einfache Methode zur Verfügung, um die Austauschbarkeit und weitere Verwendbarkeit von Magnesiumstearaten unterschiedlicher Herkunft und Chargen zu überprüfen.



### 4.4.3. Stärken

Die Identitätsprüfung von Stärken wird laut den Arzneibüchern mit Iodlösung vorgenommen, wobei mit dieser Prüfung keine Unterscheidung der verschiedenen Stärkesorten möglich ist. Die Unterscheidung der Sorten wird visuell unter dem Mikroskop vorgenommen, da jede Stärke charakteristische Merkmale bezüglich der Form und Größe der Stärkekörner aufweist. Nähere Angaben dazu finden sich in den Monographien der Arzneibücher [Ph. Eur. 2001] [USP 2002] [JP 2001].

Zur Erstellung eines Modells zur NIR-spektroskopischen Unterscheidung von nativen Stärken, standen 27 Muster zur Verfügung, aufgeteilt in 16 Mais-, neun Kartoffel- und zwei Weizenstärken.

Die Proben wurden mit der NIR-Lichtleitersonde in diffuser Reflexion im Bereich von 4008 – 9996  $\text{cm}^{-1}$  je dreimal mit neuem Probenmaterial vermessen. Die nachfolgende Abbildung zeigt die 81 Absorptionsspektren aller Proben.

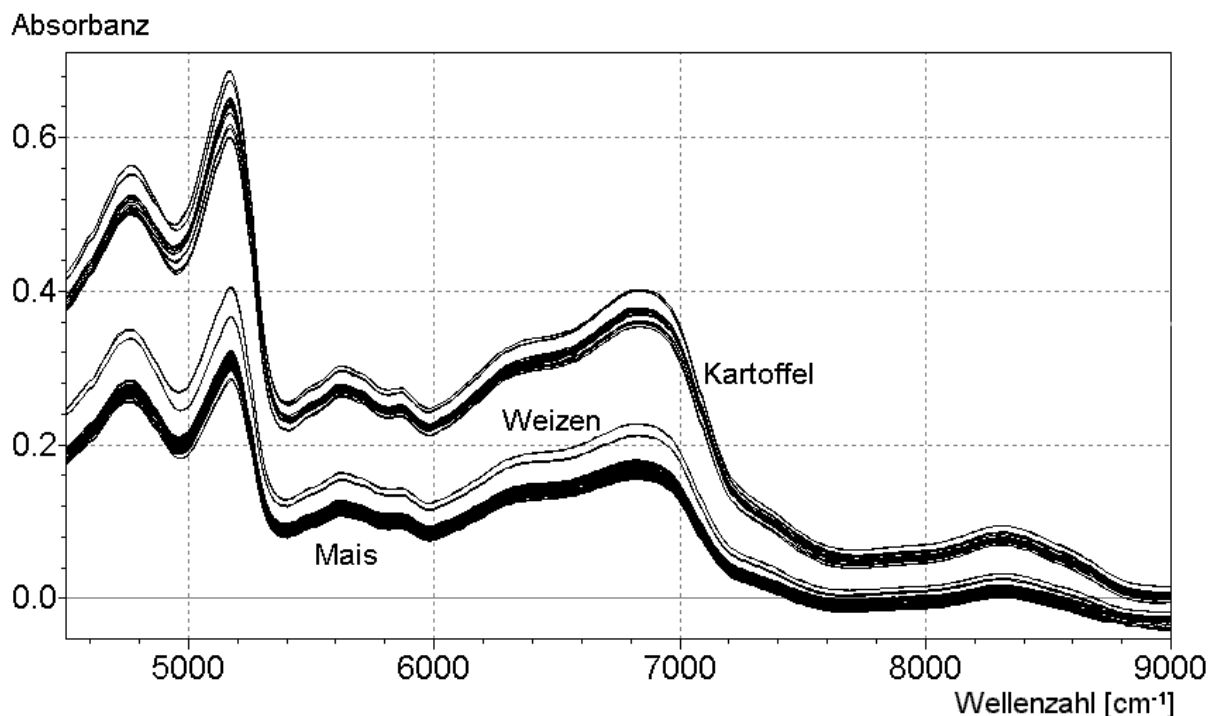


Abb. 4.55.: Absorptionsspektren

In den Absorptionsspektren sind, außer einer Verschiebung der Spektren entlang der y-Achse, keine deutlichen Unterschiede erkennbar. Die genannte additive Verschiebung ist mit Streueffekten aufgrund von unterschiedlichen Partikelgrößen erklärbar. Kartoffelstärken verfügen über eine Körnerfraktion mit bis zu 100  $\mu\text{m}$  Durchmesser, Poaceenstärken dagegen

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

erreichen Körnergrößen von ca. 35  $\mu\text{m}$  (Maisstärke) und 50  $\mu\text{m}$  (Weizenstärke) [USP 2002]. Die Spektren der Kartoffelstärken sind aufgrunddessen zu höheren Absorptionswerten verschoben.

Um den spektralen Einfluss der Partikelgröße zu minimieren und kleine Unterschiede in den Spektren deutlicher hervorzuheben, wurden die Spektren einer Datenvorbehandlung mittels der 1. Ableitung unterzogen. In Abbildung 4.56. sind die vorbehandelten Spektren im Wellenzahlbereich von 4500 – 8000  $\text{cm}^{-1}$  dargestellt.

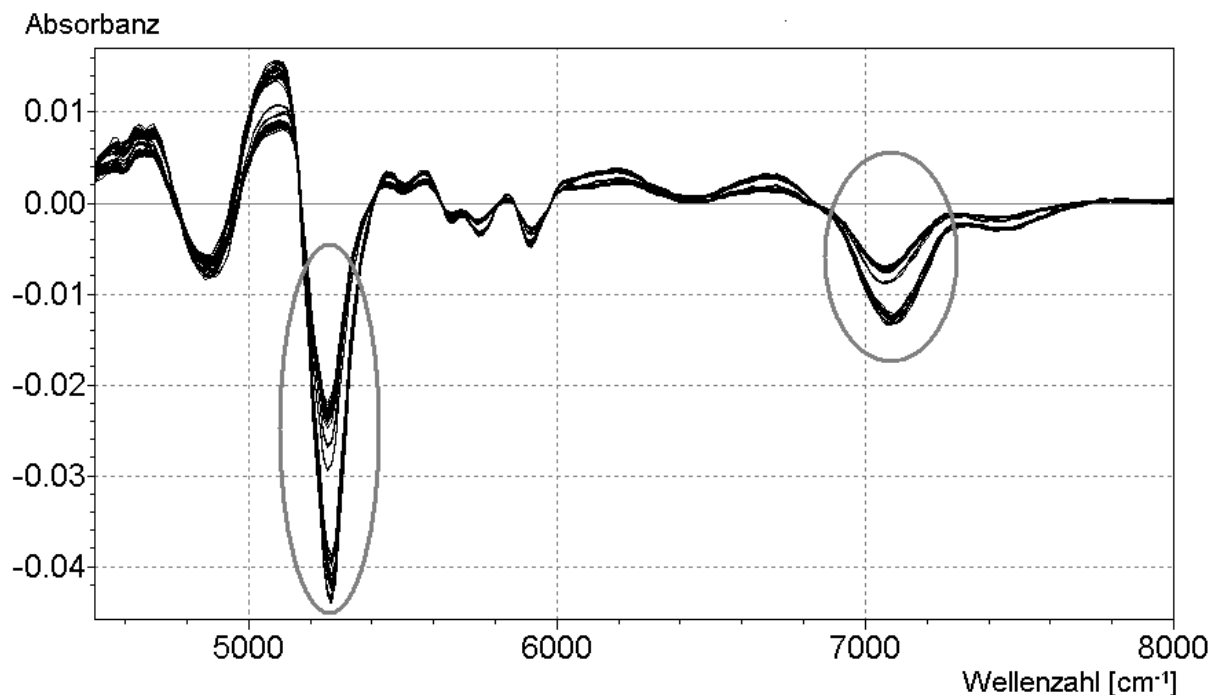


Abb. 4.56.: Vorbehandelte Spektren: 1. Ableitung

Die vorbehandelten Spektren zeigen in den Bereichen zwischen 5000 – 5200  $\text{cm}^{-1}$ , 5200 – 5350  $\text{cm}^{-1}$  und 6900 – 7200  $\text{cm}^{-1}$  differenzierte Bereiche. Die zwei markierten Ausschnitte, aus denen eine Auftrennung der Spektren nach Stärkesorte zu erkennen ist, sind in den Abbildungen 4.57. (5150 - 5400  $\text{cm}^{-1}$ ) und 4.58. (6850 - 7400  $\text{cm}^{-1}$ ) vergrößert dargestellt. Der Bereich zwischen 5000 – 5150  $\text{cm}^{-1}$  zeigte in Vorabberechnungen keine Auftrennung der drei Stärkesorten und wurde aufgrunddessen nicht für die weiteren Berechnungen verwendet.

In beiden Spektralbereichen ist eine Gruppierung der Spektren, aufgeteilt nach den drei Stärkesorten, zu erkennen.

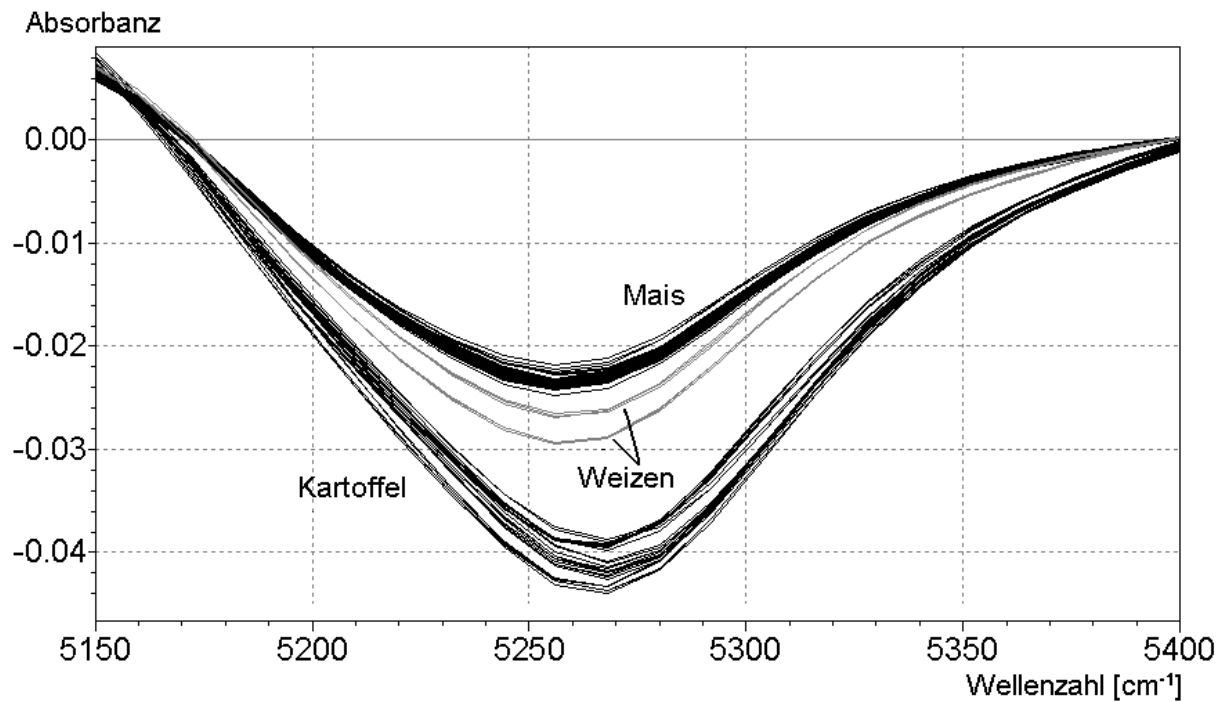


Abb. 4.57.: Vorbehandelte Spektren: 1. Ableitung (Ausschnitt)

Sowohl im Bereich von 5250 – 5280  $\text{cm}^{-1}$  als auch von 7040 – 7120  $\text{cm}^{-1}$  ist deutlich eine Linksverschiebung der Peaks der Mais- und Weizenstärken um ca. 40  $\text{cm}^{-1}$  im Verhältnis zu den Kartoffelstärken zu sehen. Im Bereich ab 7200  $\text{cm}^{-1}$  (s. Abb. 4.58.) sind die Spektren nur noch in zwei Gruppen, den Poaceen- und Knollenstärken, aufgetrennt.

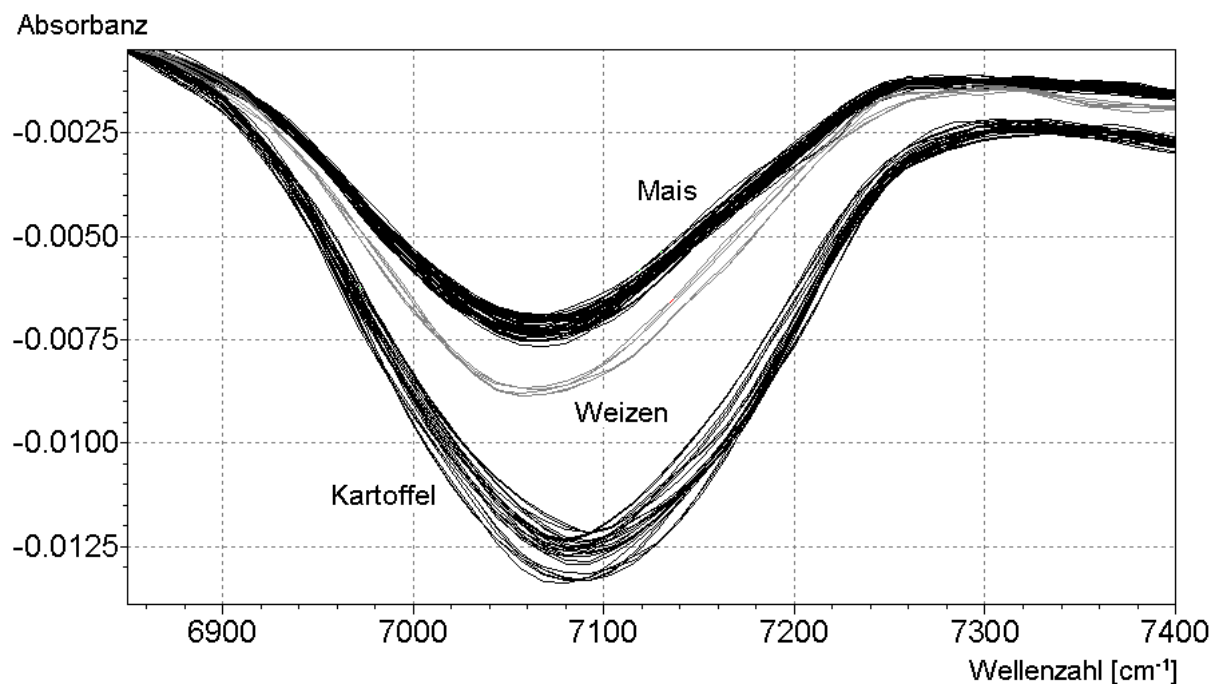


Abb. 4.58.: Vorbehandelte Spektren: 1. Ableitung (Ausschnitt)

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

Aufgrund der Auftrennung der Spektren wurde in den Spektralbereichen von 5208 – 5316  $\text{cm}^{-1}$  und 6960 – 7176  $\text{cm}^{-1}$ , entsprechend 29 Wellenzahlen, eine Clusteranalyse mit zwei Hauptkomponenten unter Verwendung der Software Nircal<sup>®</sup> 3.04 durchgeführt.

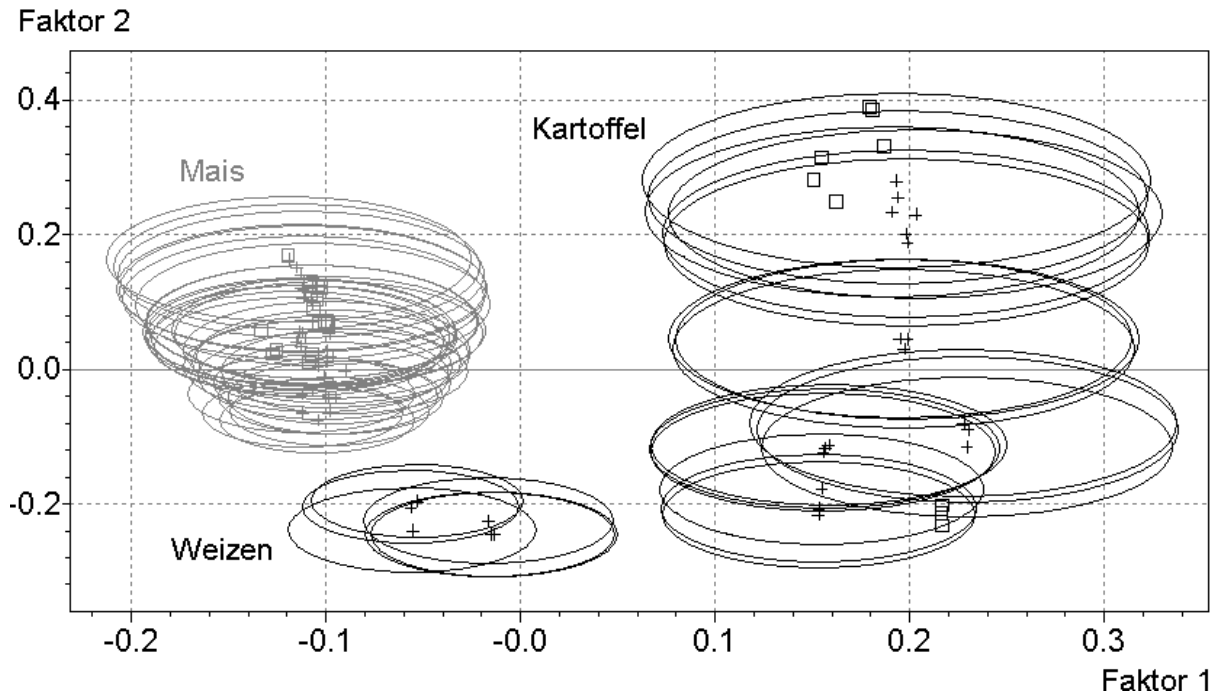


Abb. 4.59.: Zweifaktorplot

Im Zweifaktorplot (Abb. 4.59.) sind die Wichtungen des Faktors 1 gegen den Faktor 2 dargestellt. Eine deutliche Auftrennung der Spektren in drei Cluster ist zu erkennen. Alle Stärken wurden den richtigen Clustern zugeordnet. Weiterhin ist zu bemerken, dass der Abstand zwischen den Clustern der Mais- und Weizenstärke mit 0,131 kleiner ist als der Abstand der Weizen- zu der Kartoffelstärke mit 0,169. Die Abstände sind vom Mittelpunkt des Clusters aus berechnet. Dies deutet auf eine größere Ähnlichkeit der Poaceenstärken untereinander im Gegensatz zu den Knollenstärken hin. Der Clusterabstand Mais-Kartoffel wurde von der Software nicht berechnet.

Die Identifizierung von nativen Stärken ist mit der NIR-Spektroskopie gut durchführbar. Dies zeigen auch andere Veröffentlichungen, in denen Stärken und verschiedene Polysaccharide trotz ähnlicher Spektren in einem Clustermodell unterscheidbar waren [Rein 2000]. Somit steht eine einfach handhabbare und schnelle Methode zur Unterscheidung von Stärken zur Verfügung, die beispielsweise für die Wareneingangskontrolle einsetzbar ist.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Möglichkeiten der Charakterisierung von pharmazeutischen Hilfsstoffen mit der Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) untersucht. Im Mittelpunkt stand dabei die Erstellung von NIR-Kalibrationsmodellen zur Bestimmung physikalischer Parameter. Für die Untersuchung standen acht verschiedene Hilfsstoffe zur Verfügung. Für jeden Hilfsstoff wurden Muster der wichtigsten Hersteller in möglichst großer Breite ihrer physikalischen Eigenschaften bereitgestellt. Insgesamt wurden in dieser Arbeit 215 unterschiedliche Proben untersucht. Neben  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat (50), Mikrokristalliner Cellulose (51), Hochdisperssem Siliciumdioxid (25), Maltodextrin (26) und sprühgetrocknetem Glucosesirup (6) zur Erstellung quantitativer Modelle der Partikelgröße, spezifischen Oberfläche und des Dextrose-Equivalent (DE-Wert), wurden gefälltes Siliciumdioxid (7), Magnesiumstearat (23) und verschiedene Stärkensorten (Mais (16), Kartoffel (9), Weizen (2)) zur qualitativen Unterscheidung verwendet.

Die Vermessung der Proben wurde mit einem FT-NIR-Polarisationsinterferometer in diffuser Reflexion durchgeführt. Zur Berechnung der NIR-Modelle wurde die von der Gerätesoftware Nircal<sup>®</sup> vorgegebene Methode der Testsetvalidation mittels einer PLS-Regression verwendet. Die spektralen Kalibrationsbereiche, die optimale Anzahl der Hauptkomponenten und eine ggf. durchzuführende Datenvorbehandlung wurden vor der Berechnung für jedes Modell ausgewählt.

Zur Bestimmung der mittleren Partikelgröße  $x_{50}$  und der Percentile  $x_{10}$  und  $x_{90}$ , wurden Kalibrationsmodelle für  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat (gesiebt, gemahlen, sprühgetrocknet, granuliert) und Mikrokristalline Cellulose (Typ 101, 102, 105, 200) unter Verwendung der Absorptionsspektren erstellt. Als Referenzmethode zur Partikelgrößenmessung stand die Laserbeugungsspektroskopie zur Verfügung. Je nach Beschaffenheit der Probe wurden zur Bestimmung die Methode der Druckluft- oder Freifalldispersierung gewählt. Für  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat wurden neben Einzelmodellen der gesiebten und gemahlten Proben auch Modelle unter Einbeziehung aller Proben erstellt. Die Korrelationskoeffizienten der Modelle der gesiebten Lactosen lagen bei allen Percentilen bei 0,97, die der gemahlten Lactosen bei 0,98. Die Modelle die für die Gesamtheit der Proben berechnet wurden, erreichten Korrelationskoeffizienten von 0,90 für die Percentile  $x_{10}$  und  $x_{90}$  bzw. 0,93 für den  $x_{50}$ -Wert. Die Modellberechnung der Mikrokristallinen Cellulosen wurde mit der Gesamtheit der Proben durchgeführt. Die NIR-Modelle wurden mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,94 für das  $x_{10}$ -Modell und 0,95 für die  $x_{50}$ - und  $x_{90}$ -Werte berechnet. Sowohl für die Klasse der Mikrokristallinen Cellulosen als auch der Lactosen erbrachten die mit NIR ermittelten

Ergebnisse größere Standardabweichungen der Partikelgröße als die Messungen der Referenzmethode. Trotzdem kann die NIRS mit ausreichender Genauigkeit zur Vorhersage der Partikelgröße von Lactose und Mikrokristalliner Cellulose verwendet werden.

Für die hochdispersen Siliciumdioxide wurden NIR-Modelle zur Bestimmung der spezifischen Oberfläche entwickelt. Dazu standen neben hydrophilen Produkten auch Proben mit hydrophobisierter Oberfläche zur Verfügung. Als Referenzmethode wurde das Gasadsorptionsverfahren nach BET verwendet. Die mit der 1. Ableitung vorbehandelten Spektren ergaben für das Modell der hydrophilen Proben einen Korrelationskoeffizienten von 0,97, für das Gesamtmodell einen Wert von 0,94. Aus der spektralen Methode resultierten größere Abweichungen in der Vorhersage der spezifischen Oberfläche als aus der Referenzmethode. Da die NIR-spektrale Messung mit minimalem Zeitaufwand durchgeführt werden kann, ist sie sehr gut zur Bestimmung der spezifischen Oberfläche geeignet.

Verschiedene Stärkeabbauprodukte wurden für die Modellerstellung zur Bestimmung des DE-Werts verwendet. Ein NIR-Modell wurde von Maltodextrinen erstellt. Zur Erweiterung des Kalibrationsbereichs wurden getrocknete Glucosesirupe mit höheren DE-Wert einbezogen. Die Berechnungen erfolgten mit den abgeleiteten Spektren. Das Modell der Maltodextrine lieferte einen Korrelationskoeffizienten von größer 0,97, das erweiterte Modell eine sehr gute Korrelation von 0,99. Die Standardabweichungen lagen unter den von den Arzneibuchmonographien höchstens zugelassenen Abweichungen. Damit ist der DE-Wert mit gleicher Präzision wie mit der titrimetrischen Referenzmethode nach Lane-Eynon vorhersagbar, ohne dass Chemikalien für die Bestimmung benötigt werden.

Zur Überprüfung der Ergebnisse der Testsetvalidationsmethode wurde für alle quantitativ bestimmten Parameter eine Crossvalidation mit der geräteunspezifischen Software Unscrambler<sup>®</sup> durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Validationsmethode zeigten für die Modelle der Partikelgröße vergleichbare Werte mit der Testsetvalidation. Die spezifische Oberfläche wurde mit der Methode der Testsetvalidation besser vorhergesagt, die Bestimmung des DE-Werts hingegen lieferte mit der Crossvalidation bessere Ergebnisse. Ein Vorteil der Methode der Crossvalidation lag in der besseren Ausnutzung der spektralen Daten aufgrund der systematischen Verwendung aller Spektren sowohl zur Kalibration als auch Validation und dem geringeren Zeitaufwand.

Für die qualitativen Untersuchungen der Hilfsstoffe wurden Clusteranalysen mit der Gerätesoftware Nircal<sup>®</sup> durchgeführt. Sowohl die optimalen Wellenzahlenbereiche, als auch

die Anzahl der Faktoren und die Art der Vorbehandlung wurden vor den Berechnungen bestimmt.

Für die Untersuchung der Siliciumdioxide unterschiedlicher Herstellungsarten wurden sowohl hochdisperse (hydrophil/ hydrophob), als auch gefällte Produkte untersucht. Eine Auftrennung in zwei Cluster wurde mit den unbehandelten, sowie mit den der 1. Ableitung unterzogenen Spektren erreicht. Alle Substanzen wurden den richtigen Clustern zugeordnet.

Zur Unterscheidung der Kristallinität von Magnesiumstearaten standen sowohl Produkte pflanzlicher (15) als auch tierischer (8) Herkunft zur Verfügung. Der Kristallhabitus (Nadeln oder Plättchen/ Gemische) oder die amorphe Form wurde mit der Röntgendiffraktometrie als Referenzmethode bestimmt. Sowohl mit den Spektren der 1. als auch der 2. Ableitung erfolgte eine Auftrennung in drei Cluster, wobei erstgenanntes Modell aufgrund größerer Clusterabstände das robustere Modell lieferte. Die richtige Zuordnung der Magnesiumstearate zu den entsprechenden Clustern erfolgte bei allen Proben.

Die drei Sorten Mais-, Kartoffel- und Weizenstärke wurden in einem Modell auf spektrale Unterschiede geprüft. Die vorbehandelten Spektren der 1. Ableitung erbrachten eine Auftrennung der Stärken in drei Cluster. Die Poaceenstärken Mais und Weizen unterschieden sich spektral von der Kartoffelstärke, was durch die geringen Abstände der Cluster zueinander im Gegensatz zum Cluster der Kartoffelstärke zu sehen war. Alle Proben wurden den entsprechenden Clustern richtig zugeordnet.

Die quantitativen Modelle der Hilfsstoffe sind geeignet, um zerstörungsfrei, schnell, reagenzienfrei und ohne apparativen Aufwand die funktionellen Parameter der Partikelgröße, der spezifischen Oberfläche und des DE-Werts, ohne Probenvorbereitung zu bestimmen. Ebenso erlauben die qualitativen Modelle eine schnelle und richtige Identifizierung unterschiedlicher Produkte aus einer Substanzklasse bzw. die Zuordnung zu entsprechenden Merkmalen, wie Herstellungsart, Kristallhabitus und pflanzlicher Herkunft. Nach erfolgter NIR-Kalibrationserstellung können die physikalischen Parameter der pharmazeutischen Hilfsstoffe mit tolerierbaren Abweichungen in der Genauigkeit der Ergebnisse, zum Beispiel in der Wareneingangs- oder Qualitätskontrolle, bestimmt werden. Bei ausreichend hoher Anzahl von anfallenden Untersuchungen ist diese Methode geeignet, mit großer Zeit- und Geldersparnis die tägliche Routineanalytik entscheidend zu vereinfachen.

## 6. Anhang

### 6.1. Geräte

Gerät: NIR-Spektrometer NIRVIS<sup>®</sup>, Büchi Labortechnik AG, CH-Flawil

Software: Nircal<sup>®</sup> V 3.04

Geräteunabhängige Software: Unscrambler<sup>®</sup> 7.6, CAMO ASA, N-Oslo

Gerät: Laserbeugungsspektrometer HELOS mit Trockendispergiersystemen RODOS und GRADIS, Sympatec GmbH, D-Clausthal-Zellerfeld

Software: HELOS Software V. 4.7.2.

Gerät: Quantasorb<sup>®</sup>, Quantachrome GmbH, D-Odelzhausen

Software: QUANT2PC V. 1.1

Gerät: Röntgendiffraktometer Philips PW 1830/40, Philips, NL-Eindhoven

Software: Philips Profit V. 1.0 C



## **6.2. Hilfsstoff-Hersteller**

AKCROS Chemicals v. o. f., NL-5928 PG Venlo

AVEBE Kartoffelstärkefabrik Prignitz/ Wendland GmbH, D-29439 Lüchow

Bärlocher GmbH, D-80992 München

Cabot GmbH, D-63420 Hanau

Cerestar Deutschland GmbH, D-47809 Krefeld

Degussa-Hüls AG, D-60287 Frankfurt/ M.

DMV International, NL-5460 BA Veghel

Emsland-Stärke GmbH, D-49824 Emlichheim

Faci SPA, I-16012 Carasco (Ge)

FMC Corporation, Philadelphia, PA 19103, USA

GRACE GmbH & Co. KG; D-67545 Worms

Hebron SA, E-08120 La Llagosta

JRS, J. Rettenmaier & Söhne GmbH + Co, D-73494 Rosenberg

Dr. Paul Lohmann GmbH, D-31857 Emmerthal

Mallinckrodt Chemical Ltd., St Louis, MO 63147, USA

Meggle GmbH, D-83512 Wasserburg

Penwest Pharmaceuticals Oy, Patterson, NY 12563, USA

Peter Greven, Fettchemie GmbH + Co. KG, D-53896 Bad Münstereifel

Pharmatrans Sanaq AG, CH-4011 Basel

Roquette Frères, F-62080 Lestrem

Wacker-Chemie GmbH, D-84489 Burghausen

### 6.3. Materialien und Messungen

#### Lactose – gesiebt – Partikelgröße

Produkt	Interne Ch. B.	Ch. B.	Hersteller	x10 [ $\mu\text{m}$ ]	x50 [ $\mu\text{m}$ ]	x90 [ $\mu\text{m}$ ]	Rodos R/ Gradis G
Capsulac 60	_He1	9851	Meggie	180.58	299.96	457.33	G
				183.48	301.01	462.19	
				171.99	289.56	451.26	
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]				178.68	296.84	456.93	
SD [ $\mu\text{m}$ ]				5.975	6.329	5.476	
Capsulac 60	_Me1	9830		171.26	294.22	474.17	G
				175.77	299.62	475.38	
				164.37	292.40	475.06	
				178.43	295.97	465.91	
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]				172.46	295.55	472.63	
SD [ $\mu\text{m}$ ]				6.150	3.079	4.509	
Capsulac 60	_Mr1	9911		124.18	257.82	428.60	G
				119.12	261.74	435.80	
				121.65	251.67	418.69	
			120.28	257.35	431.08		
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]			121.31	257.15	428.54		
SD [ $\mu\text{m}$ ]			2.176	4.147	7.215		
Capsulac 60	_Mr2	9923	148.71	277.16	448.89	G	
			142.43	273.91	442.86		
			154.04	283.20	454.81		
			157.24	287.76	464.56		
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]			150.61	280.51	452.78		
SD [ $\mu\text{m}$ ]			6.487	6.180	9.245		
Capsulac 60	_Mr3	9933	115.83	247.44	412.20	G	
			117.83	246.85	407.63		
			122.16	255.14	414.36		
			116.76	255.24	419.99		
			124.98	252.48	413.22		
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]			119.51	251.43	413.48		
SD [ $\mu\text{m}$ ]			3.901	4.071	4.446		
Sachelac 80	_Me1	9829	121.46	225.38	359.77	R	
			116.44	217.07	348.63		
			117.40	215.37	346.85		
			120.19	218.58	349.09		
			115.54	215.52	349.54		
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]			118.21	218.38	350.78		
SD [ $\mu\text{m}$ ]			2.520	4.123	5.130		

**Lactose – gesiebt – Partikelgröße (Forts.)**

Produkt	Interne Ch. B.	Ch. B.	Hersteller	x10 [ $\mu\text{m}$ ]	x50 [ $\mu\text{m}$ ]	x90 [ $\mu\text{m}$ ]	Rodos R/ Gradis G	
Spherolac 100	_Me1	9833	Megggle	90.04	150.38	226.88	R	
				90.17	150.72	227.39		
				90.74	152.92	229.50		
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]				90.32	151.34	227.92		
SD [ $\mu\text{m}$ ]				0.372	1.379	1.389		
Spherolac 100	_Me2	521			71.96	146.55	240.09	R
					77.13	152.38	247.97	
					77.14	152.61	247.43	
					76.03	150.78	245.09	
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]					75.57	150.58	245.15	
SD [ $\mu\text{m}$ ]				2.459	2.807	3.594		
Inhalac 120	_Me1	9941		101.36	146.09	201.34	R	
				105.82	150.39	203.84		
				102.44	147.86	203.11		
				103.95	147.04	200.59		
				105.67	149.83	203.78		
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]				103.85	148.24	202.53		
SD [ $\mu\text{m}$ ]				1.962	1.827	1.483		
Pharmatose 50M	_DM1	029717-120098	DMV	237.88	399.95	626.89	R	
				246.89	404.03	634.17		
				251.65	406.34	633.33		
				253.68	411.22	647.94		
				242.09	404.02	647.49		
				247.10	405.09	642.62		
				238.70	401.03	632.90		
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]					245.43	404.53	637.91	
SD [ $\mu\text{m}$ ]					6.125	3.699	8.125	
Pharmatose 80M	_DM2	10001436			52.89	196.58	361.69	R
				52.78	197.15	363.41		
				53.72	199.76	366.05		
				52.20	197.47	363.93		
				52.97	197.64	363.08		
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]				52.91	197.72	363.63		
SD [ $\mu\text{m}$ ]				0.543	1.210	1.586		

**Lactose – gesiebt – Partikelgröße (Forts.)**

Produkt	Interne Ch. B.	Ch. B.	Hersteller	x10 [ $\mu\text{m}$ ]	x50 [ $\mu\text{m}$ ]	x90 [ $\mu\text{m}$ ]	Rodos R/ Gradis G					
Pharmatose 90M	_DM1	04283- 137151	DMV	58.90	154.50	265.03	R					
				56.24	152.35	259.73						
				58.32	154.67	264.70						
				58.67	157.00	269.59						
				54.34	153.87	260.18						
				55.24	152.11	262.17						
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ] SD [ $\mu\text{m}$ ]	56.95 1.943	154.08 1.787		263.57 3.684				
Pharmatose 100M	_DM1	022825- 134018	DMV	58.27	137.69	245.28	R					
				58.95	138.63	240.54						
				60.98	139.62	242.54						
				59.93	138.97	244.80						
				61.89	141.33	246.26						
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ] SD [ $\mu\text{m}$ ]	60.00 1.469	139.25 1.356		243.88 2.314				
				Pharmatose 100M	_He1	022933		DMV	44.95	135.82	232.03	R
45.81	138.68	240.87										
46.51	138.90	242.11										
44.47	137.89	237.06										
42.76	134.20	237.82										
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ] SD [ $\mu\text{m}$ ]	44.90 1.431	137.10 2.025	237.98 3.927									
Pharmatose 110M	_DM1	025813- 134460	DMV				63.74		146.48	246.59	R	
				63.35	146.54	246.95						
				63.24	145.99	247.72						
				65.55	144.22	245.76						
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ] SD [ $\mu\text{m}$ ]	63.97 1.075	145.81 1.087	246.76 0.814					
				Pharmatose 125M	_DM1	027749- 129439	DMV	19.60	61.12	113.70		R
								19.24	60.53	112.10		
19.45	60.84	112.40										
19.84	61.27	112.36										
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ] SD [ $\mu\text{m}$ ]	19.53 0.253	60.94 0.326	112.64 0.719									
Pharmatose 125M	_ST1	027713	DMV					24.74	65.74	118.29	R	
								24.48	65.19	116.83		
				24.71	65.37	116.72						
				24.60	65.48	117.38						
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ] SD [ $\mu\text{m}$ ]	24.63 0.118	65.45 0.230	117.31 0.717					

**Lactose – gemahlen – Partikelgröße**

Produkt	Interne Ch. B.	Ch. B.	Hersteller	x10 [ $\mu\text{m}$ ]	x50 [ $\mu\text{m}$ ]	x90 [ $\mu\text{m}$ ]	Rodos R/ Gradis G	
Granulac 70	_Me1	9829	Meggle	24.17	111.03	197.13	R	
				24.05	108.77	195.83		
				23.12	109.02	191.40		
				23.99	110.55	197.35		
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	23.83	109.84		195.43
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.481	1.116		2.768				
Granulac 70	_ST1	9908		Meggle	15.19	100.98	182.48	R
					14.84	101.24	187.17	
					15.20	102.31	194.65	
					15.43	101.30	186.45	
			Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]		15.17	101.46	187.69	
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.243	0.585	5.079					
Granulac 140	_Me1	749	Meggle		9.42	49.88	110.07	R
					10.10	50.33	110.25	
					10.01	52.20	112.54	
					9.84	50.31	111.50	
				10.05	50.79	111.83		
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	9.88	50.70		111.24				
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.277	0.897		1.055				
Granulac 200	_Ap1	9903		Meggle	2.82	27.59	83.46	R
					2.97	27.97	85.33	
					2.86	27.20	85.42	
			3.08		27.69	85.88		
			Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]		2.93	27.61	85.02	
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.117	0.319	1.069					
Granulac 200	_Lo1	9817	Meggle		3.34	30.84	87.23	R
					3.21	29.51	85.29	
					3.09	27.74	83.06	
					3.09	27.49	81.12	
				3.19	28.81	84.02		
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	3.18	28.88		84.14				
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.103	1.367		2.301				
Granulac 200	_Me1	9839		Meggle	3.34	28.60	91.23	R
					3.38	28.82	93.81	
					3.34	28.47	91.98	
			3.42		29.10	91.58		
			Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]		3.37	28.75	92.15	
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.038	0.276	1.148					

**Lactose – gemahlen – Partikelgröße (Forts.)**

Produkt	Interne Ch. B.	Ch. B.	Hersteller	x10 [ $\mu\text{m}$ ]	x50 [ $\mu\text{m}$ ]	x90 [ $\mu\text{m}$ ]	Rodos R/ Gradis G		
Granulac 200	_Mr1	9915	Meggie	2.83	25.77	81.98	R		
				2.83	25.47	82.66			
				3.06	25.89	81.82			
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]				2.91	25.71	82.15			
SD [ $\mu\text{m}$ ]				0.133	0.216	0.446			
Granulac 200	_Mr2	9922		Meggie	2.62	26.21	82.98	R	
					3.29	28.28	85.22		
					3.00	27.39	84.46		
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]					3.09	26.64	84.18		
SD [ $\mu\text{m}$ ]					3.00	27.13	84.21		
					0.281	0.909	0.930		
Granulac 200	_Mr3	9930			Meggie	3.43	29.25	88.58	R
						3.34	29.39	88.00	
						3.30	29.03	90.84	
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]						3.24	29.18	94.09	
SD [ $\mu\text{m}$ ]			3.33			29.21	90.38		
			0.080			0.150	2.762		
Granulac 230	_Me1	9846	Meggie			2.81	21.84	64.62	R
						2.78	21.52	62.67	
						2.81	21.91	64.84	
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]				2.78		21.46	62.66		
SD [ $\mu\text{m}$ ]				2.80		21.68	63.70		
				0.017		0.225	1.196		
Granulac 230	_He1	9908		Meggie		2.29	19.03	49.97	R
						2.10	18.23	48.23	
						2.16	18.51	48.56	
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]					2.21	18.83	50.02		
SD [ $\mu\text{m}$ ]					2.20	18.60	48.54		
					2.19	18.64	49.06		
					0.070	0.306	0.860		
Sorbolac 400	_Me1	9818			Meggie	1.75	8.73	24.03	R
						1.76	8.77	24.05	
			1.77			8.79	24.08		
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]			1.77			8.77	24.14		
SD [ $\mu\text{m}$ ]			1.77			8.74	24.00		
			1.76			8.74	24.01		
			1.76			8.76	24.05		
			0.008			0.023	0.052		

**Lactose – gemahlen – Partikelgröße (Forts.)**

Produkt	Interne Ch. B.	Ch. B.	Hersteller	x10 [ $\mu\text{m}$ ]	x50 [ $\mu\text{m}$ ]	x90 [ $\mu\text{m}$ ]	Rodos R/ Gradis G	
Pharmatose 150M	_DM1	023845- 133533	DMV	4.28	43.07	139.83	R	
				4.28	42.88	139.31		
				4.45	44.22	142.53		
				4.29	42.86	133.17		
				4.10	41.68	129.84		
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ] SD [ $\mu\text{m}$ ]	4.28 0.124	42.94 0.902		136.94 5.240
Pharmatose 200M	_DM1	024913- 134876	DMV	3.24	36.07	96.21	R	
				2.97	32.86	97.32		
				2.97	32.49	95.20		
				3.10	34.55	100.86		
				2.98	33.27	100.84		
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ] SD [ $\mu\text{m}$ ]	3.05 0.119	33.85 1.465		98.09 2.632
Pharmatose 325M	_DM1	043813- 134461	DMV	31.72	63.02	98.44	R	
				32.94	63.49	99.19		
				33.49	63.86	99.35		
				32.85	64.36	100.51		
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ] SD [ $\mu\text{m}$ ]	32.75 0.743	63.68 0.568		99.37 0.856
				Pharmatose 350M	_DM1	026809- 129549		DMV
3.94	31.88	82.07						
4.10	35.25	84.75						
4.14	32.74	84.16						
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ] SD [ $\mu\text{m}$ ]	3.99 0.173	32.96 1.577	82.97 1.792					
Pharmatose 350M	_ST1	026837	DMV				3.37	
				3.47	28.11	74.57		
				3.51	28.38	73.94		
				3.50	27.43	72.31		
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ] SD [ $\mu\text{m}$ ]	3.46 0.064	27.91 0.419	74.21 1.533	
				Pharmatose 450M	_DM1	047833- 134008	DMV	1.93
2.04	13.05	30.15						
2.02	13.08	30.25						
1.85	12.78	29.67						
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ] SD [ $\mu\text{m}$ ]	1.96 0.088	12.96 0.138	29.98 0.268					

**Lactose – granuliert – Partikelgröße**

Produkt	Interne Ch. B.	Ch. B.	Hersteller	x10 [ $\mu\text{m}$ ]	x50 [ $\mu\text{m}$ ]	x90 [ $\mu\text{m}$ ]	Rodos R/ Gradis G
Tablettose 70	_Me1	9832	Meggle	112.43	203.04	367.61	G
				110.66	198.56	367.00	
				101.97	187.16	349.76	
				107.21	193.49	354.47	
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	108.07	195.56	
SD [ $\mu\text{m}$ ]	4.607	6.826		8.982			
Tablettose 70	_KI1	9904		93.14	168.35	319.73	G
				92.65	167.52	322.95	
				95.07	169.75	318.26	
				93.67	166.68	306.63	
			95.69	170.33	319.12		
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	94.04	168.53	317.34				
SD [ $\mu\text{m}$ ]	1.291	1.517	6.243				
Tablettose 80	_Me1	9851	75.61	182.33	398.25	G	
			70.37	177.73	391.71		
			69.68	174.87	390.06		
			73.31	179.85	392.15		
			Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	72.24	178.70		393.17
SD [ $\mu\text{m}$ ]	2.742	3.168	3.449				
Tablettose 80	_He1	9939	74.77	174.80	384.87	G	
			69.68	174.87	390.06		
			74.92	178.91	396.17		
			74.69	174.93	396.11		
			Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	73.52	175.88		391.80
SD [ $\mu\text{m}$ ]	2.558	2.022	5.438				
Tablettose 80	_KI1	614	74.86	156.90	291.43	G	
			68.85	151.37	289.26		
			Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	71.86	154.14		290.35
SD [ $\mu\text{m}$ ]	4.250	3.910	1.534				
Tablettose 80	_Ap1	9846	78.81	174.17	342.12	G	
			80.50	176.09	337.66		
			88.20	187.32	362.94		
			79.76	181.66	366.21		
			Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	81.82	179.81		352.23
SD [ $\mu\text{m}$ ]	4.311	5.929	14.430				



**Lactose – granuliert – Partikelgröße (Forts.)**

Produkt	Interne Ch. B.	Ch. B.	Hersteller	x10 [ $\mu\text{m}$ ]	x50 [ $\mu\text{m}$ ]	x90 [ $\mu\text{m}$ ]	Rodos R/ Gradis G	
Tablettose 80	_ST1	9915	Meggie	66.61	144.18	326.82	G	
				67.27	144.26	343.10		
				64.38	142.58	342.47		
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]				66.09	143.67	337.46		
SD [ $\mu\text{m}$ ]				1.514	0.948	9.223		
Tablettose 80	_Lo1	9916			74.78	157.17	330.66	G
					72.46	159.78	345.10	
					68.05	150.96	324.70	
					66.92	150.42	324.35	
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]					70.55	154.58	331.20	
SD [ $\mu\text{m}$ ]					3.695	4.625	9.707	
Tablettose 100	_Me1	0012			96.88	225.39	446.43	G
				96.27	228.03	482.85		
				92.85	211.62	441.06		
				97.74	204.42	449.39		
				92.70	202.53	428.63		
				94.74	209.50	472.52		
				87.23	195.29	415.28		
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]				94.06	210.97	448.02		
SD [ $\mu\text{m}$ ]				3.578	11.983	23.502		
Tablettose 100	_Me2	9950		76.65	142.10	290.86	G	
				76.19	142.34	306.94		
				80.09	145.86	287.52		
				76.64	141.69	297.34		
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]				77.39	143.00	295.67		
SD [ $\mu\text{m}$ ]				1.811	1.927	8.551		
Tablettose 100	_Me3	9939		78.04	159.95	397.43	G	
				80.73	161.71	388.02		
				79.21	159.07	383.23		
				79.63	160.65	373.15		
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]				79.40	160.35	385.46		
SD [ $\mu\text{m}$ ]				1.112	1.116	10.105		
Pharmatose DCL15	_DM1	066925- 137689	DMV	73.34	155.24	344.88	G	
					76.98	162.21		356.17
				72.40	155.03	336.72		
				77.50	162.02	361.41		
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]				75.06	158.63	349.80		
SD [ $\mu\text{m}$ ]				2.561	4.032	11.115		

**Lactose – sprühgetrocknet – Partikelgröße**

Produkt	Interne Ch. B.	Ch. B.	Hersteller	x10 [ $\mu\text{m}$ ]	x50 [ $\mu\text{m}$ ]	x90 [ $\mu\text{m}$ ]	Rodos R/ Gradis G
Flowlac 100	_Mr1	9915	Meggie	77,55	143,99	243,73	G
				69,01	140,48	245,51	
				71,07	138,73	235,95	
				74,23	143,62	251,04	
				85,64	151,98	253,40	
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ] SD [ $\mu\text{m}$ ]				75,50 6,526	143,76 5,092	245,93 6,829	
Flowlac 100	_Me1	9910	Meggie	85.88	151.85	240.47	G
				85.53	157.09	256.48	
				73.84	143.85	243.01	
				81.16	156.72	259.74	
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ] SD [ $\mu\text{m}$ ]				81.60 5.603	152.38 6.166	249.93 9.601	
Pharmatose DCL11	_DM1	203848- 138807		DMV	71.54	139.34	
			71.89		137.39	239.71	
			75.08		134.47	241.28	
			73.64		134.04	240.19	
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ] SD [ $\mu\text{m}$ ]			73.04 1.643		136.31 2.509	241.71 2.704	

**Mikrokristalline Cellulose – Typ 101 - Partikelgröße**

Produkt	Interne Ch. B.	Ch. B.	Hersteller	x10 [ $\mu\text{m}$ ]	x50 [ $\mu\text{m}$ ]	x90 [ $\mu\text{m}$ ]	Rodos R/ Gradis G
Vivapur 101	_Lo1	56101 86652	JRS	18.93	62.00	123.82	R
				18.82	61.63	123.95	
				18.82	61.70	123.36	
				17.50	61.82	123.87	
				18.85	62.82	125.30	
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	18.58	61.99	
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.608	0.483		0.730			
Vivapur 101	_JR1	56101 90504		20.42	63.27	123.11	R
				20.26	63.07	123.26	
				20.30	63.09	123.37	
				20.39	64.76	124.41	
			19.90	63.24	123.43		
			Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	20.25	63.49	123.52	
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.208	0.718	0.514				
Vivapur 101	_JR2	56101 91518	20.52	63.65	125.27	R	
			20.60	63.28	124.90		
			20.46	63.25	125.16		
			20.32	63.00	124.87		
			20.39	63.53	124.67		
			Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	20.46	63.34		124.97
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.109	0.255	0.240				
Emcocel 50M	_Pe1	5S7556	19.66	53.93	114.45	R	
			19.66	53.87	114.51		
			19.65	53.73	114.10		
			19.59	53.59	113.97		
			Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	19.64	53.78		114.26
			SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.034	0.152		0.263
Emcocel 50M	_Pe2	5S8566	21.84	61.05	128.29	R	
			21.83	60.80	128.08		
			21.81	60.23	125.53		
			21.85	60.42	126.01		
			Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	21.83	60.63		126.98
			SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.017	0.369		1.411
Emcocel 50M	_Pe3	5S8576	18.34	50.17	109.86	R	
			18.21	50.07	108.10		
			18.34	50.09	109.29		
			18.35	49.88	108.22		
			18.27	49.90	110.00		
			Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	18.30	50.02		109.09
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.061	0.126	0.894				

**Mikrokristalline Cellulose – Typ101 – Partikelgröße (Forts.)**

Produkt	Interne Ch. B.	Ch. B.	Hersteller	x10 [ $\mu\text{m}$ ]	x50 [ $\mu\text{m}$ ]	x90 [ $\mu\text{m}$ ]	Rodos R/ Gradis G
Avicel PH101	_FM1	6902C	FMC	19.73	49.85	110.52	R
				19.76	49.84	110.30	
				19.66	49.62	109.36	
				19.70	49.60	110.06	
				19.61	49.26	108.57	
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	19.69	49.63	
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.059	0.240		0.796			
Avicel PH101	_Kl1	6735C		18.06	46.00	103.18	R
				17.88	45.95	102.42	
				17.87	45.83	102.47	
				17.96	45.85	103.58	
			17.97	45.92	102.57		
			Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	17.95	45.91	102.84	
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.077	0.070	0.512				
Avicel PH101	_Mr1	6916C	19.32	51.26	116.42	R	
			19.33	51.25	116.33		
			19.27	51.11	116.09		
			19.16	50.73	114.86		
			19.22	50.89	115.52		
			Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	19.26	51.05		115.84
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.071	0.232	0.652				
Avicel PH101	_Mr2	6902C	19.25	51.05	115.25	R	
			19.26	51.03	115.54		
			19.30	50.83	114.43		
			19.10	50.49	113.78		
			19.09	50.54	113.65		
			Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	19.20	50.79		114.53
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.098	0.264	0.849				
Avicel PH101	_Mr3	6906C	19.36	50.20	117.09	R	
			19.36	50.24	116.75		
			19.27	49.79	115.71		
			19.23	49.64	115.26		
			19.28	49.61	114.72		
			Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	19.30	49.90		115.91
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.058	0.304	0.997				

**Mikrokristalline Cellulose – Typ 101 – Partikelgröße (Forts.)**

Produkt	Interne Ch. B.	Ch. B.	Hersteller	x10 [ $\mu\text{m}$ ]	x50 [ $\mu\text{m}$ ]	x90 [ $\mu\text{m}$ ]	Rodos R/ Gradis G
Avicel PH101	_Mr5	6932C	FMC	19.78	52.82	119.24	R
				19.87	52.82	119.15	
				19.78	52.74	119.04	
				19.70	52.40	117.59	
				19.70	52.32	118.25	
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]				19.77	52.62	118.65	
SD [ $\mu\text{m}$ ]				0.071	0.241	0.713	
Avicel PH101	_Mr4	6926C		19.59	51.04	116.00	
				19.76	51.42	117.37	
				19.65	51.08	115.63	
				19.62	51.14	116.45	
				19.65	51.26	117.46	
				19.60	50.98	115.63	
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]				19.65	51.15	116.42	
SD [ $\mu\text{m}$ ]				0.062	0.162	0.826	
Avicel PH101	_ST1	6902C	20.00	52.34	118.90		
			19.96	52.30	118.27		
			19.99	52.28	118.25		
			19.90	51.91	117.37		
			20.03	52.42	119.15		
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]			19.98	52.25	118.39		
SD [ $\mu\text{m}$ ]			0.049	0.197	0.691		
Avicel PH103	_He1	8916C	19.10	50.77	114.36		
			18.79	50.84	115.73		
			18.96	50.48	114.41		
			19.04	50.45	114.51		
			19.00	50.30	114.43		
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]			18.98	50.57	114.69		
SD [ $\mu\text{m}$ ]			0.117	0.228	0.585		
Pharmacel 101	_DM1	71209- 131917	DMV	13.74	50.05	129.34	R
				13.76	49.65	128.10	
				13.71	49.54	127.75	
				13.87	49.52	127.69	
				13.84	49.46	127.59	
				13.80	49.35	126.55	
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]				13.79	49.60	127.84	
SD [ $\mu\text{m}$ ]				0.061	0.244	0.903	

**Mikrokristalline Cellulose – Typ 101 – Partikelgröße (Forts.)**

Produkt	Interne Ch. B.	Ch. B.	Hersteller	x10 [ $\mu\text{m}$ ]	x50 [ $\mu\text{m}$ ]	x90 [ $\mu\text{m}$ ]	Rodos R/ Gradis G
MCC Sanaq 101L	_He1	MC- 190203	Pharma- trans Sanaq	16.51	54.10	128.47	R
				16.47	54.07	128.26	
				16.36	53.66	126.97	
				16.31	53.50	126.35	
				16.27	53.22	125.82	
				16.20	53.11	126.81	
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]				16.35	53.61	127.11	
SD [ $\mu\text{m}$ ]				0.119	0.417	1.051	
MCC Sanaq 101G	_Ap1	102039		18.74	59.68	121.17	R
				18.78	59.81	121.25	
				18.90	60.10	121.78	
				18.93	60.09	121.43	
				18.96	60.07	121.55	
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]				18.86	59.95	121.44	
SD [ $\mu\text{m}$ ]				0.097	0.193	0.243	

**Mikrokristalline Cellulose – Typ 102 - Partikelgröße**

Produkt	Interne Ch. B.	Ch. B.	Hersteller	x10 [ $\mu\text{m}$ ]	x50 [ $\mu\text{m}$ ]	x90 [ $\mu\text{m}$ ]	Rodos R/ Gradis G	
Vivapur 102	_Lo1	56102 90102	JRS	27.54	104.05	211.96	R	
				27.73	105.12	213.63		
				27.91	105.93	213.01		
				27.62	103.66	212.23		
				27.65	104.26	214.04		
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	27.69	104.60		212.97
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.141	0.914		0.887				
Vivapur 102	_JR1	56102 92117		JRS	26.79	103.99	211.21	R
					26.89	105.01	211.68	
					26.71	102.28	207.37	
					26.63	102.30	209.04	
			26.36		102.02	209.25		
			Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]		26.68	103.12	209.71	
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.201	1.315	1.751					
Vivapur 102	_JR2	56102 92318	JRS		25.50	96.82	207.98	R
					25.62	97.60	209.91	
					25.68	98.03	208.07	
					25.54	97.43	207.35	
				25.59	97.93	209.53		
				25.56	97.53	208.21		
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	25.58	97.56		208.51				
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.063	0.430		0.991				
Emcocel 90M	_Pe1	9S8105		Penwest	32.51	124.16	243.21	R
					32.96	127.76	248.47	
					32.56	125.39	244.58	
			33.90		130.61	251.14		
			33.53		127.47	252.28		
			33.90		129.47	251.79		
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	33.23	127.48	248.58					
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.637	2.418	3.883					
Emcocel 90M	_Pe2	9S8102	Penwest		33.58	120.01	233.21	R
					33.36	120.48	237.77	
					33.51	121.62	239.54	
				33.54	121.32	239.14		
				33.12	120.89	238.37		
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	33.42	120.86	237.61	
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.188	0.644		2.551				

**Mikrokristalline Cellulose – Typ 102 – Partikelgröße (Forts.)**

Produkt	Interne Ch. B.	Ch. B.	Hersteller	x10 [ $\mu\text{m}$ ]	x50 [ $\mu\text{m}$ ]	x90 [ $\mu\text{m}$ ]	Rodos R/ Gradis G
Emcocel 90M	_Pe3	9S7082	Penwest	32.79	115.42	225.08	R
				33.31	118.31	232.16	
				33.10	117.44	230.19	
				33.00	118.40	233.78	
				33.37	117.76	230.69	
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ] SD [ $\mu\text{m}$ ]	33.11 0.236	117.47 1.210	
Avicel PH102	_FM1	7808C	FMC	26.74	96.12	212.08	R
				26.27	93.94	207.88	
				26.19	93.04	208.41	
				26.16	93.35	210.09	
				26.21	93.79	209.22	
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ] SD [ $\mu\text{m}$ ]	26.31 0.242	94.05 1.212	
Avicel PH102	_KI1	7901C	FMC	28.00	92.36	203.48	R
				28.19	93.48	206.16	
				27.92	92.21	204.93	
				28.11	93.19	203.89	
				28.08	93.39	204.72	
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ] SD [ $\mu\text{m}$ ]	28.06 0.104	92.93 0.597	
Avicel PH102	_ST1	7901C	FMC	28.42	99.08	215.64	R
				28.63	100.22	218.22	
				28.76	101.46	219.75	
				28.71	99.95	214.50	
				28.73	100.20	217.75	
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ] SD [ $\mu\text{m}$ ]	28.65 0.137	100.18 0.852	
Avicel PH102	_He1	7908C	FMC	29.17	95.12	208.11	R
				29.35	95.20	208.23	
				29.42	94.97	209.35	
				29.41	95.92	207.95	
				29.43	96.60	209.68	
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ] SD [ $\mu\text{m}$ ]	29.36 0.109	95.56 0.686	
Avicel PH102	_Mr1	7849C	FMC	30.08	106.89	231.69	R
				30.15	107.35	233.39	
				29.89	106.16	230.26	
				30.14	107.17	228.98	
				30.16	106.65	233.00	
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ] SD [ $\mu\text{m}$ ]	30.08 0.113	106.84 0.466	



**Mikrokristalline Cellulose – Typ 102 – Partikelgröße (Forts.)**

Produkt	Interne Ch. B.	Ch. B.	Hersteller	x10 [ $\mu\text{m}$ ]	x50 [ $\mu\text{m}$ ]	x90 [ $\mu\text{m}$ ]	Rodos R/ Gradis G
Avicel PH102	_Mr2	7851C	FMC	29.96	102.55	217.56	R
				29.67	101.90	216.47	
				29.47	101.88	214.21	
				29.73	102.58	216.95	
				29.94	102.73	216.60	
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	29.75	102.33	
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.203	0.406		1.273			
Avicel PH102	_Mr3	7915C		29.35	106.13	224.68	R
				29.39	106.48	224.83	
				29.57	107.76	227.21	
				29.69	107.17	225.31	
				29.08	104.91	222.82	
			Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	29.42	106.49	224.97	
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.233	1.084	1.570				
Avicel PH102	_Mr4	7849C	30.48	102.61	217.94	R	
			30.65	104.15	219.20		
			30.62	103.63	217.82		
			30.31	102.50	215.79		
			30.48	103.75	216.70		
			Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	30.51	103.33		217.49
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.136	0.732	1.299				
Avicel PH102	_Mr5	7933C	30.51	101.39	215.19	R	
			30.29	101.07	213.81		
			30.41	101.29	215.34		
			30.57	102.14	218.31		
			30.65	102.20	220.05		
			30.33	101.28	216.42		
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	30.46	101.56	216.52				
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.141	0.483	2.288				
Avicel PH112	_FM1	9744C	28.40	94.35	199.54	R	
			28.34	94.45	201.05		
			28.28	93.74	199.81		
			28.44	94.63	201.39		
			28.66	95.52	201.40		
			Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	28.42	94.54		200.64
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.145	0.643	0.895				

**Mikrokristalline Cellulose – Typ 102 – Partikelgröße (Forts.)**

Produkt	Interne Ch. B.	Ch. B.	Hersteller	x10 [ $\mu\text{m}$ ]	x50 [ $\mu\text{m}$ ]	x90 [ $\mu\text{m}$ ]	Rodos R/ Gradis G	
Avicel PH302	_FM1	Q608C	FMC	22.70	75.10	179.16	R	
				23.38	76.44	181.25		
				23.25	76.84	183.32		
				23.23	76.15	181.43		
				23.06	75.41	178.76		
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	23.12	75.99		180.78
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.263	0.721		1.857				
Avicel PH302	_FM2	Q918C		FMC	24.28	88.58	205.58	R
					24.72	90.86	202.69	
					24.88	91.75	205.79	
					24.45	89.96	205.78	
			24.49		89.71	201.36		
			Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]		24.56	90.17	204.24	
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.236	1.200	2.078					
Avicel PH302	_FM3	Q639C	FMC		27.55	106.28	237.57	R
					27.44	105.51	229.86	
					27.50	106.66	239.03	
					27.87	105.42	238.30	
				27.67	105.79	231.35		
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	27.61	105.93	235.22	
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.170	0.527		4.279				
MCC Sanaq 102G	_Ap1	240358		Pharma- trans Sanaq	22.18	88.53	199.95	R
					22.18	88.82	199.26	
					22.18	88.52	199.71	
					22.28	89.22	200.20	
			22.26		89.27	201.24		
			Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]		22.22	88.87	200.07	
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.050	0.362	0.739					
MCC Sanaq 102G	_Ap2	214099	Pharma- trans Sanaq		24.32	88.87	198.28	R
					24.47	89.94	201.22	
					24.55	90.16	201.38	
					24.44	89.55	198.32	
				24.29	89.41	200.26		
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	24.41	89.59	199.89	
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.108	0.500		1.515				

**Mikrokristalline Cellulose – Typ 102 – Partikelgröße (Forts.)**

Produkt	Interne Ch. B.	Ch. B.	Hersteller	x10 [ $\mu\text{m}$ ]	x50 [ $\mu\text{m}$ ]	x90 [ $\mu\text{m}$ ]	Rodos R/ Gradis G
Pharmacel 102	_DM1	71217- 135956	DMV	23.90	97.11	216.72	R
				24.09	98.64	219.29	
				24.01	98.20	221.56	
				24.05	97.98	218.35	
				24.09	98.45	220.70	
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	24.03	98.08	
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.079	0.595	1.912				
Mcc Typ 102	_PZ1	90328	k. A.	22.90	89.76	237.72	R
				22.95	90.50	237.93	
				23.00	90.29	242.20	
				22.84	88.92	235.42	
				22.87	89.79	232.99	
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	22.91	89.85	
SD [ $\mu\text{m}$ ]	0.064	0.611	3.416				

**Mikrokristalline Cellulose – Typ 200 - Partikelgröße**

Produkt	Interne Ch. B.	Ch. B.	Hersteller	x10 [ $\mu\text{m}$ ]	x50 [ $\mu\text{m}$ ]	x90 [ $\mu\text{m}$ ]	Rodos R/ Gradis G
Vivapur 12	_Lo1	56012 90101	JRS	89.23	196.77	340.63	G
				86.98	195.96	343.00	
				88.21	198.53	344.99	
				89.78	201.56	350.31	
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	88.55	198.21	
SD [ $\mu\text{m}$ ]	1.232	2.481	4.123				
Avicel PH200	_FM1	M840C	FMC	90.26	200.86	346.90	G
				86.46	194.01	339.24	
				96.22	206.13	351.30	
				90.30	200.81	345.31	
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	90.81	200.45	
SD [ $\mu\text{m}$ ]	4.031	4.968	4.989				
Avicel PH200	_ST1	M805C	FMC	83.75	184.48	312.90	G
				80.08	182.60	315.19	
				82.46	185.91	316.78	
				85.28	190.47	325.29	
				85.94	189.48	325.91	
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	83.50	186.59	319.21				
SD [ $\mu\text{m}$ ]	2.343	3.326	5.995				
Avicel PH200	_KI1	M647C	FMC	87.20	187.41	310.18	G
				92.90	198.64	329.63	
				89.22	193.56	322.96	
				87.08	187.53	310.91	
				92.02	197.11	329.35	
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	87.77	193.47	324.70				
SD [ $\mu\text{m}$ ]	89.37	192.95	321.29				
	2.531	4.699	8.719				
Emcocel LP200	_Pe1	2S9014	Penwest	87.90	212.45	451.19	G
				97.52	229.95	465.40	
				96.41	228.98	526.87	
				98.42	248.27	579.91	
				96.56	238.76	555.32	
				86.14	212.32	479.28	
				87.12	222.11	509.37	
				112.82	245.89	508.68	
				93.62	204.47	468.80	
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	95.168	227.02	
SD [ $\mu\text{m}$ ]	8.160	15.487	43.431				

**Mikrokristalline Cellulose – Typ 200 – Partikelgröße (Forts.)**

Produkt	Interne Ch. B.	Ch. B.	Hersteller	x10 [ $\mu\text{m}$ ]	x50 [ $\mu\text{m}$ ]	x90 [ $\mu\text{m}$ ]	Rodos R/ Gradis G
Emcocel LP200	_Pe2	2S8010		108.19	249.65	570.52	G
				132.79	286.64	671.37	
				108.66	232.20	548.01	
				114.83	245.73	592.38	
				120.12	274.55	702.23	
				115.09	274.95	685.89	
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	116.613	260.62	
SD [ $\mu\text{m}$ ]	9.096	19.262	60.156				
Emcocel LP200	_Pe3	2S6007	Penwest	90.45	174.00	363.85	G
				94.15	192.70	466.96	
				94.13	180.98	407.83	
				97.78	183.32	418.81	
				101.00	189.95	463.43	
				91.17	173.98	353.59	
				99.32	193.99	508.49	
				93.85	188.49	506.03	
				97.75	195.42	489.47	
				99.80	197.03	472.47	
				Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]	95.940	186.98	
SD [ $\mu\text{m}$ ]	3.687	8.512	56.093				

**Mikrokristalline Cellulose – Typ 105 - Partikelgröße**

Produkt	Interne Ch. B.	Ch. B.	Hersteller	x10 [ $\mu\text{m}$ ]	x50 [ $\mu\text{m}$ ]	x90 [ $\mu\text{m}$ ]	Rodos R/ Gradis G	
Avicel PH105	_FM1	5829C	FMC	6.52	20.84	46.37	R	
				5.06	20.74	47.05		
				6.48	20.92	46.18		
				6.52	20.89	45.77		
				5.87	20.97	47.47		
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]				6.09	20.87	46.57		
SD [ $\mu\text{m}$ ]				0.639	0.088	0.684		
Avicel PH105	_FM2	5810C			5.63	17.88	39.11	R
					5.72	17.97	38.80	
					5.69	17.91	38.66	
					5.67	17.93	38.62	
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]					5.68	17.92	38.80	
SD [ $\mu\text{m}$ ]				0.038	0.038	0.222		
Avicel PH105	_FM3	5847C		5.14	17.39	38.24	R	
				5.19	17.45	37.80		
				5.22	17.48	37.97		
				5.21	17.46	37.84		
Mittelwert [ $\mu\text{m}$ ]				5.19	17.45	37.96		
SD [ $\mu\text{m}$ ]				0.036	0.039	0.199		

**Hochdisperses Siliciumdioxid – hydrophil - Spezifische Oberfläche**

Produkt	Interne Ch. B.	Ch. B.	Hersteller	Spezif. Oberfläche [m <sup>2</sup> /g]	Mittelwert [m <sup>2</sup> /g]	SD [m <sup>2</sup> /g]
Aerosil 90	_De1	2133	Degussa-Hüls	91,316 88,292 91,350	90,3	1,76
Aerosil 150	_De1	2174		151,596 148,759 152,578	151,0	1,98
Aerosil 200	_De1	1960		198,998 196,594	197,8	1,70
Aerosil 200	_He1	S304029		215,156 218,556 212,695	215,5	2,94
Aerosil 200	_Lo1	S325059		205,731 210,015 204,836	206,9	2,77
Aerosil 200	_Mr1	S329079		211,773 211,618 214,311	212,6	1,51
Aerosil 200	_Mr2	S315079		201,041 204,937 202,500	202,8	1,97
Aerosil 200	_Pr1			192,702 191,687 194,826	193,1	1,60
Aerosil 200	_De2	2223		196,000 201,131 198,476	198,5	2,57
Aerosil 300	_De1	2210		303,936 298,874 300,961	301,3	2,54
Aerosil 380	_De1	2236		375,000 372,036 376,866	374,6	2,44
Cab-o-sil LM-150	_CA1	4408C		Cabot	149,213 151,825	150,5
Cab-o-sil M-5	_CA1	2529G	222,006 224,040 227,809		224,6	2,94

**Hochdisperses Siliciumdioxid – hydrophil - Spezifische Oberfläche (Forts.)**

Produkt	Interne Ch. B.	Ch. B.	Hersteller	Spezif. Oberfläche [m <sup>2</sup> /g]	Mittelwert [m <sup>2</sup> /g]	SD [m <sup>2</sup> /g]
Cab-o-sil H-5	_CA1	4518G	Cabot	304,629 300,081 302,250 299,264	301,6	2,41
Cab-o-sil EH-5	_CA1	3319C		393,949 388,187 388,234 379,733		
HDK S13	_Wa1	VA61776	Wacker-Chemie	122,515 118,990 119,377 118,146 123,737	120,6	2,43
HDK V15	_Wa1	VA62723		151,512 153,232 149,589		
HDK N20	_Wa1	VA62067		195,955 191,944 190,018 187,950	191,5	3,41
HDK T30	_Wa1	VA61814		299,345 299,893 302,066		
HDK T40	_Wa1	VA60005		377,158 388,274 390,405 378,116	383,5	6,82



**Hochdisperses Siliciumdioxid – hydrophobisiert - Spezifische Oberfläche**

Produkt	Interne Ch. B.	Ch. B.	Hersteller	Spezif. Oberfläche [m <sup>2</sup> /g]	Mittelwert [m <sup>2</sup> /g]	SD [m <sup>2</sup> /g]
Aerosil R972	_Lo1	1512029	Degussa-Hüls	116,364 115,061	115,7	0,92
HDK H15	_Wa1	ZK33677	Wacker-Chemie	124,286 128,964 126,632	126,6	2,34
HDK H18	_Wa1	32029		145,894 147,143 149,343	147,5	1,75
HDK H20	_Wa1	ZK33697		173,742 175,714 171,453	173,6	2,13
HDK H30	_Wa1	ZK33726		235,577 238,514 239,931	238,0	2,22

**Gefälltes Siliciumdioxid**

Produkt	Interne Ch. B.	Ch. B.	Hersteller
Syloid 72 FP	_Gr1	27491G	Grace
Syloid 74 FP	_Gr1	09102T	
Syloid 244 FP	_Gr1	27491G	
Syloid AL-1	_Gr1	03302P	
Syloid C807	_Gr1	1000001592	
Syloid ED2	_Gr1	9927260001	
HDK H2000	_Wa1	ZK22628	Wacker

**Maltodextrin – Dextrose-Equivalent**

Produkt	Interne Ch.B.	Ch. B.	Hersteller	DE-Wert	Ausgangsstärke
Glucidex 2	_Ro1	691956	Roquette	1,3	Wachsmais
Glucidex 2	_Ro2	700882		1,7	Wachsmais
Glucidex 1	_Ro1	700881		2,7	Kartoffel
Glucidex 6 D	_Ro1	691957		5,8	Wachsmais
Glucidex IT 6	_Ro1	700883		6,0	Wachsmais
Glucidex 6	_Mr1	E4492		6,8	Wachsmais
Glucidex IT 8	_Ro1	700999		9,1	Mais
Glucidex IT 12 W	_Ro2	701001		12,0	Weizen
Glucidex IT 12	_Ro1	691959		12,6	Mais
Lycatab D.S.H.	_Ro1	E4435		13,2	Mais
Glucidex 12 D	_Ro1	691958		13,5	Mais
Glucidex 17 D	_Ro1	691960		17,5	Mais
Glucidex 19 D	_Ro1	691961		18,0	Mais
Glucidex IT 19	_Ro1	691962		18,1	Mais
C*Pharm 01980	_CS1	AJ1333	Cerestar	6,3	Wachsmais
C*Pharm 01980	_CS2	AJ1333		6,3	Wachsmais
C*Pharm 01980	_CS3	HY1475		6,7	Wachsmais
C*Pharm 01982	_CS1	AZ1355		13,9	Mais
C*Pharm 01982	_CS2	AZ1355		13,9	Mais
C*Pharm 01982	_CS3	HY1624		14,6	Mais
C*Pharm 01985	_CS1	AB1212		16,8	Mais
C*Pharm 01983	_CS1	HD1340		18,4	Mais
C*Pharm 01983	_CS2	HW1401		18,7	Mais
C*Dry	_Lo1	HD1265		19,22	Mais
Paselli MD-10PH	_AV1	9152-0101	AVEBE	9,4	Kartoffel
Paselli MD-10PH	_PZ1	9152-0101		9,4	Kartoffel

**Glucosesirup – Dextrose-Equivalent**

Produkt	Interne Ch.B.	Ch. B.	Hersteller	DE-Wert	Ausgangsstärke
Glucidex 21	_Ro1	700884	Roquette	21,0	Mais
Glucidex 29 D	_Ro1	700887		29,0	Mais
Glucidex 32 D	_Ro1	700885		32,8	Mais
Glucidex 39	_Ro1	700886		38,4	Mais
Glucidex 47	_Ro1	700888		44,0	Mais
C*Pharm 01984	_CS1	HN1334	Cerestar	21,1	Mais

**Magnesiumstearat – pflanzlich - Kristallinität**

Produkt	Interne Ch.B.	Ch. B.	Hersteller	Kristallhabitus
LIGA Euro	_He1	C951534	Peter Greven	Plättchen/ Gemisch
LIGA Euro	_PG1	12660002		Plättchen/ Gemisch
LIGA USP	_Mr1	C950402		Plättchen/ Gemisch
LIGA USP	_Mr2	C952534		Plättchen/ Gemisch
LIGA USP	_Mr3	C833773		Plättchen/ Gemisch
LIGA USP	_Mr4	C839695		Plättchen/ Gemisch
LIGA USP	_PG1	C958596		Plättchen/ Gemisch
MF-2-V	_Ak1	20419	Akcros	Plättchen/ Gemisch
MF-2-V	_Kl1	20227		Plättchen/ Gemisch
NF – Non bovine	_Ma1	V18852	Mallinckrodt	Plättchen/ Gemisch
Pflanzlich	_Lo1	620061	Lohmann	Plättchen/ Gemisch
Pharma/ Kosher	_BL1	M2-959-5	Bärlocher	Plättchen/ Gemisch
Desitin pflanzlich	_JF1	P12345	unbekannt	amorph
Pharma vegetable	_JF1	MGSV80259	Faci	amorph
Magnesium stearate	_JF1	HA5008	Hebron	Nadeln

**Magnesiumstearat – tierisch - Kristallinität**

Produkt	Interne Ch.B.	Ch. B.	Hersteller	Kristallhabitus
LIGA techn.	_PG1	11968007	Peter Greven	Plättchen/ Gemisch
NF IMP Food Grade	_Ma1	T05582	Mallinckrodt	Plättchen/ Gemisch
PM	_BL1	3-4992-4	Bärlocher	Plättchen/ Gemisch
SW-F	_BL1	3-5033-4		Plättchen/ Gemisch
Pharma	_BL1	MF-19-90100		amorph
PM	_JF1	40066		amorph
Desitin tierisch	_JF1	T12345	unbekannt	amorph
Pharma	_ST1	MGS-80048	Faci	amorph

**Maisstärke**

Produkt	Interne Ch.B.	Ch. B.	Hersteller
Maisstärke Extra-weiß	_Mr1	S5596	Roquette
Maisstärke Extra-weiß	_Mr2	S5599	
Maisstärke Extra-weiß	_ST1	S5142	
Maisstärke Extra-weiß	_KI1	S5601	
Amidon de Mais B	_Ro1	E1512	
C*Pharm 03302	_CS1	WA5075	Cerestar
C*Pharm 03302	_CS2	WK5023	
C*Pharm 03302	_Lo1	WA5033	
C*Pharm 03302	_Lo2	WA5033	
C*Pharm 03306	_CS1	WJ9976	
C*Pharm 03406	_He1	RA4337	
C*Dry 03413	_Ap1	RC4336	
C*Dry 03413	_Ap2	RJ4671	
C*Dry 03413	_Ap3	RJ4354	
Cerestar GL 03402	_Lo1	RC4341	
Cerestar GL 03402	_Lo2	RF4312	

**Kartoffelstärke**

Produkt	Interne Ch.B.	Ch. B.	Hersteller
Kartoffelstärke DAB (Pharma)	_He1	W8313	Cerestar
Kartoffelstärke	_Lo1	LDH060	
Kartoffelssärke	_Ap1	W7332	
Kartoffelssärke	_Ap2	U4286	
Solani Amylum	_ST1	8516-4001	AVEBE
Solani Amylum	_AV1	8515-4001	
Kartoffelstärke	_KI1	E3344	Roquette
Kartoffelstärke Supra NP Bacterio.	_Ro1	E8294	
Kartoffelstärke keimarm	_ES1	42503	Emsland-Stärke

**Weizenstärke**

Produkt	Interne Ch.B.	Ch. B.	Hersteller
Tritici Amylum	_AV1	8494-3	AVEBE
Weizenstärke	_Pr1	12345	

## 6.4. Kalibrationsmodelle

Modell	Spektren C : V	Spannbreite C-Set		Spannbreite V-Set		Bias bzgl. SEP [%]
		Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	
Gesiebte Lactosen x10	33 : 18	19,53 µm	245,43 µm	44,90 µm	172,46 µm	2,78 3,12 *
Gesiebte Lactosen x50	33 : 18	60,94 µm	404,43 µm	137,10 µm	295,55 µm	4,18 0,72 *
Gesiebte Lactosen x90	33 : 18	112,64 µm	637,91 µm	117,31 µm	452,78 µm	3,17 1,91 *
Gemahlene Lactosen x10	33 : 21	1,76 µm	32,75 µm	2,91 µm	23,83 µm	4,07 1,90 *
Gemahlene Lactosen x50	33 : 21	8,76 µm	101,46 µm	12,96 µm	109,84 µm	6,14 9,79 *
Gemahlene Lactosen x90	36 : 18	24,05 µm	195,43 µm	49,06 µm	187,69 µm	0,91 0,13 *
Alle Lactosen x10	108 : 42	1,76 µm	245,43 µm	2,91 µm	178,68 µm	9,75 1,09 *
Alle Lactosen x50	111 : 39	8,76 µm	404,43 µm	18,64 µm	296,84 µm	1,98 0,39 *
Alle Lactosen x90	111 : 39	24,05 µm	637,91 µm	49,06 µm	448,02 µm	0,43 0,15 *
MCC x10	105 : 48	5,19 µm	116,61 µm	6,09 µm	95,17 µm	8,20 1,44 *
MCC x50	105 : 48	17,45 µm	260,62 µm	20,87 µm	200,45 µm	4,18 1,03 *
MCC x90	102 : 51	37,96 µm	628,40 µm	46,57 µm	504,98 µm	0,85 1,52 *
Hydrophile Siliciumdioxide	36 : 24	90,3 m <sup>2</sup> /g	387,5 m <sup>2</sup> /g	120,6 m <sup>2</sup> /g	383,5 m <sup>2</sup> /g	0,92 3,00 *
Hydrophile und hydrophobe Siliciumdioxide	48 : 27	90,3 m <sup>2</sup> /g	387,5 m <sup>2</sup> /g	115,7 m <sup>2</sup> /g	383,5 m <sup>2</sup> /g	1,83 3,54 *
Maltodextrine	54 : 24	1,3	19,22	1,7	18,1	6,81 0,15 *
Maltodextrine und Glucosesirupe	66 : 30	1,3	44	2,7	38,4	10,02 0,31 *

\* Bias bezogen auf RMSEP der Crossvalidation

## 7. Literaturverzeichnis

Aerosil®; Produktspezifikation; Degussa-Hüls AG, D-Frankfurt/ M. (2001)

ALDRIDGE, P. K., MUSHINSKY, R. F., ANDINO, M. M., EVANS, C. L.: Identification of tablet formulations inside blister packages by near-infrared spectroscopy; *Appl. Spectrosc.* 48; 10; 1272 – 1276 (1994)

ALLEN, L. V., LUNER, P. E.: Magnesium stearate; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*; American Pharmaceutical Association, Washington, The Pharmaceutical Press, London; 3. Aufl.; 305 - 308 (2000)

Avicel® PH: A world of difference; Produktinformation; FMC Corporation, Philadelphia, PA, USA (1998)

BELL, R., DENNIS, A., HENDRIKSEN, B., NORTH, N., SHERWOOD, J.: Position paper on particle sizing: sample preparation, method validation and data presentation; *Pharm. Techn. Europe*; 36 – 42 (1999)

Bestimmung der spezifischen Oberfläche durch Luftpermeabilität; 2.9.14.; *Ph. Eur. NT* 2001; 128 – 130 (2001)

Beta Lactose; Reagent Specifications/ Reagents; USP 25; 2308 (2002)

BEYER, C., MAASZ, J.: Röntgendiffraktogramme in der Pharmazie; *Pharmazie in unserer Zeit* 16; 1; 12 – 29 (1987)

BEYER, J.: Nahinfrarotspektroskopische Untersuchungen an pharmazeutischen Hilfsstoffen und festen Arzneiformen; *Dissertation Bonn* (2003)

BLANCO, M., COELLO, J., ITTURRAGA, H., MASPOCH, S., BANO R. G.: On-line monitoring of starch enzymatic hydrolysis by near-infrared spectroscopy; *Analyst* 125; 4; 749 – 752 (2000)

BUCHANAN, B. R., BAXTER, M. A., CHEN, T.-S., QIN, X.-Z., ROBINSON, P. A.: Use of near-infrared spectroscopy to evaluate an active in a film coated tablet; *Pharm. Research* 13; 4; 616 – 621 (1996)

BUCKTON, G., YONEMOCHI, E.: Near IR spectroscopy to quantify the silica content and difference between silicified microcrystalline cellulose and physical mixtures of microcrystalline cellulose and silica; *Eur. J. of Pharm. Sciences* 10; 1; 77 – 80 (2000)

Bühler ANATEC: NIRVIS Grundkurs; Bühler AG, ANATEC, CH-Uzwil jetzt Büchi Labortechnik AG, CH-Flawil (1998)

BURMEISTER, J. J., ARNOLD, M. A., SMALL, G. W.: Noninvasive blood glucose measurements by near-infrared transmission spectroscopy across human tongues; *Diabetes Technol Ther.* 2; 1; 5 – 16 (2000)

BURNS, D. A., MARGOSHES, M.: Historical Development; in: Burns, D. A., Ciurczak, E. W. *Handbook of Near-Infrared Analysis*; Marcel Dekker Inc. New York Basel Hong Kong; 1 – 5 (1992)

Cab-o-sil® Untreated Fumed Silicas; Produktinformation; Cabot GmbH, D-Hanau (2000)

Cerestar C\*Pharm; Produktinformation; Cerestar Deutschland GmbH, D-Krefeld (1999)

CORTI, P., CERAMELLI, G., DREASSI, E., MATTI, S.: Near infrared transmittance analysis for the assay of solid pharmaceutical dosage forms; *Analyst* 124; 755 – 758 (1999)

CORTI, P., SAVINI, L., DREASSI, E., CERAMELLI, G., MONTECCHI, L., LONARDI, S.: Application of NIRS to the control of pharmaceuticals identification and assay of several primary materials; *Pharm. Acta Helv.* 67; 2; 57 – 61 (1992)

CORVELEYN, S., VANDENBOSSCHE, G. M., REMON, J. P.: Near-infrared (NIR) monitoring of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> vapor concentration during vapor hydrogen peroxide (VHP) sterilisation; *Pharm. Research* 14; 3; 294 – 298 (1997)

DELWICHE, S. R., PITT, R. E., NORRIS, K. H.: Examination of starch-water and cellulose-water interactions with near infrared (NIR) diffuse reflectance spectroscopy; *Starch/ Stärke* 43; 3; 85 – 92 (1991)

DIN 53 206: Teilchengrößenanalyse; 1 – 6 (1972)

DIN 66 131: Bestimmung der spezifischen Oberfläche von Feststoffen durch Gasadsorption nach Brunauer, Emmett und Teller (BET) (1993)

DIN 66 160: Messen disperser Systeme (1992)

DREASSI, E., CERAMELLI, G., PERRUCCIO, P. L., CORTI, P.: Transfer of calibration in near-infrared reflectance spectrometry; *Analyst* 123; 6; 1259 – 1264 (1998)

EBEL, S.: 2.2.40 NIR-Spektroskopie; *Kommentar zur Ph. Eur.* 1997; 1 – 7 (1999)

Emcocel®; Produktinformation; Penwest Pharmaceuticals Co, Patterson, NY, USA (1998)

Enzyklopädie Naturwissenschaft und Technik; Verlag Moderne Industrie, München; Bd. 4 P – Sto; 3705 - 3707 (1981)

EUSTAQUIO, A., GRAHAM, P., JEE, R. D., MOFFAT, A. C., TRAFFORD, A. D.: Quantification of paracetamol in intact tablets using near-infrared transmittance spectroscopy; *Analyst* 123; 2303 – 2306 (1998)

FIEDLER, H. P.: *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete*; Editio Cantor Verlag, Aulendorf; 4. Aufl.; Bd. 2; 1487 (1996)

FRAKE, P., GILL, I., LUSCOMBE, C. N., RUDD, D. R., WATERHOUSE, J., JAYASOORIYA, U. A.: Near-infrared mass median particle size determination of lactose monohydrate, evaluating several chemometric approaches; *Analyst* 123; 2043 – 2046 (1998a)

FRAKE, P., LUSCOMBE, C. N., RUDD, D. R., WATERHOUSE, J., JAYASOORIYA, U. A.: Mass median particle size determination of an active compound in a binary mixture using near-infrared spectroscopy; *Analytical Communications* 35; 4; 133 – 134 (1998b)

FREERS, S. O.: Maltodextrin; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*; American Pharmaceutical Association, Washington, The Pharmaceutical Press, London; 3. Aufl.; 317 - 319 (2000)

FRIEDRICH, J.: Einfluss der Kristallstruktur verschiedener Magnesiumstearate auf ihre Schmiereffektivität und die Benetzbarkeit von Tabletten; *Dissertation Bonn* (2002)



## 7. Literaturverzeichnis

---

GERHÄUSSER, C. I., KOVAR, K.-A.: Strategies for constructing near-infrared spectral libraries for the identification of drug substances; Appl. Spectrosc. 51; 10; 1504 – 1510 (1997)

GERTHSEN, KNESER, VOGEL: Physik; Springer-Verlag Berlin; Kap. 10; 515 – 564 (1974)

Glucidex®; Produktinformation; Roquette Frères, F-Lestrem (1997)

GOEBEL, S. G., STEFFENS, K.-J.: Online-Messung der Produktfeuchte und Korngröße in der Wirbelschicht mit der Nah-Infrarot-Spektroskopie; Pharm. Ind. 60; 10; 889 – 895 (1998)

GRIMM, U.: Wasserfreie Glucose: Kommentar zur Ph. Eur. 1997; 1-6 (1998a)

GRIMM, U.: Lactose-Monohydrat: Kommentar zur Ph. Eur. 1997; 1 – 3 (1998b)

GRUMMISCH, U.: Qualitative and quantitative near infrared spectroscopy applications in the pharmaceutical industry; Pharm. Ind. 60; 11; 1002 – 1012 (1998)

HEISE, H. M., BITTNER, A., MARBACH, R.: Near-infrared reflectance spectroscopy for noninvasive monitoring of metabolites; Clin. Chem. Lab. Med. 38; 2; 137 – 145 (2000)

HELOS-Benutzerhandbuch; Sympatec GmbH, D-Clausthal-Zellerfeld (1994)

HENRION, R., HENRION, G.: Multivariate Datenanalyse: Methodik und Anwendung in der Chemie und verwandten Gebieten; Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York; 10 – 43 (1995)

HOLLAS, J. M.: Moderne Methoden in der Spektroskopie; Friedr. Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft Braunschweig Wiesbaden; 44 - 54 (1995)

HORN, M.: Identifizierung pharmazeutischer Hilfsstoffe mit der Nahinfrarot-Spektroskopie: Leistungsvergleich verschiedener Spektrometer und chemometrischer Auswerteprogramme; Diplomarbeit, Universität Essen (1998)

HRUSCHKA, W. R.: Data Analysis: Wavelength Selection Methods; in: Williams, P., Norris, K.: Near-Infrared Technology in the Agricultural and Food Industries; AACC Inc. St. Paul, Minnesota; 35 – 55 (1987)

HUNNIUS: Pharmazeutisches Wörterbuch; Walter de Gruyter, Berlin New York; 8. Aufl.; 1196 (1998a)

HUNNIUS: Pharmazeutisches Wörterbuch; Walter de Gruyter, Berlin New York; 8. Aufl.; 794 - 795 (1998b)

KIBBE, A. H.: Lactose; Handbook of Pharmaceutical Excipients; American Pharmaceutical Association, Washington, The Pharmaceutical Press, London; 3. Aufl.; 276 – 285 (2000a)

KIBBE, A. H., ROWLEY, G.: Starch; Handbook of Pharmaceutical Excipients; American Pharmaceutical Association, Washington, The Pharmaceutical Press, London; 3. Aufl.; 522 – 527 (2000b)

KÖSTLER, M., ISENGARD, H.-D.: Einsatzmöglichkeiten der NIR-Spektroskopie in der Qualitätssicherung von Lebensmitteln im Wareneingang; GIT Fachz. Lab.; 5; 520 – 523 (2001)

Kristallpur<sup>®</sup> Trockenglucosen und Maltodextrine; Produktinformation; Stockmeier Food, D-Bielefeld (1996)

LIST, K., STEFFENS, K.-J.: Überwachung und Steuerung von Granulationsprozessen mit Hilfe der Nah-Infrarot-Spektroskopie; Pharm. Ind. 58; 4; 347 – 353 (1996)

MALIN, S. F., RUCHTI, T. L., BLANK, T. B., THENNADIL, S. N., MONFRE, S. L.: Noninvasive prediction of glucose by near-infrared diffuse reflectance spectroscopy; Clin. Chem. 45; 9; 1651 – 1658 (1999)

MARK, H.: Data Analysis: Multilinear Regression and Principal Component Regression; in: Burns, D. A., Ciurczak, E. W. Handbook of Near-Infrared Analysis; Marcel Dekker Inc. New York Basel Hong Kong; 107 - 158 (1992)

MARTENS, H., NÆS, T.: Multivariate Calibration; John Wiley & Sons; 73 - 125 u. 314 – 356 (1989).

MARTIN: Physikalische Pharmazie; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart; 4. Aufl.; 236 – 241 (2002)

MCC SANAQ; Produktinformation; Pharmatrans Sanaq AG, CH-Basel (2000)

Meggle Lactose Monohydrate; Produktinformation; Meggle GmbH, D-Wasserburg (2000)

MOLT, K.: Grundlagen und Anwendungen der modernen NIR-Spektroskopie, Teil 1; GIT Fachz. Lab.; 2; 107 – 113 (1992a)

MOLT, K.: Grundlagen und Anwendungen der modernen NIR-Spektroskopie, Teil 2; GIT Fachz. Lab.; 4; 353 – 362 (1992b)

MOLT, K.: NIR-Spektroskopie für die Identitätsprüfung; Nachr. Chem. Tech. Lab. 43; 3; 330 – 336 (1995)

MOLT, K., EGELKRAUT, M.: Quantitative Mehrkomponentenanalyse von Pulvergemischen mittels NIRS; GIT Fachz. Lab.; 12; 1311 – 1313 (1988)

Monographie: Cellulosepulver; Ph. Eur. NT 2001; 734 – 737 (2001)

Monographie: Corn starch; JP XIV; 903 (2001)

Monographie Glucose-Sirup; Ph. Eur. NT 2001; 1027 (2001)

Monographie: Sprühgetrockneter Glucose-Sirup; Ph. Eur. NT 2001; 1028 (2001)

Monographie: Liquid glucose; USP 25; 2560 (2002)

Monographie: Hämodialyselösungen; Ph. Eur. NT 2001; 1049 - 1051 (2001)

Monographie: Kartoffelstärke; Ph. Eur. NT 2001; 1180 - 1181 (2001)

Monographie: Lactose; JP XIV; 960 - 961 (2001)

Monographie: Lactose-Monohydrat; Ph. Eur. 1997; 1180 – 1181 (1997)

Monographie: Lactose monohydrate; USP 25; 2570 (2002)

Monographie: Magnesiumstearat; Ph. Eur. NT 2001; 1257 – 1258 (2001)

Monographie: Magnesium stearate; JP XIV; 969 – 970 (2001)

Monographie: Magnesium stearate; USP 25; 2575 – 2576 (2002)

Monographie: Maisstärke; Ph. Eur. 1997; 1240 (1997)

Monographie Maltodextrin; Ph. Eur. NT 2001; 1265 - 1266 (2001)

Monographie: Maltodextrin; USP 25; 2577 – 2578 (2002)

Monographie Maltodextrin; Ph. Helv. 8; 337 (1997)

Monographie: Mannitol; Ph. Eur. NT 2001; 1269 - 1271 (2001)

Monographie: Microcrystalline cellulose; JP XIV; 889 - 892 (2001)

Monographie: Microcrystalline cellulose; USP 25; 2525 – 2526 (2002)

Monographie: Mikrokristalline Cellulose; Ph. Eur. NT 2001; 730 – 731 (2001)

Monographie: Potato starch; JP XIV; 1019 - 1020 (2001)

Monographie: Produkte mit dem Risiko der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs; Ph. Eur. NT 2001; 1530 –1531 (2001)

Monographie: Light anhydrous silicic acid; JP XIV; 1050 - 1051 (2001)

Monographie: Gefälltes Siliciumdioxid; DAB 1999 (1999)

Monographie Hochdisperses Siliciumdioxid; Ph. Eur. - NT 2001; 1621 (2001)

Monographie: Siliciumdioxid-Hydrat; Ph. Eur. 1997; 1621 – 1622 (1997)

Monographie: Colloidal silicon dioxide; USP 25; 2616 (2002)

Monographie: Silicon dioxide; USP 25; 2615 - 2616 (2002)

Monographie: Sorbitol; Ph. Eur. NT 2001; 1636 - 1638 (2001)

Monographie: Starch; USP 25; 2626 – 2627 (2002)

Monographie: Weizenstärke; Ph. Eur. NT 2001; 1812 (2001)

Monographie: Wheat starch; JP XIV; 1080 (2001)

MOREFIELD, E.: Colloidal silicon dioxide; Handbook of Pharmaceutical Excipients; American Pharmaceutical Association, Washington, The Pharmaceutical Press, London; 3. Aufl.; 143 – 145 (2000)

MÜLLER, R. H., MEHNERT, W.: Particle and surface characterisation methods; Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart; Kap. 11; 185 - 197 (1997)

MÜLLER, R. H., SCHUHMANN, R.: Teilchengrößenmessung in der Laborpraxis; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart; Kap. 2; 17 – 22 (1996a)

MÜLLER, R. H., SCHUHMANN, R.: Teilchengrößenmessung in der Laborpraxis; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart; Kap. 4; 55 – 99 (1996b)

MÜLLER, B. W., STEFFENS, K.-J., LIST, H. P.: Tribologische Gesetzmäßigkeiten und Erkenntnisse in der Tablettentechnologie; Pharm. Ind. 44; 7; 729 – 734 (1982)

Near-Infrared Spectrophotometry; 1119; USP-NF 2002, 2<sup>nd</sup> Suppl.; 2903 – 2907 (2002)

Nircal<sup>®</sup> Version 3.0; Manual; Büchi Labortechnik AG, CH-Flawil (1998)

NIR-Spektroskopie; 2.2.40; Ph. Eur. 1997; 46 – 47 (1997)

NÜRNBERG, E.: Magnesiumstearat; Kommentar zur Ph. Eur. NT 2000; 1 – 3 (2001a)

NÜRNBERG, E.: Mikrokristalline Cellulose; Kommentar zur Ph. Eur. 1997; 1 – 4 (1998)

NÜRNBERG, E.: Gefälltes Siliciumdioxid; Kommentar zum DAB 1999; 1 – 2 (2000)

NÜRNBERG, E.: Hochdisperses Siliciumdioxid; Kommentar zur Ph. Eur. NT 2000; 1 – 4 (2001b)

OLINGER, J. M., GRIFFITHS, P. R.: Theory of Diffuse Reflectance in the NIR Region; in: Burns, D. A., Ciurczak, E. W. Handbook of Near-Infrared Analysis; Marcel Dekker Inc. New York Basel Hong Kong; 13 – 35 (1992)

O'NEIL, A. J., JEE, R. D., MOFFAT, A. C.: The application of multiple linear regression to the measurement of the median particle size of drugs and pharmaceutical excipients by near-infrared spectroscopy; Analyst 123; 2297 – 2302 (1998a)

O'NEIL, A. J., JEE, R. D., MOFFAT, A. C.: Near-infrared spectroscopic determination of median particle size in microcrystalline cellulose using principal components regression; AAPS Annual Meeting, San Francisco 15. –18. November 1998 (1998b)

O'NEIL, A. J., JEE, R. D., MOFFAT, A. C.: Measurement of the cumulative particle size distribution of microcrystalline cellulose using near infrared reflectance spectroscopy; Analyst 124; 33 – 36 (1999)

OTTO, M.: Chemometrie; VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 57 – 68 und 135 – 182 und 222 – 226 (1997)

Pharmacel®; Produktinformation; DMV International, NL-Veghel (1998)

Pharmatose®; Produktinformation; DMV International, NL-Veghel (2000)

PLUGGE, W., VAN DER VLIES, C.: The use of near infrared spectroscopy in the quality control laboratory of the pharmaceutical industry;; J. Pharm. Biomed. Anal. 10; 10 – 12; 797 – 803 (1992)

POHOLARZ, J. M., MARSHALL, T. L., WITKOWSKI, M. R., HAMMAKER, R. M., FATELEY, W. G.: Atmospheric monitoring of volatile organic compounds using a fourier transform near-infrared spectrometer; Conference on Hazardous Waste Research; 44 – 53 (1995)

PUDELKO-KÖRNER, C.: Quantitative Nah-Infrarot-Reflexions-Spektroskopie von Sennosiden in Sennae fructus angustifoliae in der Inprozeß- und Qualitätskontrolle sowie Validierung dieser Methode; Pharm. Ind. 60; 11; 1007 – 1012 (1998)

Quantasorb® Sorption System; Benutzerhandbuch; Quantachrome GmbH, D-Odelzhausen (1988)

RADTKE, G., KNOP, K., LIPPOLD, B. C.: Nahinfrarot (NIR)-Spektroskopie: Grundlagen und Anwendung aus pharmazeutischer Sicht; Pharm. Ind. 61; 9; 848 – 857 (1999)

RANTANEN, J., RÄSÄNEN, E., TENHUNEN, J., KÄNSÄKOSKI, M., MANNERMAA, J.-P., YLIRUUSI, J.; In-line moisture measurement during granulation with a four-wavelength near infrared sensor: an evaluation of particle size and binder effects; Eur. J. Pharm. Biopharm. 50; 271 – 276 (2000)

REIN, H.: Kartoffelstärke; Kommentar zur Ph. Eur. NT 1998; 1 – 6 (1998)

REIN, H.: NIR-Vis-Spektroskopie; DAZ 140; 50; 45 – 58 (2000)

REIN, H.: Kommentar Maisstärke; Ph. Eur. 4, Entwurf (2002)

SANTOS, A. F., LIMA, E. L., PINTO, J.C.: In-line evaluation of average particle size in styrene suspension polymerizations using near-infrared spectroscopy; J. Appl. Polymer Science 70; 9; 1737 – 1745 (1998)

SCHEIWE, M.-W., SCHILLING, D., AEBI, P.: Near infrared spectroscopy analysis of intact pharmaceutical diclofenac coated tablets in transmission; Pharm. Ind. 61; 2; 179 – 183 (1999)

SHENK, J. S., WORKMAN, J. J., WESTERHAUS, M. O.: Application of NIR spectroscopy to Agricultural Products; in: Burns, D. A., Ciurczak, E. W. Handbook of Near-Infrared Analysis; Marcel Dekker Inc. New York Basel Hong Kong; 383 - 431 (1992)

SCHLEIERMACHER, E.: Infrarotspektroskopie als Apothekenanalytik der Zukunft; Pharm. Ztg. 144; 8; 35 – 37 (1999)

SCHORMÜLLER: Handbuch der Lebensmittelchemie, Band III/ 2; 344 - 355 (1967)

SEKULIC, S. S., WARD, H. W., BRANNEGAN, D. R., STANLEY, E. D., EVANS, C. L., SCIAVOLINO, S. T., HAILEY, P. A., ALDRIGDE, P. K.: On-line monitoring of powder blend homogeneity by near-infrared spectroscopy; Anal. Chem. 68; 3; 509 – 513 (1996)

SIESLER, H. W., PAUL, C.: NIR-Spektroskopie; Nachr. Chem. Tech. Lab. 37 (Sonderheft); 171 – 174 (1989)

SKOOG, D. A., LEARY, J. J.: Instrumentelle Analytik; Springer Verlag Berlin Heidelberg New York; 67 + 124 - 132 (1996a)

SKOOG, D. A., LEARY, J. J.: Instrumentelle Analytik; Springer Verlag Berlin Heidelberg New York; 393 - 394 (1996b)

STORZ, E.: Untersuchung der Mischeigenschaften eines neuen Labor-Freifallmischers; Diplomarbeit, Universität Bonn (1999)

STORZ, E., STEFFENS, K.-J.: Measurement of particle size of pharmaceutical excipients using near infrared spectroscopy (NIRS); 3<sup>rd</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics, Pharmaceutical Technology; Berlin (2000)

STORZ, E., STEFFENS, K.-J.: Bestimmung der spezifischen Oberfläche hochdispenser Siliciumdioxide mittels Nahinfrarot-Spektroskopie; Pharm. Ind. 64; 4; 398 - 402 (2002)

SUCKER, FUCHS, SPEISER: Pharmazeutische Technologie; Georg Thieme Verlag Stuttgart New York; 2. Aufl.; 54 (1991)

SYLOID<sup>®</sup>-FP in Pharmazie und Kosmetik; Technische Information; Grace Davison, D-Worms (1995)

TEIPEL, U., FÖRTER-BARTH, U.: Partikelcharakterisierung mittels Laserbeugungsspektrometrie und dynamischer Lichtstreuung; Schüttgut 6; 25 – 30 (2000)

TRAFFORD, A. D., JEE, R. D., MOFFAT, A. C., GRAHAM, P.: A rapid quantitative assay of intact paracetamol tablets by reflectance near-infrared spectroscopy; Analyst 124; 163 – 167 (1998)

ULMSCHNEIDER, M., BARTH, G., REDER, B., VÖGEL, A., SCHILLING, D.: Transferable basic library for the identification of active substances using near-infrared spectroscopy; Pharm. Ind. 62; 4; 301 – 304 (2000a)



ULMSCHNEIDER, M., PÉNIGALT, E.: Assessing the transfer of quantitative NIR calibrations from a spectrometer to another one; *Analisis* 28; 83 – 87 (2000b)

The Unscrambler® User Manual; CAMO ASA, Oslo, Norway (1998)

Vivapur®; Produktinformation; J.Rettenmeier & Söhne, D-Rosenberg (1998)

Wacker HDK® Pyrogene Kieselsäure – Verdicken und Thixotropieren – Verstärken – Rieseln; Produktinformation; Wacker-Chemie GmbH D-München (1998)

WATT, R.: The characterisation of herbal natural products - NIR spectroscopy back to its roots; *Eur. Pharm. Review* 4; 2; 15 – 19 (1999)

WEYHERS, H., MEHNERT, W., MÜLLER, R. H.: Analysis of particle size distribution of micronized lactose by laser diffractometry; *Pharm. Ind.* 58; 4; 354 - 357 (1996)

WHEATLEY, T. A.: Cellulose, Microcrystalline; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*; American Pharmaceutical Association, Washington, The Pharmaceutical Press, London; 3. Aufl.; 102 – 106 (2000)

WILLIAMS, P. C.: Variables affecting near-infrared reflectance spectroscopic analysis; in: Williams, P., Norris, K.: *Near-Infrared Technology in the Agricultural and Food Industries*; AACC Inc. St. Paul, Minnesota; 143 – 167 (1987)

YOON, W. L., JEE, R. D., MOFFAT, A. C., BLACKLER, P. D., YEUNG, K., LEE, D. C.: Construction and transferability of a spectral library for the identification of common solvents by near-infrared transfectance spectroscopy; *Analyst* 124; 1197 – 1203 (1999)

ZIMMERMANN: *Pharmazeutische Technologie*; Springer-Verlag Berlin; 289 – 299 (1998)

## 8. Abkürzungsverzeichnis

A	Absorption
Abb.	Abbildung
$A_m$	Flächenbedarf eines Adsorbatmoleküls
BET	Brunauer, Emmet, Teller
bzw.	beziehungsweise
C	Konstante
Ch. B.	Chargenbezeichnung
d	Netzebenenabstand
DAB	Deutsches Arzneibuch
DE	Dextrose Equivalent
engl.	englisch
ggf.	gegebenenfalls
Gl.	Gleichung
HPLC	High pressure liquid chromatography
I	Intensität des reflektierten Lichts an einer Probe
$I_0$	Intensität des reflektierten Lichts an einer Referenz
$I_x$	Intensität der einfallenden Strahlung
Inkl.	inklusive
JP	Japanese Pharmacopoeia
k. A.	keine Angabe
Kap.	Kapitel
MCC	Mikrokristalline Cellulose
MLR	Multiple lineare Regression
n	Beugungsordnung
$N_A$	Avogadrosche Zahl
NIR	Nahinfrarot
NIRS	Nahinfrarot-Spektroskopie
$O_m$	massenbezogene spezifische Oberfläche
$O_v$	volumenbezogene spezifische Oberfläche
p	Partialdruck des Adsorbats
$p_0$	Sättigungsdampfdruck des Adsorbats
PbS	Bleisulfid
PCA	Principal component analysis
PCR	Principal component regression
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch

## 8. Abkürzungsverzeichnis

---

PLS	Partial least squares
r	diffuse Reflexion
RMSEC	Root mean square error of calibration
RMSEP	Root mean square error of validation
$R_n$	Residual
s.	siehe
s	Standardabweichung
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SEC	Standard error of calibration
SEP	Standard error of prediction
T	Transmission
Tab.	Tabelle
u.	und
USP	United States Pharmacopeia
V	adsorbiertes Gasvolumen an Oberfläche von 1 g Feststoff
$v_{in}$	Loadings
$V_m$	Gasmenge zur Bedeckung d. Oberfläche mit einer Monoschicht
$V_M$	Molvolumen des Adsorbats
x10	10. Percentil
x50 bzw. d50	mittlerer Durchmesser/ 50. Percentil
x90	90. Percentil
$\lambda$	Wellenlänge
$\nu$	Frequenz
$\theta$	Einfallswinkel
$\rho$	Dichte