

**BESTIMMUNG WESENTLICHER TABLETTPARAMETER
MIT HILFE DER
NAHINFRAROT-SPEKTROSKOPIE**

DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES (DR. RER. NAT.)
DER MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHEN FAKULTÄT
DER RHEINISCHEN FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT BONN

VORGELEGT VON

PHILIPPA STEPHANIE JECKEL

AUS HOFHEIM AM TAUNUS

BONN 2008

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

DIESE DISSERTATION IST 2009 AUF DEM HOCHSCHULSCHRIFTENSERVER DER ULB BONN
UNTER http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online ELEKTRONISCH PUBLIZIERT.

ERSTGUTACHTER	PROF. DR. K.-J. STEFFENS
ZWEITGUTACHTER	PROF. DR. A. LAMPRECHT
FACHNAHER GUTACHTER	PROF. DR. H. SCHWEIM
FACHANGRENZENDER GUTACHTER	PROF. DR. B. KUNZ

EINGEREICHT AM:	11.07.2008
TAG DER PROMOTION:	06.02.2009

Auszüge dieser Arbeit wurden an folgender Stelle vorab veröffentlicht:

Jeckel, Ph. und Steffens, K.-J.

Porosity Measurements on Whole and Fractioned Tablets

Abstract and Poster, 5th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology. Genf, Schweiz, 27.-30. März 2006

Jeckel, Ph. und Steffens, K.-J.

Importance of Particle Size Knowledge for Tablet Porosity Determination by NIRS

Abstract and Poster, Tablet Tech Seminar, FMC Biopolymer, Brüssel, Belgien 25.-26. Oktober 2007

Warenrechtlich geschützte Handelsnamen werden ohne besondere Kennzeichnung verwendet

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Leitung von

Herrn Professor Dr. Klaus-Jürgen Steffens

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

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. K.-J. Steffens, danke ich für die Vergabe dieses aktuellen und interessanten Themas, die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, sein in mich gesetztes Vertrauen und die hervorragenden Arbeitsbedingungen. Ich bin sehr dankbar, hier am Institut auch über mein eigentliches Promotionsthema hinaus viele Erfahrungen und Kenntnisse gesammelt zu haben.

Herrn Prof. Dr. A. Lamprecht danke ich für die Übernahme des Coreferats und den konstruktiven Anmerkungen zu meiner Arbeit.

Herrn Prof. Dr. B. Kunz und Herrn Prof. Dr. H. Schweim danke ich für die Bereitschaft der Prüfungskommission beizuwohnen.

Herrn Dr. Rob Lammens danke ich für die konstruktiven Gespräche und anregenden Diskussionen vor allem in den Anfängen dieser Arbeit.

Ein Dankeschön gilt auch Herrn Dr. M. Beißenhirtz, Frau Dr. D. Stauch-Steffens und Herrn Prof. Dr. R. Süverkrüp, die durch ihre große Hilfsbereitschaft und interessanten Gespräche den Alltag am Institut bereichert haben.

Nicht versäumen will ich, mich bei den Mitarbeitern der Abteilung, Herr G. Feldkeller, Frau M. Simpson, Jürgen Hohmann, Kristina Piskorz und Nicole Neuhaus für die stete Hilfsbereitschaft in technischen und organisatorischen Dingen zu bedanken und hier mit Rat und Tat beiseite gestanden zu haben.

Viele meiner Kollegen am Institut sind meine Freunde geworden, und ich möchte mich ganz besonders bei meinen Bürokolleginnen Diana Fischer, Anna M. Grimm und Susanne Wiesweg für die schöne gemeinsame Zeit und die diskussionsfreudigen Stunden bedanken. Des Weiteren gilt mein aufrichtiger Dank meinen Kollegen Jan Francke, Katrin Hofmann, Sandra Maurer, Jörg Tonnellier, Carola Schnitzler und Matthias Schwerdtfeger, ohne die so manche Freizeitaktivität nicht halb so schön gewesen wäre.

Ein ganz herzlicher Dank gilt zuletzt meiner Familie und Freunden, die alle auf ihre Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Danke euch allen!

Meiner Familie

1	Einleitung und Zielsetzung	1
2	Theoretische Grundlagen	6
2.1	Methoden	6
2.1.1	Nahinfrarot-Spektroskopie	6
2.1.1.1	Aufnahmemethode von Spektren	8
2.1.1.2	Chemometrie	10
2.1.1.2.1	Datenvorbehandlung (Data Pre-treatment)	11
2.1.1.2.2	Partial Least Square Regression (PLSR)	13
2.1.1.2.3	Validierung	14
2.1.1.2.4	Bewertung des Kalibrierungsmodells/ Gütemaße	15
2.1.2	Porosität	19
2.1.2.1	Die Quecksilberporosimetrie	20
2.1.2.2	Ermittlung des Mittleren Porenradius	24
2.1.3	Pyknometer-Dichte	25
2.1.4	Bruchfestigkeit und Tensile Strength	27
2.1.5	Laserdiffraktometrie	28
2.1.6	Flexitab	29
2.2	Verwendete Hilfsstoffe	30
2.2.1	Calciumhydrogenphosphat	30
2.2.2	α -Lactose Monohydrat	30
2.2.3	Mikrokristalline Cellulose	31
2.2.4	Compound-Hilfsstoff: MicroceLac	31
3	Experimentelle Grundlagen	32
3.1	Auswahl der Hilfsstoffe	32
3.2	Tablettenherstellung	34
3.3	NIR-Spektroskopie	36
3.3.1	Das NIR-Gerät Vektor 22/N	36
3.3.2	Spektrenaufnahme	38
3.3.3	Modellerstellung	39
3.4	Quecksilberporosimetrie	41
3.5	Ultrapyknometer	42
3.6	Berechnete Porosität	43
3.7	Bruchfestigkeit und Tensile Strength	44
3.8	Rasterelektronenmikroskopie	45

3.9	Laserdiffraktometrie _____	45
3.9.1	Problematik der Bestimmung von Teilchengrößen in Tabletten _____	46
3.10	Detektion von deckelnden Tabletten _____	49
3.10.1	Herstellung von Tabletten mit Sollbruchstelle _____	49
3.10.2	Herstellung und Versuchsaufbau deckelnder Tabletten _____	51
4	<i>Ergebnisse und Diskussion</i> _____	52
4.1	Porosität _____	52
4.1.1	Porositätsbestimmung mit NIRS: MicroceLac-Tabletten _____	53
4.1.1.1	Referenzwert Porosität zur Modellerstellung von MicroceLac-Tabletten _____	55
4.1.1.2	NIR-Spektren _____	57
4.1.1.3	Modelle Standard _____	59
4.1.1.4	Modelle aus Mittelung der Spektren _____	63
4.1.1.5	Modelle bei Hinzunahme anderer Formate _____	63
4.1.1.6	Einschränkung des Referenzwertebereichs _____	67
4.1.1.7	Vergleich der einzelnen Modelle zur Porositätsbestimmung von MicroceLac-Tabletten _____	69
4.1.2	Porositätsbestimmung mit NIRS: Emcompress-Tabletten _____	70
4.1.2.1	Referenzwert Porosität zur Modellerstellung von Emcompress-Tabletten _____	72
4.1.2.2	NIR-Spektren _____	74
4.1.2.3	Modelle Standard _____	74
4.1.2.4	Modelle aus Mittelung der Spektren _____	79
4.1.2.5	Modelle bei Hinzunahme anderer Formate _____	79
4.1.2.6	Modelle unter der Berücksichtigung der Teilchengrößenänderung von Emcompress _____	84
4.1.2.6.1	Bestimmung der Teilchengröße von Emcompress-Tabletten _____	84
4.1.2.6.2	Modelle nach der Teilchengrößenberücksichtigung _____	86
4.1.2.7	Vergleich der einzelnen Modelle zur Porositätsbestimmung von Emcompress-Tabletten _____	90
4.1.3	Diskussion _____	91
4.2	Tensile Strength _____	95
4.2.1	Tensile Strength-Bestimmung mit NIRS: MicroceLac-Tabletten _____	95
4.2.1.1	Referenzwert Tensile Strength zur Modellerstellung von MicroceLac-Tabletten _____	96
4.2.1.2	NIR-Spektren _____	98
4.2.1.3	Modelle Standard _____	98
4.2.1.4	Modelle aus Mittelung der vorhandenen Spektren _____	103
4.2.1.5	Modelle bei Hinzunahme anderer Formate _____	104
4.2.1.6	Einschränkung des Referenzwertebereichs _____	108
4.2.1.7	Vergleich der einzelnen Modelle zur Tensile Strength-Bestimmung von MicroceLac-Tabletten _____	109

4.2.2	Tensile Strength-Bestimmung mit NIRS: Emcompress-Tabletten _____	111
4.2.2.1	Referenzwert Tensile Strength zur Modellerstellung von Emcompress-Tabletten	111
4.2.2.2	NIR-Spektren _____	113
4.2.2.3	Modelle Standard _____	113
4.2.2.4	Modelle bei Hinzunahme anderer Formate _____	116
4.2.2.5	Modelle unter Berücksichtigung der Teilchengrößenänderung _____	119
4.2.2.6	Vergleich der einzelnen Modelle zur Tensile Strength-Bestimmung von Emcompress-Tabletten _____	120
4.2.3	Diskussion _____	122
4.3	Mittlerer Porenradius _____	125
4.3.1	NIR-Spektren _____	125
4.3.2	Referenzwert _____	126
4.3.3	NIR-Modelle _____	128
4.3.4	Diskussion _____	129
4.4	Deckelnde Tabletten/ Sollbruchstellen in Tabletten _____	131
4.4.1	Vorversuch: Detektion einer Sollbruchstelle _____	131
4.4.1.1	NIR-Spektren _____	133
4.4.1.2	Referenzwert _____	133
4.4.1.3	Modellerstellung und Test _____	134
4.4.2	Deckeln _____	139
4.4.2.1	Auftreten von deckelnden Tabletten _____	139
4.4.2.2	NIR-Spektren _____	141
4.4.2.3	Referenzwert _____	142
4.4.2.4	Modellerstellung _____	142
4.4.3	Diskussion _____	145
5	Zusammenfassung _____	146
6	Anhang _____	152
6.1	Referenzwerte MicroceLac-Tabletten _____	152
6.2	Referenzwerte Emcompress-Tabletten _____	155
6.3	Summen- und Dichteverteilung Emcompress-Tabletten zur Teilchengrößenbestimmung _____	158
7	Abkürzungen _____	159
8	Literaturverzeichnis _____	161

1. Einleitung und Zielsetzung

Die Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) ist eine analytische Methode, die insbesondere in den letzten Jahren große Bedeutung in den verschiedensten Bereichen der Prozesskontrolle und Überwachung gewonnen hat.

Bereits im Jahr 1800 wurde die Infrarot-Strahlung entdeckt. Mit Hilfe eines Prismas und eines Thermometers zeigte Herschel [32], dass sich an das rote Ende des sichtbaren Lichtes eine für das Auge unsichtbare, Wärme erzeugende Region anschließt. Die vermutlich ersten quantitativen Untersuchungen im Nahinfrarot-Bereich folgten jedoch erst 1912 [15]. F. E. Fowle des Mount Wilson Observatory beschäftigte sich damals mit der Bestimmung des atmosphärischen Wasserdampfs. Im Vergleich zu der mittleren Infrarot-Region erlangte die NIR-Region erst mit der Entwicklung von in Geräten eingebauten Mikroprozessoren und computergestützter Auswertetechnik zunehmend an Bedeutung [15]. Zuvor war es mit den herkömmlichen Methoden nicht möglich, die in der Nahinfrarot-Spektroskopie auftretenden überlappenden Banden zu trennen und eine Beziehung zu dem Analyten herzustellen. Große Akzeptanz gewann die NIR-Spektroskopie allerdings erst in den 90er Jahren [67]. Ab diesem Zeitpunkt gestatteten die Entwicklung leistungsfähigerer Computer und der Einsatz multivariater Auswertemethoden ein breites Anwendungsgebiet. Im Bereich der Pharmazie wurde die Zuverlässigkeit der NIR-Spektroskopie allerdings lange bei den verantwortlichen Behörden in Frage gestellt [56]. Erst 1993 konnten Plugge et al. [52] am Beispiel der Identifikation, der Bestimmung des Arzneistoff- und des Wassergehaltes von Ampicillin-Trihydrat zeigen, dass die NIR-Spektroskopie eine Alternative zu konventionellen Methoden darstellte. Anhand dieser Validierungsstudie konnte auch eine Akzeptanz durch die FDA und Anerkennung der NIR-Analytik für die beschriebenen Anwendungsbereiche erreicht werden. Im Rahmen der PAT-Initiative (Process Analytical Technology) spielt die NIR-Spektroskopie als schnelle Onlineanalysenmethode heute eine wichtige Rolle.

Das Ziel der PAT-Initiative ist es, die Endproduktqualität während des Produktionsvorgangs durch eine gezielte Entwicklung, Analytik und Prozesskontrolle mittels zeitnaher Messungen des Produktes zu gewährleisten [75]. Vier Eckpfeiler, um dieses Ziel zu erreichen bzw. diese Anforderungen umzusetzen, sind wie folgt anzuführen:

1. Multivariate Maßnahmen für Entwicklung, Datenverarbeitung und Analytik
2. Prozessüberwachung während der Prozessabläufe und unmittelbare Qualitätssicherung der Produktion (*Process Analyzers*)
3. Prozesskontrolle mit Endpunktsbestimmung
4. Ständige Verbesserung des Prozesses durch Verstehen und das Umsetzen neuer Erkenntnisse

Im Rahmen der vorgestellten Schwerpunkte wird der NIRS besonders als Methode der Qualitäts- und Prozessüberwachung Bedeutung zugemessen [59]. Insbesondere die leichte Probenpräparation durch eine geringe molare Absorption im Nahinfrarot-Bereich, die Möglichkeit der Separation von Messeinheit und Spektrometer durch Lichtleiter auf mehrere 100 Meter und die einfache Bedienbarkeit bei der Spektrenaufnahme machen die NIRS in diesem Zusammenhang attraktiv [10, 67]. Des Weiteren ist die Möglichkeit des Ersetzens von sehr aufwendigen, mit langen Wartezeiten verbundenen und auch zerstörenden klassischen Analysenmethoden als großer Vorteil zu sehen. Eine weitere Besonderheit der NIR-Analytik liegt außerdem darin, dass die NIRS neben der klassischen Analytik von chemischen Zusammensetzungen, der Identifikation und Quantifizierung in der Lage ist, auch physikalische Besonderheiten einer Probe zu detektieren [59].

Dennoch soll darauf hingewiesen werden, dass die NIRS eine Auswertung der Ergebnisse erst durch aufwendige Kalibrierung ermöglicht. Eine Kalibrierung dieser Analysenmethode in Form von Vorhersagemodellen bedarf außerdem einer ständigen Erweiterung um neue Prozessparameter oder bei Änderungen der Zusammensetzung der Arzneiform.

Die Nahinfrarot-Spektroskopie hat aufgrund der genannten Vorteile in vielen Arbeitsgebieten und Bereichen der Industrie ihren Platz gefunden und bewährt sich als Alternative zu verschiedensten analytischen Verfahren.

In der Lebensmitteltechnologie bzw. in der Landwirtschaft findet die NIR-Spektroskopie etwa in der Überwachung von Prozessen oder auch in der Bestimmung von spezifischen Inhaltsstoffen große Anwendung [56]. Hierzu sind zahlreiche Veröffentlichungen erschienen, die sich zum Beispiel mit der Bestimmung von Inhaltsstoffen und Wasser in Milchprodukten, mit der Saatgutselektierung oder dem Reifegrad von Ernteprodukten aufgrund ihrer identifizierten Inhaltsstoffe beschäftigen [21, 74], um nur einige wenige Einsatzgebiete zu nennen. Auch in die Polymerchemie findet die NIRS mit der Bestimmung des Polymerisationsgrades sowie bei der Herstellung von Polymerextrudaten Einzug. Aus der Medizin wird von der Bestimmung von Sauerstoff in Blut oder Gewebe und von einer nicht invasiven Bestimmung des Blutzuckers berichtet [18, 42]. Zell-Bioreaktoren und die Fermentationskontrolle in der Biochemie sind weitere Einsatzgebiete, die für die NIR-Spektroskopie in Frage kommen [18].

Es ist nicht verwunderlich, dass neben den bereits geschilderten Einsatzgebieten auch in der Pharmazie zahlreiche Gebiete für die Anwendung existieren und diese nach anfänglicher Zögerlichkeit seitens der Industrie zwischenzeitlich erschlossen werden. Ein Ziel ist es auch hier, die übliche Sammlung von Labormustern während der Produktion durch Messungen in-, at- oder online zu ersetzen und zeitnah ein Ergebnis zu erhalten.

Tab. 1.1 gibt einen kleinen Überblick der verschiedenen, in Frage kommenden Anwendungsgebiete der NIR-Spektroskopie aus pharmazeutischer Sicht.

Tab. 1.1: Anwendungsgebiete der NIRS

Anwendungsgebiete der NIRS in der Pharmazie

- Identifikation und Qualifizierung von Rohmaterialien, Erstellen einer spektralen Bibliothek [10]
 - Bestimmung der Teilchengröße von Pulvern und Granulaten [46, 50, 70]
 - Bestimmung der spezifischen Oberfläche von Pulvern [71]
 - Bestimmung des Endpunkts eines Mischvorgangs [10, 22], Homogenitätsbestimmung von Mischungen
 - Wassergehaltsbestimmung in Lyophilisaten, Arzneistoffen und Hilfsstoffen [7, 37], Unterscheidung von gebundenem und freiem Wasser [42]
 - Überwachung eines Granulationsprozesses hinsichtlich Wassergehalt oder Korngrößenaufbau im Eintopfgranulator [39] oder in der Wirbelschicht [58]
 - Gehaltsbestimmungen von Tabletten [10, 19], Ermittlung der Gleichförmigkeit des Gehalts (*content uniformity*) [12, 38]
 - Tablettenfestigkeitsbestimmung [18, 43]
 - Freisetzung von Tabletten [9]
 - Filmüberzugsdicke [59]
 - Identifizierung von Arzneimittelfälschungen durch eine Primärverpackung [51], Identifikation von optischen Isomeren und Polymorphie [10, 48]
-

Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Einsatz der Nahinfrarot-Spektroskopie zur Bestimmung von Tabletteneigenschaften. Es sollen Einsatzmöglichkeiten aufgezeigt und evaluiert werden, die die Nahinfrarot-Spektroskopie zur zeitnahen Überwachung von Tablettenparametern bietet. In der Konsequenz kann die Nahinfrarot-Spektroskopie als eine Alternative herkömmlicher Bestimmungsmethoden als Online-Überwachung von Herstellungsprozessen eingesetzt werden. In einem ersten Modell wird versucht, die **Porosität** von Tabletten mit NIR-Spektren zu korrelieren. Die Porosität einer Tablette stellt einen Parameter von Tabletten dar, der mit weiteren wichtigen Qualitätsmerkmalen wie Zerfall und Freisetzung unmittelbar im Zusammenhang steht.

Des Weiteren wird die **Tensile Strength** von Tabletten und deren Korrelation mit Nahinfrarot-spektroskopischen Daten untersucht. Neben Modellen eines einheitlichen Tablettenformates wird hier auch ein Schwerpunkt auf die Erstellung eines Modells, welches unterschiedliche Tablettenformate enthält, gelegt. Es soll gezeigt werden, dass hierfür ein Modell unabhängig von Tablettenmaßen (aber einheitlichen Massenanteilen) zur Erstellung ausreicht. Die herkömmlichen analytischen Methoden zur Bestimmung der Porosität und der Tensile Strength zerstören die Probe und sind außerdem sehr aufwendig. Es soll daher untersucht werden, inwieweit eine nicht zerstörerische Methode wie die NIR-Spektroskopie die Quecksilberporosimetrie oder den Bruchfestigkeitstest ersetzen können.

Außerdem werden diverse Möglichkeiten gesucht, die der Verbesserung eines Modells dieser beiden Parameter dienen können.

Ein weiterer Aspekt dieser Arbeit liegt auf der Modellerstellung für den Referenzwert des **Mittleren Porenradius**. In diesem Zusammenhang soll zunächst gezeigt werden, welche Methode zur Berechnung des Mittleren Porenradius für die Korrelation der spektralen Daten als geeignet erscheint.

Zuletzt wird untersucht, ob es möglich ist, eine **deckelnde Tablette** in einem Tablettenkollektiv zu identifizieren. Dies wird in einem ersten Schritt an einem Modellversuch getestet, der im Anschluss auf eine deckelnde Rezeptur übertragen wird.

2. Theoretische Grundlagen

2.1. Methoden

2.1.1. Nahinfrarot-Spektroskopie

Unter der Nahinfrarot-Region des Spektrums versteht man den Bereich des Lichtspektrums, der die Wellenlängen 780 bis 2526 nm umfasst. Die korrespondierenden Wellenzahlen zu diesem Bereich erstrecken sich über 12820 bis 3959 cm^{-1} . Wie bereits beschrieben, schließt die NIR-Region unmittelbar an das sichtbare Spektrum an, und wird auf der anderen Seite von der MIR-Region (*Mid-Infrared*, 2500-5000 nm) begrenzt (Abb. 2.1).

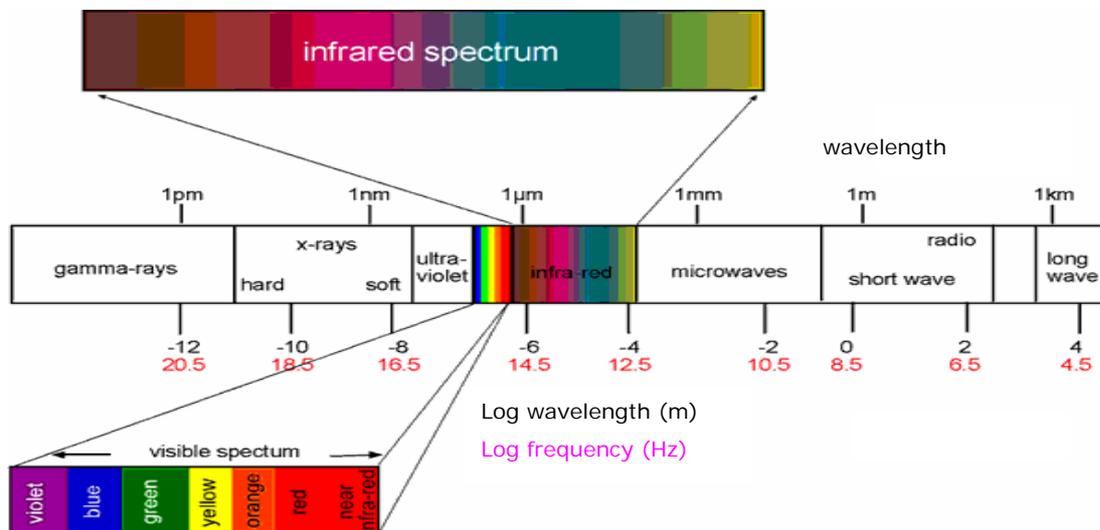


Abb. 2.1: Das Spektrum des Lichts [33]

Durch Nahinfrarot-Strahlung werden Molekülschwingungen angeregt. Diese Schwingungen werden dominiert von ersten, zweiten und eventuell dritten Obertonschwingungen und Kombinationsschwingungen der ansonsten in der MIR-Region auftretenden Grundschwingungen [10, 50]. Obertonschwingungen sind um das 10- bis 100-fache schwächer als die dazugehörige Grundschwingung. Hauptsächlich handelt es sich um Obertonschwingungen, deren Grundschwingungen im Infrarot-Bereich zwischen 2000-4000 cm^{-1} liegen. Dies sind vor allem Schwingungen von Wasserstoffbindungen wie C-H, N-H und O-H. In Abb. 2.2 sieht man anhand eines Reflexionsspektrums einer Emcompress-Tablette die Wellenzahlenbereiche, in denen die verschiedenen Stufen der Obertonschwingungen auftreten.

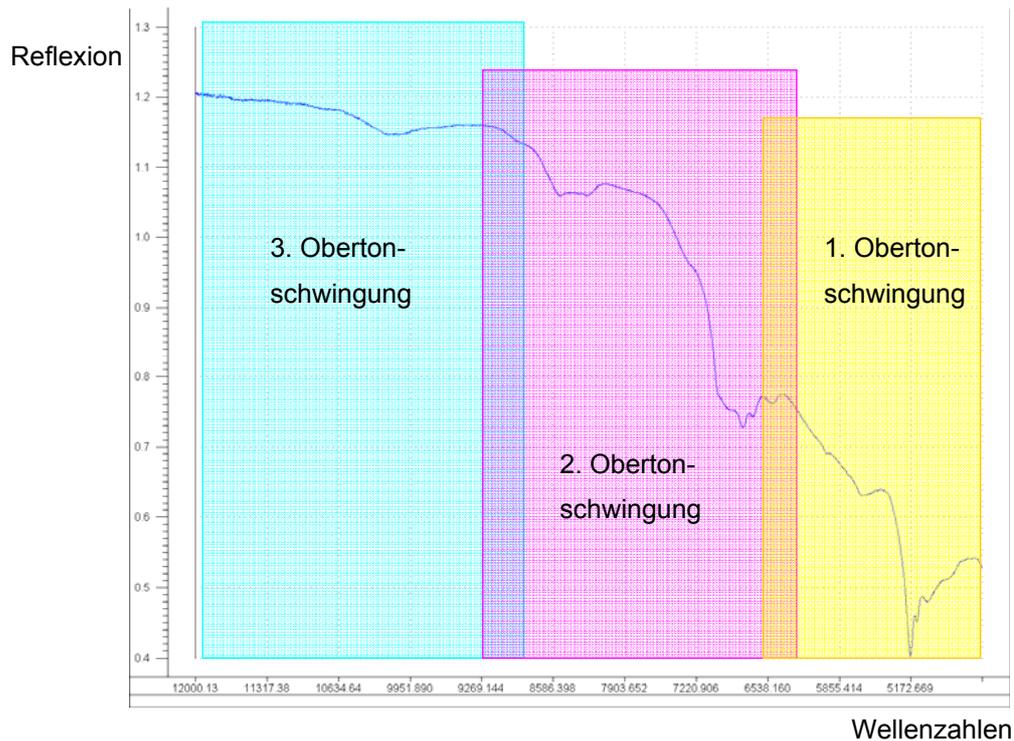


Abb. 2.2: Einteilung eines NIR-Spektrums einer Emcompress-Tablette in Wellenzahlenbereiche unterschiedlicher Obertonschwingungen

Zusätzlich zu den angeregten Molekülschwingungen haben aber auch die eigentlichen physikalischen Eigenschaften einer Probe Auswirkungen auf das Spektrum. Somit ist es möglich sowohl chemische Charakteristiken, wie zum Beispiel den Gehalt, als auch physikalische Aspekte, beispielsweise die Teilchengröße parallel zu bestimmen. Diese Möglichkeiten der Nahinfrarot-Spektroskopie nennt man *Cross-sensitivity* [50]. Dieser Sachverhalt ist jedoch nicht immer von Vorteil. Oftmals liegt gerade darin die Schwierigkeit, das Signal der erwünschten Eigenschaft bestmöglich herauszustellen, während das andere, in dem Fall unerwünschte Signal weitestgehend reduziert werden muss. Dies kann mit Hilfe verschiedener Datenvorbehandlungen (Kapitel 2.1.1.2.1) oder auch durch Vereinheitlichen der Proben erreicht werden. Als Beispiel sei hier das Mahlen einer Probe unterschiedlicher Partikelgrößen zu nennen.

Unter Anwendung der Nahinfrarot-Spektroskopie können Proben zerstörungsfrei analysiert werden. So werden Qualitätskontrollen an der fertigen Ware ermöglicht, die anschließend noch weiterverarbeitet werden kann. Dies vereinfacht im Fall dieser Arbeit die genaue Zuordnung eines Spektrums zum exakten Referenzwert. Ein weiterer großer Vorteil der NIR-Spektroskopie ergibt sich aus dem geringen

Aufwand zur Probenpräparation, da aufgrund der geringen Bandenintensität die Herstellung von Verdünnungsschritten entfällt. Neben der unproblematischen Koppelung mit optischen Lichtleitern gelangt NIR-Strahlung ungehindert durch Quarzglas. Somit können zur Überwachung von Produktionsanlagen einfache Sichtfenster aus kostengünstigem Glas eingesetzt werden. Aufgrund der guten Durchgängigkeit des NIR-Strahls ist eine berührungslose Messung problemlos zu realisieren, wodurch zum Beispiel hochpotente Wirkstoffe berührungsfrei analysiert werden können. Als Nachteil der NIR-Spektroskopie sind die komplizierte Auswertung und Modell-erstellung zu nennen, die mit klassischen Methoden der Versuchsauswertung nicht zu bewältigen sind. Dafür müssen Verfahren der Chemometrie angesetzt werden. Im Gegensatz zur Infrarot-Spektroskopie ist keine Strukturaufklärung möglich. Auch Spurenanalytik kann nicht bewerkstelligt werden, da eine Konzentration von mindestens 0,1 % des Analyten vorhanden sein muss, um eine Bestimmung hinsichtlich des Gehalts durchführen zu können [15].

Die Nahinfrarot-Spektroskopie ist eine indirekte Analysenmethode. Die erhaltenen Spektren werden mit einem Referenzwert, der in einer etablierten, in der Regel sehr aufwendigen Methode ermittelt wird, in Bezug gesetzt. Dieses Vorgehen birgt in sich bereits eine Hauptschwierigkeit. Die Korrelation bzw. der Referenzwert beinhalten einen eigenen Methodenfehler. Dieser ist in der Konsequenz in die Auswertung und damit in das entstandene Modell integriert.

Eine weitere Fehlerquelle liegt in der Variabilität der optischen Daten begründet, zum Teil in dem Rauschpegel (*noise level*), der jedem NIR-Gerät zu Eigen ist. Einen weit- aus größeren Effekt jedoch haben die unterschiedlichen Probenvariationen auf die optische Datenlage. Zu nennen sind in diesem Zusammenhang Partikelgrößen- effekte, Packungscharakteristik, Unreinheiten oder unterschiedliche physikalische Eigenschaften wie Kristallinität [15].

2.1.1.1. Aufnahmemethode von Spektren

Es gibt verschiedene Techniken zur Aufnahme von NIR-Spektren. So kommen dif- fuse Reflexion, Transmission oder eine Methode, die beide Techniken vereint (die Transflexion) in Frage. Abb. 2.3 aus dem Kommentar des Europäischen Arzneibuchs [1] zeigt vereinfacht die unterschiedliche Messmethodik.

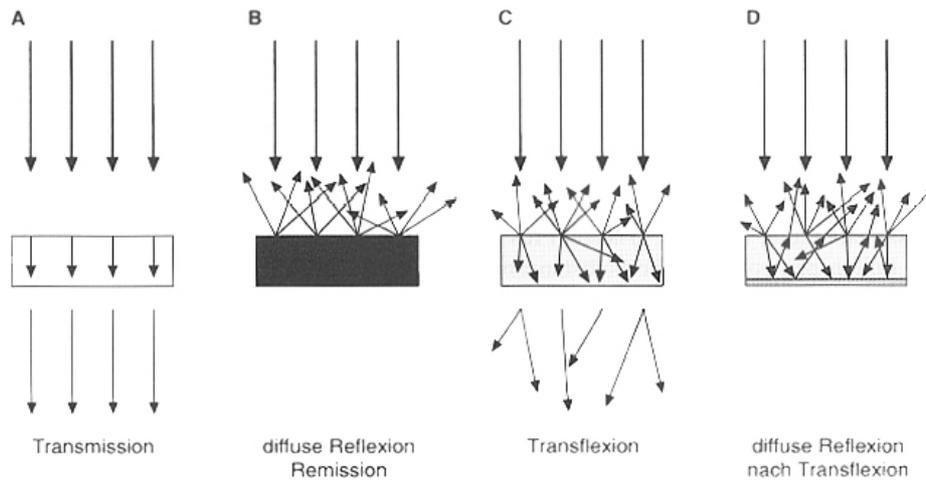


Abb. 2.3 Messtechniken in der NIR-Spektrometrie [1]

Die Wahl der Methode hängt von der Probenart, aber auch von der Art des Referenzwertes ab. Die Transmission eignet sich laut Arzneibuch im Besonderen für Flüssigkeiten und Folien. In der Regel zieht man die diffuse Reflexion für Feststoffe heran.

Corti et al. [19] beschreiben bei der Gehaltsanalyse von intakten, überzogenen Tabletten einen klaren Vorteil der Transmission gegenüber der Reflexion. Eustaquio et al. [23] bezeichnen die Messung in Transmission zusätzlich als weniger sensitiv gegenüber Inhomogenitäten. Eine ungleichmäßige Verteilung des Wirkstoffes in einer Tablette kann jedoch ein Problem bei der Gehaltsbestimmung von Tabletten in diffuser Reflexion darstellen. Bei Messungen in diffuser Reflexion wird eine unter Umständen sehr kleine Fläche vermessen, die nicht repräsentativ für die ganze Tablette bzw. Probe sein muss. Oft werden, um Inhomogenitäten in der Probe auf ein Minimum zu reduzieren, an verschiedenen Stellen Spektren aufgenommen, die anschließend gemittelt werden. Bei der Transmission wird diese Einschränkung relativiert, da durch mehrere Schichten der Tablette hindurch gemessen wird. Begrenzend wirken sich unter Umständen die starke Verdichtung oder auch Dicke der Tablette aus. Ramirez et al. [57] beschreiben ein Verfahren, mit dem sie auch sehr dicke Tabletten in Transmission analysieren konnten. Indem sie mit einem Druck von 20000 psi die ursprüngliche Tablette mit einem biplanen Stempel verdichteten, wurde einerseits die Probenvariabilität der Oberfläche vermindert, andererseits wurde aber auch die Dicke der Tablette von 7,6 mm auf 3 mm reduziert.

Die Intensität der diffusen Reflexion hängt stark von der Lichtstreuung auf der Probenoberfläche und den darunter folgenden Schichten ab [39, 42]. Eigenschaften wie die Partikelgröße, die Partikelgrößendistribution, Partikelform, Dichte und Ober-

flächenbeschaffenheit beeinflussen unmittelbar die Eindringtiefe in die dem Gerät präsentierte Probe und somit auch die detektierbare Lichtintensität. Die Eindringtiefe der Nahinfrarot-Strahlung wird in der Regel mit abnehmender Lichtstreuung und mit zunehmender Partikelgröße höher [42]. Abb. 2.4 zeigt wie sich die reflektierte Strahlung bei unterschiedlichen Partikelgrößen verhält. Kleine Partikel reflektieren mehr Licht in die Sonde aufgrund der geringeren Ablenkung, wohingegen große Partikel den Lichtstrahl stärker ablenken. Die Partikelgröße der Probe hat zusätzlich einen Effekt auf die spektrale Reproduzierbarkeit. Wie Pasikatan et al. [50] feststellten, verringert sich die spektrale Reproduzierbarkeit mit zunehmender Größe der einzelnen Partikel.

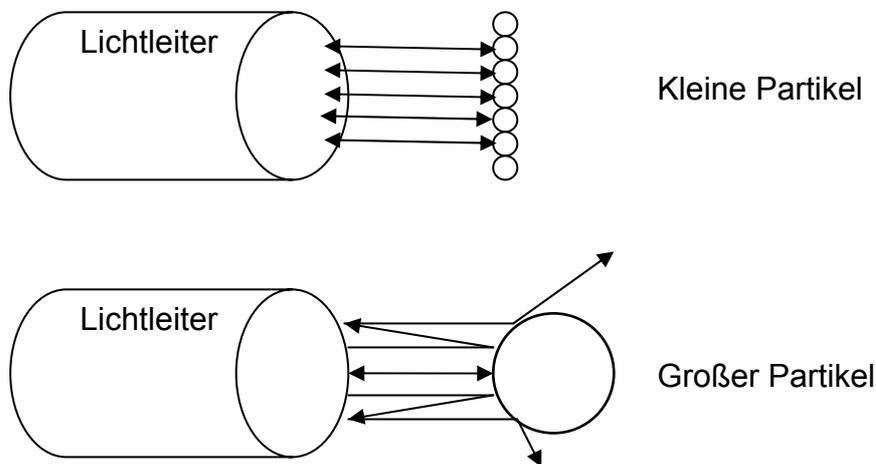


Abb. 2.4 Einfluss der Partikelgröße auf die Intensität der detektierbaren Rückstrahlung [60]

2.1.1.2. Chemometrie

Erst die Entwicklung von multivariaten Verfahren, auch Chemometrie genannt, ermöglicht die komplizierte Auswertung nicht linearer Datenzusammenhänge. Die Chemometrie umfasst eine Reihe statistischer Methoden, die es erlauben chemische oder spektroskopische Daten zu interpretieren. Ziel ist es, komplexe Datensätze, wie etwa ein NIR-Spektrum, während einer chemometrischen Kalibrierung auf verwendbare Informationen zu reduzieren, wie beispielsweise die Information zum Gehalt einer Substanz in der Zubereitung [14].

Die NIR-Spektroskopie ist der erste Anwendungsbereich der Chemometrie, der im europäischen Arzneibuch zugelassen wurde.

2.1.1.2.1. Datenvorbehandlung (Data Pre-treatment)

Oft ist es nötig, die erhaltenen Datensätze vor der Erstellung eines Modells zu modifizieren, um Fehler oder unerwünschte Signale zu reduzieren, gleichzeitig jedoch erwünschte Signale zu verstärken.

So können beispielsweise bestimmte Wellenlängenbereiche identifiziert werden, die für die Vorhersage der spezifischen Eigenschaft relevant sind. Dies können insbesondere bestimmte Bereiche von Oberschwingungen sein, die aufgrund der Kenntnis der Molekülstruktur zu erwarten sind. Eine häufige Anwendung stellt auch das Entfernen bestimmter Teilbereiche des Spektrums dar, welche für die Bestimmung nicht relevant sind bzw. andere Informationen tragen. Ein Ausschluss der Wasserbanden reduziert beispielsweise den Einfluss des Wassergehalts auf die NIR-Bestimmung.

Eine weitere Art der Datenvorbehandlung bezieht sich auf mathematische Methoden. In der Regel werden Spektren mit diversen mathematischen Berechnungen modifiziert, wodurch störende Faktoren zur Erleichterung der Identifizierung entfernt werden. Dies hat den Effekt, dass die ermittelten Modelle stabiler gegenüber Unregelmäßigkeiten sind. Störungen treten in der Regel auf durch Lichtstreuung, unterschiedliche optische Weglängen von der Probe zur NIR-Sonde, Rauschen des Signals oder auch unterschiedliche Eigenschaften durch die Probenpräsentation und Vorbereitung [59]. Typische Vorbehandlungen für Spektren sind Umwandlungen der Reflexionswerte in Absorptionswerte, Ableitungen oder eine Multiplikative Signalkorrektur (Streuungskorrektur, *Multiplicative Scatter Correction*, MSC), die im Folgenden erläutert werden:

Absorption:

Eine häufig angewendete lineare Transformation ist die Umwandlung des aufgenommenen Reflexions- in ein Absorptionsspektrum. Zur quantitativen Auswertung von Spektren werden oft Absorptionsspektren herangezogen [79]. Die Reflexionswerte (R) stehen zur Absorption (A) in folgender Beziehung:

$$A = \log \frac{1}{R}$$

Gl. 1: Umwandlung von Reflexions- in Absorptionswerte

Ableitungen

Ableitungen kommen zum Einsatz, um ein konstantes Hintergrundrauschen zu eliminieren, die visuelle Auflösung der Spektren zu erhöhen oder die Peakposition zu bestimmen [49, 67].

Die erste Ableitung dient der Entfernung einer konstanten Verschiebung in Richtung der Ordinate des Spektrums. In der Folge können überlappende Banden besser identifiziert werden, aber auch schwache Peaks werden hervorgehoben, die im Originalspektrum nicht deutlich oder gar nicht sichtbar sind.

Die zweite Ableitung korrigiert ebenfalls eine Achsenverschiebung der Spektren. Allerdings werden hier wellenlängenabhängige Verschiebungen berücksichtigt, wie zum Beispiel ein Kippen des Spektrums.

Ein NIR-Spektrum baut sich diskontinuierlich aus einzelnen Datenpunkten auf. Eine Steigung kann nur ermittelt werden durch eine Polynomabschätzung einer bestimmten Segmentbreite (bestimmte Anzahl von Datenpunkten) des Spektrums. Dieses Segment schiebt sich kontinuierlich an den Datenpunkten entlang bis zum Ende des Datenbereichs. Es entsteht für jeden Segmentmittelpunkt ein neuer abgeleiteter Datenpunkt [17, 49]. Im Folgenden werden Ableitungen nach Savitzky Golay mit einer Segmentbreite von 15 Datenpunkten vor und hinter dem abzuschätzenden Datenpunkt mit einem Polynom zweiten Grades angewendet.

MSC:

Die Multiplikative Streukorrektur dient vor allem der Reduktion von Effekten, die durch unterschiedliche NIR-Reflexionseigenschaften (wie Lichtstreuungsvariationen), unterschiedliche optische Weglängen oder auch Unterschiede in der Empfindlichkeit des Detektors hervorgerufen werden. Diese Effekte sind in ihrem Ausmaß oft wellenlängenabhängig, so dass eine lineare Korrektur nicht angewendet werden kann [67].

Das Ziel einer Multiplikativen Streukorrektur ist es, die spektralen Daten eines jeden Spektrums auf ein einheitliches Maß an optischer Interferenz zu bringen. Bei der Datenbehandlung der Multiplikativen Streukorrektur wird ein ideales Spektrum, meist das Mittelwertsspektrum, ermittelt, welches im Anschluss dazu dient, eine gewichtete lineare Regression an jedem einzelnen gemessenen Spektrum durchzuführen.

Hierzu werden die Reflexionswerte jedes gemessenen Spektrums gegen den mittleren Reflexionswert jeder Wellenlänge aufgetragen, und eine lineare Regressions-

analyse durchgeführt. Anhand der Steigung und des Ordinatenabschnitts kann eine Korrektur jedes gemessenen Spektrums in Bezug auf die Werte des Mittelwertspektrums erfolgen [40, 42].

Die zuvor beschriebenen Methoden zur Vorbehandlung stellen nur einen kleinen Ausschnitt der vielfältigen Vorbehandlungsverfahren dar, die auf NIR-Spektren angewendet werden können. Vor allem wurden hier die Vorbehandlungsmethoden beschrieben, die im Laufe dieser Arbeit zum Einsatz kamen.

2.1.1.2.2. Partial Least Square Regression (PLSR)

Für die Erstellung der Modelle wird die *Partial Least Square Regression* (PLSR) genutzt. Wie die Hauptkomponentenanalyse ist auch die *Partial Least Square Regression* ein iteratives statistisches Verfahren, um Kausalzusammenhänge zwischen einem Datensatz und dem Referenzwert zu erkennen. Die PLS-Analyse versucht, die Datenmenge und ihre Dimension durch eine Sequenz von einfachen Kleinste-Quadrate-Regressionen unter Berücksichtigung des dazugehörigen Referenzwertes zu reduzieren. Es entstehen dabei Variablen, die so genannten - Hauptkomponenten (PC) oder korrekterweise PLS-Faktoren. Diese Faktoren werden so gewählt, dass sie eine größtmögliche Korrelation mit dem Referenzwert aufweisen. Mit jedem hinzukommenden Faktor erhöht sich die aufgeklärte Varianz der Daten.

Es besteht die Möglichkeit, eine PLS 1 oder eine PLS 2 mit der Software durchzuführen. Während bei der PLS 1 ein Referenzwert bzw. eine Variable mit den aufgenommenen Daten in Beziehung gebracht wird, werden bei der PLS 2 zwei oder mehrere unabhängige Referenzwerte gleichzeitig betrachtet [49].

Die Festlegung auf die benötigte Anzahl an Faktoren erfolgt durch kontinuierliche Hinzunahme von Faktoren unter Berücksichtigung der Optimierung des Vorhersagefehlers. In der Regel wird das Modell umso robuster, je weniger Faktoren benötigt werden [42].

2.1.1.2.3. Validierung

Die Validierung dient der Überprüfung der Eignung eines bestimmten Modells für die Bestimmung unbekannter Proben mit dem kalibrierten Referenzwert. Es werden hiermit Aussagen über die Zuverlässigkeit und Sicherheit des Modells getroffen. Dazu können zwei verschiedene Methoden herangezogen werden- die Test Set-Methode und die Kreuzvalidierung, die im Folgenden erläutert werden:

Test Set-Kalibrierung und Validierung

Bei der Test Set-Methode wird der Datensatz in zwei Gruppen eingeteilt, in das Test Set 1 (Training Set für die Kalibrierung) und das Test Set 2 (Validierung). Die Einteilung kann sowohl manuell oder wahllos durch den Computer erfolgen. Die manuelle Auswahl der Sets bietet die Möglichkeit alle Variationen des Probenkollektivs zu berücksichtigen. Mit dem Training Set wird das Modell zur Vorhersage des Referenzwertes erstellt. Das Modell wird dann mit unbekanntem Spektren des Test Sets validiert. Hierzu sollten jedoch keine Spektren doppelt verwendet werden [17, 37].

Kreuzvalidierung (Cross Validation)

Die *Cross Validation* (kurz CV) wird häufig angewendet, wenn nur eine begrenzte Anzahl an Daten vorhanden ist. Im Rahmen dieser Arbeit diente die Kreuzvalidierung der Modellerstellung und bildete ein erstes Auswahlkriterium. Durch die so genannte *Blindfolding*-Prozedur werden Teile der Daten während der Modellerstellung entfernt, im Anschluss aber wieder durch die gerade erhaltenen PLS-Regressionsmodelle geschätzt. Diese Prozedur wird solange wiederholt bis ein Entfernen und Schätzen aller Fälle vorliegt, wobei vor einer erneuten Entfernung, der ursprüngliche Datensatz wieder einbezogen wird [30]. Der zu entfernende Datensatz wird in seinem Umfang (das so genannte Segment) vorher festgelegt (Abb. 2.5a). Je nach Datensammlung und Anordnung in der Datentabelle bieten sich unterschiedliche Entfernungsschemata an (Abb. 2.5b).

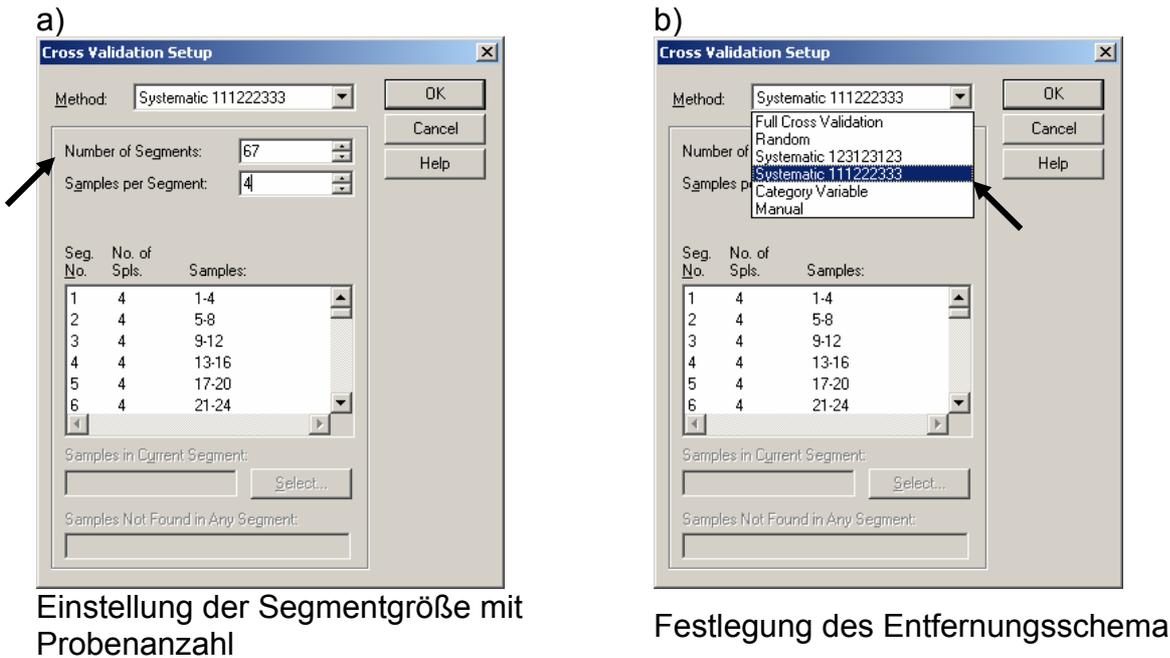


Abb. 2.5 Einstellungsbearbeitung zur Cross Validation bei der Software Unscrambler

2.1.1.2.4. Bewertung des Kalibrierungsmodells/ Gütemaße

Jedes Kalibrierungsmodell und auch die folgende Vorhersage muss hinsichtlich ihrer Qualität bewertet werden. Dazu bedient man sich bestimmter statistischer Kenngrößen und Gütemaße.

Zunächst wird die Anzahl der Faktoren betrachtet, die für das jeweilige Modell (Modell der *Cross Validation*) benötigt wird. Die Anzahl der Faktoren bestimmt die Komplexität des Vorhersagemodells. Eine Reduzierung der Faktorenanzahl führt automatisch zu einem robusteren Modell [42].

Um den Vorhersagefehler auf ein Minimum zu beschränken, wird ein Kompromiss gesucht, bei dem das Modell zum einen wenig Störung durch Interferenz erfährt, zum anderen aber noch genug Aussagefähigkeit besitzt, um eine Vorhersage mit einem geringen Vorhersagefehler zu ermöglichen. Diesen Zusammenhang macht Abb. 2.6 deutlich.

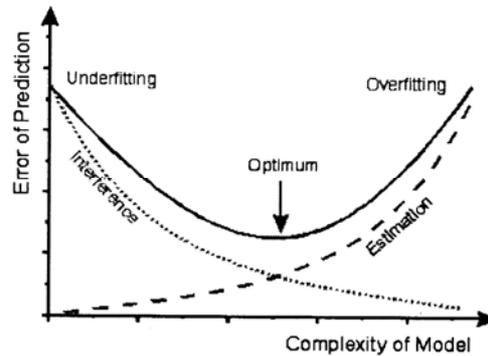


Abb. 2.6 Zusammenhang zwischen Vorhersagefehler (*Error of Prediction*) und der Komplexität des Modells [20, 40]

Die Interferenz (*Interference*) ist ein systematischer Fehler (*Bias*). Er tritt auf bei zu geringer Komplexität des Modells, um alle Interferenzen der Beziehung zwischen Analyten und Daten genau darzustellen. Der Fehler in der Beurteilung (*Estimation*) wird durch eine Einbeziehung von Rauschen unterschiedlicher Art in das Modell verursacht. Wird ein Modell zu komplex, kann es schnell zu einem so genannten *Overfitting* (oder auch *Overtraining*) kommen. Modelle, die nicht ausreichend den Zusammenhang zwischen Referenz und Daten beschreiben, bezeichnet man als *underfitted*.

Ein *overfitted* Modell zeichnet sich durch einen signifikant niedrigeren Fehler der Vorhersage der Kalibrierung im Gegensatz zu dem Fehler zur Vorhersage unabhängiger Daten aus. Dies gilt jedoch nur, wenn sich beide Datenkollektive über einen ähnlichen Referenzbereich erstrecken. Im Gegensatz dazu erkennt man den umgekehrten Fall eines *underfitted* Modells durch hohe Vorhersagefehler sowohl in der Kalibrierung als auch in der Testphase [20]. Modelle, die zwei bis sieben Faktoren benötigen, werden in der Regel als akzeptabel bezeichnet.

Die Komplexität des Modells hängt des Weiteren unmittelbar von der Datenlage ab. Ein Modell, welches auf der Basis von vielen sehr guten und genauen Daten entwickelt wurde, kann eine komplexere Struktur aufweisen, sich also auf mehr Faktoren stützen, als ein Modell mit nur wenigen, stark verrauschten Daten. Diese Abhängigkeit wird in Abb. 2.7 verdeutlicht.

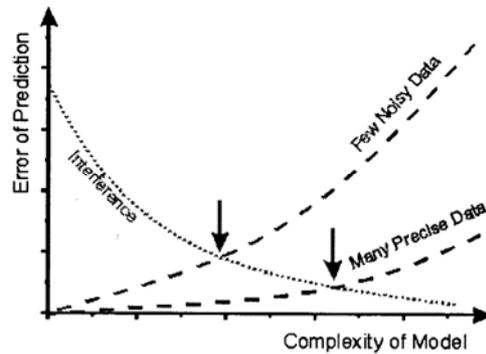


Abb. 2.7 Abhängigkeit der Komplexität des Modells von der Datenlage [20]

Das erstellte Modell kann, bevor es mit unbekanntem Spektren getestet wird, durch weitere Kenngrößen beurteilt werden. Wird eine Kreuzvalidierung (*Cross Validation*) durchgeführt, berechnet das verwendete Auswerteprogramm Unscrambler zusätzlich zur Regressionsgeraden weitere Kenngrößen wie den *Standard Error of Prediction* ($SEP_{\text{Unscrambler}}$, Gl. 3) und den systematischen Fehler *Bias*. Diese beiden Größen können ins Verhältnis gesetzt werden, wobei der *Bias* möglichst einen geringen Anteil des eigentlichen Vorhersagefehlers ausmachen soll. Der *Bias* wird berechnet als Mittelwert der Summe der Differenz zwischen Referenzwert und vorhergesagtem Wert (Gl. 2).

$$\text{Bias} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\text{Predicted} - \text{Referenz})$$

Gl. 2: Berechnung des Bias

$$SEP_{\text{Unscrambler}} = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (\text{Predicted} - \text{Referenz} - \text{Bias})^2}$$

Gl. 3: Berechnung des SEP in der Unscrambler Software

Eine weitere Beurteilung des Modells erfolgt im Rahmen einer Validierung durch die Vorhersage unbekannter Spektren. Zum Vergleich der vorhergesagten Werte mit den tatsächlichen Referenzwerten eignet sich eine Regressionsanalyse, die den vorhergesagten Wert (*Predicted*) in Abhängigkeit des Referenzwertes darstellt. Ein solches Diagramm wird als *Agreement Plot* bezeichnet. Hier kann der Korrelationskoeffizient, die Steigung der Regressionsgeraden, und eventuell auch der Ordinatenabschnitt zur Beurteilung des Modells herangezogen werden. Der Korrelationskoeffizient als dimensionslose Größe ist zudem eine der wenigen Kenngrößen, um Modelle

unterschiedlicher Wertebereiche und Einheiten zu vergleichen [15]. Dennoch ist bei der Interpretation des Korrelationskoeffizienten Vorsicht geboten, da es sich nach wie vor lediglich um eine einzige Zahl handelt, die nicht die Genauigkeit eines ganzen Modells beschreiben kann. Erst in Kombination mit der Geradengleichung ist ein korrekter Zusammenhang darstellbar.

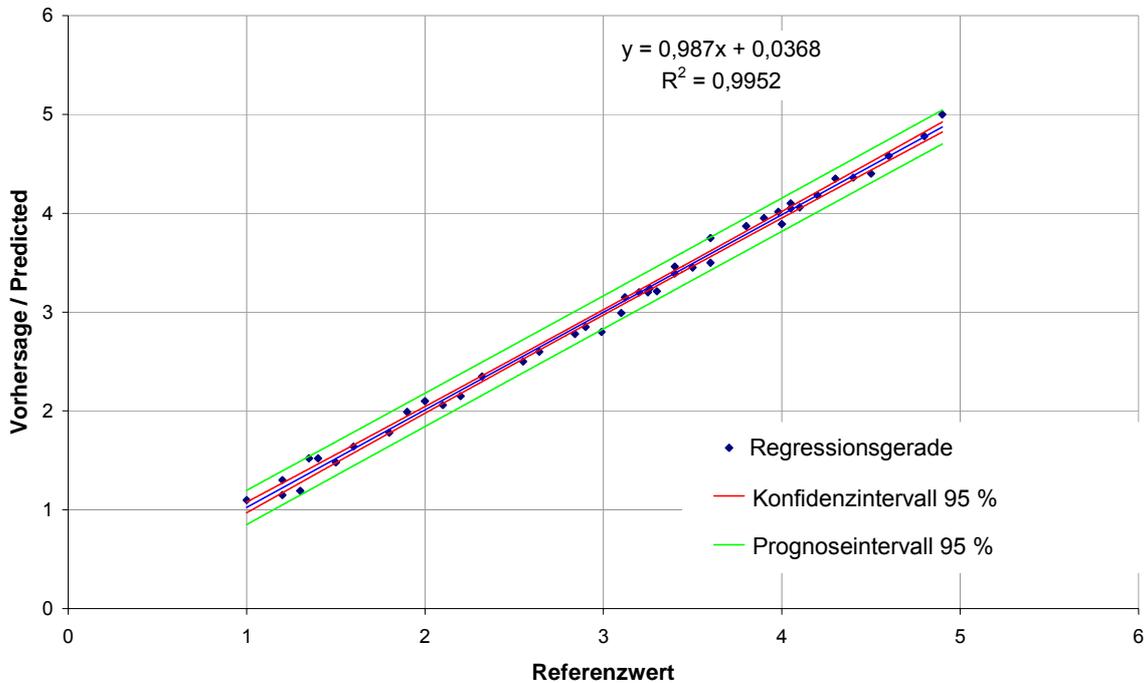


Abb. 2.8: Beispiel zur Auswertung der Modelle mittels Regressionsanalyse

Abb. 2.8 zeigt beispielhaft einen *Agreement Plot* zur Beurteilung eines Modells. Zusätzlich zur Regressionsgeraden werden noch das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall und Prognoseintervall abgebildet. Diese werden folgendermaßen berechnet (Gl. 4 & Gl. 5):

$$C = s \cdot t_{n-2; 1-\frac{y}{2}} \cdot \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{(\bar{x} - x_0)^2}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}}$$

Gl. 4: Berechnung des Konfidenzintervalls

$$C = s \cdot t_{n-2; 1-\frac{y}{2}} \cdot \sqrt{1 + \frac{1}{n} + \frac{(\bar{x} - x_0)^2}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}}$$

Gl. 5: Berechnung des Prognoseintervalls

Die mit einem Modell vorhergesagten Werte können im Rahmen der Validierung durch eine weitere statistische Kenngröße beurteilt werden. Hierzu wird die Differenz des Referenzwertes und des vorhergesagten Wertes gebildet. Durch die Quadrierung der Differenz werden besonders schlecht vorhergesagte Werte ergo schlechte Modelle streng bewertet. Diese Kenngröße wird ebenfalls als *Standard Error of Prediction* bezeichnet. Der *Standard Error of Prediction* (Gl. 6) ist eine der häufigsten Methoden, um die Qualität und Vorhersagekraft von Modellen in der Chemometrie zu bewerten [20].

$$\text{SEP} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\text{Referenzwert}_i - \text{Vorhergesagter Wert}_i)^2}{n}}$$

Gl. 6: Standard Error of Prediction (auch Root Mean Square Error) [20]

2.1.2. Porosität

Porosität ist eine wichtige Eigenschaft von Feststoffen. Mit der Porosität von Proben insbesondere Tabletten stehen viele weitere wichtige Eigenschaften in Zusammenhang. Die Porosität einer Tablette reduziert sich mit zunehmender Presskraft. Folglich steht auch die Bruchfestigkeit im Zusammenhang mit der Porosität. Eine weitere wichtige Eigenschaft ist die Oberflächenvergrößerung von porösen Tabletten. Hiervon kann der Zerfall und die Freisetzung maßgeblich beeinflusst werden.

Die Porosität definiert sich als der Hohlraumanteil eines Bezugsvolumens. Für einen Feststoff ergeben sich die im Folgenden beschriebenen Porenarten, die in Abb. 2.9 graphisch dargestellt sind. Grob lassen sich Poren zunächst in zwei grundsätzliche Gruppen einteilen:

1. geschlossene Poren (a)
2. offene Poren (b, c, d, e, f)

Geschlossene Poren beeinflussen die mechanische Festigkeit, Bulkdicke und die Wärmeleitfähigkeit.

Offene Poren tragen zusätzlich bei zur Fließfähigkeit und der Adsorption von Gas. Eine weitere Einteilung von offenen Poren ist die Unterscheidung zwischen Blindporen (b, f) und durchgehenden Poren (e).

Zum Schluss lassen sich Poren noch anhand ihrer Form unterscheiden. Poren können flaschenhals-artige (b), zylindrische (c & f) oder trichterförmige (d) Formen annehmen. Oberflächenrauigkeit (g) zählt in der Regel nicht mehr zum Porenvolumen.

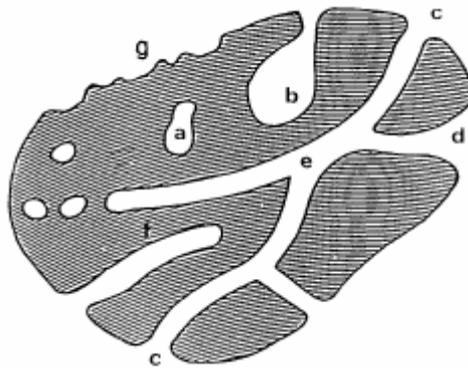


Abb. 2.9 Porenarten in einem Festkörper [63]

Poren lassen sich zudem noch aufgrund ihrer Größe einteilen. Laut IUPAC [24] werden drei Porengrößen unterschieden. Mikroporen haben eine Porenweite kleiner als 2 nm. An diese Poren schließen sich die Mesoporen an, die eine Größe von 2 - 50 nm aufweisen. Poren die einen größeren Durchmesser als 50 nm besitzen, nennt man Makroporen.

Die Porosität einer Tablette ergibt sich aus dem Verhältnis der scheinbaren Dichte der Tablette zur wahren Dichte der Tablettenmasse. Die Porosität wird in Prozent angegeben. Porositäten von Tabletten liegen zwischen 2 und 20 % [61]. Gl. 7 zeigt die Berechnung der Porosität. Kristalline Stoffe, die mit sehr hohem Pressdruck verpresst werden, können eine Porosität von nur 1 % erreichen [41].

$$P [\%] = \left(1 - \frac{\text{scheinbare Dichte der Tablette}}{\text{wahre Dichte der Tablette}}\right) \times 100$$

Gl. 7: Berechnung der Porosität

2.1.2.1. Die Quecksilberporosimetrie

Die Quecksilberporosimetrie ist eine Methode zur Bestimmung der volumetrischen Verteilung von Poren und der Porosität in Feststoffen im Bereich der Makro- und Mesoporen [63]. Sie wurde bereits 1945 von Ritter und Drake entwickelt.

Die Intrusion von Quecksilber ermöglicht eine Messung von Porenradien bis zu einer Größe von 2 nm. Es können daher nur die in Abb. 2.9 beschriebenen offenen Poren erfasst werden.

Quecksilber eignet sich aufgrund seiner hohen Oberflächenspannung von 470 mN/m für die Porositätsbestimmung, da es sich den meisten Stoffen gegenüber wie eine nicht benetzende Flüssigkeit verhält. Erst durch Druckaufbau von außen kann Quecksilber in Feststoffporen eindringen, welches man sich bei der Quecksilberporosimetrie zur Porengrößenbestimmung abhängig vom Intrusionsdruck zu nutze macht. Der Porenradius ist umgekehrt proportional zum angewendeten Druck entsprechend der Beziehung nach Washburn (Gl. 8).

$$r = \frac{-2\gamma \cos(\Theta)}{p}$$

p = angewendeter Absolutdruck

r = Porenradius

Θ = Benetzungswinkel

γ = Oberflächenspannung des Quecksilbers

Gl. 8: Washburn Gleichung [76]

Damit die Washburn-Gleichung in der Quecksilberporosimetrie angewendet werden kann, müssen einige Annahmen und Vereinfachungen getroffen werden. Nach Washburn müssen für eine akkurate Messung die Kompressibilität des porösen Materials und die Expansion des Probengefäßes berücksichtigt werden. Außerdem sollte die Variation der Oberflächenspannung und des Benetzungswinkels unter Druck bekannt sein [76]. Zur Vereinfachung werden diese beiden Parameter als konstant gegenüber dem Feststoff angenommen. Zudem werden zylinderförmige Poren vorausgesetzt. Eine eventuelle Deformation der Feststoffprobe durch den Druckaufbau während der Messung wird außer Acht gelassen.

Während der Messung wird die eingedrungene Quecksilbermenge in Abhängigkeit des Intrusionsdruckes aufgezeichnet. Hieraus lässt sich die Porenverteilung als Funktion des Porenradius berechnen. Zur Berechnung der Porosität wird die Umgebungstemperatur durch unterschiedliche Oberflächenspannungswerte berücksichtigt. Für den Benetzungswinkel wird ein Durchschnittswert von $141,3^\circ$ angenommen [53]. Quecksilber dringt bei einem Druck in die Pore, der der Größe der Porenöffnung entspricht. Es wurde beobachtet, dass bei Eintrittsöffnungen die kleiner

als der eigentliche Durchmesser der Probe sind, Fehleinschätzung der Porengröße vorkommen, und somit das Volumen kleiner Poren überschätzt wird [77].

Das PASCAL Porosimeter:

Die zu analysierende Probe wird in ein Dilatometer (Abb. 2.10) eingewogen, und das Probengefäß wird auf 0,1 kPa evakuiert. Nach dem Befüllen des Dilatometers mit Quecksilber wird das eingedrungene Quecksilber und somit die sinkende Quecksilbersäule im röhrenförmigen Teil des Dilatometers mit Hilfe eines kapazitiven Messsystems gemessen. Der dazugehörige Druck wird mit einem geeigneten Messwertwandler (Druckaufnehmer) aufgenommen.

Sobald Quecksilber in die Probe eindringt, wird der Druckaufbau unterbrochen bis die Intrusion des Quecksilbers beendet ist. Dieser Sicherheitsmechanismus verhindert eine falsche Zuordnung des Druckes zur Porengröße.

Die Geräte PASCAL 140 und 440 sind zwei unabhängig voneinander arbeitende Porosimeter. Sie unterscheiden sich in der Größenordnung des Druckaufbaus und der daraus resultierenden Arbeitsweise. Das Gerät PASCAL 140 (Niederdruck-Porosimeter) kann einen Intrusionsdruck von 0,1 kPa bis 400 kPa aufbauen, während das PASCAL 440 (Hochdruck-Messstation) die Messung bis 400 MPa vervollständigt.



Pascal 140



Pascal 440



Dilatometer

Abb. 2.10: Das Quecksilberporosimeter PASCAL 140 und PASCAL 440 mit einem Dilatometer [eigenes Photomaterial]

Messung eines Blindwertes:

Die vom Gerät gemessenen Druckwerte müssen zum einen um den hydrostatischen Druck der Quecksilbersäule über der Probe und zum anderen um die Kompressibilität des Quecksilbers korrigiert werden. Aus diesem Grund wird ein Leerversuch (*blank parameters*) d.h. ohne Probe für jedes Dilatometer durchgeführt. Hierbei ermittelt man die Kompressionskurve des Quecksilbers, die dann von der eigentlichen Messung abgezogen wird.

Der Druck, der zu Beginn jeder Messung auf der Probe lastet (hydrostatischer Druck), limitiert den maximalen, bestimmbaren Porenradius. Vor Beginn der Messung sind Poren größer als ein Radius von 60 µm bereits gefüllt.

Bestimmung der Porosität:

Nach abgeschlossener Messung wird die Porosität der Probe nach folgender Gleichung berechnet:

$$\text{Porosität}[\%] = \frac{100 \times V_{\text{Poren}} \times m_{\text{Probe}}}{V_{\text{Probe}}}$$

Gl. 9 Berechnung der Porosität der Probe

Das Volumen der Probe (V_{Probe}) wird aus der Dichte des Quecksilbers bei gegebener Temperatur und der Masse des verdrängten Quecksilbers durch die Probe bestimmt.

2.1.2.2. Ermittlung des Mittleren Porenradius

Eine weitere Kenngröße, die während der Quecksilberporosimetrie ermittelt werden kann, ist der mittlere Porenradius. Dieser kann auf zwei verschiedene Weisen aus den aufgezeichneten Daten berechnet werden: der 50 %-Methode oder der Methode *Range*.

Mittlerer Porenradius (50 %)

Der mittlere Porenradius, der mit Hilfe der 50 %-Funktion berechnet wird, kennzeichnet die Porengröße, bei der die Hälfte des für die Füllung des gesamten Porenvolumens benötigten Quecksilbers intrudiert ist (siehe Abb. 2.11, durchgezogene Linie). Dieser Wert kann zusätzlich einen Hinweis geben, wie sich die Porenverteilung bei Proben gleicher Porosität verhält.

Mittlerer Porenradius (Range)

Eine weitere Möglichkeit, die das verwendete Auswerteprogramm Pascal zur Berechnung des Mittleren Porenradius zur Verfügung stellt, ist die Funktion *Range*. Hierbei wird die Menge des intrudierten Quecksilbers in Abhängigkeit der Porengröße betrachtet. Es wird das Intervall ermittelt, bei dem das größte Volumen Quecksilber in die Probe intrudiert. Somit wird hier der Porenradius bestimmt, der am häufigsten auftritt (bezogen auf das Volumen, das die Poren einnehmen). Dies kann anhand der gestrichelten Linie in Abb. 2.11 nachvollzogen werden.

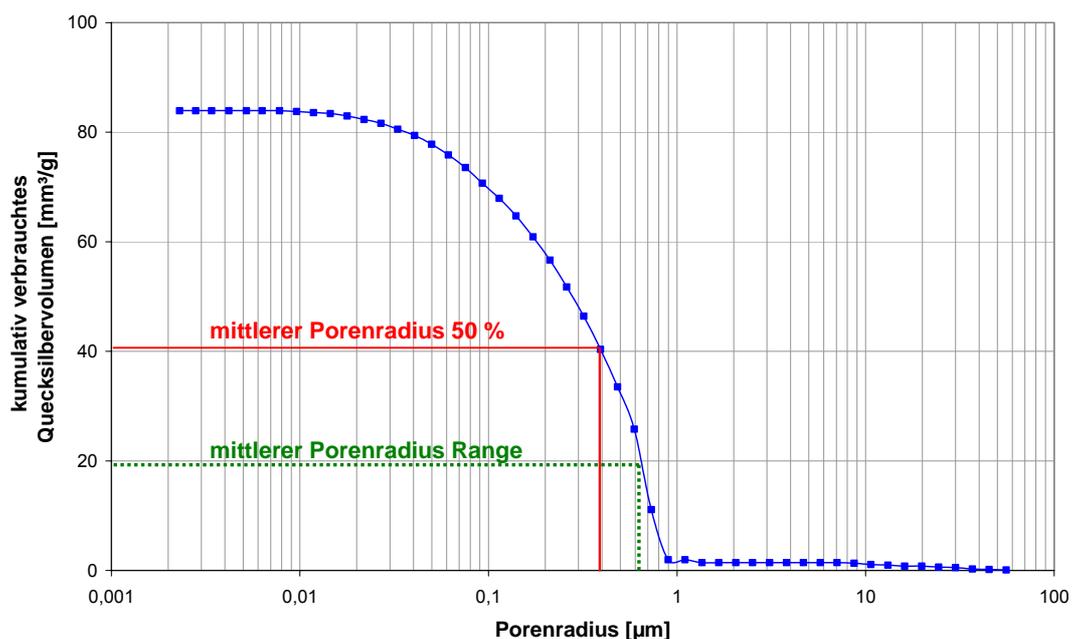


Abb. 2.11: Ermittlung des Mittleren Porenradius

2.1.3. Pyknometer-Dichte

Mit Hilfe eines Helium-Pyknometers kann das Volumen eines Feststoffs ermittelt werden. Ist die Masse des Feststoffes bekannt, kann daraus die pyknometrisch ermittelte Dichte berechnet werden.

Helium füllt aufgrund seiner Diffusionsfähigkeit Probenporen bis zu einer Größe von 0,1 nm aus. Wird die Probe sehr fein gemahlen, unterscheidet sich die Pyknometer-Dichte kaum von der Kristalldichte des Festkörpers [2]. Durch den Mahlvorgang wurden die vorher nicht erfassten geschlossenen Poren vernichtet.

Die zu bestimmende Feststoffprobe mit dem Volumen (V_S) wird in eine abgeschlossene Zelle eingebracht und mit einem Heliumgasstrom mit leichtem Überdruck (P_1) durchspült. Das Zellenvolumen (V_C) ist durch Kalibrierung mit definierten Volumina (Stahlkugeln) bekannt. Es gilt die allgemeine Gasgleichung (Gl. 10):

$$P_1(V_C - V_S) = nRT$$

n Gasmenge

R Gaskonstante

T Raumtemperatur

Gl. 10: allgemeine Gasgleichung modifiziert für das Ultrapyknometer

Wird nun das Volumen der abgeschlossenen Zelle um ein definiertes Referenzvolumen (V_r) durch Öffnen eines Ventils vergrößert, verringert sich der Druck (P_2) und es gilt folgende Beziehung nach Boyle-Mariotte (Gl. 11):

$$P_1(V_C - V_S) = P_2(V_C - V_S + V_r)$$

Gl. 11: Beziehung nach Boyle-Mariotte modifiziert für das Ultrapyknometer

Das oben beschriebene Funktionsprinzip ist der Bedienungsanleitung des Ultrapyknometers 1000 T von Quantachrome entnommen [55]. Abb. 2.12 zeigt eine schematische Darstellung eines Helium-Pyknometers.

Abb. 2.13 visualisiert den tatsächlichen Aufbau des verwendeten Ultra-Pyknometers 1000 T von Quantachrome, welches auf dem eben beschriebenen Messprinzip beruht.

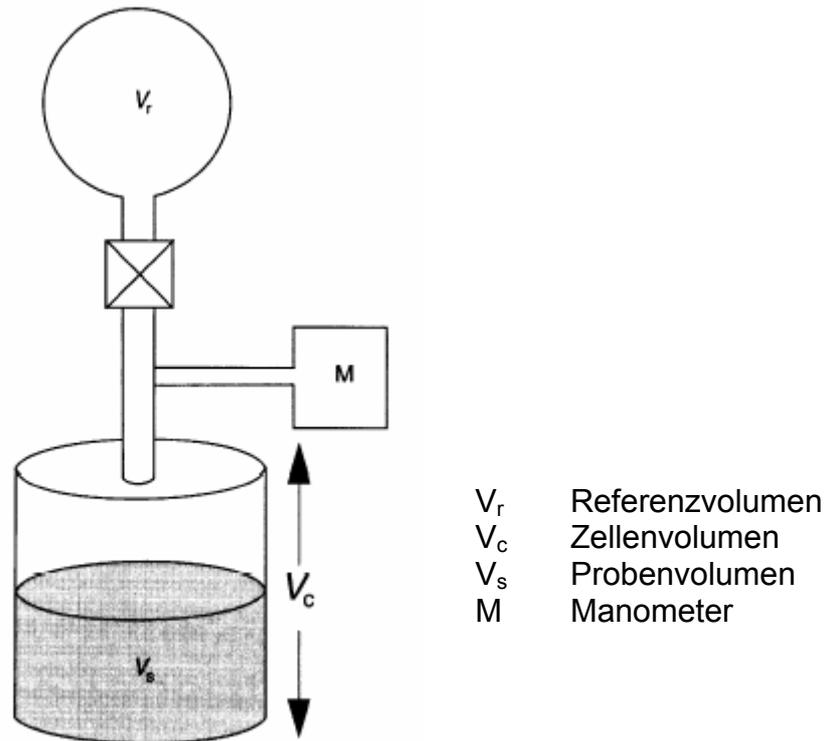


Abb. 2.12 Schematische Darstellung eines Gas-Pycnometers [2]

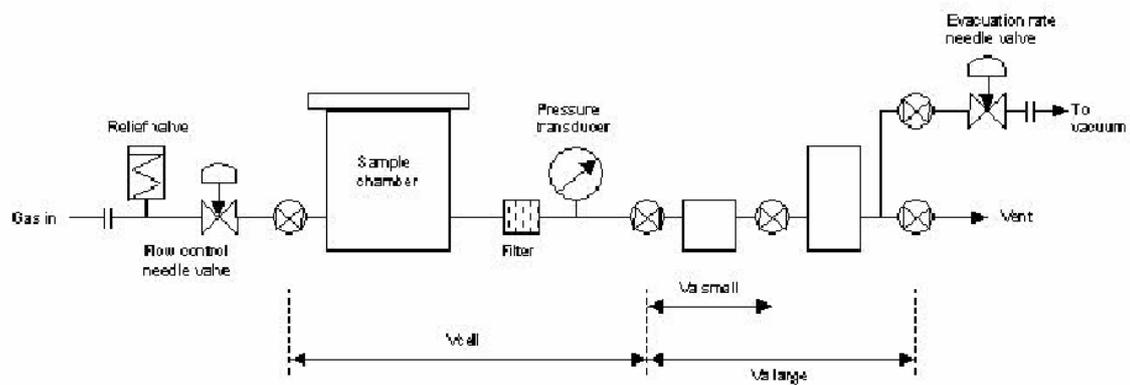


Abb. 2.13 Gasflußdiagramm des Ultracycrometers 1000 T [55]

2.1.4. Bruchfestigkeit und Tensile Strength

Die Bruchfestigkeit ist ein Überbegriff für den Widerstand, den eine Tablette mechanischen Beanspruchungen bis zum Erreichen des Versagenszustandes (Brechen) entgegenbringt. Die Bruchfestigkeit wird hierbei in Druck-, Zug- und Biegefestigkeit unterteilt. Gemessen wird generell die Kraft F , bei der die Tablette keinen Widerstand mehr leistet und zerbricht [3, 61]. Der Versagenszustand in Folge der Einwirkung einer diametrischen Kraft ist in Abb. 2.14 dargestellt.

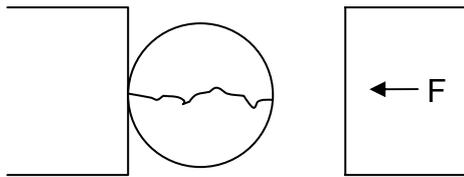


Abb. 2.14: Versuchsaufbau zur Bestimmung der Bruchkraft

Arbeitet man mit verschiedenen Tablettenformaten reicht es nicht mehr aus, die Bruchkraft zu vergleichen. Um unabhängig von der Tablettengröße Vergleiche anstellen zu können, zieht man die Tensile Strength heran. Gl. 12 und Gl. 13 zeigt die Berechnung der Tensile Strength sowohl für biplane als auch konvex gewölbte Tabletten. Aufgrund der Wölbung einer Tablette ist es nicht mehr möglich die Bruchfläche als normierende Größe zu verwenden. Aus diesem Grund wird die Verwendung eines äquivalenten Volumens vorgeschlagen [28]. Hierbei wird das Volumen der entstandenen gewölbten Tablette mit der einer biplanen Tablette desselben Durchmessers gleich gesetzt.

$$\sigma = \frac{2F}{\pi D h}$$

σ Tensile Strength [N/mm²]
 F Kraft [N], Bruchkraft
 D Durchmesser [mm]
 h Höhe [mm]

Gl. 12: Berechnung der Tensile Strength für biplane Tabletten [25]

$$\sigma = \frac{2F}{\pi \cdot D} \cdot \frac{1}{h} = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot D} \cdot \frac{\pi \cdot D^2}{4 \cdot V_{eq}} = \frac{F \cdot D}{2 \cdot V_{eq}}$$

V_{eq} Volumenäquivalent einer biplanen Tablette mit gleichem Durchmesser

Gl. 13: Berechnung der Tensile Strength einer konvex gewölbten Tablette [28]

2.1.5. Laserdiffraktometrie

Mit Hilfe der Laserbeugungsspektrometrie lassen sich Partikelgrößenverteilungen von Feststoffen, Suspensionen oder Emulsionen bestimmen.

Die Laserbeugung beruht auf der Beugung eines monochromen Laserstrahls an der Partikeloberfläche und anschließende Auswertung des erhaltenen Beugungsmusters mit mehreren Intensitätsmaxima und -minima. Trifft der Laserstrahl auf einen großen Partikel, wird er nur wenig gebeugt, bei kleinen Partikeln verhält es sich umgekehrt [54]. Mit der Methode der Laserdiffraktometrie lassen sich Partikel im Bereich von 0,1-8750 μm detektieren [73].

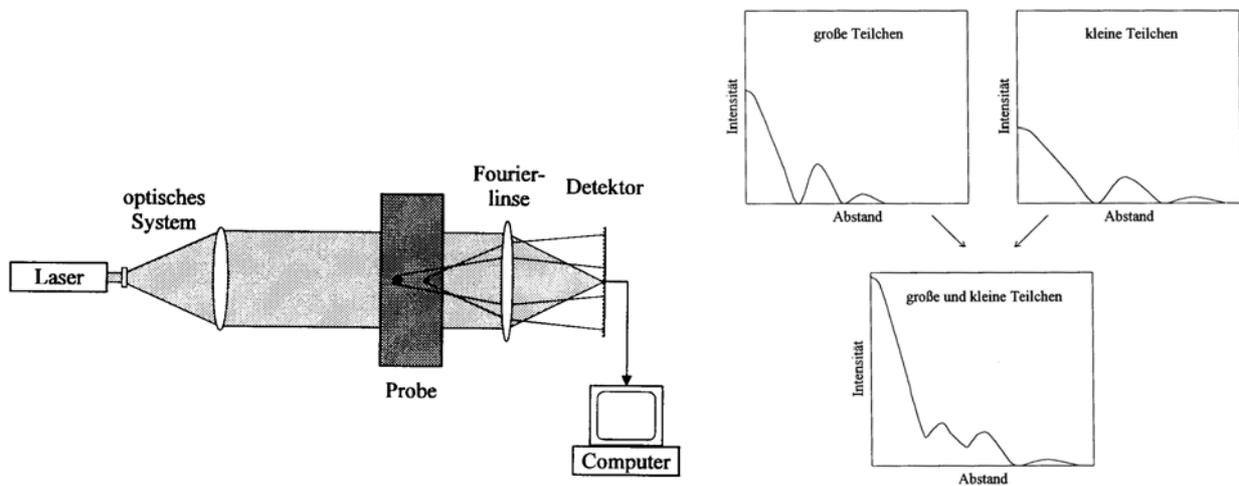


Abb. 2.15: Aufbau eines Laserdiffraktometers und Beugungsbilder unterschiedlich großer Teilchen aus [44]

Die Ausbreitung des Lichts wird durch das Auftreffen auf einzelne Partikel gestört. Von einem hinter der Probe liegenden Detektor wird jede Störung des Laserlichtes aufgezeichnet. Über nachgeschaltete Fourierlinsen wird sichergestellt, dass die Beugungsbilder unabhängig von der Position des Teilchens im Messvolumen immer dieselbe Position auf dem Detektor einnehmen. Auf jedem ringförmig angeordneten Detektorelement wird die Lichtintensität gemessen. Aufgrund des ringförmigen Aufbaus der Detektorelemente wird Partikeln unabhängig von ihrer geometrischen Form eine Radialsymmetrie zugrunde gelegt. Dadurch können im Folgeschluss nur kugelförmige Partikel unverfälscht vermessen werden [44]. Dies ist ein Nachteil, da die meisten Partikel nicht kugelförmig sind. Dies sollte bei der Interpretation des Ergebnisses stets berücksichtigt werden [27].

Die Intensitätsverteilung des erhaltenen Beugungsbildes lässt sich auf der Grundlage des Fraunhoferschen Beugungsintegrals in die Partikelgröße umrechnen.

$$(a) \quad I = I_0 \cdot \left[\frac{2 \cdot J_1(x)}{x} \right]^2 \qquad (b) \quad x = \frac{2 \cdot \pi \cdot r \cdot s}{\lambda \cdot f}$$

I	Intensität des einfallenden Lichtstrahls
J	Besselfunktion erster Art und erster Ordnung
r	Teilchenradius
s	radialer Abstand zur optischen Achse
λ	Wellenlänge des Laserlichtes
f	Brennweite der Linse

Gl. 14: (a) Fraunhofersches Beugungsintegral und (b) Gleichung zur Berechnung der Teilchengröße aus Minima und Maxima der Gleichung 15a

2.1.6. Flexitab

Zum Herstellen der untersuchten Tabletten wurde eine pneumohydraulische Einzelhubtablettenpresse des Modells Flexitab (Röltgen GmbH, Solingen) verwendet. Diese arbeitet sowohl mit einem pneumatischen als auch mit einem hydraulischen Antrieb [36]. Die Bewegung der Teile (Füllschuh, Unterstempel, etc.) und niedrige Presskräfte werden mit Hilfe des pneumatischen Antriebs bedient. Bei höheren Presskräften (ab ca. 7 kN) wird auf den hydraulischen Antrieb gewechselt. Sowohl der Oberstempel als auch der Unterstempel sind mit einem Dehnungsmessstreifen instrumentiert.

Im Unterschied zu einer Exzenterpresse, bei der die Presskraft unmittelbar von der Füllung der Matrize abhängt, übt die Flexitab die eingestellte Presskraft hiervon unabhängig aus. Während des Pressvorgangs wird die eingestellte Presskraft mit der tatsächlichen Presskraft verglichen. Sobald die gewünschte Presskraft erreicht ist, wird der Pressvorgang unterbrochen. Bei der Formulierungsentwicklung oder bei sehr geringen Probenmengen, bei denen keine Fließfähigkeitsoptimierung durchgeführt werden kann, erweist sich diese Eigenschaft als vorteilhaft. Auf der Flexitab können so trotz unterschiedlicher Tablettenmassen Tabletten konstanter Porosität gepresst werden. Dies macht die Flexitab zur idealen Tablettenpresse für die Herstellung von Tabletten gleicher Verdichtung.

2.2. Verwendete Hilfsstoffe

2.2.1. Calciumhydrogenphosphat

Calciumhydrogenphosphat ist ein häufig eingesetzter Stoff in Lebensmitteln und pharmazeutischen Produkten. Aufgrund der guten Füll- und Bindemittleigenschaften, den geringen Kosten und der wenigen Inkompatibilitäten mit pharmazeutischen Hilfsstoffen eignet sich Calciumhydrogenphosphat für die Tablettierung [66]. Calciumhydrogenphosphat Dihydrat ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) ist in gut direkttablettierbaren Qualitäten erhältlich. Üblicherweise werden 20-40 % Calciumhydrogenphosphat Dihydrat in Tablettiermischungen zugesetzt [8].

Calciumhydrogenphosphat Dihydrat verformt sich beim Tablettieren fast ausschließlich durch Sprödebruch und dehnt sich nach der Entlastung sehr wenig aus. Die Kristalle brechen unter Druck während der Tablettierung, wodurch neue Oberflächen und neue freie Valenzbindungsstellen entstehen. Es können sich erneut Van-der-Waals-Bindungen ausbilden. In der Folge ist Calciumhydrogenphosphat Dihydrat unempfindlich gegenüber der Tablettiergeschwindigkeit und Magnesiumstearat [29]. In Wasser ist Calciumhydrogenphosphat Dihydrat praktisch nicht löslich. Aufgrund der schlechten Lösungseigenschaften ist daher ein Sprengmittel unerlässlich. Für die nachfolgenden Versuche stand Emcompress der Firma JRS (Rosenberg, Deutschland) zu Verfügung. Emcompress benötigt einen hohen Schmiermittelzusatz [29].

2.2.2. α -Lactose Monohydrat

Lactose Monohydrat (Milchzucker) ist ein häufig verwendeter Füllstoff in Tabletten. Seit der BSE-Problematik wird in neueren Tablettenrezepturen möglichst versucht, auf Lactose zu verzichten. In der Homöopathie wird es als Grundlage von Verreibungen eingesetzt.

Lactose ist ein Disaccharid aus Glucose und Galactose. Milchzucker existiert in zwei Stereoisomeren, der α - und β -Form [5].

Zur Direkttablettierung sind vor allem sprühgetrocknete, gut fließfähige Qualitäten einsetzbar. Der amorphe Anteil in sprühgetrockneter Lactose verbessert die Tablettenfestigkeit [61]. Die vorwiegende Handelsform ist α -Lactose Monohydrat. Für die Versuchsreihe der deckelnden Tabletten wurde Tablettose 70 (Meggle, Wasserburg, Deutschland) verwendet. Tablettose ist eine agglomerierte Lactose und

aufgrund der guten Fließeigenschaften besonders für die Direkttablettierung geeignet.

2.2.3. Mikrokristalline Cellulose

Mikrokristalline Cellulose wird häufig als Füllmittel oder Trockenbindemittel in Tabletten und Kapseln eingesetzt [29]. Durch Säurebehandlung von nativer Cellulose wird der Polymerisationsgrad auf etwa 200 bis 300 reduziert. Während der Behandlung mit Säure wird bevorzugt der amorphe Anteil hydrolysiert. In der Folge ergibt sich ein Anstieg des Kristallinitätsgrades auf 60-80 %. Aufgrund der hohen Kristallinität zeichnet sich Mikrokristalline Cellulose besonders durch eine gute plastische Verformbarkeit aus. Mit mikrokristalliner Cellulose lassen sich sehr hohe Tablettenfestigkeiten erzielen [5, 61]. Dennoch können diese Tabletten schnell zerfallen, beruhend auf der starken Affinität zu Wasser und einer Dochtwirkung.

Mikrokristalline Cellulose wird in sehr vielen unterschiedlichen Qualitäten angeboten, die sich in Dichte, Teilchengröße, Feuchtigkeitsgehalt oder Fließfähigkeit unterscheiden. In der vorliegenden Arbeit wurde Avicel PH 101 (FMC BioPolymers, Belgien) verwendet.

2.2.4. Compound-Hilfsstoff: MicroceLac

MicroceLac ist ein sprühgetrocknetes Produkt (sog. Funktioneller Compound-Hilfsstoff) aus 75 % α -Lactose Monohydrat und 25 % Mikrokristalliner Cellulose (MCC). Compound Hilfsstoffe bestehen in der Regel aus einem hohen Anteil an sprödrüchigem Material und einem geringerem Anteil eines plastisch verformbaren Hilfsstoffs [11]. Die Plastizität der Mikrokristallinen Cellulose sorgt für eine große Kontaktfläche und gute Bindungseigenschaften durch Aufbau einer kontinuierlichen Matrix in der Tablette, während die sprödrüchige Lactose die Ausdehnung nach der Kompression verringert. Tabletten aus MicroceLac zeichnen sich durch eine konstante Tablettenhärte aus, die durch das stabile Verhältnis von MCC/ Lactose erreicht wird. MicroceLac wird deshalb häufig als Füllstoff für hochdosierte Tabletten eingesetzt. Für die nachfolgenden Versuche wurde MicroceLac 100 (Meggler, Wasserburg) gewählt.

3. Experimentelle Grundlagen

3.1. Auswahl der Hilfsstoffe

Modellerstellung zur Bestimmung der Porosität und der Tensile Strength

Sowohl für die Modellerstellung zur Bestimmung der Porosität als auch zur Bestimmung der Tensile Strength wurden folgende zwei Hilfsstoffe getestet:

1. MicroceLac
2. Emcompress

Diese Hilfsstoffe unterscheiden sich in ihrem Verformungsverhalten gegenüber Druck und der daraus resultierenden für die Modellerstellung interessanten Referenzwerte Porosität und Tensile Strength (vgl. Abb. 3.1). MicroceLac unterliegt durch Druck-erhöhung einer großen Porositätserniedrigung. Der verwendete Referenzbereich für die Porosität erstreckt sich über einen Bereich von ca. 40 bis 8 % Porosität. Die Tensile Strength im Gegenzug erhöht sich steil bis zu Maximalwerten von 7 N/mm². Emcompress hingegen zeigt eine sehr viel geringere Porositätsänderung über den betrachteten Pressdruckbereich von 30-330 MPa. Auch das Intervall des Referenzbereichs der Tensile Strength (0,2-2,5 N/mm²) ist wesentlich schmäler als es bei MicroceLac beobachtet werden kann.

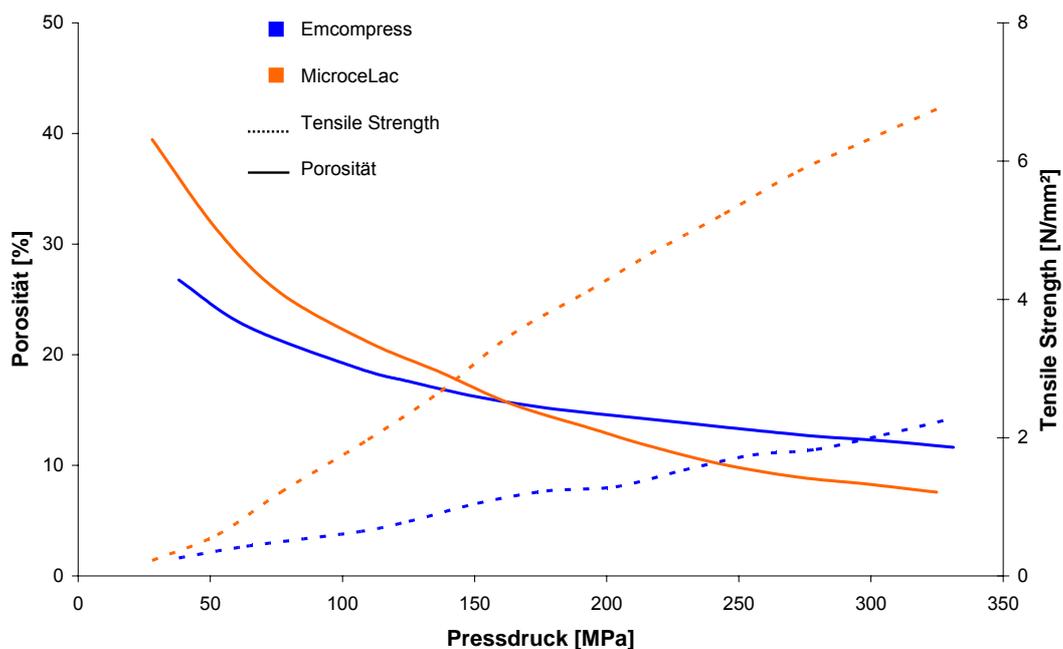


Abb. 3.1: Vergleich der verwendeten Hilfsstoffe zur Modellerstellung von Porosität und Tensile Strength

Modellerstellung zur Bestimmung des Mittleren Porenradius

Zur Modellerstellung zur Bestimmung des Mittleren Porenradius wurden Emcompress-Tabletten in einem Pressdruckbereich von 70-200 MPa verwendet.

Modellerstellung zur Detektion von deckelnden Tabletten

Der Vorversuch zur Bestimmung einer Sollbruchstelle in Tabletten wurde mit Avicel PH 101 durchgeführt. Avicel PH 101 erreicht bereits bei niedrigen Pressdrücken, sehr hohe Festigkeitswerte. Eine zweite Schicht, wie sie in diesem Vorversuch benötigt wird, verbindet sich mit der ersten Schicht nicht mehr vollständig und wird während des Bruchfestigkeitstests abgespalten.

Als Substanz für den eigentlichen Versuch des Deckelns wurde Tablettose 70 gewählt. Tablettose neigt bei hohen Pressdrücken und einem steigenden Zusatz von Magnesiumstearat zum Deckeln.

3.2. Tablettenherstellung

Gerät: Flexitab™ PR971 Version 1.0, Röntgen GmbH, Solingen

Software: DAQ4, Hucke Software, Solingen

Die einzelnen Hilfsstoffe wurden mit der aus Tab. 3.1 ersichtlichen Menge Magnesiumstearat (Magnesiumstearat P, Bärlocher) versetzt und mit dem Turbula Mischer (Willy A. Bachofen AG, Basel) für drei Minuten gemischt.

Tab. 3.1: Magnesiumstearat Zusatz verwendeter Tablettenmischungen

Hilfsstoff	Magnesiumstearat Zusatz
Avicel PH 101	0,5 %
Emcompress	2 %
MicroceLac 100	0,5 %
Tablettose 70	0,5 % & 1 %

Anschließend wurden die Tabletten auf der Flexitab im seriellen Modus gepresst, d.h. über ein Füllschuhsystem und Befüllen der Matrize durch Fließen des Materials. Im Falle von schlecht fließendem Pulver wurde die Matrize per Hand befüllt, und die Tablette im manuellen Modus gepresst. Die Presskraft wurde für jede Tablette gesondert aufgenommen. Durch Nummerierung war die Zuordnung jeder Tablette gewährleistet. Zur Erleichterung des Vergleichs verschiedener Tablettenformate wurde mit Hilfe folgender Gleichung (Gl. 15) die Presskraft in den entsprechenden Pressdruck umgerechnet:

$$\text{Pressdruck [MPa]} = \frac{\text{Presskraft [N]}}{\pi r^2 [\text{mm}^2]}$$

Gl. 15: Umrechnung Presskraft in Pressdruck

In der Regel wurden biplane Stempel zum Pressen der Tabletten verwendet, die sowohl eine einfache Berechnung des Volumens als auch eine optimale Vermessung mit der NIR-Sonde ermöglichen. Wurden Tabletten für die Quecksilberporosimetrie hergestellt, kam ein biplaner Stempelsatz mit einem Durchmesser von 10 mm zum

Einsatz, so dass die Tablette als Ganzes in das Analysengefäß (Dilatometer) gelegt werden konnte.

Für die unterschiedlichen Versuchsreihen wurden Tabletten mit verschiedenen Presskräften hergestellt, um Tabletten unterschiedlicher Porosität, Tensile Strength oder Mittlerer Porenradien zu erhalten. Die genauen Pressdrücke und Herstellungsparameter der einzelnen Versuchsreihen können der Tab. 3.2 entnommen werden.

Tab. 3.2: Übersicht der Herstellungsparameter für Tabletten der unterschiedlichen Versuchsreihen

	Anzahl untersuchter Tabletten	Pressdrücke variiert von... bis...	Fülltiefe	Stempelformat
Porosität & Tensile Strength MicroceLac	11 x 120 Tabletten	40-320 MPa	7 mm (10 mm)	10 mm biplan 13 mm biplan
Porosität & Tensile Strength Emcompress	12 x 120 Tabletten	30-330 MPa (bis 410 MPa)	7 mm (9 mm)	10 mm biplan 13 mm biplan 9R15
Mittlerer Porenradius Emcompress	20 x 6 Tabletten	70-200 MPa	7 mm	10 mm biplan
Mehrschicht Tabletten Avicel PH 101	76 Tabletten (46 Einschicht und 30 Mehrschicht)	120 MPa	1. Schicht: 11 mm 2. Schicht: variabel	10 mm biplan
Deckelnde Tabletten Tablettose 70	110 Tabletten (NIR) [+ Tabletten für Pressdruck/ Tensile Strength Diagramm]	100-520 MPa	8 mm	9R15

Eine Schwierigkeit bei der Tablettierung stellte die Einstellung der Presse auf eine Presskraft von 7 kN dar. Hier wird herstellungsbedingt von pneumatischem zu hydraulischem Druckaufbau gewechselt, so dass eine exakte Einstellung der Presse nicht möglich ist. Deshalb wurde die Presskraft grenzwärtig zu 7 kN gewählt, was geringfügig zu Lücken speziell im Bereich der Porositätswerte führte.

Die Versuchsreihen zur Modellerstellung der Porosität und Tensile Strength wurden in kleinen Chargen gepresst. Pro Ansatz wurden auf jeweils zwölf Presskraftniveaus

zehn Tabletten gepresst. Dieses Vorgehen ermöglichte eine Durchführung der Referenzmessungen und Aufnahmen der NIR-Spektren nach 24 Stunden. Die weiteren Versuchsreihen zum Mittleren Porenradius, Deckeln oder Mehrschicht-tabletten (Sollbruchstelle) wurden ebenfalls an einem Tag hergestellt. Die NIR-Spektren wurden am Folgetag vermessen, während die Referenzwerte so zeitnah als möglich ermittelt wurden.

3.3. NIR-Spektroskopie

Gerät: Vektor 22/N, Bruker Optik GmbH, Deutschland

Gerätesoftware: OPUS 4.0, Bruker Optik GmbH (zusätzliche OPUS Pakete: IDENT; QUANT; SEARCH), Bruker Analytische Messtechnik, Deutschland

Auswertesoftware: Unscrambler® v7.6 SR-1, Camo Inc., Norwegen

3.3.1. Das NIR-Gerät Vektor 22/N

Die NIR-Spektren wurden mit einem Vektor 22/N der Bruker Optik GmbH (Abb. 3.2) aufgenommen. Sie werden mit der Messmethode der diffusen Reflexion aufgezeichnet.



Abb. 3.2 Das Vektor 22/N [eigenes Photomaterial]

Dieses NIR-Gerät arbeitet nach dem Prinzip der Fourier Transformation mit Hilfe eines Michelson-Interferometers (Abb. 3.3a).

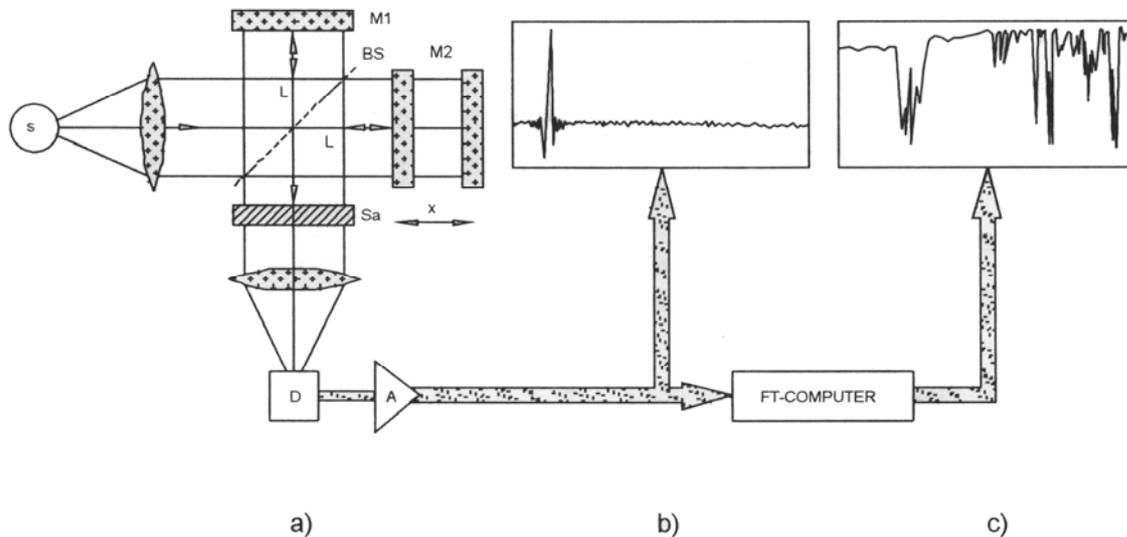


Abb. 3.3: Schematischer Aufbau eines Michelson Interferometers [13]

Hierbei wird die Probe nicht mit einer monochromatischen Strahlung von ansteigender Wellenlänge durchstrahlt, sondern von allen Wellenlängen gleichzeitig. Eine thermische Lichtquelle (S) emittiert eine breitbandige NIR-Strahlung. Diese fällt auf einen Strahlenteiler (BS). Dieser Strahlenteiler reflektiert die eine Hälfte des einfallenden Lichtes, welches auf den fest montierten Spiegel (M1) trifft. Die andere Hälfte lässt dieser in Richtung eines beweglichen Spiegels (M2) passieren, der sich auf der optischen Achse um die Wegstrecke x präzise verschieben lässt. Von beiden Spiegeln wird die Strahlung erneut reflektiert. Beim Aufeinandertreffen der beiden Strahlenhälften weisen sie einen Unterschied der doppelten Wegstrecke x auf und interferieren miteinander. Der nun modulierte Strahl verlässt das Interferometer, trifft auf die Probe (Sa) und wird auf dem Detektor (D) fokussiert [13]. Ein Interferogramm wird aufgenommen, welches eine Überlagerung aller im Spektrum vorhandenen Wellenlängen darstellt. Durch eine Fourier-Transformation kann das Interferogramm in ein normales Spektrum überführt werden [64].

Das Vektor 22/N ist mit einem Germanium-Halbleiter-Detektor ausgestattet. Es nimmt Spektren im Bereich von $12500\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ mit einer Auflösung von 2 cm^{-1} auf. Der Strahlenteiler besteht aus einem Quarz-Substrat mit Mehrschichtvergütung. Als Strahlenquelle im Vektor 22/N wird eine Wolframlampe eingesetzt. Das Spektrometer ist zur Interferometersteuerung mit einem He/Ne-Laser bestückt. Dieser ermöglicht eine erhöhte Wellenlängengenauigkeit und präzisere Messungen [42].

3.3.2. Spektrenaufnahme

In der Regel wurden 10 mm biplane Tabletten hergestellt, die mit dem Blendenaufbau auf die NIR-Sonde vermessen wurden, wie in Abb. 3.4 zu sehen.



Abb. 3.4 Blendenaufbau zur Spektrenaufnahme von Tabletten (ohne und mit Tablette) [eigenes Photomaterial]

Die Tabletten wurden zunächst mit einem weichen Pinsel entstaubt. Anschließend wurden Spektren der Tablettenunter- und -oberseite aufgenommen. Wie Busignies et al. [16] feststellen konnten, variiert die Dichte innerhalb einer biplanen Tablette. Die Dichte im Bereich des Tablettenstegs liegt höher als die Dichte der Tablettenmitte. Mit steigendem Pressdruck nimmt dieser Unterschied gravierend zu. Die Dichteverteilung zwischen Unter- und Oberseite der Tablette fällt hier jedoch nicht ins Gewicht. Ebenfalls untersuchte konvex gewölbte Tabletten zeigen auch eine unterschiedliche Dichteverteilung innerhalb der Tablette. Bei Sinka et. al. [68] wird beschrieben, dass unterschiedliche Wandreibungskräfte aufgrund von differierenden Schmiermittelzusätzen auf die Matrize eine Umkehr der Dichteverteilung in der Tablette bewirkt haben.

Um ein möglichst einheitliches Spektrenkollektiv der Tabletten zu erhalten, wurden die Tabletten in die Mitte der Blendeneinrichtung gelegt. Statt an verschiedenen Stellen der Tablette zu messen, wurde in der Regel nur jeweils ein Spektrum des Mittelpunktes der Ober- und Unterseite aufgenommen (in manchen Versuchsreihen auch nur die Oberseite). Die fehlende Variabilität der Oberflächeneigenschaften und der lokalen Verschiebung der Probe wurde durch eine große Probenanzahl von bis zu 1440 Proben ausgeglichen.

Das Spektrometer nahm die Reflexion im Bereich der Wellenzahlen von 12000-4500 cm^{-1} auf. In einen längerwelligen Bereich als 4500 cm^{-1} vorzudringen, machte aufgrund der Eigenabsorption des Lichtleiters keinen Sinn. Es wurden jeweils zehn *Scans* des kompletten Wellenzahlenbereichs pro Probe gemessen und anschließend gemittelt.

3.3.3. Modellerstellung

Die Spektren wurden im software-eigenen Format von Opus aufgenommen. Bevor die Spektren mit der Unscrambler Software ausgewertet werden konnten, wurden sie in das JCAMP.dx Format überführt.

In der Datentabelle des Unscramblers wurde jedem Tablettenspektrum ein individuell bestimmter Referenzwert, wie die Porosität, die Tensile Strength oder der mittlere Porenradius, zugewiesen.

Die Spektrenauswertung erfolgte mit einer PLS1, mit deren Hilfe ein Referenzwert in Bezug zum Spektrum gesetzt wurde. Zunächst wurde eine Kreuzvalidierung (*Cross Validation*) durchgeführt. Hierbei wurden im Sinne der *Blindfolding*-Prozedur sinnvolle Segmente gewählt. In der Praxis beinhalteten die Segmente 4-20 Datensätze. Zu Beginn der Modellerstellung wurden die Daten in zwei Test Sets unterteilt. Durch die Kreuzvalidierung und deren Bewertung wurde bereits eine Vorauswahl der Modelle getroffen, die dann zur Evaluierung des Test Sets herangezogen werden. Ein viel versprechendes Modell wurde im Anschluss an noch nicht bekannten Spektren des zweiten Test Sets überprüft.

Die zuvor beschriebene Vorgehensweise ist zusammenfassend in Abb. 3.5 aufbereitet.

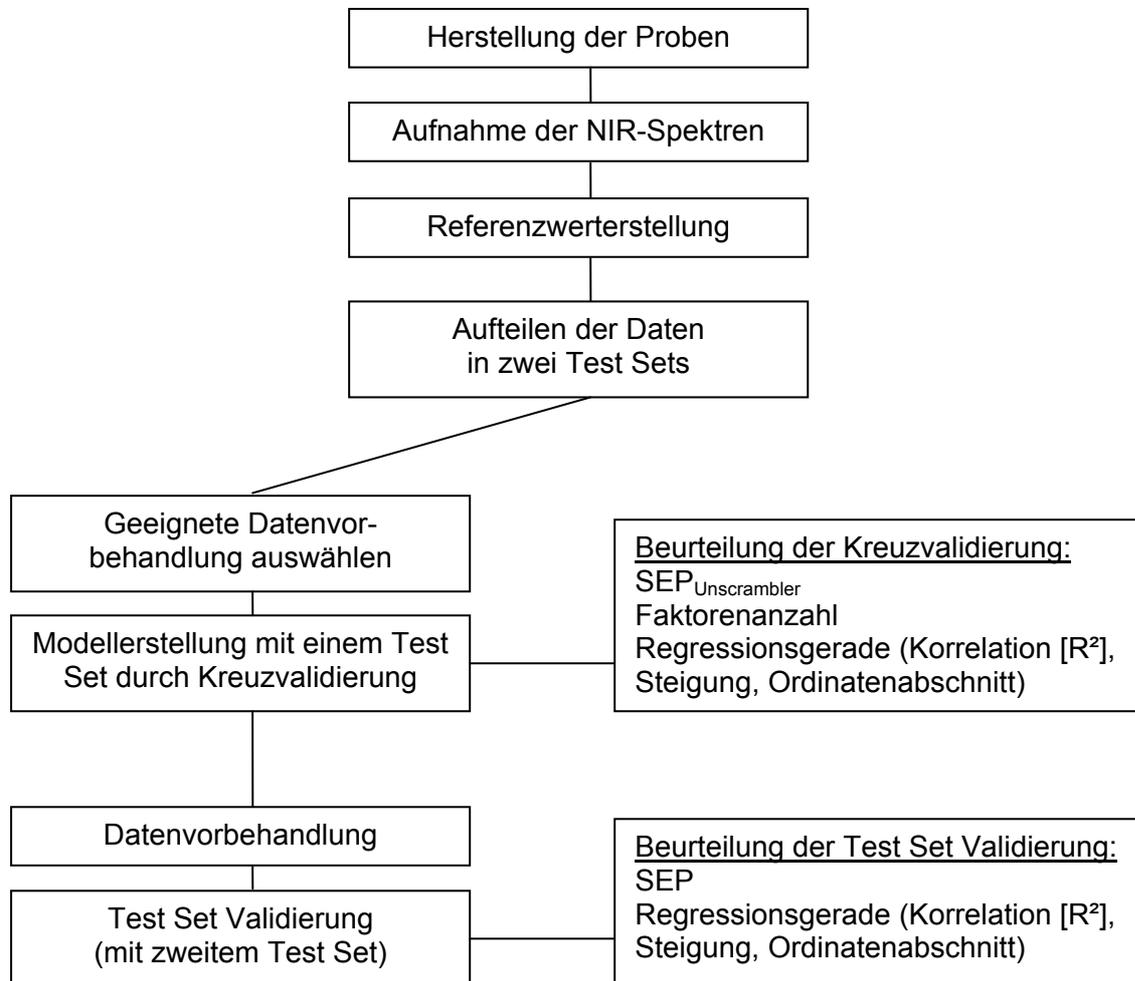


Abb. 3.5: Vorgehensweise Modellerstellung und Test Set Validierung

3.4. Quecksilberporosimetrie

Gerät: Pascal 140, Pascal 440; Porotec GmbH, Hofheim/ Ts., Deutschland

Software: Pascal 140/ 240/ 440 Ver.1.03

Die Quecksilberporosimetrie ist eine zuverlässige Methode zur Bestimmung der Porosität. Aufgrund der langen Analysenzeiten von ca. zwei Stunden wurde in dieser Arbeit die Quecksilberporosimetrie ausschließlich bei der Modellerstellung zur Korrelation des Mittleren Porenradius von Tabletten angewendet.

Die Messungen erfolgten mit dem Pascal 140 und dem Pascal 440 von Porotec. Nach Beendigung der beiden Messungen wurden sie mit Hilfe der dazugehörigen Software aneinandergesetzt.

Bei den Messungen wurde darauf geachtet, dass die Proben vor Messbeginn ausreichend lange entlüftet bzw. ein Vakuum angelegt wurde, so dass die Messung störende Lufteinschlüsse entfernt wurden.

Eine weitere Vorgehensweise, um die Messung zuverlässiger zu gestalten, lag darin, die entsprechende Masse der Probe zu erhöhen. Aufgrund der teilweise sehr geringen Porosität der Tabletten war es notwendig, mindestens zwei Tabletten gleichzeitig zu vermessen. Die Masse der Probe betrug somit etwas mehr als 1 g. Die paarweise Auswahl der gemeinsam zu vermessenden Tabletten wurde zur Referenzwertbestimmung des Mittleren Porenradius aufgrund ähnlicher Herstellungsbedingungen (anhand gleicher Presskräfte) entschieden. So wird sichergestellt, dass sich die Tabletten weitestgehend in ihren Eigenschaften gleichen.

Für die Bestimmung des Mittleren Porenradius wurde die Annahme einer zylindrischen Form der Poren zugrunde gelegt.

3.5. Ultrapyknometer

Gerät: Ultrapyknometer 1000 T, Quantachrome GmbH & Co. KG,
Odelzhausen, Deutschland



Abb. 3.6: Das Ultrapyknometer 1000 T [eigenes Photomaterial]

Für jede verwendete Hilfsstoffmischung wurde mit Hilfe des Ultrapyknometers (Abb. 3.6) die Pyknometer-Dichte nach Untermischen von Magnesiumstearat bestimmt. Nach der Kalibrierung der Mikrozelle wurde die zu untersuchende Hilfsstoffmischung packungsdicht in das Zellvolumen eingefüllt und vermessen. Tab. 3.3 zeigt die ermittelten Pyknometer-Dichten, die im Folgenden für die Ermittlung der Porosität der Tabletten herangezogen wurden. Jeder Mischansatz wurde mindestens dreimal vermessen. Am Ende wurde ein Mittelwert aller verwendeten Mischungen erstellt, der dann als Grundlage der weiteren Berechnungen herangezogen wurde.

Tab. 3.3: Übersicht Pyknometer-Dichte der verwendeten Hilfsstoffmischungen

	MicroceLac + 0,5 % Magnesiumstearat	Emcompress + 2 % Magnesiumstearat
Mittelwert aus Ansatz 1 [g/cm ³]	1,549 (±0,002)	2,252 (±0,018)
Mittelwert aus Ansatz 2 [g/cm ³]	1,559 (±0,019)	2,327 (±0,034)
Mittelwert aus Ansatz 3 [g/cm ³]	1,561 (±0,017)	2,321 (±0,010)
Mittelwert aus Ansatz 4 [g/cm ³]	1,556 (±0,011)	
Mittelwert gesamt [g/cm ³]	1,556	2,299

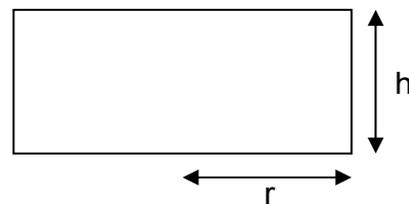
3.6. Berechnete Porosität

Die Porosität der Tabletten wurde bei der vorliegenden Arbeit in vielen NIR-Modellen als Referenzwert verwendet. Bei den Versuchsreihen mit einer sehr hohen Tablettenanzahl wurde die Porosität aus den Abmessungen, dem Gewicht der Tablette und der Pyknometerdichte ermittelt.

Gl. 7 aus Kapitel 2.1.2 zeigt die Berechnung der Porosität. Die scheinbare Dichte, die in dieser Gleichung verwendet wird, wurde folgendermaßen für die verschiedenen Tablettenformate berechnet:

$$\rho = \frac{m}{\pi \cdot r^2 \cdot h}$$

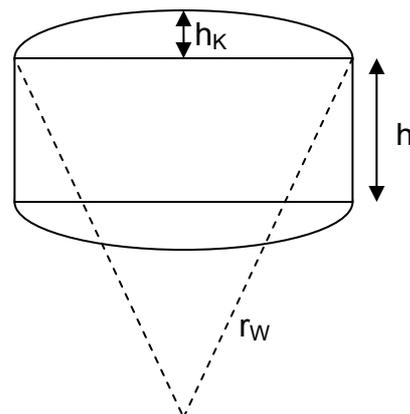
ρ	scheinbare Dichte
h	Höhe
m	Masse
r	Radius



Gl. 16: Berechnung der scheinbaren Dichte für biplane Tabletten

$$\rho = \frac{m}{\pi \cdot r^2 \cdot h + 2 \cdot \left(\frac{\pi}{3} \cdot h_K^2 \cdot (3 \cdot r_W - h_K) \right)}$$

h	Steghöhe
h_K	Kalottenhöhe
m	Masse
r	Radius der Tablette
r_W	Wölbungsradius



Gl. 17: Berechnung der scheinbaren Dichte für gewölbte Tabletten

3.7. Bruchfestigkeit und Tensile Strength

Gerät: TBH 210 TD, Erweka GmbH, Heusenstamm, Deutschland; Bestimmung der Höhe durch angebaute Messuhr Mitutoyo Absolute

Software: Erweka TBH 210 TD Version 5.92



Abb. 3.7: TBH 210 TD [eigenes Photomaterial]

Die Bruchfestigkeit, der Durchmesser, sowie die Höhe der Tabletten wurden mit dem TBH 210 TD (Abb. 3.7) vermessen. Die Kraftmessdose ist mit einem Dehnungsmessstreifen ausgestattet, der von 3 bis 500 N Bruchkräfte messen kann. Als Messmethode zur Bestimmung der Bruchfestigkeit wurde die Einstellung *Kontinuierlicher Kraftanstieg* gewählt.

Die Tabletten wurden vor Bestimmung der Bruchfestigkeit und der Außenmaße 24 Stunden aufbewahrt, so dass die Rückdehnung der Tabletten weitestgehend abgeschlossen ist.

Es wurden pro Presskraft mindestens zehn Tabletten vermessen. Für die Erstellung von Nahinfrarot-spektroskopischen Modellen wurde jeder Tablette die exakte Bruchkraft bzw. der hieraus errechnete Tensile Strength-Wert zugeordnet. Für die Erstellung von Diagrammen wurden in der Regel jeweils zehn Messwerte gleicher Presskraft gemittelt und daraus die Standardabweichung berechnet.

3.8. Rasterelektronenmikroskopie

Gerät: Rasterelektronenmikroskop S-2460N, Hitachi , Tokyo, Japan
Sputter Coater S150B, Edwards, England

Die Rasterelektronenbilder wurden mit dem Rasterelektronenmikroskop S-2460N von Hitachi aufgenommen.

Zunächst wurden die auf den Probenträger befestigten ganzen Tabletten mit einem Kathodenzerstäuber (Edwards Sputter Coater S150B) mit einer Goldschicht für insgesamt 12 Minuten bestäubt, um die Leitfähigkeit der Oberfläche herzustellen. Im Rasterelektronenmikroskop erfolgte dann eine Abtastung der Probe im Vakuum mittels Elektronenstrahl, wodurch Sekundärelektronen emittiert wurden. Diese wurden auf dem Detektor gesammelt, in eine Spannung umgewandelt und verstärkt. Es entstand ein digitales Bild aus vielen Bildpunkten unterschiedlicher Intensität [26]. Die Proben wurden in einem 30° Winkel abgetastet.

3.9. Laserdiffraktometrie

Gerät: HELOS mit Nassdispergiersystem CUVETTE, Sympatec GmbH,
Clausthal-Zellerfeld, Deutschland
Software: Sympatec Windox 5 Version, Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld,
Deutschland

Die Laserdiffraktometrie wurde in dieser Arbeit für die Bestimmung der Teilchengröße von Emcompress in Tabletten verwendet. In der Literatur wird die Laserdiffraktometrie sehr häufig als Referenzmethode zur Nahinfrarot-Spektroskopie verwendet, da sie im Gegensatz zu der Siebanalyse eine dreidimensionale Größen- und Form-Information beinhaltet [50].

Zur Messung der Teilchengrößenverteilung wurde das HELOS mit der Nassdispergierereinheit CUVETTE verwendet (siehe Abb. 3.8). Zur Aufnahme der Verteilung diente eine Brennweite von $f=500$. Somit konnten Partikelgrößen von 5 bis 875 μm vermessen werden. Das verwendete Laserdiffraktometer ist mit 31 semizirkularen Detektorelementen ausgestattet [31].



Abb. 3.8: Nassdispergiersystem CUVETTE der Firma Sympatec [31]

3.9.1. Problematik der Bestimmung von Teilchengrößen in Tabletten

Die Schwierigkeit bei der Bestimmung der Teilchengröße bestand darin, dass Emcompress als sprödebrüchiges Material auch schon bei kleinster zusätzlicher Kraftaufwendung seine Teilchengröße weiter reduziert.

Das Dispergierprinzip CUVETTE kam als Nassdispergierer für das HELOS zur Anwendung. Da Emcompress nicht wasserlöslich ist, konnte entgastes entmineralisiertes Wasser als Dispergiermittel eingesetzt werden. Eine Zerteilung der recht harten Tabletten und anschließende Dispergierung der Tabletten war nicht möglich, da sich bis zuletzt Agglomerate in der Lösung befanden, die fälschlicherweise zu hohen Teilchengrößen vermessen wurden.

Ein Rühren der Suspension mit einem herkömmlichen Magnetrührer zerkleinerte einfaches Emcompress-Pulver ebenfalls. Dies ist in Abb. 3.9 zu sehen.

Die Behandlung der Tabletten mit Ultraschall führte zu fälschlicherweise niedrigen Teilchengrößen, da sich die Emcompress-Teilchen zeitabhängig durch Ultraschall weiter teilten. In Abb. 3.10 sieht man die Veränderung der Teilchengröße von Emcompress-Pulver nach kurzer Behandlung beziehungsweise nach einer Behandlung über 3,5 h im Ultraschallbad im Vergleich.

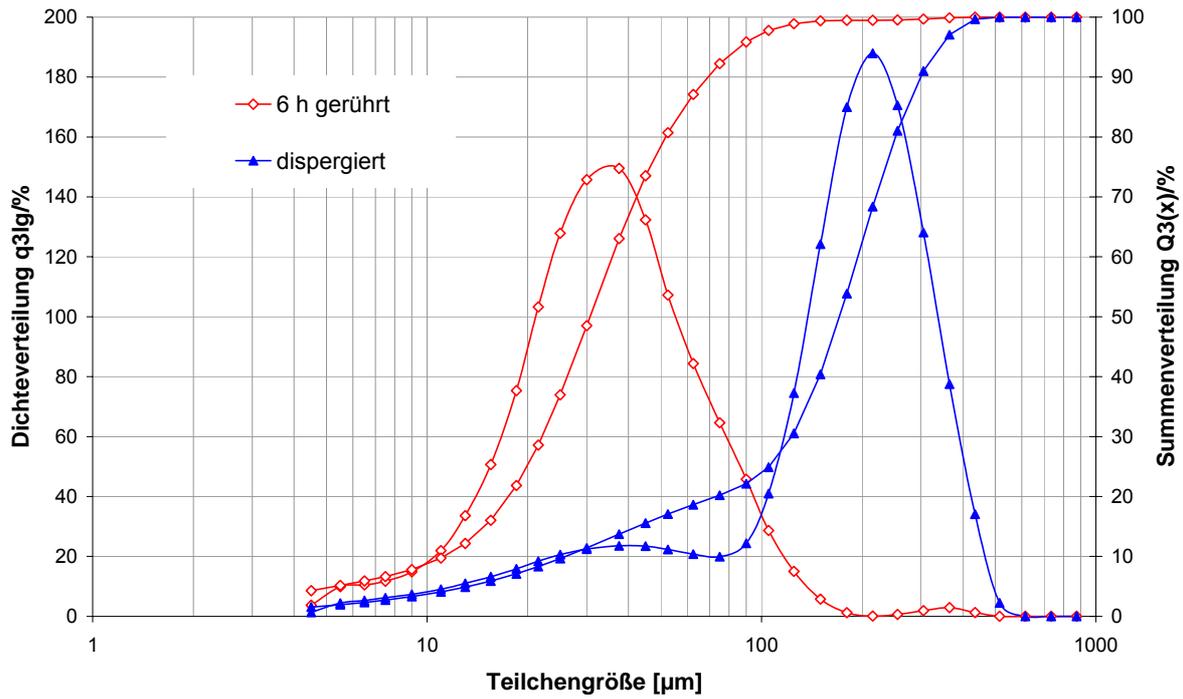


Abb. 3.9: Emcompress-Pulver nach 6 h gerührt mit Magnetrührer und dispergiert in Wasser

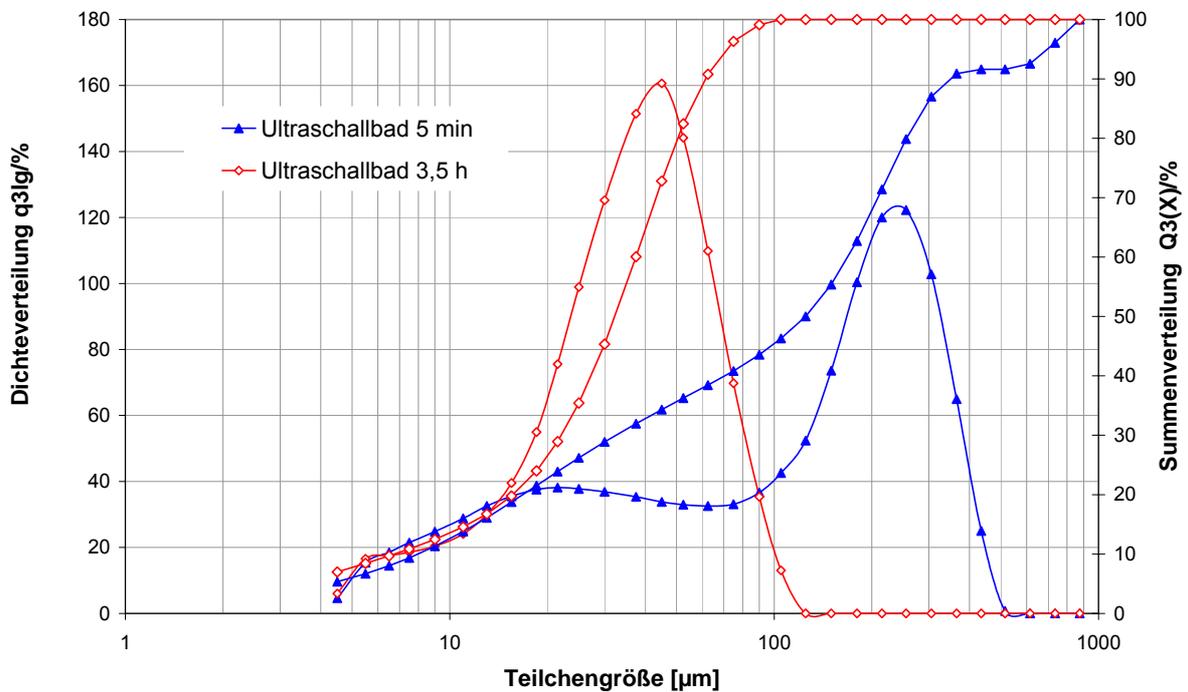


Abb. 3.10: Emcompress-Pulver nach 5 min und 3,5 h Ultraschallbehandlung

Eine weitere Beeinträchtigung der Messung konnte auch infolge Rührens in der Cuvette selbst festgestellt werden. Die Cuvette wird auf eine so genannte CUV-CHASSIS Basis aufgesetzt, die mit der Elektronik und dem Antrieb für einen kleinen Magnetrührer bestückt ist. Längeres Rühren in der CUVETTE resultiert in einer Verschiebung der x50-Werte in Richtung kleinerer Teilchengrößen. Auch die Dichteverteilung macht die Verkleinerung der Teilchen deutlich (Abb. 3.11).

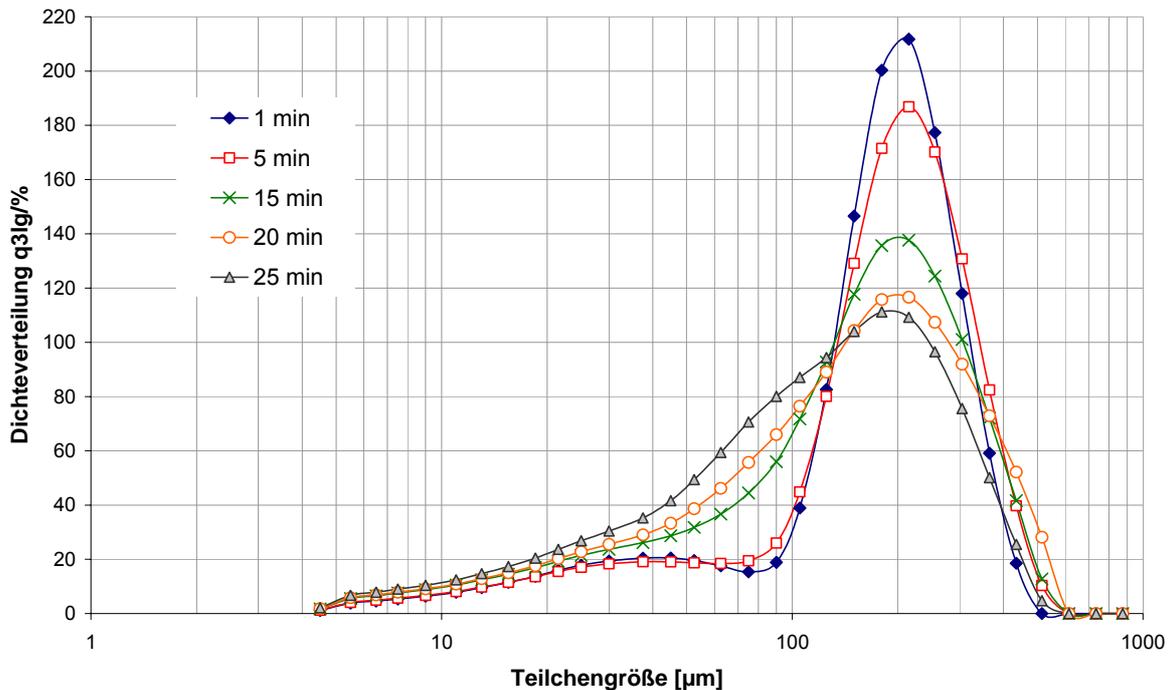


Abb. 3.11: Emcompress-Pulver, dispergiert in Wasser, Magnetrührer in CUVETTE

Die geschilderte Problematik ließ also ein Rühren oder gar Zerkleinern der Tabletten nicht zu. Aus diesem Grund wurde lediglich eine Tablette in 100 ml Aqua dem. eingebracht, und zweimal per Hand aufgeschüttelt. Der Überstand wurde dann nach sieben Tagen für die Messung verwendet. Hier wurde die Rührergeschwindigkeit in der CUVETTE auf 70 upm festgelegt. Nach fünf Minuten wurde dann die Größenverteilung aufgenommen.

Einschränkend muss festgehalten werden, dass durch diese Methode keine Partikel der Tablettenmitte, sondern lediglich Partikel, die an der Oberfläche hafteten, berücksichtigt wurden.

3.10. Detektion von deckelnden Tabletten

Als Deckeln oder Laminieren wird eine Qualitätsminderung von Tabletten bezeichnet, die das Abplatzen eines Teils der Tabletten oder das Auseinanderbrechen in einer Ebene beschreiben. Dieser Bruch kann bereits in der Matrize erfolgen. So wird durch Kleben am Stempel beim Ausstoßen der Tablette ein Teil zurückgehalten. Des Weiteren kann das Abplatzen beim Transport oder der Weiterverarbeitung erfolgen. Das Auftreten von deckelnden Tabletten kann indes viele Ursachen haben. Diese lassen sich grundsätzlich in zwei Gruppen einteilen:

1. granulatbedingte Ursachen
2. maschinenbedingte Ursachen

Granulatbedingte Ursachen finden sich zum Beispiel in einer zu geringen Feuchtigkeit oder auch zu hohen Feuchtigkeit des Pulvers und in einer ungenügenden Bindemittelwirkung. Luft einschüsse im Granulat, große Porosität, hohe Rückdehnung des Materials oder auch Vorzugsorientierungen durch bestimmte Kristallformen können ebenfalls zu einer geringen Festigkeit innerhalb der Tablette und damit zum Deckeln führen [5, 61].

Bei maschinenbedingten Ursachen sind ein zu hoher Pressdruck und zu hohe Pressgeschwindigkeiten zu nennen. Auch schlecht eingesetzte oder alte Presswerkzeuge können Tabletten zum Deckeln bringen. Bei Arzneistoffen mit einer starken Deckelneigung führt häufig eine Granulation oder eine Herabsetzung der Tablettiergeschwindigkeit zur Verminderung des Deckelns [72].

3.10.1. Herstellung von Tabletten mit Sollbruchstelle

In diesem Versuch wurde eine Sollbruchstelle in Tabletten in unterschiedlichen Tiefen erzeugt, die mit Hilfe eines NIR-Modells erkannt werden sollte.

Zur Herstellung der Tabletten mit Sollbruchstellen kam ebenfalls die Flexitab zum Einsatz. Es wurde der Zweischichtmodus für die manuelle Tablettenherstellung gewählt. In Abb. 3.12 sieht man die Herstellung einer solchen Tablette. Die Tiefe des Unterstempels wurde für die erste Schicht auf 11 mm festgelegt und nicht variiert. Für die zweite Schicht wurde der Unterstempel auf eine höhere Position gefahren. Abhängig von dieser zweiten Fülltiefe lag die „Sollbruchstelle“ in unterschiedlichen Abständen zur Tablettenoberseite.

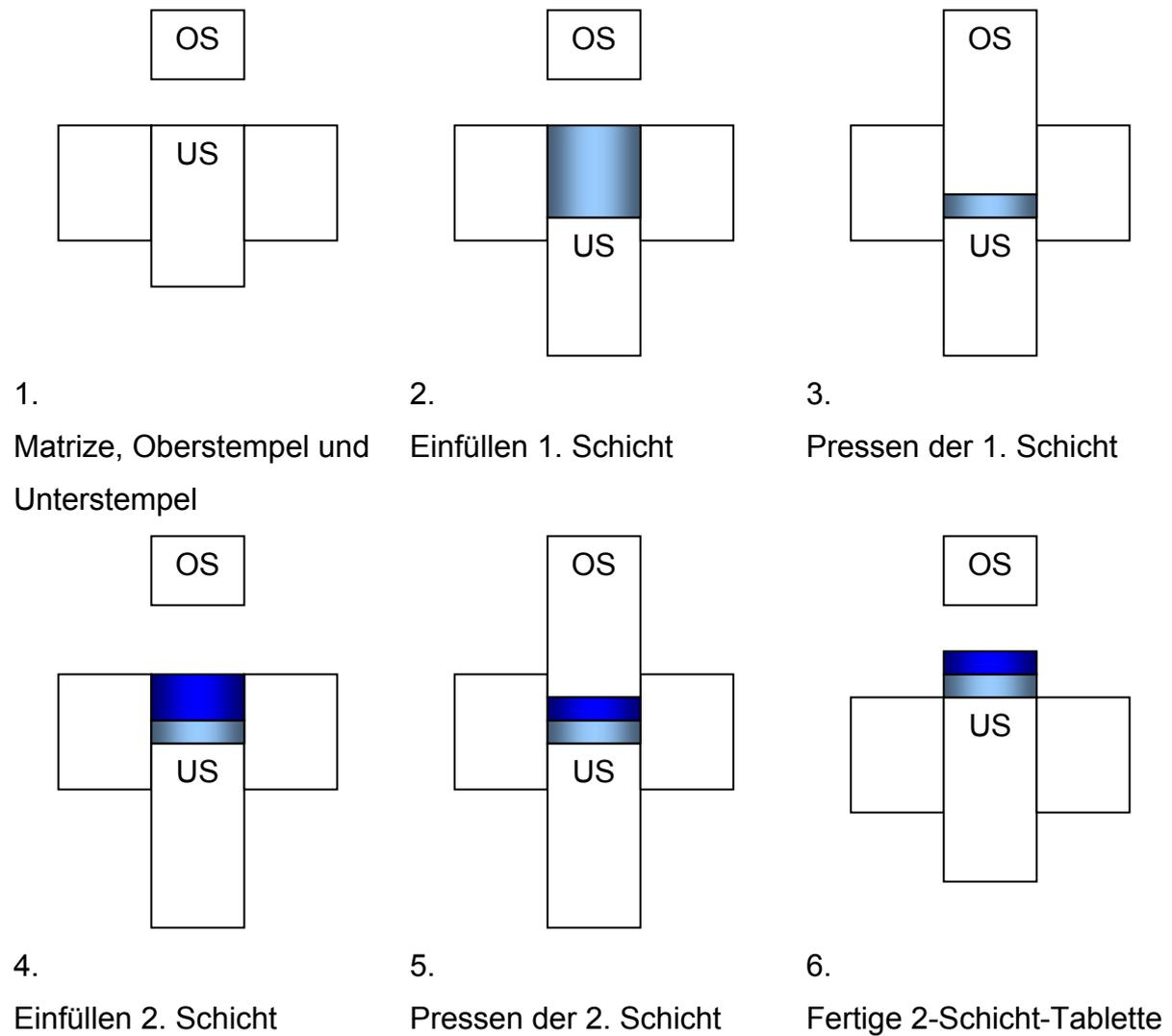


Abb. 3.12. Stilisierte Herstellung einer Mehrschichttablette

Zunächst wurde eine erste Schicht mit einer unüblich hohen Presskraft aus Avicel PH 101 gepresst. Anschließend wurde die Matrize mit einer zweiten Pulverschicht Avicel PH 101 erneut befüllt und mit einer unwesentlich höheren Presskraft verpresst. Somit entstand eine Tablette, die zwar noch ausreichend stabil war, im Bruchfestigkeitstest allerdings an der nicht gebundenen Stelle versagte.

3.10.2. Herstellung und Versuchsaufbau deckelnder Tabletten

Für die Tablettenherstellung der Modellerstellung zur Detektion von deckelnden Tabletten wurde ein gewölbter Stempel (9R15) gewählt, der sich durch eine Kalottenhöhe von 0,69 mm auszeichnet. Durch die Wahl eines gewölbten Stempels wird die Deckelneigung erhöht. Zur Herstellung wurden ungewöhnlich hohe Pressdrücke bis zu 520 MPa verwendet. Die Tabletten wurden vor Untersuchung ihrer Deckelneigung im Bruchfestigkeitstester mit dem Vektor 22/N mit Hilfe der Blendenvorrichtung vermessen. Um die gewölbte Tablette möglichst eben zur NIR-Sonde in der Blendenöffnung zu fixieren, wurde die Tablette, wie in Abb. 3.13 zu erkennen ist, seitlich angehoben.



Abb. 3.13: Seitliche Fixierung der Tablette in Blende während der Aufnahme des NIR-Spektrums [eigenes Photomaterial]

Insgesamt wurden von jeder Tablette drei NIR-Spektren des Tablettenrandes aufgenommen. Die Tabletten wurden dafür jeweils um einige Millimeter gedreht und erneut fixiert.

4. Ergebnisse und Diskussion

Im Ergebnisteil dieser Arbeit werden verschiedene Modelle vorgestellt, die zum Ziel haben, Korrelationen zwischen aufgenommenen NIR-Spektren und dem jeweiligen Referenzwert zu erreichen. Diese Modelle werden auf ihre Qualität untersucht und bewertet. Ferner werden Ansätze diskutiert, die eine Verbesserung des Modells bewirken können. Der Gültigkeitsbereich der verschiedenen Modelle wurde sehr breit gewählt. Bei einer Anwendung in der Praxis müsste auf die spezielle Zielgröße Rücksicht genommen werden, welches zu den hier vorgestellten Modellen höchstwahrscheinlich eine weitere Verbesserung darstellen würde.

Insgesamt wurden vier verschiedene Tablettenparameter auf ihre Korrelierbarkeit mit spektroskopischen Daten im Nahinfrarot-Bereich untersucht:

1. Porosität
2. Tensile Strength
3. Mittlerer Porenradius
4. Deckelneigung

Auf diese vier Parameter wird im Folgenden näher eingegangen.

4.1. Porosität

In diesem Kapitel wird anhand von zwei Hilfsstoffen beispielhaft aufgezeigt, inwieweit die Nahinfrarot-Spektroskopie in der Lage ist, die Porosität von Tabletten als eine schnelle, nicht zerstörerische Methode zu ermitteln. Die zunächst erstellten Modelle werden auf ihre Übertragbarkeit auf andere Tablettenformate getestet. Im ersten Schritt wird die Größe der Tablette verändert, im zweiten die Form der Oberfläche (plan/ gewölbt) variiert. Abschließend werden verschiedene Ansätze bewertet, die diese Modelle in ihrer Vorhersagekraft verbessern und festigen.

4.1.1. Porositätsbestimmung mit NIRS: MicroceLac-Tabletten

Die erste ausgewählte Modellsubstanz, für die Modelle mittels NIRS erstellt wurden, war MicroceLac. In Abb. 4.1 sind Rasterelektronenbilder der Oberfläche der verwendeten MicroceLac-Tabletten abgebildet. Exemplarisch werden Tablettenoberseiten vier unterschiedlicher Pressdrücke in zwei Vergrößerungen gegenübergestellt. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Oberfläche der Tabletten mit zunehmendem Pressdruck glatter und ebener wird. So sind bei einer mit einem Pressdruck von 30 MPa verpressten Tablette noch deutlich einzelne Partikel zu erkennen. Diese werden bei steigendem Pressdruck weiter verformt, so dass sich zuletzt eine glatte und nahezu formschlüssige Oberfläche bei einem Pressdruck von 320 MPa einstellt. Die Größe der auf der Oberfläche erkennbaren Vertiefungen reduziert sich bei steigendem Pressdruck zunehmend. Anhand der REM-Bilder ist bereits zu erkennen, dass die Porosität mit steigendem Pressdruck abnimmt.

Eine Änderung der Beschaffenheit der Oberfläche wird sich in Form eines veränderten NIR-Spektrums widerspiegeln, denn die Varianz der Spektren hängt in der NIR-Spektroskopie maßgeblich von der Beschaffenheit der Oberfläche und den darunter liegenden Schichten ab [50]. Dies könnte im Fall der Korrelation der Spektren mit Porositätswerten ausschlaggebend für die erfolgreiche Modellerstellung sein.

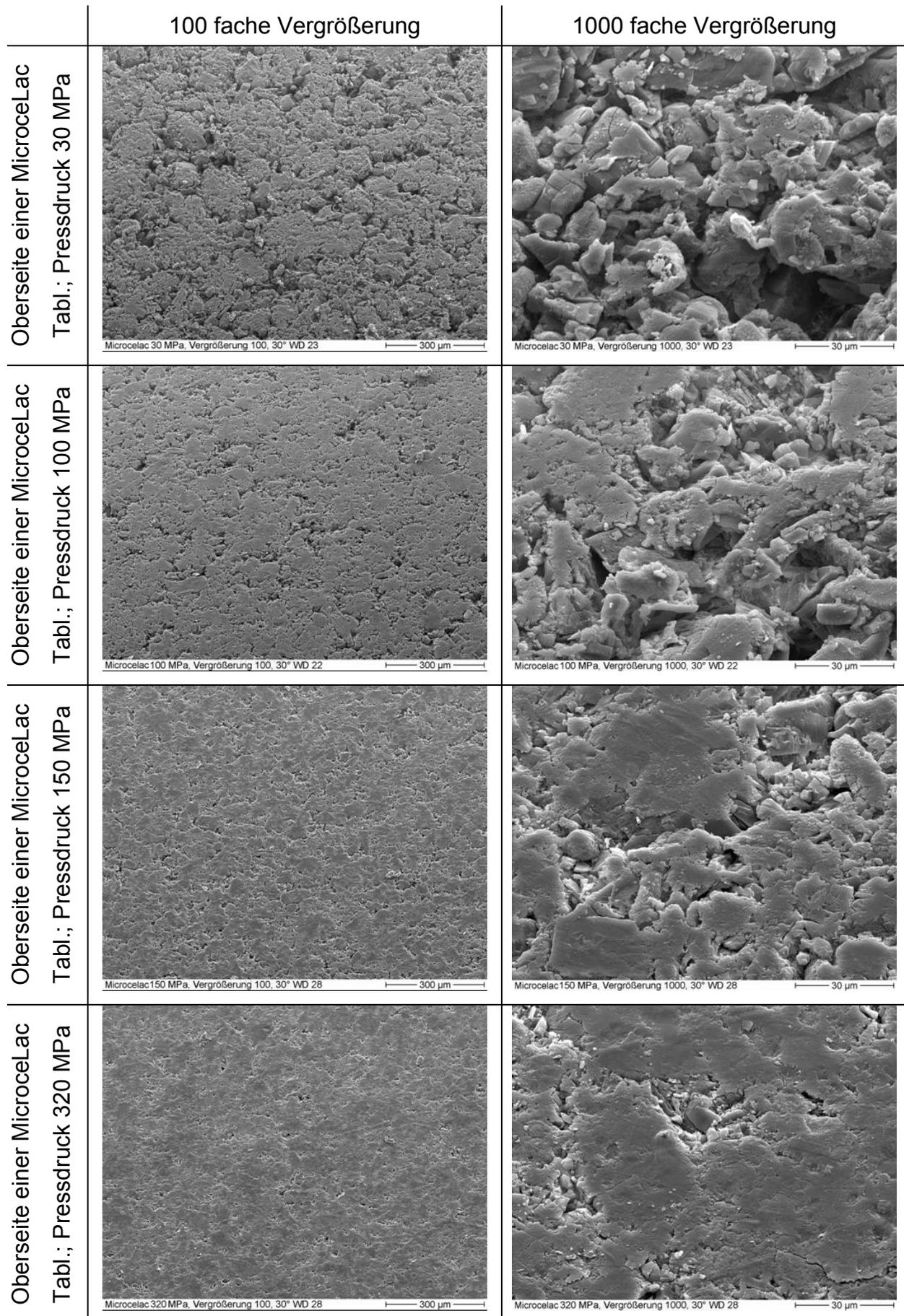


Abb. 4.1 REM-Aufnahmen der Oberseite ausgewählter MicroceLac-Tabletten

4.1.1.1. Referenzwert Porosität zur Modellerstellung von MicroceLac-Tabletten

Für die Ermittlung der Porosität wurde aufgrund der großen Anzahl der Proben auf die Bestimmung mit dem Quecksilberporosimeter verzichtet. Stattdessen wurden die Tabletten auf ihre Abmessungen untersucht und die Porosität errechnet. Abb. 4.2 zeigt die ermittelten Porositätswerte in Abhängigkeit des Pressdruckes. Hierfür wurden insgesamt zehn Chargen à 120 Tabletten auf zwölf verschiedenen Pressdruckniveaus untersucht, die getrennt voneinander betrachtet wurden. Sechs Standardchargen wurden mit einer Fülltiefe von 7 mm und einem Stempeldurchmesser von 10 mm verpresst. Des Weiteren sind noch vier weitere Chargen dargestellt, bei denen entweder die Fülltiefe auf 10 mm erhöht (Charge mit erhöhter Fülltiefe 1 & 2) oder der Stempeldurchmesser auf 13 mm hochgesetzt (Charge erhöhter Durchmesser 1 & 2) wurde.

Als Ergebnis ist wie erwartet festzustellen, dass die Porosität mit zunehmendem Pressdruck abnimmt. In den Bereichen des Pressdrucks von 30 bis 70 MPa bewirkt eine Pressdruckerhöhung eine sehr starke Porositätsänderung. Wie in Abb. 4.2 jedoch auch zu erkennen ist, stellt sich bei weiterer Erhöhung des Pressdrucks schnell ein Abflachen der Kurve und damit der Porositätsänderung ein. Dieses Verhalten ist sowohl bei den Chargen mit erhöhter Fülltiefe als auch bei den Chargen mit erhöhtem Durchmesser zu erkennen.

In Abb. 4.3 ist die Entwicklung der Standardabweichung des Referenzwertes in Abhängigkeit der einzelnen Porositätswerte dargestellt. Hierfür wurde jeweils die Standardabweichung eines Presskraftniveaus mit einer Anzahl von zehn Tabletten berechnet. Während die Chargen mit erhöhtem Durchmesser bzw. erhöhter Fülltiefe über den gesamten Porositätsbereich eine einheitliche Standardabweichung von ca. 0,2 % Porosität aufwiesen, wurde bei einigen Standardchargen eine Erhöhung der Standardabweichung insbesondere bei niedrigen Porositätswerten beobachtet. Die Ursache hierfür liegt in einer gerätespezifischen Messungenauigkeit (z. B. Höhenmessung mittels Mikrometerschraube) begründet. Fehler beim Vermessen von Tabletten geringeren Volumens, wie die der Standardchargen niedriger Porosität, wirken sich mit einem großen Einfluss auf die Berechnung der Porosität aus. Bei Tabletten großen Volumens (größerer Durchmesser oder Höhe der Tablette) fällt der Einfluss der Messungenauigkeiten weniger stark ins Gewicht.

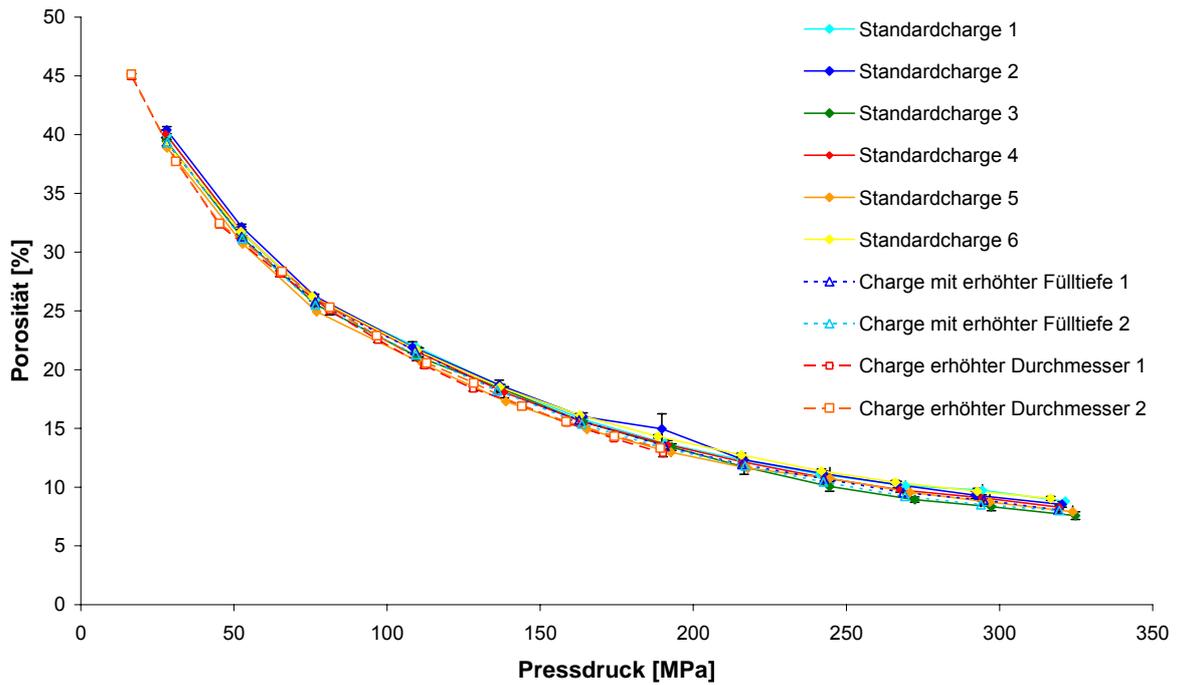


Abb. 4.2: Porosität in Abhängigkeit des Pressdrucks der untersuchten MicroceLac-Tabletten (Mittelwert der Porosität und des Pressdrucks aus je zehn Tabletten)

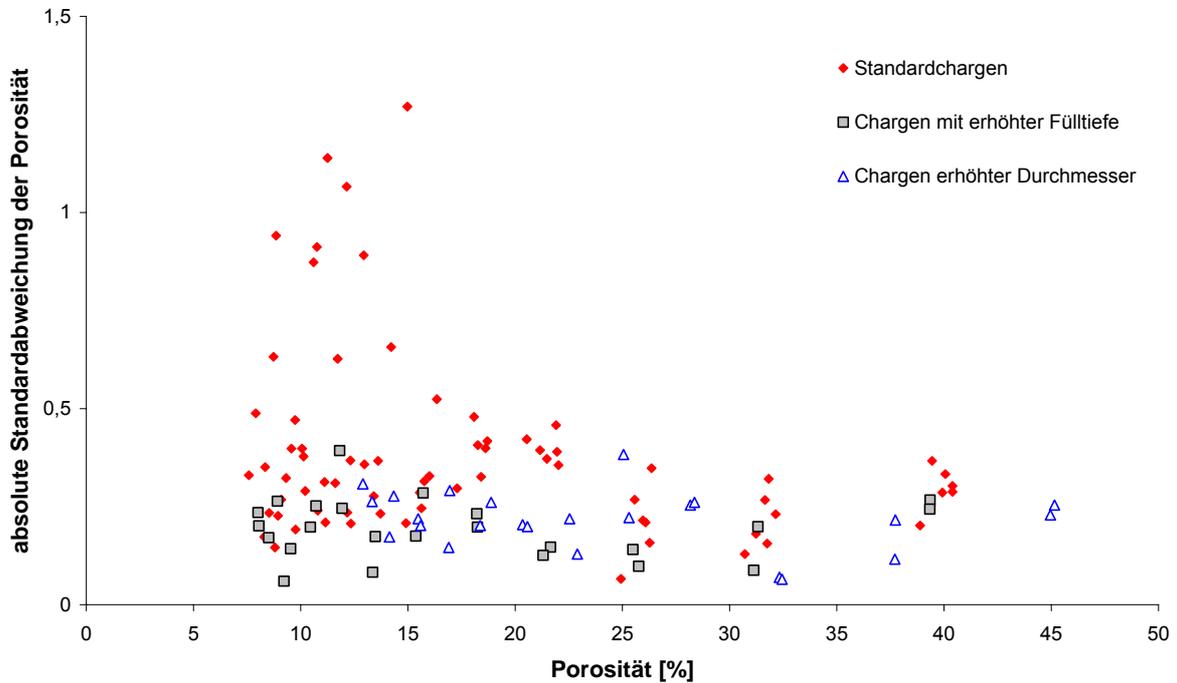


Abb. 4.3: Verlauf der absoluten Standardabweichung der Porositätsbestimmung von MicroceLac-Tabletten über den betrachteten Porositätsbereich von 7-45 % Porosität (n=10)

4.1.1.2. NIR-Spektren

Von den zehn hergestellten Chargen wurden mit Hilfe des Bruker Vektor 22/N je Tablette ein NIR-Spektrum mittig von der Ober- und Unterseite aufgenommen. Abb. 4.4 zeigt eine Auswahl von 60 Spektren der Tablettenoberseite einer Charge. Es ist sehr gut zu erkennen, dass die Reflexion der Tabletten mit steigendem Pressdruck, der eine Abnahme der Porosität und Tablettenrauhigkeit bewirkt, zunimmt. Wie bei O'Neil et al. [46] beschrieben, begründet sich diese *Offset*-Verschiebung der Spektren in der unterschiedlichen Weglänge zwischen der NIR-Sonde und der Probe, die wiederum von der Porosität (unterschiedlich ausgeprägte Vertiefungen auf der Oberfläche vgl. Abb. 4.1) oder auch der Partikelgröße abhängt. Zudem reflektieren kleinere Partikel einen größeren Anteil in den von dem Lichtleiter detektierbaren Bereich.

Neben dieser *Offset*-Verschiebung ist auch ein leichtes Kippen der Spektren zu beobachten. Beim Vergleich der Differenz der Reflexionswerte zwischen einer Probe geringer und hoher Porosität ist zu erkennen, dass sich diese Differenz mit sinkenden Wellenzahlen verringert. Wie in einer weiteren Veröffentlichung von O'Neil et al. [45] beschrieben, steht die Reflexion nicht linear mit der Teilchengröße in Zusammenhang. Dies kann auf Proben unterschiedlicher Porosität übertragen werden. Auch hier wird durch die zunehmende Verdichtung, ähnlich einer Teilchengrößenverkleinerung, eine Vereinheitlichung der reflektierten Fläche erreicht. Dies lässt sich hier in der nicht linearen Verschiebung der Spektren erkennen.

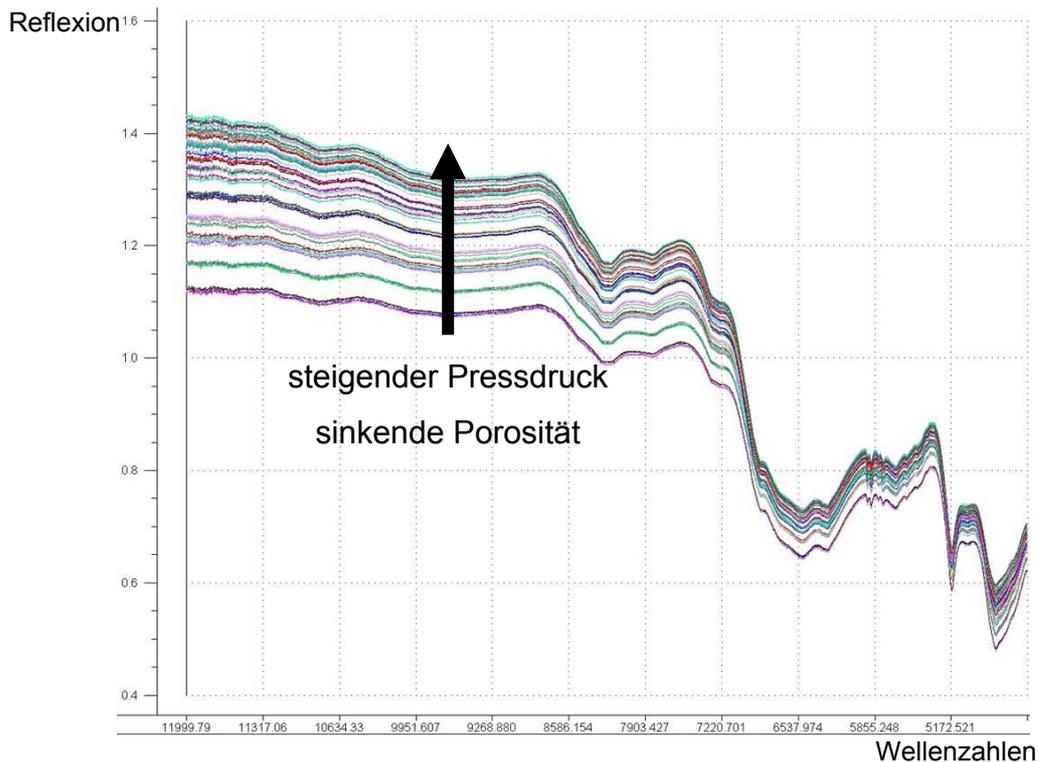


Abb. 4.4: 60 Reflexionsspektren von MicroceLac-Tabletten (Standardcharge 3, 12000-4500 cm^{-1} , Oberseite mittig)

Des Weiteren wird beobachtet, dass sich die Spektren der Tablettenoberseite von denen der Tablettenunterseite mit zunehmendem Pressdruck stärker unterscheiden. Wie in Abb. 4.5 zu erkennen ist, reflektiert die Tablettenoberseite die NIR-Strahlung je nach Pressdruck etwas stärker als die Tablettenunterseite. Wie auch bei Exzenterpressen bekannt, kommt es bei diesen Tabletten zu seitenabhängigen veränderten Oberflächeneigenschaften durch unilaterale Komprimierung auf der Flexitab, die in Form unterschiedlich stark reflektierender Spektren ausgedrückt werden [6]. Als Konsequenz hieraus wurde in die Erstellung des Modells bewusst jeweils ein Spektrum jeder Seite aufgenommen. Sollte ein Modell in der Praxis zur Anwendung kommen, ist es nicht auszuschließen, dass das Modell sowohl mit Tablettenober- als auch -unterseiten konfrontiert wird. Diese Variationsmöglichkeit wurde in das Modell integriert, da es nicht praktikabel ist, wie in Laborversuchen, diese Seiten zu kennzeichnen und im Anschluss ausschließlich eine zu vermessen.

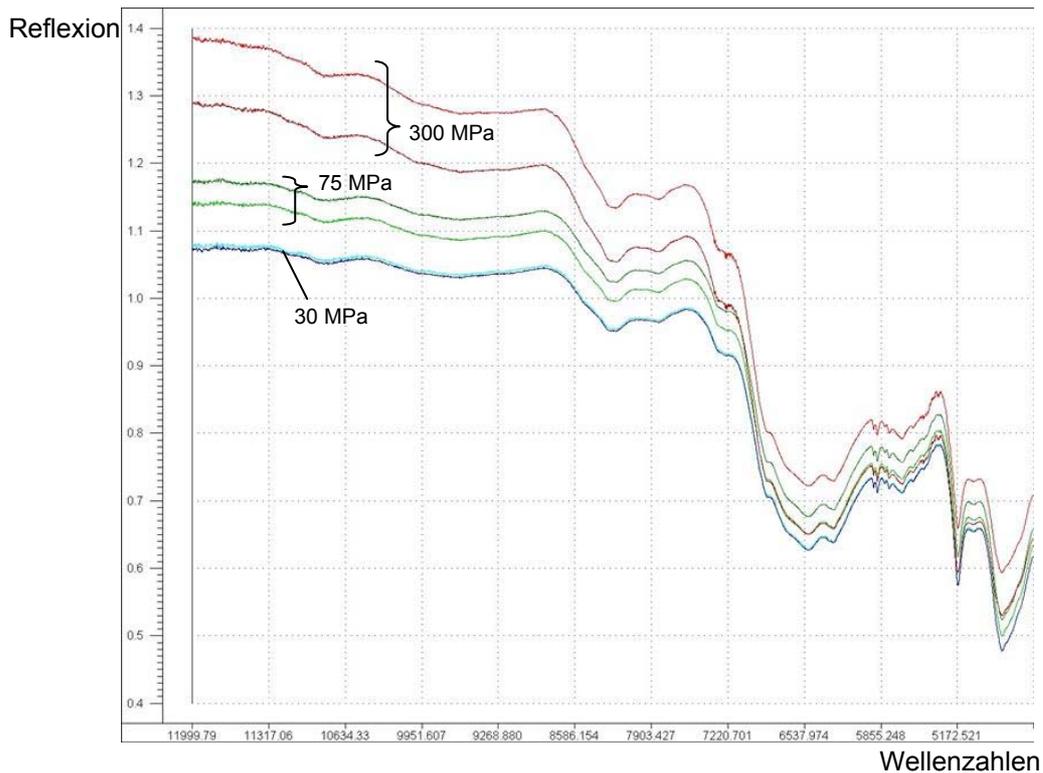


Abb. 4.5: Sechs Spektren Ober- und Unterseite im Vergleich (drei MicroceLac-Tabletten unterschiedlicher Presskraftniveaus, 12000-4500 cm^{-1})

4.1.1.3. Modelle Standard

Zunächst wurde ein Modell für die Bestimmung der Porosität mit 720 Spektren der Standardchargen erstellt. Hierfür wurden jeweils 60 Tabletten einer Charge verwendet. Die anderen 60 Tabletten der Charge dienen zur Validierung des Modells. Tab. 4.1 zeigt die Modellparameter wie Vorbehandlung, Anzahl der benötigten Faktoren und weitere Leistungsparameter. Das beste Modell für den Referenzwert Porosität konnte mit Reflexionsspektren erzielt werden, die mit einer Full MSC (*Multiplicative Scatter Correction*) über das gesamte Spektrum vorbehandelt wurden. Eine Einschränkung des Wellenzahlenbereiches lieferte schlechtere Ergebnisse als die Verwendung des gesamten Spektrums. Mit fünf Faktoren konnte eine sehr gute Korrelation von 0,990 zwischen dem erzielten (*Predicted*) Porositätswert und dem Referenzwert erreicht werden. Der Fehler bei der Verwendung der *Full Cross Validation* beläuft sich auf 1,35 %, wohingegen der systematische Fehler bei -0,086 liegt.

Tab. 4.1: Modellparameter zur Ermittlung der Porosität von MicroceLac-Tabletten (720 Spektren der sechs Standardchargen à 60 Tabletten auf zwölf Pressdruckniveaus)

Kreuzvalidierung	
Getestete Spektren	720 Spektren (entspricht 360 Tabletten)
Modell und Vorbehandlung	Reflexion Full MSC über das ganze Spektrum
Anzahl der Faktoren	5
Korrelationskoeffizient (FCV, Validierung) der Regressionsanalyse Unscrambler	0,990
Steigung der Regressionsgeraden	0,974
Ordinatenabschnitt	0,391
SEP _{Unscrambler}	1,36 % Porosität
Bias	-0,086

Nach Ermittlung einer akzeptablen Kreuzvalidierung mit entsprechenden Leistungsgrößen wurde dieses Modell anhand der zuvor entfernten Spektren validiert. Abb. 4.6 zeigt das Ergebnis graphisch. Tab. 4.2 fasst die dazugehörigen Parameter zusammen. Zur besseren Unterscheidung der Chargen wurden unterschiedliche Farbnuancen gewählt.

Die Korrelation der Validierung weist ebenfalls einen sehr hohen Korrelationskoeffizienten von 0,987 auf. Der ermittelte *Standard Error of Prediction* (SEP) beläuft sich hier sogar nur auf 1,09 %. Tendenziell werden Tabletten hoher Porosität zu gering vorhergesagt, während die Werte der Tabletten niedriger Porosität gleichmäßig um die steile Korrelationsgerade verteilt sind. Eine Möglichkeit die Qualität des Modells genauer zu betrachten, ist in Abb. 4.7 dargestellt. Hier wurde zum einen die Residue jedes einzelnen Spektrums in Abhängigkeit des Referenzwertes aufgetragen. Zusätzlich wurde für jeweils 1 %-Porositäts-Intervalle der SEP berechnet. Im unteren Porositätsbereich wird die Porosität sowohl zu niedrig als auch zu hoch vorhergesagt (gleichmäßige Verteilung der Residuen um den Nullpunkt), im mittleren Porositätsbereich werden die Spektren tendenziell zu hoch vorhergesagt (positive Residuen). Im hohen Porositätsbereich dreht sich dieses Bild jedoch um (Durchlaufen des Nullpunkts bei ca. 32 % Porosität) bis im Bereich von 40 % Porosität tendenziell zu niedrige Vorhersagen getroffen werden. Der SEP liegt in der Regel

sehr einheitlich bei ca. 1 %. Lediglich im Porositätsbereich von 40 % bewegt sich dieser im doppelten Wertebereich.

Tab. 4.2: Parameter der Test Set-Validierung zur Ermittlung der Porosität von MicroceLac-Tabletten

Test Set-Validierung	
Getestete, dem Modell unbekannte Spektren	720 Spektren (entspricht 360 Tabletten)
Korrelationskoeffizient des <i>Agreement Plots</i>	0,987
Steigung der Regressionsgeraden	0,985
Ordinatenabschnitt	0,17
SEP	1,09 % Porosität

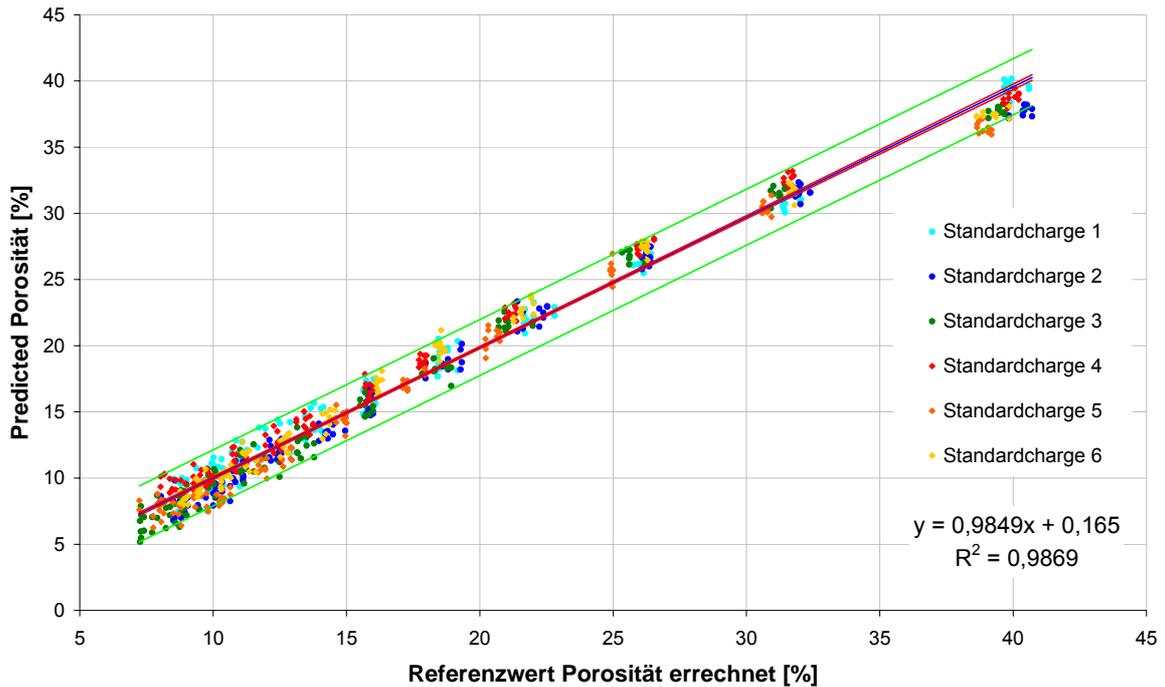


Abb. 4.6: Graphische Darstellung der Test Set-Validierung zur Ermittlung der Porosität von MicroceLac-Tabletten (720 Reflexionsspektren der sechs Standardchargen à 60 Tabletten auf zwölf Pressdruckniveaus, Vorbehandlung: Full MSC über 12000-4500 cm^{-1} , Wellenzahlen 12000-4500 cm^{-1} , 5 PCs)

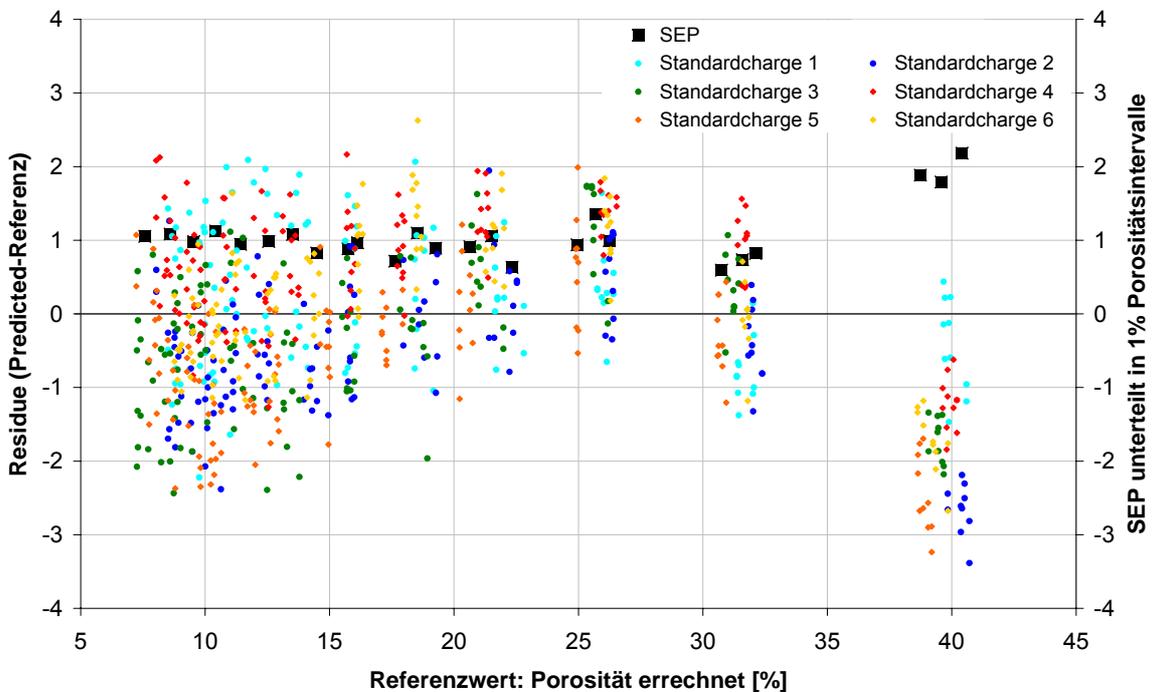


Abb. 4.7: Residuenplot kombiniert mit der Darstellung des SEP einzelner Porositätsintervalle

4.1.1.4. Modelle aus Mittelung der Spektren

Wie bereits anhand von Abb. 4.5 festgestellt wurde, unterscheiden sich die Spektren der verschiedenen Oberflächen bezüglich der Reflexionswerte. Dementsprechend ist zu prüfen, ob sich nach Mittelung beider Spektren einer Tablette bei gleicher Vorbehandlung ein verbessertes Modell erstellen lässt. Tab. 4.3 zeigt die dazugehörigen Modellparameter. Bei weiterhin konstant guter Korrelation wurde ein Faktor weniger benötigt. Der $SEP_{\text{Unscrambler}}$ liegt unverändert im Bereich von 1,36 %, der SEP der Test Set-Validierung verringert sich im Vergleich zum Standardmodell geringer als bei dem Modell beider Tablettenseiten.

Eine Mittelung der Spektren bewirkt folglich keinen ersichtlichen Vorteil in der vorliegenden Versuchsanordnung.

Tab. 4.3: Modellparameter zur Ermittlung der Porosität der gemittelten Spektren der sechs Standardchargen

Kreuzvalidierung		Test Set-Validierung	
Modell und Vorbehandlung	Reflexionsspektren Full MSC über das ganze Spektrum, Wellenzahlen 12000-4500 cm^{-1}		
Anzahl Spektren zur Modellerstellung	360	Getestete, dem Modell unbekannte Spektren	360
Anzahl der Faktoren	4		
Korrelationskoeffizient (FCV, Validierung) der Regressionsanalyse Unscrambler	0,990	Korrelationskoeffizient des <i>Agreement Plots</i>	0,982
Steigung der Regressionsgeraden	0,979	Steigung der Regressionsgeraden	0,974
Ordinatenabschnitt	0,375	Ordinatenabschnitt	0,321
$SEP_{\text{Unscrambler}}$	1,36 %	SEP	1,28 %
Bias	-0,008		

4.1.1.5. Modelle bei Hinzunahme anderer Formate

Oft werden in der Praxis unterschiedliche Tablettendosierungen aus dem gleichen Granulat oder der direkttablettierbaren Formulierung gepresst. Zur individuellen Dosierung wird lediglich das Format der Tablette verändert. Eine solche Dosierungsvariante findet sich beispielsweise bei Ciprobay[®] 250, 500 und 750 mg Filmtabletten oder auch bei Micardis[®] 20, 40 und 80 mg [62].

Aus diesem Grund soll in der folgenden Modellerstellung geprüft werden, ob eine solche Größenänderung einen Einfluss auf die Bewertung des Modells sowie die Validierung ausübt.

Zur Modellerstellung wurden hierfür vier weitere Chargen hinzugenommen. Im Einzelnen kamen zwei Chargen, bei denen die Fülltiefe von 7 auf 10 mm erhöht wurde, und zwei Chargen, bei denen der Stempeldurchmesser von 10 mm auf 13 mm verändert wurde, bei der Modellerstellung hinzu. In der Folge standen 1200 Spektren zur Modellerstellung und 1200 weitere Spektren zur Modellvalidierung zur Verfügung.

Die besten Ergebnisse wurden erneut nach Vorbehandlung mit einer MSC über das gesamte Spektrum erzielt. Die Anzahl der Faktoren beläuft sich zwar weiterhin auf fünf, bei erneut sehr guter Korrelation von 0,987 erhöht sich der $SEP_{\text{Unscrambler}}$ jedoch auf 1,56 % (siehe auch Tab. 4.4).

Tab. 4.4: Modellparameter zur Ermittlung der Porosität von MicroceLac-Tabletten (1200 Spektren der zehn Chargen à 60 Tabletten auf zwölf Pressdruckniveaus)

Kreuzvalidierung	
Getestete Spektren	1200 Spektren (entspricht 600 Tabletten)
Modell und Vorbehandlung	Reflexion Full MSC über das ganze Spektrum
Anzahl der Faktoren	5
Korrelationskoeffizient (FCV, Validierung) der Regressionsanalyse Unscrambler	0,987
Steigung der Regressionsgeraden	0,975
Ordinatenabschnitt	0,470
$SEP_{\text{Unscrambler}}$	1,56 %
Bias	-0,018

Das Modell wurde ebenfalls an unbekanntem Spektren getestet. Abb. 4.8 zeigt die graphische Aufbereitung. Weitere Kenngrößen können Tab. 4.5 entnommen werden. Die Qualität des Modells lässt sich auch anhand der unbekanntem Spektren bestätigen. Weiterhin besteht eine gute Korrelation zwischen der Referenz und der Vorhersage. Wie bereits bei den Spektren der Standardchargen festgestellt wurde, ist der SEP des Test Sets etwas besser als der $SEP_{\text{Unscrambler}}$ des Modells. In Abb.

4.9 ist wiederum der Verlauf des Fehlers über die Porositätsänderung ersicht-lich. Der in der Regressionsanalyse bereits angedeutete Kurvenverlauf zeigt sich in dieser Abbildung besonders deutlich. Während niedrige und insbesondere hohe Porositäts- werte zu niedrig bestimmt werden, liegen die mittleren Werte in der Vorhersage zu hoch. Der SEP, der in Folge der Quadrierung nur positive Werte annehmen kann, weist ebenfalls einen bogenförmigen Verlauf auf. Am besten wird der mittlere Porosi- tätsbereich vorhergesagt. Hohe Porositätsbereiche können jedoch nur einge- schränkt vorhergesagt werden. Dies lässt sich durch die relativ geringe Probandichte aber auch durch die nur stufenweise vorliegenden Referenzwerte erklären. Eine Vorhersage der ergänzten Chargen ist erfolgreich, da die Werte dieser Chargen mit einem ähnlichen Verlauf über die einzelnen Porositätsstufen vorhergesagt werden.

Tab. 4.5: Parameter der Test Set-Validierung zur Ermittlung der Porosität von MicroceLac- Tabletten

Test Set-Validierung	
Getestete, dem Modell unbekannte Spektren	1200 Spektren (entspricht 600 Tabletten)
Korrelationskoeffizient des <i>Agreement Plots</i>	0,980
Steigung der Regressionsgeraden	0,971
Ordinatenabschnitt	0,31
SEP	1,41 %

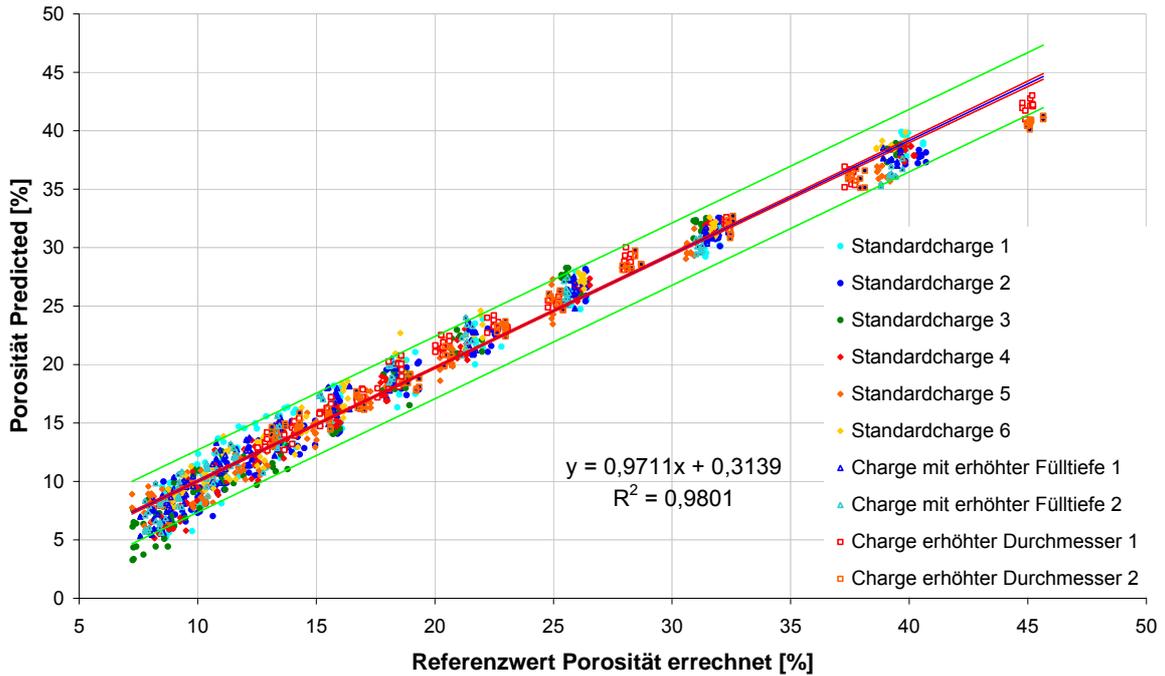


Abb. 4.8: Graphische Darstellung der Test Set-Validierung zur Ermittlung der Porosität von MicroceLac-Tabletten (1200 Reflexionsspektren der zehn Chargen à 60 Tabletten auf zwölf Pressdruckniveaus, Vorbehandlung: Full MSC über 12000-4500 cm^{-1} , Wellenzahlen 12000-4500 cm^{-1} , 5 PCs)

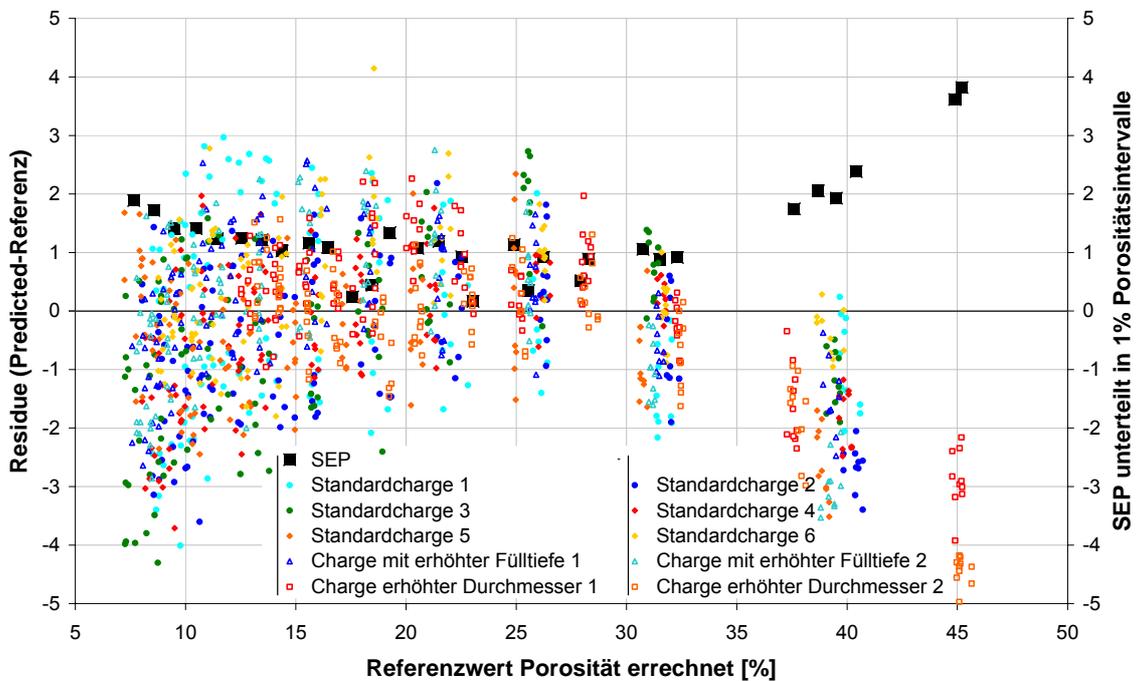


Abb. 4.9: Residuenplot kombiniert mit der Darstellung des SEP einzelner Porositätsintervalle

4.1.1.6. Einschränkung des Referenzwertebereichs

Die bisher erstellten Modelle treffen Aussagen über einen sehr breiten Wertebereich. Teilweise wurden auch Referenzwerte berücksichtigt, die in der Praxis eine untergeordnete Rolle spielen, wie besonders hohe oder niedrige Porositäten. Aus diesem Grund wurde das nächste Modell auf Porositätswerte von ca. 10 bis 22 % Porosität beschränkt, welches einem Pressdruck von 250 MPa bis 100 MPa entspricht. Durch die Einschränkung konnte nicht nur eine Verminderung der benötigten Faktoren auf drei, sondern auch eine Halbierung des Vorhersagefehlers erreicht werden. Dieser beträgt, wie in Abb. 4.11 zu sehen ist, konstant ca. 0,7 % über die einzelnen Referenzbereiche. Der bisher beobachtete bogenförmige Verlauf der Residuen über den Referenzwertebereich ist nur noch leicht angedeutet.

Tab. 4.6: Modellparameter zur Ermittlung der Porosität von MicroceLac-Tabletten des eingeschränkten Referenzwertebereiches (600 Spektren der zehn Chargen à 30 Tabletten auf sechs Pressdruckniveaus)

Kreuzvalidierung		Test Set-Validierung	
Modell und Vorbehandlung	Reflexionsspektren Full MSC über das ganze Spektrum, Wellenzahlen 12000-4500 cm ⁻¹		
Anzahl Spektren zur Modellerstellung	600	Getestete, dem Modell unbekannte Spektren	600
Anzahl der Faktoren	3		
Korrelationskoeffizient (FCV, Validierung) der Regressionsanalyse Unscrambler	0,978	Korrelationskoeffizient des <i>Agreement Plots</i>	0,967
Steigung der Regressionsgeraden	0,957	Steigung der Regressionsgeraden	0,973
Ordinatenabschnitt	0,652	Ordinatenabschnitt	0,35
SEP _{Unscrambler}	0,74%	SEP	0,64%
Bias	-0,011		

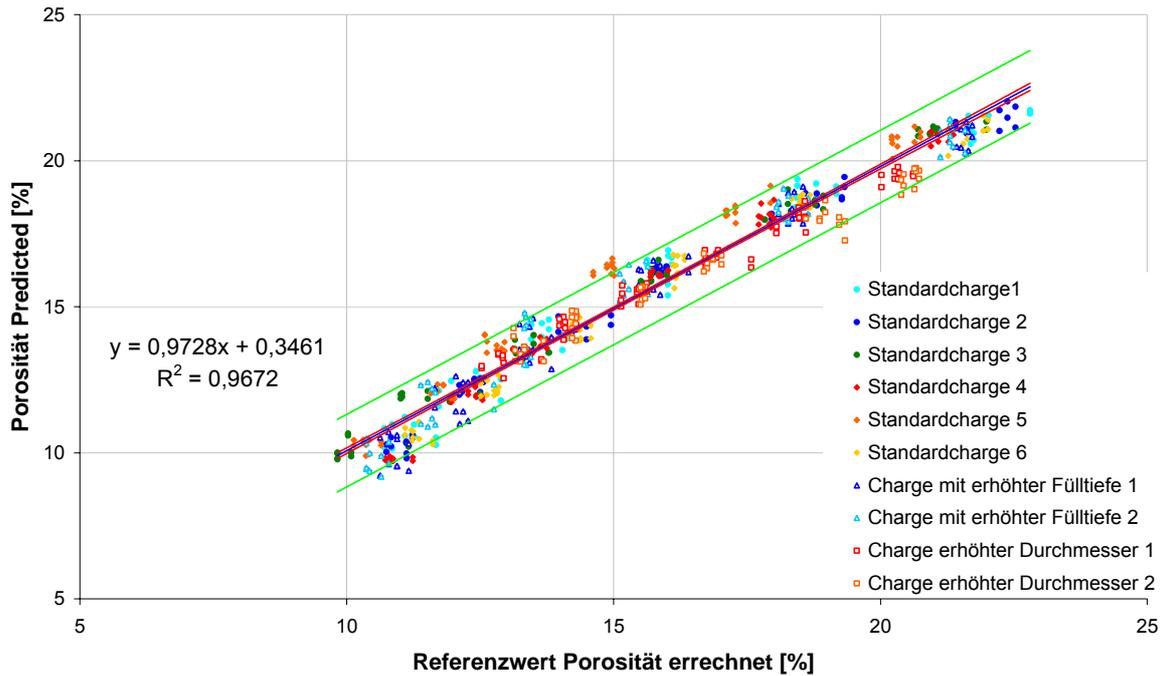


Abb. 4.10: Graphische Darstellung der Test Set-Validierung (600 Reflexionsspektren der zehn Chargen à 30 Tabletten, Vorbehandlung: Full MSC über 12000-4500 cm^{-1} , Wellenzahlen 12000-4500 cm^{-1} , 3 PCs)

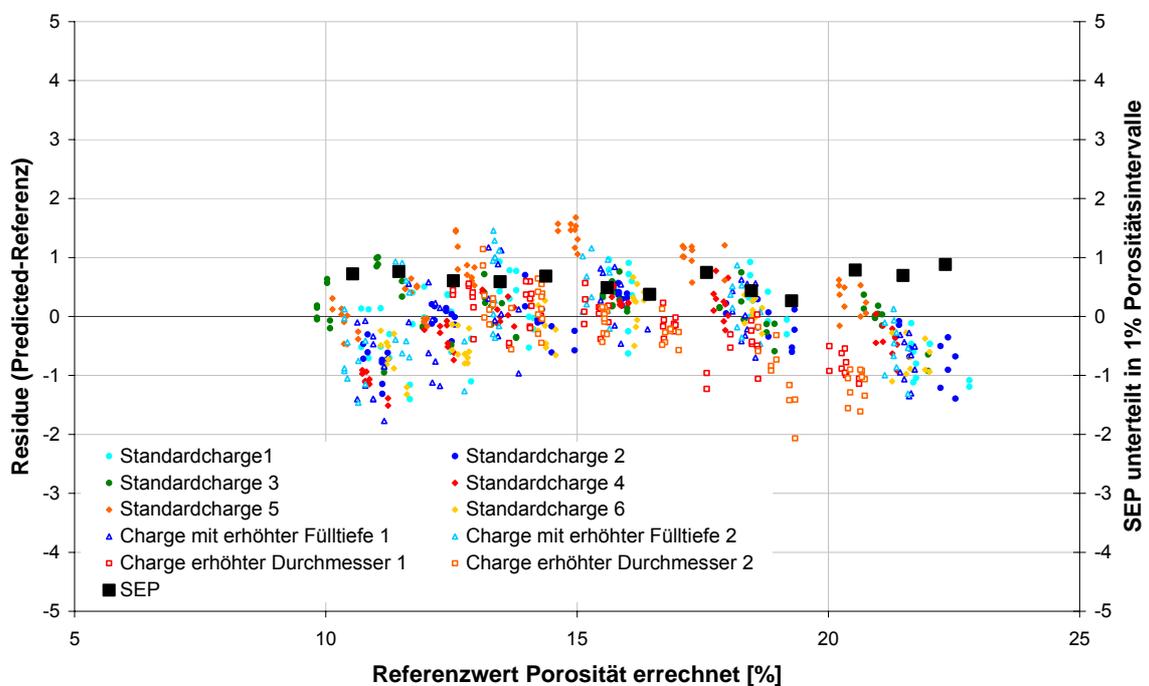


Abb. 4.11: Residuenplot kombiniert mit der Darstellung des SEP einzelner Porositätsintervalle

4.1.1.7. Vergleich der einzelnen Modelle zur Porositätsbestimmung von MicroceLac-Tabletten

Abb. 4.12 zeigt den Verlauf des SEP der verschiedenen Modelle, denen eine unterschiedliche Anzahl an Tabletten oder Referenzbereiche zugrunde gelegt wurde.

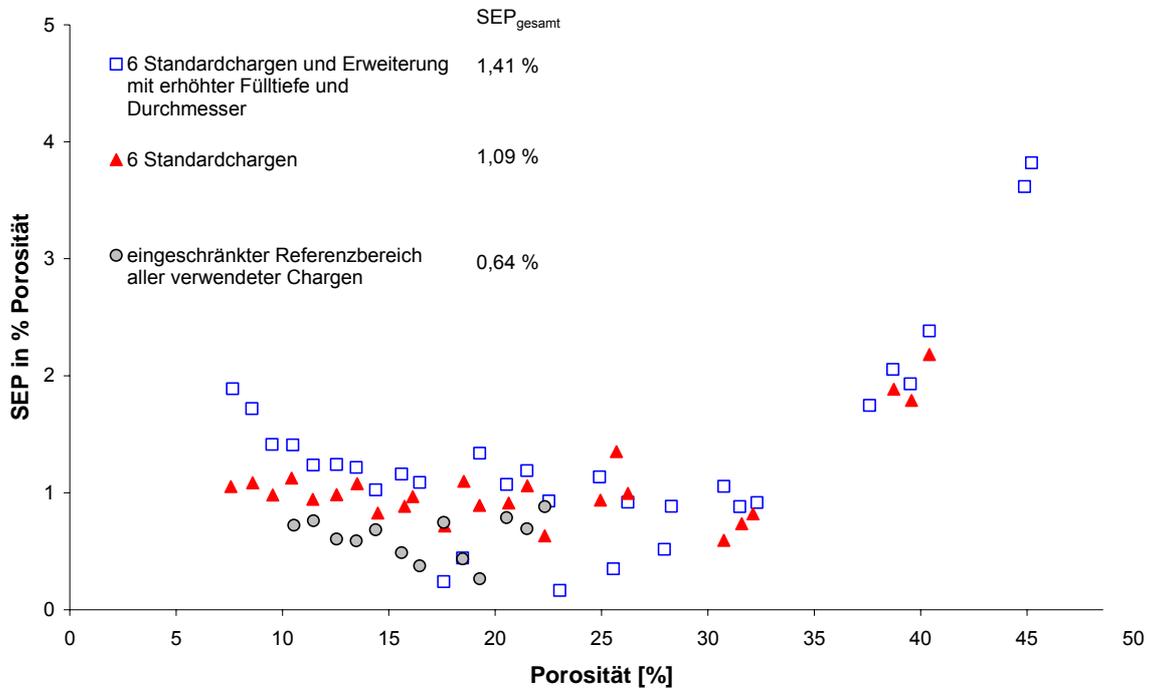


Abb. 4.12: SEP Verlauf unterschiedlicher Chargenanzahl und Referenzbereiche bei gleicher Vorbehandlung und Erstellungsparameter

Betrachtet man die beiden Modelle des weiten Referenzbereiches, zeigt sich, dass unabhängig von der Erweiterung des Modells um die neuen Chargen der erhöhten Fülltiefe oder Durchmessers, höhere Porositätswerte schlecht vorhergesagt werden. Eine Unterscheidung der Qualität der Modelle liegt besonders im niedrigen Porositätsbereich. Zu bemerken ist vor allem die Verschlechterung der Vorhersage des Modells nach Hinzunahme der zusätzlichen Formate im niedrigen Porositätsbereich. Bei der Standardabweichung für dieses Porositätsintervall fällt auf, dass in der Regel die Standardchargen mit einer großen Unregelmäßigkeit bestimmt werden.

Wird der Porositätsbereich eingeschränkt, indem man die Grenzbereiche sowohl auf der Seite hoher als auch niedriger Porositätswerte bei der Modellberechnung und der Validierung entfernt, kann durchweg über den vorhergesagten Referenzbereich eine geringe Verbesserung des SEP gegenüber dem vorherigen Modell erreicht werden.

4.1.2. Porositätsbestimmung mit NIRS: Emcompress-Tabletten

Eine weitere Substanz, die bei der Modellerstellung zur Vorhersage der Porosität verwendet wurde, ist Emcompress - ein Calciumhydrogenphosphat Dihydrat. Calciumhydrogenphosphat Dihydrat wurde aufgrund seiner Verformungseigenschaften ausgewählt. Dies wird im Folgenden näher erläutert. Unter Druck verformt sich Calciumhydrogenphosphat Dihydrat durch Sprödbbruch, wodurch die Teilchen in kleinere Partikel brechen. Da die Teilchengröße einen entscheidenden Einfluss auf das NIR-Spektrum ausübt, sollte getestet werden, ob ein Modell durch diese Veränderung in der Struktur möglich wird, und welchen Qualitätsverlust solch ein Modell hinsichtlich uneinheitlicher Teilchengröße hinnehmen muss.

Abb. 4.13 zeigt rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Emcompress-Tabletten, die mit vier unterschiedlichen Pressdrücken gepresst wurden. Die Oberseite und die Oberflächenstruktur der Tabletten wurden bei zwei Vergrößerungen erfasst. Mit zunehmendem Pressdruck reduziert sich die Rauigkeit der Oberfläche. Während man bei einem Pressdruck von 30 MPa noch deutlich die einzelnen Calciumhydrogenphosphat Dihydrat-Partikel erkennen kann, schließt sich die Oberfläche bis hin zu 320 MPa zunehmend und bildet eine immer gleichmäßigere Ebene. Durch die Zunahme der glatten Strukturen auf der Oberfläche ist wie bei den MicroceLac-Tabletten eine Zunahme des Reflexionswertes zu erwarten.

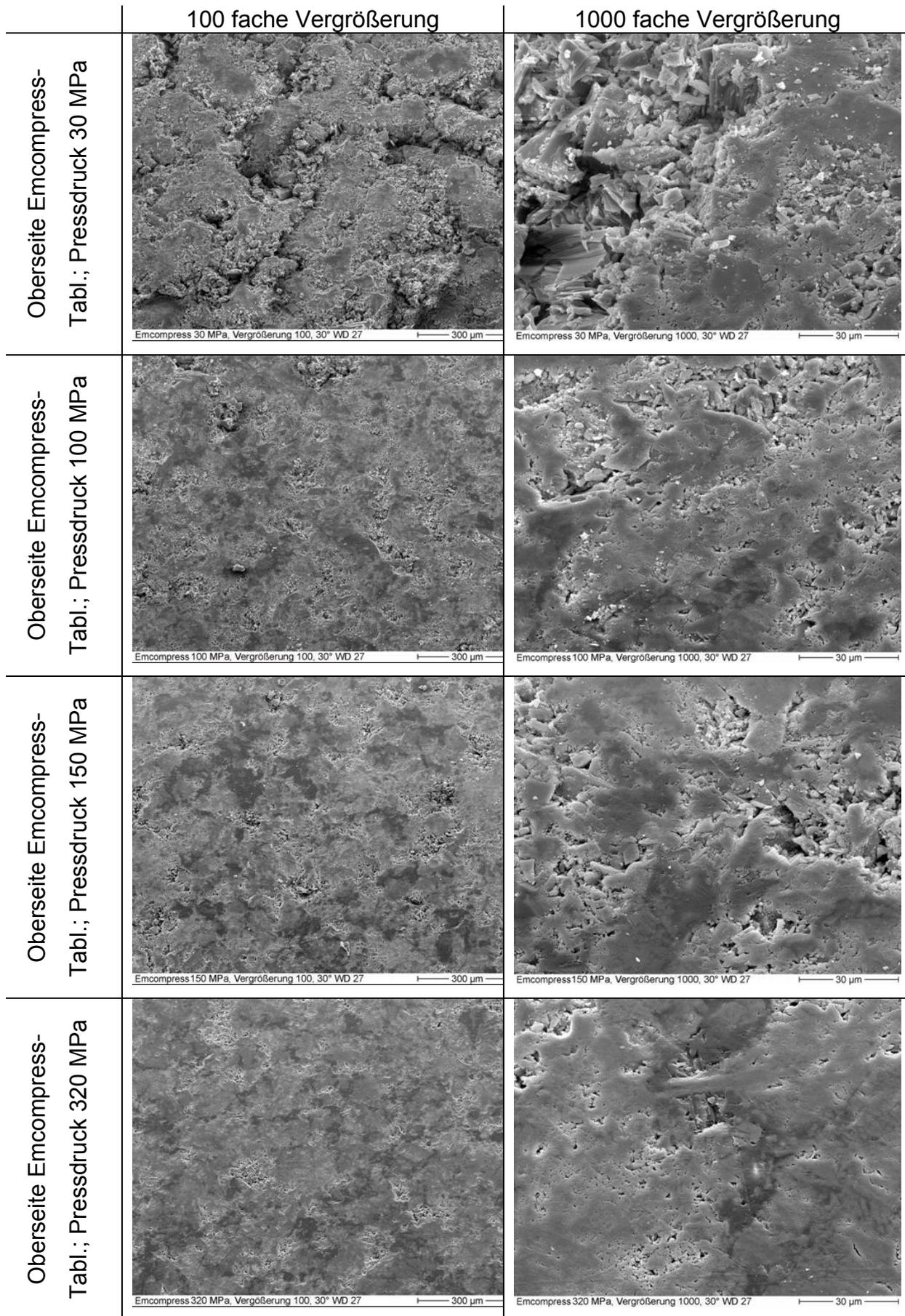


Abb. 4.13: REM-Aufnahmen der Oberseite ausgewählter Emcompress-Tabletten

4.1.2.1. Referenzwert Porosität zur Modellerstellung von Emcompress-Tabletten

In dieser Versuchsreihe wurden ebenfalls Chargen unterschiedlicher Formate hergestellt. Chargenumfang und -anzahl sowie die Herstellungsbedingungen entsprechen denen der in Kapitel 4.1.1 beschriebenen MicroceLac-Tabletten. Die hohe Probenzahl der Versuchsreihe führte erneut dazu, dass die Referenzwertbestimmung nur anhand der Berechnung der Porosität durchgeführt wurde. Die scheinbare Dichte der Tabletten wurde im Falle von biplanen Tabletten mit Hilfe der Gl. 16 bestimmt, während für die scheinbare Dichte der gewölbten Tablette Gl. 17 (beide S. 43) herangezogen wurde.

Abb. 4.14 zeigt die ermittelten Porositätswerte in Abhängigkeit des Pressdrucks. Es lässt sich erkennen, dass Emcompress-Tabletten bereits bei einem sehr geringen Pressdruck von 30 MPa schon eine Porosität von 30 % erreichen, im Gegensatz zu MicroceLac lässt sich Emcompress bei 320 MPa allerdings nur zu einer Porosität von ca. 12 % komprimieren. Das bedeutet, dass die nachfolgenden Modelle einen, im Vergleich zu den zunächst vorgestellten MicroceLac-Tabletten, reduzierten Wertebereich haben. Die Chargen der unterschiedlichen Formate verhalten sich im Porositätsverlauf über die einzelnen Pressdrücke ähnlich.

Die Standardabweichung der Referenzmessungen ist in Abb. 4.15 abgebildet. Es ist keine Tendenz zu erkennen, die einen Zusammenhang der einzelnen Chargen zeigt. Die Standardabweichung liegt in der Regel bei ca. 0,2 % Porosität. Einige wenige Messwerte, insbesondere die der Standardcharge 2, streuen bis zu 0,5 % Porosität.

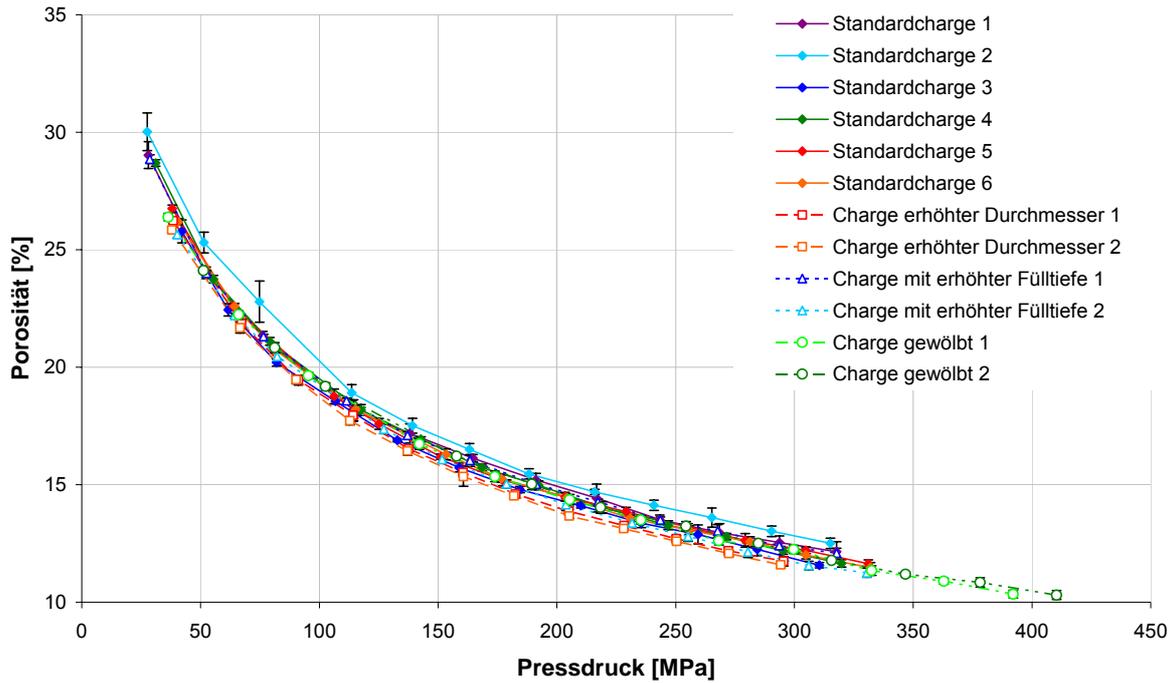


Abb. 4.14: Porosität in Abhängigkeit des Pressdrucks der untersuchten Emcompress-Tabletten (Mittelwert der Porosität und des Pressdrucks aus je zehn Tabletten)

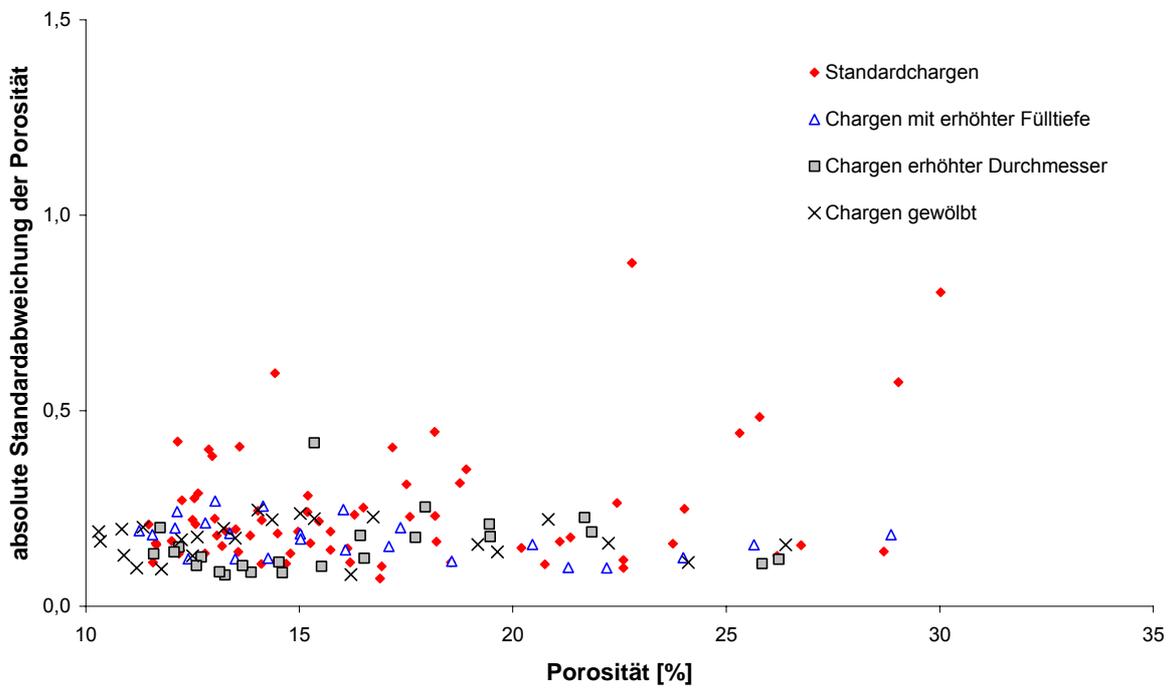


Abb. 4.15: Verlauf der absoluten Standardabweichung der Porositätsbestimmung von Emcompress-Tabletten über den betrachteten Porositätsbereich von 10-30 % Porosität (n=10)

4.1.2.2. NIR-Spektren

Die Tabletten wurden mit dem Bruker 22/N in bekannter Weise vermessen. Es wurde analog zu der Versuchsreihe der MicroceLac-Tabletten ein Spektrum der Ober- und der Unterseite der Tablettenmitte aufgenommen.

Abb. 4.16 zeigt eine Auswahl von 60 Spektren einer Standardcharge. Mit steigendem Pressdruck und insbesondere sinkenden Porositätswerten nimmt die Reflexion der Tablettenoberflächen zu. Im Gegensatz zu den MicroceLac-Tabletten ist kein Kippen des Spektrums zu erkennen. Die Spektren sind ausschließlich parallel zur Ordinate verschoben.

Auch Emcompress-Tabletten lassen eine Differenzierung der Spektren der Tablettenober- und der Tablettenunterseite zu.

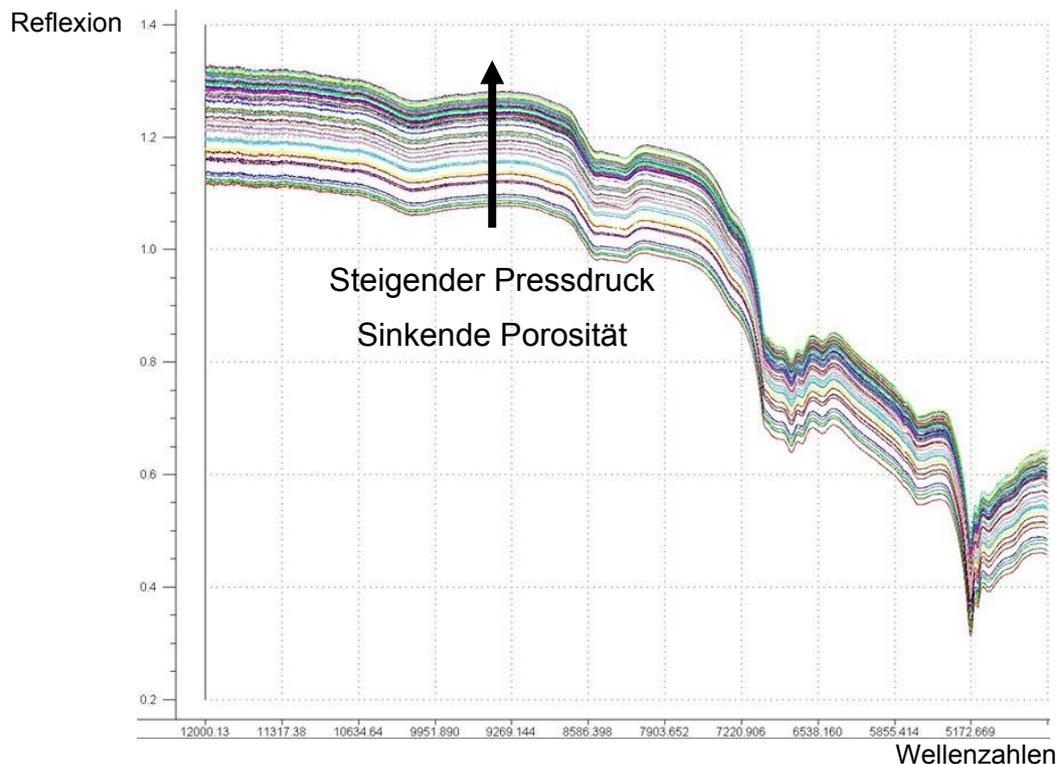
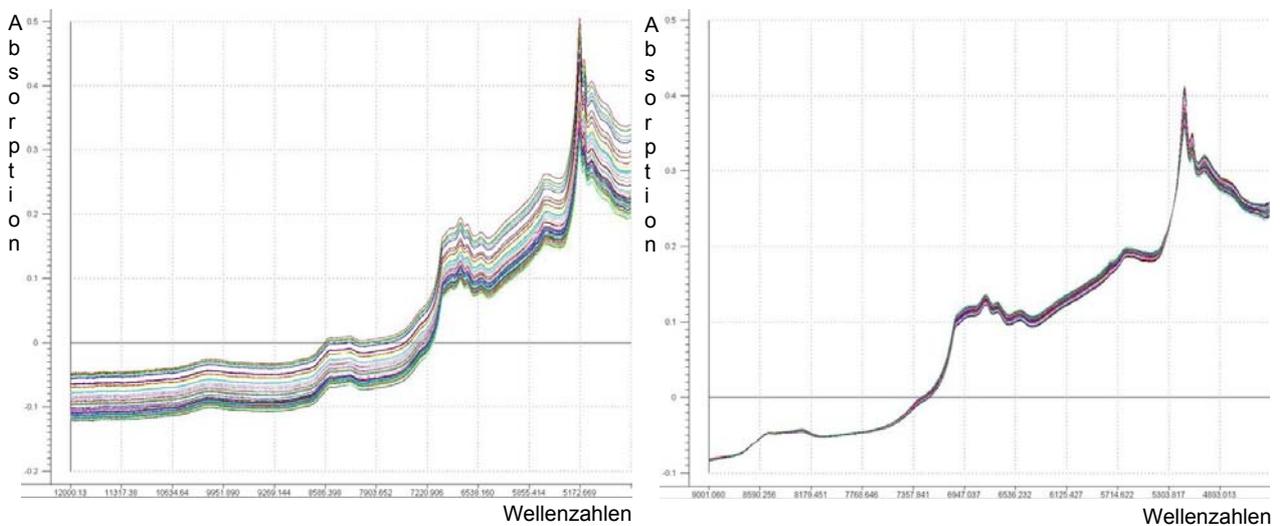


Abb. 4.16: 60 Reflexionsspektren von Emcompress-Tabletten (Standardcharge 3, 12000-4500 cm⁻¹, aufgenommen von der Oberseite mittig)

4.1.2.3. Modelle Standard

Zunächst wurde ein Modell für die Bestimmung der einheitlichen Standardchargen berechnet. Dieses Modell umfasst 720 Spektren, die von insgesamt 360 Tabletten stammen. Die Spektren wurden mit Hilfe der Unscrambler-Software in Absorptions-

spektren umgewandelt. Das gleiche Modell benötigte unter Verwendung der Reflexionsspektren eine höhere Faktorenzahl. Durch eine Vorbehandlung der Spektren mit einer *Multiplicative Scatter Correction* (MSC) liefert ein Modell mit einer Wellenzahleneinschränkung auf $9000\text{-}4500\text{ cm}^{-1}$ die besten Ergebnisse. Wie aus Abb. 4.17a hervorgeht, zeigt der Wellenzahlenbereich $12000\text{-}9000\text{ cm}^{-1}$ kaum optische Aktivität und trägt somit auch nicht zur Differenzierung zwischen Porositätswerten in einem Modell bei. Abb. 4.17b zeigt die Veränderung der spektralen Daten nach der Vorbehandlung MSC für 60 Spektren der Standardcharge 3.



a) 60 Absorptionsspektren der Standardcharge 3

b) 60 Absorptionsspektren der Standardcharge 3, MSC, $9000\text{-}4500\text{ cm}^{-1}$

Abb. 4.17: Spektren der Standardcharge 3 nach Umwandlung von Reflexion in Absorption (a) und nach Vorbehandlung MSC und Wellenzahlenbegrenzung (b)

In Tab. 4.7 sind die Modellparameter zur Bestimmung der Porosität von Emcompress-Tabletten aufgelistet. Zur Modellerstellung sind fünf Faktoren erforderlich. Die Porosität der Tabletten wird mit einem $SEP_{\text{Unscrambler}}$ von 1,2 % Porosität bei einem Bias von -0,013 bestimmt. Die Korrelation der Kreuzvalidierung zwischen den vorhergesagten Porositätswerten und den tatsächlichen Porositätswerten liegt bei 0,97.

Tab. 4.7: Modellparameter zur Ermittlung der Porosität von Emcompress-Tabletten (720 Spektren der sechs Standardchargen à 60 Tabletten auf zwölf Pressdruckniveaus)

Kreuzvalidierung	
Getestete Spektren	720 Spektren (entspricht 360 Tabletten)
Modell und Vorbehandlung	Absorption Full MSC über das ganze Spektrum Wellenzahlen 9000-4500 cm ⁻¹
Anzahl der Faktoren	5
Korrelationskoeffizient (FCV, Validierung) der Regressionsanalyse Unscrambler	0,968
Steigung der Regressionsgeraden	0,933
Ordinatenabschnitt	1,116
SEP _{Unscrambler}	1,21 % Porosität
Bias	-0,013

Das erstellte Modell wurde im nächsten Schritt mit unbekanntem Spektren validiert. Diese Spektren wurden mit den Parametern der Full MSC der Kreuzvalidierung behandelt und es wurde ein Porositätswert für jedes Spektrum anhand der festgesetzten fünf Faktoren des Modells ermittelt. Wie auch schon bei der Validierung des MicroceLac-Tabletten-Modells lieferte die Validierung mit unbekanntem Spektren etwas bessere Ergebnisse als durch die Kreuzvalidierung zu erwarten war. Die Vorhersage der Porosität ist mit einem SEP von 1,05 % Porosität zu bestimmen. Der Korrelationskoeffizient der Regressionsgeraden des *Agreement-Plots* liegt bei 0,951. Mit der Steigung der Regressionsgeraden kleiner als 1 zeigt sich, dass das Modell tendenziell zu geringe Werte für die Porosität vorhersagt. Dieses lässt sich im Residuenplot (Abb. 4.19) noch differenzierter betrachten. Der Residuenplot zeigt, dass gerade hohe Porositätswerte zu niedrig bestimmt werden. Ab ca. 25 % Porosität werden Porositäten auch zu hoch vorhergesagt. In den niedrigen Porositätsbereichen hält sich der Vorhersagebereich um die Nulllinie verstreut. Auffällig für diesen Residuenplot ist, dass sich Vorhersagewerte einer Charge in einem engen Bereich wieder finden lassen. Dies ist besonders deutlich sichtbar bei niedrigen Porositätsbereichen der Standardcharge 3 und 6, bei denen zu niedrige Werte bestimmt werden. Ähnlich verhält es sich mit den Standardchargen 2 und 5, die fast ausschließlich zu hoch bestimmt werden.

Der SEP schwankt um die 1 %-Grenze. Im Bereich der niedrigen Porositätswerte steigt der SEP an. Er liegt hier bei ca. 2,5 %.

Tab. 4.8: Parameter der Test Set-Validierung zur Ermittlung der Porosität von Emcompress-Tabletten

Test Set-Validierung	
Getestete, dem Modell unbekannte Spektren	720 Spektren (entspricht 360 Tabletten)
Korrelationskoeffizient des <i>Agreement Plots</i>	0,951
Steigung der Regressionsgeraden	0,965
Ordinatenabschnitt	0,69
SEP	1,05 % Porosität

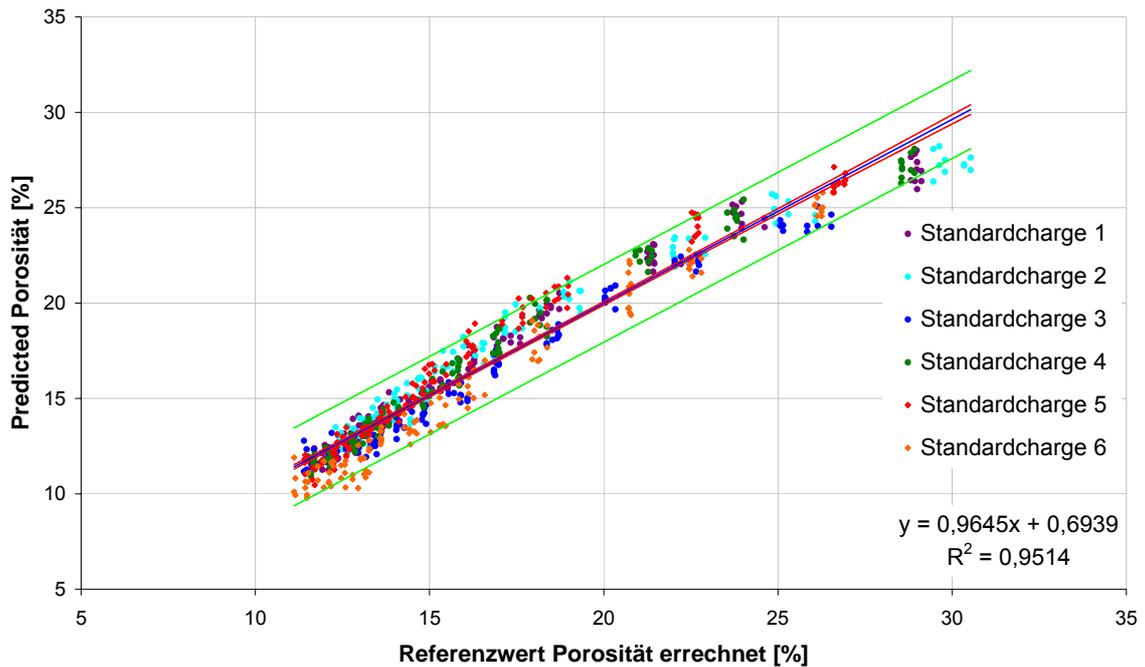


Abb. 4.18: Graphische Darstellung der Test Set-Validierung zur Ermittlung der Porosität von Emcompress-Tabletten (720 Absorptionsspektren der sechs Standardchargen à 60 Tabletten auf zwölf Pressdruckniveaus, Vorbehandlung: Full MSC über 12000-4500 cm^{-1} , Wellenzahlen 9000-4500 cm^{-1} , 5 PCs)

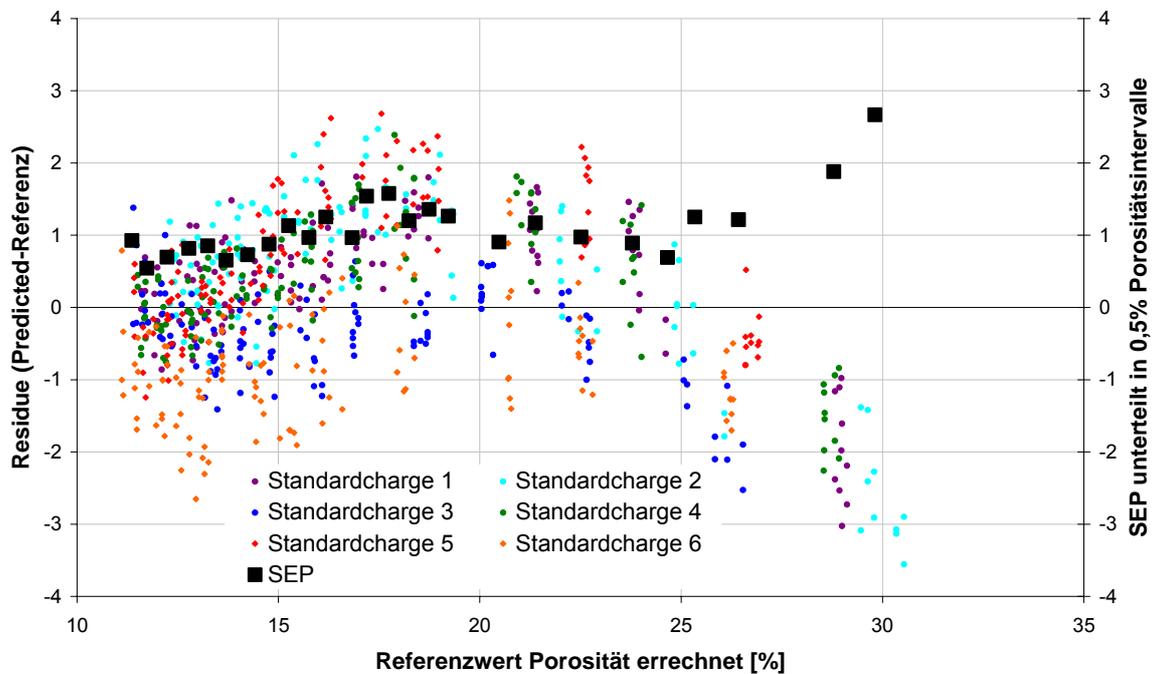


Abb. 4.19: Residuenplot kombiniert mit der Darstellung des SEP einzelner Porositätsintervalle

4.1.2.4. Modelle aus Mittelung der Spektren

Die Spektren der Emcompress-Tabletten unterscheiden sich wie die der MicroceLac-Tabletten zwischen Oberseite und Unterseite. Eine Mittelung dieser Spektren liefert wie bereits bei den MicroceLac-Tabletten beobachtet keine Verbesserung der Vorhersagequalität. Lediglich die Anzahl der Faktoren kann von fünf auf vier reduziert werden. In Tab. 4.9 sind alle relevanten Daten dieser Modellberechnung aufgelistet.

Tab. 4.9: Modellparameter zur Ermittlung der Porosität der gemittelten Spektren (360 gemittelte Absorptionsspektren der sechs Standardchargen à 60 Tabletten auf zwölf Pressdruckniveaus)

Kreuzvalidierung		Test Set-Validierung	
Modell und Vorbehandlung	gemittelte Absorptionsspektren Full MSC über das ganze Spektrum, Wellenzahlen 9000-4500 cm ⁻¹		
Anzahl Spektren zur Modellerstellung	360	Getestete, dem Modell unbekannte Spektren	360
Anzahl der Faktoren	4		
Korrelationskoeffizient (FCV, Validierung) der Regressionsanalyse Unscrambler	0,969	Korrelationskoeffizient des <i>Agreement Plots</i>	0,959
Steigung der Regressionsgeraden	0,933	Steigung der Regressionsgeraden	0,970
Ordinatenabschnitt	1,077	Ordinatenabschnitt	0,581
SEP _{Unscrambler}	1,18 %	SEP	0,96 %
Bias	-0,048		

4.1.2.5. Modelle bei Hinzunahme anderer Formate

Äquivalent zu den MicroceLac-Modellen wurde in dieser Versuchsreihe die Modell-erstellung auf andere Formate ausgeweitet. Es wurden hierfür jeweils zwei Chargen mit einer erhöhten Fülltiefe (von 7 auf 9 mm) und einem erhöhten Durchmesser (von 10 auf 13 mm) gepresst. Eine zusätzliche Erweiterung stellt die Hinzunahme zweier Chargen mit einer gewölbten Tablettenoberfläche dar. Auch diese Tabletten wurden mit Hilfe der Blendenvorrichtung auf dem Lichtleiter mittig fixiert.

Abb. 4.20 zeigt das gemittelte Spektrum aller Spektren der zwei Chargen mit einer gewölbten Oberfläche und das gemittelte Spektrum aller Spektren zweier Standardchargen über alle Presskraftniveaus. Die Tabletten mit einer gewölbten Oberfläche

reflektieren die Strahlung geringer als Tabletten mit einer planen Oberfläche. Eine gewölbte Tablette liegt in der Blendenvorrichtung näher am Lichtleiter, so dass aufgrund der verkürzten Weglänge eigentlich höhere Reflexionswerte als bei planen Tabletten zu erwarten wären. Durch die Wölbung wird allerdings ein Teil der Strahlung seitlich so stark abgelenkt, dass diese Strahlung in der Folge nicht mehr detektiert werden kann. Die Spektren der beiden Chargentypen sind abgesehen von der Ordinatenverschiebung identisch.

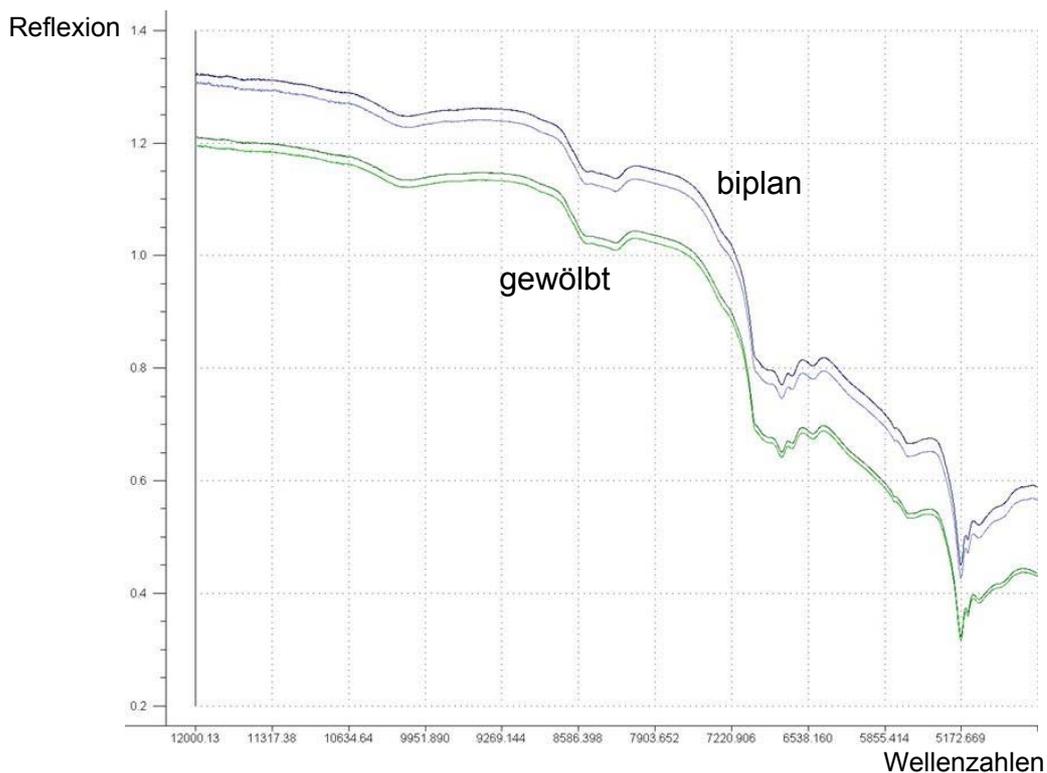


Abb. 4.20: Reflexionsspektren im Vergleich: Standardchargen und Chargen der Tabletten mit gewölbter Oberfläche (Mittelung der 120 Spektren einer Charge aller Presskraftniveaus auf ein Spektrum)

Durch eine Kreuzvalidierung lässt sich ebenfalls ein Modell mit fünf Faktoren erstellen. Es wurde wiederum die Vorbehandlung in Form einer MSC über den ganzen Wellenzahlenbereich von $12000\text{--}4500\text{ cm}^{-1}$ gewählt. Das Modell wurde anschließend für den Bereich von $9000\text{--}4500\text{ cm}^{-1}$ erstellt. Der Korrelationskoeffizient liegt bei 0,968. Der $\text{SEP}_{\text{Unscrambler}}$ hat sich im Vergleich zum Modell mit ausschließlich Standardchargen von 1,21 % auf 1,17 % verbessert. Der Bias liegt bei -0,009.

Tab. 4.10: Modellparameter zur Ermittlung der Porosität von Emcompress-Tabletten (1440 Spektren der zwölf Chargen à 60 Tabletten auf unterschiedlichen Pressdruckniveaus)

Kreuzvalidierung	
Getestete Spektren	1440 Spektren (entspricht 720 Tabletten)
Modell und Vorbehandlung	Absorption Full MSC über das ganze Spektrum Wellenzahlen 9000-4500 cm^{-1}
Anzahl der Faktoren	5
Korrelationskoeffizient (FCV, Validierung) der Regressionsanalyse Unscrambler	0,968
Steigung der Regressionsgeraden	0,939
Ordinatenabschnitt	0,989
SEP _{Unscrambler}	1,17 % Porosität
Bias	-0,009

Das Modell wurde im nächsten Schritt an der gleichen Anzahl unbekannter Spektren getestet. Hierzu wurden die ursprünglichen Reflexionsspektren in Absorptionsspektren umgewandelt und den MSC-Parametern der Kreuzvalidierung unterzogen. In Abb. 4.21 ist das Ergebnis graphisch aufgearbeitet, während Tab. 4.11 die wichtigsten Parameter zusammenfasst. Die Porositätswerte werden mit einem SEP von 1,09 % Porosität bestimmt. Dieser ist etwas schlechter als der Fehler des Modells der reinen Standardchargen. Wie in dem *Agreement Plot* (Abb. 4.21) zu erkennen ist, werden die Porositätswerte auch in diesem Modell tendenziell zu niedrig bestimmt. Vor allem gilt dies für die Werte über 25 % Porosität. Durch die Chargen der gewölbten Tabletten kommen in das Modell zusätzlich niedrige Porositätswerte hinzu. Hier wurden Porositätswerte von 10 % erreicht, die ebenfalls zu niedrig bestimmt werden. Auffällig ist ein bogenförmiger Verlauf der Datenpunkte. Besonders ausgeprägt ist dieser Verlauf bei Werten der gewölbten Tabletten. Im Endbereich des Modells wird die Porosität zu niedrig bestimmt, während im mittleren Bereich vor allem die gewölbten Tabletten zu hoch eingeschätzt werden. Das lässt darauf schließen, dass durch die Vorbehandlung die Unterschiede, die anscheinend zwischen den Spektren der gewölbten und der biplanen Tabletten bestehen, nicht eliminiert werden konnten. Dennoch ist die Vorhersagetendenz für diese Tabletten gegeben.

Abb. 4.22 zeigt den dazugehörigen Residuenplot. Hier lässt sich die Beobachtung, die aus dem *Agreement Plot* gezogen wurde, bestätigen. Besonders die hohen Porositätswerte zeigen Residuen im negativen Bereich, welches sich dann ebenfalls in einem hohen SEP für diesen Teilbereich widerspiegelt. Auch der Bereich der niedrigen Porosität, der ausschließlich aus Spektren von Tabletten mit gewölbten Oberflächen besteht, weist einen etwas höheren SEP auf als der mittlere Porositätsbereich. Der mittlere Wertebereich liegt bei einem SEP von ca. 1 % Porosität.

Tab. 4.11: Parameter der Test Set-Validierung zur Ermittlung der Porosität von Emcompress-Tabletten

Test Set-Validierung	
Getestete, dem Modell unbekannte Spektren	1440 Spektren (entspricht 720 Tabletten)
Korrelationskoeffizient des <i>Agreement Plots</i>	0,946
Steigung der Regressionsgeraden	0,958
Ordinatenabschnitt	0,76
SEP	1,09 % Porosität

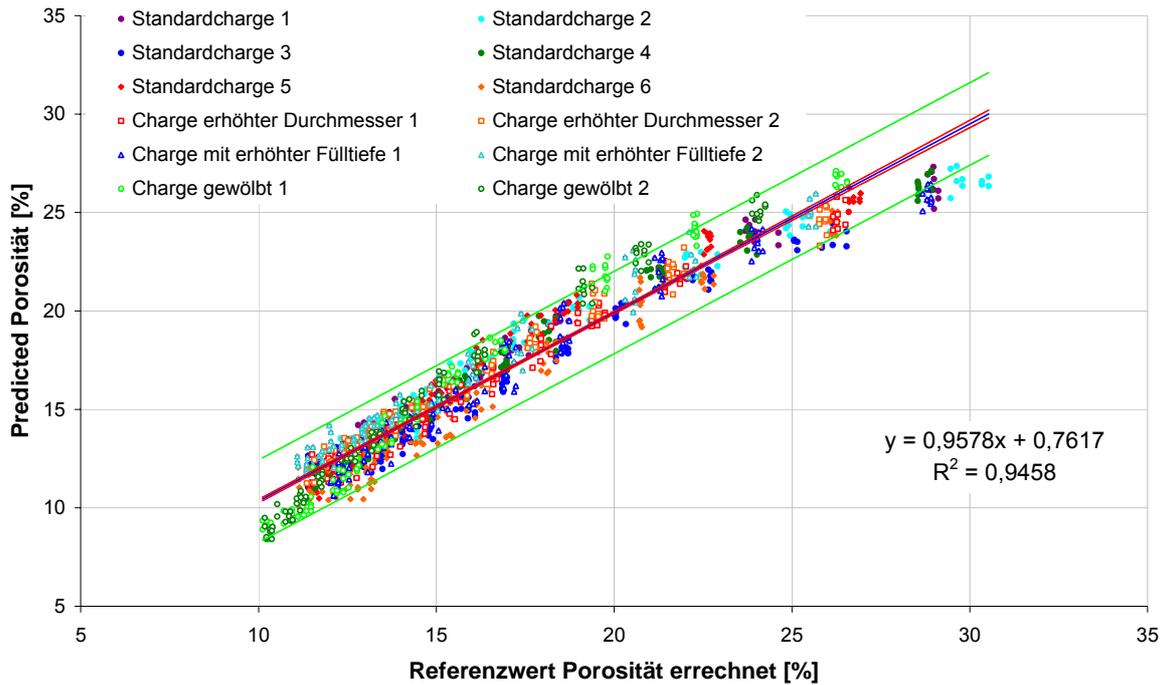


Abb. 4.21: Graphische Darstellung der Test Set-Validierung zur Ermittlung der Porosität von Emcompress-Tabletten (1440 Absorptionsspektren der zwölf Chargen à 60 Tabletten auf zwölf Pressdruckniveaus, Vorbehandlung: Full MSC über 12000-4500 cm^{-1} , Wellenzahlen 9000-4500 cm^{-1} , 5 PCs)

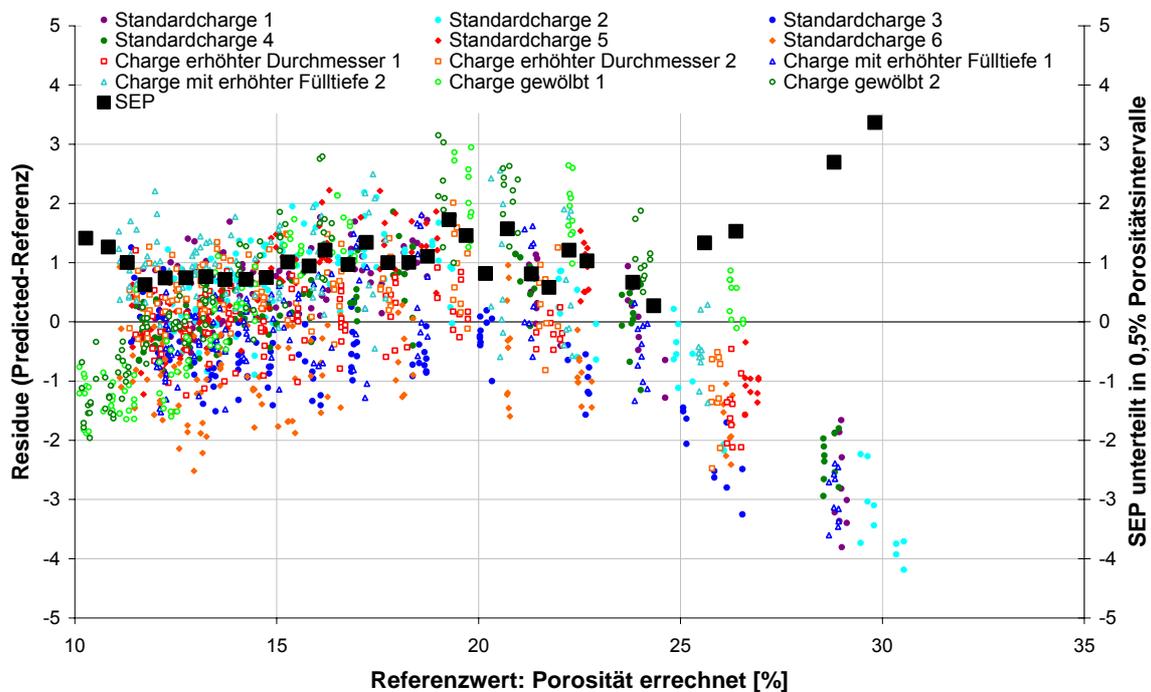


Abb. 4.22: Residuenplot kombiniert mit der Darstellung des SEP einzelner Porositätsintervalle

4.1.2.6. Modelle unter der Berücksichtigung der Teilchengrößenänderung von Emcompress

Die Teilchengröße von Calciumhydrogenphosphat Dihydrat ändert sich während des Pressvorgangs wie bereits beschrieben aufgrund von Sprödbruch einzelner Partikel. Es ist bekannt, dass eine variierende Partikelgröße NIR-Bestimmungen wie die einer chemischen Zusammensetzung stören kann [4]. In diesem Abschnitt soll daher gezeigt werden, welchen Einfluss die Partikelgröße auf die Qualität des Modells zur Bestimmung der Porosität ausübt. Dazu wird ein Modell von Emcompress-Tabletten erstellt, welche aus Hilfsstoffpartikeln gleicher Größe bestehen. Hierzu muss zunächst der Pressdruckbereich identifiziert werden, in dem Verformung durch Sprödbruch stattfindet.

4.1.2.6.1. Bestimmung der Teilchengröße von Emcompress-Tabletten

Bereits im experimentellen Teil wurde auf die verschiedenen Probleme bei der Teilchengrößenbestimmung von Emcompress-Partikeln in Tabletten eingegangen. Zur Bestimmung wurde das Laserdiffraktometer HELOS mit dem Nassdispergiersystem CUVETTE verwendet. Insgesamt wurden Tabletten acht unterschiedlicher Pressdruckniveaus untersucht. Der Pressdruckbereich erstreckte sich von 30 MPa bis 320 MPa. Je Pressdruckniveau wurden zwei Tabletten mit der beschriebenen Methode vermessen.

In Abb. 4.23 ist exemplarisch die Summenverteilung von drei Messungen zu sehen. Es sind drei verschiedene Tabletten dargestellt, die mit unterschiedlichen Pressdrücken hergestellt wurden. Man erkennt deutlich, dass die Teilchengröße mit steigendem Pressdruck abnimmt. Der Peak der Summenverteilung ist in Richtung kleinerer Teilchengrößen verschoben. Dies deutet auf eine Verkleinerung der Teilchengröße in Emcompress-Tabletten während des Pressvorgangs hin.

Abb. 4.24 zeigt die Ergebnisse aller vermessenen Tabletten. Hier wird für jede Tablette die Dreifachbestimmung der Teilchengröße in Form des x50, x16 und x10-Wertes gegen den Pressdruck aufgetragen. Durch die Beschränkung auf einen charakteristischen Wert der Teilchengrößenverteilung ist der Verlauf, der Zerkleinerung der Emcompress-Partikel sichtbar. Sowohl der x10, x16 und am deutlichsten der x50-Wert reduzieren sich zu Beginn des Pressdruckanstiegs. Ab einem Wert von

ca. 160 MPa bleiben diese drei Werte auf einem konstanten Niveau. Dies deutet auf einen Abschluss der Teilchengrößenverkleinerung hin.

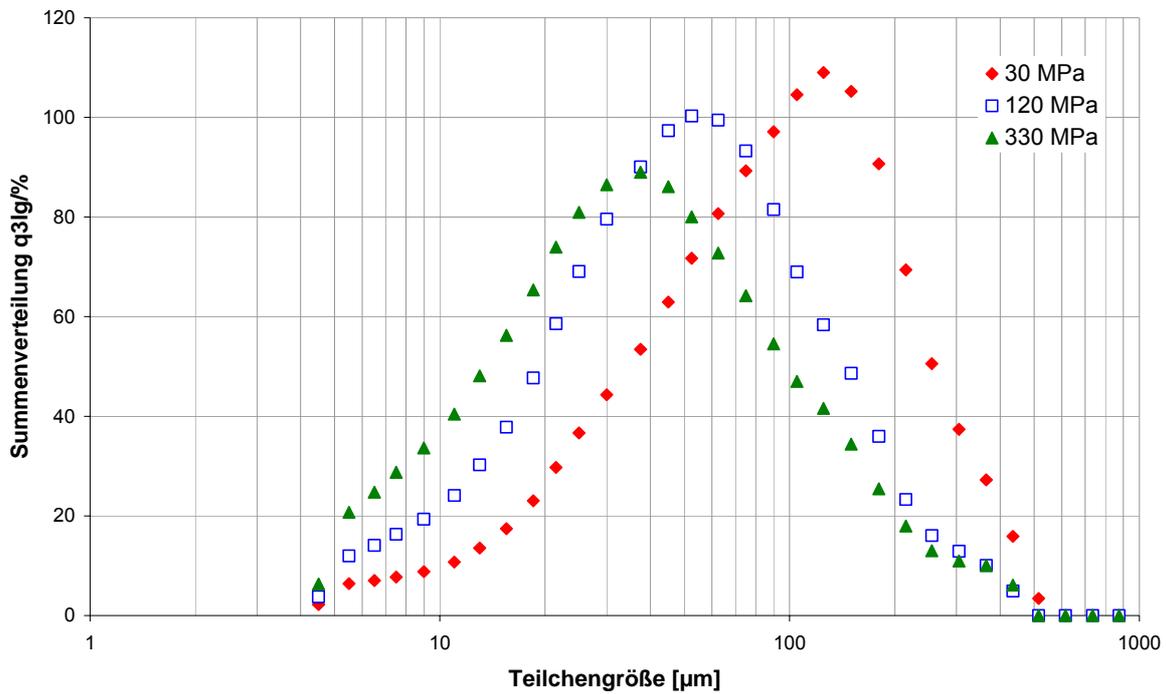


Abb. 4.23: Summenverteilung der Teilchengröße von drei Emcompress-Tabletten hergestellt mit unterschiedlichen Pressdrücken

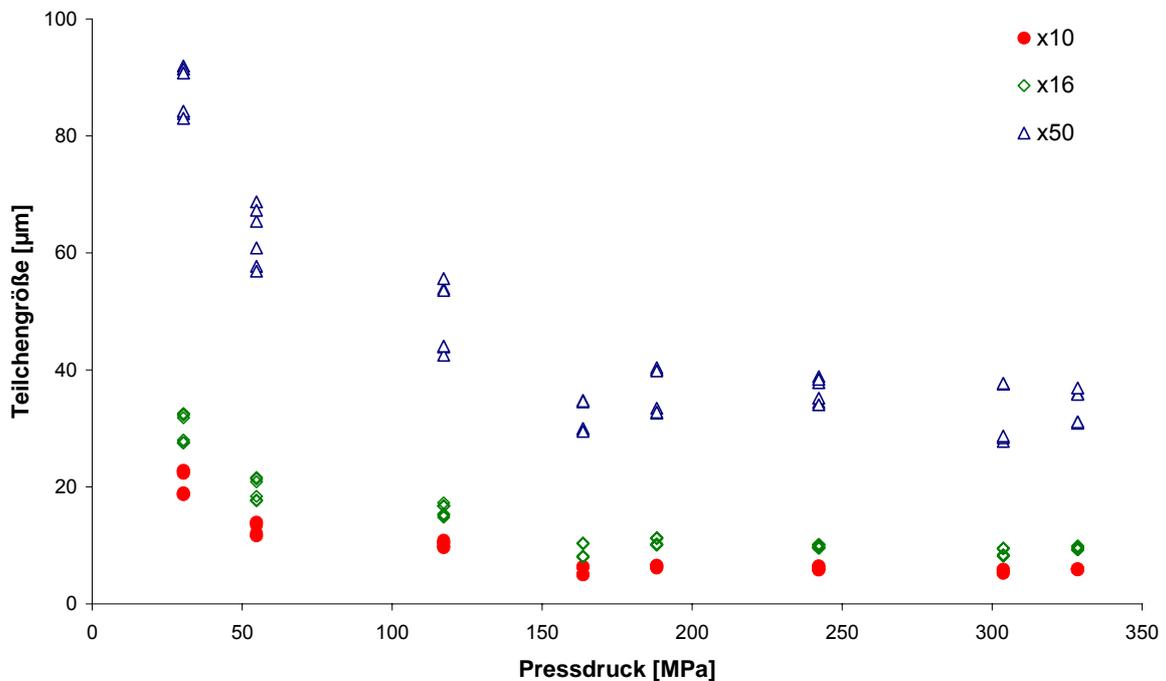


Abb. 4.24: Graphische Darstellung der Ergebnisse der Teilchengrößenauswertung von Emcompress-Tabletten bei acht unterschiedlichen Pressdruckniveaus

In Tab. 4.12 sind alle Messergebnisse der Teilchengrößenbestimmung der insgesamt 16 vermessenen Tabletten aufgelistet.

Tab. 4.12: Ergebnistabelle zur Teilchengrößenverteilung der mit Laserbeugung vermessenen Emcompress-Tabletten

Pressdruck		x10	x16	x50	x84	x90	x99
MPa		μm	μm	μm	μm	μm	μm
30,4	Messung 1	22,6	32,2	91,4	207,5	266,1	492,1
30,4	Messung 2	18,8	27,7	83,7	179,7	219,1	394,7
54,8	Messung 1	11,8	17,9	58,5	142,3	185,9	429,5
54,8	Messung 2	13,8	21,3	67,1	148,7	180,0	400,6
117,1	Messung 1	9,8	15,1	43,5	105,0	134,2	311,8
117,1	Messung 2	10,6	16,9	54,4	129,3	167,3	395,0
163,6	Messung 1	5,0	8,1	29,8	73,6	92,5	231,8
163,6	Messung 2	6,3	10,3	34,7	78,3	96,0	170,1
188,2	Messung 1	6,2	10,1	33,0	86,6	109,6	274,8
188,2	Messung 2	6,6	11,2	40,1	105,9	138,5	307,4
242,2	Messung 1	6,4	10,1	38,4	119,5	147,2	416,6
242,2	Messung 2	5,9	9,6	34,6	113,5	151,7	345,1
303,7	Messung 1	5,3	8,3	28,3	79,5	107,5	212,3
303,7	Messung 2	5,9	9,5	37,6	124,5	167,0	390,2
328,5	Messung 1	5,9	9,3	31,0	87,6	118,2	320,7
328,5	Messung 2	5,9	9,8	36,2	99,3	123,9	248,9

4.1.2.6.2. Modelle nach der Teilchengrößenberücksichtigung

Aufgrund der Erkenntnisse zur Teilchengrößenreduktion während des Pressvorgangs werden im Folgenden die Ergebnisse der NIR-Modelle mit einem eingeschränkten Tablettenkollektiv vorgestellt. Es wurden hierfür Spektren von Tabletten entfernt, die mit weniger als 140 MPa Pressdruck verpresst wurden. Der Referenzwertebereich wird in der Folge auf Porositäten kleiner 18 % eingeschränkt.

Zunächst soll das Modell eines eingeschränkten Referenzwertebereichs für die einfachen Standardchargen anhand von Tab. 4.13 bewertet werden. Für dieses Tablettenkollektiv bietet die Einschränkung auf einen Pressdruckbereich, der eine Teilchengrößenänderung ausschließt, anhand der Parameter zwei wesentliche

Vorteile. Die Faktoren konnten von fünf auf vier reduziert werden. Der SEP der Validierung verbesserte sich gleichzeitig um mehr als die Hälfte. Vor der Einschränkung belief sich der SEP auf 1,05 %, wohingegen der SEP nach Berücksichtigung der Teilchengröße auf einen Wert von 0,37 % fiel. Die graphische Aufarbeitung der Test Set-Validierung (Abb. 4.25) zeigt, dass die bogenförmige Ausprägung des *Agreement Plots*, die bei den Modellen ohne Einschränkung (Abb. 4.18 und Abb. 4.21) immer wieder aufgetreten ist, nicht festzustellen ist. Die ermittelten Porositätswerte streuen gleichmäßig um die Regressionsgerade.

Tab. 4.13: Modellparameter zur Ermittlung der Porosität von Emcompress-Tabletten des eingeschränkten Referenzwertebereiches (480 Spektren der sechs Standardchargen à 40 Tabletten)

Kreuzvalidierung		Test Set-Validierung	
Modell und Vorbehandlung	Absorptionsspektren Full MSC über das ganze Spektrum, Wellenzahlen 9000-4500 cm ⁻¹		
Anzahl Spektren zur Modellerstellung	480 Spektren (entspricht 240 Tabletten)	Getestete, dem Modell unbekannte Spektren	480
Anzahl der Faktoren	4		
Korrelationskoeffizient (FCV, Validierung) der Regressionsanalyse Unscrambler	0,970	Korrelationskoeffizient des <i>Agreement Plots</i>	0,953
Steigung der Regressionsgeraden	0,947	Steigung der Regressionsgerade	0,950
Ordinatenabschnitt	0,74	Ordinatenabschnitt	0,76
SEP _{Unscrambler}	0,41 %	SEP	0,37 %
Bias	-0,007		

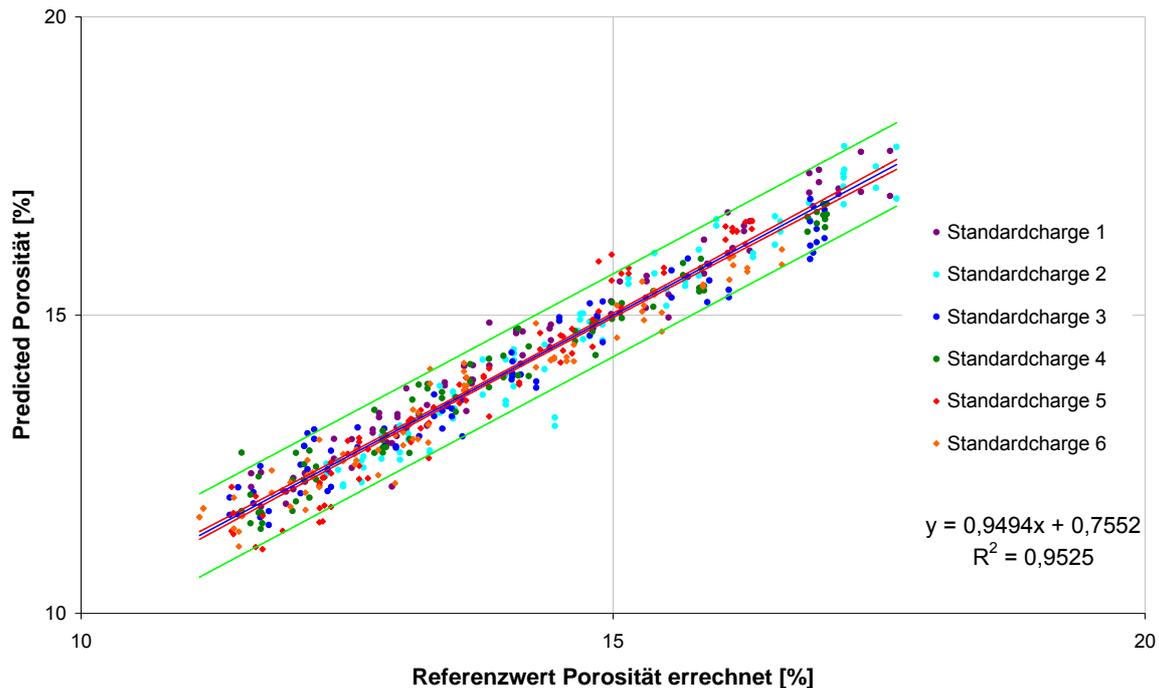


Abb. 4.25: Graphische Darstellung der Test Set-Validierung zur Ermittlung der Porosität von Emcompress-Tabletten (480 Absorptionsspektren der sechs Standardchargen à 45 Tabletten auf acht Pressdruckniveaus, Vorbehandlung: Full MSC über 12000-4500 cm^{-1} , Wellenzahlen 9000-4500 cm^{-1} , 4 PCs)

Im nächsten Schritt soll das Modell zur Ermittlung der Porosität der Standardchargen und der Formatänderungen betrachtet werden. Insgesamt wurden hierfür jeweils 980 Spektren untersucht. Es konnte keine Reduktion der Faktoren wie bei vorangegangem Modell durchgeführt werden. Dennoch wurde auch hier eine Verbesserung der Vorhersagekraft des Modells erzielt. Der SEP der Validierung konnte von 1,09 % auf 0,46 % reduziert werden. Auch graphisch ist eine Verbesserung zu erkennen, da die vorhergesagten Porositätswerte jetzt gleichmäßig um die Regressionsgerade streuen. Der zunächst stark ausgeprägte bogenförmige Verlauf der Vorhersage der gewölbten Tabletten ist hingegen nur noch schwach zu sehen.

Tab. 4.14: Modellparameter zur Ermittlung der Porosität von Emcompress-Tabletten des eingeschränkten Referenzwertebereiches (980 Spektren der zwölf Standardchargen à 40 (bzw. 45) Tabletten)

Kreuzvalidierung		Test Set-Validierung	
Modell und Vorbehandlung	Absorptionsspektren Full MSC über das ganze Spektrum, Wellenzahlen 9000-4500 cm ⁻¹		
Anzahl Spektren zur Modellerstellung	980	Getestete, dem Modell unbekannte Spektren	980
Anzahl der Faktoren	5		
Korrelationskoeffizient (FCV, Validierung) der Regressionsanalyse Unscrambler	0,960	Korrelationskoeffizient des <i>Agreement Plots</i>	0,931
Steigung der Regressionsgeraden	0,934	Steigung der Regressionsgeraden	0,948
Ordinatenabschnitt	0,88	Ordinatenabschnitt	0,74
SEP _{Unscrambler}	0,50 %	SEP	0,46 %
Bias	-0,019		

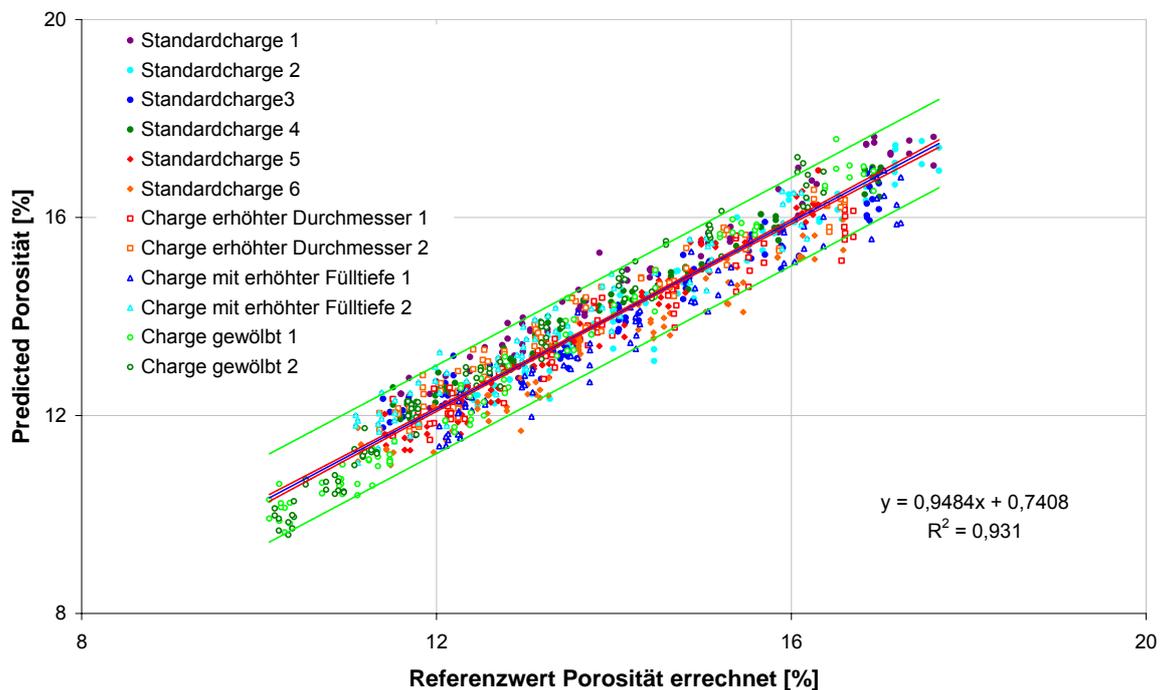


Abb. 4.26: Graphische Darstellung der Test Set-Validierung zur Ermittlung der Porosität von Emcompress-Tabletten (980 Absorptionsspektren der zwölf Chargen à 40 (bzw. 45) Tabletten auf acht (bzw. neun) Pressdruckniveaus, Vorbehandlung: Full MSC über 12000-4500 cm⁻¹, Wellenzahlen 9000-4500 cm⁻¹, 5 PCs)

4.1.2.7. Vergleich der einzelnen Modelle zur Porositätsbestimmung von Emcompress-Tabletten

In Abb. 4.27 ist der Verlauf des SEP (unterteilt in 0,5 % Porositätsintervalle) in Abhängigkeit des Referenzwertes Porosität für vier verschiedene Modelle aufgetragen.

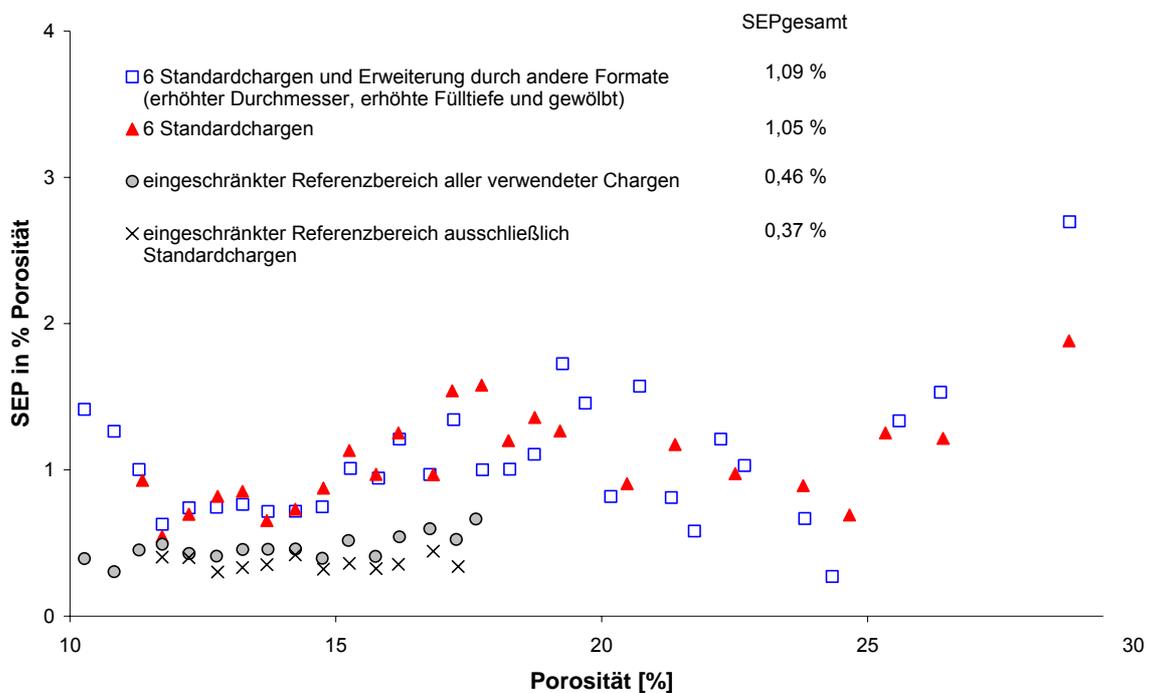


Abb. 4.27: SEP Verlauf in Abhängigkeit des Referenzwertes Porosität unterschiedlicher Chargenanzahl und Referenzbereiche bei gleicher Vorbehandlung und Erstellungsparameter

Die beiden Modelle über den gesamten Referenzbereich von 10-30 % Porosität zeigen keinen großen Unterschied in ihrer Vorhersagekraft. Es ist ein ähnlicher Verlauf über den gesamten Porositätsbereich zu erkennen. Der Unterschied zwischen den Modellen wird hauptsächlich durch die Hinzunahme von gewölbten Tabletten mit niedriger Porosität erreicht, die in diesem Bereich (10 bis 12 % Porosität) nicht gut vorhergesagt werden.

Eine wirkliche Verbesserung wird erzielt, wenn eine weitere Eigenschaft von Emcompress, die Einfluss auf die optischen Daten in der Nahinfrarot-Spektroskopie hat, berücksichtigt wird. Lassen sich die zu bestimmenden Tabletten auf eine einheitliche Teilchengröße reduzieren, können verbesserte Modelle erstellt werden. Im Porositätsbereich von 10-18 % lassen sich im Gegensatz zum Porositätsbereich von 10-30 % Modelle entwickeln, die einen um mehr als die Hälfte verbesserten SEP auf-

weisen. Der Verlauf des SEP dieser eingeschränkten Modelle ist sehr konstant und weitet sich nicht in den Randbereichen der Modellgültigkeit auf. Die Vorhersage der gewölbten Tabletten im niedrigen Porositätsbereich ist hier qualitativ mit den weiteren Chargen vergleichbar.

4.1.3. Diskussion

Sowohl die NIR-Spektren der Tabletten aus reinem MicroceLac als auch aus Emcompress lassen sich mit der Porosität korrelieren. In Tab. 4.15 sind die wichtigsten Modelle anhand der Parameter Faktorenanzahl, *Standard Error of Prediction* und Beschreibung der Regressionsgeraden der Test Set-Validierung gegenübergestellt.

Tab. 4.15: Gegenüberstellung der grundlegenden Modellparameter der NIR-Modelle zur Bestimmung der Porosität von MicroceLac- und Emcompress-Tabletten

	MicroceLac-Modelle			Emcompress-Modelle			
	Standard- chargen	Erweitert durch andere Formate	Einge- schränkt auf mittlere Referenz- werte	Standard- chargen	Einge- schränkt >140 MPa	Erweitert durch andere Formate	Einge- schränkt >140 MPa
Anzahl Faktoren	5	5	3	5	4	5	5
SEP [%]	1,09 %	1,41 %	0,64 %	1,05 %	0,37 %	1,09 %	0,46 %
Korrelation	0,987	0,980	0,967	0,951	0,953	0,946	0,931
Steigung	0,985	0,971	0,973	0,965	0,950	0,958	0,948
Ordinaten- abschnitt	0,17	0,31	0,35	0,69	0,76	0,76	0,74

Sowohl für Modelle der MicroceLac- als auch der Emcompress-Tabletten wird zur Bestimmung der Porosität eine vergleichbare Anzahl an Faktoren benötigt. Die Porosität einer Tablette lässt sich nicht, obwohl eine Ordinatenverschiebung der Spektren bei beiden Hilfsstoffen mit steigendem Pressdruck zu beobachten ist, und so rein visuell schon eine einfache Zuordnung möglich ist, mit wenigen Faktoren beschreiben. Außerdem kann die Porosität nicht auf einen engen Wellenzahlen-

bereich, wie es zum Beispiel bei Identifikationsbanden von chemischen Verbindungen oder der Wasserbanden der Fall ist, festgelegt werden. Vielmehr spiegelt erst die Information des gesamten Spektrums die Porosität wieder. Lediglich Bereiche, in denen sehr wenige optische Informationen vorhanden sind, können unter einer minimalen Verbesserung entfernt werden. Hierbei ist vielmehr ein anderer Aspekt von praktischer Bedeutung: Durch Eingrenzung der spektralen Daten auf Kernbereiche wird eine Verkürzung der Analysendauer der zeitintensiven Modellberechnung möglich. Die Spektren der Emcompress-Tabletten erlaubten in dem vorliegenden Fall eine Einschränkung auf den Wellenzahlenbereich von 9000-4500 cm^{-1} . Beim Vergleich der Spektren von MicroceLac und Emcompress (Abb. 4.28) wird deutlich, dass im Falle eines MicroceLac-NIR-Spektrums bereits in den hohen Wellenzahlen ein Teil der optischen Informationen enthalten ist, während der für die Information wesentliche Bereich bei Emcompress erst ab einer Wellenzahl von ca. 9000 cm^{-1} beginnt.

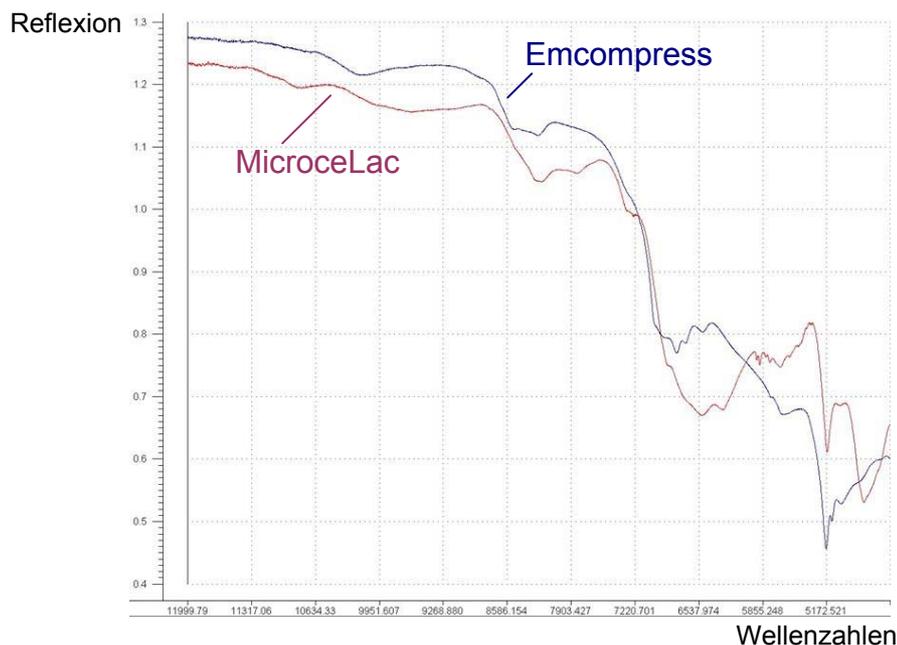


Abb. 4.28: NIR-Spektrum von Emcompress und MicroceLac im Vergleich (jeweils Standardcharge 3, alle Spektren der Charge auf eins gemittelt)

Die Modelle der verwendeten Standardchargen liegen sowohl bei MicroceLac als auch bei Emcompress mit einem Fehler von 1,09 % bzw. 1,05 % Porosität bei identischer Anzahl an Faktoren in einer vergleichbaren Fehlergröße. Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang der größere Referenzbereich, der für die MicroceLac Versuchsreihe durchführbar war. Die Modelle der MicroceLac-Tabletten erstrecken

sich über Werte von ca. 7-45 % Porosität, während die Emcompress-Modelle einen Wertebereich von 10-30 % Porosität umfassen. Eine Erweiterung des Porositätsbereichs wird in der Regel von einer Erhöhung des Standardfehlers begleitet. Für MicroceLac wird dieser Zusammenhang beispielsweise bei Betrachtung der Ergebnisse des eingeschränkten Wertebereichs deutlich. Ein Entfernen der schlecht vorhersagbaren Grenzbereiche liefert ein Modell, welches nicht nur eine Reduzierung von fünf auf drei Faktoren aufweist, sondern auch mit einer Abminderung des Fehlers von 1,41 % auf 0,64 % einhergeht. Diese Verbesserung des Modells durch Einschränkung des Referenzbereiches kommt der tatsächlichen Modellentwicklung in der Praxis nahe, da hier der Referenzbereich entsprechend des Zielwertes sinnvoll, also nicht zu weit, gewählt wird.

Auffällige qualitative Unterschiede zwischen den Modellsubstanzen sind ebenfalls bei Betrachtung der Regressionsgeradenparameter wie Steigung und Ordinatenabschnitt zu erkennen. Modelle aus MicroceLac-Tabletten zeigen durchweg einen sehr guten Zusammenhang zwischen Referenz und Vorhersage, der sich in Form einer nahezu perfekten Steigung und eines sehr geringen Ordinatenabschnitts äußert. Die entwickelten Emcompress-Modelle dagegen konnten diese Werte nicht erreichen. Als Konsequenz hieraus sollte bei einer angedachten Nahinfrarot-spektroskopischen Überwachung hinsichtlich der Porosität für Tabletten die Hilfsstoffauswahl bei der Entwicklung berücksichtigt werden.

Sehr hohe Porositätswerte werden für die Modelle über den gesamten Porositätsbereich von MicroceLac und Emcompress gleichsam schlecht vorhergesagt. Eine Tablette hoher Porosität ist sehr schwach verpresst worden, die Oberfläche zeigt noch eine große Anzahl an Poren und Öffnungen (vgl. Abb. 4.1 für MicroceLac und Abb. 4.13 für Emcompress). Im Vergleich zu Tabletten, die mit einem höheren Pressdruck verpresst werden, wird bei Tabletten hoher Porosität das NIR-Spektrum maßgeblich von der Oberfläche beeinflusst, ohne die tieferen Schichten der Tablette wirklich zu repräsentieren. Dies wird im *Agreement Plot* durch einen bogenförmigen Zusammenhang von Referenzwert und Vorhersagewert ausgedrückt. Ein solcher Verlauf deutet auch auf eine nicht-lineare Beziehung zwischen dem Spektrum und dem Referenzwert hin [17]. Die gewählte Vorbehandlung der Daten reicht hier nicht aus, um diese Nicht-Linearität auszugleichen.

Die Qualität der Emcompress-Modelle über den gesamten Wertebereich hält sich konstant. Hier wurden zu der Erweiterung durch andere Formate zusätzlich zwei Chargen gewölbter Tabletten eingeführt. Das Modell wird durch die Erweiterung der Chargenvielfalt durch eine leichte Erhöhung des SEP von 1,05 % auf 1,09 % begleitet. Im Gegensatz hierzu reagiert das Modell der MicroceLac-Tabletten auf die Erweiterung durch zusätzliche Chargen mit einer deutlichen Erhöhung des SEP von 1,09 % auf 1,41 % Porosität. Unter Berücksichtigung von Abb. 4.12 wird deutlich, dass diese Verschlechterung maßgeblich auf die zahlenmäßig gering vertretenen Tabletten mit sehr hoher Porosität zurückzuführen ist.

Eine gezielte Verbesserung konnte außerdem für das Emcompress-Modell durchgeführt werden. Aufgrund des charakteristischen Verformungsverhaltens von Calciumhydrogenphosphat Dihydrat während der Tablettenherstellung konnte der Bereich identifiziert werden, in dem Verformung durch Bruch und somit eine Teilchengrößenänderung abgeschlossen ist. Neue Modelle bei konstanter Teilchengröße führten in der Folge nicht nur zu einer Halbierung des SEP, sondern zum Teil auch zu einer Reduktion der benötigten Anzahl an Faktoren.

Ein weiterer Vorteil wird bei Betrachtung der *Agreement Plots* der einzelnen Modelle mit eingeschränktem Referenzwertebereich deutlich. Der Verlauf dieser Punktwolken verteilt sich gleichmäßig um die Regressionsgerade und nicht wie bei den Modellen, bei denen störende spektrale Unterschiede nicht vollständig durch die Vorbehandlung MSC entfernt werden konnten, in einem charakteristischen zum Teil bogenförmigen Verlauf.

Bei Überlegungen zu einem Modelldesign in der Nahinfrarot-Spektroskopie, sollte daher unbedingt die Änderung physikalischer Eigenschaften wie der Teilchengröße berücksichtigt werden. Hierdurch kann die Präzision des Modells über den gesamten Referenzbereich konstant gehalten werden. Des Weiteren ist zu prüfen, über welchen Wertebereich ein Modell unbedingt abgedeckt sein muss.

4.2. Tensile Strength

In diesem Kapitel wird anhand der gleichen Hilfsstoffe MicroceLac und Emcompress untersucht, welche Möglichkeiten die Nahinfrarot-Spektroskopie zur Bestimmung der Tensile Strength bietet. Da mit der Tensile Strength ein formatunabhängiger Referenzwert zur Verfügung steht, soll eine Ausweitung der Modelle auf verschiedene Formate (auch Oberflächenänderung durch Wölbung) untersucht und beschrieben werden.

4.2.1. Tensile Strength-Bestimmung mit NIRS: MicroceLac-Tabletten

Für diese Testreihe kamen die gleichen Tabletten und somit auch dieselben Spektren wie bereits für die Bestimmung der Porosität von MicroceLac-Tabletten zum Einsatz. Nachdem alle nicht zerstörerischen Prüfungen und Aufzeichnungen der Spektren abgeschlossen waren, wurde die Bruchfestigkeit der Tabletten mit dem Bruchfestigkeitstester TBH 210 TD (Erweka) getestet.

4.2.1.1. Referenzwert Tensile Strength zur Modellerstellung von MicroceLac-Tabletten

Abb. 4.29 zeigt den Verlauf der Tensile Strength in Abhängigkeit der Porosität der für die folgenden Modelle relevanten Chargen (fünf Standardchargen und die durch Formatänderungen bzw. Fülltieferhöhung erhaltenen Chargen). Die Tensile Strength ist wie die Porosität eine vom Pressdruck abhängige Größe [69]. Zwischen den beiden Parametern besteht ein exponentieller Zusammenhang. Bereits 1953 beschrieb Ryskewitch [65] diese Abhängigkeit mit Hilfe einer Exponentialfunktion an keramischem Material.

Mit fallender Porosität steigt die Tensile Strength der untersuchten Microcelac-Tabletten bis zu einem Wert von ca. 7 N/mm² an. Unabhängig vom Format erzielen Tabletten gleicher Porosität annähernd die gleiche Tensile Strength.

In Abb. 4.30 sieht man den Verlauf der Standardabweichung der Chargen unterteilt in die verschiedenen Tensile Strength-Werte eines Porositätsniveaus. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Tabletten mit einer kleinen Bruchfläche, zum Beispiel die Standardchargen, nicht so reproduzierbar gebrochen werden können. Vergrößert man die Tablette und somit auch die diametrale Bruchfläche, werden Tabletten eines Porositätsniveaus gleichmäßiger gebrochen, was in Form einer geringeren Standardabweichung zum Ausdruck kommt. Bei höheren Tensile Strength-Werten erhöht sich die Standardabweichung bis zu Werten von 0,24 N/mm². Eine niedrigporöse Tablette bricht hingegen nicht mehr genau diametral, die Bruchfläche gestaltet sich ungleichmäßig. In der Folge unterliegt auch die erzielte Bruchkraft Schwankungen. Bei der Modellerstellung wurde auf die Standardcharge 1 verzichtet.

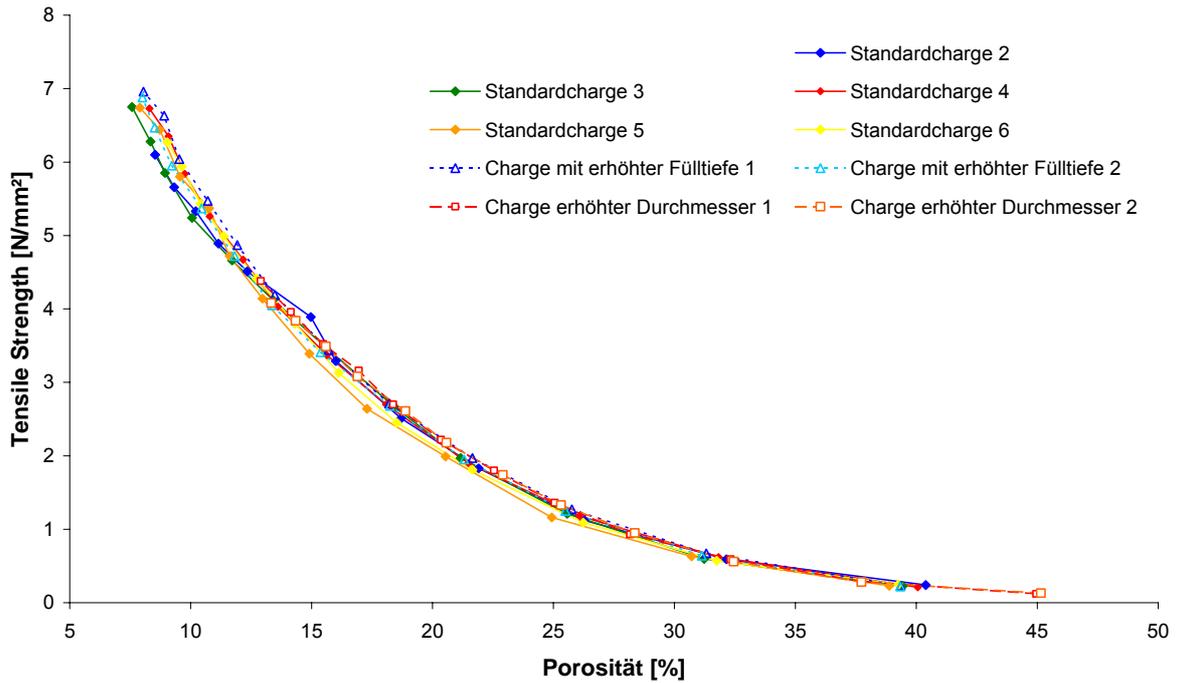


Abb. 4.29: Tensile Strength in Abhängigkeit der Porosität der untersuchten MicroceLac-Tabletten (Mittelwert der Tensile Strength und der Porosität aus je zehn Tabletten)

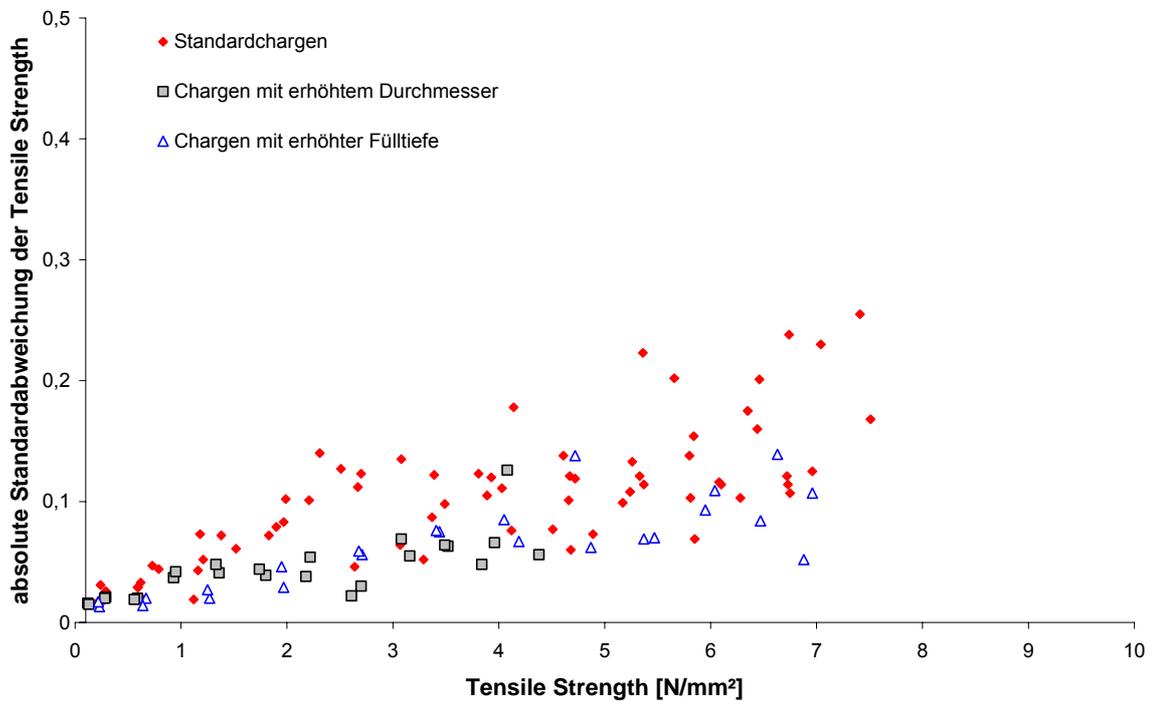


Abb. 4.30: Verlauf der absoluten Standardabweichung der Tensile Strength-Bestimmung von MicroceLac-Tabletten über den betrachteten Tensile Strength-Bereich von 0,2-8 N/mm² (n=10)

4.2.1.2. NIR-Spektren

Die Originalspektren der Testreihe wurden bereits in Abb. 4.4 (S. 58) aufgezeigt und anschließend im Zusammenhang mit dem Referenzwert Porosität beschrieben.

Betrachtet man nun die Spektren hinsichtlich der Tensile Strength, lässt sich feststellen, dass die Ordinatenabschnitte der einzelnen Spektren mit einer Zunahme des Tensile Strength-Wertes analog der Porosität steigen.

4.2.1.3. Modelle Standard

Zunächst wurde ein Modell erstellt, welches nur Tabletten eines Formates enthält. Hier wurden erneut ausschließlich die fünf Standardchargen betrachtet. Die Erstellung des Modells mit einer Kreuzvalidierung erfolgte unter Berücksichtigung von 600 Spektren, die jeweils einmal mittig von der Oberseite und der Unterseite von insgesamt 300 Tabletten aufgenommen wurden. Das Test Set bestand aus der gleichen Anzahl an Tabletten.

Das Modell wurde mit Spektren erstellt, die einer MSC über das komplette Spektrum von $12000\text{-}4500\text{ cm}^{-1}$ als Vorbehandlung unterzogen wurden. Bei der tatsächlichen Modellberechnung konnte dann eine Reduzierung des Wellenzahlenbereiches auf $9000\text{-}4500\text{ cm}^{-1}$ durchgeführt werden. Es wurden für die Berechnung nur zwei Faktoren benötigt. Mit einem Regressionskoeffizienten von 0,996 der Kreuzvalidierung konnte die Vorhersage der Spektren, die während der Kreuzvalidierung entfernt wurden, mit einem $\text{SEP}_{\text{Unscrambler}}$ von $0,19\text{ N/mm}^2$ erfolgen.

Tab. 4.16: Modellparameter der Ermittlung der Tensile Strength von MicroceLac-Tabletten (600 Spektren von fünf Standardchargen à 60 Tabletten auf zwölf Pressdruckniveaus)

Kreuzvalidierung	
Getestete Spektren	600 Spektren (entspricht 300 Tabletten)
Modell und Vorbehandlung	Reflexion Full MSC über das ganze Spektrum Wellenzahlen: 9000-4500 cm^{-1}
Anzahl der Faktoren	2
Korrelationskoeffizient (FCV, Validierung) der Regressionsanalyse Unscrambler	0,996
Steigung der Regressionsgeraden	0,992
Ordinatenabschnitt	0,024
SEP _{Unscrambler}	0,19 N/mm^2
Bias	-0,002

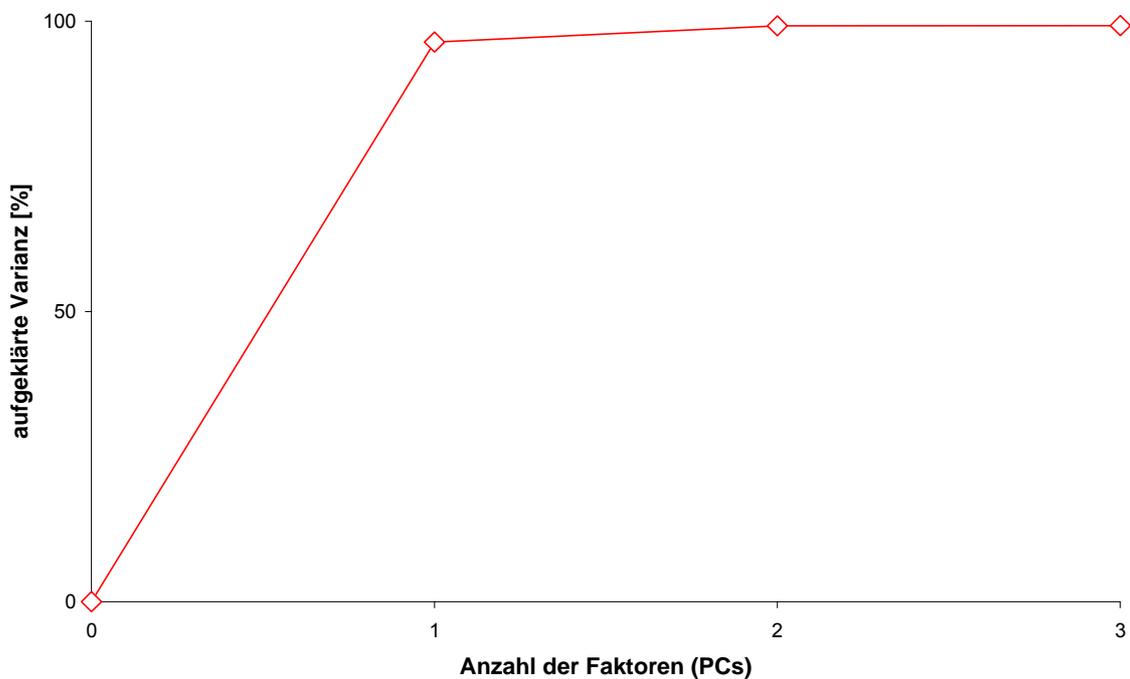


Abb. 4.31: aufgeklärte Varianz des Modells in Abhängigkeit der Anzahl an Faktoren

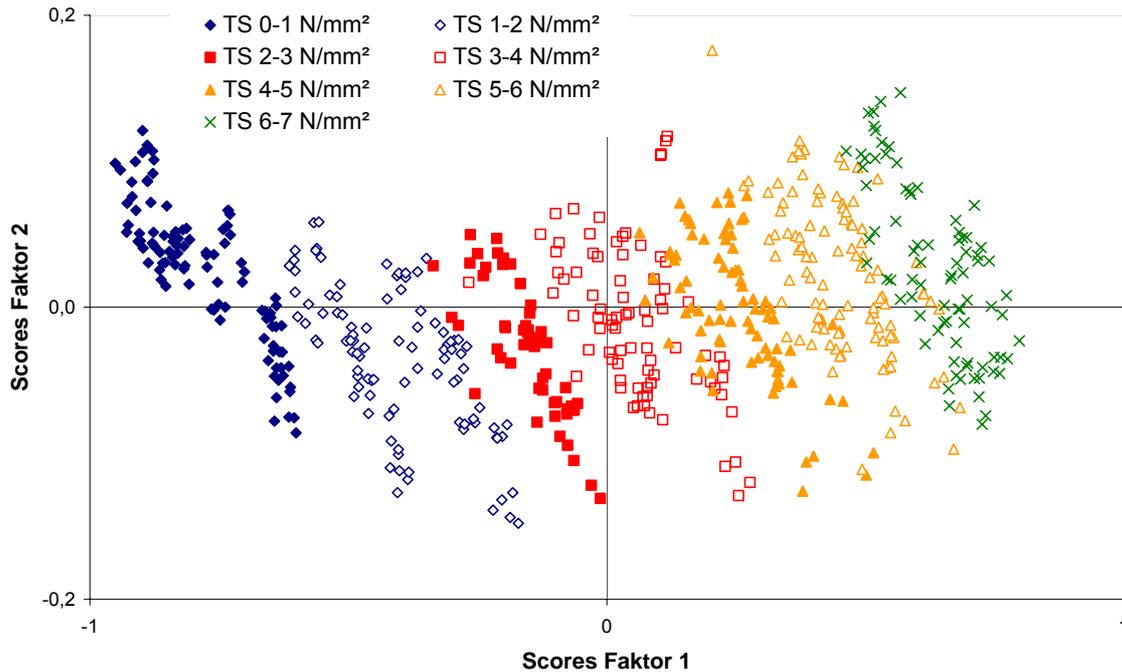


Abb. 4.32: Scores Plot des Modells

In Abb. 4.31 ist die aufgeklärte Varianz in Abhängigkeit der Anzahl an Faktoren abgebildet. Der erste Faktor klärt bereits den größten Teil der Varianz auf, dieses ist auch im farbigen Scores Plot (Abb. 4.32) zu erkennen. Faktor 1 trennt hier die Proben in horizontaler Richtung auf. Allerdings ist auch zu erkennen, dass erst durch den zweiten Faktor die Trennung der Proben vollständig erfolgt. Die Schräglage der Proben im Scores Plot kann so aufgeklärt werden.

Das unabhängige Test Set wurde mit diesem Modell getestet. Abb. 4.33 zeigt die graphische Aufarbeitung des Ergebnisses. Auch hier folgen die Predicted Tensile Strength-Werte einer sehr guten Korrelation. Der SEP des Test Sets ist um $0,01 \text{ N/mm}^2$ schlechter und beläuft sich auf $0,20 \text{ N/mm}^2$. Die Werte streuen sehr gleichmäßig um die Regressionsgerade, was auch der Korrelationskoeffizient von $0,99$ bereits erkennen lässt.

Wie in Abb. 4.33 außerdem zu erkennen ist, gruppieren sich Tabletten aus der gleichen Charge als Punktwolken. Dies lässt sich auch gut im Residuenplot (Abb. 4.34) erkennen. Hier werden die einzelnen Tabletten einer Charge ebenfalls durch zusammengehörige Punktwolken geordnet. Dies deutet auf eine Abhängigkeit des Referenzwertes von vielen äußeren Einflüssen hin, die jedoch kaum zu reproduzieren sind. Zu nennen ist hier beispielsweise die Luftfeuchtigkeit. Der SEP folgt über den gesamten Referenzbereich sehr konstant dem Niveau von $0,2 \text{ N/mm}^2$. Lediglich

die sehr hohen Tensile Strength-Werte werden mit einem etwas schlechteren SEP vorhergesagt. Ein bogenförmiger Verlauf wie er bei der Korrelation der Porosität der gleichen Spektren zu beobachten ist, tritt hier nicht auf. Die spektralen Daten konnten durch das Modell mit dem Referenzwert Tensile Strength in einen linearen Zusammenhang gebracht werden.

Tab. 4.17: Parameter der Test Set-Validierung zur Ermittlung der Tensile Strength von MicroceLac-Tabletten

Test Set-Validierung	
Getestete, dem Modell unbekannte Spektren	600 Spektren (entspricht 300 Tabletten)
Korrelationskoeffizient des <i>Agreement Plots</i>	0,991
Steigung der Regressionsgeraden	0,989
Ordinatenabschnitt	0,06
SEP	0,20 N/mm ²

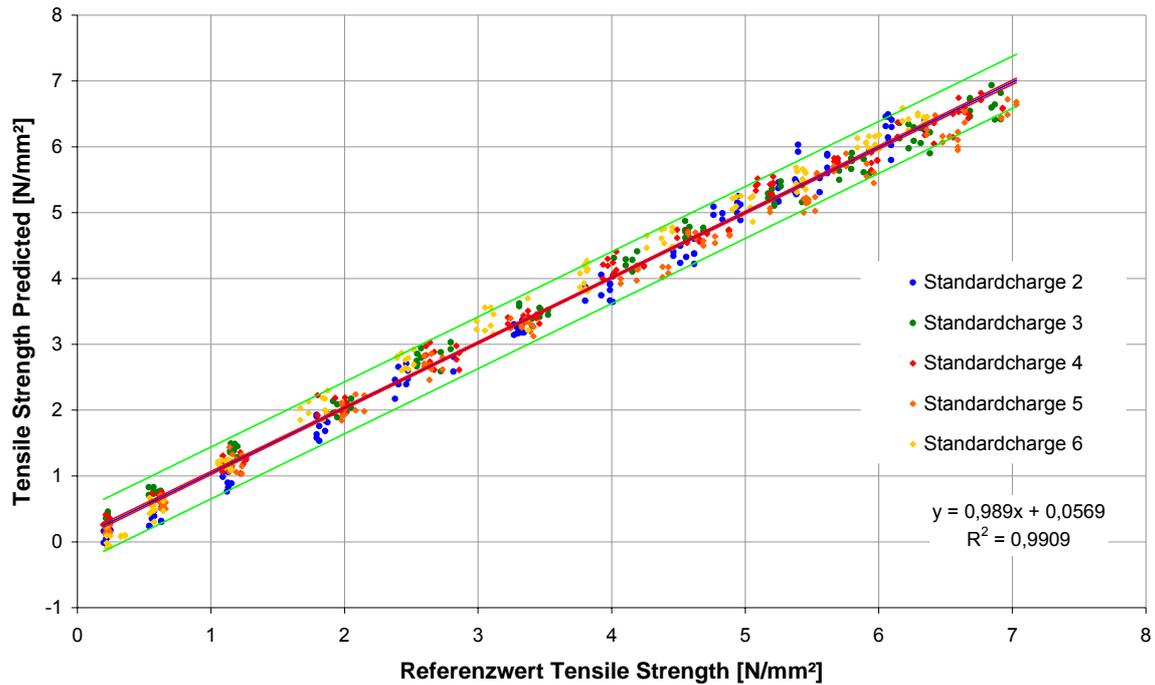


Abb. 4.33: Graphische Darstellung der Test Set-Validierung zur Ermittlung der Tensile Strength von MicroceLac-Tabletten (600 Reflexionsspektren von fünf Standardchargen à 60 Tabletten auf zwölf Pressdruckniveaus, Vorbehandlung: Full MSC über 12000-4500 cm⁻¹, Wellenzahlen 9000-4500 cm⁻¹, 2 PCs)

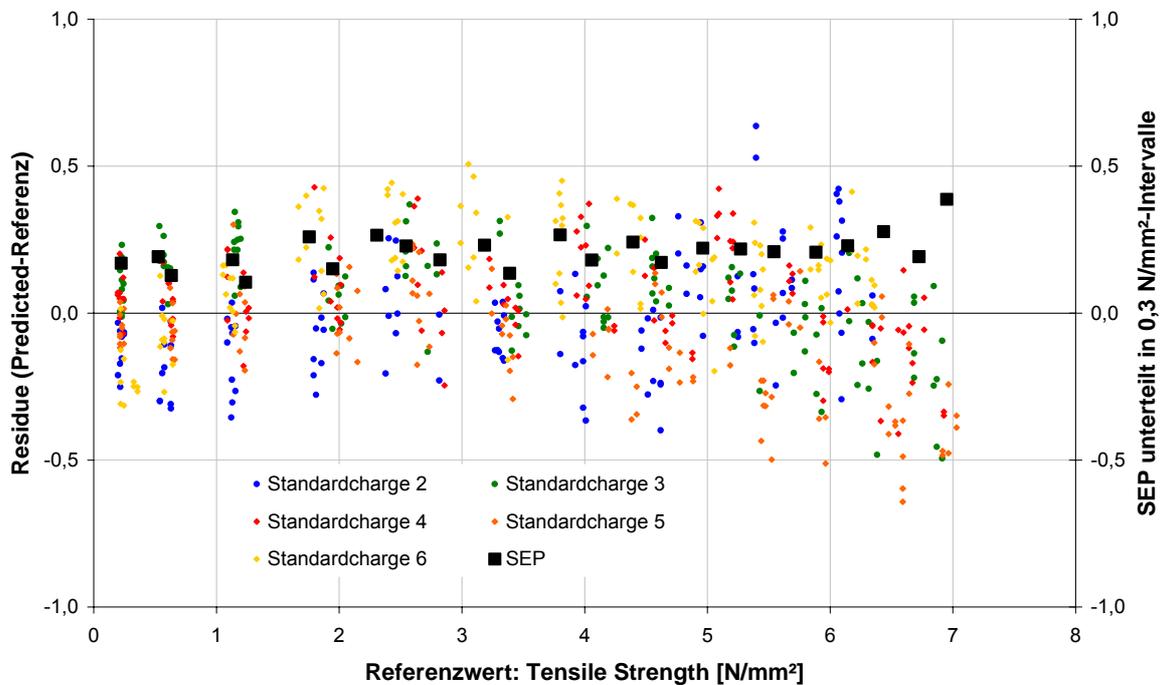


Abb. 4.34: Residuenplot kombiniert mit der Darstellung des SEP einzelner Tensile Strength-Intervalle

4.2.1.4. Modelle aus Mittelung der vorhandenen Spektren

Für die Bestimmung der Tensile Strength wurde ebenfalls versucht, ein verbessertes Modell zu entwickeln. Hierfür wurden die Spektren einer Tablette (Oberseite und Unterseite), die sich bei steigendem Pressdruck immer stärker unterscheiden, auf ein Spektrum gemittelt. Zum besseren Vergleich wurde die gleiche Vorbehandlung wie bei den Standardmodellen gewählt. Die Spektren wurden einer MSC über den kompletten Wellenzahlenbereich unterzogen und danach im Bereich von 9000-4500 cm^{-1} durch eine PLS1-Regression bewertet. Auch hier konnten sowohl in der Kreuzvalidierung als auch in der Test Set-Variante sehr hohe Korrelationen des *Agreement Plots* von 0,99 erreicht werden. Der SEP verbesserte sich ebenfalls geringfügig. Bei der Kreuzvalidierung erreichte er einen Wert von 0,15 N/mm^2 , während er für die Test Set-Validierung erneut etwas vergrößert bei einem Wert von 0,17 N/mm^2 lag.

In der graphischen Auswertung des Modells ist gut zu erkennen, dass gerade die hohen Tensile Strength-Werte eine Herausforderung für das Modell darstellen. Grundsätzlich ist eine Verbesserung der Modellqualität zu erkennen. Diese geht jedoch mit einem deutlichen Mehraufwand einher, der in der Praxis die Durchführung erschwert bzw. zeitlich verlängert.

Tab. 4.18: Modellparameter zur Ermittlung der Tensile Strength von MicroceLac-Tabletten (300 gemittelte Spektren der fünf Standardchargen à 60 Tabletten auf zwölf Pressdruckniveaus)

Kreuzvalidierung		Test Set-Validierung	
Modell und Vorbehandlung	gemittelte Reflexionsspektren (eine Spektrum pro Tablette) Full MSC über das ganze Spektrum, Wellenzahlen 9000-4500 cm^{-1}		
Anzahl Spektren zur Modellerstellung	300	Getestete, dem Modell unbekannte Spektren	300
Anzahl der Faktoren	2		
Korrelationskoeffizient (FCV, Validierung) der Regressionsanalyse Unscrambler	0,997	Korrelationskoeffizient des <i>Agreement Plots</i>	0,994
Steigung der Regressionsgeraden	0,996	Steigung der Regressionsgeraden	0,994
Ordinatenabschnitt	0,012	Ordinatenabschnitt	0,03
SEP _{Unscrambler}	0,15 N/mm^2	SEP	0,17 N/mm^2
Bias	-0,003		

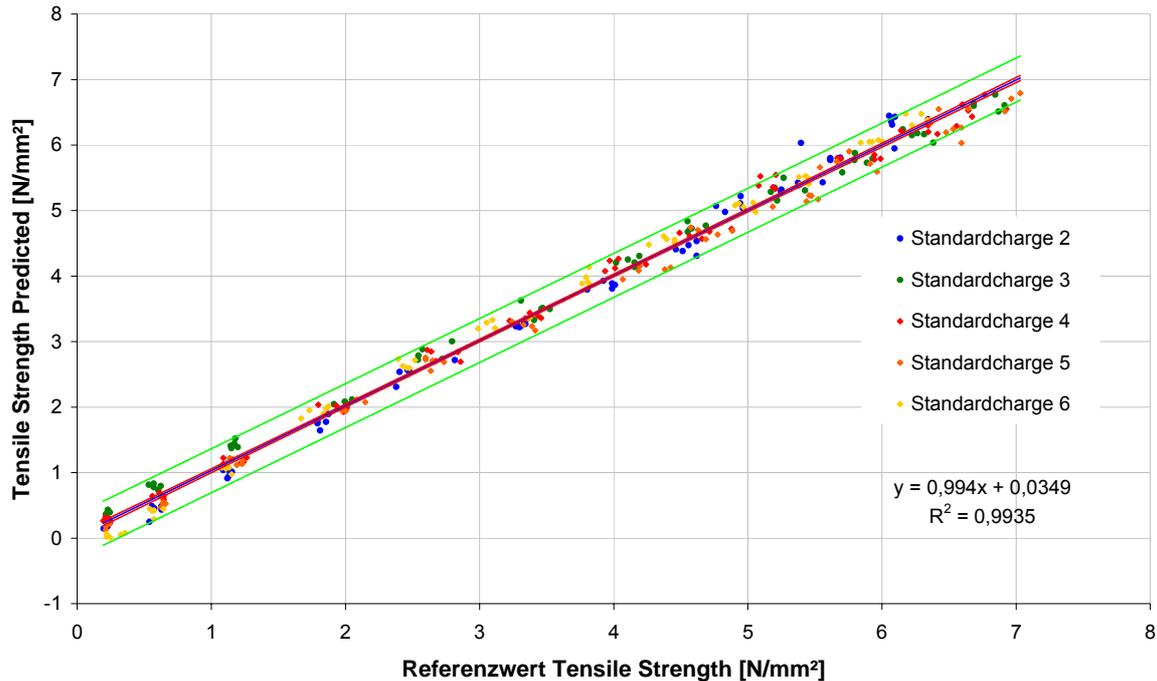


Abb. 4.35: Graphische Darstellung der Test Set-Validierung zur Ermittlung der Tensile Strength von MicroceLac-Tabletten (300 gemittelte Reflexionsspektren von fünf Standardchargen à 60 Tabletten auf zwölf Pressdruckniveaus, Vorbehandlung: Full MSC über 12000-4500 cm^{-1} , Wellenzahlen 9000-4500 cm^{-1} , 2 PCs)

4.2.1.5. Modelle bei Hinzunahme anderer Formate

Nachdem in dem Kapitel zur Erstellung von Porositätsmodellen gezeigt werden konnte, dass ein Modell unabhängig vom Durchmesser oder der Fülltiefe mit guten Vorhersagen realisiert werden kann, soll im Folgenden gezeigt werden, inwieweit ein solches Modell für die Vorhersage der Tensile Strength möglich ist.

Zur Erstellung des Modells standen nach Hinzunahme der Chargen mit erhöhter Fülltiefe und vergrößertem Durchmesser 1080 Spektren zur Verfügung. Weitere 1080 Spektren wurden im Anschluss für die Validierung des Modells verwendet. Das Reflexionsspektrum wurde erneut einer MSC über den kompletten Wellenlängenbereich unterzogen. Anschließend wurde der Wellenzahlenbereich auf 9000-4500 cm^{-1} eingegrenzt. Das entstandene Modell bestand in der Folge aus zwei Faktoren. Die Kreuzvalidierung lieferte eine sehr gute Korrelation von 0,992 bei einem $\text{SEP}_{\text{Unscrambler}}$ von 0,26 N/mm^2 .

Tab. 4.19: Modellparameter zur Ermittlung der Tensile Strength von MicroceLac-Tabletten (1080 Spektren der neun Chargen à 60 Tabletten auf zwölf Pressdruckniveaus)

Kreuzvalidierung	
Getestete Spektren	1080 Spektren (entspricht 540 Tabletten)
Modell und Vorbehandlung	Reflexion Full MSC über das ganze Spektrum Wellenzahlen: 9000-4500 cm^{-1}
Anzahl der Faktoren	2
Korrelationskoeffizient (FCV, Validierung) der Regressionsanalyse Unscrambler	0,992
Steigung der Regressionsgeraden	0,985
Ordinatenabschnitt	0,048
SEP _{Unscrambler}	0,26 N/mm^2
Bias	-0,002

Die Test Set-Validierung bestätigte die Parameter der Kreuzvalidierung. Hier konnte ein Korrelationskoeffizient im Agreement Plot von 0,986 erreicht werden.

In Abb. 4.36 ist das Ergebnis der Test Set-Validierung dargestellt. Der Fehler der Vorhersage (SEP) beläuft sich auf 0,25 N/mm^2 .

Abb. 4.37 betrachtet das Ergebnis durch Auftragen der Residuen und des SEP in 0,3 N/mm^2 -Intervallen differenzierter. Im niedrigen Tensile Strength-Bereich liegen die erzielten Vorhersagewerte sehr eng beieinander und streuen sehr wenig. Bei höheren Tensile Strength-Werten weitet sich der Vorhersagebereich auf und es kommt zu größeren Fehleinschätzungen. Besonders Standardcharge 6 wird fast über den kompletten Bereich zu hoch vorhergesagt. Eine auffällige Fehleinschätzung liegt bei den Tabletten mit einer erhöhten Fülltiefe vor. Diese werden vor allem in den hohen Tensile Strength-Werten zu niedrig bestimmt.

Die durch einen größeren Durchmesser ausgezeichneten Tabletten fallen bei der Modellerstellung nicht auf. In dem Bereich bis 4 N/mm^2 werden diese Tabletten ähnlich der unauffälligen Standardchargen vorhergesagt. Einschränkend ist jedoch zu erwähnen, dass Referenzwerte größer 4 N/mm^2 für Tabletten mit erhöhtem Durchmesser nicht untersucht wurden.

Tab. 4.20: Parameter der Test Set-Validierung zur Ermittlung der Tensile Strength von MicroceLac-Tabletten

Test Set-Validierung	
Getestete, dem Modell unbekannte Spektren	1080 Spektren (entspricht 540 Tabletten)
Korrelationskoeffizient des <i>Agreement Plots</i>	0,986
Steigung der Regressionsgeraden	0,976
Ordinatenabschnitt	0,10
SEP	0,25 N/mm ²

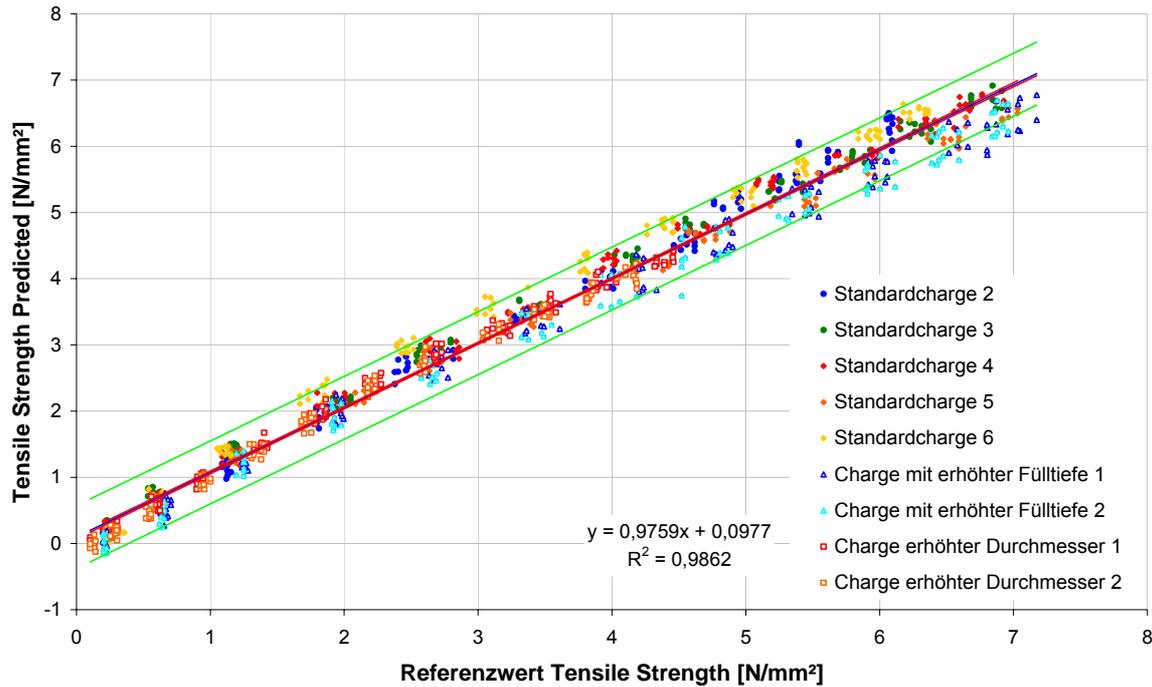


Abb. 4.36: Graphische Darstellung der Test Set-Validierung zur Ermittlung der Tensile Strength von MicroceLac-Tabletten (1080 Reflexionsspektren neun Charges à 60 Tabletten auf zwölf Pressdruckniveaus, Vorbehandlung: Full MSC über 12000-4500 cm^{-1} , Wellenzahlen 9000-4500 cm^{-1} , 2 PCs)

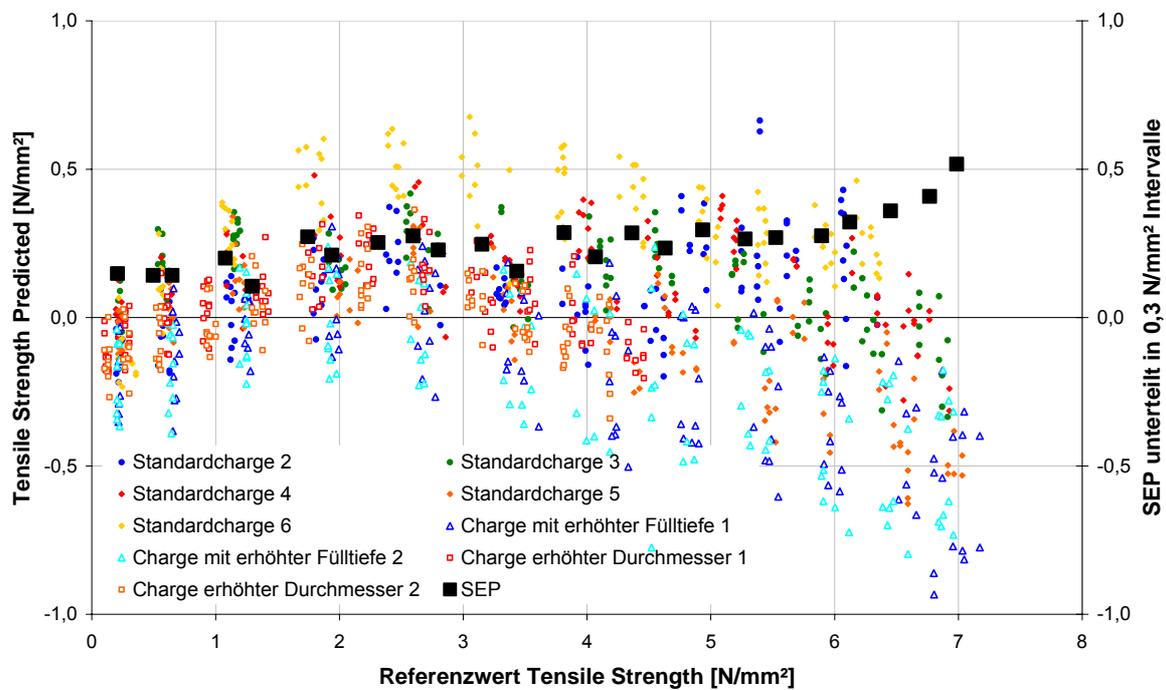


Abb. 4.37: Residuenplot kombiniert mit der Darstellung des SEP einzelner Tensile Strength-Intervalle

4.2.1.6. Einschränkung des Referenzwertebereichs

Für die Modellerstellung der Tensile Strength wurde in einem weiteren Schritt ebenfalls der Referenzwertebereich eingeschränkt. Dieser erstreckt sich über einen Bereich von 1,8-5,5 N/mm² und ist für die tatsächliche Praxisrelevanz bereits sehr breit gewählt, da in der Regel Zugfestigkeiten für Tabletten in einem Bereich bis ca. 4 N/mm² anzusiedeln sind. Um ein sicheres Modell zu erstellen, wird der Gültigkeitsbereich des Modells um einen Grenzbereich erweitert.

Insgesamt standen jeweils 540 Spektren zur Verfügung, die auf die gleiche Weise wie vorangegangene Modelle mit einer Full MSC über den gesamten Wellenzahlenbereich (s. Tab. 4.21) vorbehandelt wurden. Für den kleineren Referenzbereich wurde mit der Unscrambler-Software eine Faktorenanzahl von drei ermittelt. Dieses Modell lieferte eine sehr gute Korrelation von 0,99 in der Kreuzvalidierung und einen SEP_{Unscrambler} von 0,18 N/mm². In der Test Set-Validierung wurden diese Ergebnisse bestätigt.

Tab. 4.21: Modellparameter zur Ermittlung der Tensile Strength von MicroceLac-Tabletten des eingeschränkten Referenzwertebereiches (540 Spektren der neun Chargen à 30 Tabletten auf sechs Pressdruckniveaus)

Kreuzvalidierung		Test Set-Validierung	
Modell und Vorbehandlung	540 Reflexionsspektren Full MSC über das ganze Spektrum, Wellenzahlen 9000-4500 cm ⁻¹		
Anzahl Spektren zur Modellerstellung	540	Getestete, dem Modell unbekannte Spektren	540
Anzahl der Faktoren	3		
Korrelationskoeffizient (FCV, Validierung) der Regressionsanalyse Unscrambler	0,987	Korrelationskoeffizient des <i>Agreement Plots</i>	0,976
Steigung der Regressionsgeraden	0,972	Steigung der Regressionsgeraden	0,985
Ordinatenabschnitt	0,097	Ordinatenabschnitt	0,09
SEP _{Unscrambler}	0,18 N/mm ²	SEP	0,17 N/mm ²
Bias	0,0006		

4.2.1.7. Vergleich der einzelnen Modelle zur Tensile Strength-Bestimmung von MicroceLac-Tabletten

Im vorangegangenen Kapitel wurden verschiedene Modelle zur Bestimmung der Tensile Strength von MicroceLac-Tabletten erstellt und bewertet. Diese sollen hier nun gegenüber gestellt werden.

Es ist möglich, mit nur zwei Faktoren sehr stabile Modelle zur Porositätsbestimmung zu erstellen. Diese Modelle zeichnen sich durchweg durch eine sehr hohe Korrelation des vorhergesagten Wertes für die Tensile Strength mit dem tatsächlichen Referenzwert bei einer Steigung der Regressionsgeraden von nahezu eins aus.

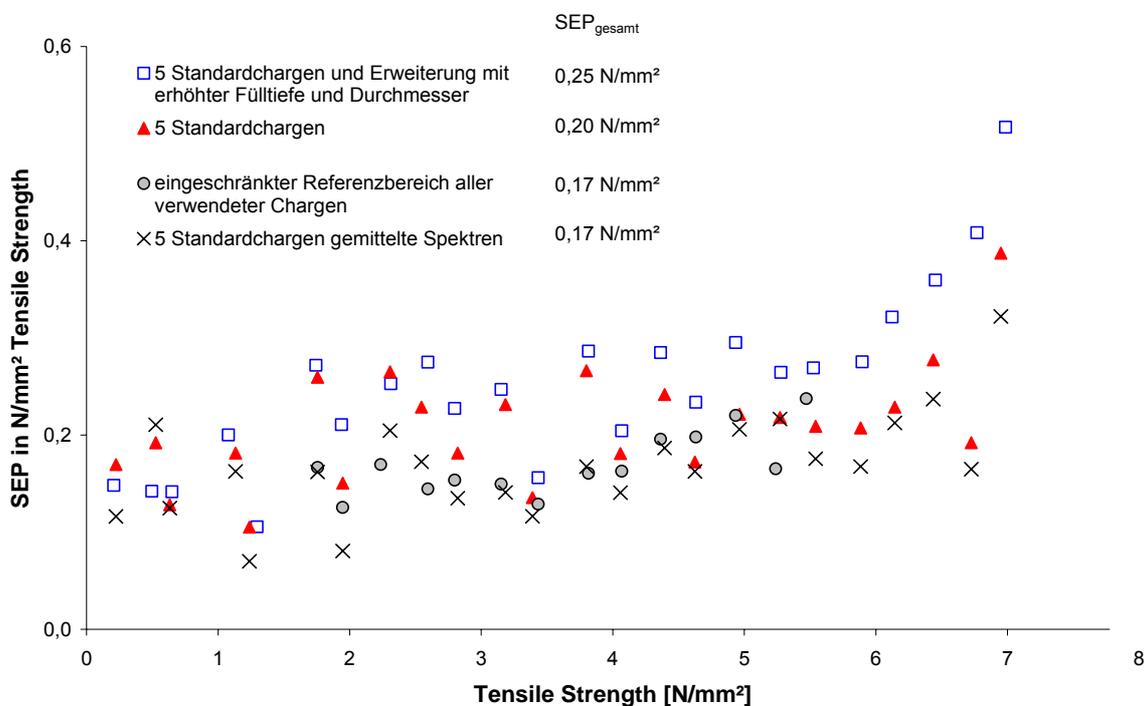


Abb. 4.38: SEP Verlauf in Abhängigkeit des Referenzwertes Tensile Strength unterschiedlicher Chargenanzahl und Referenzbereiche bei gleicher Vorbehandlung und Erstellungsparameter

In Abb. 4.38 werden die erreichten *Standard Errors of Prediction* der verschiedenen Modelle, die durch die Test Set-Validierung erhalten wurden, miteinander verglichen. Auffällig ist, dass der Vorhersagefehler über einen sehr weiten Referenzbereich unabhängig vom Modell konstant auf einem Niveau bleibt. Erst ab ca. 6 N/mm² verdoppelt sich dieser annähernd bei allen Modellen. Beim Vergleich dieses Verlaufes mit der Standardabweichung (Abb. 4.30) der Referenzmessung ist zu

erkennen, dass auch hier die Tensile Strength-Bestimmung mit zunehmendem Wert unregelmäßiger wird, was eine höhere Standardabweichung belegt. Die Standardabweichung der Bestimmung des Referenzwertes erreicht Werte bis $0,24 \text{ N/mm}^2$.

Somit liefern die erstellten Modelle vor allem im mittleren Wertebereich mit der Referenzmessung vergleichbare Vorhersagequalitäten.

Wenn das Modell der reinen Standardchargen mit dem Modell unterschiedlicher Tablettenformate zum Vergleich herangezogen wird, ist eine geringe Verschlechterung des SEP festzustellen. Vor allem die Chargen mit erhöhter Fülltiefe werden schlecht vorhergesagt.

Eine Mittelung der zwei je Tablette aufgenommener Spektren liefert ein Modell mit einem leicht verbesserten SEP von $0,20 \text{ N/mm}^2$ auf $0,17 \text{ N/mm}^2$, da die Variabilität der Spektren reduziert wird. Der Verlauf des SEP über die verschiedenen Tensile Strength-Bereiche ist allerdings grundsätzlich mit dem Modell der Standardchargen beider Spektren vergleichbar. Hinsichtlich der Praktikabilität der Anwendung in der Praxis stellt sich die Frage, ob die relativ geringe Verbesserung des Fehlers den Mehraufwand, der durch beidseitige Aufnahme der Tabletten entsteht, rechtfertigt. Diese Fragestellung müsste im jeweiligen praktischen Anwendungsfall gesondert beantwortet werden.

Eine Einschränkung auf einen für die Praxis relevanteren Referenzwertebereich bringt eine Verbesserung in der Vorhersagekraft des Fehlers von $0,25 \text{ N/mm}^2$ auf $0,17 \text{ N/mm}^2$, dieses geht allerdings mit einer Erhöhung der benötigten Faktoren einher.

4.2.2. Tensile Strength-Bestimmung mit NIRS:

Emcompress-Tabletten

Als zweiter Hilfsstoff wurde Emcompress verwendet. Genutzt wurden hier ebenfalls die gleichen Tabletten und Spektren, die bereits für die Modelle der Porosität zur Verfügung standen.

4.2.2.1. Referenzwert Tensile Strength zur Modellerstellung von Emcompress-Tabletten

Nach Bestimmung der Bruchkraft wurde die Tensile Strength für jede Tablette berechnet. Für die Berechnung der Tensile Strength der gewölbten Tabletten wurde statt der Bruchfläche das Volumen einer äquivalenten biplanen Tablette zur Berechnung herangezogen.

In Abb. 4.39 ist der Verlauf der Tensile Strength in Abhängigkeit der Porosität zu erkennen. Es lässt sich feststellen, dass mit steigender Porosität die Tensile Strength exponentiell abnimmt. Es ist des Weiteren zu sehen, dass die Tensile Strength in niedrigen Porositätsbereichen stärkeren Schwankungen unterliegt. Dieser Unterschied ist im Vergleich zu MicroceLac (Abb. 4.29) stärker ausgeprägt.

Die Standardabweichung der Tensile Strength ist in Abb. 4.40 aufgetragen. Im hohen Tensile Strength-Bereich steigt die Standardabweichung stark bis zu Werten von ca. 0,2 N/mm² an. Eine Unterscheidung der verschiedenen Chargen ist hier möglich. Gewölbte Chargen bzw. Chargen mit erhöhtem Durchmesser zeigen eine geringere Standardabweichung über den gesamten Wertebereich. Im Gegensatz dazu ist die Standardabweichung der Standardchargen und der Chargen mit erhöhter Fülltiefe gerade im aufsteigenden Wertebereich vergleichsweise hoch. Jain [34] fasst verschiedene Faktoren zur Beeinflussung der Tensile Strength-Messung zusammen. Unter anderem nennt er die Tablettenmaße als auch die Deformation des Materials als Einflussgrößen. Im Fall von Emcompress-Tabletten übt die Deformation im Bruchfestigkeitstest vor dem Bruch einen Einfluss auf das Messergebnis bzw. die Reproduzierbarkeit aus. Tabletten mit einem vergleichsweise großen Kontakt zur Bruchbacke werden unregelmäßiger gebrochen, als Tabletten deren Kontakt/Bruchflächen-Verhältnis geringer ausfällt.

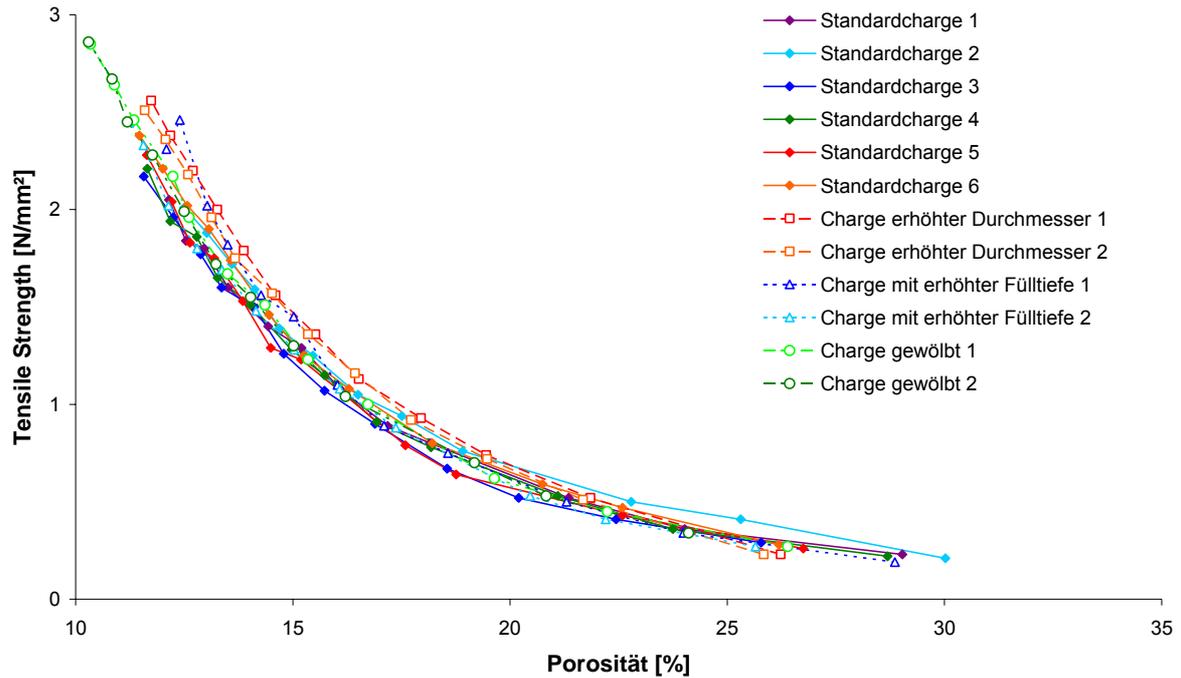


Abb. 4.39: Tensile Strength in Abhängigkeit der Porosität der untersuchten Emcompress-Tabletten (Mittelwert der Tensile Strength und der Porosität aus je zehn Tabletten)

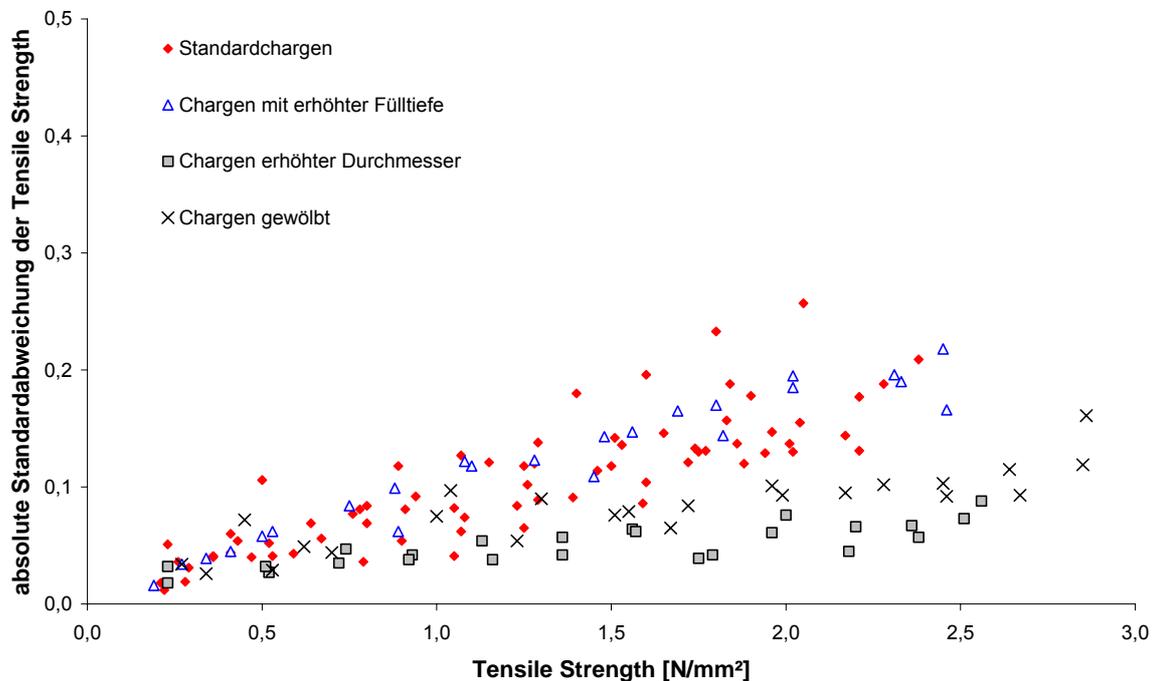


Abb. 4.40: Verlauf der absoluten Standardabweichung der Tensile Strength-Bestimmung von Emcompress-Tabletten über den betrachteten Tensile Strength-Bereich von 0,2-3 N/mm² (n=10)

4.2.2.2. NIR-Spektren

Betrachtet man die Originalspektren der untersuchten Emcompress-Tabletten (Abb. 4.16; S. 74) in Hinblick auf steigende Tensile Strength-Werte, kann auch hier ein Anstieg der Reflexion mit steigender Tensile Strength der Tabletten beobachtet werden.

4.2.2.3. Modelle Standard

Zunächst wurde ein Modell erstellt, in dem sich die Tablettenformate nicht unterschieden. Dieses Modell bestand aus 720 Reflexionsspektren der sechs Standardchargen. Die besten Ergebnisse lieferte die Umwandlung durch eine erste Ableitung nach Savitzky Golay. In Abb. 4.41 sind die auf diese Weise vorbehandelten Spektren zu sehen. Es ist zu erkennen, dass gerade in Bereichen der Minima und Maxima eine Varianz zwischen den Spektren der unterschiedlichen Presskräfte vorhanden ist. Eine Begrenzung des Wellenzahlenbereichs auf weniger als 9000-4500 cm^{-1} ist nur unter Verlust der Modellqualität möglich.

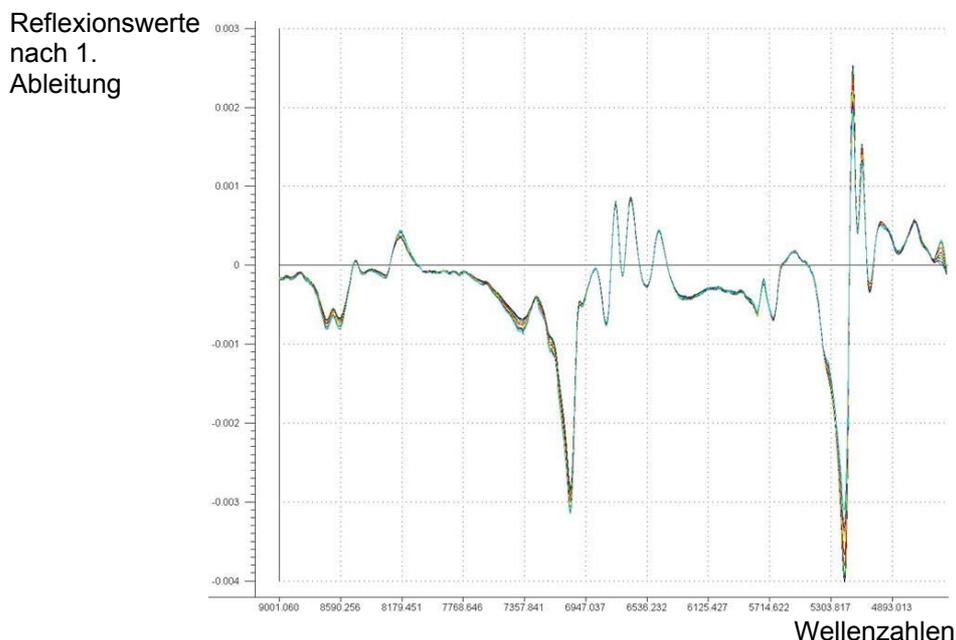


Abb. 4.41: Reflexionsspektren der Standardcharge 3 nach Vorbehandlung 1. Ableitung nach S. Golay

Wie aus Tab. 4.22 ersichtlich werden zur Modellerstellung zwei Faktoren benötigt. Es konnte eine Korrelation zwischen dem Referenzwert und der Vorhersage von 0,96 bei einer Steigung der Regressionsgeraden von 0,91 erzielt werden. Dies führt dazu, dass die Tensile Strength mit dem Modell tendenziell zu niedrig bestimmt wird.

Tab. 4.22: Modellparameter zur Ermittlung der Tensile Strength von Emcompress-Tabletten (720 Spektren der sechs Standardchargen à 60 Tabletten auf zwölf Pressdruckniveaus)

Kreuzvalidierung	
Getestete Spektren	720 Reflexionsspektren
Modell und Vorbehandlung	1. Ableitung nach Savitzky Golay
Anzahl der Faktoren	2
Korrelationskoeffizient (FCV, Validierung) der Regressionsanalyse Unscrambler	0,956
Steigung der Regressionsgeraden	0,910
Ordinatenabschnitt	0,108
SEP _{Unscrambler}	0,18 N/mm ²
Bias	-0,001

Das Modell wurde an einem unabhängigem Test Set mit dem in Abb. 4.42 dargestellten Ergebnis geprüft. In dem sehr niedrigen Tensile Strength Bereich werden einzelne Tabletten viel zu hoch vorhergesagt. Dies sind vor allem Tabletten der Standardchargen 1 und 2. Direkt an diesen Bereich schließt eine sehr gute Vorhersage an. Der terminale Bereich des Referenzbereichs wird wieder durch Tabletten mit schlechter Vorhersage dominiert. Auch in diesem Modell gruppieren sich Tendenzen der Vorhersage chargenweise. So wird beispielsweise Standardcharge 6 fast über den ganzen Wertebereich zu niedrig vorhergesagt. Der SEP der Test Set-Validierung liegt im Bereich der Kreuzvalidierung – bei 0,17 N/mm².

Tab. 4.23: Parameter der Test Set-Validierung zur Ermittlung der Tensile Strength von Emcompress-Tabletten

Test Set-Validierung	
Getestete, dem Modell unbekannte Spektren	720 Reflexionsspektren
Korrelationskoeffizient des <i>Agreement Plots</i>	0,927
Steigung der Regressionsgeraden	0,886
Ordinatenabschnitt	0,12
SEP	0,17 N/mm ²

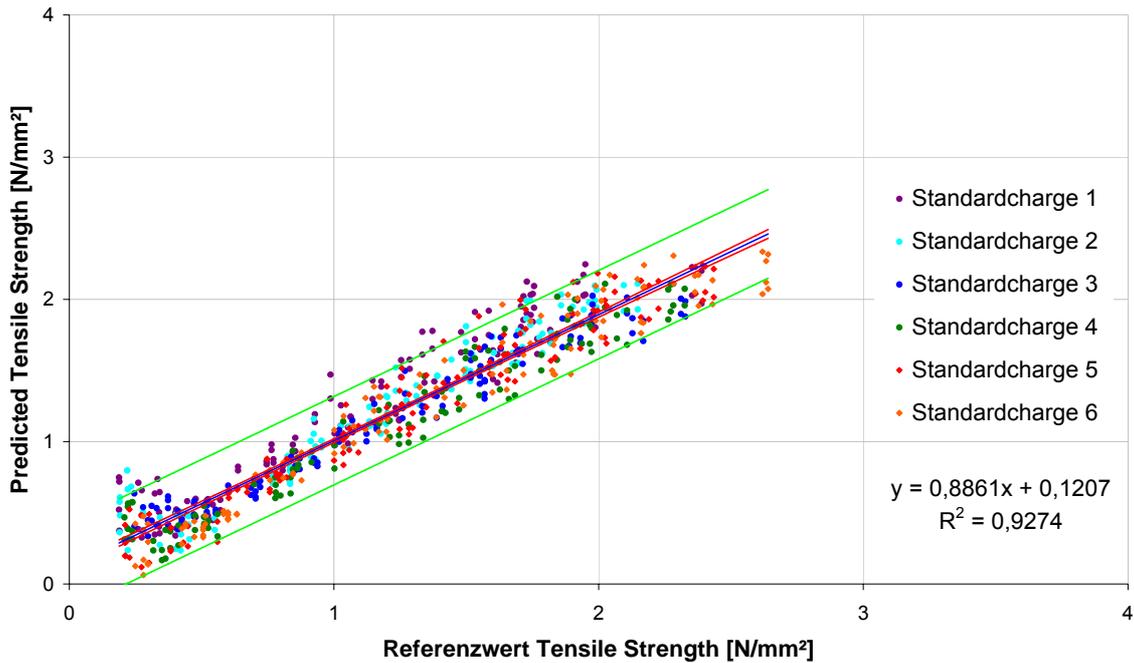


Abb. 4.42: Graphische Darstellung der Test Set-Validierung zur Ermittlung der Tensile Strength von Emcompress-Tabletten (720 Reflexionsspektren von sechs Standardchargen à 60 Tabletten auf zwölf Pressdruckniveaus, Vorbehandlung: 1. Ableitung nach Savitzky Golay, Wellenzahlen 9000-4500 cm⁻¹, 2 PCs)

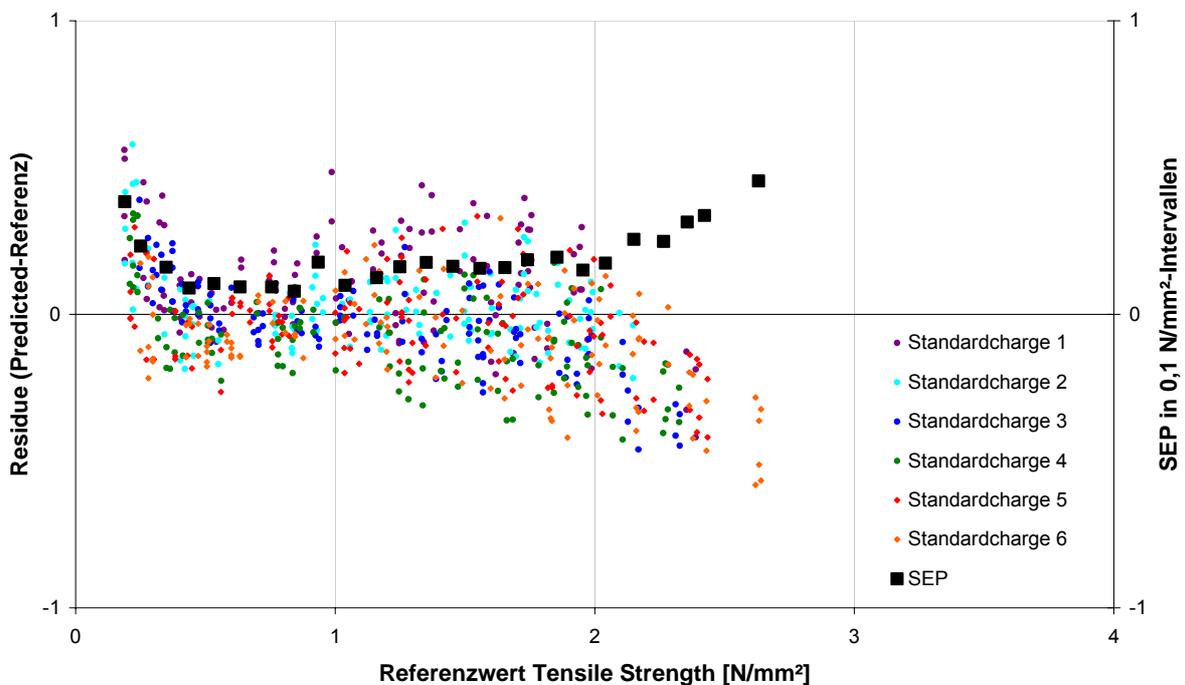


Abb. 4.43: Residuenplot kombiniert mit der Darstellung des SEP einzelner Tensile Strength-Intervalle

4.2.2.4. Modelle bei Hinzunahme anderer Formate

Für die im Folgenden beschriebene Modellerstellung wurden erneut Chargen mit den bereits bekannten Formatänderungen eingesetzt. Das vorgeschlagene Modell basiert auch hier auf nur zwei Faktoren. Die Modellparameter sind der Tab. 4.24 zu entnehmen. Das Modell setzt den Referenzwert mit dem Vorhersagewert in einer guten Korrelation von 0,96 in Beziehung. Die Regressionsgerade mit einer Steigung von 0,91 zeigt allerdings, dass die Werte tendenziell zu niedrig vorherbestimmt werden.

Tab. 4.24: Modellparameter zur Ermittlung der Tensile Strength von Emcompress-Tabletten (1440 Spektren der zwölf Chargen à 60 Tabletten auf zwölf Pressdruckniveaus)

Kreuzvalidierung	
Getestete Spektren	1440 Reflexionsspektren
Modell und Vorbehandlung	1. Ableitung nach Savitzky Golay
Anzahl der Faktoren	2
Korrelationskoeffizient (FCV, Validierung) der Regressionsanalyse Unscrambler	0,957
Steigung der Regressionsgeraden	0,913
Ordinatenabschnitt	0,115
SEP _{Unscrambler}	0,206 N/mm ²
Bias	-0,0002

In der Validierung durch das Test Set lässt sich der Trend des in Kap. 4.2.2.2 beschriebenen Modells bestätigen. Die Korrelation beläuft sich auf 0,92 bei einer weiter reduzierten Steigung von 0,89 (siehe hierfür Tab. 4.25). Dies bedeutet, dass vor allem hohe Werte zu gering vorhergesagt werden. Der Residuenplot (Abb. 4.45) bekräftigt diese Schlussfolgerung. Der SEP für dieses Modell beträgt 0,20 N/mm². Sowohl in niedrigen als auch in hohen Tensile Strength-Bereichen steigt der SEP besonders an. Die Chargen mit erhöhtem Durchmesser werden besonders schlecht vorhergesagt. Über den kompletten Referenzbereich liegen die Werte zu niedrig. Die gewölbten Tabletten werden in hohen Wertebereichen ebenfalls schlecht vorhergesagt. Dies liegt mitunter auch daran, dass dieser Referenzbereich im Modell nur durch die gewölbten Tabletten abgedeckt wurde, und somit relativ wenige Referenzspektren zur Berechnung zur Verfügung standen.

Tab. 4.25: Parameter der Test Set Validierung zur Ermittlung der Tensile Strength von Emcompress-Tabletten

Test Set-Validierung	
Getestete, dem Modell unbekannte Spektren	1440 Reflexionsspektren
Korrelationskoeffizient des <i>Agreement Plots</i>	0,924
Steigung der Regressionsgeraden	0,895
Ordinatenabschnitt	0,13
SEP	0,20 N/mm ²

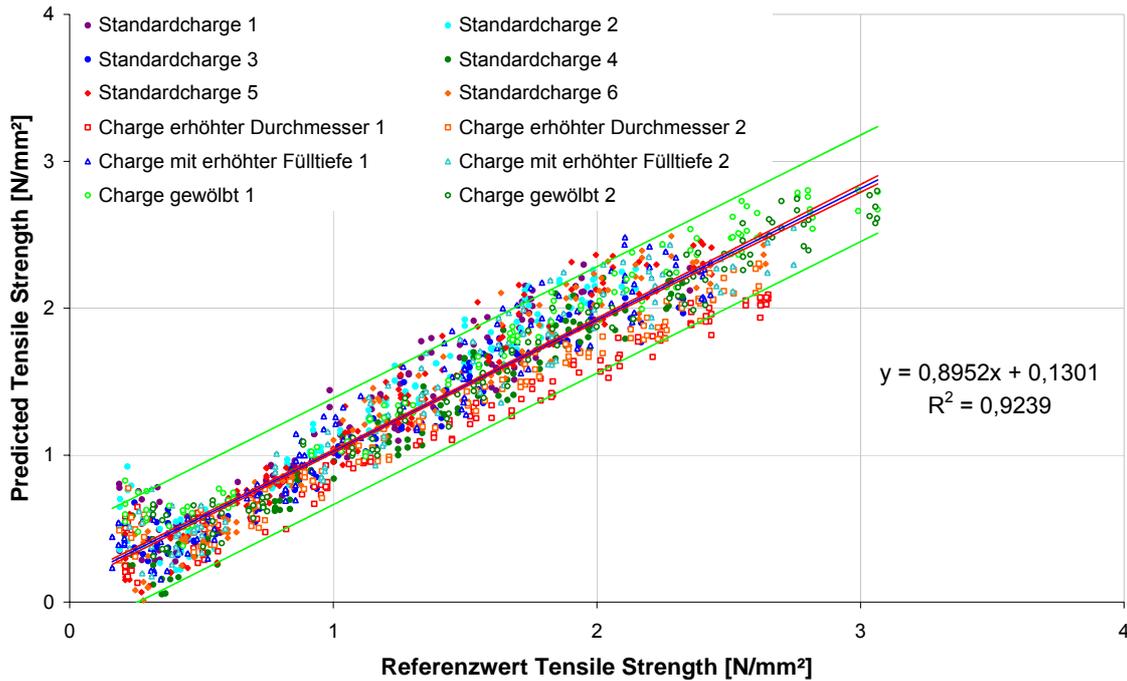


Abb. 4.44: Graphische Darstellung der Test Set-Validierung zur Ermittlung der Tensile Strength von Emcompress-Tabletten (1440 Reflexionsspektren von zwölf Chargen à 60 Tabletten auf zwölf Pressdruckniveaus, Vorbehandlung: 1. Ableitung nach Savitzky Golay, Wellenzahlen 9000-4500 cm^{-1} , 2 PCs)

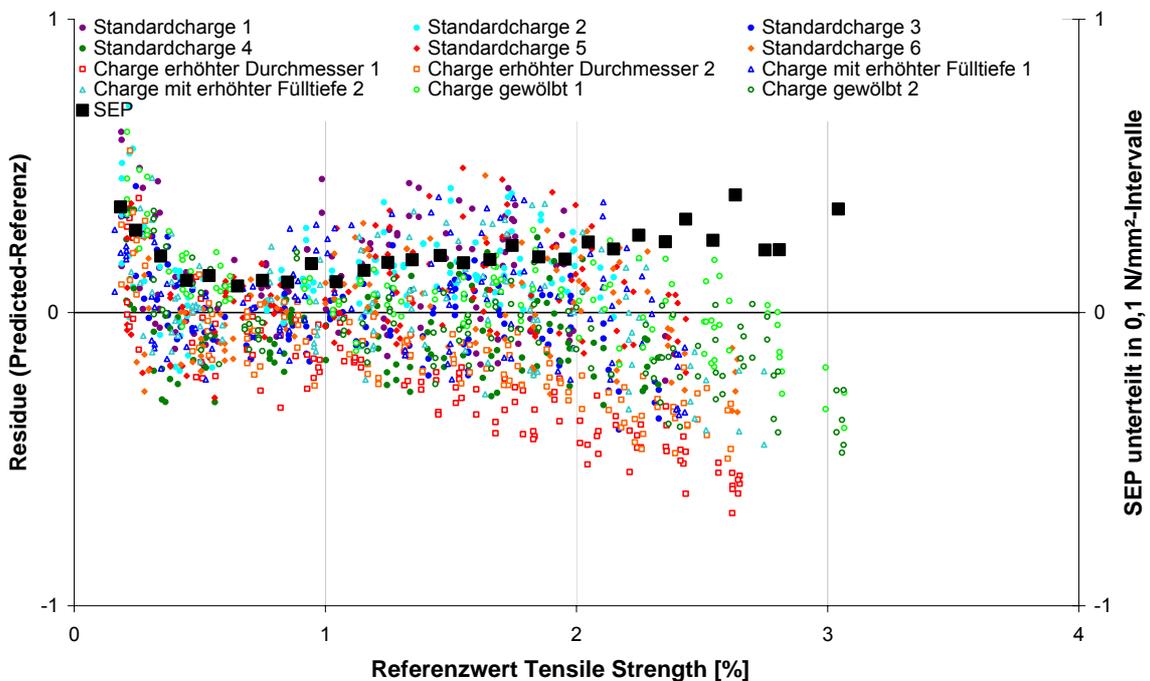


Abb. 4.45: Residuenplot kombiniert mit der Darstellung des SEP einzelner Tensile Strength-Intervalle

4.2.2.5. Modelle unter Berücksichtigung der Teilchengrößenänderung

Nachdem eine starke Verbesserung des Modells der Porosität für Emcompress-Tabletten durch Beschränkung der Proben auf Tabletten mit einheitlicher Teilchengröße erreicht werden konnte, wurde auch hier eine Einschränkung der verwendeten Proben durchgeführt. Durch Beschränkung auf Tabletten und Spektren, die mit einem Pressdruck größer als 140 MPa verpresst wurden, belief sich der Referenzbereich der Tensile Strength auf Werte zwischen 0,8-3,1 N/mm². Es standen 980 Spektren verschiedener Chargen zu Berechnung und Validierung zur Verfügung. Nach Entfernen der niedrigen Tensile Strength-Werte, konnte ein Modell erstellt werden, welches eine Erhöhung der Faktorenanzahl zur Folge hatte. Trotz höherer Anzahl an Faktoren bleibt die Korrelation und die Steigung der Regressionsgeraden vergleichbar mit den vorangegangenen Modellen. Auch die Validierung durch ein unabhängiges Test Set bestätigte diese Ergebnisse. Wie Tab. 4.26 zeigt, verbessert sich der SEP nur leicht auf 0,16 N/mm², welches hauptsächlich durch die Vorhersageverbesserung der hohen Tensile Strength-Werte zustande kommt. Die Beschränkung auf aus einheitlichen Partikeln bestehenden Tabletten zur Modellentwicklung bringt hier folglich keine Vorteile. Vielmehr wird das Modell durch eine Erhöhung der Faktoren sogar geschwächt und verliert an Robustheit.

Tab. 4.26: Modellparameter zur Ermittlung der Tensile Strength von Emcompress-Tabletten des eingeschränkten Referenzwertebereiches (980 Spektren der zwölf Chargen à 40 (bzw. 45) Tabl.)

Kreuzvalidierung		Test Set-Validierung	
Modell und Vorbehandlung	Reflexionsspektren, 1. Ableitung nach Savitzky Golay 9000-4500 cm ⁻¹		
Anzahl Spektren zur Modellerstellung	980	Getestete, dem Modell unbekannte Spektren	980
Anzahl der Faktoren	6		
Korrelationskoeffizient (FCV, Validierung) der Regressionsanalyse Unscrambler	0,946	Korrelationskoeffizient des <i>Agreement Plots</i>	0,903
Steigung der Regressionsgeraden	0,897	Steigung der Regressionsgeraden	0,900
Ordinatenabschnitt	0,176	Ordinatenabschnitt	0,149
SEP _{Unscrambler}	0,166 N/mm ²	SEP	0,16
Bias	0,0009		

4.2.2.6. Vergleich der einzelnen Modelle zur Tensile Strength-Bestimmung von Emcompress-Tabletten

In diesem Kapitel werden die vorgestellten Modelle für die Ermittlung der Tensile Strength von Emcompress-Tabletten vergleichend anhand der Abb. 4.46 bewertet.

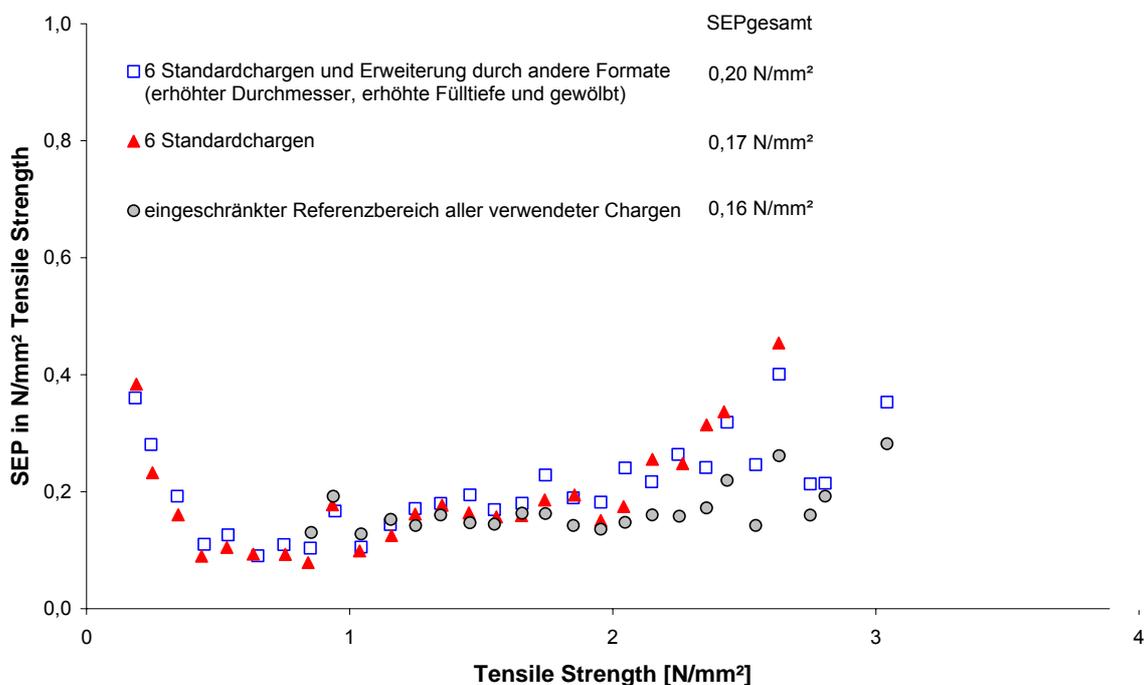


Abb. 4.46: SEP Verlauf in Abhängigkeit des Referenzwertes Tensile Strength unterschiedlicher Chargenanzahl und Referenzbereiche bei gleicher Vorbehandlung und Erstellungsparameter

Zunächst wird ein Blick auf die Vorhersage der Standardcharge und das Modell unter Hinzunahme der Zusatzchargen geworfen. Die Hinzunahme der Zusatzchargen liefert im Bezug auf den SEP_{gesamt} eine etwas schlechtere Vorhersagequalität. Der Verlauf des SEP über den kompletten Wertebereich zeigt jedoch, dass vor allem sehr hohe Tensile Strength-Werte, die in den einfachen Standardchargen im Übrigen nicht auftreten, eine schlechte Vorhersage liefern. Über den allen Chargen gemeinsamen Referenzbereich ist der SEP annähernd identisch und folgt einem Muster, da sowohl die niedrigen als auch die sehr hohen Tensile Strength-Bereiche schlecht vorhergesagt werden. Die Tabletten der niedrigen Tensile Strength Bereiche unterscheiden sich stark von den übrigen Tabletten. Die REM-Bilder (Abb. 4.13) der Emcompress-Tabletten vermitteln, dass gerade die mit geringem Pressdruck

hergestellten Tabletten eine sehr unregelmäßige und zerklüftete Oberfläche aufweisen. Diese führt zu Schwankungen in der Reflexion. Mit Anstieg des Pressdruckes wird die Oberfläche zunehmend gleichmäßiger. Das Versagen dieser Tabletten äußert sich zudem nicht als Brechen in Bruchstücke. Die Tabletten werden vielmehr zunächst soweit deformiert bis sie auseinander fallen bzw. zerdrückt werden. Tabletten hoher Tensile Strength zerbrechen dagegen in Bruchstücke. Hier ist die Bestimmung des Referenzwertes allerdings mit einem anderen Fehler behaftet. Die Tabletten sind hier bereits zu fest. Statt diametral zu brechen, erfolgt ein Bruch in ungleichmäßige Tablettenhälften oder es bricht sogar ein Teil der Tablette heraus. Eine Normierung auf die ideale Bruchfläche durch Außenmaße der Tablette liefert folglich einen Referenzwert, der fehlerbehaftet ist.

Es konnte gezeigt werden, dass eine Einschränkung des Referenzbereiches auf Tabletten gleicher Teilchengröße für die Bestimmung der Tensile Strength keinen Sinn macht. Das Modell benötigt vielmehr eine höhere Anzahl an Faktoren. Die SEP-Verteilung dieses Modells zeigt außerdem nur eine geringe Verbesserung im hohen Wertebereich. Infolge der auf sechs stark erhöhten Faktorenanzahl wird das Modell instabiler. Es ist zudem fraglich, ob diese Faktoren wirklich einen Bezug zur Tensile Strength ausdrücken oder eher andere Störfaktoren der Spektren verstärken. Es scheint, dass sich die Änderung der Teilchengröße, die durch die Aufnahme eines NIR-Spektrums mit erfasst wird, qualitätsverbessernd auf die Beschreibung der Tensile Strength durch ein NIR-Modell auswirkt. Wie Olsson et al. [47] bereits feststellten, ist die Partikelgröße des Ausgangsmaterials neben der Porosität eine strukturelle Größe, die mit der Tensile Strength unmittelbar in Beziehung steht. In dem durchgeführten Experiment von Olsson zeigten die in verschiedene Partikelgrößen klassierten Ausgangsmaterialien einen Anstieg der Tensile Strength mit sinkender Partikelgröße.

4.2.3. Diskussion

Sowohl die Spektren der Tabletten aus reinem MicroceLac als auch aus Emcompress lassen sich mit der Tensile Strength durch *Partial Least Square Regression* in Bezug bringen. In Tab. 4.27 werden die wichtigsten Modelle anhand der Parameter Faktorenanzahl, *Standard Error of Prediction* und Beschreibung der Regressionsgeraden der Test Set-Validierung verglichen.

Tab. 4.27: Gegenüberstellung der grundlegenden Modellparameter der NIR-Modelle zur Bestimmung der Tensile Strength von MicroceLac- und Emcompress-Tabletten

	MicroceLac-Modelle			Emcompress-Modelle		
	Standard- chargen	Erweitert durch andere Formate	Eingeschränkt auf mittlere Referenzwerte	Standard- chargen	Erweitert durch andere Formate	Eingeschränkt >140 MPa
Anzahl Faktoren	2	2	3	2	2	6
SEP [N/mm ²]	0,20	0,25	0,17	0,17	0,20	0,16
Korrelation	0,991	0,986	0,976	0,927	0,924	0,903
Steigung	0,989	0,976	0,985	0,886	0,895	0,900
Ordinaten- abschnitt	0,06	0,10	0,09	0,12	0,13	0,15

Alle Modelle zur Vorhersage der Tensile Strength kommen in der Regel unabhängig von der betrachteten Modellsubstanz mit einer geringen Anzahl von zwei Faktoren aus. Die Wahl des Referenzbereiches ist vielmehr entscheidend für eine Reduktion der Faktorenanzahl. Eine Einschränkung des Referenzbereichs hat eine Erhöhung der Faktorenanzahl zur Folge. Im Falle von MicroceLac wurde nur eine geringe Erhöhung auf drei Faktoren beobachtet, während die Emcompress-Modelle mit sechs Faktoren erstellt wurden.

Die höhere Qualität des Modells zur Bestimmung der Tensile Strength von Emcompress über einen weiten Referenzbereich liegt, anders als bei den Modellen der Porosität, gerade an der Hinzunahme der Spektren, die auch eine Teilchengrößenänderung berücksichtigen. Durch Vereinheitlichung der Spektren wird ein wichtiger Aspekt, der bei der Modellerstellung der Tensile Strength benötigt wird, entfernt.

In Folge der Einschränkung des Referenzbereiches der MicroceLac-Tabletten konnte eine scheinbare Verbesserung der Vorhersage in einem relevanten Bereich der Tensile Strength festgestellt werden. Diese Verbesserung, die sich durch eine Reduzierung des SEP über den gesamten betrachteten Tensile Strength-Verlauf äußert, begründet sich allerdings ausschließlich auf die Hinzunahme eines dritten Faktors. Wird dieser dritte Faktor aus dem Modell entfernt, liegt der SEP hier ebenfalls auf einem vergleichbaren Niveau mit dem der Vorhersage über den gesamten Referenzbereich.

Zusammenfassend lässt sich sogar sagen, dass eine Verbesserung durch Einschränkung, wie sie bei den Porositätsmodellen beobachtet wurde, im Fall der Korrelation mit der Tensile Strength nicht erreicht wird.

Die Erweiterung der Modelle der Standardchargen durch andere Formate verlief bei beiden Substanzen erfolgreich. Das erstellte Modell war in der Lage, auch hier die Tensile Strength-Werte mit dem Spektrum in Korrelation zu bringen. Der SEP der Validierung verschlechterte sich in beiden Fällen minimal. Vor allem hohe Werte, die zum Teil erst durch diese andersformatigen Tabletten hinzugekommen sind, werden schlecht bestimmt. Für das MicroceLac-Modell fallen vor allem die Chargen mit erhöhter Fülltiefe mit einer Tendenz für zu niedrige Bestimmung auf, während bei dem Emcompress-Modell die Chargen mit erhöhtem Durchmesser auffällig zu niedrig ermittelt werden.

Die Vorhersagequalität der MicroceLac-Tabletten ist, wie bereits bei der Porositätsbestimmung zu beobachten war, durchweg besser. Trotz ähnlicher SEP-Bereiche fast aller Modelle muss berücksichtigt werden, dass der kalibrierte Referenzbereich von MicroceLac-Tabletten doppelt so breit angelegt wurde wie der von Emcompress. Der Qualitätsunterschied kommt besonders zum Vorschein, wenn die Parameter der Regressionsgeraden der Validierung verglichen werden. Die Regressionsgerade des *Agreement Plots*, die den Zusammenhang zwischen dem vorhergesagten Wert und dem tatsächlich gemessenen Wert beschreibt, liefert bei MicroceLac neben sehr hohen Korrelationen eine nahezu perfekte Steigung. Im Fall von Emcompress lässt vor allem die flache Steigung der Regressionsgeraden des *Agreement Plots* die Modellqualität erkennen. Hier zeigt sich, dass Spektren von Tabletten mit hoher Tensile Strength zu niedrig vorhergesagt werden.

Der Qualitätsunterschied in der Vorhersage physikalischer Kenngrößen von Tabletten der getesteten Substanzen ist besonders für die Modelle der Tensile Strength ausgeprägt. Hierzu soll noch einmal das Ergebnis der Referenzwertbestimmung betrachtet werden. MicroceLac als Modellsubstanz zeigt eine sehr gut reproduzierbare Abhängigkeit der Tensile Strength von der erzielten Porosität. Die Standardabweichung der neun untersuchten Chargen liegt ebenfalls in einem sehr engen Bereich. Anders verhält es sich bei Emcompress. Hier unterscheiden sich die Chargen vor allem im hohen Bereich der Tensile Strength - dies kommt auch in der Standardabweichung zum Ausdruck. Vergleicht man die Standardabweichungen beider Chargen bei einer Tensile Strength von ca. 3 N/mm² liegt die der Emcompress-Tabletten um etwa den doppelten Wert höher als die der MicroceLac-Tabletten. Die NIR-Spektroskopie als indirekte Analysenmethode spiegelt in diesem Fall, den Fehler, den bereits die Referenzmethode in sich birgt, in Form einer geringeren Korrelation und vor allem flacheren Steigung der Regressionsgerade wider. In der Folge sollte bei einer Tablettenrezepturentwicklung mit geplanter NIR-spektroskopischer Überwachung der Tensile Strength wie bereits bei der Porositätsbestimmung die Auswahl der verwendeten Hilfsstoffe berücksichtigt werden. Die Hilfsstoffwahl kann die Qualität des Modells beeinflussen. Im Unterschied zu Modellen der Porositätsbestimmung wirkt sich ein breit angelegter Referenzwertbereich positiv auf die Robustheit des Modells zur Bestimmung der Tensile Strength aus.

4.3. Mittlerer Porenradius

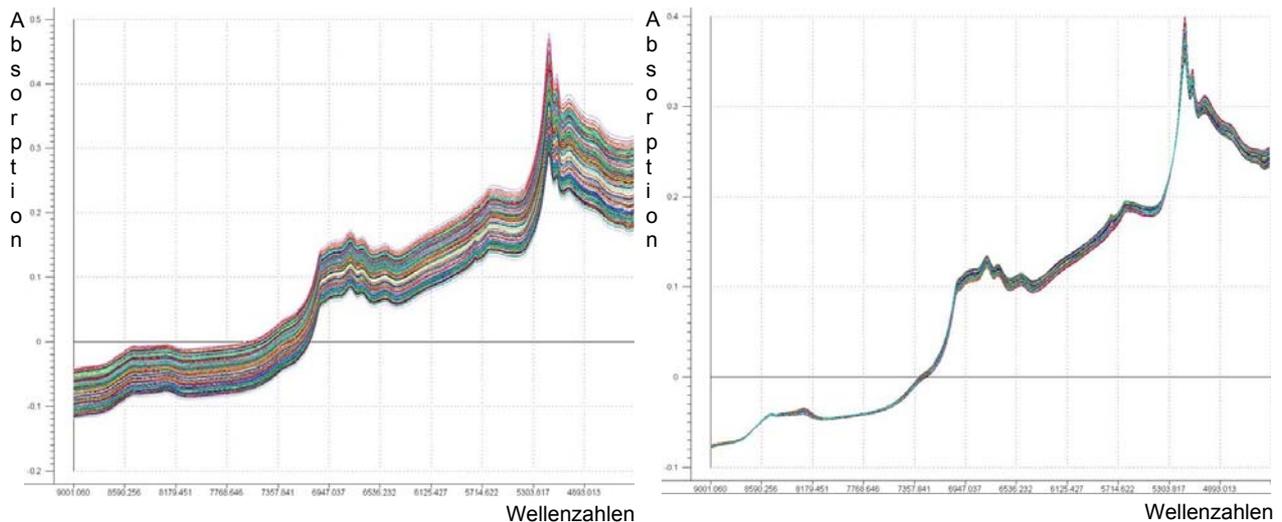
Werden Tabletten mit Hilfe der Quecksilberporosimetrie vermessen, kann nicht nur der Wert für die Porosität, sondern auch der mittlere Porenradius bestimmt werden. Dieser kann auf zwei unterschiedliche Arten, wie sie bereits im Theoretischen Teil beschrieben wurden, ermittelt werden.

Der mittlere Porenradius bzw. die Untersuchung der Porenstruktur von Tabletten eignet sich als Informationsquelle für das Verhalten während der Tablettierung von Materialien. Mit Hilfe der Quecksilberporosimetrie und Betrachtung der Porengrößenverteilung gelang es Westermarck [77, 78] die Fragmentierung und plastische Verformung von Mannitol-Granulat während des Pressvorgangs zu erkennen. Juppo [35] beschreibt sogar einen Zusammenhang zwischen der Tablettenfestigkeit und der Porengrößenverteilung für granuliert Lactose, Glucose und Mannitol. Die Bruchkraft der Tabletten erhöhte sich mit einer Zunahme der Poren kleiner als 200 nm bei gleichzeitiger Reduzierung der Poren größer als 500 nm.

In diesem Kapitel soll nun aufgezeigt werden, ob der mittlere Porendurchmesser einer Probe mit NIR-Spektren korrelierbar ist und welche Methode der Referenzwertermittlung für die Vorhersage des mittleren Porenradius von Emcompress-Tabletten besser geeignet ist.

4.3.1. NIR-Spektren

Die NIR-Spektren der verwendeten 126 Tabletten wurden zunächst in Absorptionsspektren umgewandelt. Eine MSC als Vorbehandlungsmethode reduzierte die Ordinatenverschiebung der Originalspektren. Die unbehandelten sowie die vorbehandelten Spektren sind in Abb. 4.47 dargestellt.



Unbehandelte Absorptionsspektren
9000-4500 cm^{-1}

Absorptionsspektren nach Full MSC
9000-4500 cm^{-1}

Abb. 4.47: verwendete NIR-Absorptionsspektren (Emcompress-Tabletten)

4.3.2. Referenzwert

Für die Ermittlung des Referenzwertes wurden Emcompress-Tabletten mit von 70 auf 200 MPa steigenden Pressdrücken auf der Flexitab im seriellen Modus gepresst. Der untersuchte Pressdruckbereich liegt somit in einem für die Praxis relevanten Bereich. Außerdem findet hier, wie die Untersuchung der für die Modellerstellung von Porosität und Tensile Strength verwendeten Tabletten gezeigt hat, eine Fragmentierung der Emcompress-Partikel statt, so dass Poren durch kleinere Partikel mit steigendem Pressdruck zunehmend geschlossen werden. Die untersuchten Tabletten wurden jeweils paarweise entsprechend der Herstellungsbedingungen sortiert und mit dem Quecksilberporosimeter vermessen. Die Tabletten weisen Porositäten von 13 bis 22 % auf.

Abb. 4.48 zeigt beispielhaft die Porenverteilung dreier Emcompress-Tabletten unterschiedlichen Verdichtungsgrades. Mit steigendem Pressdruck sinkt die Porosität und somit auch das insgesamt in die Probe eingedrungene Quecksilber. Durch den Vergleich der Kurven des kumulativ verbrauchten Quecksilbers und des je Porengröße eingedrungenen Quecksilbers ist gut zu erkennen, dass diese zwei unterschiedlichen Berechnungen des Mittleren Porenradius zu unterschiedlichen Radien führen. Je stärker die Tablette verdichtet wurde, desto geringer fällt der Unterschied zwischen den beiden Berechnungsmethoden ins Gewicht.

In Tabletten, die mit einem Pressdruck von 75 MPa verpresst wurden, konnten bereits Poren mit einer Größe von ca. 2 μm detektiert werden. Diese verschwinden mit zunehmendem Pressdruck zugunsten kleinerer Poren, so dass der Peak der maximalen Quecksilberintrusion in Richtung kleinerer Radien verschoben wird. Ab einem Porenradius von ca. 0,2 μm gleichen sich die Intrusionskurven der drei dargestellten Emcompress-Tabletten. Die Porengrößen werden trotz steigenden Pressdrucks nicht weiter reduziert. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass sich die Porosität der untersuchten Tabletten insgesamt hauptsächlich aus Makroporen zusammensetzt.

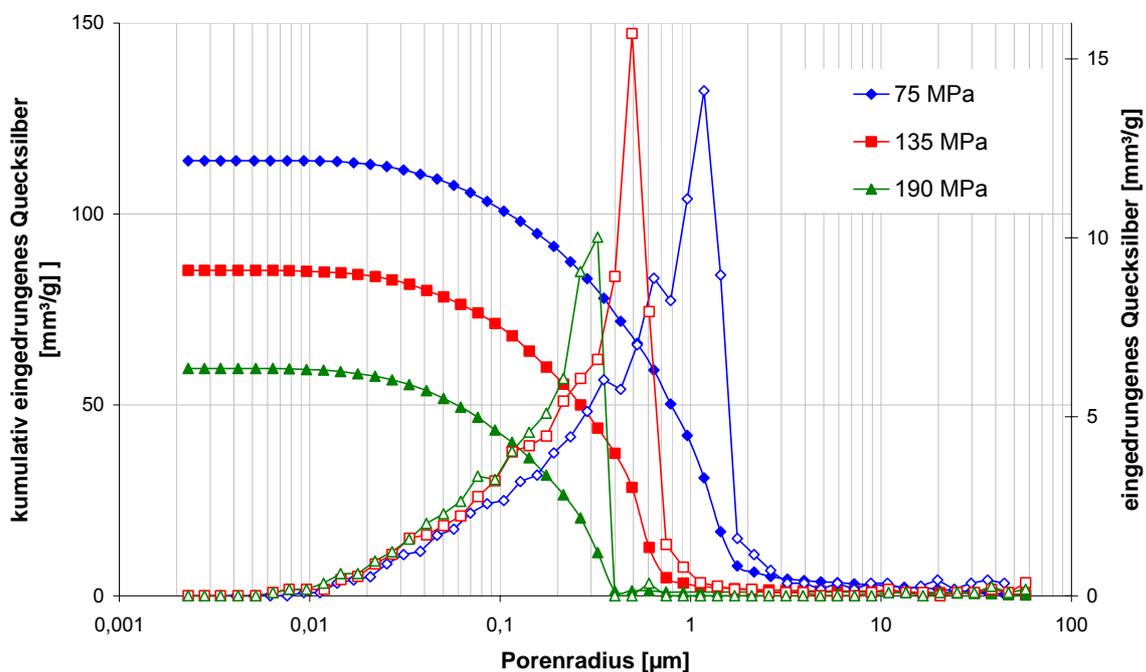


Abb. 4.48: Porenverteilung von drei ausgewählten Emcompress-Tabletten unterschiedlicher Verdichtung (gefüllte Symbole: kumulativ; offene Symbole: eingedrungenes Quecksilber pro Porengröße)

In Abb. 4.49 ist die exponentielle Abnahme des Mittleren Porenradius gegenüber dem aufgetragenen Pressdruck für beide Berechnungsarten aller untersuchten Tabletten abgebildet. Die Berechnung des Mittleren Porenradius mit der *Range* Methode ermittelt nominell einen höheren Wert. Diese verringern sich mit steigendem Pressdruck stärker als der mit der *50 %* Methode berechnete mittlere Porenradius. Ein Vergleich der erhaltenen Referenzwerte auf gleichem Pressdruckniveau zeigt, dass die Ermittlung der Mittleren Porenradien für beide Methoden großen Schwankungen unterliegt.

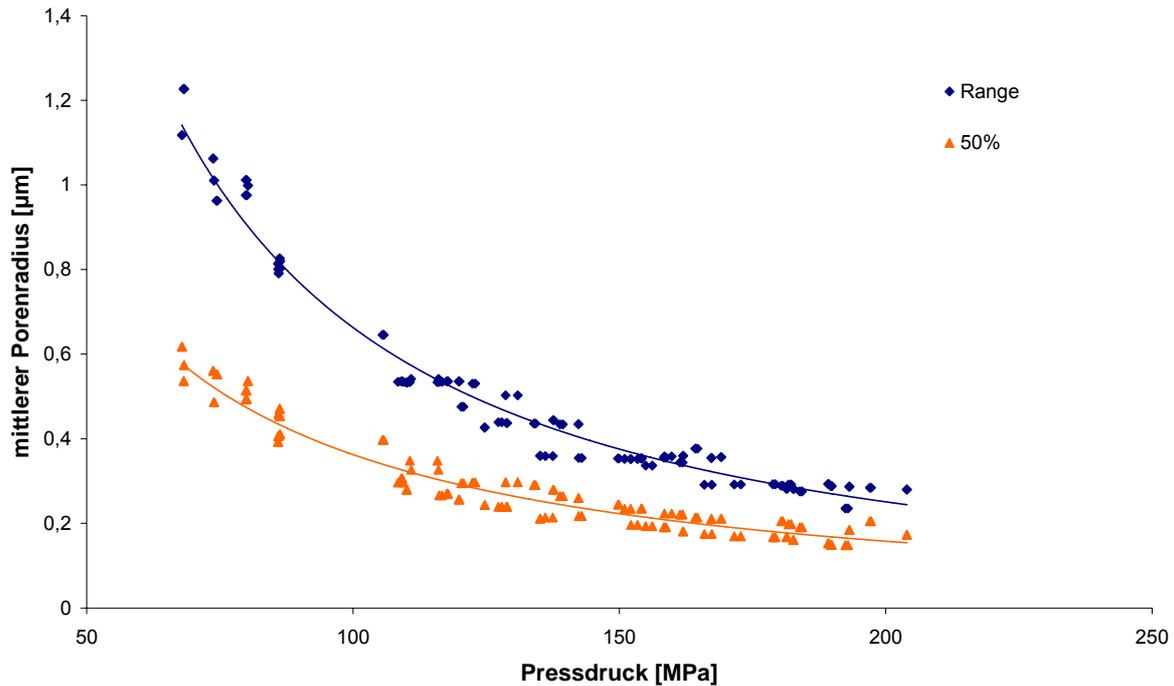


Abb. 4.49: Referenzwerte Mittlerer Porenradius im Vergleich

Für die Erstellung der folgenden Modelle wurden 126 Tabletten verwendet, deren Referenzwerte in 63 Messungen ermittelt wurde. Die NIR Spektren entstanden durch je eine mittige Aufnahme der Tablettenober- und -unterseite.

4.3.3. NIR-Modelle

Es wurde für die zwei unterschiedlichen Referenzwertmethoden jeweils ein Modell erstellt, welches aus 252 Spektren der 126 Tabletten bestand. Diese wurden mit einer Full MSC als Vorbehandlung über den Wellenzahlenbereich $9000\text{-}4500\text{ cm}^{-1}$ erstellt. In Tab. 4.28 sind die Ergebnisse beider Modelle gegenübergestellt. Der Vergleich des $\text{SEP}_{\text{Unscramler}}$ ist hier nicht angebracht, da sich beide Modelle über einen unterschiedlichen Wertebereich erstrecken. Die vergleichbaren Parameter sind daher der Korrelationskoeffizient kombiniert mit den Parametern der Geradengleichung. Der Vergleich dieser Parameter lässt zunächst keinen qualitativen Unterschied der beiden Modelle erkennen. Beide Modelle konnten mit vier Faktoren erstellt werden. Die Steigung der Regressionsgerade von ca. 0,9 bei beiden Modellen zeigt, dass der mittlere Porenradius tendenziell zu gering vorhergesagt wird. Die Korrelation des *Agreement-Plots* der Kreuzvalidierung liegt bei beiden Modellen bei 0,95.

Tab. 4.28: Modellparameter der Kreuzvalidierung beider Referenzwertberechnungsmethoden

Referenzwert	Range	50%
Anzahl der Faktoren	4	4
Korrelationskoeffizient (FCV, Validierung) der Regressionsanalyse Unscrambler	0,951	0,945
Steigung der Regressionsgeraden	0,904	0,895
Ordinatenabschnitt	0,050	0,031
SEP _{Unscrambler}	0,083 μm	0,042 μm
Bias	-0,001	-0,0003

Die graphische Darstellung der beiden Modelle ist zum direkten Vergleich in Abb. 4.50 gegenübergestellt.

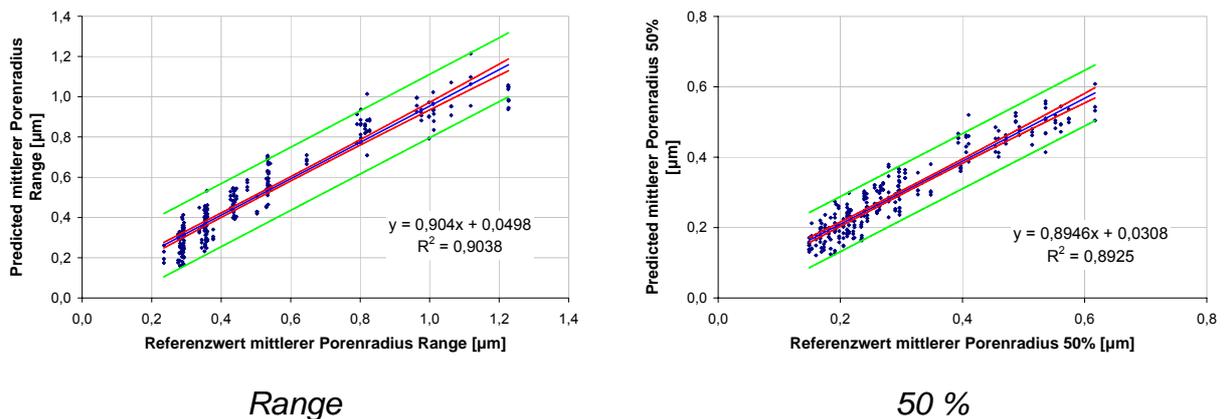


Abb. 4.50: Graphische Darstellung der Kreuzvalidierung beider Modelle

4.3.4. Diskussion

Anhand der Ergebnisse der Kreuzvalidierung lässt sich zunächst kein Modell favorisieren. Beide Modelle können den Mittleren Porenradius mit einer guten Korrelation zwischen Referenzwert und Vorhersage bei einer akzeptablen Steigung bestimmen. Trägt man jedoch die erhaltenen Vorhersagewerte gegen den dazugehörigen Pressdruck im Vergleich zu der ursprünglichen Beziehung des Referenzwertes gegen den Pressdruck auf, stellt sich ein Modell als qualitativ besser heraus (siehe hierzu Abb. 4.51). Die ermittelten Werte für den Mittleren Porenradius streuen im Fall der Methode 50 % in gleicher Größenordnung um die Trendlinie wie zuvor die des Referenzwertes, während bei der Methode Range eine Aufweitung der Punktwolke durch die Vorhersage zu erkennen ist. Der Fehler, der bei der Modellerstellung

mit dem Referenzwert 50 % ermittelt wird, liegt in der Größenordnung der Referenzmethode. Dieser ist im Fall der Methode *Range* im Vergleich zur Referenzmethode erhöht.

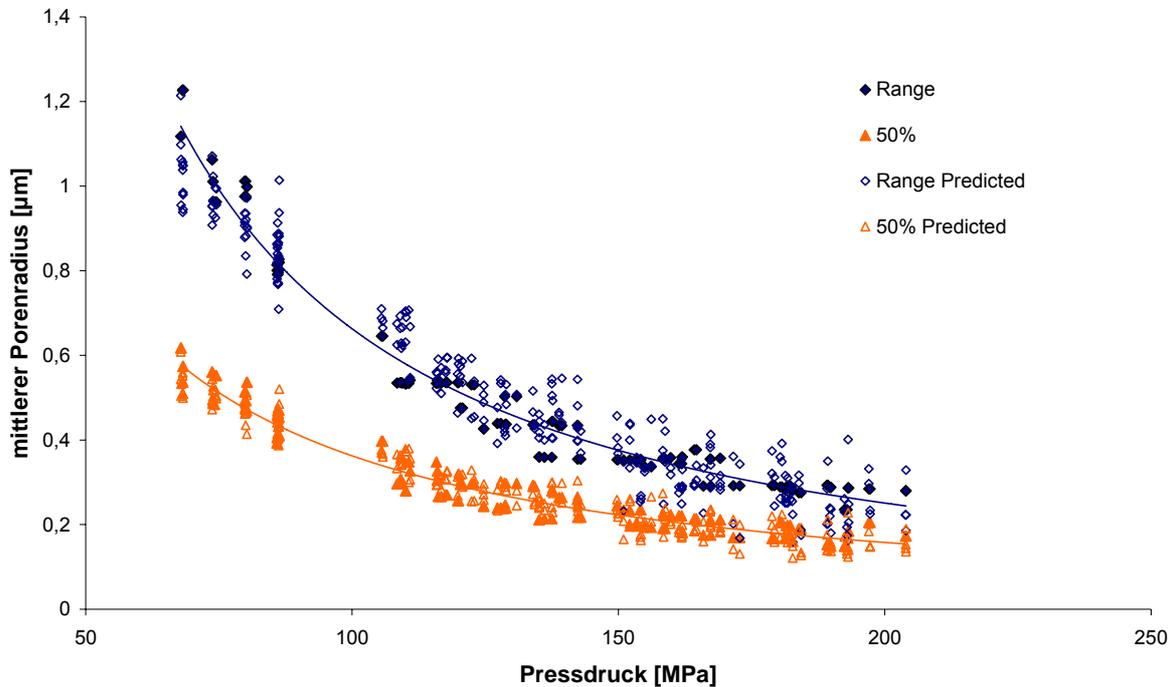


Abb. 4.51: Darstellung der ermittelten Werte des Mittleren Porenradius der NIR-Modelle und der Referenzwerte in Abhängigkeit des Pressdrucks

Durch die Ermittlung des Porenradius bei 50 % des intrudierten Quecksilbervolumens wird die Porenverteilung innerhalb der Probe stärker berücksichtigt. Die Oberflächenbeschaffenheit und im Umkehrschluss auch die Porenverteilung haben demzufolge einen Einfluss auf die spektralen Reflexionswerte. Der Porenradius 50 % als Referenzwert kann diese Information besser erfassen als der durch das größte Volumen repräsentierte Porenradius *Range*. Dennoch stellt es immer eine Herausforderung dar, eine Verteilung in Form eines einzigen Wertes ausdrücken zu wollen. In zahlreichen Veröffentlichungen [27, 50, 70] ist diese Vorgehensweise bei der Korrelation von NIR-Daten mit der Teilchengröße, welche mittels Laserbeugung ermittelt wurde, zu finden. Meistens wird im Fall der Teilchengröße der x50-Wert mit den spektralen Daten korreliert. Die Porenverteilung der untersuchten Emcompress-Tabletten gestaltete sich unimodal, so dass in diesen Fall die Charakterisierung einer Verteilung durch einen einzigen Zahlenwert mit einer relativ guten Korrelation der Vorhersage umsetzbar war.

4.4. Deckelnde Tabletten/ Sollbruchstellen in Tabletten

In diesem Teil der Arbeit wird versucht, ein funktionsfähiges Modell zur Detektion von strukturschwachen Tabletten zu ermitteln. Wenn es möglich wäre, mit Hilfe der NIRS bereits kurz nach der Herstellung mangelhafte Tabletten zu erkennen, könnte durch sofortige Aussortierung der mangelhaften Tabletten ein Verwerfen der kompletten Charge umgangen werden.

4.4.1. Vorversuch: Detektion einer Sollbruchstelle

Zu Beginn dieser Versuchsreihe der Ermittlung von Instabilitäten hinsichtlich der Festigkeit einer Tablette, wie es zum Beispiel durch Deckeln vorkommt, wurden Zweischichttabletten hergestellt, deren erste Schicht mit einer zu hohen Presskraft für das verwendete Material gepresst wurde. Durch diesen Vorgang wurde eine Trennebene und damit eine Sollbruchstelle mit dem Ziel simuliert, diese anschließend anhand von Nahinfrarot-spektroskopischen Aufnahmen zu detektieren.

Abb. 4.52 zeigt eine Tablette mit einer simulierten Sollbruchstelle nach der Untersuchung auf Bruchfestigkeit. Die Tablette spaltet an der Trennebene zwischen den zwei Schichten, anstatt diametral zu brechen.

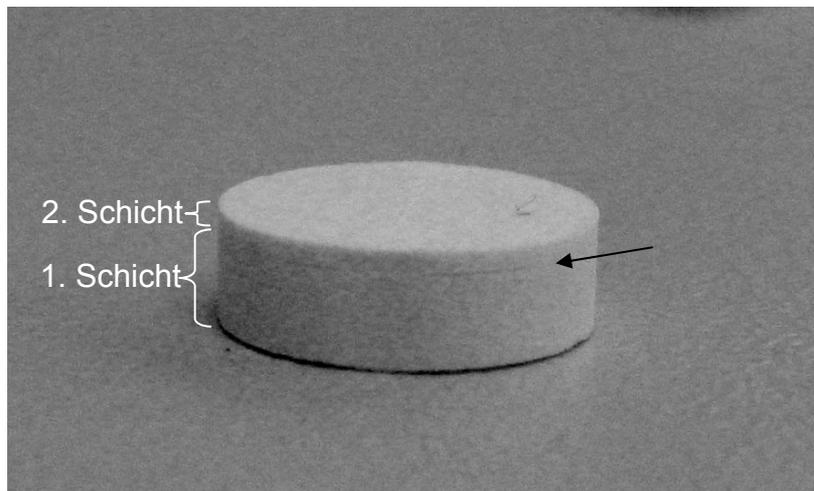


Abb. 4.52: Photo einer Avicel PH 101-Tablette mit Sollbruchstelle nach dem Bruchfestigkeitstest (Mehrschichttablette: 1. Schicht: 85 MPa, Fülltiefe 11 mm; 2. Schicht: 120 MPa, Fülltiefe 5 mm, Schichtdicke 0,57 mm) [eigenes Bildmaterial]

Im Folgenden wird ein Modell diskutiert, das anhand von Spektren von Avicel PH 101-Tabletten erstellt wurde. In Tab. 4.29 können die Schichtdicken und Massen der Mehrschichttabletten eingesehen werden. Für die Ermittlung der einzelnen

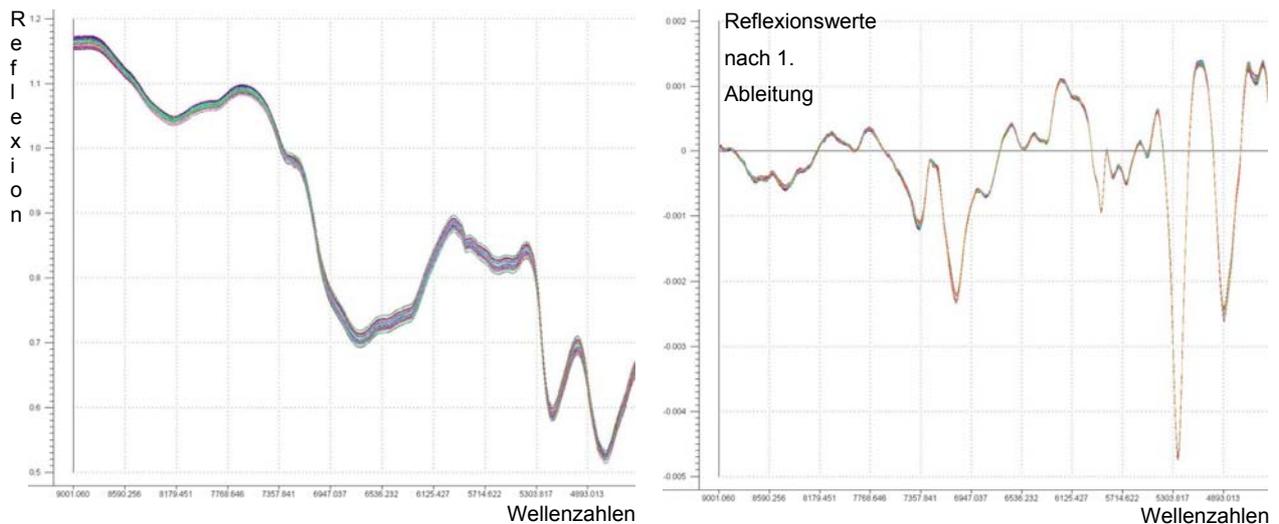
Schichtdicken wurden sowohl Einschichttabletten des Presskraftniveaus der ersten Schicht als auch der finalen Presskraft vermessen. Beide Tablettenkollektive wurden anschließend in die NIR-Kalibrierung aufgenommen.

Tab. 4.29: Übersicht Tabletten mit Sollbruchstellen aus Avicel PH101

Tablette Ø 10mm	Dicke 1.Schicht	Gewicht 1.Schicht	tatsächliche Fülltiefe für 2. Schicht	Dicke 2. Schicht	Gewicht 2. Schicht
<u>Einschichttablette</u>					
85 MPa, Fülltiefe 11 mm n=16	2,59 mm (± 0,06 mm)	256,8 mg (± 5,5 mg)	x	x	x
<u>Einschichttablette</u>					
120 MPa, Fülltiefe 11 mm n=30	2,46 mm (± 0,06 mm)	256,8 mg (± 5,5 mg)	x	x	x
<u>Mehrschichttablette</u>					
1. Schicht: 85 MPa & FT 11 mm	2,46 mm	256,8 mg	3,41 mm	0,81 mm (± 0,07 mm)	79,3 mg (± 7,1 mg)
2. Schicht: 120 MPa & FT 6 mm n=10	(± 0,06 mm)	(± 5,5 mg)			
<u>Mehrschichttablette</u>					
1. Schicht: 85 MPa & FT 11 mm	2,46 mm	256,8 mg	2,91 mm	0,66 mm (± 0,08 mm)	64,1 mg (± 7,1 mg)
2. Schicht: 120 MPa & FT 5,5 mm n=10	(± 0,06 mm)	(± 5,5 mg)			
<u>Mehrschichttablette</u>					
1. Schicht: 85 MPa & FT 11 mm	2,46 mm	256,8 mg	2,41 mm	0,57 mm (± 0,05 mm)	53,0 mg (± 6,2 mg)
2. Schicht: 120 MPa & FT 5 mm n=10	(± 0,06 mm)	(± 5,5 mg)			

4.4.1.1. NIR-Spektren

Von 76 Tabletten wurden Nahinfrarot-Spektren in Reflexion im Wellenzahlenbereich 12500 bis 4500 cm^{-1} aufgenommen. Je Tablette wurde ein Spektrum der Oberseite der Tablette aufgezeichnet. Die Tabletten wurden durch eine Blende auf der Lichtleitersonde fixiert, wodurch die Tablette mittig bestrahlt werden konnte. Abb. 4.53a zeigt die unbehandelten Spektren dieses Versuches in dem Wellenzahlenbereich 9000-4500 cm^{-1} . Die höheren Wellenzahlenbereiche wurden aufgrund der geringen spektralen Information entfernt. Es lässt sich erkennen, dass sich die Spektren stark ähneln und dass rein optisch keine Unterscheidung zwischen einer Zweischicht- und einer Einschicht-Tablette möglich ist. Auch nach Anwendung einer 1. Ableitung nach Savitzky Golay auf die spektralen Daten (Abb. 4.53b), wie sie später für die Modellerstellung verwendet wird, ist keinerlei Unterscheidung auf den ersten Blick möglich.



a) 76 Spektren
unbehandelt
9000-4500 cm^{-1}

b) 76 Spektren
1. Ableitung nach S. Golay
9000-4500 cm^{-1}

Abb. 4.53: NIR-Spektren der Tabletten zum Vorversuch Sollbruchstelle

4.4.1.2. Referenzwert

Das Ziel dieses Versuches war es, die Tabletten möglichst quantitativ durch ein anwendbares NIR-Modell in zwei Gruppen zu unterteilen. Eine Gruppe bestand aus Einschichttabletten, die bei einem Bruchfestigkeitstest diametral brachen. Diese sollten unterschieden werden von einer zweiten Gruppe, der durch unterschiedliche

Einstellungen der Fülltiefe eine zweite Schicht des gleichen Hilfsstoff (Avicel PH 101) aufgesetzt wurde. Diese beiden Schichten können grundsätzlich keine Bindungskräfte zueinander aufbauen. Sie brechen in der Folge an ihrer Grenzfläche unter Krafteinwirkung auseinander.

Diese Eigenschaft ist nicht wie bisher durch einen klassischen Referenzwert zu charakterisieren. Daher mussten so genannte Kategorievariablen (*category variable*) eingeführt werden. Der Mehrschichttablette mit Sollbruchstelle wurde der Wert „0“ zugewiesen, wohingegen den Einschichttablets der Wert „1“ zugeteilt wurde. Mit Hilfe dieser Anpassung war es nun möglich, ein numerisches Modell zu berechnen. Der vorhergesagte Wert wird nicht kategorisch diesen zwei Gruppen zugeteilt, sondern wird in Form einer Zahl, die sich im Wertebereich zwischen diesen beiden Werten befindet, ausgedrückt. Für die Interpretation der Werte ist eine Grenze zwischen „0“ und „1“ festzulegen, bei der die Unterscheidung bezüglich der Kategorien entschieden wird. Ein solcher Grenzwert muss jedoch für den jeweiligen Anwendungsfall individuell definiert werden.

4.4.1.3. Modellerstellung und Test

Die Bewertung dieses Versuches erfolgte zum einen durch eine Kreuzvalidierung mit einer Hälfte der Tabletten. Die Ergebnisse sind hierfür in Tab. 4.30 aufgelistet. Zum anderen wurde das entstandene Modell mit Hilfe eines Test Sets der gleichen Probenanzahl validiert.

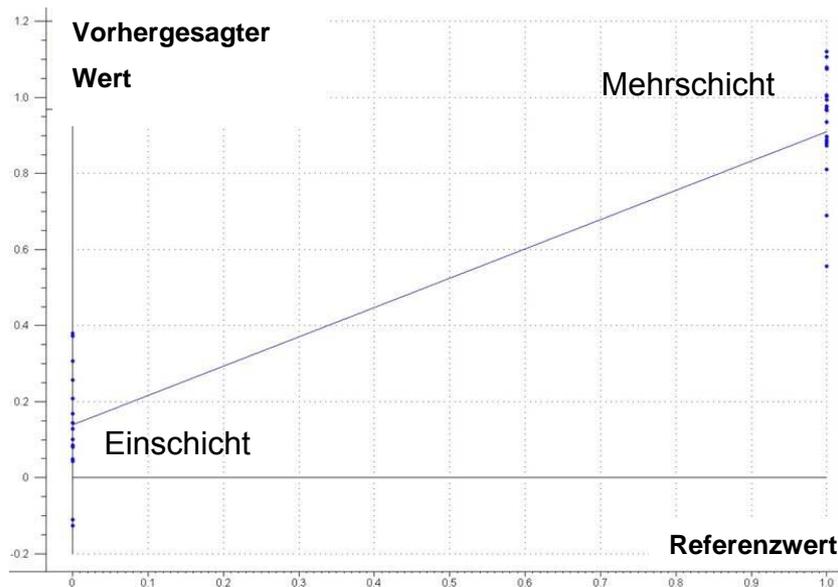
Für die Modellerstellung wurde die Vorbehandlung der ersten Ableitung nach Savitzky Golay unter Verwendung eines Polynoms 2. Grades gewählt. Das Modell wurde anschließend über den Wellenzahlenbereich $9000\text{-}4500\text{ cm}^{-1}$ berechnet. Wie in Tab. 4.30 ersichtlich, konnte ein Modell aus zwei Faktoren erstellt werden. Diese zwei Faktoren klären 86 % der vorhandenen Varianz der Proben auf.

Tab. 4.30: Modellparameter zur Differenzierung zwischen Tabletten mit Sollbruchstelle und intakten Tabletten (38 Spektren der Tablettenoberseite, mittig aufgenommen, Test Set 1 zur Kalibrierung)

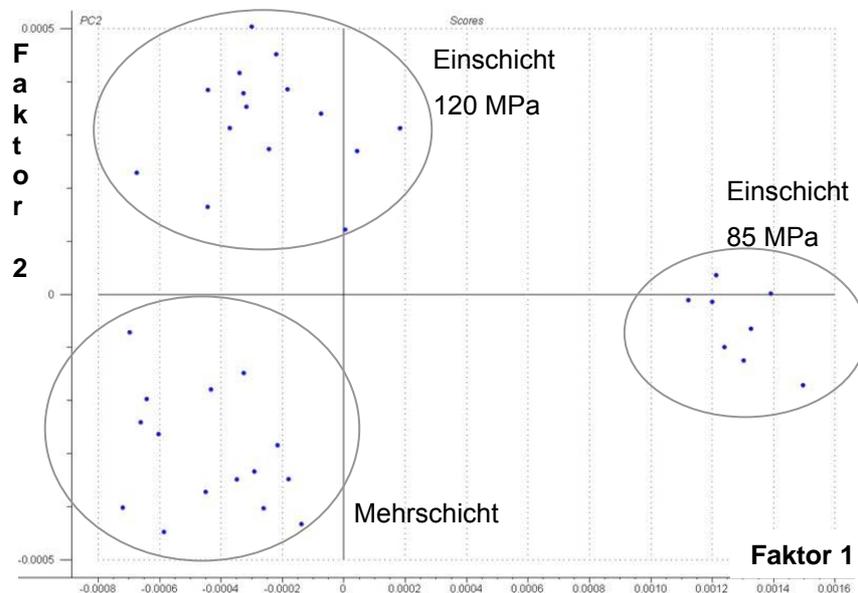
Kreuzvalidierung	
Modell und Vorbehandlung	Reflexionsspektren 1. Ableitung nach Savitzky Golay, 9000-4500 cm ⁻¹
Anzahl der Faktoren	2
Korrelationskoeffizient (FCV, Validierung) der Regressionsanalyse Unscrambler	0,932
SEP _{Unscrambler}	0,187
Bias	0,001

Trotz der Anwendung der Kategorievariablen ist es das Ziel des Modells, einen möglichst hohen Korrelationskoeffizienten zu erreichen, da so die Einordnung in die einzelnen Kategorien deutlicher wird. Ein geringer SEP_{Unscrambler} ist ebenfalls erstrebenswert, da er eine Aussage über die Streuung der Werte um die einzelnen Kategorievariablen zulässt. Natürlich liegt der SEP_{Unscrambler} nicht in entsprechenden Größenordnungen, wie es die eigentlichen Werte der Kategorievariable erwarten lassen, sondern wesentlich höher. Es konnte ein SEP_{Unscrambler} von 0,18 erreicht werden. Die Aufweitung der einzelnen Vorhersagewerte um die vorgegebenen Kategorievariablen lässt sich in Abb. 4.54a sehen.

Im *Score Plot* dieses Modells (Abb. 4.54b) wird der erste gegen den zweiten Faktor aufgetragen. Man sieht deutlich eine Auftrennung aufgrund der spektralen Informationen die durch die einzelnen Faktoren beschrieben werden. Im dritten Quadranten befinden sich die Werte der Mehrschichttabletten, wohingegen der zweite Quadrant die mit gleichem Pressdruck verpressten Einschichttabletten beherbergt. Die Tabletten mit dem geringeren Pressdruck von 85 MPa liegen auf der Grenze zwischen dem ersten und vierten Quadranten. Der erste Faktor (x-Achse) trennt die Proben hinsichtlich ihres Presskraftniveaus bzw. ihrer Porosität auf. Erst die Hinzunahme des zweiten Faktors (y-Achse) liefert die gewünschte Unterscheidung zwischen den Kategorien.



a) Regression der Kreuzvalidierung



b) Scores Plot

Abb. 4.54 a & b: Diagramme zur Bewertung des Modells zur Differenzierung zwischen Tabletten mit Sollbruchstelle und intakten Tabletten (38 Spektren der Tablettenoberseite)

Das erhaltene Modell wurde im Anschluss durch gleichfalls vorbehandelte unbekannte Spektren getestet. Hierzu standen wieder Spektren von Tabletten mit gleichen Schichtdicken und Presskraftniveaus zu Verfügung. Das Modell wurde mit 38 Tabletten getestet. In Abb. 4.55 ist das Ergebnis der Validierung in Form eines Diagramms dargestellt.

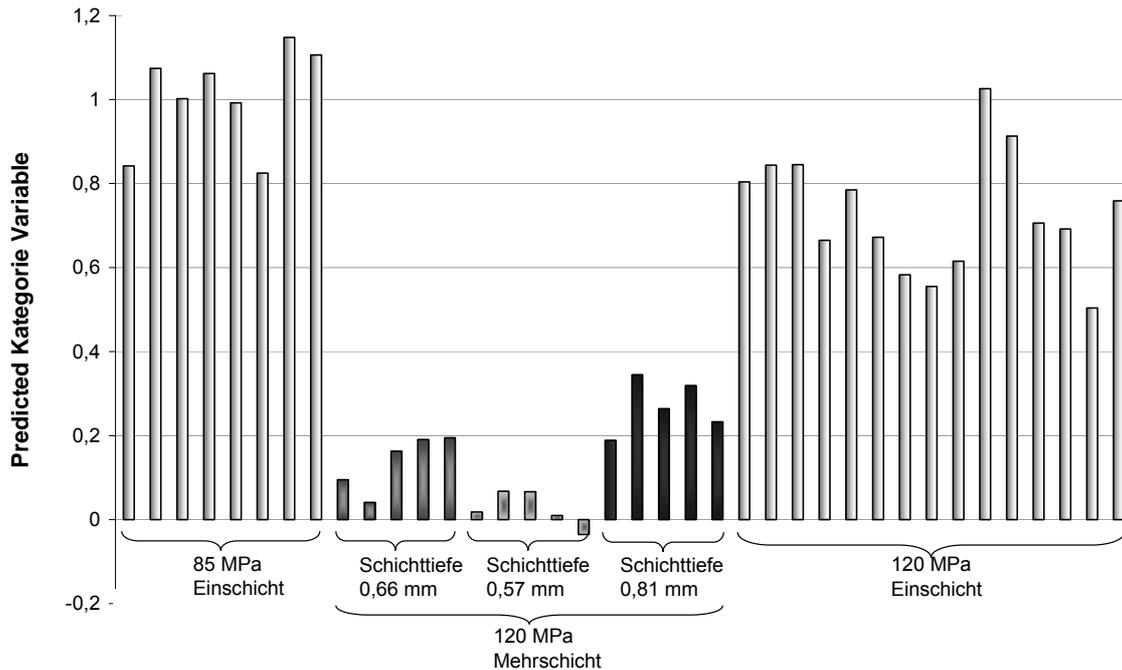


Abb. 4.55: Test Set 2: Überprüfung des Modells (2 PCs, 1. Abl. S. Golay, Wellenzahlen 9000-4500 cm^{-1}) zur Differenzierung zwischen Tabletten mit Sollbruchstelle und intakten Tabletten

Es lässt sich deutlich zwischen Einschichttabletten und Mehrschichttabletten unterscheiden. Den Mehrschichttabletten werden Werte zwischen -0,04 und 0,34 durch die Berechnung des Modells zugewiesen. Der Referenzwert belief sich auf den Wert der Kategorievariablen „0“. Anders verhält es sich bei den Werten der Einschichttabletten. Hier wird die Einschichttablette, die mit 85 MPa verpresst wurde, mit einem Wert zwischen maximal 1,15 und minimal 0,83 benannt. Diese Tabletten zeigen eine deutliche Abgrenzung zu den Mehrschichttabletten. Zu einem Teil ist das durch die unterschiedliche Porosität zu erklären. Dieses zeigt sich im Vergleich mit den Werten der bei gleichem Pressdruck verpressten Einschichttabletten. Hier ist die Abgrenzung nicht ganz so deutlich ausgeprägt wie zuvor. Die ermittelten Werte der einzelnen Spektren erstrecken sich über einen Bereich von 0,5 bis 1,03. Eine eindeutige Unterscheidung der unterschiedlichen Kategorien ist trotz Annäherung der zwei Wertebereiche möglich.

Eine weitere Beobachtung, die aus Abb. 4.55 hervorgeht, ist die unterschiedliche Qualität der Zuordnung zu Kategorie „0“. Je tiefer die Trennebene in der Tablette liegt, desto schlechter ist die Unterscheidung zu Einschichttabletten möglich. Bei geringeren Schichtdicken wird die Unterscheidung deutlicher. Die Tabletten mit der geringsten Schichttiefe von 0,57 mm weisen sogar in der Vorhersage einen

negativen Wert auf. Dies lässt sich mit der Eindringtiefe des NIR-Strahls und der Aufnahme der Spektren in diffuser Reflexion erklären. Der Strahl dringt je nach Porosität und Materialbeschaffenheit unterschiedlich tief in die Tablette ein. Nach Reflexion an der Trennschicht muss der Strahl erneut durch die bereits durchdrungenen Schichten zurück bis er auf den Lichtleiter trifft. Je tiefer die Trennschicht liegt, desto weniger spektrale Information gelangt in Reflexion zurück zum Lichtleiter. Aus diesen Zusammenhängen kann geschlossen werden, dass die Detektion einer solchen Fehlstelle in einer Tablette, maßgeblich von der Eindringtiefe des NIR-Strahls beeinflusst wird.

In einem nächsten Schritt sollten die Ergebnisse des Vorversuchs auf tatsächlich deckelnde Tabletten angewendet werden. Es stellt sich jedoch grundsätzlich die Frage, inwieweit dieser Modellversuch auf den Qualitätsverlust in Form von Deckeln anwendbar ist, da bei deckelnden Tabletten, die Bruchfläche nicht in einer einheitlichen Ebene der Tablette vorliegt.

Ein Vorversuch ähnlich der Avicel PH 101-Tabletten war mit der für die deckelnde Versuchsreihe ausgewählten Hilfsstoffsubstanz Tablettose 70 (Zusatz von 1 % Magnesiumstearat) nicht durchführbar. Ursächlich hierfür ist, dass die Tablettenpresse Flexitab im Mehrschichtmodus nicht darauf ausgerichtet ist, die erste Schicht mit einer Presskraft größer als 6,5 kN zu pressen, da die Presskraft der ersten Schicht ausschließlich durch den pneumatischen Kraftaufbau geregelt wird. Tablettose 70 liefert bei diesen geringen Kräften noch keine ausreichend harten Tabletten, so dass eine Separierung der beiden Schichten durch ungenügende Haftung der Tablettenschichten nicht möglich ist.

4.4.2. Deckeln

4.4.2.1. Auftreten von deckelnden Tabletten

Zum Durchführen dieses Versuches musste eine Formulierung gefunden werden, die zum einen zum Deckeln neigt, und zum anderen intakte Tabletten liefert, ohne dabei eine Änderung der Formulierungszusammensetzung durchführen zu müssen.

Lactose Monohydrat ist eine Substanz, die je nach Zusatz von Magnesiumstearat bei hohen Pressdrücken zum Deckeln neigt. Das Auftreten des Deckelns bei sehr hohen Pressdrücken erwies sich im Falle der Modellerstellung mittels NIR zunächst als Vorteil, da durch die starke Verpressung weitestgehend physikalische Ungleichmäßigkeiten, wie unterschiedliche Porosität der Proben und Oberflächenunebenheiten reduziert sind.

Abb. 4.56 zeigt die Abhängigkeit der Tensile Strength zum Pressdruck von Tablettose 70-Tabletten. Tablettose 70 wurde mit unterschiedlichen Anteilen Magnesiumstearat versetzt und für fünf Minuten im Turbula Mischer gemischt. Ein niedrigerer Magnesiumstearatzusatz liefert bei gleicher Presskraft festere Tabletten. Der hydrophobe Film bewirkt ein Abgleiten der Partikel voneinander. Eine Verformung und Bindung der Partikel untereinander stellt sich nicht ein. Einen ähnlichen Effekt hat die Erhöhung der Mischzeit auf das Tablettiergut, wodurch die Partikeloberfläche zunehmend mit Gleitmittel überzogen wird bis sich ein fast durchgehender Magnesiumstearat-Film gebildet hat [61]. Der Zeitpunkt des Auftretens von deckelnden Tabletten ist bei niedriger Magnesiumstearatkonzentration in Richtung höherer Pressdrücke verschoben. Der Beginn des Deckelns zeigt sich in Abb. 4.56 durch die geringere mittlere Tensile Strength bei gleichzeitig hoher Standardabweichung. In diesem Bereich wird ein Teil der Tabletten regulär bei einer entsprechend hohen Bruchkraft diametral gebrochen, der andere Teil der Tabletten deckelt bereits und liefert entsprechend niedrigere Bruchkräfte. Deckeln alle Tabletten eines Presskraftniveaus verringert sich die Standardabweichung, und die beobachteten Tensile Strength-Werte bleiben auf einem niedrigen Niveau.

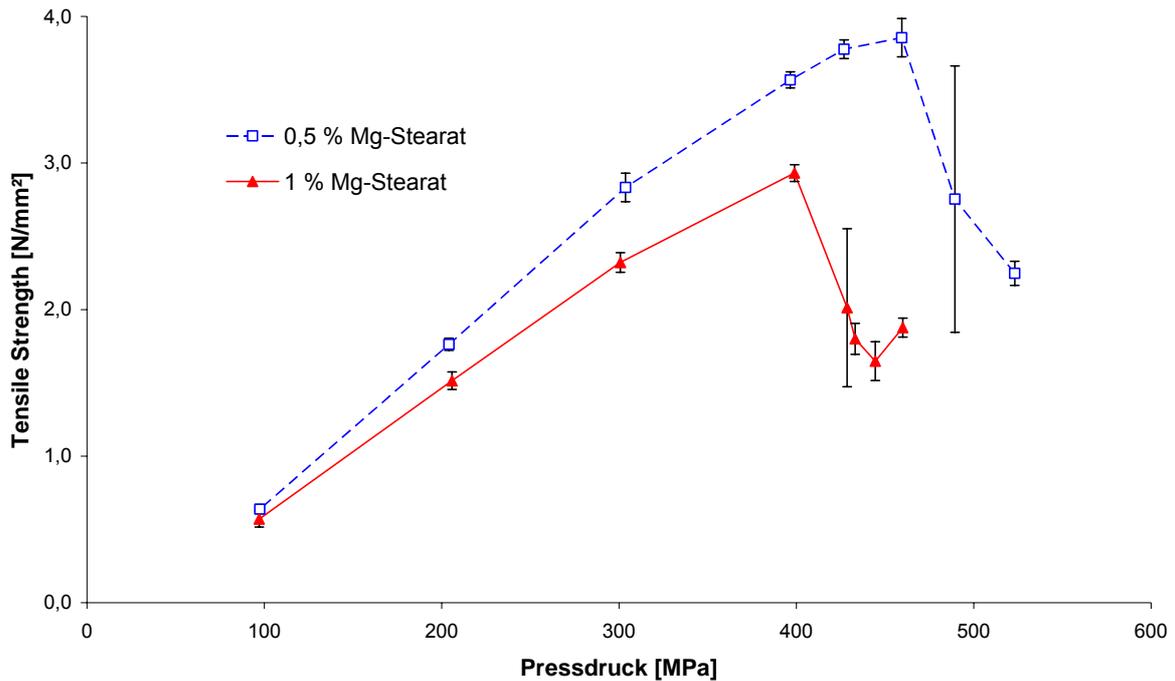


Abb. 4.56: Tensile strength-Pressdruck Diagramm von Tablettose 70-Tabletten (Stempelformat 9R15) mit Zusatz unterschiedlicher Mengen Magnesiumstearat

Tabletten für die Nahinfrarot-spektroskopische Modellerstellung wurden ab einem Bereich der gerade beginnenden Deckelneigung gepresst (400-460 MPa). Es wurde ein Stempelformat mit einer leichten Wölbung (9R15) und die Rezeptur mit 1 % igem Magnesiumstearatzusatz gewählt. Die Tabletten weisen mit diesem Stempelformat eine Kalottenhöhe von 0,69 mm auf.



Abb. 4.57: Photo einer deckelnden Tablettose 70 Tablette [eigenes Photomaterial]

In Abb. 4.57 ist eine deckelnde Tablette aus dieser Versuchsreihe abgebildet. Sie deckelt bei dem eingestellten Pressdruck auf der dem Oberstempel zugewandten Seite. Der abgeplatzte Deckel weist an seiner dicksten Stelle (in der Regel in der Mitte der Tablette) eine Dicke von ca. 1,2 mm auf. In Richtung Tablettensteg verjüngt sich der Deckel wieder, so dass die komplette Steghöhe beim Abplatzen erhalten bleibt. Wu et al. [80] stellten fest, dass eine ungleichmäßige Dichteverteilung, die hauptsächlich durch die Matrizenwandreibung hervorgerufen wurde, für den charakteristischen Verlauf der eben beschriebenen Scherfläche verantwortlich ist. Durch die Wandreibung wird die Abwärtsbewegung des Pulvers während des Absinkens des Oberstempels in den Randbereichen behindert, so dass das Pulver im unteren Randbereich der Matrize weniger stark verdichtet wird als im oberen Randbereich. Das stärker komprimierte Pulver dehnt sich in der Regel stärker zurück als das weniger stark komprimierte Pulver, so dass an der Scherfläche Risse entstehen, die sich vom oberen Randbereich bis zur Mitte der Tablette hinziehen.

4.4.2.2. NIR-Spektren

Für die weitere Modellerstellung wurden je Tablette drei Spektren des Randbereichs berücksichtigt. Diese wurden, wie bereits im experimentellen Teil beschrieben, von seitlich angehobenen Tabletten aufgenommen.

Durch das Aufstellen der Tabletten konnte die genaue Weglänge zwischen Tablette und NIR-Sonde nicht exakt eingestellt werden. Dies macht sich im Vergleich der erhaltenen NIR-Spektren unmittelbar bemerkbar. Die Spektren sind infolgedessen auf der Ordinate bei gleichzeitig identischem Verlauf verschoben. Eine Vorbehandlung in Form einer MSC gleicht diese Unterschiede wieder aus. Auch hier ist rein optisch keine Unterscheidung zwischen einer intakten und deckelnden Tablette möglich.

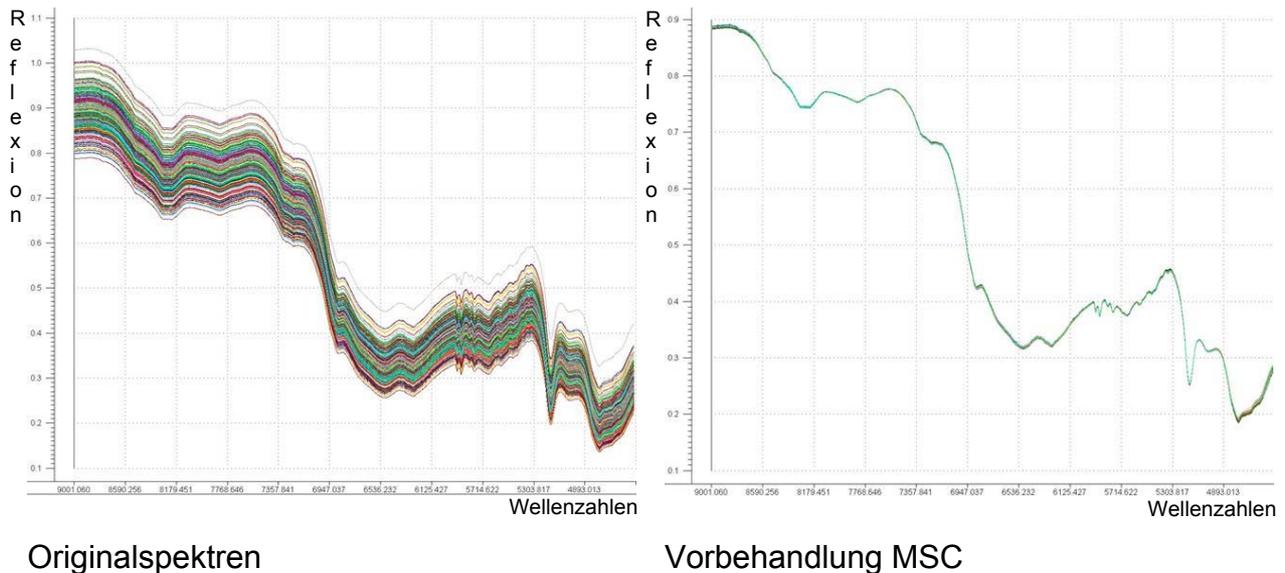


Abb. 4.58: NIR-Spektren von Tablettose 70-Tabletten

4.4.2.3. Referenzwert

Als Referenzwert wurde erneut die Eigenschaft Deckeln in Form einer Kategorievariablen jedem Spektrum zugeordnet. Wie bereits im Vorversuch wurde für die intakten Tabletten der Wert „1“ vergeben, eine deckelnde Tablette erhielt den Wert „0“.

Tab. 4.31 listet die für die Erstellung des Modells zur Detektion von deckelnden Tabletten verwendeten Tabletten und Spektrenanzahl auf.

	Insgesamt	Intakt	Deckelnd
Anzahl Tabletten	106	67	39
Anzahl Spektren	318	201	117

Tab. 4.31: Verwendete Tabletten und Spektren

4.4.2.4. Modellerstellung

Mit Hilfe der Kreuzvalidierung wurde ein Modell für die Eigenschaft Deckeln erstellt. Hierzu eignete sich die Vorbehandlung MSC über das gesamte Reflexionsspektrum und eine anschließende Eingrenzung des Wellenzahlenbereichs auf 9000-4500 cm^{-1} . Es wurde ein relativ hohe Anzahl von sechs Faktoren für die Modellerstellung benötigt. Weitere Modellparameter sind in Tab. 4.32 zusammengefasst.

Tab. 4.32: Modellparameter zur Differenzierung zwischen deckelnden und intakten Tabletten

Kreuzvalidierung	
Modell und Vorbehandlung	Reflexionsspektren MSC über das ganze Spektrum, 9000-4500 cm ⁻¹
Anzahl der Faktoren	6
Korrelationskoeffizient (FCV, Validierung) der Regressionsanalyse Unscrambler	0,788
SEP _{Unscrambler}	0,305
Bias	0,002

Eine deutlichere Bewertung der Qualität des Modells lässt sich im Histogramm, welches durch Einteilung der vorhergesagten Werte der Kategorievariablen entsteht, erkennen (Abb. 4.59). Die Unterteilung erfolgt mit Klassenbreiten von 0,1. Es ist deutlich zu erkennen, dass sich die Ergebnisse des Modells der deckelnden Tabletten im unteren Wertebereich wieder finden, während die intakten Tabletten im Bereich um den Wert „1“ streuen. Allerdings existieren sowohl für die deckelnden Tabletten sehr hohe, als auch für die intakten Tabletten sehr niedrige Vorhersagen. Auch hier ist es sinnvoll einen Wert festzulegen, bei dem die verschiedenen Spektren einer Kategorie, Deckeln (0) oder Intakt (1), zugeordnet werden. Im Fall dieses Modells wurde der Mittelwert der Kategorievariablen gewählt. Dies bedeutet, dass bei den verwendeten 318 Spektren 29 Spektren falsch bewertet wurden. Diese 29 Spektren lassen sich noch exakter unterteilen. Acht Spektren von intakten Tabletten werden bei einer Grenze von 0,5 als deckelnd falsch zugeordnet. Eine weitaus größere Fehleinschätzung erfolgte bei den deckelnden Tabletten. Hier wurden 21 Spektren als irrtümlich intakt ermittelt.

Abb. 4.60 zeigt ebenfalls das Ergebnis der Kreuzvalidierung des Modells. Hier wurden im Unterschied zum vorangehenden Histogramm jedoch die ermittelten Kategorievariablen einer Tablette gemittelt. Von 106 betrachteten Tabletten wurden sechs Tabletten bei Festlegung einer Grenze von 0,5 als falsch bewertet. Vier deckelnde Tabletten werden fälschlich als intakt geführt, während zwei Tabletten irrtümlich als deckelnd erkannt werden.

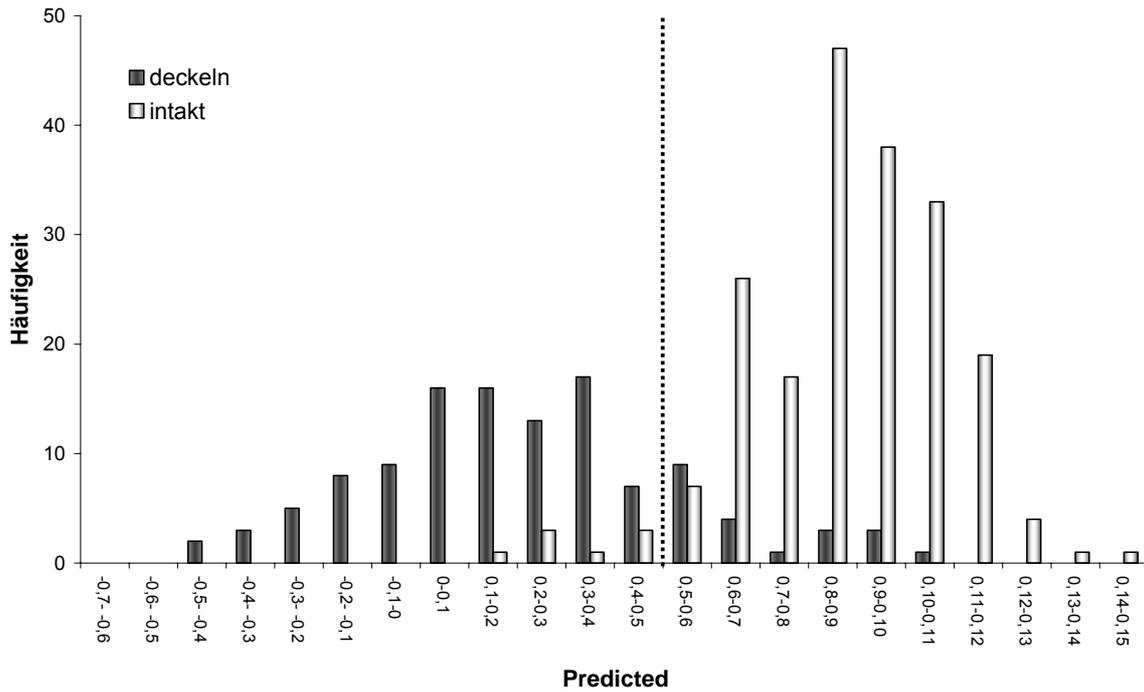


Abb. 4.59: Ergebnis der Kreuzvalidierung: 318 Spektren von 106 Tabletten; Full MSC, 9000-4500 cm^{-1}

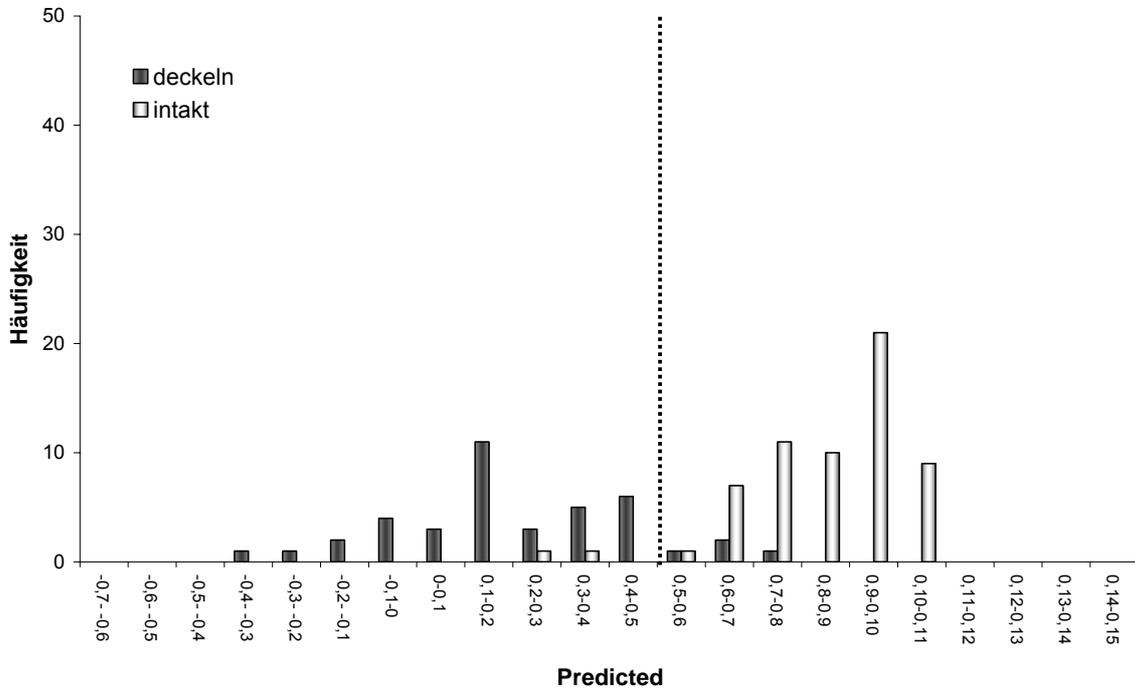


Abb. 4.60: Ergebnis der Kreuzvalidierung der drei Spektren gemittelt: 106 Tabletten; Full MSC, 9000-4500 cm^{-1}

4.4.3. Diskussion

Es ist grundsätzlich möglich ein Modell zur Detektion von deckelnden Tabletten 70-Tabletten zu erstellen. Dieses ist in der Qualität des Vorversuchs nicht vergleichbar, allerdings ist eine Einordnung in die beiden unterschiedlichen Kategorien weitestgehend möglich. Die Uneinheitlichkeit der Bruchstelle im Vergleich zum Vorversuch machte sich in einer Erhöhung der Faktorenanzahl und einer erschwerten Einordnung bemerkbar.

Der NIR-Strahl muss zur anschließenden Detektion der Reflexion bis zu der Fehlstelle in der Tablette vordringen. NIR-Strahlung kann in der Regel jedoch nur wenige Millimeter in eine Probe vordringen [42]; die Eindringtiefe hängt des weiteren auch von der Packungsdichte der Probe ab. Die scheinbare Dichte der für diesen Versuch herangezogenen Proben liegt aufgrund der sehr hohen Pressdrücke bei ca. $1,51 \text{ g/cm}^3$, welches bereits der wahren Dichte von Lactose-Monohydrat (laut Stricker $1,5 \text{ g/cm}^3$ [72]) entspricht. Eine hohe Eindringtiefe der NIR-Strahlung ist daher sehr unwahrscheinlich. Ein anderes Modell welches NIR-Messungen der Mitte der Tablette berücksichtigte, führte deshalb ebenfalls zu keinen akzeptablen Ergebnissen. Es ist daher aus der Interpretation der geschilderten Zusammenhänge empfehlenswert, für die Bestimmung von deckelnden Tabletten an mehreren Stellen des Tablettenrandes Spektren aufzunehmen. Bei genauerer Betrachtung des Ergebnisses stammen die 29 falsch bewerteten Spektren von zwölf Tabletten (von sieben deckelnden Tabletten und von fünf intakten Tabletten). Durch die Mittelung der drei Vorhersagen der drei Spektren reduzierte sich die Anzahl der falschen Einschätzungen auf sechs Tabletten. Dies kann zwei Ursachen haben. Zum einen könnte die Variabilität der Spektren und die Ungenauigkeit des Modells durch eine Mittelung des Ergebnisses korrigiert werden. Eine andere Ursache könnte in der unterschiedlich stark ausgeprägten Scherebene und das damit verbundene, beginnende Deckeln sein. Durch mehrfache Aufnahme des Randbereichs wird so sichergestellt, dass die Fehlstellung in den Spektren auf jeden Fall aufgenommen wird.

Eine weitere Verbesserung in der Spektrenaufnahme könnte eventuell durch eine optimierte Fixierung der Tablette in Schräglage (wie zum Beispiel eine auf die Wölbung der Tablette angepasste Halterung) und damit bessere Bestrahlung des Randbereichs der Tablette erzielt werden.

5. Zusammenfassung

Die NIR-Spektroskopie ist eine analytische Methode mit vielfältigen Einsatzmöglichkeiten. Durch die nicht zerstörerische Messung von Proben und der schnellen Aufnahmetechnik ist die Nahinfrarot-Spektroskopie in der Lage eine wichtige Rolle in der Online-Inprozesskontrolle zu spielen. Es können nicht nur chemische Zusammensetzungen sondern zunehmend auch physikalische Eigenschaften mit spektroskopischen Daten in Zusammenhang gebracht werden.

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse der NIR-spektroskopischen Untersuchungen in vier Einheiten geteilt, die sich in der Art des Referenzwertes, mit dem die Spektren letztendlich korreliert wurden, unterscheiden.

Es werden Modelle verschiedener Substanzen für Porosität, Tensile Strength, Mittlerer Porenradius und das Erkennen von deckelnden Tabletten erstellt.

Porosität:

Es kann gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen der Porosität von Tabletten der exemplarisch untersuchten Hilfsstoffe und ihrer NIR-Spektren besteht. Die spektralen Daten können mit dem errechneten Porositätswert korreliert werden und es entstehen Modelle, die in der Folge die Porosität unbekannter Spektren bewerten lassen.

Für die Bestimmung der Porosität werden Spektren in diffuser Reflexion aufgenommen. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Reflexionswerte analog sinkender Porosität zunehmen. Diese Beobachtung kann auf die einheitlichere und glattere Oberfläche bei mit steigendem Pressdruck verpressten Tabletten zurückgeführt werden. In diesem Zusammenhang ist auch die erfolglose Eingrenzung des Wellenzahlenbereiches der Vorhersage zu sehen. Die Oberflächencharakteristika, die sich über den gesamten Wellenzahlenbereich in den spektralen Daten ausdrücken, tragen zum Erkennen und Bestimmen der Porosität in einem Spektrum bei.

Die untersuchten Tabletten wurden auf der pneumohydraulischen Tablettenpresse Flexitab hergestellt. Die Tabletten reflektierten die NIR-Strahlung seitenabhängig verschieden stark. Mit zunehmendem Pressdruck wurde dieser Unterschied der Reflexionswerte evidenter.

Der erste Teil der experimentellen Untersuchung zur Bestimmung der Porosität befasst sich mit Tabletten eines einheitlichen Formates. Zwischen den untersuchten Hilfsstoffsubstanzen MicroceLac und Emcompress kann hier zunächst nur eine geringe Unterscheidung hinsichtlich der Modellqualität beobachtet werden. Die Modelle beider Hilfsstoffsubstanzen benötigen eine vergleichbare Anzahl an Faktoren zur Berechnung bei einem äquivalenten Vorhersagefehler (SEP). Die Korrelation der Regressionsgerade des *Agreement Plots* zwischen vorhergesagter und tatsächlicher Porosität gestaltet sich besser bei MicroceLac als bei vergleichbaren Tabletten aus Emcompress. Gleichzeitig liefern die Regressionsgeradenparameter wie Steigung und Ordinatenabschnitt ein besseres Bild vom Modell. Trotz geringer Unterschiede der Modellparameter zur Qualitätsbeurteilung ist auf die geringere Modellbreite aufgrund des Referenzwertes für Emcompress hinzuweisen.

Mit einer Mittelung der pro Tablette aufgezeichneten Spektren kann trotz Reduzierung der spektralen Variabilität, wie sie durch die unterschiedlichen Oberflächeneigenschaften der Tabletten zustande kamen, keine Verbesserung der Modellqualität erzielt werden.

Im zweiten Teil wurde ein Schwerpunkt auf die Hinzunahme von Tabletten anderer Formate in das Modell gesetzt. Die Hinzunahme von veränderten Formaten beruhend auf unterschiedlicher Fülltiefe oder auch Erhöhung des Durchmessers gelingt für beide Modellsubstanzen mit einer akzeptablen und damit geringen Verschlechterung des Vorhersagefehlers. Im Fall des Hilfsstoffes Emcompress wurde das Modell zusätzlich um gewölbte Tabletten erweitert, deren Reflexionsvermögen der NIR-Strahlung durch die geometrische Form der Tablette auf der Messeinrichtung begrenzt war. Auch diese Erweiterung konnte durch das Modell mit nur einer leichten Verschlechterung aufgefangen werden. Eine Übertragbarkeit eines NIR-Modells auf unterschiedliche Dosierungsstufen bei gleich bleibenden Massenanteilen der Ausgangssubstanz und Formatvorgaben wird als möglich betrachtet.

Ein dritter Teil der Modellerstellung für Porosität befasst sich mit der Einschränkung des Referenzbereichs und die daraus resultierenden Verbesserungen für die Vorhersagequalität.

Die Einschränkung des Referenzbereiches der Emcompress-Tabletten erfolgte aufgrund der Kenntnisse über das Verformungsverhalten und die Einflussnahme der Teilchengröße auf ein NIR-Spektrum. Mit Hilfe der Laserdiffraktometrie wurde der Pressdruck identifiziert, bei dem Verformung durch Sprödbruch in der Tablette größtenteils abgeschlossen ist. Der Referenzwertebereich für MicroceLac-Tabletten wurde aufgrund der praktischen Relevanz getroffen.

Die Einschränkung des Referenzbereiches bewirkt bei Modellen beider Hilfsstoffe eine Verbesserung der Vorhersagequalität. Der Vorhersagefehler wird um mehr als die Hälfte reduziert. Die Korrelation und die Regressionsgeradenparameter bleiben jedoch unverändert. Teilweise ist eine Reduzierung der Faktorenanzahl möglich. Eine weitere Verbesserung, die nicht sichtbar wird anhand der Modell- und Validierungsparameter, ist die Vorhersageverteilung der untersuchten Tabletten im *Agreement Plot*. Während die Modelle über den komplett untersuchten Referenzbereich unterschiedliche Bereiche ungleich gut vorhersagten, konnte nach Einschränkung für beide Substanzen ein linearer Zusammenhang zwischen Referenz und Vorhersage etabliert werden.

Tensile Strength:

Neben der Untersuchung der Porosität steht ebenso die Bestimmung der Tensile Strength mit Hilfe der NIR-Spektroskopie der bereits für die Porositätsbestimmung verwendeten Hilfsstoffe im Vordergrund dieser Arbeit.

Auch hier kann eine Beziehung zwischen dem Referenzwert Tensile Strength und den vorhandenen NIR-Spektren aufgestellt werden.

Die verwendeten NIR-Spektren zeigen analog zur Porositätsänderung eine höhere Reflexion mit steigender Tensile Strength der Tabletten.

Die Bestimmung der Tensile Strength wird mit ansteigendem Pressdruck und damit auch höheren Werten zunehmend unreproduzierbarer. Vor allem Tabletten aus Emcompress weisen im Vergleich zu MicroceLac erhöhte Standardabweichungen auf. Die Referenzbereiche beider Substanzen unterscheiden sich sehr. Der Referenzbereich der MicroceLac-Tabletten erstreckt sich nahezu über den doppelten Wertebereich als der der Emcompress-Tabletten.

Insgesamt kommen Modelle zur Bestimmung der Tensile Strength mit sehr wenigen Faktoren aus. Im Fall der untersuchten Hilfsstoffe können mit nur zwei Faktoren aussagekräftige Modelle erstellt werden. Indessen verschlechtert sich die Modellqualität im Bereich hoher Referenzwerte, da sich die Vorhersagen der einzelnen Spektren, wie im *Agreement Plot* sichtbar, aufweiten.

Als ersten Schritt zur Modellbewertung werden Tabletten einheitlichen Formates betrachtet. Während beide Modelle trotz unterschiedlich großem Referenzintervall vergleichbare Vorhersagefehler aufweisen, zeigt sich ein deutlicher Unterschied in der Qualität des Modells. Der *Agreement Plot* der MicroceLac-Tabletten folgt einem nahezu perfekten Zusammenhang zwischen Referenz und Vorhersage über den gesamten betrachteten Referenzbereich. Im Gegensatz dazu ist der Zusammenhang der Emcompress-Tabletten zwischen Referenz und Vorhersage nicht so deutlich geklärt. Hier werden tendenziell zu niedrige Vorhersagen getroffen.

Eine Mittelung der Spektren je Tablette liefert im Fall von MicroceLac eine geringe Verbesserung der Vorhersagequalität.

Im Rahmen der Evaluierung von Tensile Strength-Modellen mit der Nahinfrarot-Spektroskopie wurde auch eine Erweiterung der Formate entsprechend der Porositätsmodelle untersucht. Eine Einbeziehung von Spektren anderer Formate gestaltet sich als unkompliziert. Der Referenzwert Tensile Strength als format-unabhängige Größe erwies sich zur Korrelation mit NIR-spektroskopischen Daten als geeignet. Auch gewölbte Tabletten konnten auf gleichem Vorhersageniveau bestimmt werden.

Abschließend wurde auch bei der Ermittlung der Tensile Strength die Einschränkung des Referenzbereiches getestet. Eine Einschränkung des Referenzbereiches erhöht unmittelbar die Anzahl an Faktoren. Während für MicroceLac ein Modell erstellt wurde, welches noch mit zuvor ermittelten Modellen in Faktorenzahl und Vorhersagefehler vergleichbar ist, verliert das Modell der Emcompress-Tabletten durch einen extremen Anstieg an Faktoren an Robustheit. Die spektrale Information der Teilchengröße wird im Fall des Emcompress-Modells für die Modellerstellung verwertet und in die Korrelation mit einbezogen. Ein Entfernen wirkt sich unmittelbar auf das entstehende Modell aus.

Grundsätzlich eignet sich die Substanz MicroceLac besser für die Modellerstellung der Porosität und auch der Tensile Strength als Emcompress. Zwar können auch für die Modellsubstanz Emcompress belastbare Modelle realisiert werden; die nicht einheitlichen Eigenschaften bezüglich Teilchengröße spiegeln sich jedoch aufgrund der größeren Streuung der Referenzwerte auch in den Modellen wider. Dieses kann in der Praxis bei geplanter NIR-Überwachung bereits bei der Hilfsstoffauswahl während der Rezepturentwicklung berücksichtigt werden.

Mittlerer Porenradius:

Als dritte Untereinheit wird die Korrelation von Nahinfrarot-Daten mit dem Mittleren Porenradius einer Tablette untersucht. Als Referenzmethode dient hier die Quecksilberporosimetrie. Durch Quecksilberintrusion wird die Porengrößenverteilung bestimmt, aus der auf zwei unterschiedliche Weisen der Referenzwert ermittelt werden kann. In diesem Zusammenhang wurde untersucht, welche dieser Methoden für die Korrelation mit NIR-Spektren am ehesten geeignet ist.

Der mittlere mit der *Range* Methode ermittelte Porenradius weist bei den untersuchten Emcompress-Tabletten höhere Radien als die Ermittlung mit der 50 % Methode auf. Ein Vergleich der erstellten Modelle anhand der Modellparameter erweist sich aufgrund der unterschiedlich großen Referenzwertbereiche als schwierig. Aus diesem Grund wird eine Gegenüberstellung der Referenzwertverteilung und der vorhergesagten Werte beider Modelle in Abhängigkeit des Pressdrucks analysiert. Es stellt sich heraus, dass die Referenzwertfestlegung mit der 50 % Methode aufgrund der Ähnlichkeit der Verteilung eine bessere Beziehung zwischen der tatsächlichen Porengrößenverteilung und den spektralen Daten herstellen kann.

Deckeln:

Abschließend befasst sich diese Arbeit mit der Detektion von deckelnden Tabletten in einem Tablettenkollektiv.

Zunächst wird in einem Vorversuch getestet, ob nicht aneinander haftende Schichten, mit Hilfe der Nahinfrarot-Spektroskopie detektiert und von Einschichttabletten unterschieden werden können. Hierzu werden Mehrschichttabletten mit einer ungewöhnlich hohen Presskraft für die erste Schicht aus Avicel PH 101 gepresst. Es ist möglich die Tablette mit Hilfe einer Kategorievariablen in zwei

Gruppen einzuteilen. Die unterschiedliche Vorhersagequalität der Kategorievariablen lässt des Weiteren sogar einen Rückschluss auf die Tiefe der Trennebene zu. Ein wesentlicher Erfolgsfaktor zur Detektion von deckelnden Tabletten stellt die Eindringtiefe des NIR-Strahls dar.

Im nächsten Schritt werden tatsächlich deckelnde Tabletten aus Tablettose 70 untersucht. Eine mittige Aufnahme war aufgrund des unzureichenden Vordringens des NIR-Strahls in die sehr niedrig poröse Tablette und der Geometrie des Deckelvorgangs nicht möglich. Es wird deshalb auf eine mehrfache seitliche Aufnahme des Tablettenrandes ausgewichen, um eine beginnende Deckelneigung bzw. die Scherebene zu erfassen. Das erstellte Modell benötigt eine stark erhöhte Faktorenanzahl im Vergleich zu der Untersuchung der Trennebenen. Je nach Anforderung muss hier eine Grenze für die numerische Vorhersage festgelegt werden, die die untersuchten Spektren einer Kategorie zuordnet. Die Einordnung in die zwei Kategorien Deckeln und Intakt ist nicht mehr vollständig möglich. Es werden ca. 10 % der aufgenommenen Spektren fehl interpretiert. Eine Verbesserung ergibt sich durch Mittelung des Ergebnisses von drei Spektren. Danach werden nur noch ca. 5 % der untersuchten Tabletten falsch gedeutet.

Anhand der in der vorliegenden Arbeit präsentierten Ergebnisse kann festgehalten werden, dass die NIR-Spektroskopie eine Methode darstellt, mit deren Hilfe physikalische Kenngrößen, wie Porosität, Tensile Strength oder der mittlere Porenradius bestimmt werden können. In der Detektion von deckelnden Tabletten konnte ebenfalls Potential festgestellt werden. Hier liegt jedoch vor allem eine Herausforderung in der Probenpräsentation und der damit verbundenen Qualitätsanforderungen. Zusammenfassend ist festzustellen, dass die NIR-Spektroskopie bei sorgfältiger und kontinuierlicher Kalibrierung ermittelter Modelle als eine wertvolle und schnelle Analytik für die Qualitätsüberwachung von Tabletten eingesetzt werden kann.

6. Anhang

6.1. Referenzwerte MicroceLac-Tabletten

Standardcharge 1 Microcelac	Pressdruck	Standard-abweichung	Porosität	Standard-abweichung	tensile strength	Standard-abweichung
	28,2	0,33	39,92	0,29	nicht verwendet	nicht verwendet
	52,5	0,42	31,65	0,27		
	76,5	0,24	25,96	0,22		
	109,4	4,02	21,95	0,39		
	136,9	2,00	18,62	0,40		
	163,9	4,52	15,76	0,32		
	190,9	2,38	13,72	0,23		
	215,7	3,63	12,32	0,37		
	241,3	2,62	11,11	0,31		
	269,3	3,24	10,13	0,38		
	294,4	2,45	9,74	0,47		
321,5	2,89	8,8	0,15			

Standardcharge 2 Microcelac	Pressdruck	Standard-abweichung	Porosität	Standard-abweichung	tensile strength	Standard-abweichung
	28,1	0,74	40,39	0,29	0,24	0,03
	52,5	0,38	32,15	0,23	0,59	0,03
	76,3	0,28	26,27	0,16	1,12	0,02
	108,3	3,91	21,91	0,46	1,83	0,07
	136,6	3,74	18,7	0,42	2,51	0,13
	164	3,37	16	0,33	3,29	0,05
	189,7	2,79	14,97	1,27	3,89	0,11
	216,2	2,89	12,34	0,21	4,51	0,08
	242,5	3,20	11,15	0,21	4,89	0,07
	266,6	3,65	10,21	0,29	5,33	0,12
	292	2,00	9,32	0,32	5,66	0,20
320,4	1,41	8,53	0,23	6,10	0,11	

Standardcharge 3 Microcelac	Pressdruck	Standard-abweichung	Porosität	Standard-abweichung	tensile strength	Standard-abweichung
	28	0,50	39,44	0,37	0,23	0,02
	52,7	0,04	31,23	0,18	0,60	0,03
	76,6	0,02	25,57	0,27	1,21	0,05
	109,6	0,22	21,16	0,39	1,97	0,08
	137,1	0,11	18,41	0,33	2,67	0,11
	164	0,23	15,55	0,29	3,49	0,10
	193	0,21	13,41	0,28	4,12	0,08
	216,6	0,16	11,72	0,63	4,66	0,10
	244,5	0,25	10,06	0,40	5,24	0,11
	272,3	0,29	8,94	0,23	5,85	0,07
	297,3	0,22	8,34	0,35	6,28	0,10
324,8	0,24	7,58	0,33	6,75	0,11	

Standardcharge 5 Microcelac	Pressdruck	Standard-abweichung	Porosität	Standard-abweichung	tensile strength	Standard-abweichung
	28,2	0,39	38,88	0,20	0,23	0,02
	52,9	0,49	30,71	0,13	0,63	0,02
	77	0,18	24,93	0,07	1,16	0,04
	111,5	2,36	20,54	0,42	1,99	0,10
	138,8	2,00	17,29	0,30	2,64	0,05
	165,3	1,86	14,91	0,21	3,39	0,12
	192,7	2,40	12,97	0,36	4,14	0,18
	217,8	2,06	11,61	0,31	4,72	0,12
	244,6	1,23	10,76	0,91	5,37	0,11
	270,8	1,97	9,56	0,40	5,8	0,14
	296,8	2,08	8,73	0,63	6,44	0,16
323,9	3,01	7,9	0,49	6,74	0,24	
Standardcharge 6 Microcelac	Pressdruck	Standard-abweichung	Porosität	Standard-abweichung	tensile strength	Standard-abweichung
	28,1	0,68	39,26	0,34	0,25	0,06
	52,3	0,28	31,75	0,16	0,57	0,03
	75,6	0,19	26,23	0,10	1,09	0,04
	109,8	2,51	21,65	0,30	1,81	0,09
	136,8	1,64	18,52	0,23	2,45	0,05
	163	2,66	16,13	0,14	3,13	0,10
	188,4	2,07	14,32	0,14	3,8	0,05
	215,7	1,63	12,73	0,16	4,41	0,08
	241,8	1,96	11,37	0,17	4,99	0,10
	266	1,83	10,41	0,16	5,43	0,05
	292,7	2,32	9,64	0,26	5,94	0,06
316,7	2,05	9,04	0,17	6,27	0,07	
Charge mit erhöhter Fülltiefe 1 Microcelac	Pressdruck	Standard-abweichung	Porosität	Standard-abweichung	tensile strength	Standard-abweichung
	28,1	0,64	39,35	0,27	0,23	0,01
	52,5	0,40	31,32	0,20	0,67	0,02
	76,5	0,25	25,76	0,10	1,27	0,02
	109,1	1,21	21,65	0,15	1,97	0,03
	136	1,61	18,21	0,23	2,71	0,06
	162,7	1,58	15,71	0,29	3,44	0,08
	190,7	2,01	13,48	0,17	4,19	0,07
	215,9	2,14	11,93	0,25	4,87	0,06
	242,7	1,83	10,71	0,25	5,47	0,07
	268,6	2,14	9,53	0,14	6,04	0,11
	294,8	1,63	8,91	0,26	6,63	0,14
319,1	3,76	8,05	0,20	6,96	0,11	

Charge mit erhöhter Fülltiefe 2 Microcelac	Pressdruck	Standard-abweichung	Porosität	Standard-abweichung	tensile strength	Standard-abweichung
	28,3	0,67	39,34	0,24	0,22	0,02
	52,7	0,27	31,13	0,09	0,64	0,01
	76,6	0,35	25,49	0,14	1,25	0,03
	109,3	1,05	21,3	0,13	1,95	0,05
	136	1,84	18,24	0,20	2,68	0,06
	163,6	1,95	15,37	0,18	3,41	0,08
	189,8	2,06	13,36	0,08	4,05	0,09
	216,9	2,05	11,82	0,39	4,72	0,14
	242,5	2,20	10,45	0,20	5,37	0,07
	269,1	2,17	9,22	0,06	5,95	0,09
	293,9	2,31	8,51	0,17	6,47	0,08
319,5	2,64	8,01	0,24	6,88	0,05	
Charge erhöhter Durchmesser 1 Microcelac	Pressdruck	Standard-abweichung	Porosität	Standard-abweichung	tensile strength	Standard-abweichung
	16,6	0,19	44,96	0,23	0,12	0,02
	31,3	0,18	37,71	0,12	0,29	0,02
	45,3	0,12	32,32	0,07	0,59	0,02
	65	1,09	28,17	0,25	0,93	0,04
	81,3	0,77	25,05	0,38	1,36	0,04
	97	1,36	22,54	0,22	1,8	0,04
	112,2	1,25	20,35	0,20	2,22	0,05
	128,1	1,05	18,37	0,20	2,7	0,03
	144,2	0,96	16,95	0,29	3,16	0,06
	158,7	1,03	15,48	0,22	3,52	0,06
	174,1	1,03	14,14	0,17	3,96	0,07
190,1	1,41	12,9	0,31	4,38	0,06	
Charge erhöhter Durchmesser 2 Microcelac	Pressdruck	Standard-abweichung	Porosität	Standard-abweichung	tensile strength	Standard-abweichung
	16,5	0,17	45,15	0,25	0,13	0,02
	31	0,42	37,73	0,22	0,28	0,02
	45,3	0,17	32,45	0,07	0,56	0,02
	65,7	0,90	28,36	0,26	0,95	0,04
	81,3	1,29	25,31	0,22	1,33	0,05
	96,6	1,45	22,9	0,13	1,74	0,04
	112,9	1,42	20,57	0,20	2,18	0,04
	128,3	0,83	18,88	0,26	2,61	0,02
	144	1,60	16,9	0,15	3,08	0,07
	158,5	1,26	15,59	0,20	3,49	0,06
	174,2	1,02	14,34	0,28	3,84	0,05
189,2	0,19	13,33	0,26	4,08	0,13	

Tab. 6.1: Übersicht der Mittelwerte der Chargen zu Versuchen mit MicroceLac-Tabletten (zehn Chargen à 120 Tabletten auf zwölf Pressdruckniveaus, n=10)

6.2. Referenzwerte Emcompress-Tabletten

Standardcharge 1 Emcompress	Pressdruck	Standard-abweichung	Porosität	Standard-abweichung	tensile strength	Standard-abweichung
	28	0,62	29,03	0,57	0,23	0,05
	52,3	0,34	24,02	0,25	0,36	0,04
	76,1	0,22	21,35	0,18	0,52	0,05
	114,4	3,96	18,17	0,45	0,80	0,08
	138,1	2,94	17,18	0,41	0,89	0,12
	164,6	2,62	16,13	0,15	1,07	0,13
	191,2	2,22	15,20	0,28	1,29	0,14
	216,7	1,60	14,43	0,60	1,40	0,18
	243,3	2,31	13,51	0,20	1,60	0,20
	268,4	3,58	12,96	0,38	1,80	0,23
	293,7	4,64	12,54	0,28	1,84	0,19
317,7	2,15	12,15	0,42	2,05	0,26	

Standardcharge 2 Emcompress	Pressdruck	Standard-abweichung	Porosität	Standard-abweichung	tensile strength	Standard-abweichung
	27,5	0,54	30,02	0,80	0,21	0,02
	51,4	0,43	25,31	0,44	0,41	0,06
	74,8	0,77	22,79	0,88	0,50	0,11
	113,6	4,11	18,91	0,35	0,76	0,08
	139,2	2,72	17,51	0,31	0,94	0,09
	163,2	3,91	16,50	0,25	1,05	0,08
	188,2	2,61	15,46	0,22	1,25	0,07
	215,9	2,41	14,69	0,11	1,39	0,09
	240,8	2,63	14,12	0,22	1,59	0,09
	265,2	3,87	13,60	0,41	1,72	0,12
	290,4	2,28	13,02	0,22	1,88	0,12
315,1	1,90	12,50	0,22	2,01	0,14	

Standardcharge 3 Emcompress	Pressdruck	Standard-abweichung	Porosität	Standard-abweichung	tensile strength	Standard-abweichung
	42,1	2,33	25,78	0,48	0,29	0,03
	61,6	1,30	22,44	0,26	0,41	0,04
	82	0,51	20,20	0,15	0,52	0,03
	106,8	0,35	18,55	0,11	0,67	0,06
	132,9	0,86	16,89	0,07	0,90	0,05
	158,9	0,65	15,73	0,19	1,07	0,06
	184,4	0,85	14,79	0,14	1,26	0,10
	210	0,60	14,11	0,11	1,50	0,12
	235,5	1,61	13,36	0,19	1,60	0,10
	259,4	0,86	12,88	0,40	1,77	0,13
	284,3	0,88	12,25	0,27	1,96	0,15
310,5	1,28	11,57	0,11	2,17	0,14	

Standardcharge 4 Emcompress	Pressdruck	Standard-abweichung	Porosität	Standard-abweichung	tensile strength	Standard-abweichung
	31,1	0,54	28,69	0,14	0,22	0,01
	55,4	0,25	23,75	0,16	0,36	0,04
	79,1	0,28	21,10	0,17	0,53	0,04
	117,5	2,92	18,18	0,23	0,78	0,08
	142,7	2,01	16,93	0,10	0,91	0,08
	168,5	3,20	15,73	0,14	1,15	0,12
	192,3	4,11	14,97	0,19	1,28	0,12
	219,2	2,62	14,03	0,24	1,51	0,14
	246,8	2,98	13,27	0,19	1,65	0,15
	271,4	2,93	12,79	0,14	1,86	0,14
	295,2	2,12	12,18	0,13	1,94	0,13
319,8	2,08	11,65	0,16	2,21	0,13	

Standardcharge 5 Emcompress	Pressdruck	Standard-abweichung	Porosität	Standard-abweichung	tensile strength	Standard-abweichung
	38,1	0,24	26,75	0,16	0,26	0,04
	63,7	0,24	22,59	0,10	0,43	0,05
	106,2	3,81	18,76	0,32	0,64	0,07
	125,1	3,70	17,59	0,23	0,79	0,04
	151,1	2,97	16,19	0,11	1,05	0,04
	177,2	2,90	15,19	0,24	1,23	0,08
	203,4	2,38	14,49	0,19	1,29	0,09
	229,1	2,10	13,85	0,18	1,53	0,14
	255,2	2,64	13,19	0,15	1,75	0,13
	279,2	2,73	12,63	0,29	1,83	0,16
	304,8	1,69	12,21	0,14	2,04	0,16
331,1	2,56	11,64	0,16	2,28	0,19	
Standardcharge 6 Emcompress	Pressdruck	Standard-abweichung	Porosität	Standard-abweichung	tensile strength	Standard-abweichung
	40,5	0,38	26,19	0,13	0,28	0,02
	64,3	0,24	22,59	0,12	0,47	0,04
	81,2	1,09	20,75	0,11	0,59	0,04
	115,3	2,54	18,21	0,17	0,80	0,07
	153,3	4,45	16,29	0,23	1,08	0,07
	176,6	3,28	15,26	0,16	1,25	0,12
	204,3	2,03	14,45	0,11	1,46	0,11
	230,9	2,55	13,57	0,14	1,74	0,13
	255,6	2,40	13,07	0,18	1,90	0,18
	281,3	1,86	12,57	0,21	2,02	0,13
	304,8	2,90	12,01	0,17	2,21	0,18
332	3,27	11,47	0,21	2,38	0,21	
Charge mit erhöhter Fülltiefe 1 Emcompress	Pressdruck	Standard-abweichung	Porosität	Standard-abweichung	tensile strength	Standard-abweichung
	28,6	0,63	28,86	0,18	0,19	0,02
	52,5	0,35	23,99	0,12	0,34	0,04
	76,5	0,27	21,30	0,10	0,50	0,06
	111,4	2,55	18,57	0,12	0,75	0,08
	137,1	2,18	17,10	0,15	0,89	0,06
	163,4	2,44	16,03	0,25	1,10	0,12
	191,3	1,37	15,02	0,19	1,45	0,11
	217,3	2,13	14,27	0,12	1,56	0,15
	243,5	3,14	13,50	0,12	1,82	0,14
	267,7	2,32	13,03	0,27	2,02	0,19
	293,6	2,16	12,40	0,12	2,46	0,17
317,7	1,57	12,09	0,20	2,31	0,20	
Charge mit erhöhter Fülltiefe 2 Emcompress	Pressdruck	Standard-abweichung	Porosität	Standard-abweichung	tensile strength	Standard-abweichung
	40,2	0,53	25,65	0,16	0,27	0,03
	64,3	0,21	22,20	0,10	0,41	0,05
	82,2	0,29	20,46	0,16	0,53	0,06
	127,1	2,81	17,37	0,20	0,88	0,10
	151,7	1,73	16,08	0,14	1,08	0,12
	178,8	3,18	15,03	0,17	1,28	0,12
	203,8	2,11	14,15	0,26	1,48	0,14
	231,6	2,16	13,37	0,19	1,69	0,17
	255,2	1,89	12,80	0,21	1,80	0,17
	280,4	2,73	12,14	0,24	2,02	0,20
	306	2,93	11,56	0,18	2,33	0,19
330,5	3,46	11,25	0,19	2,45	0,22	

Charge erhöhter Durchmesser 1 Emcompress	Pressdruck	Standard-abweichung	Porosität	Standard-abweichung	tensile strength	Standard-abweichung
	38,5	0,14	26,23	0,12	0,23	0,02
	67,3	1,91	21,85	0,19	0,52	0,03
	91,2	2,17	19,45	0,21	0,74	0,05
	114,2	2,29	17,95	0,25	0,93	0,04
	137,7	1,29	16,52	0,12	1,13	0,05
	160,5	1,32	15,52	0,10	1,36	0,06
	182,6	1,62	14,60	0,09	1,56	0,06
	205	1,13	13,87	0,09	1,79	0,04
	228,3	1,36	13,26	0,08	2,00	0,08
	250,3	1,73	12,70	0,13	2,20	0,07
272,2	1,46	12,18	0,15	2,38	0,06	
295,4	1,10	11,74	0,20	2,56	0,09	
Charge erhöhter Durchmesser 2 Emcompress	Pressdruck	Standard-abweichung	Porosität	Standard-abweichung	tensile strength	Standard-abweichung
	37,9	0,22	25,84	0,11	0,23	0,03
	66,6	1,63	21,68	0,23	0,51	0,03
	90,2	2,07	19,47	0,18	0,72	0,04
	112,9	1,37	17,72	0,18	0,92	0,04
	137,1	1,51	16,43	0,18	1,16	0,04
	160,6	1,86	15,35	0,42	1,36	0,04
	181,9	1,38	14,52	0,11	1,57	0,06
	205,2	2,05	13,67	0,10	1,75	0,04
	228,1	1,19	13,13	0,09	1,96	0,06
	250,4	1,44	12,59	0,10	2,18	0,05
272,4	1,63	12,07	0,14	2,36	0,07	
294,3	1,54	11,59	0,13	2,51	0,07	
Charge gewölbt 1 Emcompress	Pressdruck	Standard-abweichung	Porosität	Standard-abweichung	tensile strength	Standard-abweichung
	36,4	0,65	26,39	0,16	0,27	0,03
	66	0,61	22,24	0,16	0,45	0,07
	95,4	0,48	19,64	0,14	0,62	0,05
	142,1	4,00	16,73	0,23	1,00	0,08
	173,9	3,70	15,35	0,22	1,23	0,05
	205,4	4,47	14,36	0,22	1,51	0,08
	235,3	3,60	13,50	0,17	1,67	0,07
	268,2	3,67	12,61	0,18	1,96	0,10
	299,7	2,57	12,24	0,17	2,17	0,10
	332,5	4,01	11,34	0,20	2,46	0,09
362,9	3,27	10,89	0,13	2,64	0,12	
392,1	3,76	10,34	0,17	2,85	0,12	
Charge gewölbt 2 Emcompress	Pressdruck	Standard-abweichung	Porosität	Standard-abweichung	tensile strength	Standard-abweichung
	51,2	0,50	24,11	0,11	0,34	0,03
	81,2	0,46	20,83	0,22	0,53	0,03
	102,6	0,26	19,18	0,16	0,70	0,04
	157,8	2,44	16,21	0,08	1,04	0,10
	189,4	3,01	15,02	0,24	1,30	0,09
	218,4	3,35	14,03	0,25	1,55	0,08
	254,3	2,91	13,23	0,20	1,72	0,08
	284,8	3,62	12,50	0,13	1,99	0,09
	315,6	3,19	11,77	0,10	2,28	0,10
	346,8	2,82	11,19	0,10	2,45	0,10
378,2	2,88	10,84	0,20	2,67	0,09	
410,3	4,27	10,30	0,19	2,86	0,16	

Tab. 6.2: Übersicht der Mittelwerte der Chargen zu Versuchen mit Emcompress-Tabletten (zehn Chargen à 120 Tabletten auf zwölf Pressdruckniveaus, n=10)

6.3. Summen- und Dichteverteilung Emcompress-Tabletten zur Teilchengrößenbestimmung

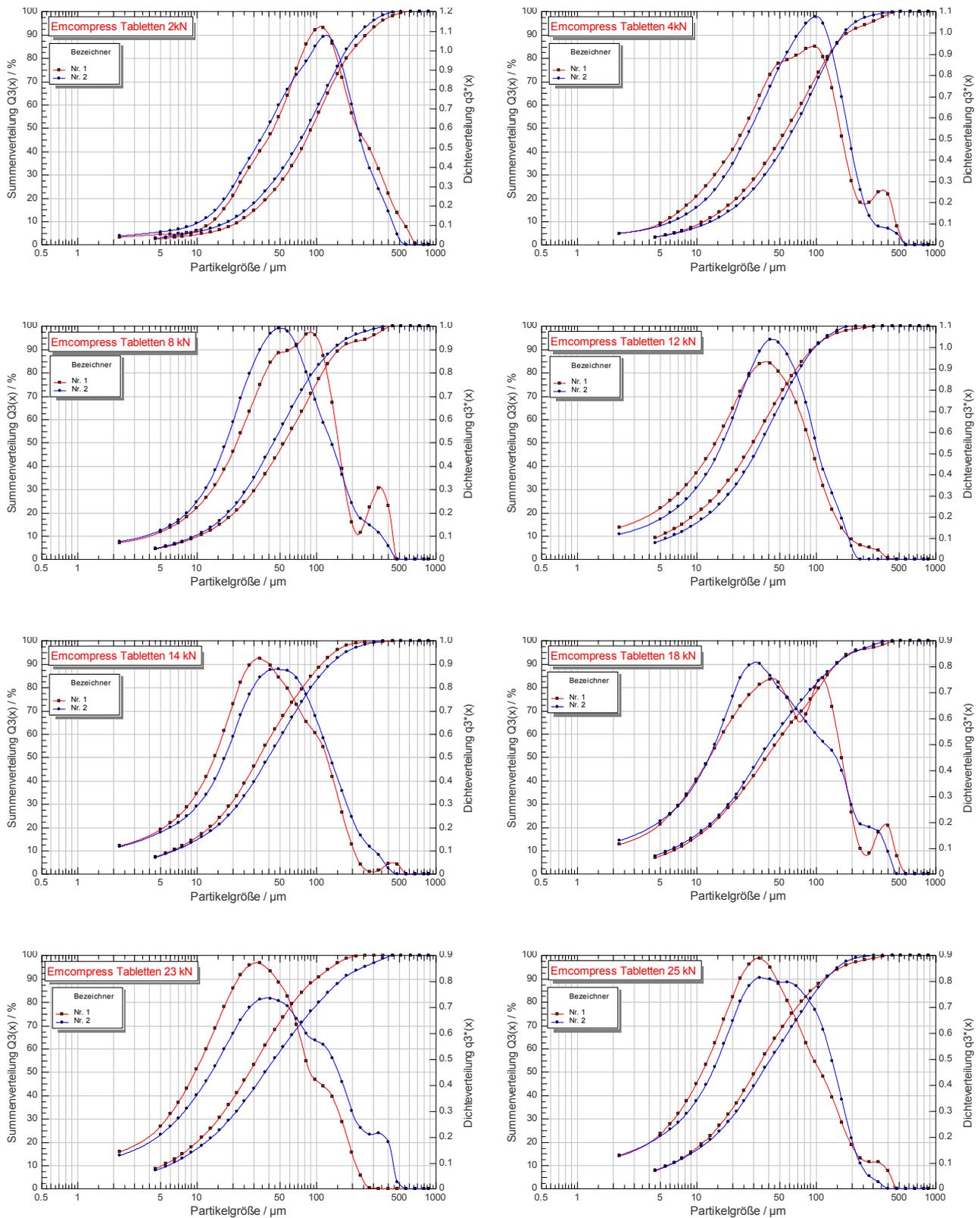


Abb. 6.1: Messungen der Partikelgrößenverteilung Emcompress-Tabletten

7. Abkürzungen

°	Winkelgrad
µm	Mikrometer
%	Prozent
A	Absorption
Abb.	Abbildung
Abl.	Ableitung
Aqua dem.	Demineralisiertes Wasser
BSE	Bovine spongiform encephalopathia
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Centimeter
cm ⁻¹	Einheit der Wellenzahl
cm ³	Kubikcentimeter
CV	Cross Validation
et al.	et alii
FDA	Food and Drug Administration
FT	Fülltiefe
FT	Fourier-Transformation
FCV	Full Cross Validation
g/cm ³	Gramm pro Kubikcentimeter
Gl.	Gleichung
h	Stunde
IR	Infrarot
kN	Kilonewton
MCC	Mikrokristalline Cellulose
Measured	Referenzwert der einem NIR-Modell zugrunde gelegt wurde
Mg	Magnesium
mm	Millimeter
min	Minute
MPa	Mega Pascal
MSC	Multiplicative Scatter Correction
NIR	Nahinfrarot
NIRS	Nahinfrarot-Spektroskopie

nm	Nanometer
OS	Oberstempel
PAT	Process Analytical Technology
PC	Hauptkomponente, <u>P</u> incipal <u>C</u> omponent
PCs	Hauptkomponenten, Principal Components, Faktoren
PCA	Principal Component Analysis
PLS	Partial Least Square
PLSR	Partial Least Square Regression
psi	Pound per square inch (1 psi \approx 0,069 bar)
Predicted	durch ein Modell vorhergesagter Wert
R	Reflexion
R ²	Korrelationskoeffizient
r	Radius
REM	Rasterelektronenmikroskop
RMSEP	Root Mean Square Error of Prediction
SEP	Standard Error of Prediction
S.	Seite
S. Golay	Savitzky Golay
Tab.	Tabelle
Tabl.	Tablette oder Tabletten
US	Unterstempel
vgl.	vergleiche
x10, x50, x90	10. Perzentil, 50. Perzentil (Median), 90. Perzentil

8. Literaturverzeichnis

- [1] **Europäisches Arzneibuch 5. Ausgabe, Kommentar**
Methoden der Physik und der physikalischen Chemie: 2.2.40 NIR-Spektroskopie, 2005, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart
- [2] **Europäisches Arzneibuch 5. Ausgabe**
Methoden der pharmazeutischen Technologie: 2.9.23 Bestimmung der Dichte von Feststoffen mit Hilfe von Pyknometern, 2005, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart
- [3] **Europäisches Arzneibuch 5. Ausgabe**
Methoden der pharmazeutischen Technologie: 2.9.8 Bruchfestigkeit von Tabletten, 2005, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart
- [4] **Aucott, L. S.; Garthwaite, P. H.; Buckland, S. T.**
Transformations to Reduce the Effect of Particle-Size in Near-Infrared Spectra, *Analyst* 1988, 113[12], 1849-1854
- [5] **Bauer, K. H.; Frömming, K.-H.; Führer, C.**
Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 6. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1999
- [6] **Beyer, J.**
Nahinfrarotspektroskopische Untersuchungen an pharmazeutischen Hilfsstoffen und festen Arzneistoffen, Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn, 2003
- [7] **Beyer, J.; Steffens, K.-J.**
Kalibrationsmodelle zur Bestimmung des Wassergehaltes pharmazeutischer Hilfsstoffe mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS), *Pharm.Ind.* 2003, 65, 186-192
- [8] **Bielefeldt, J. J.**
Entwicklung von Tabletten mit Festen Dispersionen aus Piroxicam in PEG 4000, Dissertation, Hamburg, 2005
- [9] **Blanco, M.; Alcalá, M.; Gonzalez, J. M.; Torras, E.**
A process analytical technology approach based on near infrared spectroscopy: tablet hardness, content uniformity, and dissolution test measurements of intact tablets, *J.Pharm.Sci.* 2006, 95[10], 2137-2144
- [10] **Blanco, M.; Coello, J.; Iturriaga, H.; Maspoch, S.; de la, P. C.**
Near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical industry, *Analyst* 1998, 123[8], 135R-150R
- [11] **Bolhuis, G. K.; Armstrong, N. A.**
Excipients for direct compaction - an update, *Pharmaceutical Development and Technology* 2006, 11[1], 111-124

- [12] **Broad, N. W.; Jee, R. D.; Moffat, A. C.; Smith, M. R.**
Application of transmission near-infrared spectroscopy to uniformity of content testing of intact steroid tablets, *Analyst* 2001, 126[12], 2207-2211
- [13] **Bruker Analytik GmbH**
Vector 22/N, Benutzerhandbuch, 1998, Bruker Analytik GmbH, Ettlingen
- [14] **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, *Pharmaceutical Research* 1996, 13[4], 616-621
- [15] **Burns, D. A.; Ciurczak, E. W.**
Handbook of Near-Infrared Analysis, 2. Auflage, Taylor & Francis, Boca Raton, London, New York, Singapore 2001
- [16] **Busignies, V.; Leclerc, B.; Porion, P.; Evesque, P.; Couarraze, G.; Tchoreloff, P.**
Quantitative measurements of localized density variations in cylindrical tablets using X-ray microtomography, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2006, 64[1], 38-50
- [17] **Camo**
The Unscrambler User Manual, 1998, Camo,
- [18] **Ciurczak, E. W.**
Growth of near-infrared spectroscopy in pharmaceutical and medicinal sciences, *American Pharmaceutical Review* 2002.
- [19] **Corti, P.; Ceramelli, G.; Dreassi, E.; Mattii, S.**
Near infrared transmittance analysis for the assay of solid pharmaceutical dosage forms, *Analyst* 1999, 124[5], 755-758
- [20] **Dieterle, F.**
Multianalyte Quantifications by Means of Integration of Artificial Neural Networks, Genetic Algorithms and Chemometrics for Time-Resolved Analytical Data, Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Tübingen, 2003
- [21] **Dietrich, J.**
Automatische Regelung des Wassergehaltes von Butter mit NIR On-Line-Messung - Ein Praxisbericht nach 4 Jahren Einsatz in der Routine, FOSS World Symposium, 2005
- [22] **El-Hagrasy, A. S.; Morris, H. R.; D'Amico, F.; Lodder, R. A.; Drennen, J. K., III.**
Near-infrared spectroscopy and imaging for the monitoring of powder blend homogeneity, *J.Pharm.Sci.* 2001, 90[9], 1298-1307
- [23] **Eustaquio, A.; Graham, P.; Jee, R. D.; Moffatt, A. C.; Trafford, A. D.**
Quantification of paracetamol in intact tablets using near-infrared transmittance spectroscopy, *Analyst* 1998, 123[11], 2303-2306

- [24] **Everett, D. H. and Koopal, L. K.**
Manual of Symbols and Terminology for Physicochemical Quantities and Units
Appendix II: Definitions, Terminology and Symbols in Colloid and Surface
Chemistry Part I, International Union of Pure and Applied Chemistry: Division
of Physical Chemistry, 2001
- [25] **Fell, J. T.; Newton, J. M.**
Determination of Tablet Strength by Diametral-Compression Test, Journal of
Pharmaceutical Sciences 1970, 59[5], 688-&
- [26] **Flegler, S. L.; Heckman, J. W.; Klomparens, K. L.**
Elektronenmikroskopie: Grundlagen - Methoden - Anwendungen, 1. Auflage,
Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford 1995
- [27] **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 1998,
123[10], 2043-2046
- [28] **Francke, J.-N.; Lammens, R. F.; Steffens, K.-J.**
A uniform method to describe the mechanical strength of round flat and
convex-faced tablets, 5th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics
and Pharmaceutical Technology, Geneva, Switzerland, 2006
- [29] **Gohel, M. C.; Jogani, P. D.**
A review of co-processed directly compressible excipients, Journal of
Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2005, 8[1], 76-93
- [30] **Hansmann, K.-W.**
Gütemaße für den Partial Least Squares-Ansatz zur Bestimmung von
Kausalzusammenhängen, Arbeitspapier 16, 2004
- [31] **Homepage der Sympatec GmbH**
Technische Daten HELOS,
<http://www.sympatec.com>, Stand: 7.12.2007
- [32] **Homepage des Herschel Museum of Astronomy in Bath**
William Herschel's Achievements in Astronomy and Science,
<http://www.bath-preservation-trust.org.uk>, Stand: 19.12.2007
- [33] **Homepage kT Sensor Infrared Technology**
IR sensor physics,
<http://www.ktsensor.com/images/wave.gif>, Stand: 6.2.2008
- [34] **Jain, S.**
Mechanical properties of powders for compaction and tableting: an overview,
Pharmaceutical Science & Technology Today 1999, 2[1], 20-31
- [35] **Juppo, A. M.**
Relationship between breaking force and pore structure of lactose, glucose
and mannitol tablets, International Journal of Pharmaceutics 1996, 127[1], 95-
102

- [36] **Korittky, S.**
A New Pneumo-Hydraulic Tablet Press for (Pre-) Formulation Work, Schloss Meeting: From Powder to Tablet - Recent Developments in Solid Dosage Forms Manufacturing, Bonn, 2004
- [37] **Leasure, R. M.; Gangwer, M. K.**
Near-Infrared Spectroscopy for In-Process Moisture Determination of a Potent Active Pharmaceutical Ingredient, American Pharmaceutical Review 2002,
- [38] **Lee, E.; Huang, W. X.; Chen, P.; Lewis, E. N.; Vivilecchia, R. V.**
High-throughput analysis of pharmaceutical tablet content uniformity by near-infrared chemical imaging, Spectroscopy 2006, 21[11], 24-32
- [39] **List, K.; Steffens, K. J.**
Überwachung und Steuerung von Granulationsprozessen mit Hilfe der Nah-Infrarot-Spektroskopie, Pharmazeutische Industrie 1996, 58[4], 347-353
- [40] **Martens, H. A.**
Multivariate Calibration, Quantitative interpretation of non-selective chemical data, Dissertation, Technical University of Norway, Trondheim, 1985
- [41] **Martin, A. N.; Leuenberger, H.**
Physikalische Pharmazie, 4. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2002
- [42] **Martin, K. A.**
Recent Advances in Near-Infrared Reflectance Spectroscopy, Applied Spectroscopy Reviews 1992, 27[4], 325-383
- [43] **Morisseau, K. M.; Rhodes, C. T.**
Near-infrared spectroscopy as a nondestructive alternative to conventional tablet hardness testing, Pharm.Res. 1997, 14[1], 108-111
- [44] **Müller, R. H.; Schuhmann, R.**
Teilchengrößenmessung in der Laborpraxis, 1. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1996
- [45] **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 1998, 123[11], 2297-2302
- [46] **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 1999, 124[1], 33-36
- [47] **Olsson, H.; Nystrom, C.**
Assessing tablet bond types from structural features that affect tablet tensile strength, Pharmaceutical Research 2001, 18[2], 203-210

- [48] **Otsuka, M.; Kato, F.; Matsuda, Y.; Ozaki, Y.**
Comparative determination of polymorphs of indomethacin in powders and tablets by chemometrical near-infrared spectroscopy and x-ray powder diffractometry, *AAPS.PharmSciTech.* 2003, 4[2], E19
- [49] **Otto, M.**
Chemometrie: Statistik und Computereinsatz in der Chemometrie, 1. Auflage, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1997
- [50] **Pasikatan, M. C.; Steele, J. L.; Spillman, C. K.; Haque, E.**
Near infrared reflectance spectroscopy for online particle size analysis of powders and ground materials, *Journal of Near Infrared Spectroscopy* 2001, 9[3], 153-164
- [51] **Petri, J.; Tawab, M.**
NIR zur Qualitätssicherung von Fertigarzneimitteln, *Deutsche Apotheker Zeitung* 2004, 149[8], 570
- [52] **Plugge, W.; vanderVlies, C.**
Near-Infrared Spectroscopy As An Alternative to Assess Compliance of Ampicillin-Trihydrate with Compendial Specifications, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 1993, 11[6], 435-442
- [53] **Porotec GmbH**
Bedienungsanleitung Pascal 140 240 440, 2001, Porotec GmbH, Hofheim/Ts., Deutschland
- [54] **Quantachrome**
Partikelgrößen- und Partikelformanalyse durch Laserbeugung zur umfassenden Charakterisierung von feinteiligen und porösen Stoffsystemen, *Partikelwelt* 2007, [6], 1-9
- [55] **Quantachrome GmbH & Co.KG**
Bedienungsanleitung Ultracycrometer 1000T, 2004, Quantachrome GmbH & Co.KG, Odelzhausen, Deutschland
- [56] **Radtke, G.; Knop, K.; Lippold, B. C.**
Nahinfrarot (NIR)-Spektroskopie: Grundlagen und Anwendungen aus pharmazeutischer Sicht, *Pharm.Ind.* 1999, 61, 848-857
- [57] **Ramirez, J. L.; Bellamy, M. K.; Romanac, R. J.**
A novel method for analyzing thick tablets by near infrared spectroscopy, *AAPS.PharmSciTech.* 2001, 2[3], E11
- [58] **Rantanen, J.**
Near-Infrared Reflectance Spectroscopy in the measurement of water as a part of multivariate process monitoring of fluidised bed granulation process, Dissertation, Helsinki, 2000
- [59] **Reich, G.**
Near-infrared spectroscopy and imaging: basic principles and pharmaceutical applications, *Adv.Drug Deliv.Rev.* 2005, 57[8], 1109-1143

- [60] **Rein, H.**
NIR-VIS Spektroskopie, Deutsche Apotheker Zeitung 2000, 140[50], 5789-5796
- [61] **Ritschel, W. A.; Bauer-Brandl, A.**
Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag, Aulendorf 2002
- [62] **Rote Liste Service GmbH**
Rote Liste 2007- Arzneimittelverzeichnis für Deutschland, 2007, Editio Cantor Verlag, Aulendorf
- [63] **Rouquerol, J.; Avnir, D.; Fairbridge, C. W.; Everett, D. H.; Haynes, J. H.; Pernicone, N.; Ramsay, J. D. F.; Sing, K. S. W.; Unger, K. K.**
Recommendations for the Characterization of Porous Solids, Pure and Applied Chemistry 1994, 66[8], 1739-1758
- [64] **Rücker, G.; Neugebauer, M.; Willems, G. G.**
Instrumentelle Pharmazeutische Analytik, 2. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1992
- [65] **Ryshkewitch, E.**
Compression Strength of Porous Sintered Alumina and Zirconia .9. to Ceramography, Journal of the American Ceramic Society 1953, 36[2], 65-68
- [66] **Schmidt, P. C.; Herzog, R.**
Calcium Phosphate in pharmaceutical tableting, Pharmacy World and Science 1993, Vol. 15[3]
- [67] **Siesler, H. W.; Ozaki, Y.; Kawata, S.; Heise, H. M.**
Near-Infrared Spectroscopy, 1. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim 2002
- [68] **Sinka, I. C.; Cunningham, J. C.; Zavalianos, A.**
Analysis of tablet compaction. II. Finite element analysis of density distributions in convex tablets, Journal of Pharmaceutical Sciences 2004, 93[8], 2040-2053
- [69] **Sonnergaard, J. M.**
Quantification of the compactibility of pharmaceutical powders, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2006, 63[3], 270-277
- [70] **Storz, E.**
Untersuchung funktioneller Parameter pharmazeutischer Hilfsstoffe mittels Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS), Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn, 2003
- [71] **Storz, E.; Steffens, K. J.**
Determination of the specific surface area of colloidal silicon dioxide with Near-infrared Spectroscopy, Pharmazeutische Industrie 2002, 64[4], 398-402
- [72] **Stricker, H.**
Arzneiformenentwicklung, 1. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 2003

- [73] **Sympatec GmbH**
PM Tour 2004, 2004, Sympatec GmbH, Koblenz
- [74] **Tillmann, P.**
Praktischer Einsatz der Nahinfrarotspektroskopie in
Pflanzenzuchtunternehmen am Beispiel der Rapszüchtung, 6. NIRS-Food-
Agrar-Symposium, 2004
- [75] **U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug
Administration, Center for Drug Evaluation (CDER), Center for Veterinary
Medicines (CVM), and Office of Regulatory Affairs**
Guidance for Industry PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical
Development, Manufacturing, and Quality Assurance, Pharmaceutical
CGMPs, 2004
- [76] **Washburn, E. W.**
Note on a method of determining the distribution of pore sizes in a porous
material, Proc.Nat.Acad.Sci. 1921, Vol. 7, 115-116
- [77] **Westermarck, S.**
Use of mercury porosimetry and nitrogen adsorption in Characterisation of the
pore structure of mannitol and microcrystalline cellulose powders, granules
and tablets, Dissertation, University of Helsinki, Helsinki, 2000
- [78] **Westermarck, S.; Juppo, A. M.; Kervinen, L.; Yliruusi, J.**
Pore structure and surface area of mannitol powder, granules and tablets
determined with mercury porosimetry and nitrogen adsorption,
Eur.J.Pharm.Biopharm. 1998, 46[1], 61-68
- [79] **Winzen, R.**
Einfache NIR-Wasserbestimmung, Fragen und Optimierungen zur
Methodenpräzision, 6. NIRS-Food-Agrar-Symposium, 2004
- [80] **Wu, C. Y.; Ruddy, O. M.; Bentham, A. C.; Hancock, B. C.; Best, S. M.;
Elliott, J. A.**
Modelling the mechanical behaviour of pharmaceutical powders during
compaction, Powder Technology 2005, 152[1-3], 107-117