

**ENTWICKLUNG EINES VORHERSAGEMODELLS
FÜR DIE SUBSTANZ- UND PROZESSBEDINGTE
SEGREGATION PHARMAZEUTISCHER HILFSSTOFFE**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Naturwissenschaftlich-Mathematischen Gesamtfakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität

Heidelberg

vorgelegt von

Apothekerin Verena Lintz

aus Heidelberg

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Naturwissenschaftlich-Mathematischen Gesamtfakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität

Heidelberg

vorgelegt von

Apothekerin Verena Lintz

aus Heidelberg

Tag der mündlichen Prüfung:

ENTWICKLUNG EINES VORHERSAGEMODELLS

FÜR DIE SUBSTANZ- UND PROZESSBEDINGTE

SEGREGATION PHARMAZEUTISCHER HILFSSTOFFE

Gutachter: Prof. Dr. Gert Fricker

Prof. Dr. Martina Kron

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. Gert Fricker, Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg sowie

Frau Prof. Dr. Martina Kron, Global Pharmaceutical Research and Development der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Ludwigshafen.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht bzw. vorgestellt:

Leither V., Bultmann J. M., Fricker G.

„Impact of Operator Variability and Methodology on the Performance of Powder Characterization Experiments”

Poster, NUS Drug Delivery Symposium, 20. - 23. January 2010, Singapore

Leither V., Bultmann J. M., Fricker G.

„Assessment of Impact between Material Properties and Segregation Behaviour“

Poster, AAPS Annual Meeting, 23. - 27. October 2011, Washington D.C.

Leither V., Bultmann J. M., Fricker G.

„Assessment of Interaction between Vibration Duration and Segregation Potential of Pharmaceutical Ingredients“

Poster, APV World Meeting, 19. – 22. March 2012, Istanbul

DANKSAGUNG

Meinem Doktorvater, Prof. Dr. Gert Fricker, danke ich herzlich für die Überlassung des für mich sehr interessanten Promotionsthemas, für seine stete Ansprechbarkeit und die gute Betreuung.

Ich bedanke mich bei Frau Prof. Dr. Martina Kron für Ihre immerwährende Hilfsbereitschaft insbesondere im Bezug auf die statistischen Methoden und die Programmierung mit SAS sowie für die Anfertigung des Zweitgutachtens.

Herrn Dr. Hendrik von Büren danke ich für die Ermöglichung dieser Doktorarbeit bei AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG sowie für seine stete Unterstützung.

Ich danke meinem Betreuer Dr. J. Martin Bultmann für die tolle Zusammenarbeit, die zahlreichen fachlichen Diskussionen sowie für seine bisweilen unkonventionellen Anregungen, welche meine Arbeit bereichert und zum guten Gelingen geführt haben.

Ein großes Dankeschön gilt all denjenigen, die mich auf vielfältige Weise unterstützt und somit zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Besonders danke ich:

- den Mitgliedern der Festformenentwicklung für die angenehme Atmosphäre und die gute Zusammenarbeit
- den KollegInnen aus der Analytik, deren Geräte ich verwenden durfte, insbesondere Dr. Holger van Lishaut und Dirk Remmler für die Unterstützung rund um die NIR Spektroskopie
- Dres. Rudolf Schroeder und Oliver Heinzerling für die konstruktiven und anregenden Diskussionen, die meinen Blick wieder „out of the box“ gerichtet haben
- Klaus Diry für den wichtigen Ratschlag, auf die Funktion „wie vorherige“ zu verzichten
- Oronzo „Enzo“ Malagnino und Jürgen Bappert für die stete Hilfsbereitschaft in Sachen Elektrik und Mechanik; ganz besonders Oronzo Malagnino für den Bau meiner Spezialapparaturen
- Silja Kimmer und Barbora Weber für ihre Hilfsbereitschaft, die aufmunternden Worte („das geht sich schon aus“) sowie für die unterhaltsamen Mittagspausen und die vielen schönen Stunden abseits der Arbeit
- meinen Mitdotorandinnen Julia Potschadel und Friederike Eisenächer für den wissenschaftlichen Austausch sowie die schönen Momente bei den Doktorandinentreffen und Anamarija Curic für die Unterstützung in Sachen Statistik sowie die erlebnisreichen Tage in Istanbul

Meinen Eltern danke ich sehr für ihr in mich gesetztes Vertrauen und ihre Unterstützung, ohne die ich heute nicht dort angekommen wäre, wo ich jetzt bin. Ihr Zuspruch und Trost haben mir geholfen auch schwierige Situationen zu meistern und meine Ziele zu erreichen.

Ganz besonders danke ich meinem Mann Frank, der mir während der Promotionszeit großen Rückhalt gegeben hat und mir in Zeiten von Rückschlägen aufmunternd und beratend zur Seite stand. Seine endlose Geduld und sein Einsatz, besonders in den letzten Wochen, haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Dafür danke ich ihm von ganzem Herzen.

Besondere Hinweise:

Gesetzlich geschützte Warenzeichen werden ohne besondere Kennzeichnung verwendet.

Einfachheit ist die höchste Stufe der Vollendung.

(Leonardo da Vinci)

INHALTSVERZEICHNIS

1	ZUSAMMENFASSUNG.....	1
2	EINLEITUNG.....	3
2.1	MISCHEN	3
2.2	SEGREGATION.....	8
2.3	QUALITY BY DESIGN	12
3	ZIELSETZUNG.....	14
4	MATERIALIEN UND METHODEN	15
4.1	MATERIALIEN	15
4.1.1	<i>Mikrokristalline Cellulose</i>	<i>16</i>
4.1.2	<i>Dibasisches Calciumphosphat.....</i>	<i>16</i>
4.1.3	<i>Laktose-Monohydrat.....</i>	<i>17</i>
4.1.4	<i>Mannitol</i>	<i>18</i>
4.1.5	<i>Natrium Croscarmellose</i>	<i>18</i>
4.1.6	<i>Quervernetztes Polyvinylpyrrolidon.....</i>	<i>19</i>
4.2	METHODEN.....	20
4.2.1	<i>Mikroskopie.....</i>	<i>20</i>
4.2.2	<i>Partikelgrößenanalysen.....</i>	<i>20</i>
4.2.3	<i>Dichtebestimmungen</i>	<i>23</i>
4.2.4	<i>Fließfähigkeitsbestimmungen</i>	<i>24</i>
4.2.5	<i>Feuchtigkeitsbestimmungen.....</i>	<i>26</i>
4.2.6	<i>Segregation.....</i>	<i>28</i>
4.2.7	<i>NIR Spektroskopie</i>	<i>36</i>
4.2.8	<i>Statistische Methoden.....</i>	<i>38</i>
5	ERGEBNISSE UND DISKUSSION.....	43
5.1	SUBSTANZCHARAKTERISIERUNG – TEIL I	43
5.1.1	<i>Partikelgrößenanalyse.....</i>	<i>44</i>
5.1.2	<i>Dichtebestimmungen</i>	<i>48</i>
5.1.3	<i>Fließverhalten</i>	<i>49</i>
5.1.4	<i>Feuchtigkeitsmessungen</i>	<i>54</i>
5.1.5	<i>Korrelationsanalyse</i>	<i>60</i>
5.1.6	<i>Fazit.....</i>	<i>63</i>

INHALTSVERZEICHNIS

5.2	SEGREGATIONSVERSUCHE DER EINZELSUBSTANZEN – TEIL I.....	64
5.2.1	<i>Regressionsanalyse</i>	66
5.2.2	<i>Korrelationsanalyse</i>	71
5.2.3	<i>Fazit</i>	71
5.3	SUBSTANZCHARAKTERISIERUNG - TEIL II.....	72
5.4	SEGREGATIONSVERSUCHE DER EINZELSUBSTANZEN - TEIL II.....	74
5.4.1	<i>Fluidisierung</i>	74
5.4.2	<i>Vibration</i>	84
5.5	VERGLEICH DER SEGREGATIONSMETHODEN.....	96
5.5.1	<i>Regressionsanalyse</i>	97
5.5.2	<i>Korrelationsanalyse</i>	101
5.5.3	<i>Fazit</i>	102
5.6	SEGREGATION BINÄRER SYSTEME.....	103
5.6.1	<i>Quantifizierung der Segregation</i>	104
5.6.2	<i>Fluidisierung</i>	109
5.6.3	<i>Vibration</i>	123
5.6.4	<i>Bewertung der Segregationsmethoden</i>	139
5.6.5	<i>Vorhersage der Segregation binärer Systeme</i>	142
6	SCHLUSSFOLGERUNGEN	153
7	AUSBLICK	155
8	LITERATUR	157
9	VERZEICHNISSE	164
9.1	ABKÜRZUNGEN.....	164
9.2	HERSTELLER.....	167
9.3	ALLGEMEIN VERWENDETE GERÄTE UND PROGRAMME.....	168
10	ANHANG	169

1 ZUSAMMENFASSUNG

Das Mischen von Pulvern ist ein wichtiger Schritt in der Herstellung von festen Arzneiformen wie z.B. Tabletten oder Kapseln. Es ist das Ziel, eine homogene Mischung zu erhalten, von der jede Probe die gleiche Komposition und gleichen Eigenschaften hat wie die andere. Jedoch kann es nach dem Mischen bei weiteren Prozessen oder Herstellungsschritten, wie z.B. Ausfließen aus einem Trichter, dem pneumatischen Transport durch Röhren (Fluidisierung) oder der Vibration der Herstellungsmaschine, zu einer erneuten Auftrennung in die jeweiligen Komponenten kommen. Dieses Phänomen bezeichnet man als Entmischung bzw. Segregation. Eine solche Auftrennung kann die Qualität, z.B. Massen- und Gehaltseinheitlichkeit, der Endprodukte maßgeblich beeinflussen und im schlimmsten Fall zur Ablehnung einer hergestellten Produktionscharge führen.

Das Mischen und die Entmischung hängen unter anderem von den Eigenschaften der verwendeten Komponenten ab, genauer gesagt, wie stark sich die Komponenten voneinander unterscheiden. Deshalb wurde in dieser Arbeit untersucht, ob es möglich ist, anhand einfach zu ermittelnder Pulvereigenschaften das Entmischungsverhalten durch Fluidisierung oder Vibration von Einzelsubstanzen bzw. binären Mischungssystemen vorherzusagen. Hierfür wurden pharmazeutisch relevante Hilfsstoffe mit gängigen Methoden charakterisiert: Partikelgröße und deren Verteilung, Feststoffdichte, Schütt- und Stampfdichte, Wassergehalt, Sorptionsverhalten und Fließverhalten. Es wurde festgestellt, dass sich manche Methoden nur bedingt für eine solche Charakterisierung eignen, da die Ergebnisse entweder sehr stark vom Bediener abhängig sind (z.B. Pfrengle-Trichter) oder sich die Substanzen nicht ausreichend charakterisieren lassen (z.B. Siebanalyse und Erweka Granulat-Tester).

Nach Identifizierung geeigneter Methoden (Dynamische Bildanalyse, Schütt- und Stampfvolumetrie, Helium-Pyknometrie, Ringscherzelle und Trocknungswaage) wurde die Segregation der Einzelsubstanzen durch Fluidisierung und Vibration untersucht. Anhand der statistischen Auswertungen wurden Modelle erhalten, die in der Lage sind, die Entmischung auf Basis einzelner Eigenschaften bzw. Eigenschaftskombinationen bereits sehr gut vorherzusagen.

Bei der Untersuchung binärer Mischungen stellte sich die mediane Partikelgröße vor der Feststoffdichte als der maßgebende Faktor für die Entmischung heraus. Auf Basis der physikalischen Eigenschaften der untersuchten Mischungen und dem ermittelten Entmischungsverhalten wurden über lineare Regressionen mathematische Modelle zur Vorhersage der Segregation berechnet.

Diese Arbeit zeigt, dass es möglich ist, mit den verwendeten Segregationstest-Methoden Entmischung bei pharmazeutisch relevanten Pulvern hervorzurufen und diese über geeignete Messmethoden zu quantifizieren. Mit einigen der berechneten Modelle ist es möglich, anhand weniger und einfach zu ermittelnder Stoff- bzw. Mischungseigenschaften, das Segregationsverhalten mit hoher Sicherheit vorherzusagen.

ABSTRACT

Blending is an important operation in manufacturing of solid dosage forms, e.g. tablets or capsules. The main goal is to reach a homogeneous blend in which every sample shows the same composition and properties. However, material transition after blending, such as flow out of a hopper, pneumatic transport via tubes (fluidization) or machine vibration, can cause anew separation of the components. This phenomenon is also known as demixing or segregation which can impact the quality of the final product, e.g. mass and content uniformity. Not meeting the specifications can, at worst, result in rejection of manufactured batches.

Blending and segregation are strongly influenced by the properties of the components or to what extent they differ from each other. The crucial question of this study was to evaluate whether it is possible to predict segregation behavior of single substances and binary blends caused by vibration or fluidization based on easily accessible powder properties. For this purpose common pharmaceutical excipients were characterized with respect to particle size and particle size distribution, true density, bulk- and tapped density, water content, sorption behavior and flowability. Of these only those leading to valid and reproducible results were further utilized. Indeed, some methods are of only limited value for such material characterization due to operator dependence (e.g. Pfrengle Funnel) or insufficient characterization of single substances (e.g. sieve analysis and Erweka Granulat-Tester).

After identification of suitable methods (dynamic image analysis, bulk- and tapped volumetry, helium-pycnometry, ring shear cell and thermo balance) segregation of single substances was investigated. Models which were derived from this statistical analysis can already predict segregation tendency with partially high certainty based on single properties or combination of properties, respectively.

From the investigation of binary blends, it can be concluded that median particle size is the most important factor governing such segregation issues followed by true density regardless of the mechanism involved. By linear regression analysis prediction models were also established.

This study has shown that it is possible to provoke and quantify segregation of pharmaceutical relevant excipients with the methods used. Some of the calculated models can predict segregation tendency with high certainty on the basis of easily accessible substance and blend properties.

2 EINLEITUNG

2.1 Mischen

Das Mischen ist eine wichtige Grundoperation in der Verfahrenstechnik, die dazu dient, gezielt zwei oder mehrere Komponenten zu einem möglichst homogenen Gemisch zu vereinigen [Poux et al. (1991), Bauer et al. (2006), Fa. Lödige (2009)].

In der Herstellung von Pharmazeutika muss sichergestellt sein, dass in einem Mehrkomponentensystem alle enthaltenen Bestandteile immer in den angegebenen Anteilsmengen im Endprodukt enthalten sind [Ufret (2001)]. Hierbei sollen zum einen die Dosisinheitlichkeit aber auch weitere Eigenschaften wie z.B. das einheitliche Freisetzungsverhalten der Arzneiform, gewährleistet werden [Venables et al. (2001)].

Das Mischen muss daher effektiv, präzise und reproduzierbar sein, damit zum einen die höchstmögliche Produktqualität und zum anderen möglichst niedrige Herstellungskosten erreicht werden können [Ufret (2001)]. Der Hersteller kann keine Kompromisse in der Produktionseffizienz, dem Erscheinungsbild oder Eigenschaften des Endproduktes eingehen [Horn (2003)], da dies im schlimmsten Fall zur Ablehnung der hergestellten Chargen führen kann, was große finanzielle Einbußen zur Folge hat [Hou et al. (2008)].

Trotz langer Erforschung und Einsatz dieser Grundoperation in der Industrie ist bis jetzt noch immer wenig über die Dynamik des Mischens bekannt. Aus diesem Grund ist es noch nicht möglich, das Ergebnis dieses Prozesses vorherzusagen [Lai et al. (1987), Moakher et al. (2000), Hancock (2008), Muzzio et al. (2008)].

Beim Mischen von Pulvern sind drei verschiedene Mechanismen beteiligt, die je nach Mischertyp eine unterschiedliche Ausprägung haben: Konvektion, Diffusion und Scherung. Unter Konvektion versteht man die „makroskopische“ Partikelbewegung, welche durch einen äußeren Krafteintrag (z.B. durch einen Rührer) verursacht wird. Die Diffusion hingegen bezeichnet die Vermischung individueller Partikel innerhalb kleiner Bulkeinheiten. Bei der Scherung wird das Pulver „gezwungen“ im Mischer eingebaute Abrutschflächen zu passieren und sich so zu vermengen [Poux et al. (1991), Ufret (2001), Bauer et al. (2006), Barnum (2012)].

In Abhängigkeit der Pulver- bzw. Mischungseigenschaften muss der jeweils geeignete Mischertyp ausgewählt werden: Für kohäsive Pulver sollte ein Mischer verwendet werden, der mit Hilfe eingebauter Schikanen oder Schaufeln die Kohäsionskräfte überwinden kann und damit zu einer Desagglomeration gleicher Partikeleinheiten führt.

Wie bereits erwähnt, ist es das Ziel des Mischens eine Verteilung innerhalb der Mischung zu erhalten, in welcher in jeder Einheit die Komponenten in der angegebenen Zusammensetzung vorhanden sind.

Die verschiedenen Zustände zu Beginn (A) und nach dem Mischen (B-F) sind in Abbildung 2.1 dargestellt:

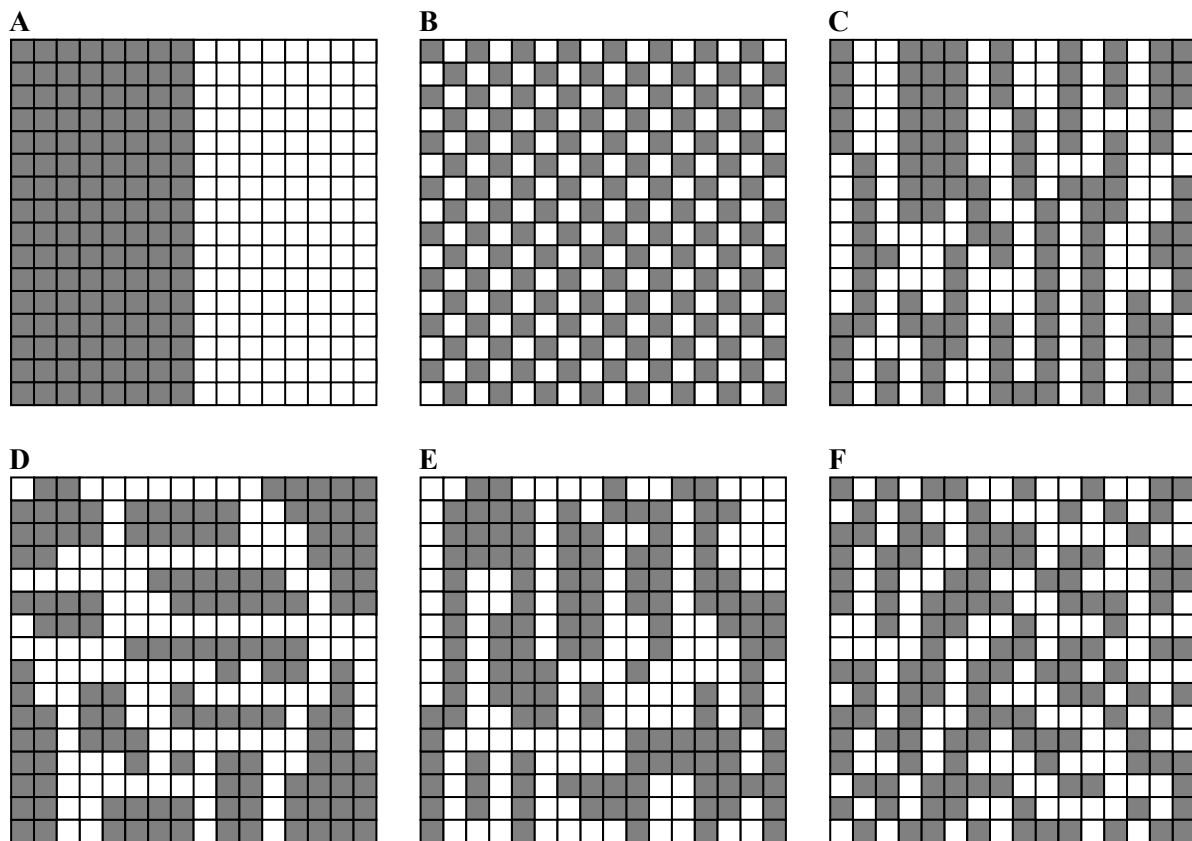


Abbildung 2.1: Beispiele von Mischzuständen [gemäß einer Abbildung aus dem Lexikon Mischen, Fa. Lödige (2009)].

Vor dem Mischen liegt eine vollständige Trennung der Komponenten vor (A). Laut einer Arbeit von Poux et al. (1991) beträgt die Wahrscheinlichkeit in industriellen Mixern eine perfekte geordnete Mischung zu erhalten, in welcher die Komponenten in Form eines Schachbrettmusters vorliegen (B), null.

C bis E zeigen reale Mischzustände, bei denen die Komponenten jedoch nicht homogen verteilt sind. Der beste Zustand, welcher durch das Mischen erreicht werden kann, ist die reale homogene Mischung (F), in welcher die Komponenten weitgehend homogen verteilt vorliegen.

In Abhängigkeit der Partikeleigenschaften unterscheidet man beim Mischen zwischen den Begriffen zufällig (random) und geordnet (ordered) [Poux et al. (1991)]. Das zufällige Mischen beschreibt einen statistischen Prozess, in dem ein Pulverbett wiederholt geteilt und wiedervereinigt wird. Hierbei können sich die Partikel unabhängig und frei voneinander an jeden beliebigen Ort innerhalb einer Mischung bewegen. Dieser Zustand kann nur dann erreicht werden, wenn die Komponenten freifließend sind und untereinander nicht in Interaktion treten [Pahl (1984), Barra et al. (1998), Venables et al. (2001), Lai et al. (1987)].

Innerhalb sogenannter geordneter Mischungen werden die Kohesivkräfte innerhalb der Komponenten in Adhäsivkräfte zwischen den Komponenten umgewandelt, d.h. kleine Partikel haften an größere Partikel an, welche dann als Träger fungieren [Barra et al. (1998), Venables et al. (2001)].

Aus den vorangegangenen Abschnitten wird deutlich, dass das Mischen ein komplexer Prozess ist, der von einer Vielzahl von Faktoren abhängt. Dies ist schematisch in einem Ursache-Wirkungs- bzw. Fischgrätendiagramm (Abbildung 2.2) dargestellt.

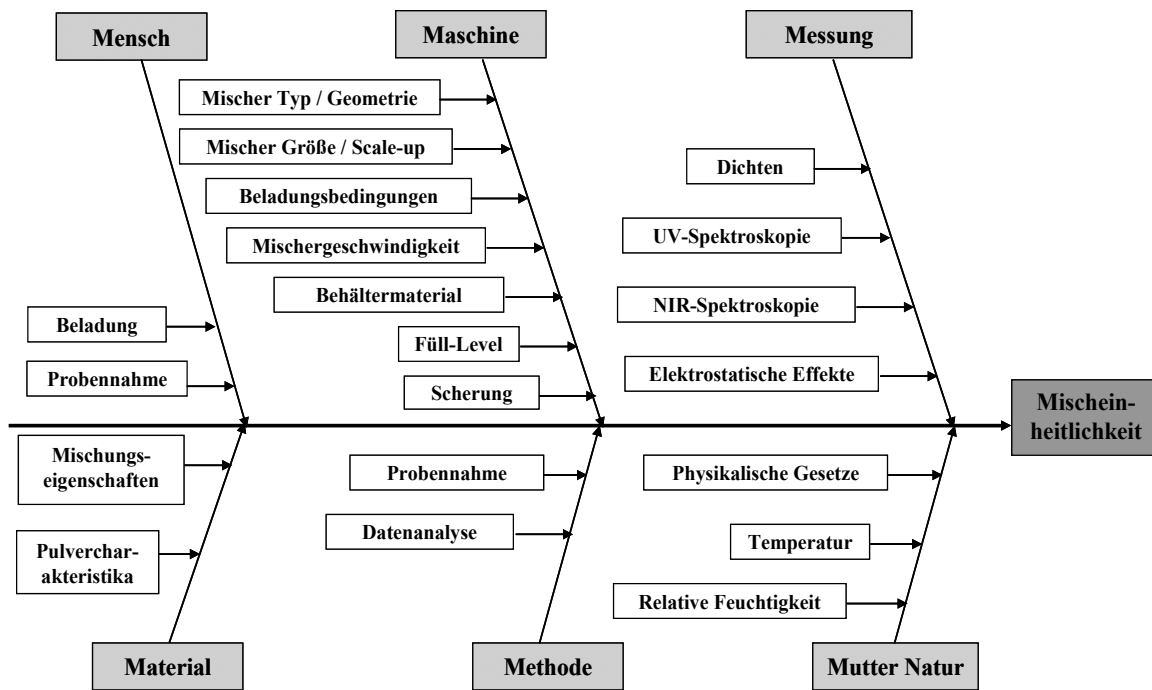


Abbildung 2.2: Ursache-Wirkungsdiagramm mit den Einflussfaktoren für die Mischeinheitlichkeit.

In der Literatur wird vorgeschlagen, die Einflussfaktoren in zwei Kategorien einzuteilen: in innere und äußere. Als innere Faktoren gelten Materialeigenschaften wie Partikelform, Größenverteilung, Wassergehalt, Kompressibilität etc., wohingegen Parameter wie Mischertyp, Mischgeschwindigkeit etc. als äußere Faktoren bezeichnet werden [Ufret (2001)].

Da bereits viele Einflussfaktoren bekannt sind, drängt sich der Wunsch auf, das Ergebnis dieses Prozesses vorhersagen zu können. Hierfür wurden bereits verschiedene statistische Methoden angewendet wie z.B. ANOVA (Analysis of Variance) [Venables et al. (2001)], Monte Carlo Simulationen [Moakher et al. (2000)], DEM (Discrete Element Modeling) [Arratia et al. (2006), Feng et al. (2007)]. Jedoch konnte bis heute noch kein Modell etabliert werden, welches ausreichend viele Faktoren berücksichtigt und das Mischergebnis reproduzierbar vorhersagen kann.

Die Schwierigkeit eine möglichst große Anzahl an Einflussfaktoren in ein solches Modell zu integrieren, soll am Beispiel der vielfältigen Material- bzw. Pulvereigenschaften aufgezeigt werden [Mendez et al. (2010), Freeman et al. (2012)]:

- Partikelgröße und Größenverteilung
- Partikelform
- Oberfläche und ihre Beschaffenheit
- Interpartikuläre Wechselwirkung (Adhäsion und Kohäsion)
- Feststoffdichte
- Schütt- und Stampfdichte
- Wassergehalt
- Wasseraufnahmevermögen
- Fließverhalten
- Elektrostatische Wechselwirkungen.

Die folgende schematische Darstellung in Abbildung 2.3 zeigt, wie die einzelnen Charakteristika miteinander zusammenhängen:

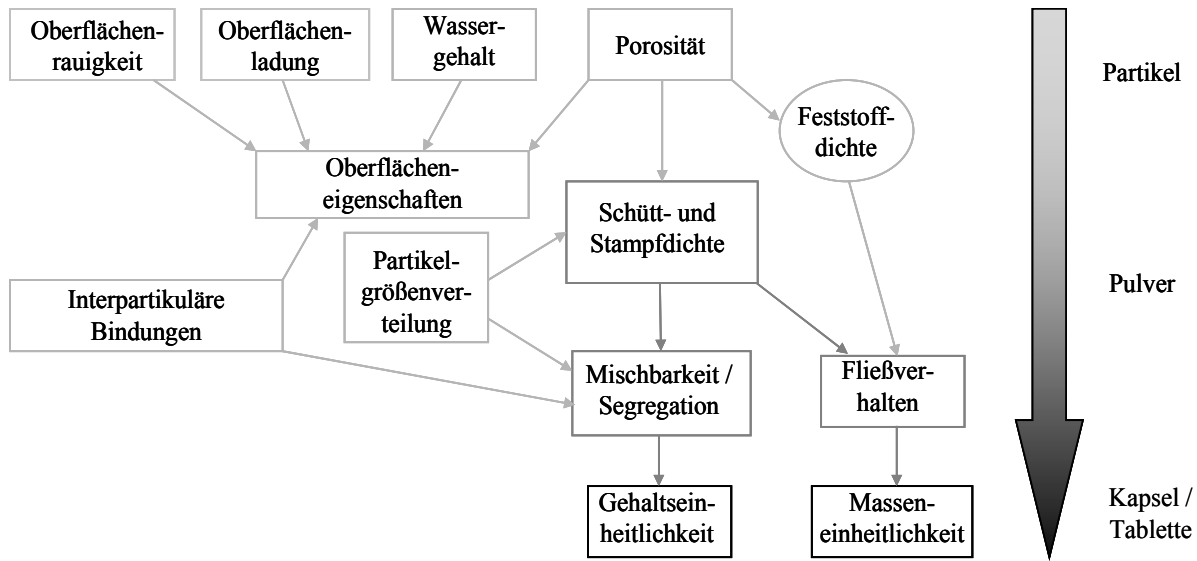


Abbildung 2.3: Zusammenhänge der einzelnen Eigenschaften auf Ebene der Partikel, des Pulvers und der Endprodukte [nach Ritschel et al. „Die Tablette“ (2002)].

Oberflächeneigenschaften, wie die Beschaffenheit (glatt oder rau), Wassergehalt bzw. Wasseraufnahmevermögen und elektrostatische Effekte haben einen großen Einfluss darauf, wie einzelne Partikel miteinander in Wechselwirkung treten. Eine unregelmäßige Partikeloberfläche kann zu Verhakungen der Partikel untereinander führen, welche die Bewegung bzw. das Fließen eines Schüttgutes vermindern können. Ein vermindertes Fließverhalten kann auch durch Kapillarkräfte von Haftwasser entstehen, welche die Partikel zusammenhalten [Schulze (2012)]. Außerdem können elektrostatische Effekte sowohl das Fließverhalten aber auch den Mischprozess als solchen beeinflussen, wenn z.B. die Partikel aufgrund ihrer Ladung an Behältern und Werkzeug anhaften.

Das wohl wichtigste Charakteristikum eines Schüttgutes im Hinblick auf das Mischen ist die Partikelgröße mitsamt ihrer Verteilung. Kleine Partikel haben eine große Oberfläche, welche die Ausbildung interpartikulärer Wechselwirkungen begünstigt und somit das Fließverhalten vermindern kann. Diese Wechselwirkungen sind bei größeren Partikeln ($> 100\mu\text{m}$) von geringerer Bedeutung, da sich die Schwerkraft deutlich stärker auswirkt und die Partikel sich rollend oder rutschend bewegen [Lantz et al. (1990)].

Sind in einer Formulierung Komponenten mit deutlich unterschiedlichen Partikelgrößen vorhanden, kann es zu Entmischung kommen. Im Hinblick auf den Mischprozess sollten daher Komponenten mit möglichst ähnlichen sowie einheitlichen Partikelgrößen gewählt werden. Dennoch kann eine Differenz für die weitere Herstellung oder Eigenschaften des Endproduktes von Bedeutung sein: Für die Herstellung von Tabletten und Kompaktaten sollten unterschiedliche Partikelgrößen in einem Schüttgut vorliegen. Die kleinen Partikel füllen die Lücken zwischen den großen und dabei entstehen größere Kontaktflächen. Dadurch kommt es zu einer höheren Verdichtung und diese wirkt sich positiv auf die Kompaktierbarkeit und Verpressbarkeit eines Schüttgutes aus [Mullarney et al. (2009), Kippax (2009)].

Die Fließfähigkeit eines Schüttgutes ist eine Eigenschaft, welche den Herstellungsprozess von festen Arzneiformen maßgeblich beeinflusst. Denn eine gute Fließfähigkeit kann zu einer schnelleren und

teilweise besseren Durchmischung führen, da sich die Teilchen gut gegeneinander bewegen können. Ebenso kann sich eine runde Form sowie glatte Oberfläche der Partikel positiv auf deren Bewegungsverhalten auswirken, da diese besser aneinander abgleiten können. Eine ebenso bedeutende Rolle spielt das Fließen für die Befüllung der Matrize in einer Tablettenpresse oder Kapselfüllmaschine, denn diese ist über das Volumen definiert und nicht über die Masse [Schüssele et al. (2003)]. Das gute Fließverhalten einer Mischung begünstigt ihre Homogenität und damit auch die Massen- und Gehaltseinheitlichkeit im Endprodukt.

Der Wasseranteil bzw. das Wasseraufnahmevermögen können die chemischen und physikalischen Eigenschaften einer Mischung bzw. ihrer Komponenten sowie deren Bewegungsverhalten, z.B. das Fließen, beeinflussen. Daneben spielt der enthaltene Wasseranteil eine Rolle für die Stabilität und Haltbarkeit.

Die vorherigen Abschnitte machen deutlich, welche Zusammenhänge zwischen einzelnen Eigenschaften bestehen und welche Auswirkungen diese auf die Zwischen- bzw. Endprodukte haben können. Darum muss bei der Auswahl einer Formulierung ein Kompromiss zwischen Prozessierbarkeit (z.B. Fließverhalten und Kompaktierbarkeit) und Eigenschaften des Endproduktes (z.B. Gehaltseinheitlichkeit, gleichmäßiges Auflösungsverhalten) gefunden werden [Kippax (2009)].

2.2 Segregation

Das Auftreten von Segregation ist ein allgegenwärtiges Phänomen in der Herstellung und im Umgang mit Schüttgütern in verschiedenen Industriezweigen. Segregation bzw. Entmischung ist ein Prozess, bei dem es durch Bewegung eines homogenen, partikulären Mehrkomponentensystems zu regionalen Veränderungen der Zusammensetzung innerhalb einer Mischung kommen kann [Rosato et al. (2002), Xie et al. (2008)].

Es ist bereits einiges über die Ursachen und Mechanismen der Segregation bekannt: Entmischung tritt auf, wenn sich die Komponenten einer Mischung stark in ihren physikalischen Eigenschaften, wie Partikelgröße, Feststoffdichte und Form unterscheiden. Der Unterschied in der Partikelgröße wird hierfür als der wichtigste Faktor angesehen [Shinohara et al. (1970), Williams (1976), Johanson (1996), de Silva (1997), Rosato et al. (2002), Abatzoglou et al. (2005), Xie et al. (2008), Hancock (2009)].

Die verschiedenen Mechanismen sind abhängig von den Materialeigenschaften und den jeweiligen Prozessbedingungen. Sie können an verschiedenen Stellen während der Herstellung vorkommen, wie z.B. Durchdringung des Bulks mit Luft bei Entleerung oder pneumatischem Transport (Fluidisierung) sowie Bewegung des Schüttgutes durch Vibration. Die Ursachen und Mechanismen werden in den folgenden Abschnitten eingehend behandelt.

Ein sehr anschauliches Beispiel für die Entmischung eines Feststoffsystems auf Grund von Größenunterschieden ist Müsli, welches in den meisten Fällen aus einer sehr groben Zutat, z.B. Früchte oder Schokoladenstückchen, einer mittelgroßen und einer sehr feinen Komponente besteht. Nachdem die Packung bei Abfüllung, Transport und Entnahme oft bewegt wurde, kann man erkennen, dass sich im Lauf der Zeit die größte Fraktion als oberste Schicht ausbildet, während die feinen Bruchstücke die freien Stellen zwischen den größeren passieren und sich am Boden absetzen [Metzger et al. (2011)]. Das hier beschriebene Phänomen, bei dem sich eine Mischung durch Bewegung nach der Größe auf trennt (große oben und kleine unten), ist auch unter dem Ausdruck Paranus-Effekt (*Brazil-Nut-Effect*) bekannt [Möbius et al. (2001)] (s. Abbildung 2.4).

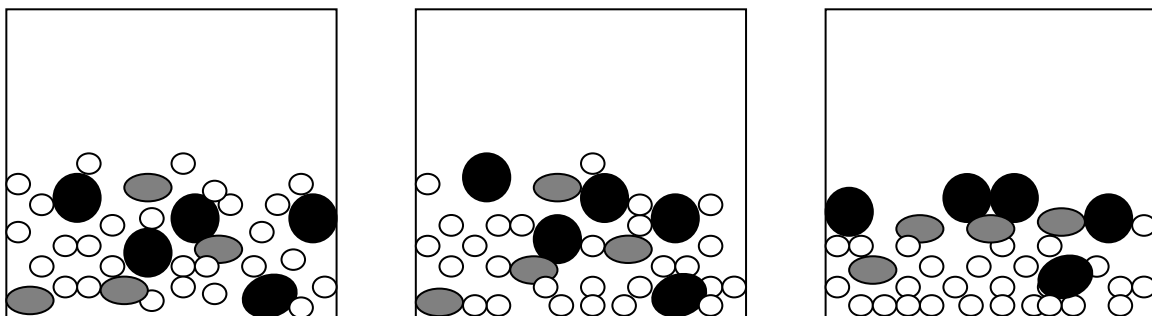


Abbildung 2.4: Schematische Darstellung des Paranus-Effektes bei Schüttgütern.

In der Literatur [Breu et al. (2003), Ellenberger et al. (2006), Metzger et al. (2011)] wird ein weiteres Phänomen beschrieben, das dem Paranus-Effekt entgegengesetzt ist: der reverse Paranus-Effekt (*Reverse-Brazil-Nut-Effect*), bei dem sich die kleineren Partikel nach oben bewegen, während die großen absinken.

Es wird widersprüchlich darüber diskutiert, unter welchen Bedingungen der jeweilige Effekt auftritt und welche Mechanismen zu Grunde liegen. Ellenberger et al. (2006) fassten die Ergebnisse bisheri-

ger Veröffentlichungen zusammen: Große und dichte Partikel benötigen eine ausreichend große Amplitude und Frequenz der Vibration, um durch das Pulverbett aufsteigen zu können. Eine andere Gruppe beobachtete, dass große Partikel nur dann absinken, wenn deren Dichte kleiner als die der umgebenden Partikel ist. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Breu et al. (2003), die zeigten, dass große Partikel nur absinken, wenn ihre Dichte größer als die der umgebenden Partikel ist. Eine ebenso wichtige Rolle wird der Frequenz der Vibration beigemessen: Bei hohen Frequenzen wird das Pulverbett fluidisiert und die weniger dichten Partikel steigen gemäß dem Auftrieb auf, während dichtere Partikel absinken [Ellenberger et al. (2006)].

Aus diesen zum Teil widersprüchlichen Aussagen wird deutlich, dass eine Vielzahl an Variablen am Auftreten des einen oder des anderen Effektes beteiligt ist. Derzeit gibt es noch kein universell anwendbares Modell, mit welchem man das Bewegungsverhalten großer bzw. dichter Partikel in einem vibrierten partikulären Bett quantitativ vorhersagen kann. Außerdem basieren sämtliche Untersuchungen dieser Effekte auf Versuchen mit regelmäßig geformten Modellmaterialien, wie z.B. Glas- bzw. Metallkugeln [Formisani et al. (2001), Abatzoglou (2010)] oder theoretischen Simulationen [Rosato et al. (1987), Hong et al. (2001), Missel (2005)]. Bisher können noch keine konkreten Aussagen über das Verhalten von pharmazeutischen Pulvern gemacht werden, da diese in den meisten Fällen nicht nur aus einer einzigen Partikelgröße bestehen und die Partikel außerdem unterschiedlich geformt sind. Daneben können auch noch andere Eigenschaften einen Einfluss auf das Entmischungsverhalten haben, die mit den Modellmaterialien nur bedingt untersucht wurden, z.B. Oberflächeneffekte (vgl. Abbildung 2.3).

In einer Arbeit von de Silva (1997) sind insgesamt zwölf Segregationsmechanismen beschrieben, wohingegen bei Xie et al. (2008) die unterschiedlichen Mechanismen in sechs Gruppen zusammengefasst sind:

- Perkolation (percolation, void filling)
- Flugverhalten (trajectory, rolling)
- Fluidisierung (fluidization, air current segregation)
- Wegstoß-Effekte (push-away, impact segregation)
- Abrutschverhalten (angle of repose, rolling)
- Schichtung (stratification)

Man spricht von Perkolation, wenn durch äußeren Energieeintrag, wie z.B. Vibration, kleine Partikel die Leerräume zwischen den großen passieren und im Bulk absinken. Auch der vorher beschriebene Paranuss-Effekt zählt zu diesem Mechanismus, der von de Silva (1997) als „Verlagerung“ (displacement) bezeichnet wird. Darüber hinaus besteht zwischen der Perkolation und dem sogenannten Siebmechanismus eine enge Verknüpfung: Bei beiden kommt es zum Absinken der kleinen Partikel durch die Freiräume zwischen den großen. Der Unterschied liegt in der Bewegungsrichtung: Die Perkolation tritt bei horizontalen Bewegungen auf, wohingegen beim Siebmechanismus eine von außen angelegte Scherung einen Geschwindigkeitsgradienten in den verschiedenen Schichten des Bulks erzeugt, was zu einer Größenseparation führt [de Silva (1997)]. Diese Mechanismen werden als die wichtigsten Prozesse für Entmischung angesehen.

Auch beim Mischen selbst, kann es zur Separation nach der Größe kommen, wenn sich durch Perkolation feine Partikel im Zentrum des Mischguts anreichern. Aus diesem Grund sollten bei der Homogenisierung von Komponenten mit unterschiedlichen Größen nur solche Maschinen eingesetzt werden, bei denen eine Scherung der Mischung, z.B. durch Schikanen, erfolgen kann. Um zu verhindern, dass

es beim Mischen mit einer sehr feinen Komponente zur Anlagerung feiner Partikel an die großen sowie Agglomeration zwischen den kleinen untereinander kommt, sollte ebenfalls Scherung angewendet werden [de Silva (1997)].

Wird ein Schüttgut von einem Gas bzw. Luft durchströmt, z.B. beim pneumatischen Transport durch Röhren oder bei Entleerung eines Behälters, werden die feinen bzw. weniger dichten Partikel länger vom Gasstrom mitgetragen, bis sie in Bereichen geringerer Strömung wieder absinken. Dieser Mechanismus wird auch als Fluidisierung bezeichnet und kann u.a. beim Umfüllen eines Schüttgutes auftreten. Hierbei werden die größeren und/oder dichteren Partikel schneller absinken und sich in den unteren Schichten absetzen, während die kleinen bzw. leichteren Partikel länger in der Luft bleiben und sich in der oberen Schicht anreichern [Formisani (1991), Formisani et al. (2001), Feng et al. (2007)].

Wird ein Schüttgut in einem Mischer in Bewegung versetzt, werden die größeren und dichteren Partikel größere Distanzen zurücklegen als die kleineren und / oder weniger dichten („Trajectory“). Dabei können diese Partikel aus der Masse herausgeschleudert werden und sich auf der Schüttgutoberfläche verteilen [de Silva (1997)].

Wegstoß-Effekte („Push away“) treten auf, wenn Dichteunterschiede innerhalb einer Mischung vorhanden sind. Dann besitzen Partikel gleicher Größe in Abhängigkeit von der Feststoffdichte eine unterschiedliche Masse. Fällt nun ein Partikel hoher Dichte auf Partikel mit geringerer Dichte, wird er diese, wegen seiner größeren Masse, wegstoßen. Somit wird sich die Komponente mit höherer Dichte im Zentrum einer rotierenden Maschine, wie z.B. einem Kugelmischer, anreichern, während die weniger dichten Partikel sich drum herum ansammeln [de Silva (1997)]. Sind alle Partikel in Bewegung und kommt es dadurch zu Kollisionen zwischen ihnen, spricht man von der Impact-Segregation. Beim Zusammenstoß zwischen zwei Partikeln unterschiedlicher Dichte, wird der leichtere in seiner Geschwindigkeit erheblich reduziert, wohingegen der schwerere davon kaum bzw. nur geringfügig beeinflusst wird.

Die Eigenschaften Form und Größe können das Bewegungsverhalten von Partikeln beeinflussen: Während runde Partikel aneinander abgleiten, können sich unregelmäßig geformte ineinander verhaken und sind nur unter Einsatz von Energie in Bewegung bzw. zum Fließen zu bringen. Trifft eine Mischung mit unterschiedlich geformten Komponenten auf eine schräge Ebene, z.B. ein Haufwerk, werden die runden Partikel entlang der Oberfläche hinab „rollen“ während sich die anderen Partikel im zentralen Kegelbereich anreichern werden [de Silva (1997), Johanson et al. (2005)].

Das Schema in Abbildung 2.5 zeigt, wie die einzelnen Mechanismen miteinander zusammenhängen. Dabei fällt auf, dass einige der Mechanismen eng miteinander verknüpft sind und es nicht trivial ist, zwischen ihnen zu unterscheiden oder diese gegeneinander abzugrenzen. Die Herstellung pharmazeutischer Produkte umfasst in der Regel eine Abfolge einzelner Prozessschritte und viele der hier genannten Mechanismen können in den unterschiedlichen Schritten alleine und sogar teilweise parallel auftreten.

- Mischen: Agglomeration gleichartiger Partikelgruppen, wenn keine ausreichende Scherung angewendet wird
- Transport der Mischung: Perkolation durch Vibration des Mischbehälters oder Fluidisierung beim Pneumatischen Transport durch Röhren
- Transfer der Mischung in die Tablettiermaschine: Fluidisierung aufgrund von Durchströmung mit Luft sowie Abrutsch-Effekte wegen des unterschiedlichen Fließverhaltens der Komponenten beim Hinabgleiten am Einfülltrichter.

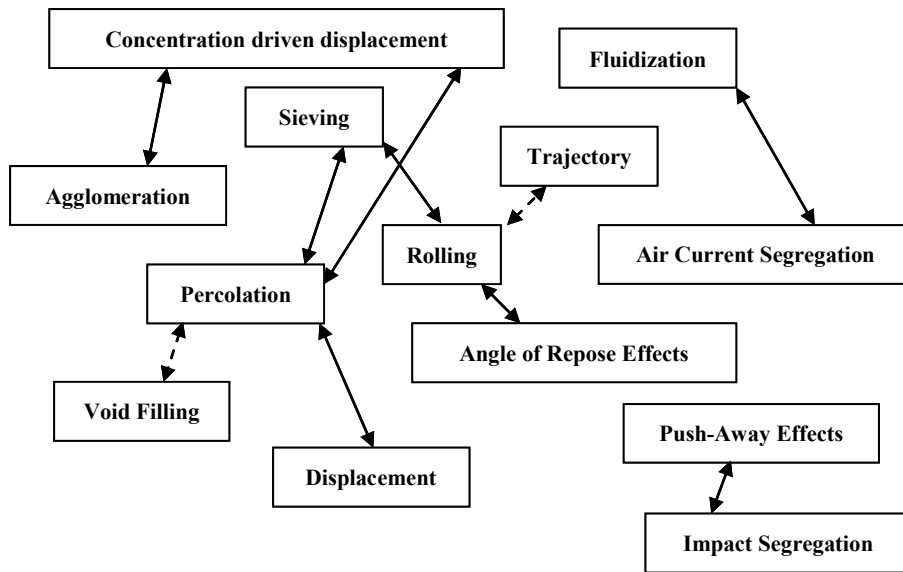


Abbildung 2.5: Zusammenhänge zwischen den einzelnen Segregationsmechanismen. Durchgezogener Pfeil nach de Silva (1997), gestrichelt nach Xie et al. (2008).

Obwohl die Faktoren, welche die Entmischung verursachen, weitgehend bekannt sind, ist es noch nicht möglich, die Verbesserung und Optimierung von Prozessen als eine Funktion der Mischungszusammensetzung und der Prozesseigenschaften quantitativ vorherzusagen [Abatzoglou et al. (2005)]. Ein weiterer Aspekt sind die komplexen Zusammenhänge der physikalischen Partikel- und Materialeigenschaften, deren quantitative Ermittlung zum Teil mit großem Zeit- und Arbeitsaufwand verbunden ist. Hierzu zählt u.a. die Bestimmung von Oberflächeneffekten wie z.B. die Rauigkeit oder Elektrostatik [Pingali et al. (2009)].

2.3 Quality by Design

In der Herstellung von Arzneiformen müssen Prozesse derart konzipiert werden, dass am Ende jedes einzelne Produkt die gleichen, den Spezifikationen entsprechenden Eigenschaften aufweist. Um die Einheitlichkeit der Endprodukte sicherzustellen, ist es notwendig, alle Charakteristika der eingesetzten Ausgangssubstanzen, der fertigen Mischung, der verwendeten Maschinen und der Prozessbedingungen einzubeziehen [Mendez et al. (2010)].

Die Validierung von Routineprozessen ist ein wichtiges und obligatorisches Werkzeug, um den Anforderungen der Behörden im Zuge von Arzneimittelzulassungen zu entsprechen. Gemäß der Amerikanischen Zulassungsbehörde ist die Prozessvalidierung wie folgt definiert: Aufnahme bzw. Sammlung sowie Auswertung der Daten, beginnend vom Prozessdesign bis hin zur Herstellung, um wissenschaftlich belegen zu können, dass ein Prozess in der Lage ist, konsistent Produkte herzustellen, welche die Qualitätsstandards einhalten [Mendez et al. (2010)].

Der Hersteller soll bereits im Zuge der Entwicklung wissenschaftliche Daten zu den kritischen Prozessparametern sowie den kritischen Qualitätsmerkmalen der Ausgangsstoffe erheben, um mit diesen Kenntnissen zum einen den Scale-up auf den Produktionsmaßstab zu verkürzen und zum anderen über den Herstellungsprozess die reproduzierbare Qualität der Endprodukte sicherzustellen – dies wird durch QbD (Quality by Design) zu erreichen versucht [Haware et al. (2009), Mendez et al. (2010)].

Aus diesem Grund werden in Industrie und Forschung viele Anstrengungen unternommen, um ein detailliertes Verständnis der einzelnen Prozesse zu erhalten.

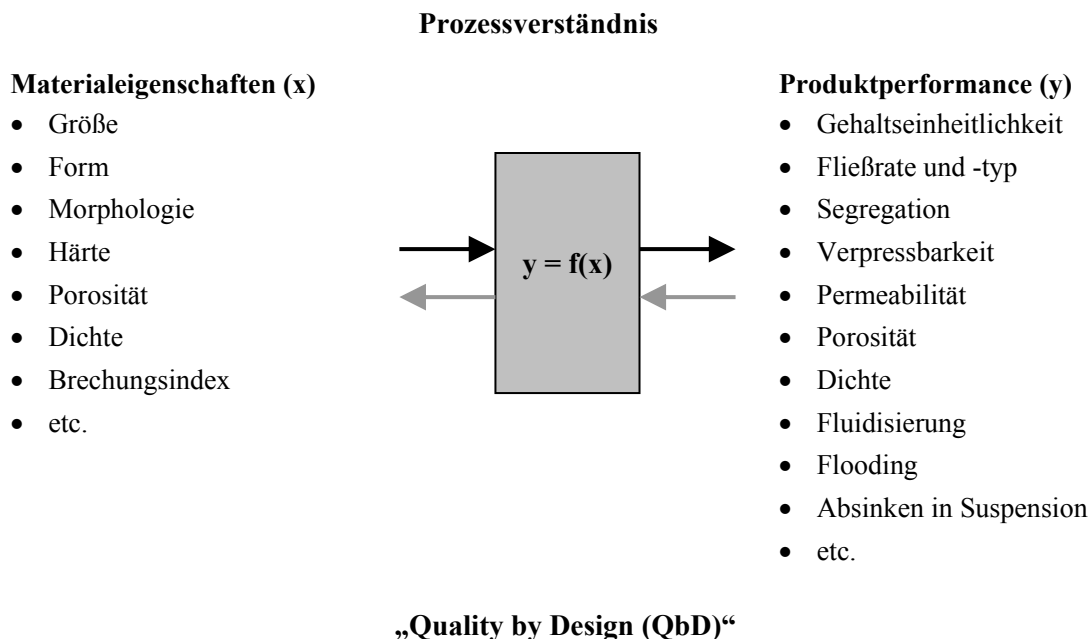


Abbildung 2.6: Einfluss von Materialeigenschaften auf den Herstellungsprozess [entnommen von Hancock „Application of Materials Science Principles to Solid Dosage Form Design & Process Development“ (2009)].

Aus Abbildung 2.6 wird deutlich, dass eine erfolgreiche Implementierung von QbD nur dann möglich ist, wenn man ein detailliertes Verständnis der Materialien und der Prozesse sowie der kritischen Parameter hat. Es ist das Ziel, den Einfluss aller Variablen auf die Produktqualität zu evaluieren und daraus zu lernen, diese effektiv zu kontrollieren [Freeman et al. (2012)]. Zur Sicherstellung der Qualität des Endproduktes müssen die Prozesse genau sowie wissenschaftlich begründet und verstanden sein [Davis et al. (2005)].

Für das Mischen bzw. die Entmischung bedeutet dies, kritische Materialeigenschaften und Prozessparameter zu identifizieren. Auf Basis solcher Untersuchungen kann ein Beitrag zum besseren Prozessverständnis geleistet werden, welches für die Konzipierung zukünftiger Formulierungen und Prozesse im Rahmen von QbD genutzt werden kann.

3 ZIELSETZUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Vorhersagemodelle für die Segregation pharmazeutisch relevanter Stoffe auf Basis einfach zu ermittelnder Pulvereigenschaften zu entwickeln. Hierfür sollte die Entmischung durch Fluidisierung und Vibration mit bestehenden Methoden untersucht werden. Fehlende Methoden sollten im Zuge der Arbeit entwickelt und qualifiziert werden.

Hierzu sollten die folgenden Schritte abgearbeitet werden:

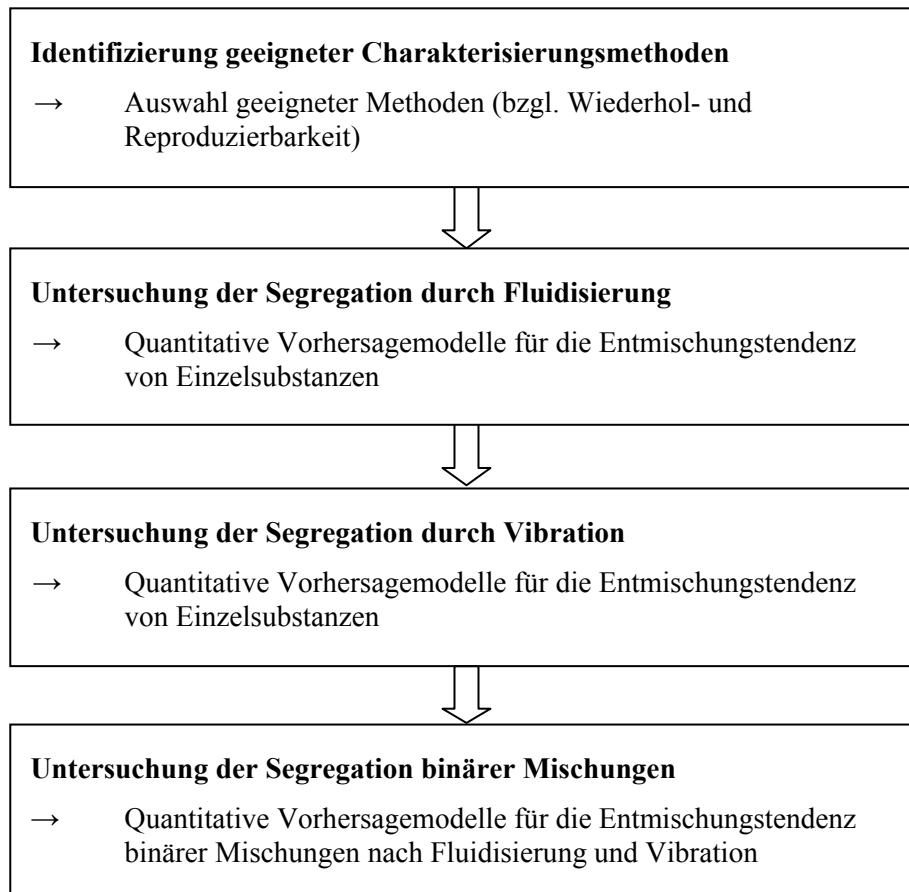


Abbildung 3.1: Vorgehensweise

Im Zuge der Entwicklung der Vorhersagemodelle sollten in der pharmazeutischen Entwicklung übliche Charakterisierungsmethoden hinsichtlich ihrer Wiederhol- und Reproduzierbarkeit untersucht werden. Mittels Methodenvergleichen und Korrelationsanalyse sollten diejenigen Methoden identifiziert werden, die möglichst umfangreiche Informationen über die Substanzen liefern und darüber hinaus Aufschluss über das potentielle Segregationsverhalten geben können.

4 MATERIALIEN UND METHODEN

4.1 Materialien

In Tabelle 4.1 sind alle Substanzen aufgelistet, die bei den Versuchen verwendet wurden. Die Auswahl berücksichtigt häufig in der pharmazeutischen Industrie eingesetzte Stoffe, wie z.B. Mikrokristalline Cellulosen, verschiedene Zucker und Polymere.

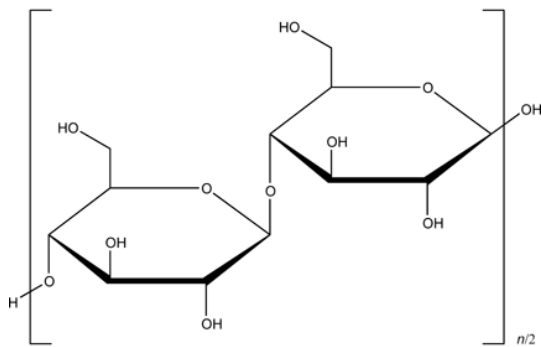
Tabelle 4.1: Verwendete Substanzen.

<i>Substanzklasse</i>	Handelsname und Typ	Ch.-B.	Hersteller / Lieferant
<i>Mikrokristalline Cellulose</i>	Avicel PH101	681319S	FMC Biopolymer
	Avicel PH102	700769S	
	Avicel PH112	91020C	
	Avicel PH113	40941L	
	Vivapur Typ 102	B5612270526	JRS Pharma
<i>Dibasisches Calciumphosphat</i>	DiCaFos A	A9550A	Budenheim
	Fujicalin	08-01847	Fujichemicals
<i>Quervernetztes Polyvinylpyrrolidon</i>	Kollidon CL	06-009601	BASF
	Kollidon CL-F	01099929U0	
<i>Laktose</i>	FlowLac 90	L1025	Meggle
	FlowLac 100	L0922	
	Lactose Fastflo	850359S	Foremost Farms
	Lactopress ¹	a: 634405-001 b: 600617	DFE Pharma
<i>Mannitol</i>	Pearlitol 100SD	610479S	Roquette
	Pearlitol 200SD ²	a: 8570054L b: E281P	
<i>Natrium-Croscarmellose</i>	AcDiSol	560589S	FMC Biopolymer

¹ Für die Versuche wurden zwei Chargen Lactopress verwendet.

² Für die Versuche wurden zwei Chargen Pearlitol 200SD verwendet.

4.1.1 Mikrokristalline Cellulose



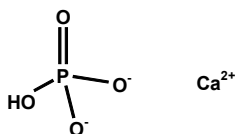
Summenformel: $(C_6H_{10}O_5)_n$; $n \approx 220$

Molekulargewicht [g/mol]: ≈ 36.000

Mikrokristalline Cellulosen sind gängige Hilfsstoffe, die meistens als Füllstoff in der Tabletten- und Kapselherstellung verwendet werden. Je nach Typ eignen sich Cellulosen sowohl zur Nassgranulierung als auch zur Direkttablettierung. Daneben besitzen Cellulosen schmierende Eigenschaften, die nützlich für die Tablettierung sind. Cellulosen kommen auch in den Bereichen Kosmetik und Nahrung zum Einsatz [Rowe et al. (2012)].

Die mikrokristalline Cellulose ist ein fast weißes, geruch- und geschmackloses, kristallines Pulver, das aus porösen feinen oder körnigen Partikeln besteht. Sie wird durch Aufreinigung und teilweise Depolymerisation durch Behandlung eines faserigen Pflanzenmaterialbreis aus α -Cellulose mit Säure hergestellt und ist in verschiedenen Partikelgrößen und Feuchteanteilen erhältlich. So kann je nach Anforderungsprofil der geeignete Typ ausgewählt werden [Rowe et al. (2012)].

4.1.2 Dibasisches Calciumphosphat



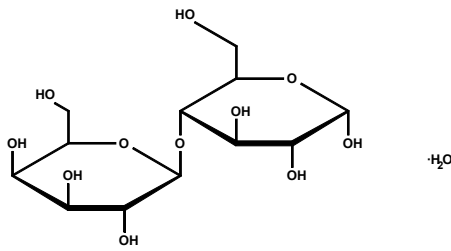
Summenformel: $CaHPO_4$

Molekulargewicht [g/mol]: 136,06

Dibasisches Calciumphosphat wird zum einen als pharmazeutischer Hilfsstoff sowie als Calciumlieferant in Nahrungsergänzungsmitteln eingesetzt. In der pharmazeutischen Industrie kommt es wegen seiner guten Kompaktierbarkeit und der ausgezeichneten Fließeigenschaften zur Anwendung. Diesen Vorteilen steht die abrasive Eigenschaft gegenüber, die zu einer hohen Werkzeugabnutzung der Maschinen führen kann. Diese Eigenschaft macht man sich auch für Reinigungszwecke, z.B. in Zahnpasta, zu Nutze.

Dibasisches Calciumphosphat Anhydrat ist nicht hygroskopisch und bei Raumtemperatur stabil. Es erscheint als weißes bis fast weißes geschmackloses Pulver oder kristalliner Feststoff [Rowe et al. (2012)].

4.1.3 Laktose-Monohydrat



Summenformel: $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$

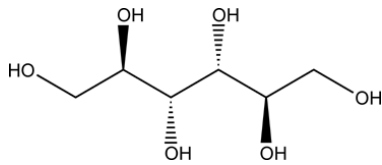
Molekulargewicht [g/mol]: 360,3

Laktose (O- β -D-Galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopyranosemonohydrat) wird sehr häufig als Füllmittel in der Herstellung von Tabletten und Kapseln verwendet. Eine weitere, weniger häufige Anwendung findet es in der Gefriertrocknung. Es sind viele Laktose-Typen erhältlich, die sich in ihren physikalischen Eigenschaften, wie z.B. Partikelgrößenverteilung und Fließverhalten, unterscheiden und damit entsprechend den gewünschten Einsatzgebieten ausgewählt werden können. Laktosen mit hohem Feinanteil werden häufig in der Nassgranulierung eingesetzt, während die sprühgetrockneten Produkte in der Direkttablettierung ihre Anwendung finden. Laktose ist ein weißes oder fast weißes, geruchloses kristallines Pulver und hat einen leicht süßlichen Geschmack [Kibbe (2000), Rowe et al. (2012)].

Tabelle 4.2: Eigenschaften der eingesetzten Laktosen [Quelle: Herstellerangaben].

Name	Chemische Form	Herstellungsart	Eigenschaften	Vorteile für Prozess bzw. Endprodukt
<i>FlowLac 90</i>	Modifiziertes Monohydrat	Sprühtrocknung	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr geringer Feinanteil 	<ul style="list-style-type: none"> • Schneller Zerfall • Härte • Direkttablettierung
<i>FlowLac 100</i>	Monohydrat	Sprühtrocknung	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr gutes Fließverhalten 	<ul style="list-style-type: none"> • Verpressbarkeit • Direkttablettierung
<i>FastFlo Lactose</i>	Modifiziertes Monohydrat	Sprühtrocknung	<ul style="list-style-type: none"> • Gute Fließfähigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Verpressbarkeit
<i>Lactopress</i>	Monohydrat	Sprühtrocknung	<ul style="list-style-type: none"> • Gute Fließfähigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Gute Verpressbarkeit

4.1.4 Mannitol



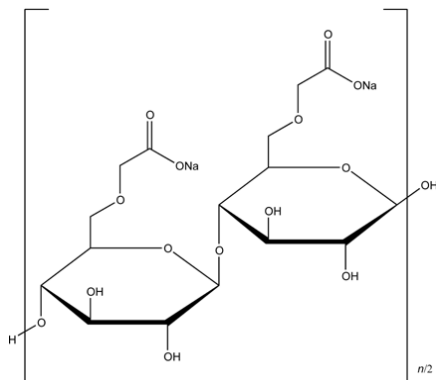
Summenformel: $C_6H_{14}O_6$

Molekulargewicht [g/mol]: 182,17

Mannitol wird als Süßungsmittel, Tabletten- und Kapselfüllstoff eingesetzt sowie als tonizitätsregulierender Stoff z.B. in der Gefriertrocknung angewendet. Wegen seiner geringen Hygroskopizität eignet es sich gut in Kombination mit feuchtigkeitsempfindlichen Wirkstoffen. Oftmals wird es als sprühgetrocknete Variante eingesetzt.

Es wird häufig in der Herstellung von Kautabletten angewendet, weil es neben dem süßlichen Geschmack einen kühlenden Effekt im Mund erzeugt. Mannitol erscheint als ein weißes bzw. fast weißes, geruchloses, kristallines Pulver oder freifließende Granulatkörnchen [Kibbe (2000), Rowe et al. (2012)].

4.1.5 Natrium Croscarmellose



Summenformel: $C_6H_9O_5(CH_2COONa)_n$

Molekulargewicht [g/mol]: 80.000 – 600.000

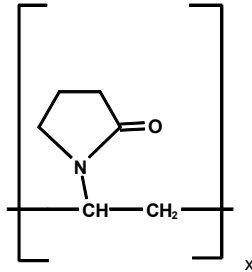
Na-Croscarmellose (auch Natrium-Carboxymethylcellulose, Celluloseglykolat) ist das Natriumsalz einer teilweise *O*-carboxymethylierten Cellulose. Das Anwendungsgebiet ist abhängig vom Substitutionsgrad: > 0,4 Bindemittel (quellungs- und viskositätserhöhenden Eigenschaften) und < 0,3 Sprengmittel³. Das Material kann aufgrund seiner Hydrophilie ein Vielfaches seines Eigengewichts an Wasser aufnehmen, vollständig aufquellen und damit den Zerfall von Tabletten beschleunigen.

Die chemische Struktur von Natrium-Croscarmellose muss synthetisch hergestellt werden. Hierfür wird Baumwoll-Cellulose mit Chloressig behandelt und zu Na-CMC synthetisiert [Kibbe (2000),

³ Die oben abgebildete Strukturformel hat einen Substitutionsgrad von 1,0.

Bauer et al. (2006), Technisches Datenblatt Ac-Di-Sol, Technisches Datenblatt Primellose, Rowe et al. (2012)].

4.1.6 Quervernetztes Polyvinylpyrrolidon



Summenformel: $(C_6H_9NO)_x$

Molekulargewicht [g/mol]: $(111,1)_x$

Die quervernetzten Vertreter der Polyvinylpyrrolidone sind unlöslich und werden durch Polymerisation in wässrigen Systemen gewonnen mit dem Ziel, ein „Popcorn“ Polymer zu bilden. Für die unlöslichen Kollidon CL Vertreter ist es nicht möglich, die unterschiedlichen Typen über das Molekulargewicht oder den K-Wert⁴ zu bestimmen, weil diese in den gängigen Lösungsmitteln unlöslich sind. Die Einstufung der verschiedenen Typen erfolgt über die Partikelgröße. Die Quervernetzung ist von chemischer und physikalischer Natur. Letztere wird hauptsächlich durch die Vernetzung der Polymerketten erreicht und dominiert die Produkteigenschaften. Die unlöslichen Klassen werden auf Grund ihrer quellenden Eigenschaften in der pharmazeutischen Industrie als Sprengmittel in Tabletten eingesetzt. Darüber hinaus vermögen sie, unlösliche Wirkstoffe hydrophiler zu machen, Suspensionen zu stabilisieren und Komplexe zu formen. Bei quervernetztem PVP handelt es sich um ein weißes bis fast weißes Pulver. Es hat einen leichten charakteristischen Geruch und ist praktisch geschmacklos [Bühler (2003), Bühler (2008)].

⁴ Der K-Wert berechnet sich aus der relativen Viskosität in Wasser.

4.2 Methoden

4.2.1 Mikroskopie

Die Partikelbilder der Einzelsubstanzen bzw. Mischungen wurden mit dem digitalen Auflichtmikroskop VHX-500F (Keyence, D/Neu-Isenburg) sowie dem Objektiv RZ x20 – x200 aufgenommen. Das Objektiv wurde auf 200-fache Vergrößerung eingestellt. Die Bilder wurden mit der gerätespezifischen Software aufgenommen und gespeichert (VHX-500FD).

4.2.2 Partikelgrößenanalysen

Für die Partikelgrößenanalyse wurden drei unterschiedliche Verfahren angewendet: Siebanalyse, dynamische Bildanalyse und Lichtstreuung. Man muss hierbei berücksichtigen, dass durch die unterschiedlichen Auswertungsverfahren, welche den einzelnen Messmethoden zu Grunde liegen, für die gleiche Probe unterschiedliche Ergebnisse zu erwarten sind [Shekunov et al. (2006)]. Die gemessenen Partikelgrößen müssen daher immer mit der verwendeten Methode angegeben werden.

4.2.2.1 Siebanalyse

Die Siebanalyse wurde mit Sieben (Retsch, D/Haan) und der Siebmaschine Analysette 3 Pro (Fritsch, D/Idar-Oberstein) durchgeführt [gemäß 2.9.12 und 2.9.38, Ph. Eur. (2008)]. Überstieg eine Substanz das Fassungsvermögen des obersten Siebbodens wurde die Analysenmenge von 50g entsprechend auf 30g reduziert. Es wurden anhand von Vorversuchen die Siebdauer und Amplitude festgelegt (s. Tabelle 4.3). Nach der Siebung wurden die jeweiligen Siebfractionen bzw. Rückstände durch Differenzwägung bestimmt. Es wurden für jede Substanz drei Bestimmungen durchgeführt. Die Bestimmung der jeweiligen d_{10} -, d_{50} - und d_{90} -Werte erfolgte grafisch über die Auftragung der Summenverteilung, d.h. die ermittelten Rückstände wurden als Verteilungssummen gegen die Partikelgröße aufgetragen.

Tabelle 4.3: Parameter und Versuchsbedingungen der Siebanalyse.

Parameter	Wert
Analysenmenge [g]	30 bzw. 50
Siebdauer [min]	20
Amplitude [mm]	2,0
Verwendete Siebmaschenweiten [μm]	0, 32, 50, 80, 100, 125, 160, 200 und 300

4.2.2.2 Dynamische Bildanalyse

Die Partikelgrößenanalyse mittels dynamischer Bildanalyse wurde mit dem QicPic (Ser.-Nr. 170C, Sympatec, D/Clausthal-Zellerfeld) durchgeführt, der mit der Schwingungsrinne VIBRI (Ser.-Nr. 168) und dem Freifallschacht (GRADIS/L) ausgestattet ist (s. Abbildung 4.1).

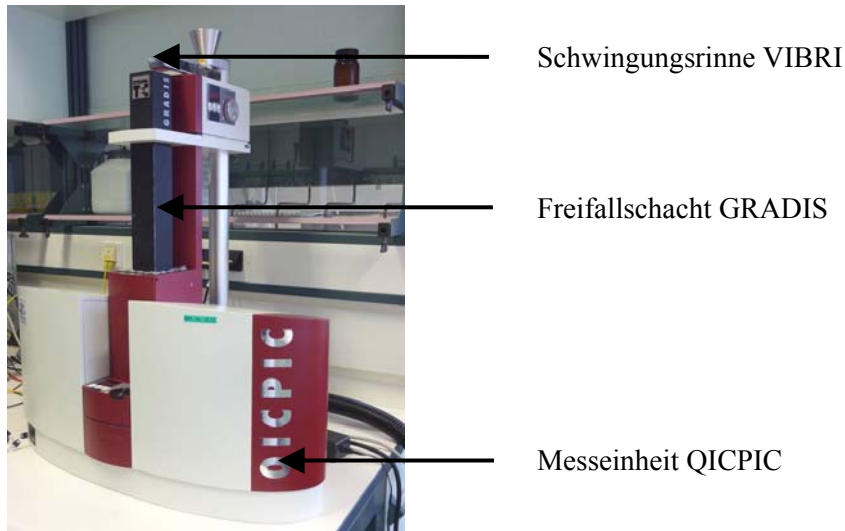


Abbildung 4.1: Aufbau des QicPic.

Das Pulver wird von der Vibrationsrinne (VIBRI) zum Freifallschacht (GRADIS) transportiert und passiert im unteren Teil die Hochgeschwindigkeitskamera, welche die Partikel fotografiert.

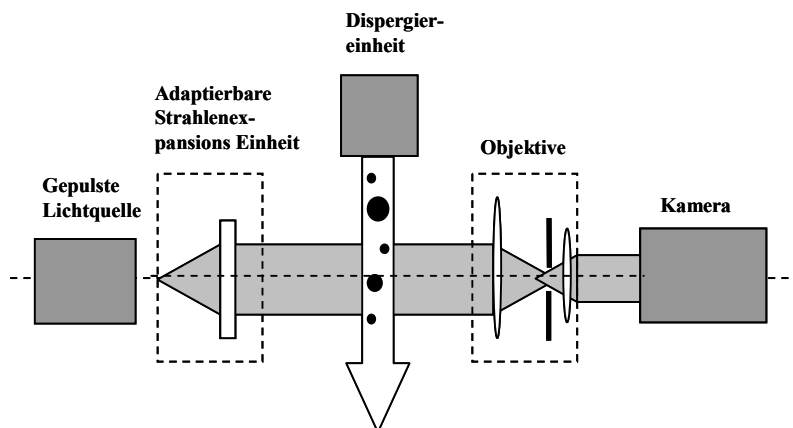


Abbildung 4.2: Schematische Darstellung des QicPic Messprinzips [Zeichnung nach einer Vorlage von Sympatec⁵].

Der gepulste Lichtstrahl wird über eine Expansionseinheit aufgeweitet und trifft anschließend auf die im Freifallschacht dispergierten Partikel. Über Linsen wird der Strahl auf den Detektor bzw. Kamera fokussiert, welche die Bilder der Partikel aufnimmt. Diese Informationen werden für die digitale Verarbeitung an den angeschlossenen PC übertragen.

⁵ www.sympatec.de

Für die Messungen wurden die in Tabelle 4.4 aufgelisteten Parameter und Einstellungen verwendet.

Tabelle 4.4: Mess- und Auswertungseinstellungen beim QicPic.

Maschinenparameter	Einstellungen
Messbereich der Linse [μm]	5 – 1705 (M6)
Bildrate der Kamera [Hz]	500
Rinnenvibration [%]	Start: 15, danach manuelle Regelung
Spalt [mm]	2
$c_{\text{opt, min}}^6$ [%]	0,2
Anzahl der Messungen	3
Probenmenge [g] <ul style="list-style-type: none"> • Charakterisierung: • Analytik Segregationsversuche: 	ca. 10 ca. 2
Auswertungssoftware	WINDOX 5.7.0.0
Berechneter Durchmesser	EQPC
Größe [μm]	d_{10} , d_{50} und d_{90}

Kurz bevor die gesamte Pulverprobe von der Rinne in den Schacht gefallen ist, wurde das restliche auf der Rinne verbliebene Pulver mit Hilfe eines handelsüblichen Borstenpinsels zum Schacht bewegt, damit alle Partikel gemessen wurden.

4.2.2.3 Lichtstreuung

Die Partikelgrößenbestimmung mittels Lichtstreuung wurde mit dem Malvern Mastersizer 2000 (APA 5005, MAL 100115) und der Trockendispergiereinheit Scirocco (Malvern, D/Herrenberg) durchgeführt. Die Breite des Spaltes am Ende der Zuführrinne wurde auf 0,1cm eingestellt, um eine eventuell notwendige Desagglomeration der Proben zu unterstützen. Die Dispergiermethode wurde entsprechend der Probeneigenschaften gewählt (s. Tabelle 4.5), um eine Desagglomeration der Partikel ohne Mahleffekte zu ermöglichen. Die Messung und Auswertung der Daten erfolgte mit der gerätespezifischen Software Mastersizer 2000 (Vers. 5.54).

⁶ c_{opt} : Trigger für Start und Stop der Messung

Tabelle 4.5: Mess- und Auswertungseinstellungen beim Malvern Mastersizer 2000.

Parameter	Wert
Spaltbreite [cm]	0,1
Dispergierdruck [bar]	
• Avicel PH101	2,0
• Fujicalin	0,2
• Kollidon CL-F	3,0
• Lactopress	0,5
• Pearlitol 100SD	0,2
Probenmenge [g]	ca. 20
Anzahl der Messungen	3
Auswertungsmethode	Fraunhofer
Ermittelte Kenngrößen	d_{10} , d_{50} und d_{90}

4.2.3 Dichtebestimmungen

4.2.3.1 Bestimmung der wahren Dichte bzw. Feststoffdichte

Die wahre Dichte der Substanzen wurde mit einem Helium Pyknometer (AccuPyc 1330, Ser.-Nr. 1039, Micromeritics, D/Aachen) bestimmt. Es wurde das (Gasverdrängungs-) Volumen bestimmt, welches ein Pulver bekannter Masse einnimmt. Für jede Substanz wurden drei Analysen durchgeführt.

4.2.3.2 Bestimmung der Schütt- und Stampfdichte

Die Schütt- und Stampfdichten der Substanzen wurden mit einem Schütt- und Stampfvolumeter (PharmaTest, D/Hainburg) bestimmt. Hierbei wurde die Volumenveränderung von der losen Schüttung nach Einfüllen und nach den Stampfungen bis zur Volumenkonstanz bestimmt [gemäß 2.9.34, Ph. Eur. (2008)]. Wenn 100g Material das Volumen des Messzylinders von 250ml überstiegen, wurden entsprechend 50g bzw. 75g Substanz verwendet. Es wurden drei Bestimmungen für jede Substanz durchgeführt.

Die Berechnungsgrundlage für die ermittelten Schütt- und Stampfdichten sowie Hausner-Faktor und Carr Index bilden die nachstehenden Gleichungen in Tabelle 4.6.

Tabelle 4.6: Berechnung der Schütt- und Stampfdichte sowie des Hausner-Faktors und des Kompressibilitätsindex.

Größe	Berechnung	
Bulkdichte	$BD = \frac{m [g]}{V_0 [cm^3]}$	Gleichung 1
Stampfdichte	$TD = \frac{m [g]}{V_f [cm^3]}$	Gleichung 2
Hausner-Faktor	$HF = \frac{V_0}{V_f}$ bzw. $HF = \frac{\rho_{gestampft}}{\rho_{Schüttgut}}$	Gleichung 3
Kompressibilitätsindex	$KI = 100 \cdot \frac{V_0 - V_f}{V_0}$ bzw. $KI = 100 \cdot \frac{\rho_{gestampft} - \rho_{Schüttgut}}{\rho_{gestampft}}$	Gleichung 4

m : Masse [g]

V_0 : Schüttvolumen [cm^3]

V_f : Schüttvolumen [cm^3]

$\rho_{Schüttgut}$: Schüttdichte [g/cm^3]

$\rho_{gestampft}$: Stampfdichte [g/cm^3]

4.2.4 Fließfähigkeitsbestimmungen

4.2.4.1 Bestimmung des Fließverhaltens mit der Ringscherzelle

Das Fließen eines Schüttgutes ist definiert als plastische Verformung, z.B. beim Bruch, einer zuvor verfestigten Schüttgutprobe aufgrund einer wirkenden Belastung. In diesem Zuge wird das Schüttgut durch Anlegen eines Verfestigungsdrucks zunächst komprimiert. Anschließend wird diejenige Kraft ermittelt, die notwendig ist das zuvor verdichtete Material durch Anlegen einer vertikalen Zugspannung wieder in Bewegung bzw. zum Fließen zu bringen (Bruch, s. Abbildung 4.3). Diejenige Spannung, die zum Erzielen dieses Bruchs notwendig ist wird als Schüttgutfestigkeit (σ_c) bezeichnet und ist ein Maß für die Fließfähigkeit [Schulze (2005)].

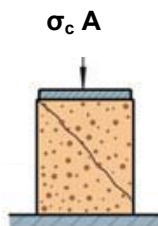


Abbildung 4.3: Schematische Darstellung des Fließbeginns (Bruch) einer zuvor verfestigten Schüttgutprobe [Quelle: Schulze (2012)].

Die Bestimmung des Fließverhaltens der Pulver bzw. Mischungen wurde mit dem Ringschergerät RST-XS (Dr. Ing. Dietmar Schulze, D/Wolfenbüttel) und der Zelle XS-M (Volumen = 31,37ml) je Substanz bzw. Mischung drei Mal durchgeführt. Zur Aufnahme und Berechnung wurde die gerätespezifische Software RST-Control 95 verwendet, welche aus den gemessenen Daten die Fließgrenze berechnet. Hierdurch ergibt sich aus dem Verhältnis der Verfestigungsspannung (σ_1) und der Schüttgutfestigkeit (σ_c) die Fließfähigkeit eines Schüttgutes bzw. der ff_c -Wert (s. Gleichung 5).

$$ff_c = \frac{\sigma_1}{\sigma_c}$$

Gleichung 5

ff_c : Fließfähigkeit

σ_1 : Verfestigungsspannung

σ_c : Schüttgutfestigkeit

Die verwendeten An- und Abscherspannungen der angewendeten Methode sind in Tabelle 4.7 aufgeführt. Die zweite Messung bei der kleinsten Abscherspannung diente der Überprüfung, ob sich das Material durch die Scherungen verändert hat.

Tabelle 4.7: Verwendete An- und Abscherspannungen zur Bestimmung des Fließverhaltens mit der Ringscherzelle.

Anscherspannung [Pa]	Abscherspannung [Pa]
2000	400
	1000
	1600
	400

4.2.4.2 Pfrengle-Trichter

Der Böschungswinkel wurde mit einem Rieseltestgerät nach Dr. Pfrengle (HWS Labortechnik, D/Mainz) bestimmt. Es wurden jeweils 50g Probe verwendet und der Böschungswinkel wurde für jede Substanz drei Mal bestimmt [gemäß 2.9.16 und 2.9.36, Ph. Eur. (2008)]. Es wurde keine Zeitbestimmung durchgeführt. Der Böschungswinkel wurde über die Höhe des Kegels sowie den Radius der Grundplatte nach Gleichung 6 berechnet.

$$\alpha = \tan \left(\frac{h}{r} \right)$$

Gleichung 6

α : Böschungswinkel [°]

r : Radius [cm]

h : Höhe [cm]

4.2.4.3 Granulattester

Der Böschungswinkel wurde auch mit dem Granulattester GTB (ERWEKA, D/Heusenstamm) für jede Substanz drei Mal bestimmt. Nach Einfüllen der Probe in den Trichter, wird die Messung (Start des Ausfließens und die Höhenmessung mittels Laser) über das Gerät gesteuert und abschließend die Daten ausgegeben. Es wurde eine Probenmenge von 50g eingesetzt. Die Messung und Auswertung erfolgte mit der gerätespezifischen Software (GT, Vers. 1.52). Für die Berechnung des Böschungswinkels liegt ebenfalls Gleichung 6 zu Grunde.

4.2.5 Feuchtigkeitsbestimmungen

4.2.5.1 Trocknungsverlust (LOD)

Der Trocknungsverlust der Substanzen bzw. Mischungen wurde mit einem Halogen-Feuchtebestimmer (Typ: HB43, Ser.-Nr.: 1127231477, Mettler-Toledo, D/Gießen) durchgeführt [gemäß 2.02.32, Ph. Eur. (2008)]. Die Parameter und die verwendeten Einstellungen sind in Tabelle 4.8 aufgelistet. Für jede Substanz bzw. Mischung wurde der Trocknungsverlust drei Mal bestimmt.

Tabelle 4.8: Parameter und Einstellungen bei der Messung des Trocknungsverlustes.

Parameter	Einstellungen
Trocknungstemperatur [°C]	105
Probenmenge [g]	ca. 4
Abschaltkriterium	3 (Massenänderung innerhalb 50s ≤ 1mg)

Gleichung 7 bildet die Berechnungsgrundlage für die Bestimmung des Trocknungsverlustes.

$$LOD = \frac{m_{\text{Beginn}} - m_{\text{Ende}}}{m_{\text{Ende}}} \cdot 100\% \quad \text{Gleichung 7}$$

LOD: Trocknungsverlust [%]

m_{Beginn}: Masse zu Beginn [g]

m_{Ende}: Masse am Ende [g]

4.2.5.2 Karl-Fischer-Titration

Die Bestimmung des Wassergehaltes nach Karl-Fischer wurde volumetrisch mit einem automatischen Titrator durchgeführt (DL38 Ser.-Nr.: 5118037882, Mettler Toledo, D/Gießen) [gemäß 2.02.19, Ph. Eur. (2008)]. Hierfür wurden nach Bestimmung des Wasserwertes des Titranten die Substanzen auf der Analysenwaage eingewogen und quantitativ in das Titrationsgefäß überführt. Der Endpunkt der Titration wurde biamperometrisch mit einer polarisierten Doppelstift Platin-Elektrode bestimmt. In Abhängigkeit der Hygroskopizität der Substanzen wurden 0,3g bzw. 0,5g eingesetzt. Für jede Substanz wurden fünf Bestimmungen durchgeführt.

4.2.5.3 Sorptionsisothermen

Die Aufnahmen der Sorptionsisothermen wurden mit der Sorptionswaage DVS 1000 (Surface Measurement Systems, D/Dietenhofen) durchgeführt [gemäß 2.09.39, Ph. Eur. (2008)]. Die Aufnahme und grafische Darstellung der Daten erfolgte über die gerätespezifische Software DVS Video 3.01 (Vers. 3.00).

Tabelle 4.9: Einstellungen bei den Sorptionsmessungen.

Parameter	Einstellungen
Temperatur [°C]	25
Rel. Feuchte [%]	0 → 90 → 0 (in 10%-Schritten)
Fortschrittskriterium	substanzspezifisch, s. Tabelle 4.10
Zyklen	1

Die substanzspezifische Methode wurde gemäß der Empfehlung des Herstellers in Abhängigkeit der Hygroskopizität der untersuchten Substanzen entwickelt, da dies die Grundlage für die einzusetzende Masse bildet. Beispielsweise neigt eine stark hygroskopische Substanz dazu, viel Wasser aufzunehmen. Wegen der zu erwartenden hohen Massenzunahme ist die Probenmenge entsprechend klein zu wählen. Als Fortschrittskriterium, ab welcher Bedingung das System die nächste Stufe relativer Feuchte einstellt, wurde die Veränderung der Masse über die Zeit verwendet. Berechnungsgrundlage bildete Gleichung 8⁷:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{2 \cdot 10^{-5}}{\text{Probe [g]}}$$

Gleichung 8

dm: Differenz der Masse

dt: Differenz der Zeit

Um das Erreichen des Substanzequilibrium in den einzelnen Stufen sicherzustellen, wurde der Wert für das Fortschrittskriterium, die Massenänderung über die Zeit, um ca. 30% erniedrigt.

Tabelle 4.10: Berechnete dm/dt-Werte und eingesetzte Massen für die untersuchten Substanzen.

Substanz	dm/dt	Eingesetzte Masse [mg]
<i>Avicel PH101</i>	0,0010	20
<i>Fujicalin</i>	0,0005	30
<i>Kollidon CL-F</i>	0,0010	5
<i>Lactopress</i>	0,0010	30
<i>Pearlitol 100SD</i>	0,0010	30

⁷ Gleichung entnommen von Malde (2009)

4.2.6 Segregation

Die Entmischungsversuche dienten der Ermittlung, ob sich durch den Einfluss von Durchströmung mit Luft (Fluidisierung) oder Vibration die Partikelgrößenverteilungen (Einzelsubstanzen und Mischungen) und Anteilsverhältnisse (nur bei Mischungen) verändern. Die bei den Versuchen entstandenen Fraktionen (s. Abschnitte 4.2.6.1 und 4.2.6.2) wurden anschließend hinsichtlich ihrer Partikelgrößenverteilung (QicPic) und Anteilsverhältnisse (NIR) untersucht.

Gemäß der Empfehlung von Jenike und Johanson wurde für die Bestimmung des Entmischungsgrades die Differenz zwischen den Untersuchungsgrößen der beiden äußeren Fraktionen herangezogen. Beispielsweise wurden für die Untersuchung des Unterschiedes der Partikelgrößen beim Fluidisieren die Werte der unteren Fraktion von denen der oberen subtrahiert, da in der unteren Fraktion die größeren Partikel erwartet wurden. Dieser Auswertungsansatz wurde ebenfalls auf das Vibrationsexperiment übertragen: Hier wurde die Differenz zwischen den „äußeren“ Fraktionen vorne und hinten gebildet.

Um die Schreibweise zu vereinfachen, wurde für die Differenz zwischen den äußeren Fraktionen, unabhängig von der analytischen Größe, im Folgenden der Ausdruck Δ verwendet (z.B. Δd_{50}).

$$\Delta d_{50} = d_{50}(\text{Differenz}) = d_{50}(\text{unten}) - d_{50}(\text{oben}) \quad \text{Gleichung 9}$$

Grafisch lässt sich die Berechnung durch Abbildung 4.4 verdeutlichen:

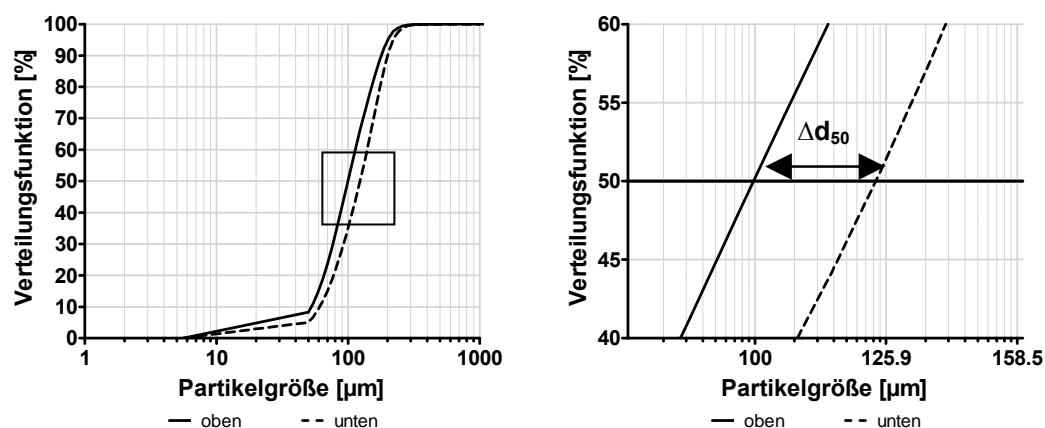


Abbildung 4.4: Grafische Darstellung der Berechnung des Δd_{50} und Vergrößerung (rechts).

Der d_{50} gibt Auskunft darüber bei welcher Partikelgröße 50% der Partikel kleiner bzw. größer als diese Partikelgröße sind. Die Vergrößerung im rechten Teil zeigt den Schnittpunkt der Summenfunktionskurven zweier Fraktionen mit der Linie bei 50%. Der Δd_{50} berechnet sich aus der Differenz der Werte an diesen Schnittpunkten.

Für die Mischungen wurden neben den Partikelgrößenverteilungen auch die Komponentenanteile in den einzelnen Fraktionen mittels NIR Spektroskopie bestimmt, um die Veränderungen der jeweiligen Anteile in den Fraktionen zu ermitteln. Für den Anteil (A) gilt die gleiche Berechnungsgrundlage, wie für den d_{50} .

$$\Delta A = A(\text{Differenz}) = A(\text{unten}) - A(\text{oben}) \quad \text{Gleichung 10}$$

A : Anteil [%]

4.2.6.1 Fluidisierung

Für die Untersuchung der Entmischung durch Fluidisierung wurde der Fluidization Segregation Tester (Jenike und Johanson, USA/San Luis Obispo) verwendet. Dieser besteht aus zwei Einheiten: der elektronischen Steuereinheit und dem Fluidisierungsturm (s. Abbildung 4.5 und Abbildung 4.6). Der Turm besteht im Einzelnen aus einer Grundplatte (1), auf welcher der Grundzylinder (2) mit dem Gaseinlass, der Feder (3) und dem Diffusor (4) fixiert wird. Auf den Grundzylinder werden drei weitere Zylinder-Elemente (5 und 6) aufgesetzt und so ausgerichtet, dass sich eine Röhre bildet, in die das Pulver eingefüllt wird. Anschließend werden die Segmente fixiert. Auf den obersten Zylinder wird die trichterförmige Expansionskammer (8) aufgesetzt und mit einem Papier-Filter (9) über einen O-Ring (10) verschlossen, damit während des Versuches keinerlei Pulver nach außen dringen kann. Die obersten drei der vier Zylinder haben Vorrichtungen an denen die Probengläser (13) über Adapterringe (12) eingehängt werden. Die Probenentnahme erfolgte nach der Fluidisierung über Rotation der Zylinder. Auf diese Weise wurde das Material, das sich in der Röhre im jeweiligen Abschnitt befand, in den Gläsern gesammelt (s. Abbildung 4.7).

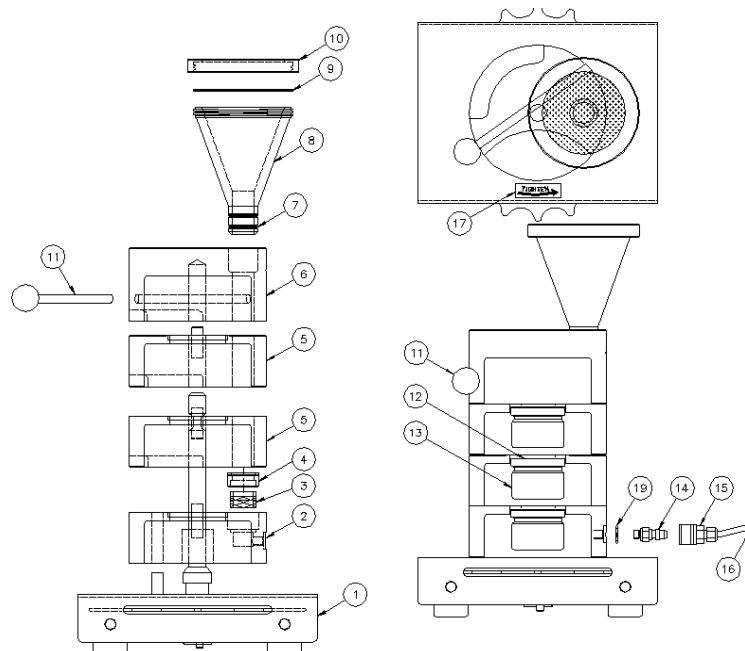


Abbildung 4.5: Schematischer Aufbau des Fluidization Segregation Testers von Jenike & Johanson [Quelle: Technische Dokumentation Fluidization Segregation Tester].

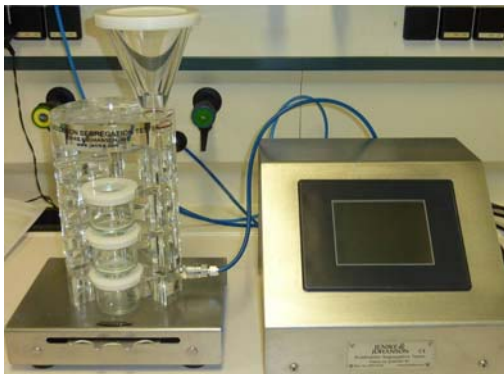


Abbildung 4.6: Fluidization Segregation Tester mit dem Fluidisierungsturm (links) und der elektronischen Steuereinheit (rechts).

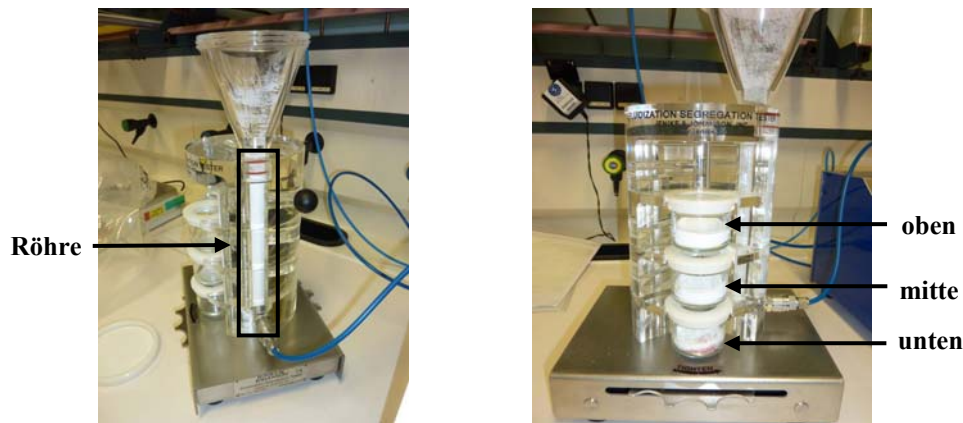


Abbildung 4.7: Nach dem Einfüllen des Pulvers in die Röhre des Fluidization Segregation Testers (links) und die Probennahme mit den eingehängten Gläsern (rechts).

Für die Versuche wurden 75ml Pulver in die Röhre des Testers gegeben (s. Abbildung 4.7). Die Fluidisierungsversuche der Einzelsubstanzen wurden zum einen mit dem Standardprogramm des Herstellers gemäß ASTM D6941 (American Society for Testing and Materials) sowie mit einer selbst entwickelten substanzspezifische Variante durchgeführt⁸.

Tabelle 4.11: Einstellungen für die Untersuchung der Entmischung durch Fluidisierung.

Parameter	Einzelsubstanzen	Mischungen ⁹
Materialmenge [ml]	75	
Mischzeit		3 (42 U/min)
Versuchszeit [min]	0 bzw. 4	
Probenbezeichnungen	oben, mitte, unten	
Luftströmung (hf/lf) ¹⁰ [%]:	Standard (50/25)	Standard (50/25)
	Variante (hf/lf)	
Probenteilung ¹¹	Rotationsprobenteiler	Riffelteiler
Analytik sowie Probenmenge [g]	PSD \approx 2g	PSD \approx 2g
		NIR \approx 1g

Der schematische Ablauf der Fluidisierungsversuche ist in Tabelle 4.12 zusammengefasst. Bei $t = 0$ min wird die Probe eingefüllt und anschließend die Fraktionen entnommen. Bei $t = 4$ min wird das Pulver nach dem Einfüllen mit dem Standard-Fluidisierungsprogramm mit Luft durchströmt und anschließend die Fraktionen entnommen. Durchgeführte Schritte sind mit einem x markiert.

⁸ Die Bestimmung der substanzspezifischen Variante wurde nach der Bedienungsanleitung des Herstellers durchgeführt. Details sind in dieser Arbeit nicht aufgeführt.

⁹ Herstellung der Mischungen s. Abschnitt 4.2.6.3

¹⁰ Luftstrom = % von 10070scm

¹¹ Probenteilung: s. Abschnitt 4.2.6.4

Tabelle 4.12: Schematischer Ablauf des Fluidisierungsversuches.

Schritte	t = 0 [min]	t = 4 [min]
Einfüllen der Probe	x	x
Anfahren zur Einstellung <i>Hoch</i> [30s]		x
Halten der Einstellung <i>Hoch</i> [30s]		x
Anfahren zur Einstellung <i>Niedrig</i> [30s]		x
Halten der Einstellung <i>Niedrig</i> [120s]		x
Anfahren zur <i>Nullposition</i> [30s]		x
Probennahme	x	x

4.2.6.2 Vibration

Für die Untersuchung des Einflusses der Vibration auf ein Schüttgut stand kein kommerziell erhältliches Gerät zur Verfügung. Daher wurde ein Vibrationstrichter entwickelt, um die Bewegungsvorgänge im Füllschuh einer Tablettenpresse im Labormaßstab möglichst realitätsnah abbilden zu können und anschließend den Einfluss der Vibrationsdauer auf die Einheitlichkeit von Einzelsubstanzen (Partikelgröße) bzw. Mischungen (Partikelgröße und Komponentenanteile) zu untersuchen.

Eine Siebmaschine diente als Vibrationseinheit, in die ein Trichter mit dem zu untersuchenden Pulver eingespannt wurde. Die Siebmaschine erzeugte eine gleichmäßige und steuerbare Vibration, die außerdem stark genug war, das Pulver zu bewegen.

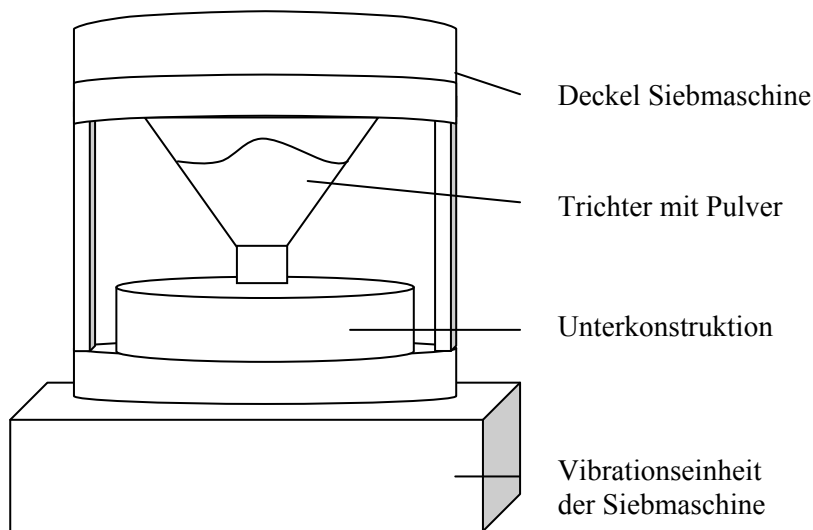


Abbildung 4.8: Schematischer Aufbau des Vibrationsversuchs.

Zur Probennahme nach der Vibration wurde der Trichter über einem Förderband befestigt, um das Pulver ausfließen zu lassen. Am Ende des Förderbandes wurde das Pulver volumetrisch mit Messzylindern gesammelt (s. Abbildung 4.9).

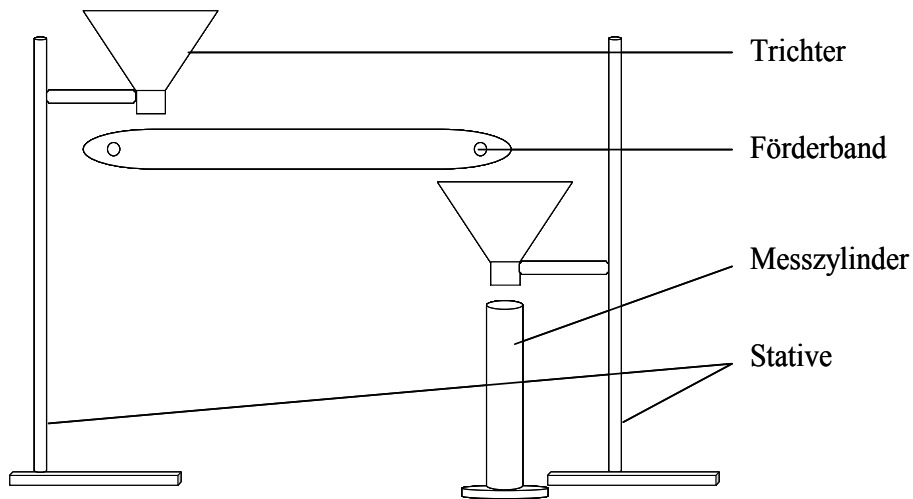


Abbildung 4.9: Schematischer Aufbau der Probennahme nach der Vibration.

Das Förderband ist eine Anfertigung der Firma band-24.de (D/Bad Krotzingen), dessen Motor mit einem Regler versehen wurde mit dem die Transportgeschwindigkeit eingestellt werden kann. Die technischen Daten des Förderbandes sind in Tabelle 4.13 aufgeführt.

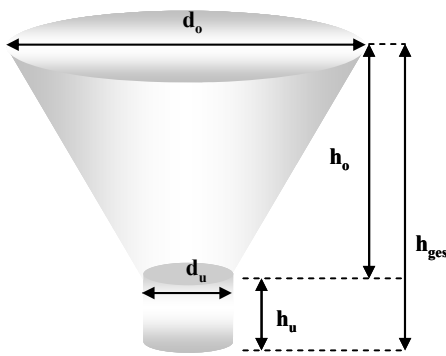
Tabelle 4.13: Daten des verwendeten Förderbandes [Quelle: Technische Dokumentation].

Maschinenparameter	Wert
Typ	TB-20
Breite [mm]	100
Länge [mm]	500
Leistung des Motors	24V (DC), 23 W
Bandmaterial	PU, grau, antistatisch, temperaturbeständig zwischen -10°C und 50°C



Abbildung 4.10: Links: In Siebmaschine eingespannter Trichter. Rechts: Ausfließen des Pulvers für die Probennahme (s. auch Abbildung 4.9).

Der verwendete Polyethylen-Trichter hat die in Abbildung 4.11 aufgeführten Abmessungen:



Parameter	Abmessungen [cm]
d_o	9,5
d_u	2,2
h_o	6,4
h_u	2,4
h_{ges}	8,8

Abbildung 4.11: Charakteristika des verwendeten Trichters (detaillierte Abmessungen sind der nebenstehenden Tabelle zu entnehmen).

Ein handelsüblicher Stuhlgleiter aus Kunststoff am Trichterauslauf und die Fixierung mit einem Zurrurt verhinderten das Auslaufen von Pulver während des Versuchs und beim Überführen des Trichters auf das Transportband (s. Abbildung 4.12).



Abbildung 4.12: Der Trichterauslauf ist mit einem Stuhlgleiter verschlossen und mit einem Zurrurt fixiert.

Für die Versuche wurden die in Tabelle 4.14 aufgeführten Parameter verwendet:

Tabelle 4.14: Parameter und Einstellungen des Vibrationsversuchs mit den Einzelsubstanzen und Mischungen

Parameter	Einzelsubstanzen	Mischungen
Testvolumen [ml]	85 (75 + je 5 Vor- und Nachlauf)	
Mischzeit [min]		3 (42 U/min)
Amplitude [mm] (Siebmaschine)	0,5	
Vibrationszeit [min]	0, 2, 5, 8, 10, 12 und 15 ¹²	0, 10, und 30
v (Förderband) [mm/s]	≈ 10	
Probenbezeichnungen	vorne, mitte, hinten	
Probenzug	Volumetrisch mit Messzylindern (25ml)	
Probenteilung	Riffelteiler	
Analytik sowie Probenmenge [g]	PSD ≈ 2	PSD ≈ 2
		NIR ≈ 1

¹² Für den Langzeitversuch mit Avicel PH102 wurden die Versuchsdauern von 20 bis 90 min verlängert (s. Tabelle 4.15).

4.2.6.2.1 Langzeitversuch Avicel PH102

Für diesen Versuch wurden die Versuchszeiten auf bis zu 90 Minuten erhöht, um typische Dauern von Entwicklungschargen bei der Tablettierung abzubilden. Hierbei sollte festgestellt werden, wie sich das Material mit steigender Vibrationszeit in Bezug auf die Entmischung verhält.

Tabelle 4.15: Einstellungen des Langzeitversuchs mit Avicel PH102.

Parameter	Einstellungen
Testvolumen [ml]	85 (75 + je 5 Vor- und Nachlauf)
Amplitude [mm] (Siebmaschine)	0,5
Vibrationszeit [min]	20 bis 90
v (Förderband) [mm/s]	≈ 10
Probenbezeichnungen	vorne, mitte, hinten
Probenzug	Volumetrisch mit Messzylindern (25ml)
Probenteilung	Riffelteiler
Analytik und Probenmenge [g]	PSD ≈ 2

4.2.6.3 Herstellung der Mischungen

Die Massen der Komponenten für die Mischungen wurden über die ermittelten Bulkdichten und des einzusetzenden Versuchsvolumens (Fluidisierung: 75ml, Vibration: 85ml) mit Hilfe von Gleichung 11 bis Gleichung 13 bestimmt.

$$BD_M = BD_A \cdot A_A + BD_B \cdot A_B \quad \text{Gleichung 11}$$

$$m_M = BD_M \cdot 75 \text{ bzw. } 85 \quad \text{Gleichung 12}$$

$$m_{A \text{ bzw. } B} = m_M \cdot A_{A \text{ bzw. } B} \quad \text{Gleichung 13}$$

BD_M : Bulkdichte Mischung [g/cm³]

BD_A : Bulkdichte Komponente A [g/cm³]

BD_B : Bulkdichte Komponente B [g/cm³]

A_A : Anteil Komponente A

A_B : Anteil Komponente B

m_M : Masse Mischung [g]

$m_{A \text{ bzw. } B}$: Masse Komponente A bzw. B [g]

Die detaillierten Einwaagen und berechneten Anteile der hergestellten Mischungen sind in den Tabelle 10.27 ff. im Anhang zu finden. Die Komponenten wurden in ein 200ml Braunglas eingewogen und anschließend 3 Minuten bei 42 U/min im Turbula T2C (Willy Bachofen, CH/Muttentz) gemischt.

4.2.6.4 Probenteilung

4.2.6.4.1 Rotationsprobenteiler

Die Probenteilung der Fluidisierungsexperimente mit den Einzelsubstanzen wurde mit einem Rotationsprobenteiler PT 100 (Retsch, D/Haan) durchgeführt. Hierbei wurde über eine Vibrationsrinne das zu teilende Gut über ein rotierendes Probengläserkarussell in acht Proben geteilt. Die Vibration der

Rinne wurde manuell geregelt, so dass der Produktstrom gleichmäßig in das Karussell transportiert wurde. Zur Sammlung der Proben wurden 200ml Braungläser verwendet.

4.2.6.4.2 Riffelteiler

Die Probenteilung bei den weiteren Versuchen wurde wegen der geringen Probengrößen mit dem Riffelteiler RT 6,5 (Retsch, D/Haan) durchgeführt.

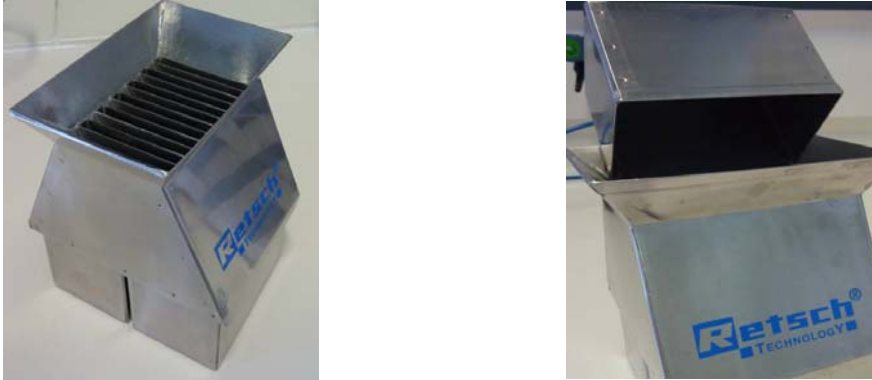


Abbildung 4.13: Riffelteiler RT 6,5 von Retsch.

Bei jedem Teilungsvorgang entstehen zwei neue Proben. Die erhaltenen Versuchsproben wurden nach folgendem Schema (s. Abbildung 4.14) für die nachfolgenden Analysen geteilt:

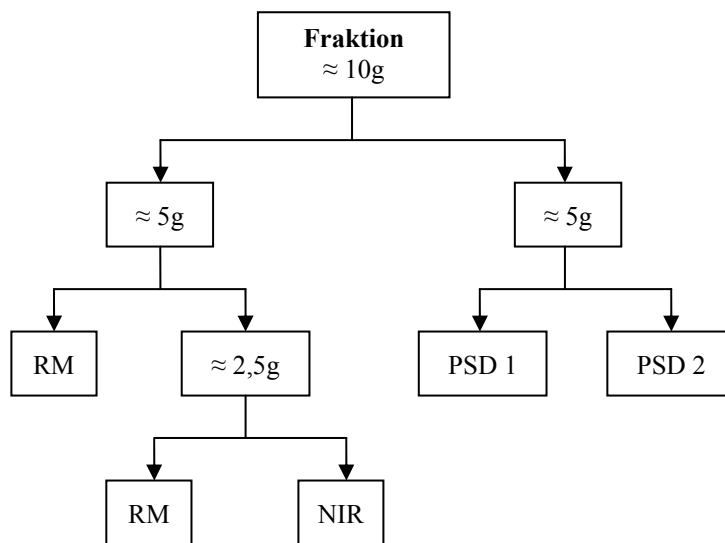


Abbildung 4.14: Schematische Darstellung der Probenteilung für die Untersuchung mit der jeweiligen Analysemethode (RM: Rückstellmuster, NIR: NIR Spektroskopie, PSD: Partikelgrößenanalyse).

4.2.7 NIR Spektroskopie

Für die Aufnahme der NIR Spektren wurde das NIR Spektrometer Antaris MDS (Thermo Scientific, D/Dreieich) mit der gerätespezifischen Steuersoftware (Result Operation, Vers. 3) verwendet. Die verwendeten Einstellungen sind in Tabelle 4.16 aufgelistet. Damit die Software die Komponentenanteile der Versuchsproben anhand der Spektraldaten berechnen konnte, wurden zuerst von jedem binären System Kalibrier- und Validierproben mit bekannten Komponentenanteilen hergestellt und gemessen.

Tabelle 4.16: Parameter und Einstellungen bei der Aufnahme der NIR Spektren.

Parameter	Einstellung
Messmodus	Reflexion
Probenmenge (Kalibrierung und Validierung) [g]	0,5
Probenmenge (Versuche) [g]	ca. 1
Anzahl der Messungen	3

Für die Kalibrierung jedes binären Systems wurden Mischungen in Verhältnissen von 0% / 100% bis 100% / 0% in 10%-Schritten hergestellt. Um den systematischen Fehler bei der Einwaage zu verringern, wurde die Reihenfolge der Einwaagen zufällig ausgewählt und die Komponenten nicht nach auf- bzw. absteigenden Anteilen mit einer Analysenwaage eingewogen. Nach der Einwaage wurden die Proben manuell durch Schütteln für ca. 15 Sekunden gemischt und jeweils drei Spektren aufgenommen, wobei zwischen jeder Aufnahme nochmals manuell durch Schütteln gemischt wurde. Anhand der exakten Einwaagen wurden die tatsächlichen Komponenten-Anteile berechnet und in das Programm zur Berechnung der einzelnen Modelle eingegeben (s. Tabelle 10.23 ff. im Anhang).

Zur Überprüfung der Kalibrierung wurde eine sogenannte Testset-Validierung durchgeführt, bei der alle im Modell enthaltenen Spektren in Kalibrier- und Validierproben eingeteilt werden. Die Spektren in den jeweiligen Gruppen sind unabhängig voneinander, d.h. ein Spektrum ist immer nur einer Gruppe zugeordnet. Für die Validierung wurden Proben in den Anteilsverhältnissen 70% / 30%, 50% / 50% und 30% / 70%, wie bei den Kalibrierproben beschrieben, hergestellt und gemessen. Anhand der Validierung wurde überprüft, ob sich die Modelle zur Bestimmung unbekannter Proben eignen. Außerdem wurden damit die Sicherheit der Messwerte und die damit verbundene Robustheit des Modells kontrolliert.

Es wurden Bereiche im Spektrum ausgewählt, die eine Auftrennung gemäß der Komponentenanteile der Kalibrierproben zeigten, da in diesen Bereichen u.a. diejenige Information enthalten ist, welche über die in den Proben enthaltenen Anteile Aufschluss gibt. Die Prozessierung und Auswertung der Spektraldaten wurde mit der gerätespezifischen Software (TQ-Analyst, Vers. 8.3.125) durchgeführt. In Tabelle 4.17 sind die verwendeten Parameter für die Auswertung der Daten aufgelistet.

Tabelle 4.17: Verwendete Berechnungsgrundlage der Software

Parameter	Einstellungen
Datenformat	Spektrum
Bereich [nm]	1000 – 2500
Glättung	Savitzky-Golay
Polynom	3. Ordnung
Datenpunkte für die Glättung	23
Auswertung	Partial Least Squares (PLS)

Zur Auswertung wurden von der Software mathematische Operationen angewendet: die Glättung nach Savitzky-Golay und Partial Least Squares. Das Verfahren nach Savitzky-Golay wird auch als „gleitender Mittelwert“ bezeichnet: Dabei wird von jedem Messwert des Spektrums der Mittelwert aus dem Messwert und seinen Nachbarn eines Segments berechnet und nacheinander verschoben bis das gesamte Spektrum berechnet ist. Der geglättete Punkt ist der Mittelwert einer ungeraden Anzahl aufeinanderfolgende Punkte $2n+1$ ($n = 1, 2, 3, \dots$) der Rohdaten [Müller (2008), Efstathiou (2000)].

Anschließend wird die spektrale Information über das Partial Least Squares Verfahren mit den Komponentenanteilen in einen statistischen Zusammenhang gebracht. Hierbei wird eine Regression von vielen unabhängigen Variablen (hier: Spektraldaten der Kalibrierproben) auf eine oder mehrere abhängige Variablen (hier: bekannte Konzentration der Kalibrierproben) berechnet. Die Kalibrierung mit Proben bekannter Anteilsverhältnisse bildet die Grundlage für die Bestimmung unbekannter Anteilsverhältnisse von Versuchsproben [Molt (1992), Lorenz (1996), Kessler (2007), Vinzi et al. (2010)].

Zur Beurteilung der Güte der Kalibrierung, wurde von der Software außerdem der Korrelationskoeffizient berechnet. Dabei handelt es sich um eine dimensionslose Größe, die im Rahmen einer Kalibrierung für gut bewertet wird, wenn sie einen Wert von $r > 0,99$ annimmt [Nürnberg et al. (1991)].

4.2.8 Statistische Methoden

Für die statistische Analyse der Daten wurde SAS (Vers. 9.3; SAS Institute GmbH, D/Heidelberg) verwendet. Der zur Berechnung verwendete SAS-Code ist im Anhang (ab S.207) zu finden.

4.2.8.1 Lage- und Streuungsmaße

Zur Beschreibung der Gesamtheit einer Beobachtungsreihe werden Lage-Kenngrößen, wie z.B. Durchschnittswerte, bestimmt. Die Bezeichnung „Lage“ bezieht sich auf die Position der Merkmalsausprägungen auf der Messwertskala [Lorenz (1996)].

Zur Beschreibung der Durchschnittswerte wird in dieser Arbeit das arithmetische Mittel als Lage-Kenngröße verwendet. Dieser Mittelwert beschreibt den Schwerpunkt der Messwerte, wobei jeder einzelnen Beobachtung das gleiche Gewicht $1/n$ zukommt [Hilgers et al. (2002)]. Er wird nach Gleichung 14 berechnet:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} \quad \text{Gleichung 14}$$

\bar{x} : arithmetisches Mittel

n : Anzahl der Einzelwerte

x_i : Einzelwerte der Messreihe

Neben dem Lageparameter sollte ein geeignetes Streumaß angegeben werden, welches die Verteilungsbreite der Messwerte um diesen Parameter herum beschreibt. In dieser Arbeit wird die Verteilungsbreite der Ergebnisse, soweit nicht anders beschrieben, in Form des minimalen und maximalen Messwertes angegeben. Für die grafische Darstellung wird entsprechend die Spannweite (*engl.*: range) dargestellt, die den Abstand zwischen dem größten (x_{\max}) und kleinsten (x_{\min}) Messwert beschreibt.

$$\text{Spannweite } R = x_{\max} - x_{\min} \quad \text{Gleichung 15}$$

Ein weiteres Streumaß ist die Standardabweichung, die in dieser Arbeit verwendet wird, wenn $n \geq 6$ beträgt. Die Standardabweichung berechnet sich aus der Wurzel der mittleren quadratischen Abweichung vom Mittelwert und hat die gleiche Maßeinheit wie die zugrundeliegenden Messergebnisse.

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad \text{Gleichung 16}$$

s : Standardabweichung

n : Anzahl der Einzelwerte

x_i : Einzelwert der Messreihe

\bar{x} : arithmetischer Mittelwert

Der Variationskoeffizient bzw. die relative Standardabweichung ist ein auf das arithmetische Mittel bezogenes Streuungsmaß.

$$s_{rel} = \frac{s}{\bar{x}} \cdot 100 [\%]$$

Gleichung 17

s_{rel} : relative Standardabweichung

s : Standardabweichung

\bar{x} : arithmetischer Mittelwert

Die Standardabweichung wird in dieser Arbeit beim Langzeitversuch mit Avicel PH102 angegeben, da die Beobachtungsanzahl bei diesem Experiment $n = 6$ beträgt.

4.2.8.2 Korrelation

Mit Hilfe von Korrelationen lassen sich Richtung und Stärke von Zusammenhängen zwischen zwei Merkmalen beschreiben. Hierfür stehen zwei Maßzahlen zur Verfügung: der Korrelationskoeffizient nach *Pearson* und der nach *Spearman*.

Der Korrelationskoeffizient nach *Pearson* (auch als Maßkorrelationskoeffizient bezeichnet) ist ein quantitatives Maß für die Beziehung zwischen zwei stetigen Merkmalen und beschreibt die lineare Komponente des Zusammenhangs. Der Korrelationskoeffizient kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Für $r = 1$ bzw. -1 besteht ein perfekter positiver bzw. negativer linearer Zusammenhang d.h. alle Werte liegen auf einer Geraden mit positiver bzw. negativer Steigung. Für $r \approx 0$ fehlt ein linearer Zusammenhang. Je größer $|r|$, desto stärker ist der lineare Zusammenhang zwischen zwei Merkmalen.

Da in dieser Arbeit die experimentellen Daten mit Hilfe der Korrelationsanalyse auf Zusammenhänge untersucht werden sollten, die nicht notwendigerweise linear sind, wurde die Korrelationsanalyse nach *Spearman* durchgeführt.

Dieses Verfahren wird zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen zwei metrischen Variablen angewendet, indem Originalbeobachtungswerten Ränge zugeordnet werden. Mit den berechneten Rängen wird anschließend eine Korrelationsanalyse nach *Pearson* durchgeführt, wodurch Korrelationskoeffizienten erhalten werden, die Auskunft über Art und Stärke eines monotonen, aber nicht notwendig linearen Zusammenhangs zweier Variablen geben. Detaillierte Informationen zu den mathematischen Hintergründen sind in der Literatur zu finden [Hilgers et al. (2002), Lorenz (1996), Spiegel et al. (2009)].

Vor der Berechnung der Korrelationskoeffizienten wurden im ersten Schritt die Streudiagramme der Originaldaten visuell geprüft, ob zwischen zwei Merkmalen ein monotoner Zusammenhang besteht. War dies gegeben, dann wurde für die Auswertung der erhaltenen Korrelationskoeffizienten die in Tabelle 4.18 angegebene Interpretation zu Grunde gelegt:

Tabelle 4.18: Interpretation des Korrelationskoeffizienten r .

Korrelationskoeffizient r	Interpretation der Korrelationsstärke	Farbliche Markierung
$0,7 < r < 1$	hoch	
$0,5 < r < 0,7$	mäßig	
$ r < 0,5$	gering/keine	

4.2.8.3 Regression

Die im vorherigen Abschnitt beschriebene Korrelationsanalyse erlaubt eine Aussage über die Stärke eines Zusammenhangs zwischen zwei Merkmalen. Sollen quantitative Einflüsse auf eine Zielgröße beschrieben werden, so ist der Regressionsansatz für die Berechnung zu wählen. Hierbei wird untersucht, wie sich die Zielgröße (abhängige Variable) in Abhängigkeit der Einflussgröße (unabhängige Variable) verändert.

Häufig kann eine grafisch erkennbare Beziehung zwischen den x- und y-Werten näherungsweise durch eine Gerade beschrieben werden. Dazu wird zu den n Wertepaaren (x_i, y_i) genau eine Gerade ermittelt, welche die kleinste Summe der quadratischen Abstände hat.

$$y = a + bx$$

Gleichung 18

a: y-Achsenabschnitt

b: Steigung bzw. Regressionskoeffizient

y: Zielgröße

x: Einflussgröße

Diese Gerade ermöglicht die Prognose der Werte der Zielvariablen durch die Werte der Einflussgrößen. Das Anpassen einer derartigen Geraden wird als Regression bezeichnet [Spiegel et al (2009)].

Bei der Regressionsanalyse wird außerdem das lineare Bestimmtheitsmaß berechnet, welches eine Aussage darüber macht, wie viel Variation der Zielgröße über die Regressionsgleichung erklärt werden kann [Spiegel et al. (2009)].

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} = \frac{\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - \bar{y})^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} = \frac{\text{erklärte Variation}}{\text{gesamte Variation}}$$

Gleichung 19

R²: Bestimmtheitsmaß

y_i: beobachteter Wert von y

ŷ_i: geschätzter Wert von y

ȳ: Mittelwert aller beobachteten Werte von y

Detaillierte Informationen zu den mathematischen Hintergründen können der Fachliteratur entnommen werden [Hilgers et al. (2002), Stahel (2008), Spiegel et al. (2009)].

Um zu ermitteln, welche Eigenschaften einen Einfluss auf die Segregationstendenz durch Fluidisierung bzw. Vibration haben können, wurden lineare Regressionen berechnet. Hierfür wurde für jede einzelne Materialeigenschaft untersucht, ob sie einen Einfluss auf eine der jeweiligen Zielgrößen der Untersuchungseinheit hat. Bei einem berechnetem p-Wert < 0,1 wurde ein Einfluss der Einflussgröße auf die Zielgröße angenommen.

Zusätzlich wurde der simultane Einfluss aller Materialeigenschaften auf eine Zielgröße der jeweiligen Versuchseinheit untersucht. Dafür wurde im Rahmen der linearen Regressionen das schrittweise vorwärts Auswahl-Verfahren („forward selection“) für die einzelnen Regressoren angewendet. Hierbei wird schrittweise, in ein zu Beginn leeres Modell, derjenige Regressor aufgenommen, welcher im jeweiligen Schritt der wichtigste ist [Stahel (2008)]. Die Auswahl erfolgte auch hier anhand des

p-Wertes, der kleiner als 0,1 sein musste, um die zugehörige Einflussgröße in das Modell aufzunehmen. Des Weiteren wurde für das Vorhersagemodell ein 90%-Konfidenz-Intervall berechnet.

Anhand des Outputs wurden zuerst die Residuen- und QQ-Plots geprüft, um die Normalverteilung der Messwerte zu beurteilen. Bei den QQ-Plots werden die empirischen Quantile der Daten gegen die Quantile der Normalverteilung geplottet. Sind die Daten normalverteilt, dann liegen sie auf einer Winkelhalbierenden. Außerdem wurden die Residuen-Diagramme visuell geprüft, wie und in welchem Abstand die gemessenen Werte einer Einflussgröße um die Regressionsgerade des Modells streuen.

Waren nach der visuellen Prüfung keine gravierenden Abweichungen von der Normalverteilung festzustellen, dann wurden die weiteren ausgegebenen Parameter beurteilt. Das Bestimmtheitsmaß R^2 gibt an, welcher prozentuale Anteil der Variation durch den Regressionsansatz erklärt werden kann. Bei den hier durchgeführten Regressionanalysen kann ein Wert von $R^2 > 0,5$ bereits als gut bewertet werden, weil im Rahmen der Untersuchungen erste Faktoren gefunden werden sollten, welche die Entmischung beeinflussen. Der p-Wert galt für die Modellberechnung als Variablenselektionskriterium. Dieser Wert ist eine Wahrscheinlichkeitsaussage, wie gut die Daten mit dem Modell der Nullhypothese vereinbar sind. Die zu testende Nullhypothese besagt dabei, dass die Einflussgröße keinen Effekt auf die Zielgröße zeigt.

Weitere Parameter, die im Zuge der Modellberechnung von SAS ausgegeben werden, sind u.a. die Parameterschätzer, die angeben, um wie viel sich die Zielgröße verändert, wenn die Einflussgröße um eine Einheit nach rechts zunimmt. Dieser Wert ist die Steigung der zugehörigen Geraden, d.h. der Regressionsgleichung. Ist der Wert positiv bzw. negativ, dann hat die Gerade eine positive bzw. negative Steigung.

Das Konfidenzintervall gibt den Bereich an, in welchem der wahre Wert mit einer Wahrscheinlichkeit von 90% liegt. Das Vorhersageintervall gibt den Bereich an, in welchem ein erwarteter Messwert mit 90%iger Wahrscheinlichkeit liegen wird. Dieser Bereich ist breiter als das Konfidenzintervall, weil die Prognose eines individuellen Wertes mit einem größeren Schätzfehler behaftet ist als die des Mittelwertes [Stahel (2008), SAS Hilfe (Vers. 9.3)].

Die Daten, welche den Berechnungen zu Grunde liegen sowie die in SAS durchgeführten Prozedurschritte für die angewandten Verfahren, sind im Anhang (ab S. 207) zusammengestellt.

4.2.8.3.1 Konturplot

Wurden in ein Regressionsmodell zwei oder mehr Einflussgrößen zur Vorhersage einer Zielgröße selektiert, dann erfolgte die grafische Darstellung in Form eines Konturplots. Mit dieser Darstellung lässt sich der Einfluss zweier Variablen unter Konstanthaltung einer ggf. dritten Variablen anhand eines Diagramms ermitteln. Im Fall von zwei selektierten Variablen wurden diese auf den beiden Achsen dargestellt. Bei drei selektierten Variablen wurden zwei auf den Achsen dargestellt, während die dritte auf einen Wert festgelegt wurde.

In einem berechneten Diagramm werden die Werte der Zielgröße in Form von Konturen dargestellt. Die verschiedenen Linien im Konturplot zeigen die verschiedenen Ausprägungen der Zielgröße auf Basis der vorliegenden Daten an. Anhand dieser Grafik können für verschiedene Konstellationen der Einflussgrößen die Werte der Zielgröße optimiert werden.

5 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

5.1 Substanzcharakterisierung – Teil I

Im folgenden Abschnitt sind die Ergebnisse der Einzelsubstanzcharakterisierung zusammengefasst. Diese Untersuchungen bildeten die Grundlage zur Identifizierung geeigneter Methoden, d.h. solche Methoden, die wiederhol- und reproduzierbare Ergebnisse liefern. Anhand der Wiederholbarkeit kann die Variabilität eines Messsystems evaluiert werden, wenn aufeinanderfolgende Messungen unter den gleichen Bedingungen (Bediener, Gerät, Durchführung, Umgebungsbedingungen) gemacht wurden. Die Reproduzierbarkeit gibt darüber Auskunft, welchen Einfluss ein Durchführender auf die Variabilität des Messergebnisses der angewendeten Methode hat, wenn Gerät, Durchführung, Umgebungsbedingungen gleich sind [George et al. (2005)].

Mit den Ergebnissen aller Charakterisierungsexperimente wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt, um zu ermitteln, ob zwischen einzelnen Substanzeigenschaften ein Zusammenhang besteht.

Diese Kombination sollte es ermöglichen auf rationaler Basis ein gegebenenfalls reduziertes Methodenset auszuwählen, mit welchem man in der Lage ist, eine Substanz umfassend zu charakterisieren. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob und wie gut sich die Entmischungstendenz auf Basis der charakterisierten Eigenschaften vorhersagen lässt.

5.1.1 Partikelgrößenanalyse

5.1.1.1 Siebanalyse

Die Ergebnisse der Siebanalysen sind in Tabelle 5.1 zusammengefasst. Die grafischen Auswertungen der Analysen sind im Anhang zu finden (s. Abbildung 10.1).

Tabelle 5.1: Ergebnisse der Siebanalysen (n = 3).

Substanz	d ₁₀ [µm]		d ₅₀ [µm]		d ₉₀ [µm]	
	Mw	min	Mw	min	Mw	min
		max		max		max
<i>Avicel PH101</i>	N/A*	N/A*	23,8	17,8 31,6	59,7	49,4 66,4
<i>Fujicalin</i>	58,8	45,4 66,3	109,3	108,0 110,0	146,3	145,0 148,0
<i>Kollidon CL-F</i>	1,7	0,86 2,58	30,6	21,5 35,2	57,8	46,4 66,1
<i>Lactopress</i>	36,0	32,5 40,2	97,5	94,4 98,4	126,7	124,0 131,0
<i>Pearlitol 100SD</i>	36,7	36,4 36,9	87,6	86,9 88,6	119,3	119,0 120,0

*: Für Avicel PH101 konnten keine d₁₀-Werte erhoben werden, weil der Anteil in der Siebfraction des Bodens (< 32µm) größer als 10% war.

Mit der Siebanalyse konnte für Avicel PH101 kein d₁₀-Wert ermittelt werden, da der Anteil der Fraktion auf dem Siebboden größer als 10 % war und mit den verwendeten Sieben nicht weiter aufgelöst werden konnte.

Bei den einzelnen Messwerten wurden z.T. große Spannweiten festgestellt: beispielsweise $R(d_{10}) = 20,9\mu\text{m}$ für Fujicalin, $R(d_{50}) = 13,8\mu\text{m}$ für Avicel PH101 und $R(d_{90}) = 19,7\mu\text{m}$ für Kollidon CL-F. Auffallend ist hierbei, dass die Spannweite bei Substanzen mit einer medianen Partikelgröße $d_{50} > 80\mu\text{m}$ abnimmt, d.h. mit steigender Partikelgröße nimmt die Variabilität in den Messergebnissen ab.

Die hohen Spannweiten bzw. Variabilität der Messergebnisse könnten bei den Substanzen Avicel PH101 und Kollidon CL-F mit folgenden Ursachen zusammenhängen: Substanzen mit kleinen Partikelgrößen neigen zu elektrostatischen Wechselwirkungen mit anderen Oberflächen z.B. den metallischen Sieben oder Löffeln. Dies wurde bei Avicel PH101 beobachtet (s. Abbildung 5.1). Diese Interaktion könnte dazugeführt haben, dass die Partikel unkontrolliert an Siebrahmen und / oder -maschen anhafteten und somit die Variabilität in den Messergebnissen erhöht haben.



Abbildung 5.1: Elektrostatische Wechselwirkungen bei der Entnahme von Pulver (hier: Avicel PH101) mit einem metallischen Gegenstand z.B. einem Löffel.

Eine weitere mögliche Ursache für die hohen Spannweiten könnte die unregelmäßige Form der Partikel von Avicel PH101 und Kollidon CL-F sein, denn die Spannweiten bei den nahezu runden Substanzen sind nicht derart ausgeprägt. Unregelmäßig geformte Partikel, wie z.B. das nadelförmige Avicel PH101, können in unterschiedlichen Orientierungen (längs oder quer) auf die Maschen treffen und diese entweder passieren oder zurückgehalten werden (s. Abbildung 5.2). Im Gegensatz dazu entscheidet bei runden Partikeln lediglich der Durchmesser darüber, ob sie die Maschen noch passieren können oder nicht.

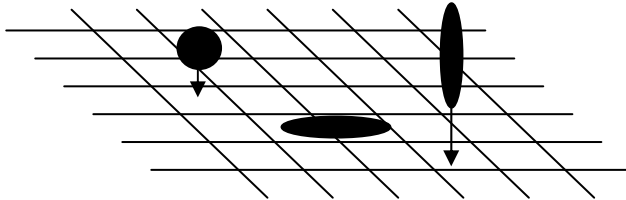
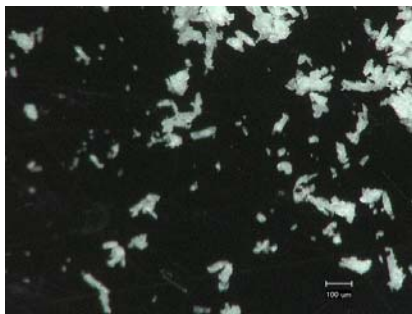


Abbildung 5.2: Schematische Darstellung der Siebmaschenpassage von runden und unregelmäßig geformten Partikeln in Abhängigkeit der Orientierung.

Avicel PH101



Fujicalin



Abbildung 5.3: Aufnahmen von Avicel PH101 (links) und Fujicalin (rechts) mit dem digitalen Mikroskop von Keyence (verwendete Vergrößerung 200x).

Abschließend lässt sich sagen, dass die Siebanalyse für Substanzen mit ausreichend großen Partikeln (d_{50} ab ca. 80 - 100µm) als Analysemethode geeignet ist. Für Substanzen mit kleineren Partikeln ($d_{50} < 80\mu\text{m}$) ist diese Methode jedoch nur eingeschränkt zu empfehlen, da selbst durch die kleinste Siebgröße (hier: 32µm) die Auflösung für die Bestimmung des d_{10} -Wertes nicht ausreichend sein kann.

5.1.1.2 Dynamische Bildanalyse

Die Ergebnisse der Partikelgrößenanalyse mit dem QicPic sowie die berechneten Verteilungsbreiten sind in Tabelle 5.2 zusammengefasst. Die Verteilungsbreite bzw. span wurde nach Gleichung 20 als Differenz von d_{90} und d_{10} dividiert durch d_{50} berechnet.

$$span = \frac{(d_{90} - d_{10})}{d_{50}} \tag{Gleichung 20}$$

Die Auswertung der Partikelgrößenverteilungen ergibt für alle untersuchten Substanzen höhere Werte als bei der Siebanalyse. Dies hängt vermutlich mit der verwendeten Auswertungsmethode nach dem Flächengleichen Kreis zusammen: Berechnet man beispielsweise den EQPC nadelförmiger Partikel,

wird auch die Längsseite berücksichtigt. Dadurch können sich größere Werte als bei der Siebanalyse ergeben.

Tabelle 5.2: Ergebnisse der Partikelgrößenanalyse mit dem QicPic sowie berechneter span (n = 3).

Substanz	d ₁₀ [µm]		d ₅₀ [µm]		d ₉₀ [µm]		span Mw
	Mw	min max	Mw	min max	Mw	min max	
<i>Avicel PH101</i>	39,30	38,90 39,60	86,49	85,54 87,26	143,82	141,47 145,31	1,21
<i>Fujicalin</i>	92,34	86,51 95,42	151,62	143,27 156,49	212,71	201,60 218,73	0,79
<i>Kollidon CL-F</i>	19,92	19,64 20,13	67,83	67,23 68,70	125,25	121,83 128,05	1,55
<i>Lactopress</i>	73,96	72,85 74,57	143,82	142,45 144,66	223,24	221,62 224,45	1,04
<i>Pearlitol 100SD</i>	77,86	75,56 80,15	132,16	128,89 133,91	190,45	186,99 192,75	0,85

Außerdem kann man den Ergebnissen entnehmen, dass für alle untersuchten Substanzen die Spannweiten der Messwerte kleiner sind, als bei der Siebanalyse (vgl. Tabelle 5.1). Dies ist besonders bei Avicel PH101 ($R(d_{10}) = 0,7\mu\text{m}$) und Kollidon CL-F ($R(d_{10}) = 0,5\mu\text{m}$) zu beobachten. Vermutlich kam es auf Grund der Ablenkung der Partikel an den Schikanen während des freien Falls sowie des vorhandenen Unterdrucks der Absaugung zu einer Zerstörung von Agglomeraten. Dies könnte zu einer einheitlicheren Messung beigetragen haben.

Die digitale Auswertung der Partikelbilder führt beim QicPic systembedingt zu einer höheren Auflösung der Partikelgrößen, da keine größeren Sprünge, wie bei den Maschenweiten der Siebe, vorhanden sind. Das führt dazu, dass man besonders in den Bereichen $< 100\mu\text{m}$ ein detaillierteres Bild über die einzelnen Verteilungen erhält.

5.1.1.3 Lichtstreuung

Die Substanzen wurden mittels Lichtstreuung hinsichtlich ihrer Partikelgröße untersucht. Die Ergebnisse der d₁₀-, d₅₀- und d₉₀-Werte sowie der berechneten Verteilungsbreite (span, s. Gleichung 20) sind in Tabelle 5.3 dargestellt.

Die Auswertung der Partikelgrößen mit dem Malvern Mastersizer 2000 ergab kleinere Spannweiten z.B. bei Fujicalin $R(d_{90, \text{Malvern}}) = 6,14\mu\text{m}$ gegenüber $R(d_{90, \text{QicPic}}) = 17,13\mu\text{m}$. Ebenso sind die Partikelgrößen insgesamt kleiner z.B. Pearlitol 100SD: $d_{50, \text{Malvern}} = 106,89\mu\text{m}$ gegenüber $d_{50, \text{QicPic}} = 132,16\mu\text{m}$. Mögliche Ursachen für diese Unterschiede können unter anderem die zum QicPic verschiedene Mess- und Auswertungsmethode sein. Außerdem kann der höhere Unterdruck bei der Messung mit dem Malvern Mastersizer 2000 zu einer noch stärkeren Desagglomeration als bei Siebanalyse bzw. QicPic geführt haben.

Ingesamt lässt sich sagen, dass mit dem Malvern Mastersizer 2000 eine Methode zur Verfügung steht, mit welcher die Partikelgrößen und ihre zugehörigen Verteilungen wiederholbar gemessen werden können. Jedoch muss zuvor für jede Substanz eine Methodenentwicklung durchgeführt werden, ein Punkt der material- und zeitintensiv sein kann.

Tabelle 5.3: Ergebnisse der Partikelgrößenanalyse mit dem Malvern Mastersizer 2000 sowie berechneter span (n = 3).

Substanz	d ₁₀ [µm]		d ₅₀ [µm]		d ₉₀ [µm]		span Mw
	Mw	min	Mw	min	Mw	min	
		max		max		max	
<i>Avicel PH101</i>	20,68	20,66	56,56	56,48	135,16	135,00	2,02
		20,70		56,66		135,30	
<i>Fujicalin</i>	81,48	80,57	133,70	132,33	216,72	214,39	1,01
		82,87		135,87		220,53	
<i>Kollidon CL-F</i>	6,43	6,38	16,13	15,79	40,52	39,56	2,11
		6,48		16,67		41,41	
<i>Lactopress</i>	58,20	58,08	118,07	117,87	215,29	214,78	1,33
		58,38		118,32		215,61	
<i>Pearlitol 100SD</i>	69,05	68,13	106,89	105,18	165,04	162,82	0,90
		69,57		107,86		166,37	

5.1.1.4 Methodenvergleich

Die Siebanalyse ist für kleine Substanzen weniger gut geeignet, da sich gerade im Partikelgrößenbereich < ca. 80 - 100µm für manche Substanzen keine ausreichende Auflösung erreichen lässt.

Die Lichtstreuung ist eine robuste Methode, um Partikelgrößen zu messen. Hier stellt sich die mitunter aufwendige Methodenentwicklung als Nachteil heraus.

Insgesamt erscheint der QicPic als am besten geeignet, um die Partikelgröße und Verteilung einer Pulverprobe wiederholbar zu bestimmen. Ein weiterer Vorteil ist die digitale Auswertung der Daten, da die Berechnungen nach der Versuchsdurchführung entsprechend den Erfordernissen angepasst werden können.

Ein Vergleich der verwendeten Messmethoden ist in Tabelle 5.4 aufgeführt.

Tabelle 5.4: Qualitativer Vergleich der verwendeten Partikelgrößenanalyse-Methoden.

Parameter	Methode		
	Siebanalyse	QicPic	Malvern Mastersizer 2000
<i>Materialeinsatz</i>	hoch	niedrig	hoch
<i>Methodenentwicklungsaufwand</i>	mäßig	niedrig	hoch
<i>Zeitaufwand</i>	mäßig	niedrig	hoch
<i>Wiederholbarkeit</i>	d ₅₀ < ca. 80 - 100µm: ungenügend d ₅₀ > ca. 80 - 100µm: gut	gut	sehr gut
<i>Auswertung basiert auf</i>	wenigen Datenpunkten	vielen Datenpunkten	vielen Datenpunkten

5.1.2 Dichtebestimmungen

5.1.2.1 Wahre Dichte

In Tabelle 5.5 sind die Ergebnisse der Bestimmung der wahren Dichte mit dem Heliumpyknometer dargestellt.

Tabelle 5.5: Ergebnisse der Bestimmung der wahren Dichte mit dem Heliumpyknometer (n = 3).

Substanz	Dichte [g/cm ³]	
	Mw	min max
<i>Avicel PH101</i>	1,6340	1,6334 1,6344
<i>Fujicalin</i>	2,9580	2,9541 2,9640
<i>Kollidon CL-F</i>	1,2675	1,2649 1,2699
<i>Lactopress</i>	1,5312	1,5358 1,5361
<i>Pearlitol 100SD</i>	1,4860	1,4852 1,4872

Die Messung der wahren Dichte bzw. Feststoffdichte mit dem Helium-Pyknometer stellt eine sehr robuste Methode dar, denn die Spannweite zwischen den Messungen beträgt maximal 0,39% (Kollidon CL-F). Dies kommt durch die Messung innerhalb eines geschlossenen Systems zustande, wo es zu keinem Austausch mit der Umgebung während der Messungen kommen kann, welche die Messung und das resultierende Ergebnis beeinflussen können. Der Einfluss des Bedieners ist bei dieser Methode als gering anzusehen.

5.1.2.2 Schütt- und Stampfdichte

Die Ergebnisse der Schütt- und Stampfdichte-Bestimmung sowie die berechneten Werte für Hausner-Faktor und Kompressibilitätsindex sind in Tabelle 5.6 zusammengefasst.

Die Ergebnisse in Tabelle 5.6 zeigen, dass diese Methode in der Lage ist, zwischen den einzelnen Substanzen zu diskriminieren. Die kleinen Spannweiten ($R_{BD, Lactopress} = 0,009 \text{ g/cm}^3$ bzw. 1,3%) zeigen, dass die Methode wiederholbare Ergebnisse liefert. Bei Avicel PH101 fällt eine große Spannweite des Kompressibilitätsindex auf ($R_{KI} = 5,47\%$). Dies könnte mit der nicht einfach zu kontrollierenden elektrostatischen Aufladung des Materials zusammenhängen, die sich auch auf die Umordnung der Partikel während des Stampfens auswirken kann. Ein weiterer Grund könnte sein, dass durch die unregelmäßiggeformten Partikel Leerstellen entstehen, welche die Verdichtung und somit das resultierende Volumen beeinflussen.

Tabelle 5.6: Ergebnisse der Schütt- und Stampfdichte-Bestimmungen sowie berechnete Werte für Hausner-Faktor und Kompressibilitätsindex (n = 3).

Substanz	BD [g/cm ³]		TD [g/cm ³]		HF		KI [%]	
	Mw	min	Mw	min	Mw	min	Mw	min
		max		max		max		max
<i>Avicel PH101</i>	0,342	0,329	0,471	0,468	1,38	1,34	27,29	25,23
		0,350		0,475		1,44		30,70
<i>Fujicalin</i>	0,470	0,467	0,528	0,526	1,12	1,12	10,97	10,38
		0,472		0,532		1,13		11,32
<i>Kollidon CL-F</i>	0,216	0,214	0,311	0,309	1,44	1,42	30,74	29,57
		0,217		0,313		1,46		31,62
<i>Lactopress</i>	0,682	0,676	0,804	0,794	1,18	1,17	15,23	14,86
		0,685		0,813		1,19		15,75
<i>Pearlitol 100SD</i>	0,545	0,540	0,625	0,623	1,15	1,14	12,88	12,57
		0,549		0,628		1,16		13,44

5.1.3 Fließverhalten

Das Fließverhalten der Substanzen wurde mit drei verschiedenen Methoden untersucht: der Ringscherzelle, dem Pfrengle-Trichter und dem Erweka-Granulattester.

5.1.3.1 Ringscherzelle

Die ermittelten ff_c -Werte der untersuchten Substanzen sind in Tabelle 5.7 zusammengefasst. Aus dieser Tabelle kann man entnehmen, dass sich für die einzelnen Substanzen unterschiedliche Werte für das gemessene Fließverhalten ergeben. Daraus kann geschlossen werden, dass die Methode in der Lage ist zwischen den unterschiedlichen Substanzen zu diskriminieren.

Tabelle 5.7: Ergebnisse der ff_c -Wert-Bestimmung mit der Ringscherzelle (n = 3).

Substanz	Mw	ff_c	
		min	
		max	
<i>Avicel PH101</i>	4,38	3,97	
		4,77	
<i>Fujicalin</i>	47,72	45,25	
		52,13	
<i>Kollidon CL-F</i>	7,50	6,82	
		8,38	
<i>Lactopress</i>	11,58	6,14	
		16,30	
<i>Pearlitol 100SD</i>	24,22	23,81	
		24,85	

Auffallend ist die hohe Spannweite von Lactopress, die 10,16 beträgt. Dies könnte ein Indiz dafür sein, dass äußere Faktoren, wie z.B. die Umgebungfeuchte, einen Einfluss auf die Messergebnisse haben können, da das Messsystem nicht hermetisch von der Umgebung abgeschirmt ist. Die Aufnahme von Feuchtigkeit kann die Ausbildung von Flüssigkeitsbrücken (s. Abbildung 5.4) zwischen den

Partikeln der hygroskopischen Laktose begünstigt haben. Dies kann zu einer Verminderung des Fließverhaltens geführt haben.

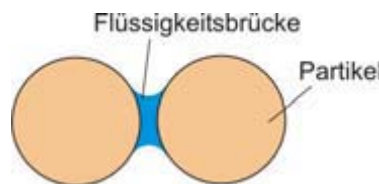


Abbildung 5.4: Flüssigkeitsbrücke zwischen zwei benachbarter Partikel [Quelle: Schulze (2012)].

Die beste Fließfähigkeit der untersuchten Substanzen zeigte Fujicalin. Die etwas höhere Spannweite hat vermutlich eine andere Ursache als bei Lactopress: Um Schüttgüter nach vorausgegangener Kompression wieder in Bewegung bzw. zum Fließen zu bringen, ist eine bestimmte Kraft notwendig. Bei kohäsiven Substanzen ist die aufzuwendende Kraft höher und der Fließbeginn ist durch einen „definierten“ Bruch markiert. Im Gegensatz dazu erstreckt sich der Fließbeginn bei freifließenden Substanzen über einen größeren Bereich, da sich die Partikel je nach Anordnung bereits durch geringen bis mäßigen Kraftaufwand bewegen lassen. Aus diesem Grund ist bekannt, dass die Spannweiten bei Substanzen mit ff_c -Werten > 10 breiter sind als bei kleineren [Schulze (2012) persönliche Mitteilung].

Die ff_c -Werte von Avicel PH101 und Kollidon CL-F deuten auf ein im Vergleich zu den anderen Substanzen schlechteres Fließverhalten hin. Dies könnte mit der unregelmäßigen Form der Partikel zusammenhängen, die durch Verhakungen das Fließen erschweren.

Abschließend kann gefolgert werden, dass die Messung mit der Ringscherzelle das Fließverhalten der untersuchten Substanzen gut charakterisiert.

5.1.3.2 Böschungswinkel

Eine weitere Größe zur Charakterisierung des Fließverhaltens ist der Böschungswinkel, den ein Schüttgut nach Ausfließen aus einem Trichter mit bekannter Öffnung auf einer Unterlage mit definierter Fläche bildet. Die Höhe des entstehenden Kegels ist abhängig von den Fließeigenschaften eines Schüttgutes. Während schlecht fließende Pulver auf Grund der hohen Haftreibungskräfte hohe Kegel mit großen Winkeln bilden, sind die Kegel bei gut fließenden Pulvern flach und die resultierenden Winkel klein [Bauer et al. (2006)].

Die Beurteilung bzw. Einteilung des Fließverhaltens auf Basis des Böschungswinkels ist in Tabelle 5.8 aufgelistet. Der Böschungswinkel wurde im Rahmen dieser Arbeit mit dem Pfrengle-Trichter und dem Erweka Granulattester bestimmt.

Tabelle 5.8: Böschungswinkel und zugehöriges Fließverhalten [Einteilung nach Carr, 2.09.36, Ph. Eur. (2008)]

Böschungswinkel [°]	Fließverhalten
25 – 30	ausgezeichnet
31 – 35	gut
36 – 40	zufriedenstellend
41 – 45	mäßig
46 – 55	schlecht
56 – 65	sehr schlecht
> 66	ungenügend

5.1.3.2.1 Pfrengle-Trichter

Die Ergebnisse der Bestimmung des Böschungswinkels sind in Tabelle 5.9 zusammengefasst.

Tabelle 5.9: Böschungswinkel der Substanzen (Pfrengle-Trichter, n = 3).

Substanz	Böschungswinkel [°]	
	Mw	min max
<i>Avicel PH101</i> ¹³	40,47	39,35 41,35
<i>Fujicalin</i>	24,23	23,75 24,70
<i>Kollidon CL-F</i> ¹³	27,61	26,10 28,37
<i>Lactopress</i>	27,47	26,57 27,92
<i>Pearlitol 100SD</i>	31,37	30,54 32,62

Für Kollidon CL-F und Lactopress wurden ähnliche Böschungswinkel bestimmt. Dies scheint ein Anzeichen dafür zu sein, dass diese Methode nicht in der Lage ist, zwischen den einzelnen Substanzen ausreichend zu diskriminieren. Denn mit der Ringscherzelle wurde für diese Substanzen ein unterschiedliches Fließverhalten festgestellt.

Außerdem wurde bei einzelnen Versuchen mit Kollidon CL-F die Bildung unsymmetrischer Kegel beobachtet. Da sich in solchen Fällen die Kegelspitze nicht an der optimalen Position befindet, kann die Genauigkeit der Kegelhöhenmessung sowie des berechneten Böschungswinkels beeinträchtigt worden sein. Aus diesem Grund ist die Ergebnisinterpretation als kritisch zu betrachten.

Auch die Umgebungsbedingungen (relative Feuchte) sowie die Versuchsdurchführung selbst (Durchführender, Einfüllen, Höhenmessung sowie die ggf. verwendete Rührgeschwindigkeit), können deutliche Unterschiede im Messergebnis der Substanzen verursacht haben [Soh et al. (2006)].

Zwar wurde auch mit dieser Methode für Avicel PH101 das schlechteste und für Fujicalin das beste Fließverhalten gemessen (vgl. Ergebnisse der Ringscherzelle, S. 49), jedoch wurde bei Substanzen, deren Fließverhalten dazwischen liegt, mit dieser Methode nur unzureichend diskriminiert.

¹³ Das Ausfließen aus dem Trichter war nur mit Hilfe des Rührers möglich (Rührgeschwindigkeit: 60 U/min).

5.1.3.2 Erweka Granulattester

Die mit dem Erweka Granulattester ermittelten Böschungswinkel sind in Tabelle 5.10 zusammengefasst.

Tabelle 5.10: Böschungswinkel der Substanzen (Erweka Granulattester, n = 3).

<i>Substanz</i>	Böschungswinkel [°]	
	Mw	min max
<i>Avicel PH101</i>	Nicht messbar	- -
<i>Fujicalin</i>	36,03	34,40 37,20
<i>Kollidon CL-F</i>	34,05	33,40 34,70
<i>Lactopress</i>	38,70	38,40 39,20
<i>Pearlitol 100SD</i>	42,10	41,60 42,80

Bei der Versuchsdurchführung fiel auf, dass es mit diesem Gerät nur schwer möglich ist, mäßig fließende Substanzen zu messen. Die Messung von Avicel PH101 war trotz Einsatz der höchsten Rührstufe nicht möglich, da sich das Pulver schnell am Trichterauslauf angelagert und diesen blockiert hat. Auch Kollidon CL-F konnte nur unter Einsatz der höchsten Rührstufe zum Ausfließen gebracht werden.

Man erkennt, dass sich das gemessene Fließverhalten nicht mit den Ergebnissen nach der Pfrengle-Trichter Methode deckt. Hiernach soll Kollidon CL-F das beste und Pearlitol 100SD das schlechteste Fließverhalten haben. In diesem Zusammenhang muss berücksichtigt werden, dass nur bei Kollidon CL-F der Rührer zum Einsatz kam. Welchen Einfluss der Rührer auf das Ergebnis der anderen Substanzen gehabt hätte, wurde nicht weiter untersucht.

Aufgrund von elektrostatischen Wechselwirkungen kann es beim Auftreffen auf die Kegelspitze durch die stärkere interpartikuläre Agglomerationsneigung zur Ausbildung größerer Böschungswinkel gekommen sein. Darüber hinaus können diese Kräfte bei Avicel PH101 dazugeführt haben, dass das Pulver am Trichterauslauf so stark agglomeriert ist und damit das Ausfließen vollständig zum Erliegen gekommen ist.

Abschließend lässt sich sagen, dass sich dieses Gerät nur für freifließende Substanzen eignet.

5.1.3.3 Methodenvergleich

Der Methodenvergleich sollte zeigen, ob die verwendeten Methoden das Fließverhalten der Substanzen wiederhol- und reproduzierbar messen können und damit für die Charakterisierung des Fließverhaltens geeignet sind.

In Abbildung 5.5 sind die Ergebnisse der Fließfähigkeitsmessungen der untersuchten Methoden dargestellt. Kleine Böschungswinkel und große ff_c -Werte implizieren ein freies Fließen, während große Böschungswinkel und kleine ff_c -Werte ein schlechtes Fließverhalten anzeigen.

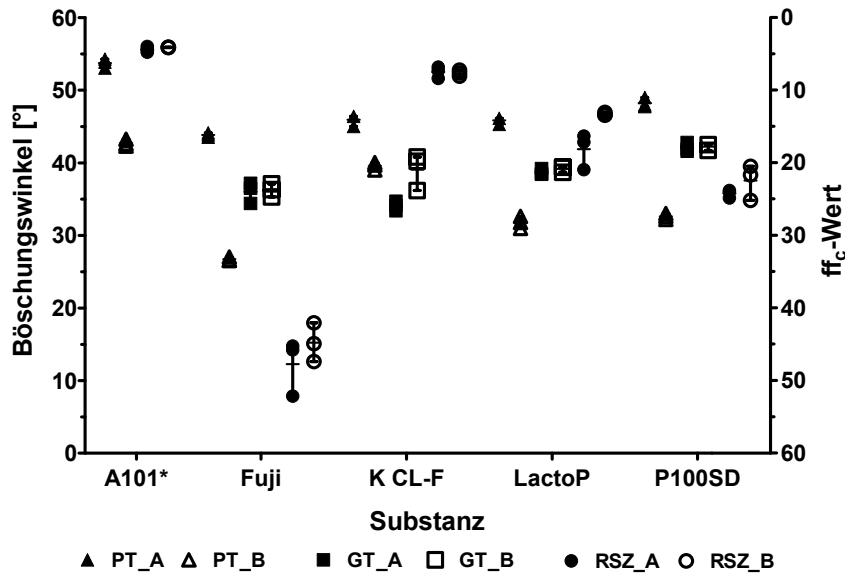


Abbildung 5.5: Vergleich der Ergebnisse der verwendeten Fließfähigkeitsbestimmungsmethoden (PT: Pfrenge-Trichter, GT: Granulattester, RSZ: Ringscherzelle, n=3) durch zwei Operatoren (A und B).

*: Avicel PH101 konnte beim Versuch mit dem Erweka Granulattester trotz Rührer nicht zum Ausfließen gebracht werden.

Basierend auf Abbildung 5.5 lässt sich für die Wiederhol- und Reproduzierbarkeit der angewendeten Methoden folgern:

1. Ringscherzelle (RSZ):

Die Ergebnisse der Bestimmung des Fließverhaltens mit der Ringscherzelle deuten auf eine gute Wiederholbarkeit (kleine Spannweiten für die Ergebnisse eines Durchführenden) sowie eine gute Diskriminierung zwischen den untersuchten Substanzen hin. Beide Bediener konnten ähnliche Werte für die einzelnen Substanzen messen.

2. Pfrenge-Trichter (PT):

Die Methode ist in der Lage zwischen den unterschiedlichen Substanzen zu differenzieren. Die Spannweiten innerhalb einer Substanz sind, bedingt durch die Versuchsdurchführung und die Ablesungenauigkeit, variabel. Außerdem deuten die großen Spannweiten darauf hin, dass die Ergebnisse bei dieser Methode stark vom Durchführenden abhängig sind. Die Messwerte der einzelnen Substanzen unterscheiden sich um 5° bis 20°, was mit der etwas unterschiedlichen Rührgeschwindigkeit (wenn angewendet) und Subjektivität bei der Höhenmessung zusammenhängen kann.

3. Granulat-Tester (GT):

Mit dem Erweka Granulattester konnten die unterschiedlichen Durchführenden zwar relativ ähnliche Ergebnisse für eine Substanz ermitteln, jedoch ist die Diskriminierung zwischen den Substanzen ungenügend. Zudem deuten die großen Spannweiten auf eine hohe Variabilität der von einzelnen Durchführenden ermittelten Werte hin. Avicel PH101 konnte trotz höchster Rührstufe nicht zum Ausfließen aus dem Trichter gebracht und somit keine Messdaten ermittelt werden.

In Tabelle 5.11 sind die Schlussfolgerungen zusammengefasst:

Tabelle 5.11: Vergleich der verwendeten Methoden zur Bestimmung des Fließverhaltens.

Kriterien	PT	GT	RSZ
Messbarkeit der Substanzen	Gut	Ungenügend	Gut
Differenzierung	Gut	Ungenügend	Gut
Variabilität eines Bedieners	Mäßig	Ungenügend	Gut
Vergleich zwischen Bedienern	Ungenügend	Ungenügend	Gut

Insgesamt erscheint die Ringscherzelle sehr gut geeignet, um die Fließfähigkeit einer Pulverprobe wiederhol- und reproduzierbar zu bestimmen. Ein weiterer Vorteil ist, dass die Messung bei allen Substanzen möglich war und deren Fließverhalten gut charakterisiert werden konnte.

5.1.4 Feuchtigkeitsmessungen

5.1.4.1 Trocknungsverlust

Die ermittelten Daten zum Trocknungsverlust (LOD) der untersuchten Substanzen sind in Tabelle 5.12 dargestellt.

Tabelle 5.12: Ergebnisse der Bestimmung des Trocknungsverlustes (n = 3).

Substanz	LOD [%]	
	Mw	min max
<i>Avicel PH101</i>	4,75	4,74 4,76
<i>Fujicalin</i>	0,27	0,22 0,30
<i>Kollidon CL-F</i>	1,13	2,27 3,21
<i>Lactopress</i>	2,12	1,77 2,31
<i>Pearlitol 100SD</i>	0,14	0,13 0,15

Anhand Tabelle 5.12 erkennt man, dass sich die Spannweiten je nach Ausmaß des Trocknungsverlustes unterscheiden: Bei geringem Trocknungsverlust sind die Spannweiten größer, weil sich hier geringe Veränderungen relativ gesehen stärker bemerkbar machen, während bei einem hohen Wasserverlust diese Veränderungen im Verhältnis zur Ausgangsmasse eher gering sind, wie z.B. bei Avicel PH101. Diese Variabilität könnte folgende Ursachen haben: die jeweils herrschende Umgebungsfeuchte während der Versuchsdurchführung und / oder eine jeweils etwas unterschiedliche Schichtung der Probe im Schälchen. Allerdings kommt es bei diesem Wert mehr auf die Größenordnung als auf den exakten absoluten Wert an.

Es wird gefolgert, dass mit dieser Methode der Trocknungsverlust wiederholbar bestimmt werden kann.

5.1.4.2 Wasserbestimmung nach Karl-Fischer

In Tabelle 5.13 sind die Ergebnisse der Wasserbestimmung mit der Karl-Fischer Titration zusammengefasst. Die Ergebnisse für den Wassergehalt zeigen, dass sich die Ausprägungen der Spannweiten analog zu den Ergebnissen beim Trocknungsverlust verhalten: Für kleine Wassergehaltswerte ergaben sich größere Spannweiten, da sich hier Veränderungen relativ gesehen stärker bemerkbar machen. Die größte absolute Spannweite wurde für Kollidon CL-F ermittelt (R = 0,331%). Insgesamt sind die Werte für den Wassergehalt höher als die Ergebnisse des Trocknungsverlustes, da bei der Karl-Fischer Titration das gesamte in einer Substanzprobe enthaltene Wasser bestimmt wird: das oberflächliche Haftwasser sowie stark gebundenes Kristallwasser. Im Gegensatz dazu wird beim Trocknungsverlust lediglich das an der Oberfläche adsorbierte Haftwasser bestimmt, denn das molekular gebundene Wasser lässt sich durch eine wenige Minuten dauernde Trocknung bei 105°C nicht ohne weiteres entfernen [Bauer et al. (2006)].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Methode in der Lage ist, den Wassergehalt einer Substanz wiederholbar zu bestimmen.

Tabelle 5.13: Ergebnisse der Wasserbestimmung nach Karl-Fischer (n = 5).

<i>Substanz</i>	Wassergehalt [%]	
	Mw	min max
<i>Avicel PH101</i>	4,966	4,956 5,001
<i>Fujicalin</i>	0,896	0,782 1,086
<i>Kollidon CL-F</i>	3,122	2,982 3,313
<i>Lactopress</i>	5,172	5,159 5,203
<i>Pearlitol 100SD</i>	0,091	0,070 0,145

5.1.4.3 Sorptionsisothermen

Die Umgebungsfeuchte kann einen großen Einfluss auf die physikalischen, chemischen und mikrobiologischen Eigenschaften von Produkten haben. Dies ist schematisch in Abbildung 5.6 dargestellt.

Eine wichtige Stoffeigenschaft in diesem Zusammenhang ist das Sorptionsverhalten, also die Art und Kinetik der Wasseraufnahme. Jeder Stoff besitzt eine substanzspezifische Ad- bzw. Desorption, welche sich in Form einer Sorptionsisotherme darstellen lässt. Hier wird im Gleichgewichtszustand die Beziehung zwischen Wassergehalt und Gleichgewichtsfeuchte bei einer bestimmten Temperatur als Kurve dargestellt. Die Sorptionsisotherme zeigt die von der Substanz aufgenommene Wassermenge (in Form der Massenzunahme) für jede relative Feuchtigkeitsstufe für eine gegebene, konstante Temperatur.

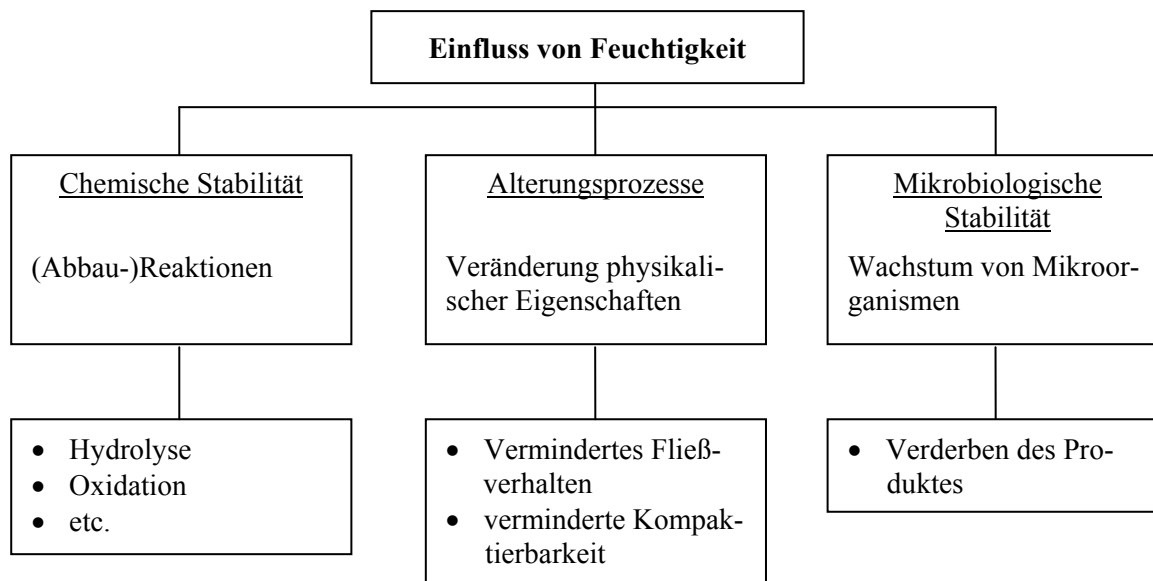


Abbildung 5.6: Einfluss von Feuchtigkeit auf die chemischen, physikalischen und mikrobiologischen Eigenschaften eines Produktes.

Da Sorptionsvorgänge sehr komplex sind, können sie derzeit noch nicht hinreichend genau modelliert werden, sondern müssen experimentell bestimmt werden¹⁴. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.14 und Abbildung 5.7 ff. dargestellt.

Tabelle 5.14: Ergebnisse der Sorptionsmessungen für die Massenänderungen bei 50% rF (Sorption), bei 90% rF sowie bei 50% rF (Desorption) bei 25°C (n = 2* bzw. 3).

Substanz	m _{50%, Sorp.} [%]		m _{90%} [%]		m _{50%, Desorp.} [%]	
	Mw	min max	Mw	min max	Mw	min max
<i>Avicel PH101</i>	6,19	5,71 6,96	13,60	13,27 13,77	7,48	6,98 8,30
<i>Fujicalin*</i>	0,99	0,91 1,07	4,25	4,21 4,28	1,14	1,12 1,16
<i>Kollidon CL-F*</i>	19,23	19,12 19,33	47,58	48,40 46,75	21,51	21,32 21,69
<i>Lactopress</i>	0,57	-0,03 1,05	0,57	-0,12 1,02	0,43	-0,30 0,86
<i>Pearlitol 100SD</i>	0,11	0,10 0,12	0,89	0,85 0,97	0,12	0,10 0,14

Man kann Tabelle 5.14 entnehmen, dass die Masse der Substanzen bei steigender relativer Feuchte zugenommen hat. Dies deutet daraufhin, dass die Substanzen das Wasser aus der Umgebung aufnehmen bzw. adsorbieren. So nimmt die Masse in der Sorptionsphase zwischen 50% und 90% rel. Feuchte bei Avicel PH101 und Kollidon CL-F um den Faktor zwei, bei Fujicalin um den Faktor vier und bei Pearlitol 100SD um den Faktor neun zu.

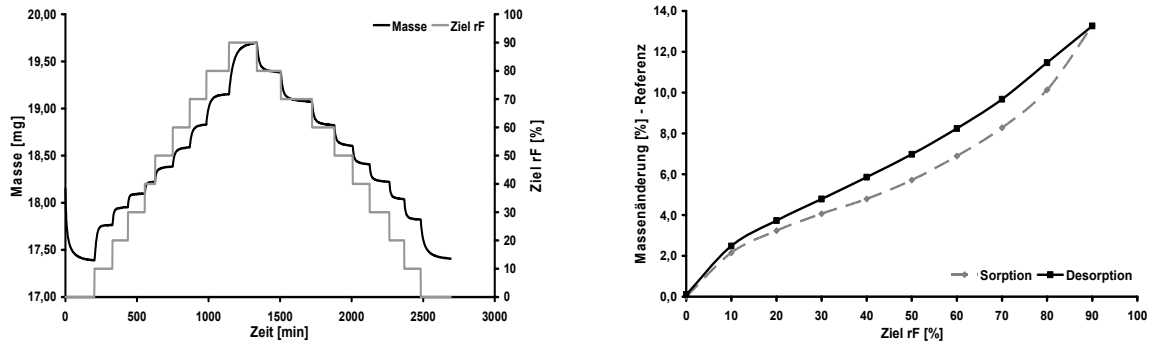
Es fällt auf, dass bei den Daten von Lactopress negative Werte vorhanden sind. Die Daten alleine lassen noch keinen Schluss auf eine mögliche Ursache zu. Hierfür müssen die Massenaufnahme und

¹⁴ Entnommen von www.dr-werneck.de

Sorptionsisotherme betrachtet werden (s. Abbildung 5.9 und Abbildung 5.10). Im Folgenden sind die Massenaufnahmen sowie Sorptionsisothermen der Substanzen abgebildet.

Die Massenänderung (schwarze Kurve) der untersuchten Substanzen verläuft in einer Art Treppenprofil, d.h. mit zunehmender relativer Feuchte (graue Kurve) nimmt die Substanz Wasser aus der Umgebung auf und die Masse steigt an. Auf die Massenzunahme folgt ein Plateau, sobald sich ein Gleichgewicht zwischen der Wasseraufnahme und Umgebungsfeuchte der jeweiligen Substanz einstellt.

Avicel PH101



Fujicalin

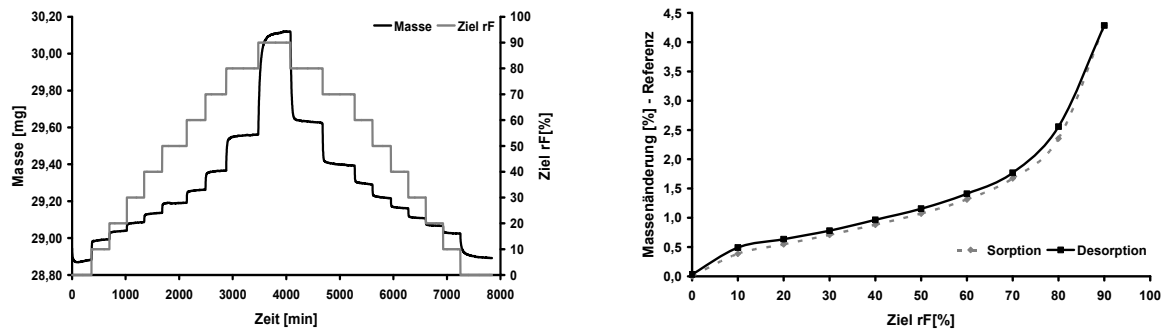


Abbildung 5.7: Massenplots (links) und Sorptionsisothermen (rechts) von Avicel PH101 und Fujicalin für einen Sorptionszyklus (T = 25°C und rF: 0 → 90 → 0%).

Anhand der Diagramme erkennt man, dass die Höhe der Massenzunahme zwischen zwei relativen Feuchtestufen ab 50 bzw. 60% für jede der untersuchten Substanzen zunimmt. Am deutlichsten ist der Anstieg in der Stufenhöhe bei Fujicalin (Abbildung 5.7) und Pearlitol 100SD (Abbildung 5.8) zu sehen.

Man kann ebenfalls aus diesen Darstellungen entnehmen, dass die Abgabe des adsorbierten Wassers anders verläuft als die Aufnahme. Denn die Massengleichgewichte (Plateaus) der jeweiligen relativen Feuchtigkeitsstufen liegen auf der abnehmenden (rechten) Seite der Kurve bei höheren Massen als in der Aufnahmephase, d.h. die Substanzen nehmen das Wasser schneller auf als sie es wieder abgeben.

Die Sorptionsisothermen der untersuchten Substanzen zeigen einen gleichmäßigen Verlauf in der Massenzunahme in Abhängigkeit der herrschenden relativen Feuchte. Analog zu den Massenplots verläuft bei den Isothermen die Desorptionskurve über weite Bereiche oberhalb der Sorptionskurve. Erreicht die relative Feuchte wieder die 0% haben die Substanzen fast alles Wasser wieder abgegeben und erreichen wieder nahezu ihre ursprüngliche Masse.

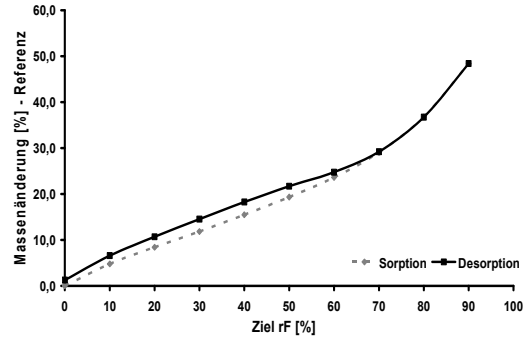
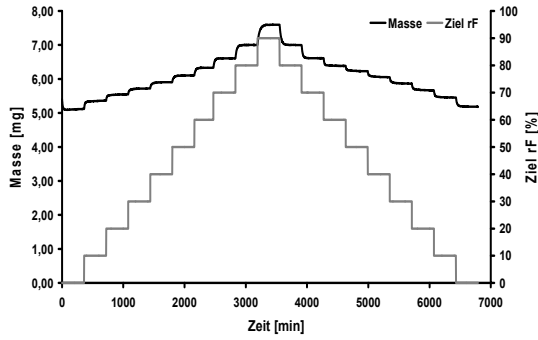
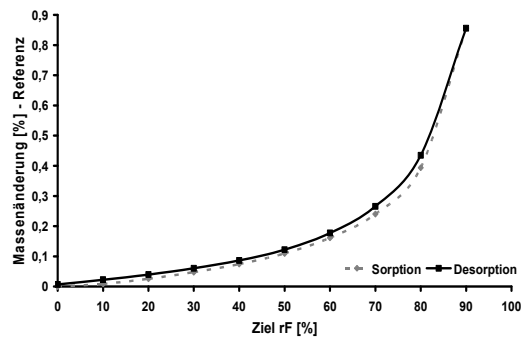
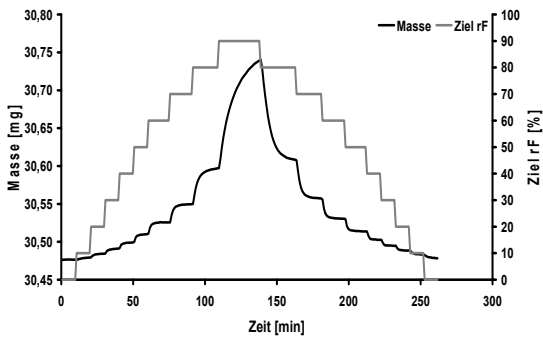
Kollidon CL-F**Pearlitol 100SD**

Abbildung 5.8: Massenplots (links) und Sorptionsisothermen (rechts) von Kollidon CL-F und Pearlitol 100SD für einen Sorptionszyklus ($T = 25^{\circ}\text{C}$ und $rF: 0 \rightarrow 90 \rightarrow 0\%$).

Wie bereits erörtert zeigt Lactopress im Vergleich zu den anderen untersuchten Substanzen ein abweichendes Sorptionsverhalten.

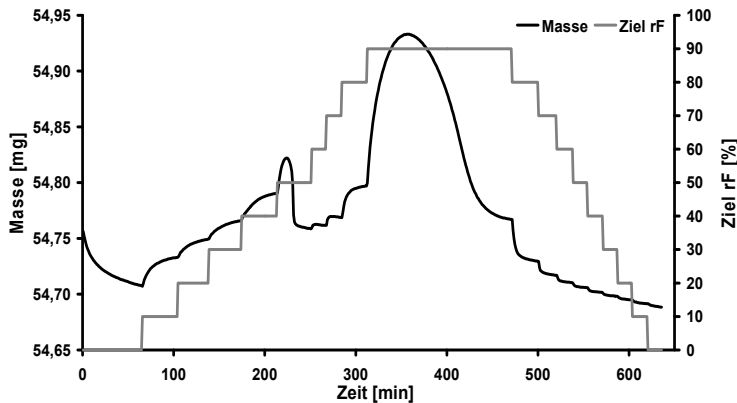


Abbildung 5.9: Massenplot von Lactopress für einen Sorptionszyklus ($T = 25^{\circ}\text{C}$ und $rF: 0 \rightarrow 90 \rightarrow 0\%$).

Der Massenplot (Abbildung 5.9) zeigt bis zur relativen Feuchte von 50% eine stufenförmige Zunahme, allerdings bilden sich keine ausgeprägten Plateaus, wie bei den anderen Substanzen aus. Bei weiterem Feuchteanstieg kommt es zunächst zu einer Massenabnahme (ca. 0,05mg) bis die Masse anschließend wieder mit steigender relativer Feuchte zunimmt. In der Desorption nimmt die Masse bis zu einer Feuchte von 40% stufenlos ab. Erst danach stellt sich auf jeder Stufe wieder ein Gleichgewicht zwischen Wassergehalt der Substanz und der umgebenden Feuchte ein und nimmt treppenförmig ab.

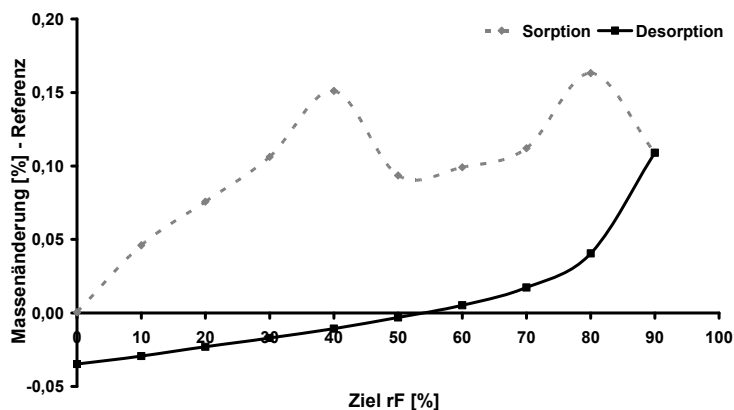


Abbildung 5.10: Sorptionsisotherme von Lactopress für einen Sorptionszyklus ($T = 25^{\circ}\text{C}$ und $rF: 0 \rightarrow 90 \rightarrow 0\%$).

Auch die Sorptionsisotherme (Abbildung 5.10) zeigt im Gegensatz zu den anderen Substanzen einen unterschiedlichen Verlauf zwischen Sorption und Desorption. Bei der Sorption kommt es nach einem anfänglichen Anstieg (bis ca. 40% relativer Feuchte) zu einer Abnahme des adsorbierten Wassers (zwischen 40 und 50%). Anschließend nimmt die Substanz wieder Wasser auf. Die Desorptionskurve verläuft zuerst steil und wird ab einer relativen Feuchte von 70% wieder flacher, d.h. die Abgabe von Wasser verläuft zwischen 90% und 70% relativer Feuchte schneller als zwischen 70% und 0%.

Dieser charakteristische Verlauf kann auf eine Zustandsänderung der Laktose durch die Aufnahme von Wasser zurückzuführen sein. Die hier untersuchte Laktose wird durch Sprühtrocknung hergestellt und liegt als Monohydrat vor. Das sprühgetrocknete Produkt enthält amorphe Bereiche, die sich unter Einfluss von Wasser in kristalline Strukturen umwandeln können. Wird eine bestimmte Menge an Wasser aufgenommen, werden die Laktosemoleküle ausreichend beweglich, um sich vom instabilen amorphen in den energetisch günstigeren kristallinen Zustand umzuwandeln. Bei der Kristallisation wird adsorbiertes Wasser abgegeben, weil die kristalline Form weniger hygroskopisch als die amorphe Form ist. Dies erklärt die beobachtete Massenabnahme aufgrund der Modifikationsänderung. Nach erfolgter Umwandlung kann weiteres Wasser aufgenommen werden [Danzl et al. (2008)].

Insgesamt ist die Bestimmung des Sorptionsverhaltens eine gute Methode, um ein detailliertes Verständnis über das Wasseraufnahmevermögen einer Substanz zu erhalten. Substanzen, bei denen eine Modifikationsänderung durch die Wasseraufnahme stattfindet, sind in der Wiederholbarkeit nur mäßig. Eine interessante Beobachtung ist außerdem, dass die Dauer der Zyklen für eine Substanz sehr unterschiedlich ausfallen kann, z.B. ca. 5h für Pearlitol 100SD und ca. 4d für Kollidon CL-F. Diese sehr unterschiedlichen Versuchsdauern könnten mit den unterschiedlichen Strukturen der Substanzen zusammenhängen. So sind beispielsweise die Partikel von Pearlitol 100SD nahezu rund und somit kann das Wasser schneller mit den Molekülen auf der gesamten Oberfläche in Wechselwirkung treten. Anders ist dies bei Kollidon CL-F, das eine sehr unregelmäßige und gefaltete Struktur hat. Hier liegt die Vermutung nahe, dass es mehr Zeit in Anspruch nimmt, bis die Wassermoleküle in die Falten bzw. Kanäle der Partikel eindringen und mit der Oberfläche in Wechselwirkung treten können. Analog dazu dauert auch die Wasserabgabe länger. Durch die unregelmäßige und gefaltete Struktur von Kollidon CL-F steht den Wassermolekülen außerdem eine größere Ober- bzw. Wechselwirkungsfläche zur Verfügung.

5.1.5 Korrelationsanalyse

Um zu ermitteln, ob zwischen den Ergebnissen innerhalb einer Eigenschaftsklasse (z.B. Fließverhalten) sowie zwischen den Eigenschaftsklassen Zusammenhänge bestehen, wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Der Interpretation liegt die Einteilung in Tabelle 5.15 zu Grunde. Die Ergebnisse sind in Abbildung 5.11 und die zugehörigen Rohdaten in Tabelle 10.12 im Anhang dargestellt.

Tabelle 5.15: Interpretation des Korrelationskoeffizienten r .

Korrelationskoeffizient r	Interpretation der Korrelationsstärke	Farbliche Markierung
$0,7 < r < 1$	hoch	
$0,5 < r < 0,7$	mäßig	
$ r < 0,5$	gering/keine	

Folgende Zusammenhänge können innerhalb der Eigenschaftsklassen festgestellt werden (s. Abbildung 5.11):

- Unabhängig von der verwendeten Methode weisen die Messwerte der Partikelgrößenanalysen untereinander hohe Korrelationen auf.
- Eine hohe Korrelation besteht zwischen den Schütt- und Stampfdichten und dem Hausner-Faktor sowie dem Kompressibilitätsindex.
- Die Ergebnisse der beiden Bestimmungsmethoden für den Böschungswinkel (Pfrengle-Trichter und Granulattester) korrelieren stark miteinander.
- Zwischen ff_c -Wert und Böschungswinkel besteht ein mäßiger Zusammenhang zur Pfrengle-Trichter Methode.
- Der Wassergehalt nach Karl-Fischer und der Trocknungsverlust korrelieren stark miteinander.
- Die gemessenen Größen der Sorptionsmessungen zeigen untereinander hohe Korrelationen.

Methode	Siebanalyse (m1)			Dyn. Bildanalyse (m2)			Lichtstreuung (m3)			Dichten				Fließverhalten			Feuchtigkeit						
	d10	d50	d90	d10	d50	d90	d10	d50	d90	BD	TD	HF	KI	Dichte	ff ₀	Bw_P	Bw_G	Wgeh_KF	m50%,3	m90%	m90%,D	LOD	
Eigen-schaften																							
d _{10m1}	■																						
d _{50m1}		■																					
d _{90m1}			■																				
d _{10m2}				■																			
d _{50m2}					■																		
d _{90m2}						■																	
d _{10m3}							■																
d _{50m3}								■															
d _{90m3}									■														
BD										■													
TD											■												
HF												■											
KI													■										
Dichte															■								
ff ₀																■							
Bw_P																	■						
Bw_G																		■					
Wgeh_KF																			■				
m50%,3																				■			
m90%																					■		
m90%,D																						■	
LOD																							■

Abbildung 5.11: Ergebnis der Korrelationsanalyse der ausführlichen Substanzcharakterisierung.

Folgende Zusammenhänge können zwischen den untersuchten Eigenschaftsklassen festgestellt werden:

1. Partikelgröße / Schütt- und Stampfdichte:
 - Die gemessenen Partikelgrößen und die Werte der Schütt- und Stampfdichtebestimmungen korrelieren stark miteinander.
2. Partikelgröße / Fließverhalten:
 - Ein starker Zusammenhang besteht zwischen den Partikelgrößen und dem ff_c -Wert.
 - Für die gemessenen Böschungswinkel ergeben sich keine bzw. nur mäßige Zusammenhänge zur Partikelgröße.
3. Partikelgröße / Wassergehalt bzw. –aufnahme:
 - Für LOD und Sorptionsverhalten bestehen überwiegend große Zusammenhänge zur Partikelgröße.
4. Schütt- und Stampfdichte / Fließverhalten:
 - Hausner-Faktor und Kompressibilitätsindex zeigen eine hohe Korrelation mit dem ff_c -Wert.
 - Die Böschungswinkel, welche mit dem Granulattester ermittelt wurden, zeigen mittlere bis starke Zusammenhänge zu den Schütt- bzw. Stampfdichten, sowie dem Hausner-Faktor und dem Kompressibilitätsindex.
5. Schütt- und Stampfdichte / Wassergehalt bzw. –aufnahme:
 - Zusammenhänge können zwischen den Schütt- und Stampfdichten und dem Sorptionsverhalten festgestellt werden. Hausner-Faktor und Kompressibilitätsindex korrelieren stark mit LOD.
6. Wahre Dichte / Fließverhalten:
 - Es besteht eine hohe Korrelation zwischen der wahren Dichte und dem ff_c -Wert.
7. Fließverhalten / Wassergehalt bzw. –aufnahme:
 - Es besteht eine mäßige bzw. starke Korrelation zwischen den ff_c -Werten und den Ergebnissen der verwendeten Wasserbestimmungsmethoden.
 - Für den Böschungswinkel nach der Pfrenge-Trichter Methode besteht ein starker Zusammenhang mit LOD.
 - Der Böschungswinkel, der mit dem Granulattester ermittelt wurde, zeigt eine hohe Korrelation mit den Sorptionswerten sowie eine mäßige mit LOD.

5.1.6 Fazit

Durch die Korrelationsanalyse konnten bereits bekannte Zusammenhänge bestätigt (z.B. Partikelgröße / Schütt- und Stampfdichte) und darüber hinaus neue ermittelt werden (Partikelgröße / Sorptionsverhalten).

Überraschenderweise wurde eine hohe Korrelation zwischen der wahren Dichte und dem ff_c -Wert ermittelt. Die Fließfähigkeit wird vor allem von Partikelgröße und -form (auch Oberflächenrauigkeit) und gegebenenfalls von der Feuchte bestimmt. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass die schwereren Materialien gröber sind bzw. weniger ganz feines Gut enthalten [Schulze (2012), persönliche Mitteilung]. Dies trifft beispielsweise für Fujicalin zu, das von den untersuchten Substanzen eine höhere Partikelgröße sowie eine enge Verteilungsbreite besitzt.

Die Ergebnisse der Methodenvergleiche und der durchgeführten Korrelationsanalyse bieten die rationale Basis den Methodenpool auf diejenigen Messmethoden zu reduzieren, die bezüglich Wiederhol- und Reproduzierbarkeit robust sind und mit denen umfangreiche Informationen über die Substanzigenschaften ermittelt werden können.

Da die eingesetzten Partikelgrößenmessmethoden miteinander in engem Zusammenhang stehen, wurde für weitere Charakterisierungen der QicPic verwendet. Mit dieser Methode ließen sich alle bisherigen Substanzen wiederholbar messen und es steht zusätzlich eine größere Anzahl an Auswertungsmöglichkeiten zur Verfügung.

Für die Bestimmung des Fließverhaltens wurde für nachfolgende Messungen nur noch die Ringscherzelle verwendet, da die ff_c -Werte mit vielen anderen Größen, wie z.B. Partikelgröße, Hausner-Faktor, Kompressibilitätsindex, Sorptionsverhalten und Trocknungsverlust, in Zusammenhang stehen.

Unter den Feuchtigkeitsmessungen zeigte LOD mehr und stärkere Zusammenhänge mit anderen Messgrößen. Da die Bestimmung des LOD ohne hohen zeitlichen Aufwand möglich ist, wurde diese Methode für weitere Charakterisierungen angewendet.

Aus den genannten Gründen wurden für die weitere Charakterisierung nur noch folgende Methoden angewendet (s. Tabelle 5.16):

Tabelle 5.16: Ausgewählte Methoden, die zur Charakterisierung weiterer Substanzen angewendet wurden.

Eigenschaft	Methode	Parameter
<i>Partikelgrößen und -verteilung</i>	Dynamische Bildanalyse (QicPic)	d_{10} , d_{50} , d_{90} sowie Verteilungsbreite
<i>Dichte</i>	Volumetrie	Schütt- und Stampfdichte
	He-Pyknometrie	Wahre Dichte
<i>Feuchtigkeit</i>	Gravimetrie	LOD
<i>Fließfähigkeit</i>	Volumetrie	Hausner-Faktor, Kompressibilitätsindex
	Ringscherzelle	ff_c

5.2 Segregationsversuche der Einzelsubstanzen – Teil I

Das Fluidisierungsexperiment wurde mit den ausführlich charakterisierten Substanzen durchgeführt, um eine erste Orientierung für das Entmischungsverhalten der Substanzen zu bekommen. Es wurde die Fluidisierung bei Standardeinstellung, entsprechend den Herstellerangaben, und bei einer substanzspezifischen Variante (s. Kapitel 4.2.6.1), untersucht. Die Ergebnisse der Versuche sind in Tabelle 5.17 und Abbildung 5.12 dargestellt.

Tabelle 5.17: Ergebnisse der Fluidisierungsexperimente (n = 1).

Substanz	Standard		Variante	
	hf [%] / lf [%]	Δd_{50} [μm]	hf [%] / lf [%]	Δd_{50} [μm]
<i>Avicel PH101</i>	50 / 25	4,14	25 / 10	0,91
<i>Fujicalin</i>		2,93	20 / 5	16,31
<i>Kollidon CL-F</i>		-2,36	30 / 5	3,25
<i>Lactopress</i>		38,05	25 / 10	22,60
<i>Pearlitol 100SD</i>		10,47	20 / 5	0,89

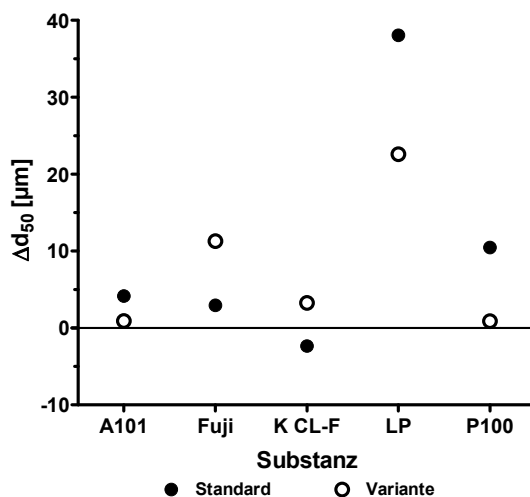


Abbildung 5.12: Δd_{50} -Werte der fünf untersuchten Substanzen nach Fluidisierung mit der Standardmethode sowie der substanzspezifischen Variante.

Um festzustellen, ob ein Zusammenhang zwischen einzelnen substanzspezifischen Eigenschaften und dem resultierenden Entmischungsverhalten besteht, wurden die entsprechenden Daten in Tabelle 5.18 gegenübergestellt (ausführliche Daten in Tabelle 10.1 ff. im Anhang).

Tabelle 5.18: Substanzeigenschaften und Entmischungsgrad (Δd_v) nach Fluidisierung mit der Standardmethode (s) sowie der substanzspezifischen Variante (v).

Eigenschaft	Substanz				
	Avicel PH101	Fujicalin	Kollidon CL- F	Lactopress	Pearlitol 100SD
d_{10} [μm]	39,30	92,34	19,92	73,96	77,86
d_{50} [μm]	86,49	151,62	67,83	143,82	132,16
d_{90} [μm]	143,82	212,71	125,25	223,24	190,45
span	1,21	0,79	1,55	1,04	0,85
Dichte [g/cm^3]	1,63	2,96	1,27	1,53	1,49
BD [g/cm^3]	0,34	0,47	0,22	0,68	0,55
TD [g/cm^3]	0,47	0,53	0,31	0,80	0,63
HF	1,38	1,12	1,44	1,18	1,15
KI [%]	27,29	10,97	30,74	15,23	12,88
ff_c	4,38	47,72	7,50	11,58	24,22
LOD [%]	4,75	0,27	1,13	2,12	0,14
$\Delta d_{10,s}$ [μm]	1,51	4,39	-1,93	38,60	9,88
$\Delta d_{50,s}$ [μm]	4,14	2,93	-2,36	38,05	10,47
$\Delta d_{90,s}$ [μm]	9,17	3,04	1,74	31,90	17,68
$\Delta d_{10,v}$ [μm]	0,77	8,39	0,54	27,86	1,68
$\Delta d_{50,v}$ [μm]	0,91	11,28	3,25	22,60	0,89
$\Delta d_{90,v}$ [μm]	-4,51	10,56	33,37	17,90	0,07

Da ein Zusammenhang zwischen Eigenschaften und Entmischung nicht direkt erkennbar ist, wurden statistische Methoden angewendet, um mögliche Beziehungen zwischen diesen Größen zu ermitteln:

- Für jede einzelne Materialeigenschaft wurde mittels linearer Regression untersucht, ob diese einen Einfluss auf die Zielgröße hat (Ergebnisse in Tabelle 10.13 im Anhang).
- Anschließend wurde im Rahmen der linearen Regressionen das schrittweise vorwärts Auswahlverfahren angewendet, um den simultanen Einfluss der Substanzeigenschaften auf eine Zielgröße zu ermitteln.
- Mit Hilfe einer Korrelationsanalyse wurde geprüft, wie stark die Ergebnisse der jeweiligen Fluidisierungsmethode miteinander zusammenhängen.

5.2.1 Regressionsanalyse

5.2.1.1 Δd_{10} nach Fluidisierung mit der Standardmethode

Die visuelle Prüfung der Ergebnisse anhand der Residuen- und QQ-Plots (s. Abbildung 10.2) ergab keine gravierenden Abweichungen von der Normalverteilung. Jedoch ist die Beurteilung mit Unsicherheit verbunden, da die Anzahl der Beobachtungen mit $n = 5$ klein ist. Für die Regressionsgerade wurden von SAS folgende Werte berechnet (s. Tabelle 5.19):

Tabelle 5.19: Finales Modell der linearen Regression des $\Delta d_{10, s}$ -Wertes mit den selektierten Einflussgrößen beim Fluidisierungsexperiment.

Variable	Parameterschätzer	p-Wert	90%-Konfidenzintervall		R ²
Achsenabschnitt	-34,68	0,069	-64,10	-5,27	0,83
TD	82,72	0,033	31,03	134,41	

Tabelle 5.19 zeigt das finale Modell nach Variablenselektion. Nur die Stampfdichte geht als Einflussgröße in die Modellgleichung zur Vorhersage der Zielgröße $\Delta d_{10, s}$ ein. Es ergibt sich folgende Gleichung für die Regressionsgerade:

$$\Delta d_{10, s} = -34,68 + 82,72 \cdot TD \quad \text{Gleichung 21}$$

Das Bestimmtheitsmaß für das Modell zur Vorhersage des $\Delta d_{10, s}$ beträgt 83%, das bedeutet, dass mit dieser Gleichung 83% der Variation in der Zielgröße erklärt werden können. Der Wert für R^2 kann als hoch angesehen werden.

Der Anpassungsplot (Abbildung 5.13) zeigt, dass die einzelnen Punkte nahe an der Geraden liegen und sich alle innerhalb des 90%-Konfidenzintervalls befinden. Das bedeutet, dass alle Punkte innerhalb des Bereiches liegen, in dem der wahre Wert mit einer Wahrscheinlichkeit von 90% liegt.

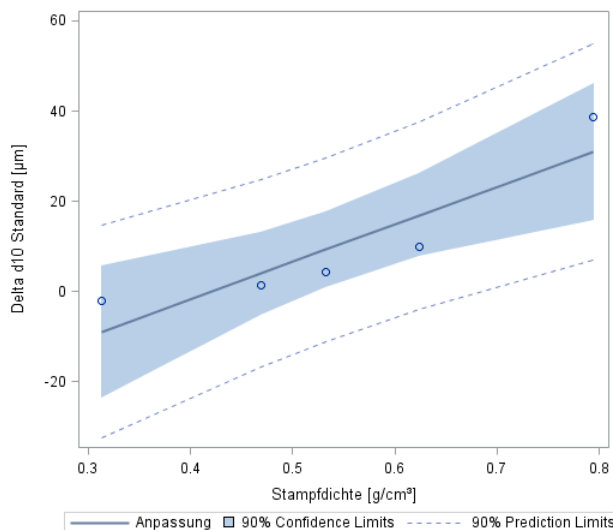


Abbildung 5.13: Anpassungsplot für die $\Delta d_{10, s}$ -Werte und die Einflussgröße Stampfdichte beim Fluidisierungsexperiment mit der Standardmethode.

Die Vorhersagekraft dieses Modells ist hoch, da die Einflussgröße Stampfdichte bereits mehr als 80% der Variation in der Zielgröße erklären kann. Es bleibt zu berücksichtigen, dass kleine Veränderungen in der Einflussgröße (hier: Stampfdichte) merkbare Auswirkungen auf die Zielgröße haben können.

Um eine größere Sicherheit für die Prognose des $\Delta d_{10, s}$ zu erhalten, müssten noch weitere Werte für die Stampfdichte der Einzelsubstanzen im Bereich um $0,4 \text{ g/cm}^3$ und um $0,7 \text{ g/cm}^3$ untersucht werden. Dadurch ließen sich Lage und Steigung der Regressionsgeraden sicherer schätzen.

5.2.1.2 Δd_{50} nach Fluidisierung mit der Standardmethode

Die visuelle Prüfung der Ergebnisse anhand der Residuen- und QQ-Plots (s. Abbildung 10.3) ergab keine gravierenden Abweichungen von der Normalverteilung. Jedoch ist die Beurteilung mit Unsicherheit verbunden, da die Anzahl der Beobachtungen mit $n = 5$ klein ist. Für die Regressionsgerade wurden folgende Werte von SAS berechnet (Tabelle 5.20):

Tabelle 5.20: Finales Modell der linearen Regression des $\Delta d_{50, s}$ -Wertes mit den selektierten Einflussgrößen beim Fluidisierungsexperiment.

Variable	Parameterschätzer	p-Wert	90%-Konfidenzintervall		R ²
Achsenabschnitt	-33,78	0,068	-62,22	-5,35	0,83
TD	81,36	0,031	31,40	131,33	

Tabelle 5.20 zeigt das finale Modell nach Variablenselektion. Nur die Stampfdichte geht als Einflussgröße in die Modellgleichung zur Vorhersage der Zielgröße $\Delta d_{50, s}$ ein. Es ergibt sich folgende Gleichung für die Regressionsgerade:

$$\Delta d_{50, s} = -33,78 + 81,36 \cdot TD \tag{Gleichung 22}$$

Das Bestimmtheitsmaß für das Modell zur Vorhersage des $\Delta d_{50, s}$ beträgt 83%, das bedeutet, dass mit dieser Gleichung 83% der Variation in der Zielgröße erklärt werden können. Der Wert für R² kann als hoch angesehen werden.

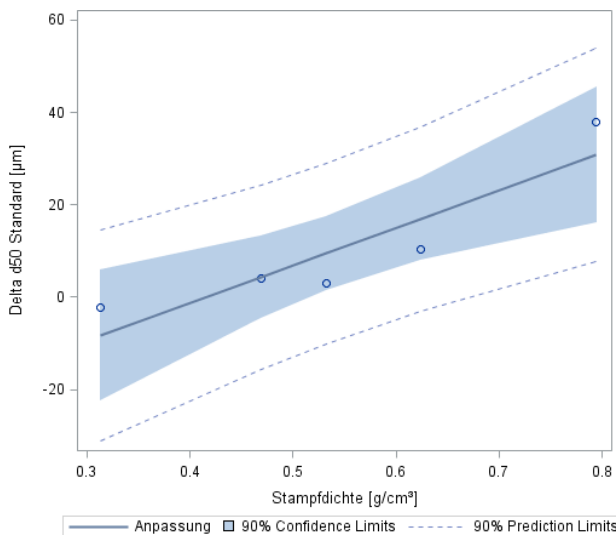


Abbildung 5.14: Anpassungsplot für die $\Delta d_{50, s}$ -Werte und die Einflussgröße Stampfdichte beim Fluidisierungsexperiment mit der Standardmethode.

Der Anpassungsplot (Abbildung 5.14) zeigt, dass die einzelnen Punkte nahe an der Geraden liegen und sich alle innerhalb des 90%-Konfidenzintervalls befinden. Das bedeutet, dass sie alle in dem Bereich liegen, in dem der wahre Wert mit einer Wahrscheinlichkeit von 90 % liegt.

Die Vorhersagekraft dieses Modells ist hoch, da die Einflussgröße Stampfdichte bereits mehr als 80% der Variation in der Zielgröße erklären kann. Es bleibt zu berücksichtigen, dass kleine Veränderungen in der Einflussgröße (hier: Stampfdichte) merkbare Auswirkungen auf die Zielgröße haben können. Um eine größere Sicherheit für die Prognose des $\Delta d_{90, s}$ zu erhalten, müssten noch weitere Werte für die Stampfdichte der Einzelsubstanzen im Bereich um $0,4 \text{ g/cm}^3$ und um $0,7 \text{ g/cm}^3$ untersucht werden. Dadurch ließen sich Lage und Steigung der Regressionsgeraden sicherer schätzen.

5.2.1.3 Δd_{90} nach Fluidisierung mit der Standardmethode

Die visuelle Prüfung der Ergebnisse anhand der Residuen- und QQ-Plots (s. Abbildung 10.4) ergab keine gravierenden Abweichungen von der Normalverteilung. Jedoch ist die Beurteilung mit Unsicherheit verbunden, da die Anzahl der Beobachtungen mit $n = 5$ klein ist. Für die Regressionsgerade wurden folgende Werte von SAS berechnet (Tabelle 5.21):

Tabelle 5.21: Finales Modell der linearen Regression des $\Delta d_{90, s}$ -Wertes mit den selektierten Einflussgrößen beim Fluidisierungsexperiment.

Variable	Parameterschätzer	p-Wert	90%-Konfidenzintervall		R ²
Achsenabschnitt	-47,87	0,005	-50,22	-45,52	1,00
TD	92,80	0,002	91,39	94,21	
span	18,36	0,006	17,26	19,47	
d_{90}	-0,06	0,016	-0,07 ¹	-0,07 ¹	

¹: Ungerundetes Ergebnis für das 90%-Konfidenzintervall des d_{90} -Wertes: -0,06839 bis -0,06839.

Tabelle 5.21 zeigt das finale Modell nach Variablenselektion. In dieses Modell gehen drei Einflussgrößen in die Modellgleichung zur Vorhersage der Zielgröße $\Delta d_{90, s}$ ein: Stampfdichte, Verteilungsbreite (span) und d_{90} . Daraus ergibt sich folgende Gleichung für die Regressionsgerade:

$$\Delta d_{90, s} = -47,87 + 92,80 \cdot TD + 18,36 \cdot \text{span} - 0,06 \cdot d_{90} \quad \text{Gleichung 23}$$

Das Bestimmtheitsmaß für das Modell zur Vorhersage des $\Delta d_{90, s}$ beträgt 100%, d.h. mit dieser Gleichung kann die gesamte Variation in der Zielgröße erklärt werden. Der Wert für das Bestimmtheitsmaß kann als sehr hoch angesehen werden.

In das Modell zur Vorhersage des $\Delta d_{90, s}$ wurden drei Variablen aufgenommen. Daher wird zur grafischen Darstellung ein sogenannter Konturplot verwendet mit dem für unterschiedliche Konstellationen der Einflussgrößen unter Konstanthaltung der dritten Einflussgröße die Zielgröße optimiert werden kann (s. Abbildung 5.15). Die verschiedenen Linien im Konturplot zeigen die verschiedenen Ausprägungen der $\Delta d_{90, s}$ -Werte für die Einflussgrößen Stampfdichte und Verteilungsbreite auf Basis der vorliegenden Daten an. Der Wert für die dritte Einflussgröße d_{90} wurde exemplarisch auf $170 \mu\text{m}$ festgelegt.

Beispielsweise bedeutet die durchgezogene Linie, dass die Differenz der d_{90} -Werte für die jeweilige Konstellation der Einflussgrößen gleich Null ist. Dies ist der Fall, wenn z.B. bei einer Verteilungsbreite $\text{span} = 1$ die Substanz eine Stampfdichte $TD = 0,44 \text{ g/cm}^3$ und einen $d_{90} = 170 \mu\text{m}$ besitzt. Anhand des Konturplots kann man außerdem schließen, dass z.B. bei einer Substanz mit einer Verteilungsbreite $\text{span} = 0,8$ sowie einer Stampfdichte von $TD = 0,58 \text{ g/cm}^3$ und einem $d_{90} = 170 \mu\text{m}$ der $\Delta d_{90} = 10 \mu\text{m}$ betragen wird. Mit Hilfe des Konturplots kann das Ausmaß der Segregation durch Fluidisierung ($\Delta d_{90, s}$) mit der Standardmethode abgeschätzt werden und anhand der Eigenschaften Verteilungsbreite und Stampfdichte für einen festgelegten d_{90} -Wert optimiert werden.

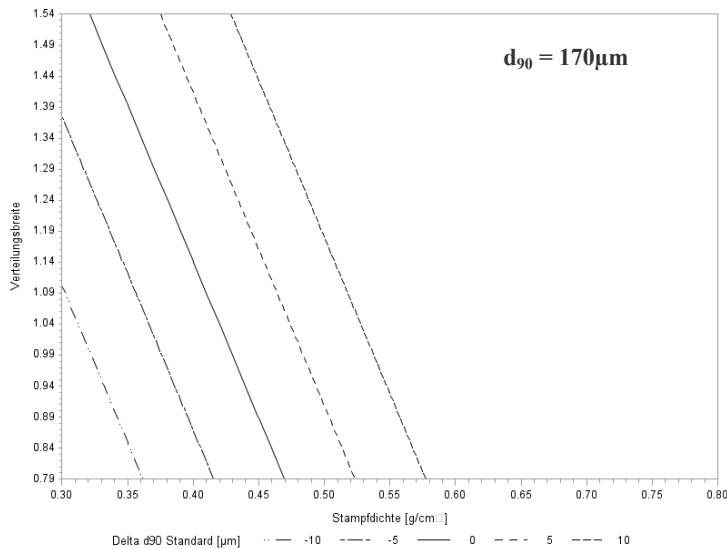


Abbildung 5.15: Konturplot des Modells zur Vorhersage des $\Delta d_{90,s}$ -Wertes mit den Einflussgrößen Verteilungsbreite, Stampfdichte [g/cm^3] und $d_{90} = 170\mu\text{m}$.

Die Vorhersagekraft dieses Modells ist sehr hoch, da die Einflussgrößen Stampfdichte, Verteilungsbreite und d_{90} die gesamte Variation in der Zielgröße erklären können. Es bleibt zu berücksichtigen, dass kleine Veränderungen in den Einflussgrößen (hier: Stampfdichte, Verteilungsbreite bei festgelegtem d_{90}) merkliche Auswirkungen auf die Zielgröße haben können. Um eine größere Sicherheit für die Prognose des $\Delta d_{90,s}$ zu erhalten, müssten noch weitere Werte für die Stampfdichte im Bereich um $0,4 \text{ g/cm}^3$ und um $0,7 \text{ g/cm}^3$, für die Verteilungsbreite im Bereich um 0,9 und 1,3 der Einzelsubstanzen untersucht werden. Dadurch ließen sich Lage und Steigung der Regressionsgeraden sicherer schätzen.

5.2.1.4 Δd_{10} nach Fluidisierung mit der substanzspezifischen Variante

Die visuelle Prüfung der Ergebnisse anhand der Residuen- und QQ-Plots (s. Abbildung 10.5) ergab keine gravierenden Abweichungen von der Normalverteilung. Jedoch ist die Beurteilung mit Unsicherheit verbunden, da die Anzahl der Beobachtungen mit $n = 5$ klein ist. Für die Regressionsgerade wurden folgende Werte von SAS berechnet (Tabelle 5.22):

Tabelle 5.22: Finales Modell der linearen Regression des $\Delta d_{10,v}$ -Wertes mit den selektierten Einflussgrößen beim Fluidisierungsexperiment.

Variable	Parameterschätzer	p-Wert	90%-Konfidenzintervall		R ²
Achsenabschnitt	-20,82	0,197	-50,49	8,85	
TD	52,51	0,099	0,37	104,65	0,65

Tabelle 5.22 zeigt das finale Modell nach Variablenselektion. Die Stampfdichte geht als einzige Einflussgröße in die Modellgleichung zur Vorhersage der Zielgröße $\Delta d_{10,v}$ ein. Es ergibt sich folgende Gleichung für die Regressionsgerade:

$$\Delta d_{10,v} = -20,82 + 52,51 \cdot TD \tag{Gleichung 24}$$

Das Bestimmtheitsmaß für das Modell zur Vorhersage des $\Delta d_{10,v}$ beträgt 65%, das bedeutet, dass mit dieser Gleichung 65% der Variation in der Zielgröße erklärt werden können. Der Wert für das Bestimmtheitsmaß kann als hoch angesehen werden.

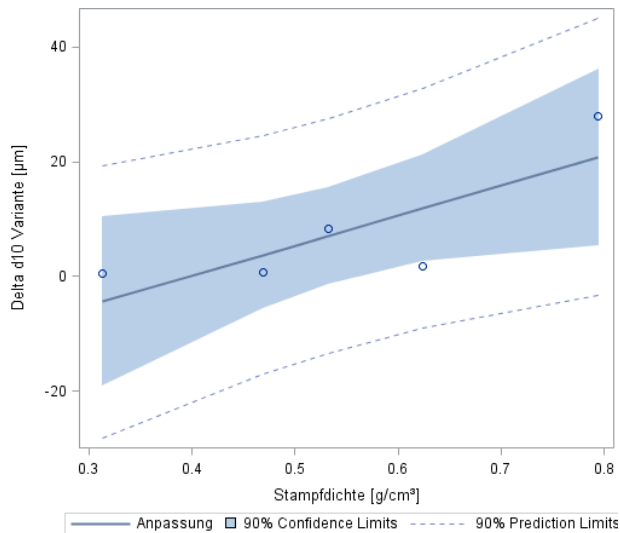


Abbildung 5.16: Anpassungsplot für die Δd_{10} -Werte und die Einflussgröße Stampfdichte beim Fluidisierungsexperiment mit der substanzspezifischen Variante.

Abbildung 5.16 zeigt, dass sich vier der fünf Punkte innerhalb des 90%-Konfidenzintervalls befinden. Alle Punkte liegen innerhalb des 90%-Vorhersageintervalls für erwartete Messwerte.

Die Vorhersagekraft dieses Modells ist hoch, da die Einflussgröße Stampfdichte bereits 65% der Variation in der Zielgröße erklären kann. Es bleibt zu berücksichtigen, dass kleine Veränderungen in der Einflussgröße (hier: Stampfdichte) merkliche Auswirkungen auf die Zielgröße haben können. Um eine größere Sicherheit für die Prognose der Zielgröße $\Delta d_{10, v}$ zu erhalten, müssten noch weitere Werte in den Bereichen um $0,4 \text{ g/cm}^3$ und um $0,7 \text{ g/cm}^3$ der Stampfdichte der Einzelsubstanzen untersucht werden. Dadurch ließen sich Lage und Steigung der Regressionsgeraden sicherer schätzen.

5.2.2 Korrelationsanalyse

Um zu ermitteln, ob zwischen den Ergebnissen der jeweiligen Fluidisierungsverfahren ein Zusammenhang besteht, wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse sind in Tabelle 5.23 zusammengefasst (ausführliche Daten in Tabelle 10.14 im Anhang).

Tabelle 5.23: Ergebnis der Korrelationsanalyse für das Segregationsverhalten der fünf Einzelsubstanzen nach Fluidisierung mit der Standardmethode (s) und der substanzspezifischen Variante (v).

Merkmale	$\Delta d_{10,s}$	$\Delta d_{50,s}$	$\Delta d_{90,s}$	$\Delta d_{10,v}$	$\Delta d_{50,v}$	$\Delta d_{90,v}$
$\Delta d_{10,s}$	hoch	mäßig	mäßig	mäßig	mäßig	gering / keine
$\Delta d_{50,s}$	mäßig	hoch	mäßig	mäßig	mäßig	gering / keine
$\Delta d_{90,s}$	mäßig	mäßig	hoch	mäßig	mäßig	gering / keine
$\Delta d_{10,v}$	mäßig	mäßig	mäßig	hoch	mäßig	gering / keine
$\Delta d_{50,v}$	mäßig	mäßig	mäßig	mäßig	hoch	gering / keine
$\Delta d_{90,v}$	gering / keine	gering / keine	gering / keine	gering / keine	gering / keine	hoch

Interpretation des Korrelationskoeffizienten r:

hoch
 mäßig
 gering / keine

Anhand Tabelle 5.23 können folgende Zusammenhänge zwischen den Fluidisierungsmethoden festgestellt werden:

- Eine hohe Korrelation besteht zwischen allen Δ -Werten der Standardmethode.
- Der Δd_{10} der Variante korreliert stark mit den Δ -Werten der Standardmethode, sowie dem Δd_{50} der Variante.
- Eine mittlere Korrelation besteht zwischen dem Δd_{90} der Standardmethode mit dem Δd_{50} der Variante.
- Der Δd_{90} der Variante korreliert mit keinem anderen Δ -Wert.

5.2.3 Fazit

Die berechneten Modelle können die Zielgrößen gut vorhersagen, da das Bestimmtheitsmaß $R^2 > 0,5$ ist. Dennoch konnten für die Zielgrößen Δd_{50} und Δd_{90} der substanzspezifischen Variante noch keine Modelle berechnet werden, da keine der Einflussgrößen das Selektionskriterium erfüllte. Darüber hinaus ist die Beurteilung der Modelle mit Unsicherheit verbunden, da bis zu diesem Zeitpunkt die Eigenschaften von lediglich fünf Substanzen betrachtet wurden.

Aus diesem Grund wurden elf weitere Substanzen untersucht, um auf dieser breiteren Datenbasis zu ermitteln, ob dadurch der Fit der vorhandenen Modelle verbessert werden kann.

Mit den neu hinzugenommenen Substanzen wurde die Charakterisierung mit dem reduzierten Methoden-Set (vgl. Tabelle 5.16) durchgeführt und ihr Entmischungsverhalten durch Fluidisierung untersucht.

5.3 Substanzcharakterisierung - Teil II

Die Ergebnisse der Charakterisierung der insgesamt 16 Einzelsubstanzen sind nachfolgend in Tabelle 5.24 dargestellt:

Tabelle 5.24: Charakterisierung der 16 Einzelsubstanzen (Mittelwerte, ausführliche Ergebnisse im Anhang).

<i>Substanz</i>	Eigenschaft				
	d_{10} [μm]	d_{50} [μm]	d_{90} [μm]	span	Dichte [g/cm^3]
<i>Avicel PH101</i>	39,30	86,49	143,82	1,21	1,63
<i>Avicel PH102</i>	59,72	148,45	248,98	1,27	1,52
<i>Avicel PH112</i>	71,92	165,29	271,89	1,21	1,51
<i>Avicel PH113</i>	58,73	110,74	186,06	1,15	1,53
<i>DiCaFos A</i>	62,57	92,35	130,57	0,74	2,84
<i>FlowLac90</i>	107,48	186,11	275,40	0,90	1,52
<i>FlowLac100</i>	94,11	177,49	261,86	0,95	1,53
<i>Fujicalin</i>	92,34	151,62	212,71	0,79	2,96
<i>Kollidon CL</i>	54,47	125,03	254,54	1,60	1,19
<i>Kollidon CL-F</i>	19,92	67,83	125,25	1,55	1,27
<i>Lactose FastFlo</i>	81,48	147,42	216,24	0,91	1,53
<i>Lactopress</i>	73,96	143,82	223,24	1,04	1,54
<i>Na-CMC</i>	25,63	67,40	119,02	1,39	1,58
<i>Pearlitol 100SD</i>	77,86	132,16	190,45	0,85	1,49
<i>Pearlitol 200SD</i>	131,65	186,11	259,27	0,69	1,45
<i>Vivapur 102</i>	74,48	179,68	282,26	1,16	1,53

Fortsetzung von Tabelle 5.24:

<i>Substanz</i>	Eigenschaft					
	BD [g/cm^3]	TD [g/cm^3]	HF	KI [%]	ff_c	LOD [%]
<i>Avicel PH101</i>	0,34	0,47	1,38	27,29	4,38	4,75
<i>Avicel PH102</i>	0,36	0,46	1,27	21,10	8,70	3,64
<i>Avicel PH112</i>	0,36	0,46	1,28	22,06	8,38	2,09
<i>Avicel PH113</i>	0,39	0,51	1,33	24,56	5,43	3,12
<i>DiCaFos A</i>	1,33	1,62	1,22	17,93	14,76	0,10
<i>FlowLac90</i>	0,57	0,66	1,16	13,99	13,77	0,33
<i>FlowLac100</i>	0,63	0,73	1,17	14,44	17,61	0,42
<i>Fujicalin</i>	0,47	0,53	1,12	10,97	47,72	0,27
<i>Kollidon CL</i>	0,35	0,48	1,35	25,81	8,72	1,13
<i>Kollidon CL-F</i>	0,22	0,31	1,44	30,74	7,50	2,59
<i>Lactose FastFlo</i>	0,61	0,71	1,17	14,79	21,02	0,53
<i>Lactopress</i>	0,68	0,80	1,18	15,23	11,58	2,12
<i>Na-CMC</i>	0,55	0,75	1,37	27,02	6,36	1,23
<i>Pearlitol 100SD</i>	0,55	0,63	1,15	12,88	24,22	0,14
<i>Pearlitol 200SD</i>	0,52	0,60	1,15	12,88	19,09	0,09
<i>Vivapur 102</i>	0,39	0,52	1,33	25,03	7,05	4,85

Es wurde gefunden, dass innerhalb der einzelnen Substanzklassen die Bandbreiten der Eigenschaftswerte unterschiedlich groß sind. Besonders hervorzuheben sind folgende Unterschiede (s. Tabelle 5.25):

Tabelle 5.25: Unterschiede (x) in den Eigenschaften innerhalb der einzelnen Substanzklassen.

<i>Substanzklasse</i>	d_x	span	Wahre Dichte	BD und TD	Fließverhalten	LOD
<i>Mikrokristalline Cellulosen</i>	x					x
<i>Laktosen</i>	x				x	
<i>Kollidon-Typen</i>	x			x		x
<i>Pearlitol-Typen</i>	x					
<i>Dibasisches Calciumphosphat</i>	x			x		

Innerhalb einer Substanzklasse sind Unterschiede in der Partikelgröße am häufigsten. Von jeweils zwei Substanzklassen unterscheiden sich die Substanzen in ihren Schütt- und Stampfdichten (Kollidon und Dibasisches Calciumphosphat) sowie dem Trocknungsverlust (mikrokristalline Cellulosen und Kollidon). Die Laktose-Typen unterscheiden sich neben der Partikelgröße auch in ihrem Fließverhalten.

Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurden weitere Fluidisierungsexperimente durchgeführt. Hierdurch sollte ermittelt werden, ob durch eine breitere Datenbasis mehr bzw. neue Erkenntnisse zur Vorhersage der Segregationstendenz gewonnen werden und ggf. der Fit der Modelle verbessert werden kann.

5.4 Segregationsversuche der Einzelsubstanzen - Teil II

5.4.1 Fluidisierung

Die Ergebnisse der ergänzenden Fluidisierungsversuche mit den weiteren Substanzen sind in Tabelle 5.26 und in Abbildung 5.17 dargestellt.

Tabelle 5.26: Δd_{50} -Werte der Fluidisierungsexperimente mit der Standardmethode und der substanzspezifischen Variante.

Substanz	Standard		Variante	
	hf [%] / lf [%]	Δd_{50} [μm]	hf [%] / lf [%]	Δd_{50} [μm]
Avicel PH101	50 / 25	4,14	25 / 10	0,91
Avicel PH102		39,92	35 / 5	26,75
Avicel PH112		14,78	35 / 5	9,36
Avicel PH113		2,55	25 / 5	3,23
DiCaFos A		1,19	25 / 5	1,16
FlowLac90		-8,97	25 / 10	-9,07
FlowLac100		3,33	35 / 10	3,56
Fujicalin		2,93	20 / 5	16,31
Kollidon CL		46,43	25 / 5	47,73
Kollidon CL-F		-2,36	30 / 5	3,25
Lactose FastFlo		14,22	30 / 10	6,23
Lactopress		38,05	25 / 10	22,60
Na-CMC		1,12	25 / 5	0,35
Pearlitol 100SD		10,47	20 / 5	0,89
Pearlitol 200SD		2,31	30 / 5	-17,64
Vivapur Typ 102		45,77	35 / 10	60,71

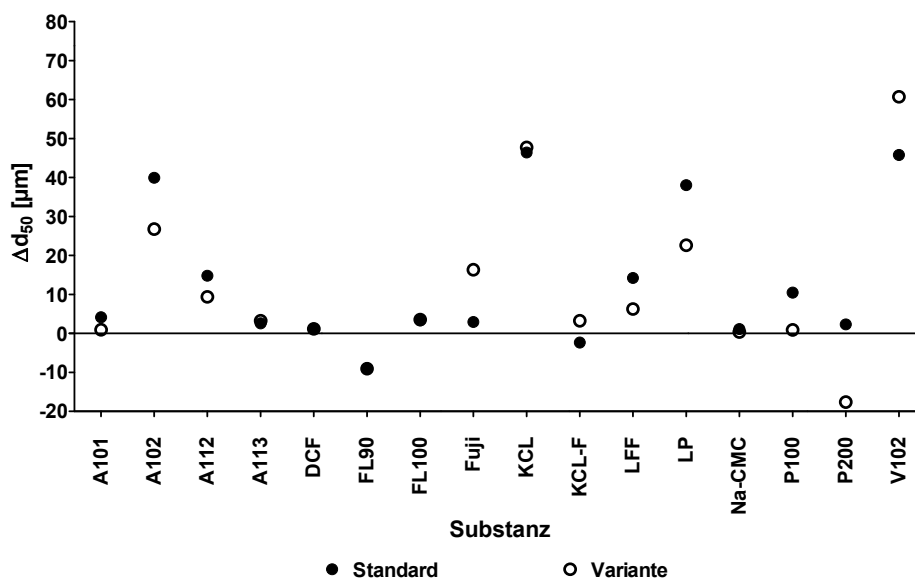


Abbildung 5.17: Δd_{50} -Werte der 16 untersuchten Substanzen nach Fluidisierung mit der Standardmethode und der jeweiligen substanzspezifischen Variante.

Die Ergebnisse zeigen, dass nach Fluidisierung mit der Standardmethode bei allen Substanzen, mit Ausnahme von FlowLac 90 und Kollidon CL-F, die größeren Partikel in der unteren Fraktion ermittelt wurden. Dies ist an den positiven Werten für Δd_{50} zu erkennen.

Für die substanzspezifische Fluidisierungsmethode sind bei FlowLac 90 sowie bei Pearlitol 200SD die Δd_{50} -Werte < 0 , d.h. die großen Partikel befinden sich in der oberen Fraktion.

Es fällt auf, dass die Δd_{50} -Werte von Avicel PH101, Avicel PH113, DiCaFos A, FlowLac100, Kollidon CL-F und Na-CMC mit beiden Fluidisierungsmethoden niedrig sind. Besonders hohe Δd_{50} -Werte sind bei Avicel PH102 ($s > v$), Lactopress ($s > v$) und Vivapur Typ 102 ($s < v$) festzustellen. Kollidon CL zeigt unabhängig von der verwendeten Fluidisierungsmethode hohe Δd_{50} -Werte.

Avicel PH112, Lactose FastFlo und Pearlitol 100SD zeigen ein mittleres Entmischungsverhalten nach Fluidisierung (max. $\Delta d_{50, A112} \approx 15\mu\text{m}$). Bei allen drei Substanzen sind die Δd_{50} -Werte nach Fluidisierung mit der Standardmethode höher als mit der substanzspezifischen Variante.

Anders ist dies bei Fujicalin und Pearlitol 200SD: Hier zeigt der Δd_{50} -Wert nach der substanzspezifischen Methode eine mittlere und nach der Standardmethode eine geringe Entmischung an. Bei Pearlitol 200SD fällt außerdem auf, dass der Wert nach Fluidisierung mit der substanzspezifischen Variante negativ ist, d. h. in der unteren Fraktion sind kleinere Partikel zu finden als in der oberen. Dies wurde auch bei FlowLac 90 festgestellt. Außerdem ist der Δd_{50} -Wert bei beiden Fluidisierungsmethoden sehr ähnlich.

Die geringen Segregationsneigungen von Avicel PH101, Avicel PH113, DiCaFos A, Kollidon CL-F und Na-CMC können mit ihrer kleinen medianen Partikelgröße erklärt werden, wohingegen FlowLac 100 trotz hoher medianer Partikelgröße eine geringe Entmischungstendenz aufweist.

Eine besonders starke Entmischung trat vorwiegend bei Substanzen mit hoher (Avicel PH102, Lactopress und Vivapur Typ 102) und mit mittlerer medianer Partikelgröße (Kollidon CL) auf. Bei letzterer könnte dieses Verhalten auf die im Vergleich zu den anderen Substanzen hohe Verteilungsbreite ($\text{span}=1,6$) zurückzuführen sein. Im Gegensatz dazu zeigte FlowLac100 trotz hoher medianer Partikelgröße ($d_{50} = 177,49\mu\text{m}$) eine vergleichsweise geringe Segregation ($\Delta d_{50, v} = 3,56\mu\text{m}$), welche durch die engere Verteilungsbreite ($\text{span} = 0,95$) bedingt sein könnte.

Wie bei der ersten Versuchsreihe wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt, um den Einfluss der Substanzeigenschaften auf die Zielgröße (hier: Entmischungsgrad) zu ermitteln und untersuchen.

5.4.1.1 Regressionsanalyse

5.4.1.1.1 Δd_{10} nach Fluidisierung mit der Standardmethode

Die visuelle Prüfung der Ergebnisse anhand der Residuen- und QQ-Plots (s. Abbildung 10.6) ergab keine gravierenden Abweichungen von der Normalverteilung. Jedoch ist die Beurteilung mit Unsicherheit verbunden, da die Anzahl der Beobachtungen mit $n = 16$ klein ist. Für die Regressionsgerade wurden folgende Werte von SAS berechnet (Tabelle 5.27):

Tabelle 5.27: Finales Modell der linearen Regression des $\Delta d_{10, s}$ -Wertes mit den selektierten Einflussgrößen beim Fluidisierungsexperiment.

Variable	Parameterschätzer	p-Wert	90%-Konfidenzintervall		R ²
Achsenabschnitt	2,94	0,557	-5,46	11,35	0,20
LOD	3,79	0,079	0,26	7,33	

Tabelle 5.27 zeigt das finale Modell nach Variablenselektion. Nur LOD geht als Einflussgröße in die Modellgleichung zur Vorhersage des $\Delta d_{10, s}$ ein. Es ergibt sich folgende Gleichung für die Regressionsgerade:

$$\Delta d_{10, s} = 2,95 + 3,79 \cdot LOD \quad \text{Gleichung 25}$$

Das Bestimmtheitsmaß für das Modell zur Vorhersage des $\Delta d_{10, s}$ beträgt lediglich 20%, d.h. mit dieser Gleichung können nur 20% der Variation in der Zielgröße erklärt werden. Dieser Wert für R^2 ist als niedrig anzusehen. Die 80% nicht erklärbare Restvariation können durch Rauschen in den Messdaten oder durch weitere Einflussgrößen bzw. Eigenschaften verursacht sein, die noch nicht Teil dieser Betrachtung sind.

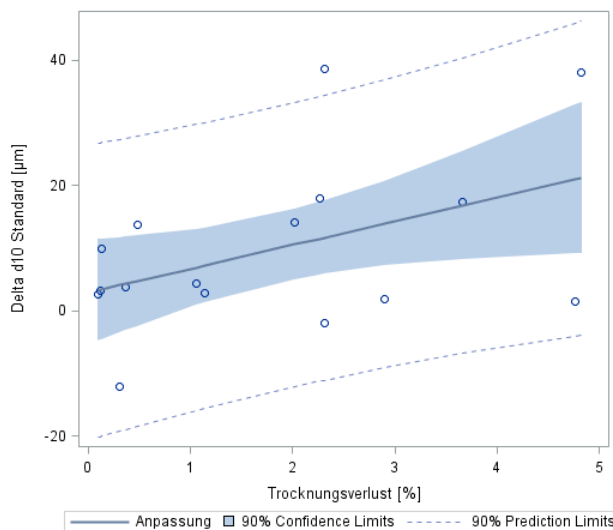


Abbildung 5.18: Anpassungsplot für die $\Delta d_{10, s}$ -Werte mit der Einflussgröße Trocknungsverlust beim Fluidisierungsexperiment mit der Standardmethode.

Abbildung 5.18 zeigt, dass sich nur die Hälfte der Punkte innerhalb des 90%-Konfidenzintervalls befindet. Ein Punkt befindet sich außerhalb des 90%-Vorhersageintervalls für erwartete Messwerte.

Zusätzlich ist zu beachten, dass kleine Veränderungen in der Einflussgröße (hier: Trocknungsverlust) merkliche Auswirkungen auf die Zielgröße ($\Delta d_{10, s}$) haben können. Aus den Ergebnissen wird gefolgert, dass dieses Modell eine unzureichende Anpassungsgüte und instabile Prognose hat, da ein sehr hoher Anteil nicht erklärbarer Restvariation vorhanden ist.

5.4.1.1.2 Δd_{50} nach Fluidisierung mit der Standardmethode

Die visuelle Prüfung der Ergebnisse anhand der Residuen- und QQ-Plots (s. Abbildung 10.7) ergab keine gravierenden Abweichungen von der Normalverteilung. Jedoch ist die Beurteilung mit Unsicherheit verbunden, da die Anzahl der Beobachtungen mit $n = 16$ klein ist. Für die Regressionsgerade wurden folgende Werte von SAS berechnet (Tabelle 5.28):

Tabelle 5.28: Finales Modell der linearen Regression des $\Delta d_{50, s}$ -Wertes mit den selektierten Einflussgrößen beim Fluidisierungsexperiment.

<i>Variable</i>	Parameterschätzer	p-Wert	90%-Konfidenzintervall		R²
<i>Achsenabschnitt</i>	-24,14	0,096	-47,94	-0,34	0,47
<i>d₉₀</i>	0,14	0,048	0,03	0,25	
<i>LOD</i>	5,24	0,042	1,12	9,35	

Tabelle 5.28 zeigt das finale Modell nach Variablenselektion. LOD und d_{90} gehen als Einflussgrößen in die Modellgleichung zur Vorhersage des Δd_{50} -Wertes nach Fluidisierung mit der Standardmethode ein. Es ergibt sich folgende Gleichung für die Regressionsgerade:

$$\Delta d_{50, s} = -24,14 + 0,14 \cdot d_{90} + 5,24 \cdot LOD \qquad \text{Gleichung 26}$$

Das Bestimmtheitsmaß für das Modell zur Vorhersage des $\Delta d_{50, s}$ beträgt 47%, d.h. mit diesen Einflussgrößen können nur 47% der Variation in der Zielgröße erklärt werden. Der Wert für R^2 ist als mäßig anzusehen. Der Anteil nicht erklärbarer Restvariation kann beispielsweise durch Rauschen in den Messdaten oder durch Einflussgrößen bzw. Eigenschaften verursacht worden sein, die für diese Betrachtung noch nicht untersucht wurden.

In das Modell zur Vorhersage des $\Delta d_{50, s}$ wurden zwei Variablen aufgenommen. Daher wird zur grafischen Darstellung der Konturplot verwendet, mit dem für unterschiedliche Konstellationen der Einflussgrößen die Zielgröße optimiert werden kann (s. Abbildung 5.19). Die verschiedenen Linien im Konturplot zeigen die verschiedenen Ausprägungen der $\Delta d_{50, s}$ -Werte für die Einflussgrößen d_{90} und LOD auf Basis der vorliegenden Daten an.

Beispielsweise bedeutet die durchgezogene Kontur, dass der $\Delta d_{50, s} = 0$ ist, wenn die Substanz z.B. einen d_{90} von 150 μ m und einen Trocknungsverlust von ca. 0,6% hat. Anhand des Konturplots kann man außerdem schließen, dass z.B. bei einer Substanz mit $d_{90} = 200\mu$ m sowie einem Trocknungsverlust $LOD = 1,2\%$ ein $\Delta d_{50, s} = 10\mu$ m erwartet wird.

Mit Hilfe des Konturplots kann das Ausmaß der Segregation durch Fluidisierung ($\Delta d_{50, s}$) mit der Standardmethode abgeschätzt werden und anhand der Eigenschaften d_{90} und Trocknungsverlust optimiert werden.

Es bleibt außerdem zu berücksichtigen, dass kleine Veränderungen in den Einflussgrößen (hier: Trocknungsverlust und d_{90}) merkliche Auswirkungen auf die Zielgröße ($\Delta d_{50, s}$) haben können. Dieses Modell hat eine unzureichende Anpassungsgüte und instabile Prognose, da ein sehr hoher Anteil nicht erklärbarer Restvariation vorhanden ist.

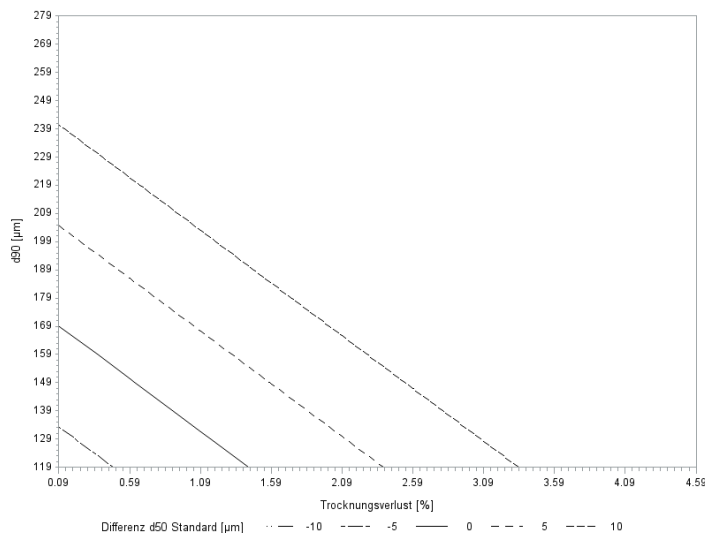


Abbildung 5.19: Konturplot des Modells zur Vorhersage des $\Delta d_{50,s}$ -Wertes mit den Einflussgrößen d_{90} und Trocknungsverlust.

5.4.1.1.3 Δd_{90} nach Fluidisierung mit der Standardmethode

Die visuelle Prüfung der Ergebnisse anhand der Residuen- und QQ-Plots (s. Abbildung 10.8) ergab keine gravierenden Abweichungen von der Normalverteilung. Jedoch ist die Beurteilung mit Unsicherheit verbunden, da die Anzahl der Beobachtungen mit $n = 16$ klein ist. Für die Regressionsgerade wurden folgende Werte von SAS berechnet (Tabelle 5.29):

Tabelle 5.29: Finales Modell der linearen Regression des $\Delta d_{90,s}$ -Wertes mit den Einflussgrößen beim Fluidisierungsexperiment.

Variable	Parameterschätzer	p-Wert	90%-Konfidenzintervall		R ²
Achsenabschnitt	-10,73	0,235	-26,00	4,53	0,50
d_{90}	0,08	0,078	0,01	0,15	
LOD	4,03	0,018	1,39	6,66	

Tabelle 5.29 zeigt das finale Modell nach Variablenselektion. LOD und d_{90} gehen als Einflussgrößen in die Modellgleichung zur Vorhersage des Δd_{90} -Wertes nach Fluidisierung mit der Standardmethode ein. Es ergibt sich folgende Gleichung für die Regressionsgerade:

$$\Delta d_{90,s} = -10,73 + 0,08 \cdot d_{90} + 4,03 \cdot LOD \quad \text{Gleichung 27}$$

Das Bestimmtheitsmaß für das Modell zur Vorhersage des $\Delta d_{90,s}$ beträgt 50%, d.h. mit dieser Gleichung können 50% der Variation in der Zielgröße erklärt werden. Dieser Wert für R^2 ist noch als gut anzusehen. Der Anteil nicht erklärbarer Restvariation kann durch Rauschen in den Messdaten oder durch Einflussgrößen bzw. Eigenschaften verursacht worden sein, die noch nicht Teil dieser Betrachtung sind.

In das Modell zur Vorhersage des $\Delta d_{90,s}$ wurden zwei Variablen aufgenommen. Daher wird zur grafischen Darstellung der Konturplot verwendet, mit dem für unterschiedliche Konstellationen der Einflussgrößen die Zielgröße optimiert werden kann (s. Abbildung 5.20). Die verschiedenen Linien im Konturplot zeigen die verschiedenen Ausprägungen der $\Delta d_{90,s}$ -Werte für die Einflussgrößen d_{90} und LOD auf Basis der vorliegenden Daten an.

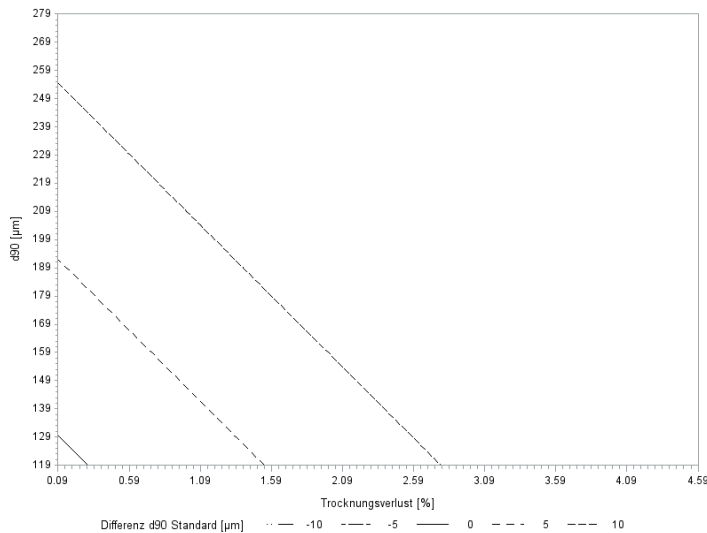


Abbildung 5.20: Konturplot des Modells zur Vorhersage des $\Delta d_{90, s}$ -Wertes mit den Einflussgrößen d_{90} und Trocknungsverlust.

Die durchgezogene Kontur bedeutet, dass der $\Delta d_{90, s} = 0$ ist, wenn die Substanz z.B. einen d_{90} von $125\mu\text{m}$ und einen Trocknungsverlust von ca. $0,2\%$ hat. Anhand des Konturplots kann man außerdem schließen, dass z.B. bei einer Substanz mit $d_{90} = 200\mu\text{m}$ sowie einem Trocknungsverlust $\text{LOD} = 1,2\%$ ein $\Delta d_{90, s} = 10\mu\text{m}$ erwartet wird. Mit Hilfe des Konturplots kann das Ausmaß der Segregation durch Fluidisierung ($\Delta d_{90, s}$) mit der Standardmethode abgeschätzt werden und anhand der Eigenschaften d_{90} und Trocknungsverlust optimiert werden.

Die Vorhersagekraft dieses Modells ist gut, da die Einflussgrößen Trocknungsverlust und d_{90} bereits 50% der Variation in der Zielgröße erklären können. Es bleibt zu berücksichtigen, dass kleine Veränderungen in der Einflussgröße (hier: Trocknungsverlust und d_{90}) merkliche Auswirkungen auf die Zielgröße ($\Delta d_{90, s}$) haben können. Um eine größere Sicherheit für die Prognose des $\Delta d_{90, s}$ zu erhalten, müssten noch weitere Werte für den Trocknungsverlust im Bereich um 4% und d_{90} im Bereich um $170\mu\text{m}$ der Einzelsubstanzen untersucht werden. Dadurch ließen sich Lage und Steigung der Regressionsgeraden sicherer schätzen.

5.4.1.1.4 Δd_{10} nach Fluidisierung mit der substanzspezifischen Variante

Die visuelle Prüfung der Ergebnisse anhand der Residuen- und QQ-Plots (s. Abbildung 10.9) ergab keine gravierenden Abweichungen von der Normalverteilung. Jedoch ist die Beurteilung mit Unsicherheit verbunden, da die Anzahl der Beobachtungen mit $n = 16$ klein ist. Für die Regressionsgerade wurden folgende Werte von SAS berechnet (Tabelle 5.30):

Tabelle 5.30: Finales Modell der linearen Regression des $\Delta d_{10, v}$ -Wertes mit den selektierten Einflussgrößen beim Fluidisierungsexperiment

Variable	Parameterschätzer	p-Wert	90%-Konfidenzintervall		R ²
Achsenabschnitt	-14,40	0,102	-28,90	0,10	
d_{90}	0,08	0,050	0,02	0,15	
LOD	3,00	0,054	0,50	5,51	

Tabelle 5.30 zeigt das finale Modell nach Variablenselektion. LOD und d_{90} gehen als Einflussgrößen in die Modellgleichung zur Vorhersage des Δd_{10} -Wertes nach Fluidisierung mit der substanzspezifischen Variante ein. Es ergibt sich folgende Gleichung für die Regressionsgerade:

$$\Delta d_{10,v} = -14,40 + 0,08 \cdot d_{90} + 3,00 \cdot LOD$$

Gleichung 28

Das Bestimmtheitsmaß für das Modell zur Vorhersage des $\Delta d_{10,v}$ beträgt 46%, d.h. mit dieser Gleichung können 46% der Variation in der Zielgröße erklärt werden. Dieser Wert für R^2 ist als mäßig anzusehen. Der Anteil nicht erklärbarer Restvariation kann durch Rauschen in den Messdaten oder durch Einflussgrößen bzw. Eigenschaften verursacht worden sein, die noch nicht Teil dieser Betrachtung sind.

In das Modell zur Vorhersage des $\Delta d_{10,v}$ wurden zwei Variablen aufgenommen. Daher wird zur grafischen Darstellung der Konturplot verwendet, mit dem für unterschiedliche Konstellationen der Einflussgrößen die Zielgröße optimiert werden kann (s. Abbildung 5.21). Die verschiedenen Linien im Konturplot zeigen die verschiedenen Ausprägungen der $\Delta d_{10,v}$ -Werte für die Einflussgrößen d_{90} und LOD auf Basis der vorliegenden Daten an.

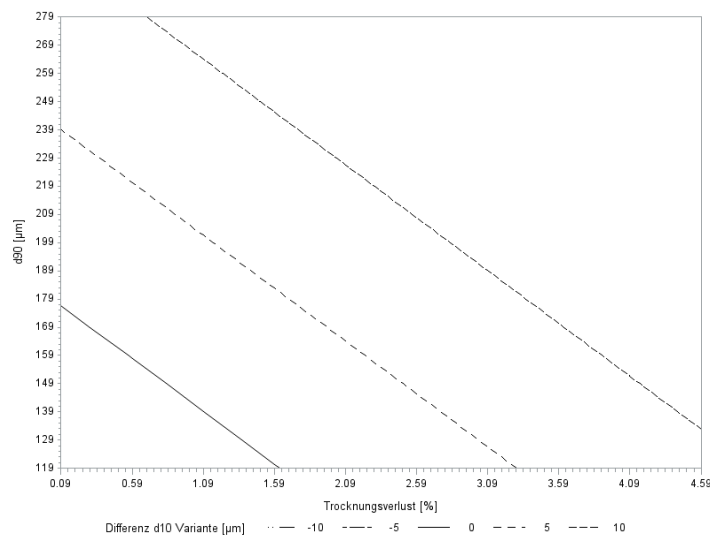


Abbildung 5.21: Konturplot des Modells zur Vorhersage des $\Delta d_{10,v}$ -Wertes mit den Einflussgrößen d_{90} und Trocknungsverlust.

Beispielsweise bedeutet die durchgezogene Kontur, dass der $\Delta d_{10,v} = 0$ ist, wenn eine Substanz einen d_{90} von $150\mu\text{m}$ sowie einen Trocknungsverlust von ca. $0,8\%$ hat. Anhand des Konturplots kann man außerdem schließen, dass z.B. bei einer Substanz mit $d_{90} = 200\mu\text{m}$ sowie einem Trocknungsverlust $LOD = 2,85\%$ ein $\Delta d_{10,v} = 10\mu\text{m}$ erwartet wird. Mit Hilfe des Konturplots kann das Ausmaß der Segregation durch Fluidisierung ($\Delta d_{10,v}$) mit der substanzspezifischen Variante abgeschätzt werden und anhand der Eigenschaften d_{90} und Trocknungsverlust optimiert werden.

Es ist außerdem zu berücksichtigen, dass kleine Veränderungen in den Einflussgrößen (hier: Trocknungsverlust und d_{90}) merkliche Auswirkungen auf die Zielgröße $\Delta d_{10,v}$ haben können. Aus den Ergebnissen wird gefolgert, dass dieses Modell eine unzureichende Anpassungsgüte und instabile Prognose hat, da ein sehr hoher Anteil nicht erklärbarer Restvariation vorhanden ist.

5.4.1.1.5 Δd_{50} nach Fluidisierung mit der substanzspezifischen Variante

Die visuelle Prüfung der Ergebnisse anhand der Residuen- und QQ-Plots (s. Abbildung 10.10) ergab keine gravierenden Abweichungen von der Normalverteilung. Jedoch ist die Beurteilung mit Unsicherheit verbunden, da die Anzahl der Beobachtungen mit $n = 16$ klein ist. Für die Regressionsgerade wurden folgende Werte von SAS berechnet (s. Tabelle 5.31):

Tabelle 5.31: Finales Modell der linearen Regression des $\Delta d_{50, v}$ -Wertes mit den selektierten Einflussgrößen beim Fluidisierungsexperiment.

Variable	Parameterschätzer	p-Wert	90%-Konfidenzintervall		R ²
Achsenabschnitt	-2,95	0,646	-14,01	8,12	0,37
LOD	7,60	0,012	2,95	12,25	

Tabelle 5.31 zeigt das finale Modell nach Variablenselektion. Nur LOD geht als Einflussgröße in die Modellgleichung zur Vorhersage $\Delta d_{50, v}$ ein. Es ergibt sich folgende Gleichung für die Regressionsgerade:

$$\Delta d_{50, v} = -2,95 + 7,60 \cdot LOD \tag{Gleichung 29}$$

Das Bestimmtheitsmaß für das Modell zur Vorhersage des $\Delta d_{50, v}$ beträgt 37%, d.h. mit dieser Gleichung können 37% der Variation in der Zielgröße erklärt werden. Dieser Wert für R² ist als niedrig anzusehen. Der Anteil nicht erklärbarer Restvariation kann durch Rauschen in den Messdaten oder durch Einflussgrößen bzw. Eigenschaften verursacht worden sein, die noch nicht Teil dieser Betrachtung sind.

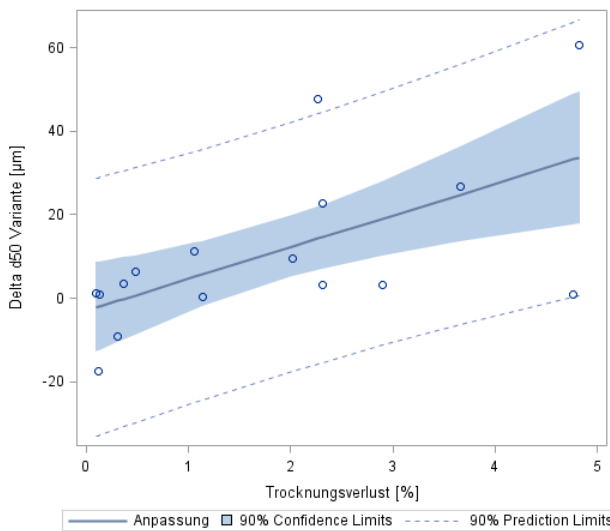


Abbildung 5.22: Anpassungsplot für die $\Delta d_{50, v}$ -Werte mit der Einflussgröße Trocknungsverlust beim Fluidisierungsexperiment mit der substanzspezifischen Variante.

Abbildung 5.22 zeigt, dass sich mehr als die Hälfte der Punkte innerhalb des 90%-Konfidenzintervalls befinden. Ein Punkt liegt außerhalb des 90%-Vorhersageintervalls für erwartete Messwerte.

Es ist zu berücksichtigen, dass kleine Veränderungen in der Einflussgröße (hier: Trocknungsverlust) merkliche Auswirkungen auf die Zielgröße $\Delta d_{50, v}$ haben können. Dieses Modell hat eine unzureichende Anpassungsgüte und instabile Prognose, da ein sehr hoher Anteil nicht erklärbarer Restvariation vorhanden ist.

5.4.1.1.6 Δd_{90} nach Fluidisierung mit der substanzspezifischen Variante

Die visuelle Prüfung der Ergebnisse anhand der Residuen- und QQ-Plots (s. Abbildung 10.11) ergab keine gravierenden Abweichungen von der Normalverteilung. Jedoch ist die Beurteilung mit Unsi-

cherheit verbunden, da die Anzahl der Beobachtungen mit $n = 16$ klein ist. Für die Regressionsgerade wurden folgende Werte von SAS berechnet (s. Tabelle 5.32):

Tabelle 5.32: Finales Modell der linearen Regression des $\Delta d_{90, v}$ -Wertes mit den selektierten Einflussgrößen beim Fluidisierungsexperiment.

Variable	Parameterschätzer	p-Wert	90%-Konfidenzintervall		R ²
Achsenabschnitt	2,07	0,729	-8,23	12,37	
LOD	5,39	0,046	1,06	9,72	

Tabelle 5.32 zeigt das finale Modell nach Variablenselektion. Nur LOD geht als Einflussgröße in die Modellgleichung zur Vorhersage des $\Delta d_{90, v}$ -Wertes ein. Es ergibt sich folgende Gleichung für die Regressionsgerade:

$$\Delta d_{90, v} = 2,07 + 5,39 \cdot LOD \quad \text{Gleichung 30}$$

Das Bestimmtheitsmaß für das Modell zur Vorhersage des $\Delta d_{90, v}$ beträgt 26%, d.h. mit dieser Gleichung können lediglich 26% der Variation in der Zielgröße erklärt werden. Dieser Wert für R² ist als niedrig anzusehen. Der Anteil nicht erklärbarer Restvariation kann durch Rauschen in den Messdaten oder durch Einflussgrößen bzw. Eigenschaften verursacht worden sein, die noch nicht Teil dieser Betrachtung sind.

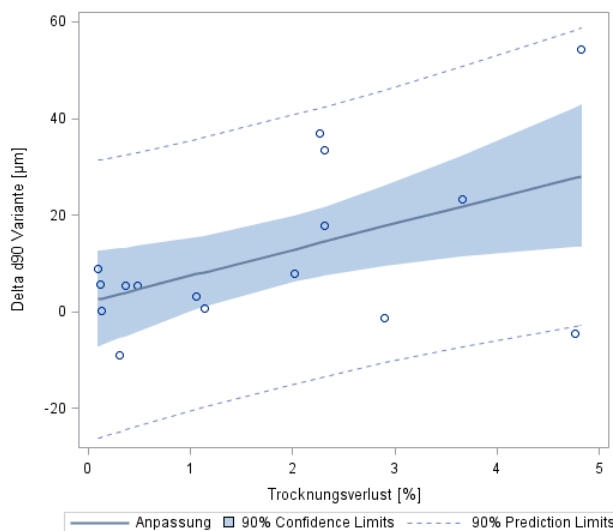


Abbildung 5.23: Anpassungsplot für die $\Delta d_{90, v}$ -Werte mit der Einflussgröße Trocknungsverlust beim Fluidisierungsexperiment mit der substanzspezifischen Variante.

Abbildung 5.23 zeigt, dass sich mehr als die Hälfte der Punkte innerhalb des 90%-Konfidenzintervalls befinden. Ein Punkt liegt außerhalb des 90%-Vorhersageintervalls.

Es ist außerdem zu berücksichtigen, dass kleine Veränderungen in der Einflussgröße (hier: Trocknungsverlust) merkliche Auswirkungen auf die Zielgröße $\Delta d_{90, v}$ haben können. Dieses Modell hat eine unzureichende Anpassungsgüte und instabile Prognose, da ein sehr hoher Anteil nicht erklärbarer Restvariation vorhanden ist.

5.4.1.2 Korrelationsanalyse

Mit den Versuchsdaten wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der angewandten Fluidisierungsmethoden zu untersuchen. Das Ergebnis ist in Tabelle 5.33 dargestellt.

Tabelle 5.33: Ergebnis der Korrelationsanalyse für das Segregationsverhalten der sechzehn Einzelsubstanzen nach Fluidisierung mit der Standardmethode (s) und der substanzspezifischen Variante (v).

Merkmale	$\Delta d_{10, s}$	$\Delta d_{50, s}$	$\Delta d_{90, s}$	$\Delta d_{10, v}$	$\Delta d_{50, v}$	$\Delta d_{90, v}$
$\Delta d_{10, s}$						
$\Delta d_{50, s}$						
$\Delta d_{90, s}$						
$\Delta d_{10, v}$						
$\Delta d_{50, v}$						
$\Delta d_{90, v}$						

Interpretation des Korrelationskoeffizienten r:

hoch
 mäßig
 gering / keine

Folgende Zusammenhänge können Tabelle 5.33 entnommen werden:

- Die Ergebnisse der jeweiligen Fluidisierungsmethode (Standard bzw. Variante) korrelieren sehr stark miteinander.
- Lediglich zwischen $\Delta d_{10, s}$ und $\Delta d_{90, v}$ sowie zwischen $\Delta d_{90, s}$ und $\Delta d_{90, v}$ bestehen mäßige Korrelationen.

5.4.1.3 Fazit

Die Korrelationsanalyse zeigt starke Zusammenhänge zwischen allen Ergebnissen der Standardmethode. Die Ergebnisse der Standardmethode und der substanzspezifischen Methode ergeben teilweise nur eine mäßige Korrelation.

Wegen der starken Korrelation der Ergebnisse sollte generell auf die Standardmethode zurückgegriffen werden. Im Gegensatz hierzu ist die Entwicklung einer substanzspezifischen Variante sehr stark vom subjektiven Eindruck des Operators abhängig und daher als universelle Charakterisierungsmethode ungeeignet. Außerdem zeigen die Ergebnisse der Regressionsanalyse, dass die Modelle der Standardmethode einen höheren Anteil der Variation in der Zielgröße erklären können als die der substanzspezifischen Variante.

Durch das Hinzunehmen von elf weiteren Substanzen konnten mit den gewählten Kriterien nun für alle Zielgrößen Modelle berechnet werden. Außerdem wurde für diese Modelle der Trocknungsverlust bzw. LOD als weitere Einflussgröße identifiziert. Jedoch sind für alle diese Modelle die R^2 -Werte $\leq 0,5$, d.h. die Modelle haben eine unzureichende Anpassungsgüte und instabile Prognose, da ein sehr hoher Anteil nicht erklärbarer Restvariation vorhanden ist. Da sich aus der größeren Substanzanzahl keine weiteren Aufschlüsse ergaben, wurden aus diesem Set sechs Substanzen, der in der Herstellung gängigen Klassen ausgewählt. Es wurden solche ausgewählt, die deutlich unterschiedliche Eigenschaften besitzen und nach der Fluidisierung nahezu keine (Avicel PH101 und DiCaFos A), eine mittlere (Fujicalin und Pearlitol 200SD) und eine sehr hohe Entmischung (Avicel PH102 und Lactopress) gezeigt haben.

5.4.2 Vibration

Für diese Untersuchungen wurden nur solche Substanzen ausgewählt, bei denen basierend auf den Ergebnissen der Fluidisierungsversuche eine sehr geringe, eine mittlere oder eine sehr hohe Entmischung zu erwarten war.

Tabelle 5.34: Ausgewählte Substanzen mit ihrer zu erwartenden Entmischungsneigung.

Substanz	Erwartete Entmischungsneigung
<i>Avicel PH101</i>	sehr gering
<i>Avicel PH102</i>	hoch
<i>DiCaFos A</i>	sehr gering
<i>Fujicalin</i>	mittel
<i>Lactopress</i>	hoch
<i>Pearlitol 200SD</i>	mittel

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse ist in Tabelle 5.35 und Abbildung 5.24 dargestellt.

Tabelle 5.35: Δd_{50} -Werte nach den untersuchten Versuchszeiten im Vibrationstrichter (n=1).

Vibrationszeit [min]	Avicel PH101	Avicel PH102	DiCa-Fos A	Fujicalin	Lactopress	Pearlitol 200SD
0	0,45	-1,21	-0,30	-3,65	-8,23	-1,52
2	1,07	-2,28	0,83	-6,86	2,11	1,59
5	0,54	15,27	1,45	-2,74	11,85	1,36
8	0,51	13,61	0,71	-6,75	8,56	-4,82
10	0,46	11,48	2,11	9,03	19,69	-1,57
12	-2,91	9,25	1,31	1,60	15,48	-2,36
15	-1,69	25,28	-0,56	10,03	4,97	2,96

Man erkennt, dass Avicel PH101 und DiCaFos A keine starke Auftrennung des d_{50} durch die Vibration zeigen, weil die Kurven über den untersuchten Zeitraum nur geringe Abstände zur Null-Linie aufweisen. Die Δd_{50} -Werte von Fujicalin und Pearlitol 200SD haben mit zunehmender Vibrationsdauer zugenommen. Die größten Δd_{50} -Werte wurden für Avicel PH102 und Lactopress ermittelt.

In den folgenden Abschnitten werden die zeitlichen Verläufe der Δd_{50} -Werte für jede einzelne Substanz näher betrachtet und interpretiert.

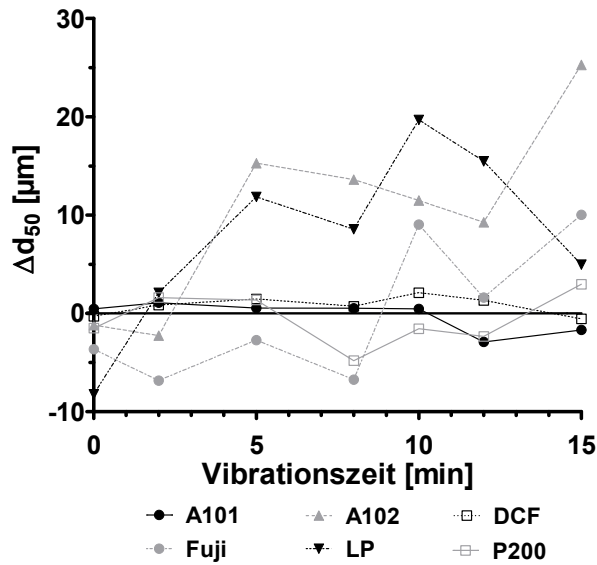


Abbildung 5.24: Zeitlicher Verlauf der Δd_{50} -Werte in Abhängigkeit der Vibrationszeit.

5.4.2.1 Avicel PH101

Die gemessenen medianen Partikelgrößen der einzelnen Fraktionen in Abhängigkeit der Vibrationszeiten sind in Abbildung 5.25 dargestellt:

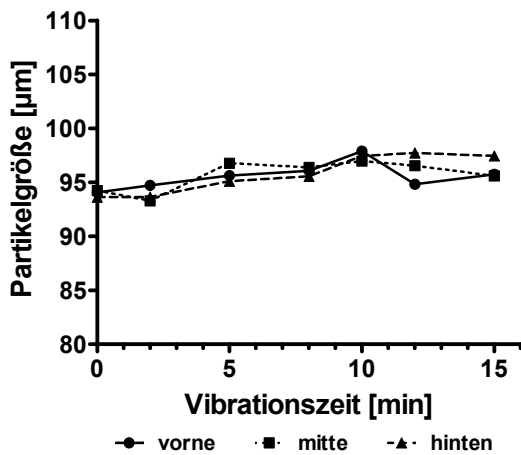


Abbildung 5.25: d_{50} -Werte von Avicel PH101 der einzelnen Fraktionen in Abhängigkeit der Vibrationszeit.

Abbildung 5.25 zeigt, dass sich die mediane Partikelgröße zwischen den einzelnen Fraktionen über den gesamten Verlauf der Vibrationsdauer kaum unterscheidet. Der maximale Unterschied zwischen den Fraktionen vorne und hinten beträgt nach 12 Minuten Vibrationszeit lediglich ca. $3\mu\text{m}$ und kann als vernachlässigbar klein angesehen werden.

Für Avicel PH101 kann gefolgert werden, dass sich die Partikel bei diesem Experiment nicht wesentlich nach der Partikelgröße auftrennen.

5.4.2.2 Avicel PH102

Die gemessenen medianen Partikelgrößen der einzelnen Fraktionen in Abhängigkeit der Vibrationszeiten sind in Abbildung 5.26 dargestellt:

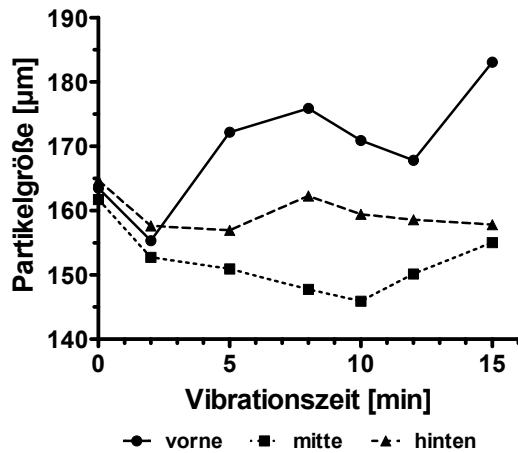


Abbildung 5.26: d_{50} -Werte von Avicel PH102 der einzelnen Fraktionen in Abhängigkeit von der Vibrationszeit.

Im Unterschied zu Avicel PH101 verändern sich die Partikelgrößen in den Fraktionen über die Dauer der Vibration. Bis zu einer Vibrationszeit von 2 Minuten sind die Unterschiede zwischen den Fraktionen noch gering. Ab 5 Minuten Vibration steigt der Unterschied zwischen den Fraktionen vorne und mitte stark, bis ein momentanes Maximum von ca. $30\mu\text{m}$ nach einer Vibrationszeit von 8 Minuten zu sehen ist. Bei 12 Minuten nähern sich die Partikelgrößen der Fraktionen vorne und mitte bzw. vorne und hinten wieder etwas an ($\Delta d_{50,v-m} = 17,7\mu\text{m}$ bzw. $\Delta d_{50,v-h} = 9,3\mu\text{m}$), um nach 15 Minuten Vibration zwischen der mittleren und vorderen Fraktion wiederum auf über $25\mu\text{m}$ anzusteigen.

Ob die Differenz zwischen den einzelnen Fraktionen mit steigender Vibrationszeit konstant bleibt, wurde in einem Langzeitversuch mit dieser Substanz untersucht. Vor dem Hintergrund, dass mit dem Vibrationsexperiment die Entmischungsprozesse bei einer Tablettierung, welche bisweilen länger als die bisher untersuchten 15 Minuten dauert, abgebildet werden sollten, wurde das Experiment auf Vibrationszeiten von bis zu 90 Minuten erweitert (s. Abbildung 5.27).

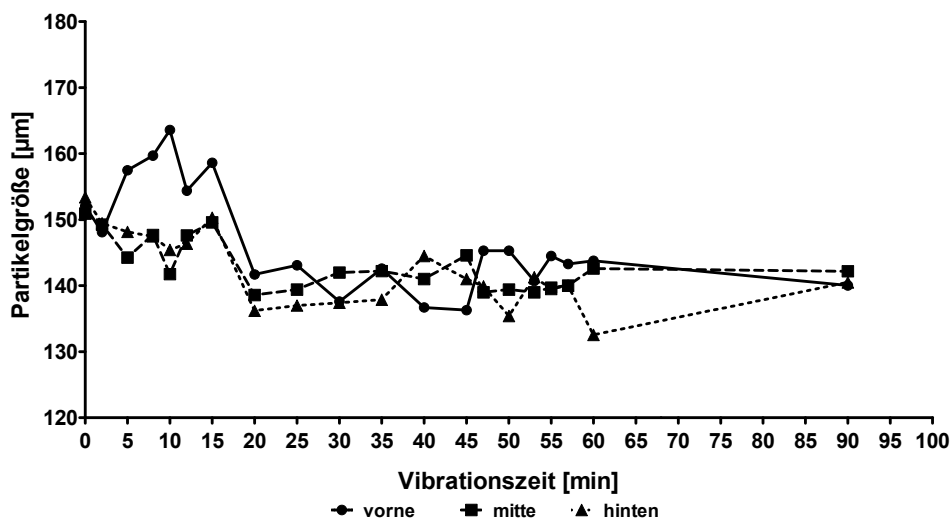


Abbildung 5.27: d_{50} -Werte (Versuch: $n = 3$, Messung je Position: $n = 2$) der einzelnen Fraktionen in Abhängigkeit der Vibrationszeit.

Innerhalb der ersten 20 Minuten Vibration kann man eine Auftrennung in der medianen Partikelgröße zwischen der vorderen und den Fraktionen mitte und hinten erkennen. Dies bedeutet, dass sich im unteren Bereich verstärkt die großen Partikel absetzen, während sich die kleineren bereits im mittleren bzw. oberen Bereich des Trichters anreichern. Nach etwa 20 Minuten gleichen sich die Partikelgrößen in den einzelnen Fraktionen allmählich an. Man kann erkennen, dass sich die Partikelgrößen innerhalb der Fraktionen verändern, aber die Abstände zwischen den Fraktionen mit zunehmender Vibrationszeit kleiner werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.36 zusammengefasst.

In Abbildung 5.28 sind die d_{50} -Werte mit der Standardabweichung der einzelnen Fraktionen zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt dargestellt.

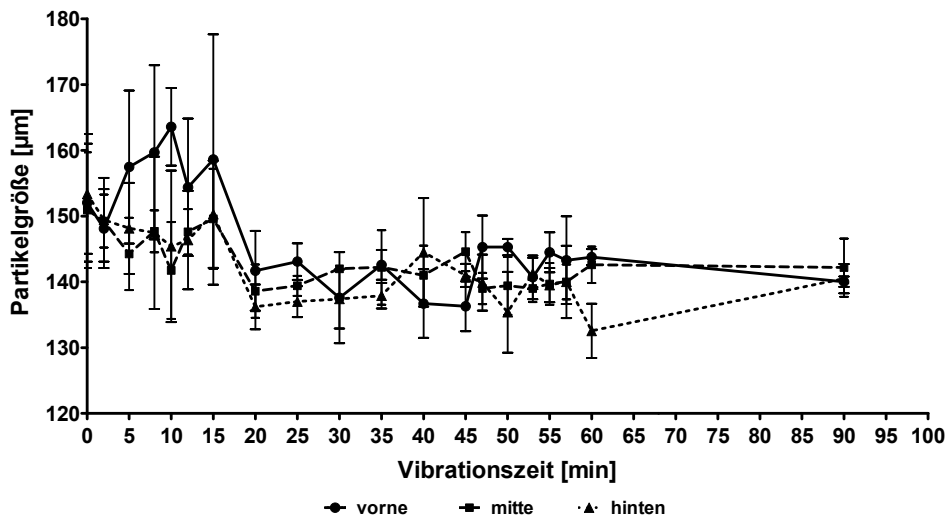


Abbildung 5.28: d_{50} -Werte mit Standardabweichungen (Versuch: $n = 3$, Messung je Position $n = 2$) der einzelnen Fraktionen in Abhängigkeit der Vibrationszeit.

Es fällt auf, dass die Standardabweichungen in den ersten 20 Minuten sehr hoch sind, ein Indiz dafür, dass sich die Partikelgrößen innerhalb der untersuchten Proben stark unterscheiden. Betrachtet man die relativen Standardabweichungen der einzelnen Fraktionen (s. Tabelle 5.36), dann erkennt man, dass diese für die mittlere Fraktion für die meisten Messzeitpunkte am kleinsten ist. Daraus kann man ableiten, dass sich die Partikelgrößen in der mittleren Fraktion nicht so stark unterscheiden, wie in den beiden äußeren Fraktionen. Mit zunehmender Vibrationszeit haben die Unterschiede zwischen den Fraktionen wieder abgenommen.

Tabelle 5.36: d_{50} -Werte (Versuch n = 3, Messung je Position n = 2) der einzelnen Fraktionen (vorne, mitte, hinten) nach den untersuchten Vibrationszeiten (t = 0 bis 90min).

Position <i>Vibrationszeit [min]</i>	vorne		mitte		hinten	
	Mw [μm]	s _{rel} [%]	Mw [μm]	s _{rel} [%]	Mw [μm]	s _{rel} [%]
0	152,1	5,90	150,9	5,83	153,4	5,93
2	148,1	4,05	149,3	2,70	149,4	4,25
5	157,5	7,38	144,3	3,81	148,2	4,67
8	159,7	8,28	147,7	2,16	147,5	7,85
10	163,6	3,61	141,8	5,19	145,4	7,93
12	154,4	6,77	147,6	2,34	146,4	5,02
15	158,6	12,00	149,6	5,10	150,3	5,42
20	141,7	6,06	138,6	4,03	136,2	3,41
25	143,1	2,78	139,4	1,52	137,0	2,34
30	137,6	6,92	142,0	0,43	137,4	4,49
35	142,6	2,26	142,2	5,66	137,9	1,94
40	136,7	5,21	141,0	4,51	144,5	8,26
45	136,3	3,78	144,6	2,97	141,0	1,75
47	145,3	4,79	139,0	2,38	139,9	4,25
50	145,3	1,26	139,4	4,40	135,4	6,14
53	140,7	3,31	139,0	2,07	141,3	2,39
55	144,5	3,04	139,7	3,19	139,5	2,61
57	143,3	6,67	140,0	2,65	140,0	5,49
60	143,8	1,21	142,6	2,78	132,6	4,12
90	140,0	0,80	142,2	4,43	140,5	2,22

Da die hohen Standardabweichungen der ersten Phase bis 20 Minuten Vibration durch den Versuch noch nicht erklärt werden können, wurde ein weiteres Experiment mit einer Pulver-Granulat-Mischung durchgeführt, um mögliche Bewegungen der Komponenten sichtbar machen zu können. Diese Mischung bestand aus 66,7% (m/m) Avicel PH102 und jeweils 16,7% (m/m) Granulat 1 mit Partikeln > 400 μm und Granulat 2 mit Partikeln < 400 μm . Nach Zusammenführung der Komponenten wurden diese für drei Minuten bei 42 U/min in einem 200ml Braunglas im Turbula T2C gemischt. Anschließend wurde die Mischung in den Trichter gefüllt und unter den gleichen Bedingungen wie beim Langzeitversuch mit Avicel PH102 vibriert. Zu jedem Untersuchungszeitpunkt der Vibration wurde der Zustand im Trichter fotografiert. Drei dieser Aufnahmen sind zur Veranschaulichung der Materialbewegung über die Vibrationszeit in Abbildung 5.29 gezeigt.

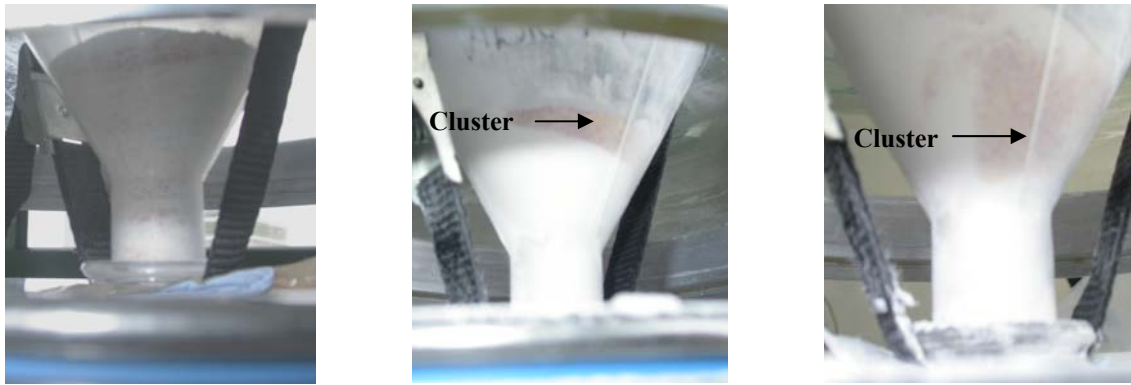


Abbildung 5.29: Aufnahmen der Pulver-Granulatsmischung (von links nach rechts): nach dem Einfüllen und Einspannen, nach $t = 30\text{min}$ Vibration und $t = 90\text{min}$ Vibration.

Nach Einfüllen und Einspannen des Trichters in die Apparatur sind Pulver und Granulat noch zufällig in der Mischung verteilt. Durch die Vibration bewegt sich das Schüttgut zu Beginn fontänenartig: Die Partikel bewegen sich vorwiegend in der Mitte nach oben, von dort an der Oberfläche zum Rand und sinken dort wieder ab (vgl. Abbildung 5.30).

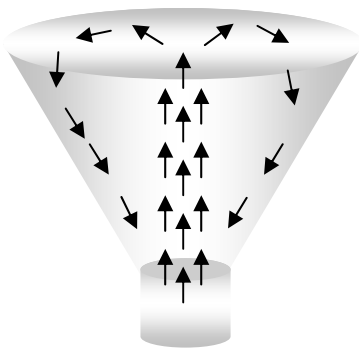


Abbildung 5.30: Schematische Darstellung der Partikelbewegung im Trichter zu Beginn der Vibrationszeit.

Wenn die Granulatkörner nach oben dringen, wirkt es, als würden sie zwischen dem Pulver „herauswachsen“.



Abbildung 5.31: Granulatkörner dringen durch das Pulver an die Oberfläche.

Nach einer Vibrationsdauer von etwa 30 Minuten kommt es zur Bildung eines Granulatclusters an der Oberfläche des Bulks. Die anderen Granulatkörner, die nicht Teil des Clusters sind, bewegen sich weiterhin fontänenartig wie in Abbildung 5.32 veranschaulicht.

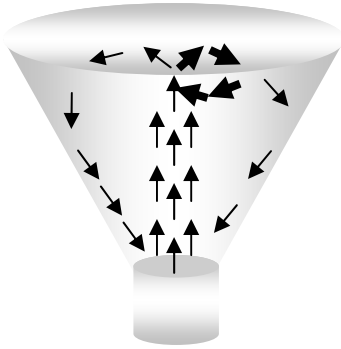


Abbildung 5.32: Schematische Darstellung der Partikelbewegung im Trichter nach einer Vibrationszeit von 30 Minuten. Die dicken Pfeile stellen das Granulatcluster dar.

Je länger die Mischung vibriert wird, desto mehr bewegt sich das Cluster an den oberen Trichterrand, wo es etwa bis zur Mitte absinkt. Auf dieser Höhe bewegt sich das Cluster auf einer kreisförmigen Bahn am Rand entlang (s. Abbildung 5.33).

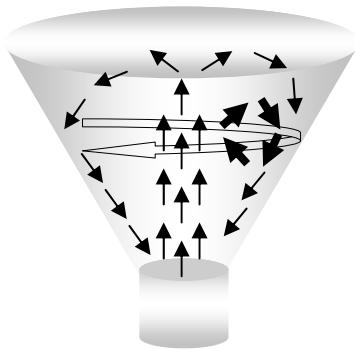


Abbildung 5.33: Schematische Darstellung der Partikelbewegung im Trichter bei einer Vibrationszeit von 90 Minuten. Die dicken Pfeile stellen das Granulatcluster dar.

Insgesamt hat dieser Versuch anschaulich gezeigt, dass zu Beginn der Vibration eine starke Umsortierung der Partikeln im Trichter stattfindet, welche nach ca. 30 Minuten Vibration abgenommen hat. Danach bildeten sich besonders in den Seitenbereichen Granulatcluster, die sich lediglich auf sehr begrenztem Raum bewegt haben. Eine klare Auftrennung in zwei Schichten (z.B. Granulat oben und Pulver unten) konnte nicht beobachtet werden.

Die Beobachtungen bei der Pulver-Granulatmischung stehen im Einklang mit den Ergebnissen des reinen Pulvers. Aus beiden Versuchen lässt sich folgern:

- Innerhalb der ersten Minuten kann es in einem Trichter zu einer Entmischung nach der Größe von Pulvern durch Vibration kommen.
- Nach einer Vibrationszeit von mehr als 20 Minuten bilden sich Cluster aus den größeren Partikeln, welche sich an der Bulkoberfläche bewegen.
- Diese Cluster sinken mit zunehmender Vibrationsdauer in den mittleren Randbereich des Trichters ab und bewegen sich auf gleicher Höhe in einer kreisenden Bewegung.

Bei diesem Versuch ist zu beachten, dass eine zeitliche und örtliche Trennung zwischen der Vibration und dem Ausfließen aus dem Trichter vorhanden ist, d.h. das Ausfließen des Pulvers findet nicht

gleichzeitig mit der Vibration statt. Dieser Versuch kann in dieser Form die Situation in einer Tablettenpresse noch nicht vollends abbilden. Um dies zu erreichen, müsste ein Aufbau konstruiert werden, bei dem es möglich ist, den Trichter zu vibrieren und gleichzeitig das Pulver ausfließen zu lassen. Durch diese weitere Bewegungskomponente könnte sich auch das Auftrennungsverhalten verändern. Dennoch kann mit diesem Versuch das Verhalten von Pulvern untersucht werden, die einer Vibration über eine bestimmte Dauer ausgesetzt sind. Die Konstruktion einer solchen optimierten Apparatur war nicht Bestandteil dieser Arbeit.

5.4.2.3 DiCaFos A

Die gemessenen medianen Partikelgrößen der einzelnen Fraktionen in Abhängigkeit der Vibrationszeiten sind in Abbildung 5.34 dargestellt:

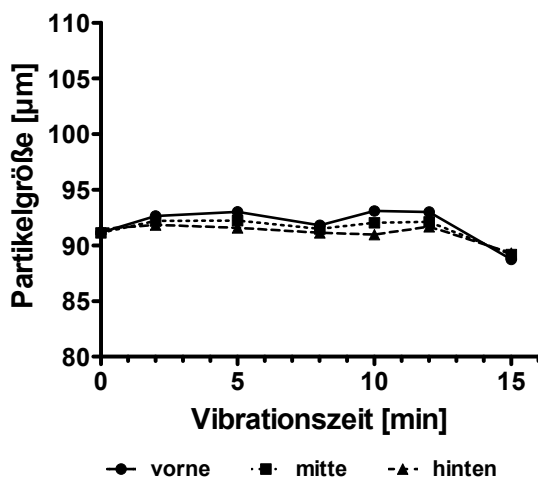


Abbildung 5.34: d_{50} -Werte von DiCaFos A in den einzelnen Fraktionen in Abhängigkeit der Vibrationszeit.

Für DiCaFos A zeigt sich ein ähnliches Verhalten wie bei Avicel PH101 (s. Abbildung 5.25). Auch hier ändert sich die mediane Partikelgröße in Abhängigkeit von der Vibrationsdauer in den einzelnen Fraktionen kaum. Der maximale Unterschied nach 10 Minuten Vibration zwischen den äußeren Fraktionen (vorne und hinten) wird mit ca. $2\mu\text{m}$ als sehr klein angesehen.

5.4.2.4 Fujicalin

Die gemessenen medianen Partikelgrößen der einzelnen Fraktionen in Abhängigkeit der Vibrationszeiten sind in Abbildung 5.35 dargestellt.

Der Verlauf der medianen Partikelgrößen in den einzelnen Fraktionen über die Vibrationszeit ist nicht einheitlich. Es wird zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine Veränderung der medianen Partikelgröße in den einzelnen Fraktionen festgestellt. Der maximale Unterschied für den d_{50} -Wert zwischen der vorderen und hinteren Fraktion liegt nach 15 Minuten Vibration bei ca. $15\mu\text{m}$.

Die ständige Veränderung der medianen Partikelgröße in den einzelnen Fraktionen deutet daraufhin, dass sich die Partikel innerhalb des Trichters stark bewegen und sich deshalb zu jedem Untersuchungszeitpunkt in einer anderen Fraktion befinden. Eine mögliche Ursache für die Partikelbewegung könnten die sehr guten Fließeigenschaften dieser Substanz sein, welche auf der überwiegend glatten Oberfläche und sphärischen Form der Partikel beruht.

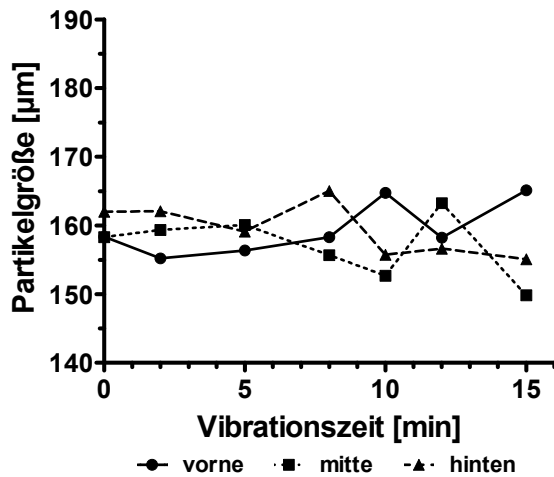


Abbildung 5.35: d_{50} -Werte von Fujicalin in den einzelnen Fraktionen in Abhängigkeit der Vibrationszeit.

Trotz der scheinbar starken Bewegung der Partikel im Trichter ist die Auftrennung nach der Größe nicht so ausgeprägt wie bei Avicel PH102. Ein möglicher Grund könnte die engere Verteilungsbreite von Fujicalin im Vergleich zu der von Avicel PH102 sein.

5.4.2.5 Lactopress

Die gemessenen medianen Partikelgrößen der einzelnen Fraktionen in Abhängigkeit der Vibrationszeiten sind in Abbildung 5.36 dargestellt:

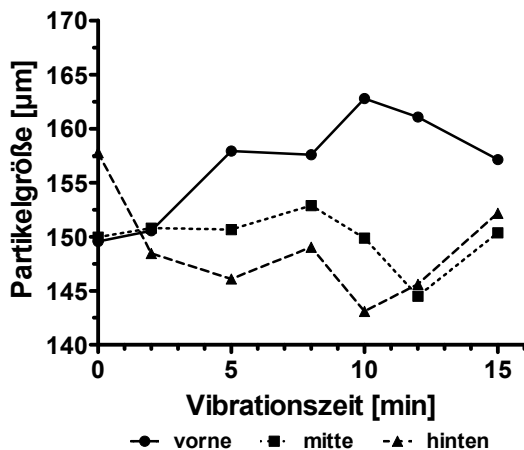


Abbildung 5.36: d_{50} -Werte von Lactopress in den einzelnen Fraktionen in Abhängigkeit der Vibrationszeit.

Abbildung 5.36 zeigt, dass sich bei Lactopress die d_{50} -Werte in den einzelnen Fraktionen über die Vibrationsdauer verändern. Hier kommt es ab einer Vibrationszeit von mehr als 2 Minuten zu einer Auftrennung der Partikelgrößen zwischen den einzelnen Fraktionen. Nach 5 und 8 Minuten Vibration liegen die d_{50} -Werte der mittleren Fraktion noch zwischen denen der vorderen und hinteren. Ab 10 Minuten nähern sich die d_{50} -Werte der mittleren Fraktion und der hinteren Fraktion an: Zu diesem Zeitpunkt befanden sich in der vorderen Fraktion die größeren Partikel und in der mittleren bzw. hinteren Fraktion die kleineren. Der maximale Unterschied zwischen den äußeren Fraktionen (vorne und hinten) hat nach 10 Minuten ca. $20\mu\text{m}$ betragen.

5.4.2.6 Pearlitol 200SD

Die gemessenen medianen Partikelgrößen der einzelnen Fraktionen in Abhängigkeit der Vibrationszeiten sind in Abbildung 5.37 dargestellt:

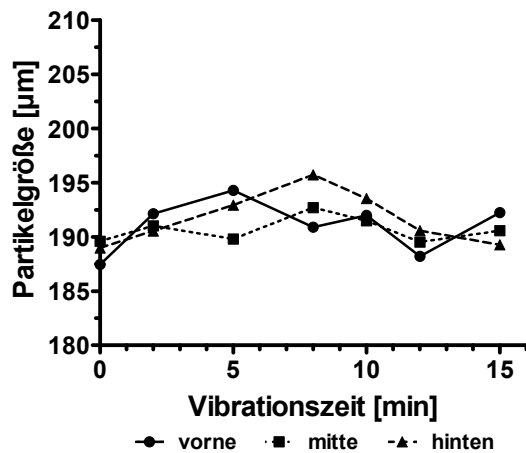


Abbildung 5.37: d_{50} -Werte von Pearlitol 200SD in den einzelnen Fraktionen in Abhängigkeit der Vibrationszeit.

Am Verlauf der medianen Partikelgröße in den einzelnen Fraktionen über die Vibrationszeit erkennt man, dass die maximale Auftrennung der Partikelgrößen zwischen den Fraktionen bei ca. 5µm liegt. Dieser Wert ist als gering bis mittel anzusehen und könnte in der engen Verteilungsbreite begründet sein (span = 0,69). Ähnlich wie bei Fujicalin (s. Abbildung 5.35) zeigt sich auch hier kein eindeutiger Trend, in welcher der einzelnen Fraktionen sich bestimmte Partikelgrößen über die Vibrationszeit anreichern, d.h. in jeder Fraktion sind zu einzelnen Zeitpunkten jeweils die größten bzw. kleinsten Partikelgrößen zu finden.

5.4.2.7 Fazit

Insgesamt kann für das Segregationsverhalten der Einzelsubstanzen nach Vibration folgendes resümiert werden:

- Avicel PH101 zeigte, unabhängig von der Vibrationsdauer, eine vernachlässigbar kleine Auftrennung nach der Partikelgröße in den einzelnen Fraktionen.
- Avicel PH102 zeigte zunächst eine Auftrennung nach der Größe, welche nach einem momentanen Maximum wieder abnimmt.
- DiCaFos A verhielt sich ähnlich wie Avicel PH101 und zeigte, unabhängig von der Vibrationsdauer, keinerlei Veränderungen in der medianen Partikelgröße in den einzelnen Fraktionen.
- Fujicalin zeigte um den d_{50} -Wert von 160µm Schwankungen von $\pm 5\mu\text{m}$ über alle Fraktionen.
- Bei Lactopress konnte eine Auftrennung nach der Partikelgröße zwischen der vorderen und den Fraktionen mitte bzw. hinten ab einer Vibrationszeit von 5 Minuten festgestellt werden. Die Entmischung hat ein Maximum nach 10 Minuten Vibrationszeit.
- Bei Pearlitol 200SD zeigte sich eine geringe Auftrennung in den medianen Partikelgrößen von etwa $\pm 3\mu\text{m}$ um den d_{50} -Wert von 190µm.

Die Ergebnisse dieser Versuche bestätigen Literaturangaben, dass die Partikelgröße und ihre Verteilung sowie die wahre Dichte die Entmischung maßgeblich beeinflussen [Williams (1976), Formisani et al. (2001), Abatzoglou et al. (2005), Abatzoglou et al. (2010)]. Da die Feststoffdichte innerhalb einer Substanz keinen nennenswerten Schwankungen unterliegt, wurden die Daten zu medianer Partikelgröße sowie Verteilungsbreite der untersuchten Substanzen der ermittelten Entmischungstendenz gegenüber gestellt. Die für die einzelnen Substanzen erwartete Entmischungsneigung (vgl. Tabelle 5.34), konnte durch die Experimente bestätigt werden.

Tabelle 5.37: Mediane Partikelgröße und Verteilungsbreite sowie erwartete und festgestellte Entmischungsneigung durch Vibration.

Substanz	d_{50} [μm]	span	Entmischungsneigung	
			erwartet	beobachtet
Avicel PH101	86,49	1,21	keine	keine
DiCaFos A	92,35	0,74	keine	keine
Fujicalin	151,62	0,79	mittel	mittel
Pearlitol 200SD	188,85	0,68	mittel	mittel
Avicel PH102	148,45	1,27	hoch	hoch
Lactopress	143,82	1,04	hoch	hoch

Es wurde festgestellt, dass Substanzen mit einer medianen Partikelgröße (d_{50}) $< 100\mu\text{m}$ keine nennenswerte Segregation zeigten. Bei Substanzen mit einer medianen Partikelgröße (d_{50}) $> 100\mu\text{m}$ ist als zweiter Faktor die Breite der Verteilung (span) dafür entscheidend, ob eine mittlere oder hohe Entmischungsneigung resultiert. Anhand der untersuchten Substanzen lässt sich sagen, dass eine Verteilungsbreite (span) > 1 das Risiko für Entmischung stark erhöht hat. Grafisch lässt sich das Ergebnis als Entscheidungsbaum darstellen, mit dem das Entmischungsrisiko abgeschätzt werden kann:

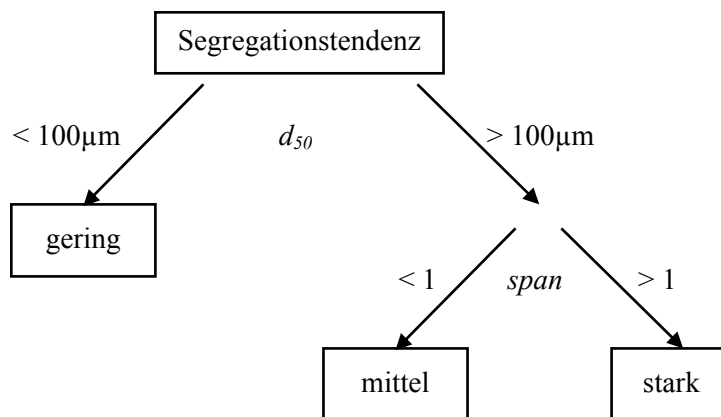


Abbildung 5.38: Entscheidungsbaum zur Abschätzung der Segregationstendenz aufgrund der medianen Partikelgröße und Verteilungsbreite einer Einzelsubstanz.

Diese Ergebnisse lassen sich wie folgt erklären: Substanzen mit kleinen Partikeln sind relativ gesehen enger verteilt und neigen auch wegen höherer interpartikulären Wechselwirkungen weniger dazu, sich wieder zu entmischen. Auch das Adhäsionsverhalten ist durch die vergleichsweise hohe Oberfläche bei diesen Substanzen verstärkt ausgeprägt, so dass auch hier der Zusammenhalt zwischen den Partikeln groß ist. Im Gegensatz dazu sind bei großen Substanzen die Haftkräfte zwischen den Partikeln weniger stark und somit können diese sich stärker bewegen. Außerdem macht sich bei großen Parti-

keln deren höhere Masse bemerkbar, die ebenfalls einen Einfluss auf die Bewegung der Partikel haben kann. Nur bei Substanzen, die sowohl einen $d_{50} > 100\mu\text{m}$ als auch einen $\text{span} > 1$ besitzen, kommt es durch die Vibration in Abhängigkeit der Zeit zu einer Umordnung der Partikel nach der Größe, da hier die Unterschiede zwischen kleinen und großen ausreichend sind.

Die Beobachtungen und Daten der Experimente zeigen, dass der Vibrationsversuch in der Lage ist eine messbare Entmischung hervorzurufen. Die Ergebnisse des Langzeitversuchs mit Avicel PH102 deuten daraufhin, dass, ähnlich wie beim Mischen, in Abhängigkeit der Vibrationszeit die Entmischung hoch bzw. niedrig ist.

Für die weiteren Experimente mit dem Vibrationstrichter wurden die Untersuchungszeitpunkte auf nach dem Einfüllen bzw. 0 Minuten, 10 Minuten und 30 Minuten Vibration festgelegt, weil nach 10 Minuten Vibration beim Langzeitversuch mit Avicel PH102 eine sehr hohe Entmischung gemessen wurde, während der Entmischungsgrad nach 30 Minuten wieder geringer war.

5.5 Vergleich der Segregationsmethoden

Basierend auf den Vorversuchen, wurden für die Vergleichsexperimente die Parameter für die beiden Segregationsmethoden festgelegt (s. Tabelle 5.38):

Tabelle 5.38: Parameter für die weiteren Segregationsversuche.

Parameter	Fluidisierung	Vibrationstrichter
Dauer [min]	0 und 4	0,10 und 30
Methode hf / lf [% / %]	50 / 25	
Amplitude [mm]		0,5

Die Ergebnisse der Fluidisierungsversuche sind in Tabelle 5.39 und die der Vibrationsversuche in Tabelle 5.40 dargestellt.

Tabelle 5.39: Δd_{50} -Werte nach Einfüllen und nach vier Minuten Fluidisierung (Versuch: n = 2, Messung pro Fraktion: n = 2; ausführliche Daten im Anhang).

Substanz	t = 0 min		t = 4 min	
	Mw	min max	Mw	min max
Avicel PH101	-0,73	-2,80 1,35	2,84	1,38 4,30
Avicel PH102	1,75	-2,43 5,93	33,88	23,79 43,97
Fujicalin	1,03	-1,86 -0,19	2,94	2,14 3,74
Lactopress	-1,80	-2,20 -1,04	28,88	19,51 38,25
Pearlitol 200SD	-0,32	-1,03 0,39	2,34	1,46 3,21

Tabelle 5.40: Δd_{50} -Werte nach Einfüllen sowie nach 10 bzw. 30 Minuten Vibration im Trichter (Versuch: n=2, Messung pro Fraktion n=2; ausführliche Daten im Anhang).

Substanz	t = 0 min		t = 10 min		t = 30 min	
	Mw	min max	Mw	min max	Mw	min max
Avicel PH101	0,02	0,45 -0,42	0,47	0,46 0,48	-0,57	-3,51 2,37
Avicel PH102	-2,24	-3,53 -0,94	21,54	19,00 24,08	20,26	13,67 26,84
Fujicalin	0,11	-1,12 1,33	6,34	3,64 9,03	5,56	4,62 6,50
Lactopress	-0,22	-0,27 -0,17	-6,12	-9,61 -2,62	6,96	-13,90 -0,02
Pearlitol 200SD	0,78	0,55 1,00	-0,52	-1,50 0,47	5,45	-8,57 -2,32

5.5.1 Regressionsanalyse

Auf Basis der Daten aus Tabelle 5.39 und Tabelle 5.40 wurden eine Regressions- sowie eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Anhand der Regressionsanalyse sollte geprüft werden, welche einzelnen Substanzeigenschaften einen (simultanen) Einfluss auf die Entmischung bei der jeweiligen Methode haben. Die Korrelationsanalyse diente der Überprüfung, wie stark die Ergebnisse der verwendeten Methoden miteinander zusammenhängen.

5.5.1.1 Δd_{50} nach Fluidisierung

Die visuelle Prüfung der Ergebnisse anhand der Residuen- und QQ-Plots (s. Abbildung 10.12) ergab keine gravierenden Abweichungen von der Normalverteilung. Jedoch ist die Beurteilung mit Unsicherheit verbunden, da die Anzahl der Beobachtungen mit $n = 10$ klein ist. Für die Regressionsgerade wurden folgende Werte von SAS berechnet (s. Tabelle 5.41):

Tabelle 5.41: Finales Modell der linearen Regression des $\Delta d_{50}(F)$ -Wertes mit den selektierten Einflussgrößen beim Fluidisierungsexperiment.

Variable	Parameteschtzer	p-Wert	90%-Konfidenzintervall		R ²
Achsenabschnitt	-97,28	0,003	-139,38	-55,18	0,81
span	57,62	0,001	37,47	77,77	
d_{50}	0,38	0,008	0,19	0,57	

Tabelle 5.41 zeigt das finale Modell nach Variablenselektion. Die Variablen Verteilungsbreite und mediane Partikelgröße gehen als Einflussgrößen in die Modellgleichung zur Vorhersage des Δd_{50} nach Fluidisierung ($\Delta d_{50}(F)$) ein. Es ergibt sich folgende Gleichung für die Regressionsgerade:

$$\Delta d_{50}(F) = -97,28 + 57,62 \cdot span + 0,38 \cdot d_{50} \qquad \text{Gleichung 31}$$

Das Bestimmtheitsmaß für das Modell zur Vorhersage des $\Delta d_{50}(F)$ beträgt 81%, d.h. mit dieser Gleichung können 81% der Variation in der Zielgröße erklärt werden. Der Wert für das Bestimmtheitsmaß kann als hoch angesehen werden.

In das Modell zur Vorhersage des $\Delta d_{50}(F)$ wurden zwei Variablen aufgenommen. Daher wird zur grafischen Darstellung ein Konturplot verwendet, mit dem für unterschiedliche Konstellationen der Einflussgrößen die Zielgröße optimiert werden kann (s. Abbildung 5.39). Die verschiedenen Linien im Konturplot zeigen die verschiedenen Ausprägungen der $\Delta d_{50}(F)$ -Werte für die Einflussgrößen d_{50} und Verteilungsbreite bzw. span auf Basis der vorliegenden Daten an.

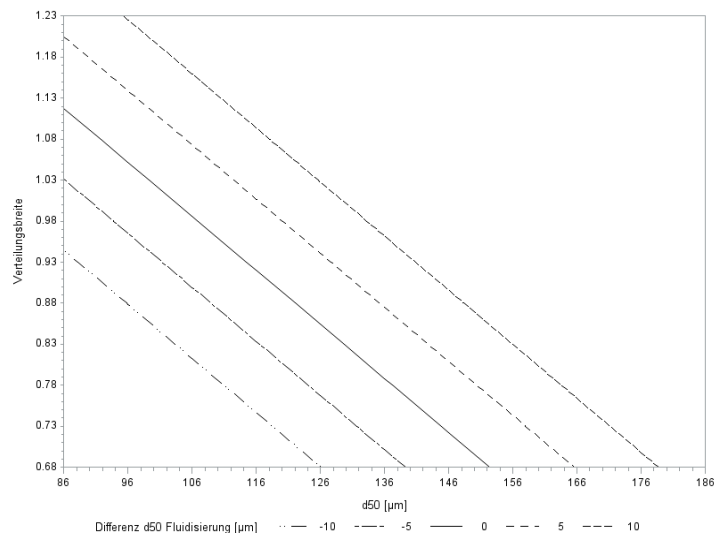


Abbildung 5.39: Konturplot des Modells zur Vorhersage des $\Delta d_{50}(F)$ -Wertes mit den Einflussgrößen d_{50} und Verteilungsbreite.

Beispielsweise bedeutet die durchgezogene Kontur, dass der $\Delta d_{50}(F) = 0$ ist, wenn eine Substanz einen d_{50} von $150\mu\text{m}$ sowie einen span von $0,70$ hat. In einem anderen Fall wird ein $\Delta d_{50}(F) = 10\mu\text{m}$ erwartet, wenn die Substanz einen $d_{50} = 160\mu\text{m}$ und eine Verteilungsbreite von ca. $0,8$ hat. Mit Hilfe des Konturplots kann das Ausmaß der Segregation durch Fluidisierung ($\Delta d_{50}(F)$) abgeschätzt werden und anhand der Eigenschaften d_{50} und Verteilungsbreite optimiert werden.

Die Aussagekraft dieses Modells ist hoch, da mit den Einflussgrößen d_{50} und Verteilungsbreite 81% der Variation in der Zielgröße erklärt werden können. Es bleibt außerdem zu berücksichtigen, dass kleine Veränderungen in den Einflussgrößen (hier: Verteilungsbreite und d_{50}) merkliche Auswirkungen auf die Zielgröße ($\Delta d_{50}(F)$) haben können. Um eine größere Sicherheit für die Prognose des $\Delta d_{50}(F)$ zu erhalten, müssten noch weitere Werte für d_{50} zwischen 90 und $120\mu\text{m}$ und für die Verteilungsbreite zwischen $0,9$ und $1,1$ untersucht werden. Dadurch ließen sich Lage und Steigung der Regressionsgeraden sicherer schätzen.

5.5.1.2 Δd_{50} nach 10 Minuten Vibration

Die visuelle Prüfung der Ergebnisse anhand der Residuen- und QQ-Plots (s. Abbildung 10.13) ergab keine gravierenden Abweichungen von der Normalverteilung. Jedoch ist die Beurteilung mit Unsicherheit verbunden, da die Anzahl der Beobachtungen mit $n = 10$ klein ist. Für die Regressionsgerade wurden folgende Werte von SAS berechnet (s. Tabelle 5.42):

Tabelle 5.42: Finales Modell der linearen Regression des $\Delta d_{50}(VT_{10})$ -Wertes mit den selektierten Einflussgrößen nach 10 Minuten Vibration.

Variable	Parameterschätzer	p-Wert	90%-Konfidenzintervall		R^2
Achsenabschnitt	34,45	0,018	12,85	56,05	
TD	-52,73	0,029	-89,66	-15,79	

Tabelle 5.42 zeigt das finale Modell nach Variablenselektion. Nur die Stampfdichte geht als Einflussgröße in die Modellgleichung zur Vorhersage des Δd_{50} nach 10 Minuten Vibration ($\Delta d_{50}(VT_{10})$) ein. Es ergibt sich folgende Gleichung für die Regressionsgerade:

$$\Delta d_{50}(VT_{10}) = 34,45 - 52,73 \cdot TD$$

Gleichung 32

Das Bestimmtheitsmaß für das Modell zur Vorhersage des $\Delta d_{50}(VT_{10})$ beträgt 47%, d.h. mit dieser Gleichung können 47% der Variation in der Zielgröße erklärt werden. Der Wert für das Bestimmtheitsmaß ist als mäßig anzusehen, da über 50% der Variation mit diesem Modell noch nicht erklärt werden können. Der Anteil nicht erklärbarer Restvariation kann durch Rauschen in den Messdaten oder von Einflussgrößen bzw. Eigenschaften, die hier noch nicht berücksichtigt wurden, bedingt sein.

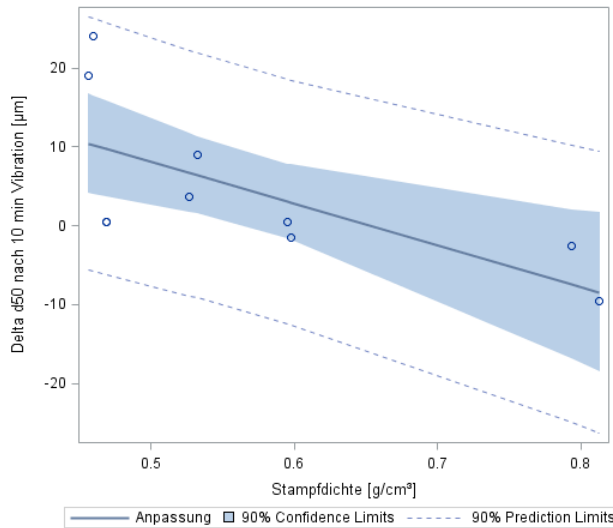


Abbildung 5.40: Anpassungsplot für die Δd_{50} -Werte mit der Einflussgröße Stampfdichte beim Vibrationsexperiment nach $t = 10$ min.

Abbildung 5.40 zeigt, dass einzelne Punkte nahe an der Geraden liegen und sich mehr als die Hälfte innerhalb des 90%-Konfidenzintervalls befinden. Alle Punkte liegen noch innerhalb des 90%-Vorhersageintervalls für erwartete Messwerte.

Es bleibt außerdem zu berücksichtigen, dass kleine Veränderungen in der Einflussgröße (hier: Stampfdichte) merkliche Auswirkungen auf die Zielgröße ($\Delta d_{50}(VT_{10})$) haben können. Aus den Ergebnissen wird gefolgert, dass dieses Modell eine unzureichende Anpassungsgüte und instabile Prognose hat, da ein sehr hoher Anteil nicht erklärbarer Restvariation vorhanden ist.

5.5.1.3 Δd_{50} nach 30 Minuten Vibration

Die visuelle Prüfung der Ergebnisse anhand der Residuen- und QQ-Plots (s. Abbildung 10.14) ergab keine gravierenden Abweichungen von der Normalverteilung. Jedoch ist die Beurteilung mit Unsicherheit verbunden, da die Anzahl der Beobachtungen mit $n = 10$ klein ist. Für die Regressionsgerade wurden folgende Werte von SAS berechnet (s. Tabelle 5.43):

Tabelle 5.43: Finales Modell der linearen Regression des Δd_{50} -wertes mit den selektierten Einflussgrößen nach 30 Minuten Vibration.

Variable	Parameterschätzer	p-Wert	90%-Konfidenzintervall		R ²
Achsenabschnitt	32,43	0,052	5,96	58,90	
TD	-52,30	0,064	-97,56	-7,04	

Tabelle 5.43 zeigt das finale Modell nach Variablenselektion. Nur die Stampfdichte geht als Einflussgröße in die Modellgleichung zur Vorhersage des Δd_{50} nach 30 Minuten Vibration ($\Delta d_{50}(VT_{30})$) ein. Es ergibt sich folgende Gleichung für die Regressionsgerade:

$$\Delta d_{50}(VT_{30}) = 32,43 - 52,30 \cdot TD \quad \text{Gleichung 33}$$

Das Bestimmtheitsmaß für das Modell zur Vorhersage des $\Delta d_{50}(VT_{30})$ beträgt 37%, d.h. mit dieser Gleichung können lediglich 37% der Variation in der Zielgröße erklärt werden. Der Wert für das Bestimmtheitsmaß ist als mäßig anzusehen, da ein hoher Anteil an nicht erklärbarer Variation vorhanden ist. Dieser kann durch Rauschen in den Messdaten oder von Einflussgrößen bzw. Eigenschaften, die hier noch nicht berücksichtigt wurden, bedingt sein.

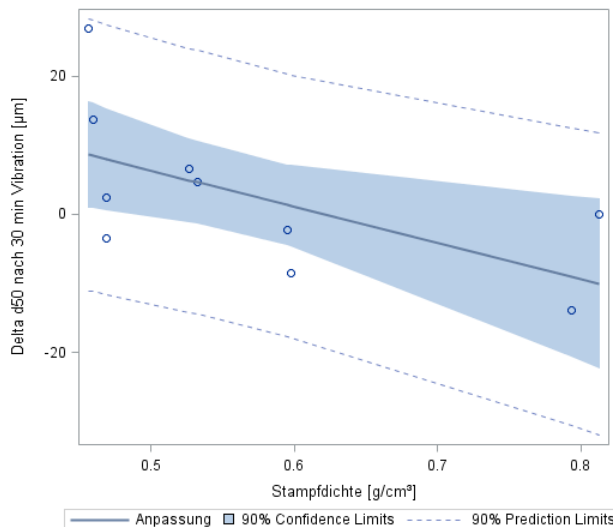


Abbildung 5.41: Anpassungsplot für die $\Delta d_{50}(VT_{30})$ -Werte mit der Einflussgröße Stampfdichte beim Vibrationsexperiment nach $t = 30\text{min}$.

Abbildung 5.41 zeigt, dass einzelne Punkte nahe an der Geraden liegen und sich mehr als die Hälfte innerhalb des 90%-Konfidenzintervalls befinden. Alle Punkte liegen noch innerhalb des 90%-Vorhersageintervalls für erwartete Messwerte.

Es bleibt zu berücksichtigen, dass kleine Veränderungen in der Einflussgröße (hier: Stampfdichte) merkliche Auswirkungen auf die Zielgröße ($\Delta d_{50}(VT_{30})$) haben können. Aus den Ergebnissen wird gefolgert, dass dieses Modell eine unzureichende Anpassungsgüte und instabile Prognose hat, da ein sehr hoher Anteil nicht erklärbarer Restvariation vorhanden ist.

5.5.2 Korrelationsanalyse

Mit den Versuchsdaten wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt, um zu ermitteln, ob die Ergebnisse der unterschiedlichen Segregationsmethoden miteinander in Zusammenhang stehen. Das Ergebnis ist in Tabelle 5.44 dargestellt.

Tabelle 5.44: Ergebnis der Korrelationsanalyse für das Segregationsverhalten mit den Methoden Fluidisierung ($\Delta d_{50}(F)$) und Vibrationstrichter ($\Delta d_{50}(VT_{10})$ und $\Delta d_{50}(VT_{30})$).

Merkmale	$\Delta d_{50}(F)$	$\Delta d_{50}(VT_{10})$	$\Delta d_{50}(VT_{30})$
$\Delta d_{50}(F)$			
$\Delta d_{50}(VT_{10})$			
$\Delta d_{50}(VT_{30})$			

Interpretation des Korrelationskoeffizienten r:

hoch
 mäßig
 gering / keine

Die Darstellung in Tabelle 5.44 zeigt, dass nur die Ergebnisse der Vibrationsexperimente nach 10 bzw. 30 Minuten stark korrelieren. Die Ergebnisse der Fluidisierungsexperimente stehen mit denen der anderen Methode in keinerlei Zusammenhang.

Dieses Resultat kann in den ganz unterschiedlichen Segregationsmechanismen begründet sein. Beim Fluidisieren werden die Partikel in Abhängigkeit ihrer Größe und Masse unterschiedlich lang vom Luftstrom mitgetragen und trennen sich auf. Bei der Vibration wiederum können die kleinen Partikel die freien Stellen zwischen den größeren passieren und sinken unter Umständen ab.

Dies hat zur Folge, dass beim Auftreten von Segregationsphänomenen die für den Prozess spezifischen Bedingungen berücksichtigt werden müssen, da sich die Schüttgüter in deren Abhängigkeit anders verhalten können. Beispielsweise können kleine bzw. weniger dichte Partikel durch Fluidisierung länger vom Luftstrom mitgetragen werden und sich in den oberen Bereichen des Bulks absetzen, wohingegen diese durch Vibration zwischen den großen Partikeln absinken und sich eher in den unteren Schichten des Bulks anreichern.

5.5.3 Fazit

Die berechneten Regressionsmodelle zeigen, dass sich die Auftrennung einer Einzelsubstanz durch den Fluidisierungsmechanismus mit der medianen Partikelgröße und der Verteilungsbreite bereits gut abschätzen lässt.

Dass diese Eigenschaften das Entmischungsverhalten durch Fluidisierung beeinflussen, könnte wie folgt erklärt werden: Eine große Verteilungsbreite innerhalb eines Bulks kann dazu führen, dass die kleinen Partikel länger im Luftstrom verbleiben und sich im oberen Bereich anreichern, während die großen schneller absinken und sich im unteren Bereich absetzen. Bei engen Verteilungen werden die Größenunterschiede voraussichtlich zu keiner starken Entmischungstendenz führen. Dies bestätigt Folgerungen aus der Literatur [Deng et al. (2010)], wonach sich in Mischungen mit breiten Größenverteilungen die Partikel in Abhängigkeit ihrer Größe bzw. Masse im Pulverbett nach Fluidisierung verteilen werden und daraus eine Entmischung resultiert.

In die Modelle zur Vorhersage der Entmischung durch Vibration wurde die Stampfdichte als einzige Einflussgröße bzw. Eigenschaft aufgenommen. Diese Modelle sind allerdings mit einer unzureichenden Anpassungsgüte sowie instabilen Prognose behaftet. Daraus wird gefolgert, dass noch weitere Substanzeigenschaften eine Rolle beim Segregationsmechanismus durch Vibration spielen, die in den berechneten Modellen noch nicht berücksichtigt sind.

Da die beiden Segregationsmethoden, aus den vorher genannten Gründen, unterschiedliche Ergebnisse liefern, wurden die nachfolgenden Entmischungsversuche mit beiden Methoden durchgeführt.

5.6 Segregation binärer Systeme

Es wurde mit pharmazeutischen Mischungen untersucht, ob Fluidisierung und Vibration eine messbare Segregation für Partikelgröße und Anteile hervorrufen können. Darüber hinaus sollte für das Vibrationsexperiment ermittelt werden, ob bei Größen- und Dichteunterschieden der (Reverse) Paranusseffekt festgestellt werden kann (s. Einleitung).

Hierfür wurden vier Mischungen zusammengestellt, die in den Eigenschaften Partikelgröße und Feststoffdichte ähnlich (+) oder gänzlich unterschiedlich (-) sind. Es wurden für die Komponenten Substanzen ausgewählt, die im Einzelexperiment eine geringe, mittlere oder eine starke Entmischung gezeigt haben.

Tabelle 5.45: Mediane Partikelgrößen (d_{50}) und wahre Dichten der ausgewählten Substanzen.

Substanz	d_{50} [μm]	Wahre Dichte [g/cm^3]
<i>Avicel PH101</i>	86,49	1,6340
<i>Avicel PH102</i>	148,45	1,5172
<i>Fujicalin</i>	151,62	2,9580
<i>Lactopress (b)*</i>	164,04	1,5356
<i>Pearlitol 200SD (b)*</i>	159,26	1,4541

* Für diese Experimente wurden die zweiten Chargen der genannten Substanzen verwendet. Dies wird hervorgehoben, weil sich die Werte der Charakteristika (ausführliche Messdaten im Anhang) unterscheiden.

Mit den in Tabelle 5.45 genannten Komponenten wurden folgende vier Testsysteme zusammengestellt:

Tabelle 5.46: Binäre Mischungssysteme für die Entmischungsversuche kombiniert nach ähnlichen (+) oder unterschiedlichen (-) Eigenschaften.

Größe / Dichte	Komponente 1	Komponente 2
- / -	<i>Fujicalin</i>	<i>Avicel PH101</i>
- / +	<i>Avicel PH102</i>	<i>Pearlitol 200SD</i>
+ / -	<i>Fujicalin</i>	<i>Pearlitol 200SD</i>
+ / +	<i>Pearlitol 200SD</i>	<i>Lactopress</i>

Von diesen vier binären Systemen wurden jeweils 50 / 50 % (m/m), 70 / 30 % (m/m) und 90 / 10% (m/m) Mischungen hergestellt und mit den zwei Segregationsmethoden getestet. Es wurden diese Anteilskombinationen gewählt, um typische Hilfs- und Wirkstoff-Verhältnisse in pharmazeutischen Endprodukten nachzustellen.

5.6.1 Quantifizierung der Segregation

5.6.1.1 Anteilsbestimmung

Um sicherzustellen, dass sich die ausgewählten Substanzen der binären Mischungen mittels NIR Spektroskopie messen und ausreichend diskriminieren lassen, wurden zuerst die Spektren der Reinstoffen aufgenommen.

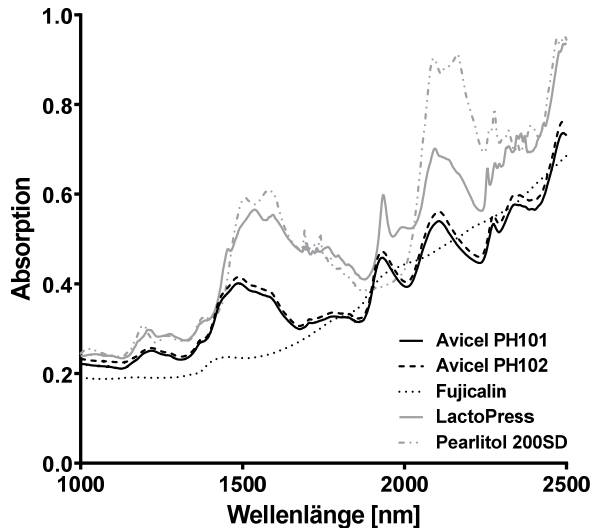


Abbildung 5.42: NIR Spektren der Einzelsubstanzen (Mittelwertkurven aus drei Messungen).

Abbildung 5.42 zeigt, dass jede der untersuchten Substanzen ein für sie spezifisches NIR Spektrum besitzt. Daraus lässt sich ableiten, dass die Methode in der Lage ist zwischen den einzelnen Substanzen in der Mischung zu unterscheiden und auf diese Weise die binären Systeme analysiert werden können.

Die Kurven für Avicel PH101 und Avicel PH102 sind nahezu deckungsgleich und über den gemessenen Wellenlängenbereich ein wenig parallel verschoben. Dies ist damit zu erklären, dass es sich dabei um chemisch die gleiche Substanz handelt. Die gemessenen Typen unterscheiden sich lediglich in ihren physikalischen Eigenschaften, wie z.B. Partikelgröße und Feuchtegehalt.

Aus diesem Grund gilt es bei der Verwendung dieser Methode grundsätzlich zu beachten, dass kleine Änderungen der physikalischen Eigenschaften der Ausgangssubstanzen wie z.B. Partikelgröße und / oder Wassergehalt zu einer Veränderung der spektralen Information führen können. Falls es zu Änderungen in den Ausgangssubstanzen (z.B. durch einen Chargenwechsel) kommt, muss für das betreffende System eine neue Kalibrierung angelegt werden.

Tabelle 5.47: Methodik für die softwarebasierte Auswertung der NIR Spektren sowie berechneter Korrelationskoeffizient r der jeweiligen Kalibrierreihe.

Mischung	Anzahl der Faktoren	Wellenlängen der Auswertungsregionen [nm]	r
Avicel PH102 / Pearlitol 200SD	3 3	1: 1414,6 – 1991,1 2: 2069,5 – 2203,9	0,9996
Fujicalin / Avicel PH101	4 4	1: 1697,7 – 1843,3 2: 2258,8 – 2315,5	0,9993
Fujicalin / Pearlitol 200SD	3 3	1: 1694,9 – 1818,2 2: 2083,2 – 2324,2	0,9995
Pearlitol 200SD / Lactopress	3 3	1: 1454,1 – 1934,0 2: 2090,4 – 2417,9	0,9995

Wie im Methodenteil beschrieben, kann eine Kalibrierung als gut angenommen werden, wenn der Korrelationskoeffizient der Regressionsgeraden $r > 0,99$ beträgt. Dies ist für alle Mischungen in den gewählten Wellenlängenbereichen der Fall. Es wird daraus gefolgert, dass sich die Komponentenanteile der Proben aller binären Systeme mit den gewählten Parametern gut bestimmen lassen.

5.6.1.1.1 Avicel PH102 / Pearlitol 200SD

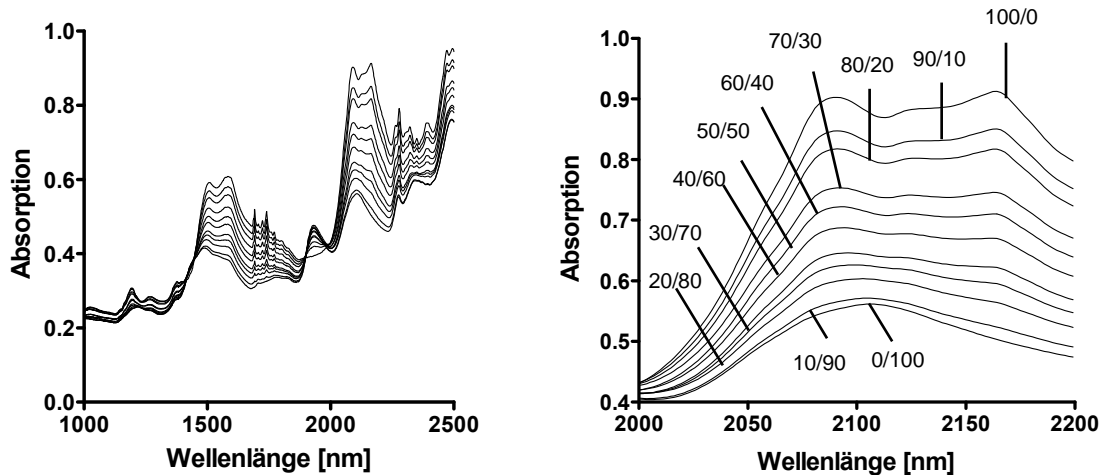


Abbildung 5.43: Links: NIR Spektren der Kalibrierung der Avicel PH102 / Pearlitol 200SD-Mischungen. Rechts: Vergrößerung eines Bereichs im Spektrum (2000 - 2200nm) mit Zuordnung der Anteilszusammensetzungen der Kalibrierproben.

Abbildung 5.43 zeigt die NIR Spektren der Kalibrierung der Avicel PH102 / Pearlitol 200SD-Mischungen. Man erkennt, dass sich die Spektren in Abhängigkeit der jeweilig enthaltenen Komponentenanteile auffächern. Dies bildet die Grundlage für die Berechnung der Komponentenanteile der Versuchsproben.

5.6.1.1.2 Fujicalin / Avicel PH101

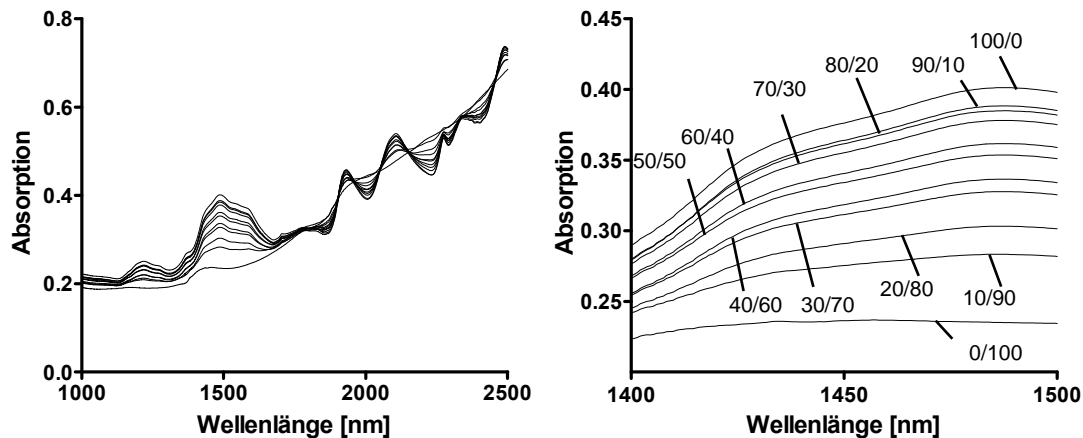


Abbildung 5.44: Links: NIR Spektren der Kalibrierung der Fujicalin / Avicel PH101-Mischungen. Rechts: Vergrößerung eines Bereichs im Spektrum (1400 - 1500nm) mit Zuordnung der Anteilszusammensetzungen der Kalibrierproben.

Die aufgenommenen Kalibrierspektren der Fujicalin / Avicel PH101-Mischungen zeigen, in Abhängigkeit der Komponentenanteile, ebenfalls eine Auffächerung der Spektren. Auch bei diesem Mischungssystem ist es somit möglich die Konzentration der Proben mit dieser Methode zu bestimmen.

5.6.1.1.3 Fujicalin / Pearlitol 200SD

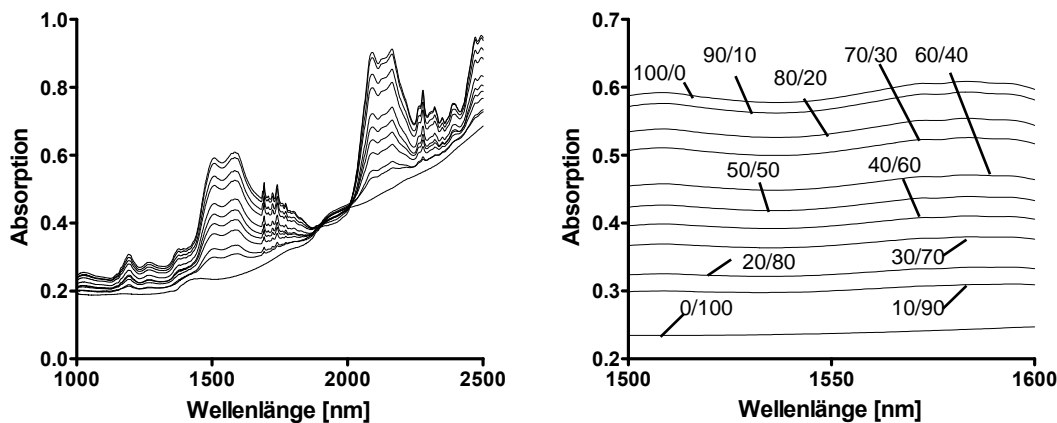


Abbildung 5.45: Links: NIR Spektren der Kalibrierung der Fujicalin / Pearlitol 200SD-Mischungen. Rechts: Vergrößerung eines Bereichs im Spektrum (1500 - 1600nm) mit Zuordnung der Anteilszusammensetzungen der Kalibrierproben.

Die aufgenommenen Kalibrierspektren der Fujicalin / Pearlitol 200SD-Mischungen zeigen eine deutliche Auffächerung der Kurven in Abhängigkeit der Komponentenanteile. Besonders in den Wellenlängenbereichen von 1500 - 1800nm und 2100 - 2250nm ist diese Auffächerung zu erkennen. Daraus kann abgeleitet werden, dass mit der NIR Spektroskopie Anteilsbestimmungen dieses Mischungssystems durchgeführt werden können.

5.6.1.1.4 Pearlitol 200SD / Lactopress

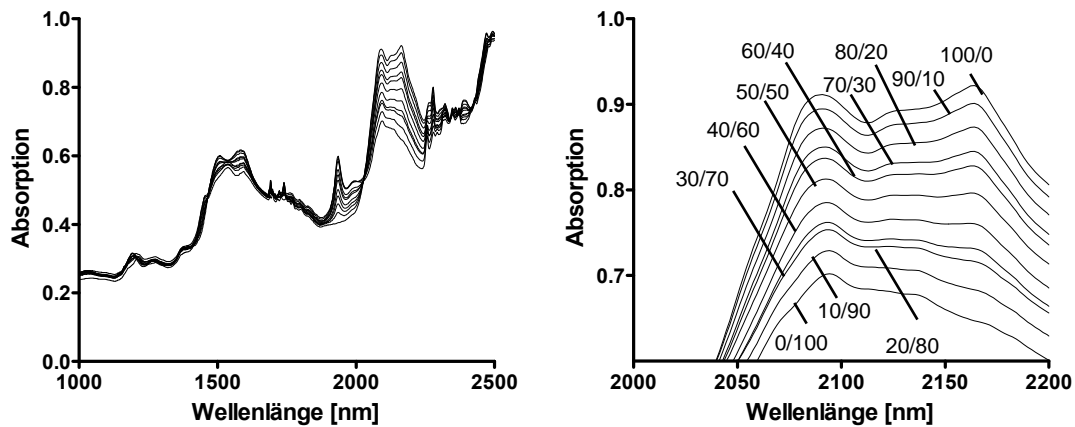


Abbildung 5.46: Links: NIR Spektren der Kalibrierung der Pearlitol 200SD / Lactopress-Mischungen. Rechts: Vergrößerung eines Bereichs im Spektrum (2000 - 2200nm) mit Zuordnung der Anteilszusammensetzungen der Kalibrierproben.

Abbildung 5.46 zeigt, dass sich die Spektren in Abhängigkeit der Anteile der jeweilig enthaltenen Komponenten auffächern. Damit kann auch bei diesem System die Anteilsuntersuchung mit NIR Spektroskopie erfolgen.

5.6.1.2 Partikelgröße

Am Beispiel der Mischung aus Fujicalin und Avicel PH101 (s. Abbildung 5.47) wird gezeigt, wie sich die Fluidisierung auf die Partikelgrößenverteilung der Mischung auswirken kann.

Abbildung 5.47 zeigt, dass sich die Partikelgrößenverteilungen der einzelnen Fraktionen vor der Fluidisierung kaum unterscheiden. Daraus kann geschlossen werden, dass sich die Partikel durch das Einfüllen in den Fluidisierungstester noch nicht aufgrund der Größe über die einzelnen Fraktionen aufgetrennt haben. Außerdem ist zu erkennen, dass sich die Verteilung der Mischung aus den Verteilungen der einzelnen Komponenten zusammensetzt.

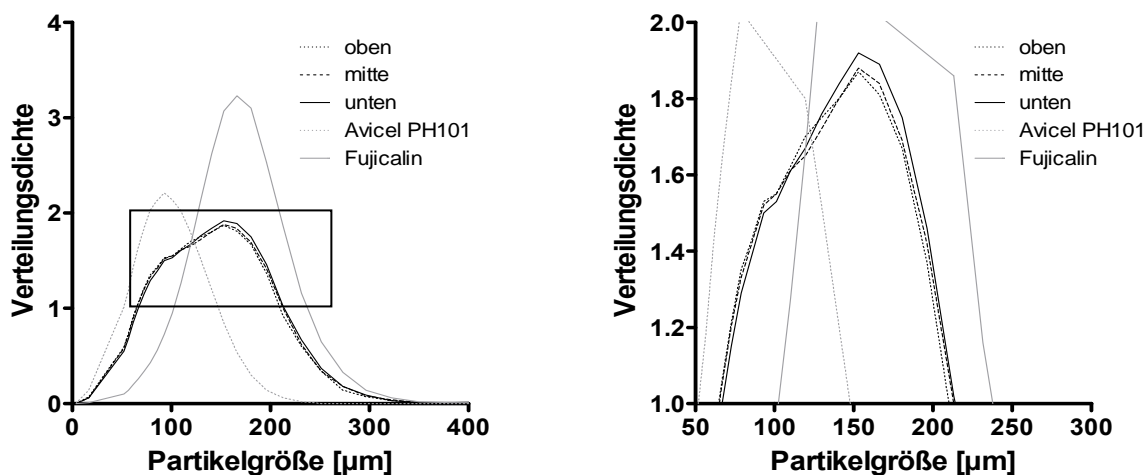


Abbildung 5.47: Links: Verteilungsdichte der Komponenten sowie Fraktionen der Mischung aus Fujicalin und Avicel PH101 vor dem Fluidisieren. Rechts: Vergrößerung des markierten Ausschnitts von links.

In Abbildung 5.48 ist exemplarisch die Entmischung nach einer vier minütigen Fluidisierung einer 50 / 50% (m/m) Mischung von Fujicalin und Avicel PH101 anhand der gemessenen Partikelgrößenverteilungen dargestellt.

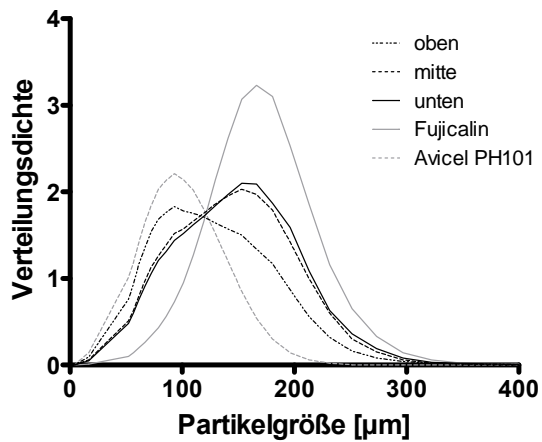


Abbildung 5.48: Verteilungsdichten der Fraktionen der Fujicalin / Avicel PH101-Mischung nach dem Fluidisieren sowie der Komponenten.

In Abbildung 5.48 kann man einen deutlichen Unterschied zu den Verteilungskurven aus Abbildung 5.47 erkennen. Die gemessenen Partikelgrößenverteilungen der einzelnen Fraktionen (oben, mitte und unten) zeigen eine unterschiedliche Form. Dies ist besonders deutlich für die Verteilung der oberen Fraktion im Vergleich zu den Fraktionen mitte und unten. Die Verteilung der oberen Fraktion ist stark nach links zu den kleineren Partikelgrößen verschoben. Hieraus kann geschlossen werden, dass sich in der oberen Fraktion ein hoher Anteil von Avicel PH101 befindet.

Im Folgenden werden nur die Differenzen zwischen den äußeren Fraktionen dargestellt. Die ausführliche Berechnung des Δd_{50} anhand der Summenverteilungsfunktion ist in Abschnitt 4.2.6 dargestellt und beschrieben.

5.6.1.3 Grad der Segregation

Zur Bewertung wurde der Segregationsgrad auf Basis der Größen- und Anteilsunterschiede (Δd_{50} bzw. ΔA), welche durch die Entmischungsexperimente hervorgerufen wurden, wie folgt eingestuft (s. Tabelle 5.48):

Tabelle 5.48: Qualitative Einstufung des Segregationsgrades für Partikelgröße (d_{50}) und Anteil (A).

Symbol	-	-/+	+	++
In Worten	gering	mittel	hoch	sehr hoch
Δd_{50} [µm]	< 5	5 – 10	10 – 20	> 20
ΔA [%]	< 2	2 – 5	5 – 10	> 10

5.6.2 Fluidisierung

Für die Fluidisierungsversuche wurden aufgrund des bekannten Wissens sowie der bisherigen Erkenntnisse folgendes Segregationsverhalten der Mischungen erwartet (s. Tabelle 5.49):

Tabelle 5.49: Erwarteter Entmischungsgrad nach Fluidisierung der Mischungen.

Dichteunterschied \ Größenunterschied	ja	nein
ja	++	+
nein	+	-

Einteilung des Entmischungsgrades

- gering +/- mittel + hoch ++ sehr hoch

5.6.2.1 Avicel PH102 / P200-Mischungen

In Tabelle 5.50 sind die Δd_{50} - und ΔA -Werte vor und nach Fluidisierung der untersuchten Mischungen aufgeführt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 5.49 ff. grafisch dargestellt. Die ausführlichen Versuchsdaten sind in Tabelle 10.35 im Anhang zu finden.

Tabelle 5.50: Δd_{50} - und ΔA -Werte der untersuchten Mischungen vor und nach Fluidisierung (Versuch: n = 2, Messung: n = 2 bzw. 3¹⁵).

Zusammensetzung [%]	Versuchszeit [min]	Δd_{50} [μm]		ΔA [%]	
		Mw	min max	Mw	min max
50 / 50	0	0,96	0,44	-4,79	-3,84
			1,47		-5,74
	4	11,65	10,32	0,93	-2,20
			12,99		4,06
70 / 30	0	3,52	2,04	0,64	-1,06
			5,00		2,35
	4	17,51	13,69	4,60	2,64
			21,33		6,55
90 / 10	0	2,10	0,70	0,18	-0,17
			3,49		0,54
	4	15,67	13,55	-0,62	-1,29
			17,79		0,06

¹⁵ Messungen n = 2 für die Partikelgröße und n = 3 für den Anteil

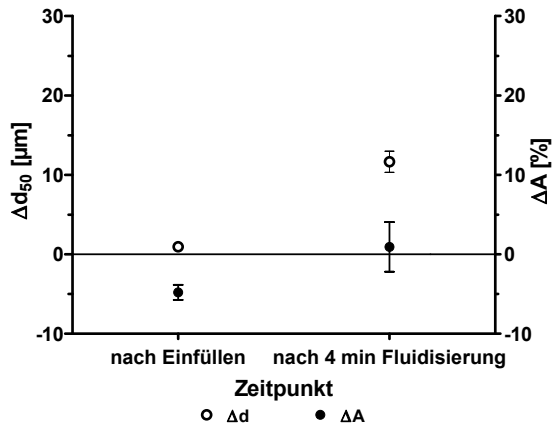
50 / 50% (m/m) Mischungen

Abbildung 5.49: Δd_{50} - und ΔA -Werte der untersuchten 50 / 50% (m/m) Mischungen vor und nach Fluidisierung (Versuch: $n = 2$, Messung: $n = 2$ bzw. 3).

Anhand Tabelle 5.50 und Abbildung 5.49 kann für die einzelnen Mischungen folgendes festgestellt werden:

- Nach dem Einfüllen wird ein kleiner Δd_{50} sowie ein Anteilsunterschied von -4,79% festgestellt, das bedeutet, dass der Pearlitol 200SD-Anteil in der unteren Fraktion größer ist als in der oberen.
- Der Anteilsunterschied hat nach der Fluidisierung abgenommen und das Vorzeichen kehrt sich um. Der Δd_{50} hat nach der Durchströmung mit Luft zugenommen. Das bedeutet, dass es durch Fluidisierung zu einer Auftrennung nach der Partikelgröße im Bulk gekommen ist. Das positive Vorzeichen bedeutet, dass sich in der oberen Fraktion kleinere Partikel befinden als in der unteren.

Der Konzentrationsunterschied nach dem Einfüllen könnte zum einen durch den Größenunterschied zwischen den Substanzen bedingt sein. Wegen der ähnlichen Dichte sind die größeren Pearlitol 200SD-Partikel etwas schwerer und können somit beim Einfüllen etwas schneller in die Röhre gefallen sein.

Zum anderen kann sich das unterschiedliche Fließverhalten der beiden Substanzen auf die Anteilsveränderung ausgewirkt haben: Pearlitol 200SD ist im Gegensatz zu Avicel PH102 freifließend. Hierdurch ist es möglich, dass die Pearlitol-Partikel besser an der Trichterwand abgleiten, sich schneller als die Avicel-Partikel bewegen und damit zuerst die Röhrenbasis bzw. das Pulverbett erreicht haben.

70 / 30% (m/m) Mischungen

Für die 70 / 30% (m/m) Mischung konnte folgendes beobachtet werden (s. Abbildung 5.50):

- Nach dem Einfüllen werden analog zur 50 / 50% (m/m) Mischung kleine Δ -Werte für d_{50} und den Anteil festgestellt
- Durch die Fluidisierung hat der Δd_{50} -Wert auf 17,51 μm zugenommen, d.h. in der unteren Fraktion wurden erwartungsgemäß die größeren Partikel ermittelt. Analog dazu hat der Anteilsunterschied auf 4,60% zugenommen; damit wurde ein höherer Avicel PH102-Anteil in der unteren Fraktion festgestellt.

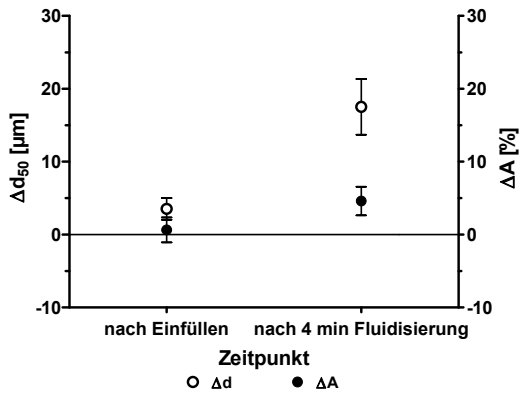


Abbildung 5.50: Δd_{50} - und ΔA -Werte der untersuchten 70 / 30% (m/m) Mischungen vor und nach Fluidisierung (Versuch: $n = 2$, Messung: $n = 2$ bzw. 3).

Nach dem Fluidisieren sind beide Δ -Werte dieser Mischung höher als bei der 50 / 50% (m/m) Mischung. Eine mögliche Ursache für die höhere Auftrennung könnten die unterschiedlichen Verteilungsbreiten der Komponenten sein: Die von Avicel PH102 ist breiter als von Pearlitol 200SD und ersteres liegt in dieser Mischung zu einem höheren Anteil vor - dies kann die Entmischung begünstigt haben. Außerdem kann gefolgert werden, dass analog zur Auftrennung nach der Größe auch eine Anteilsveränderung durch die Fluidisierung hervorgerufen wurde.

90 / 10% (m/m) Mischungen

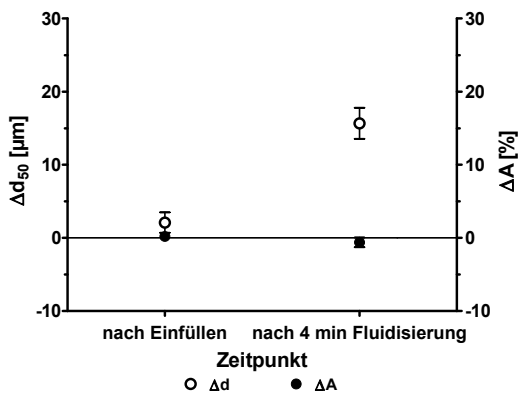


Abbildung 5.51: Δd_{50} - und ΔA -Werte der untersuchten 90 / 10% (m/m) Mischungen vor und nach Fluidisierung (Versuch: $n = 2$, Messung: $n = 2$ bzw. 3).

- Nach dem Einfüllen werden kleine Δ -Werte festgestellt.
- Nach Fluidisierung hat der Δd_{50} auf 15,67 μm zugenommen und ist damit ähnlich hoch, wie bei der 70 / 30%-Mischung. Dies könnte mit der breiteren Größenverteilung der Avicel PH102 Partikel zusammenhängen, welche in dieser Mischung mengenmäßig stärker vertreten sind. Jedoch konnte nur ein sehr geringer Anteilsunterschied ermittelt werden, der als vernachlässigbar klein angesehen werden kann.

Daraus lässt sich ableiten, dass bei dieser Mischung eine Segregation nur in der medianen Partikelgröße festzustellen ist, jedoch keinerlei Veränderungen der Komponentenanteile beobachtet werden konnten. Mögliche Ursachen wurden bereits bei der 50 / 50% (m/m) Mischung beschrieben.

Schlussfolgerungen für das System Avicel PH102 / Pearlitol 200SD

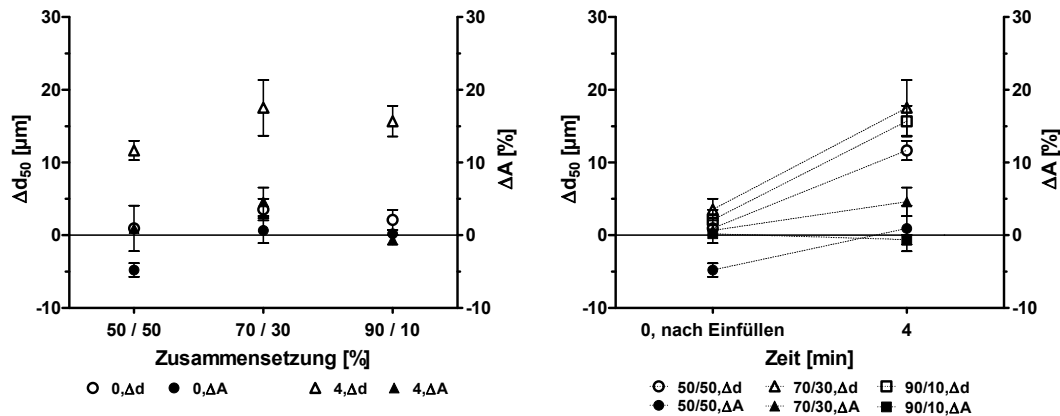


Abbildung 5.52: Links: Δd_{50} - und ΔA -Werte aller untersuchten A102 / P200-Mischungen vor und nach Fluidisierung in Abhängigkeit der jeweiligen Zusammensetzung. Rechts: Δ -Werte vor und nach Fluidisierung aller untersuchten Mischungen (Versuch: $n = 2$, Messung: $n = 2$ bzw. 3).

Abbildung 5.52 zeigt, dass es bei allen untersuchten Mischungszusammensetzungen zu einer Zunahme des Unterschiedes in der medianen Partikelgröße nach Fluidisierung gekommen ist. Für den Anteilsunterschied gilt dies nur für die 70 / 30% (m/m) Mischung. Hieraus kann man ableiten, dass es durch die Durchströmung mit Luft zu einer Auftrennung der Partikel nach ihrer Größe kommt. Es ist interessant, dass es durch die Fluidisierung zu keiner nennenswerten Veränderung der Komponentenanteile an den verschiedenen Untersuchungsstellen der Mischung gekommen ist. Hierbei könnte die unregelmäßige Form der Avicel PH102-Partikel zu einer Stabilisierung der Anteilsverhältnisse innerhalb der Mischung geführt haben. Eine ähnliche Beobachtung machten Swaminathan et al. (2000): Mischungen, die Trägerpartikel mit hoher Oberflächenrauigkeit enthalten, sind stabiler als solche deren Oberfläche glatt ist.

5.6.2.2 Fujicalin / Avicel PH101-Mischungen

In Tabelle 5.51 sowie in Abbildung 5.53 ff. sind die Δd_{50} - und ΔA -Werte vor und nach Fluidisierung der untersuchten Mischungen dargestellt. Die ausführlichen Versuchsdaten sind in Tabelle 10.36 im Anhang zu finden.

Tabelle 5.51: Δd_{50} - und ΔA -Werte der untersuchten Fuji / A101-Mischungen vor und nach Fluidisierung (Versuch: n = 2, Messung: n = 2 bzw. 3).

Zusammensetzung [%]	Versuchszeit [min]	Δd_{50} [μm]		ΔA [%]	
		Mw	min max	Mw	min max
50 / 50	0	3,07	2,56 3,58	0,75	0,51 0,98
	4	24,55	24,21 24,90	19,80	18,17 21,42
70 / 30	0	2,41	2,29 2,54	2,34	1,83 2,86
	4	20,67	16,41 24,93	13,95	10,24 17,66
90 / 10	0	-4,41	-3,80 -5,01	3,33	2,23 4,44
	4	13,95	12,18 15,73	8,02	6,77 9,28

50 / 50% (m/m) Mischungen

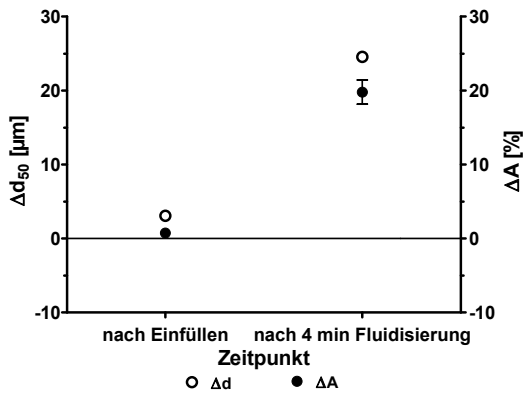


Abbildung 5.53: Δd_{50} - und ΔA -Werte der 50 / 50% (m/m) Mischungen vor und nach Fluidisierung (Versuch: n = 2, Messung: n = 2 bzw. 3).

- Der Δd_{50} -Wert beträgt nach dem Einfüllen $3,07\mu\text{m}$ und der Anteilsunterschied $0,75\%$, d.h. es liegen in der unteren Fraktion sowohl die größeren Partikel als auch ein minimal höherer Fujicalin-Anteil vor.
- Nach der Fluidisierung wurde eine Zunahme des Δd_{50} auf $24,55\mu\text{m}$ festgestellt. Analog dazu hat auch der ΔA auf $19,80\%$ zugenommen.

Nach der Fluidisierung werden die größeren Partikel und ein höherer Fujicalin-Anteil in der unteren Fraktion festgestellt. Die größeren und dichteren Fujicalin-Partikel werden vom Luftstrom nicht so lange mitgetragen, wie die von Avicel PH101 und reichern sich daher in der unteren Fraktion an.

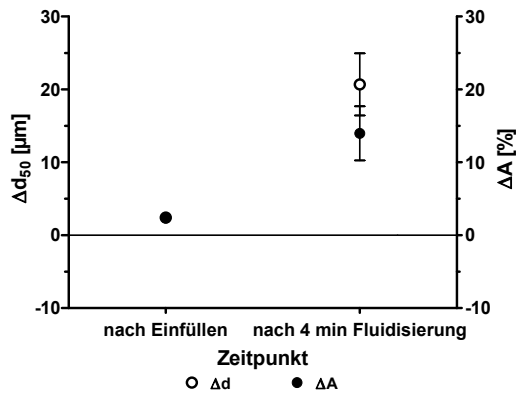
70 / 30% (m/m) Mischungen

Abbildung 5.54: Δd_{50} - und ΔA -Werte der 70 / 30% (m/m) Mischungen vor und nach Fluidisierung (Versuch: n = 2, Messung: n = 2 bzw. 3).

- Die Δ -Werte sind nach dem Einfüllen gering und haben ein positives Vorzeichen, d.h. in der unteren Fraktion sind die Partikel etwas größer und der Anteil von Fujicalin ist hier etwas höher als in der oberen Fraktion.
- Nach Fluidisierung hat neben dem Δd_{50} auch der Anteilsunterschied zugenommen (20,67 μm bzw. 13,95%). Diese Werte sind im Vergleich zur 50 / 50% (m/m) Mischung geringer.

Die Ursache für den im Vergleich zur 50/50% (m/m) Mischung geringeren Anteilsunterschied nach dem Einfüllen kann neben der unterschiedlichen Größe und Dichte das unterschiedliche Fließverhalten der Komponenten sein. Da Fujicalin nahezu sphärische Partikel besitzt, könnten diese schneller an der Trichterwand abgeglitten sein, wohingegen Avicel PH101 dazu neigt dort anzuhängen. Darüber hinaus wird vermutet, dass die Fujicalin-Partikel wegen ihrer höheren Masse bzw. Dichte schneller in die Röhre gefallen sind.

Nach der Fluidisierung stellt man eine Erhöhung der beiden Δ -Werte fest, d.h. mit der Auftrennung nach der Größe ist die Entstehung von Anteilsunterschieden in den Fraktionen verbunden. Die möglichen Ursachen für die Auftrennung der Fujicalin / Avicel PH101-Mischung wurden bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben.

Im Vergleich zur 50 / 50% (m/m) Mischung sind die Δ -Werte geringer. Die Ursache für die etwas geringeren Unterschiede kann an der engeren Partikelgrößenverteilung von Fujicalin liegen, welches hier zu einem höheren Anteil vorliegt und sich somit im Vergleich nicht mehr ganz so stark aufgetrennt hat.

90 / 10% (m/m) Mischungen

- Es werden nach dem Einfüllen ein negativer Δd_{50} - und ein positiver ΔA -Wert ermittelt, d.h. in der unteren Fraktion sind sowohl mehr kleine Partikel als auch ein höherer Fujicalin-Anteil als in der oberen zu finden.
- Nach Fluidisierung konnte eine Zunahme der beiden Werte beobachtet werden. Das Vorzeichen des Δd_{50} wechselt von – nach +, woraus folgt, dass sich nach Durchströmung mit Luft die größeren Partikel in der unteren Fraktion angereichert haben. Analog zum Δd_{50} hat der Anteilsunterschied zugenommen. Jedoch ist dieser geringer als bei den anderen Mischungen.

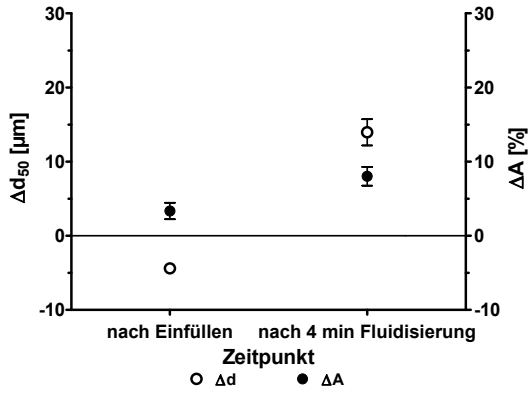


Abbildung 5.55: Δd_{50} - und ΔA -Werte der 90 / 10% (m/m) Mischungen vor und nach Fluidisierung (Versuch: n = 2, Messung: n = 2 bzw. 3).

Der festgestellte Anteilsunterschied der äußeren Fraktionen kann möglicherweise beim Mischen bzw. beim Einfüllen der Mischung entstanden sein: Da sich die Substanzen sehr stark in Größe, Dichte und Form unterscheiden, kann es bereits beim Mischen durch interpartikuläre Haftkräfte zu einer Agglomeration von Avicel PH101-Partikeln gekommen sein [de Silva (1997)], welche zu diesem Anteilsunterschied geführt haben können. Ebenso kann es durch die starke Kohäsion zur Bildung von Bereichen mit Partikeln hoher und niedriger Dichte gekommen sein [Faqih et al. (2006)].

Schlussfolgerungen für das System Fujicalin / Avicel PH101

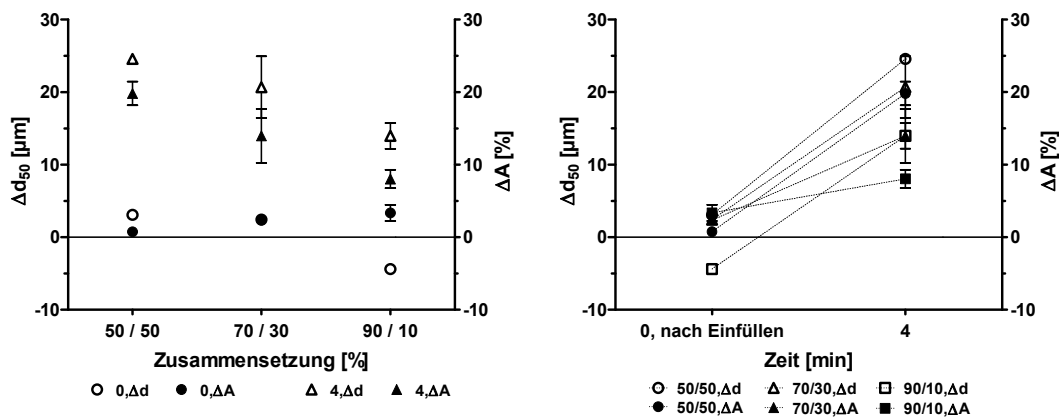


Abbildung 5.56: Links: Δd_{50} - und ΔA -Werte aller untersuchten Fuji / A101-Mischungen vor und nach Fluidisierung in Abhängigkeit der jeweiligen Zusammensetzung. Rechts: Δ -Werte vor und nach Fluidisierung aller untersuchten Mischungen (Versuch: n = 2, Messung: n = 2 bzw. 3).

Abbildung 5.56 zeigt, dass es bei allen untersuchten Mischungszusammensetzungen zu einer starken Zunahme des Unterschiedes in der medianen Partikelgröße nach Fluidisierung gekommen ist. Für den Anteilsunterschied gilt dies nur für die 50 / 50% (m/m) und 70 / 30% (m/m) Mischungen. Hieraus kann abgeleitet werden, dass die Durchströmung mit Luft eine hohe bis sehr hohe Auftrennung der Partikel nach ihrer Größe sowie nach dem Anteil hervorgerufen hat. Dieses Verhalten kann mit den stark unterschiedlichen Eigenschaften der Komponenten (z.B. Größe, Form, Dichte) zusammenhängen, wodurch sich die Partikel unter dem Einfluss der Durchströmung aufgetrennt haben.

Insgesamt wird aus den Ergebnissen abgeleitet, dass der Unterschied in Größe und Dichte bei den durchgeführten Experimenten zu einer Entmischung geführt hat. Der Grad der Entmischung nahm ab, wenn der Anteil der Komponente mit der breiteren Partikelgrößenverteilung (hier: Avicel PH101) abgenommen hat.

5.6.2.3 Fujicalin / Pearlitol 200SD-Mischungen

In Tabelle 5.52 und in Abbildung 5.57 ff. sind die Δd_{50} - und ΔA -Werte vor und nach Fluidisierung der untersuchten Mischungen aufgeführt. Die ausführlichen Versuchsdaten sind in Tabelle 10.37 im Anhang zu finden.

Tabelle 5.52: Δd_{50} - und ΔA -Werte der untersuchten Fuji / P200-Mischungen vor und nach Fluidisierung (Versuch: n = 2, Messung: n = 2 bzw. 3).

Zusammensetzung [%]	Versuchszeit [min]	Δd_{50} [μm]		ΔA [%]	
		Mw	min max	Mw	min max
50 / 50	0	-4,42	-3,25 -5,60	-0,98	-1,09 -0,87
	4	0,57	0,22 0,92	-1,18	-1,27 -1,08
70 / 30	0	-1,32	-3,37 0,72	-1,13	-1,81 -0,46
	4	2,14	1,35 2,93	-1,89	-1,98 -1,80
90 / 10	0	1,77	-0,24 3,79	-0,68	-0,81 -0,56
	4	1,82	1,33 2,30	-1,26	-1,42 -1,09

50 / 50% (m/m) Mischungen

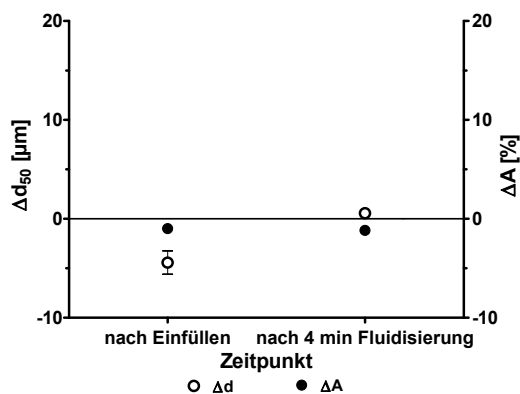


Abbildung 5.57: Δd_{50} - und ΔA -Werte der 50 / 50% (m/m) Mischungen vor und nach Fluidisierung (Versuch: n = 2, Messung: n = 2 bzw. 3).

- Nach dem Einfüllen der Mischung beträgt der Δd_{50} -Wert $-4,42\mu\text{m}$, d.h. in der unteren Fraktion liegen kleinere Partikel als in der oberen vor. Der Anteilsunterschied wird als vernachlässigbar klein angesehen.

- Nach der Fluidisierung ist es neben einem Vorzeichenwechsel auch zu einer Abnahme des Δd_{50} -Wertes auf $0,57\mu\text{m}$ gekommen. Der Anteilsunterschied hat auf $-1,18\%$ geringfügig zugenommen.

Die Fluidisierung führt bei dieser Mischung zu einer Angleichung der medianen Partikelgröße in den äußeren Fraktionen. Da die Substanzen eine ähnliche Partikelgröße haben, wurde auf Grund der höheren Dichte von Fujicalin erwartet, dass dieses sich in der unteren Fraktion anreichert. Da die Δ -Werte sehr klein sind, ist hier keine eindeutige Aussage über die Richtung der Entmischung möglich. Es wird festgestellt, dass der Dichteunterschied zu keiner gravierenden Entmischung durch Fluidisierung geführt hat.

70 / 30% (m/m) Mischungen

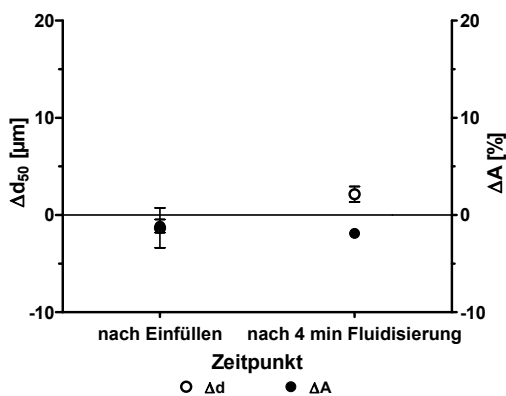


Abbildung 5.58: Δd_{50} - und ΔA -Werte der 70 / 30% (m/m) Mischungen vor und nach Fluidisierung (Versuch: n = 2, Messung: n = 2 bzw. 3).

- Nach dem Einfüllen werden kleine, negative Δ -Werte ermittelt, woran man erkennt, dass in der unteren Fraktion, zum einen etwas kleinere Partikel, zum anderen ein etwas höherer Pearlitol 200SD-Anteil vorliegt.
- Nach Fluidisierung hat der Δd_{50} -Wert zugenommen und das Vorzeichen hat sich umgekehrt, d.h. größere Partikel haben sich erwartungsgemäß in der unteren Fraktion angereichert. Der Anteilsunterschied hat durch die Durchströmung mit Luft geringfügig zugenommen.

Aufgrund der kleinen Δ -Werte wird gefolgert, dass es zu keiner gravierenden Auftrennung nach der Größe bzw. dem Anteil der Komponenten gekommen ist.

90 / 10% (m/m) Mischungen

- Nach dem Einfüllen werden geringe Δ -Werte festgestellt.
- Nach der Fluidisierung ist es lediglich zu einer minimalen Veränderung dieser Werte gekommen, woraus gefolgert wird, dass es bei dieser Mischung zu keiner Entmischung durch Fluidisierung gekommen ist.

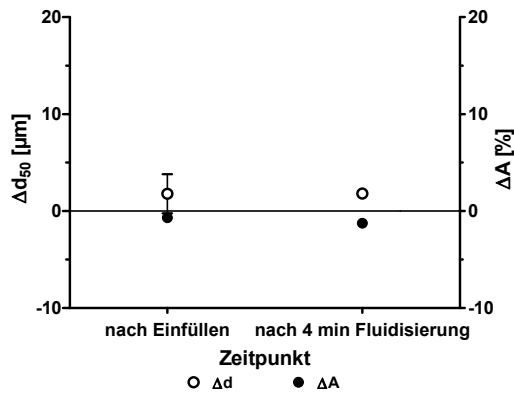


Abbildung 5.59: Δd_{50} - und ΔA -Werte der 90 / 10% (m/m) Mischungen vor und nach Fluidisierung (Versuch: $n = 2$, Messung: $n = 2$ bzw. 3).

Es wird festgestellt, dass die Fluidisierung keine gravierenden Veränderungen der Δ -Werte hervorgerufen hat.

Schlussfolgerungen für das System Fujicalin / Pearlitol 200SD

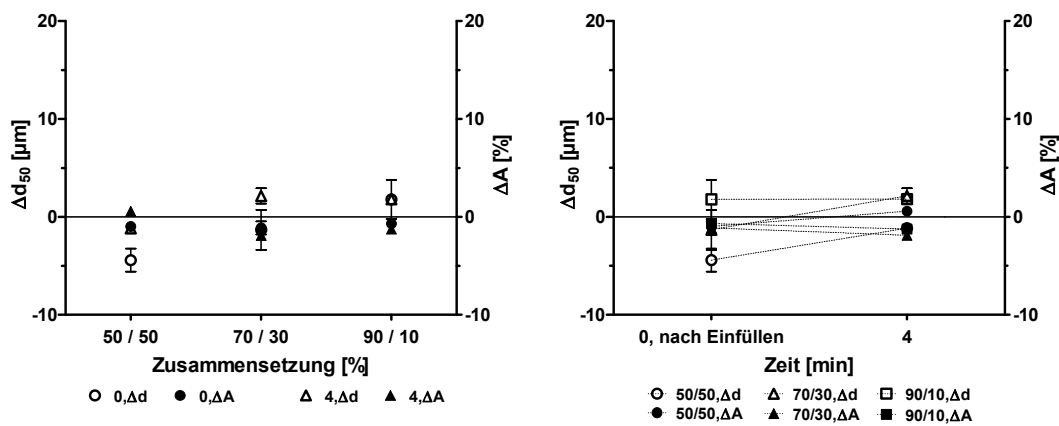


Abbildung 5.60: Links: Δd_{50} - und ΔA -Werte aller untersuchten Fuji / P200-Mischungen vor und nach Fluidisierung in Abhängigkeit der jeweiligen Zusammensetzung. Rechts: Δ -Werte vor und nach Fluidisierung aller untersuchten Mischungen. (Versuch: $n = 2$, Messung: $n = 2$ bzw. 3).

Es wurden vor und nach Fluidisierung, unabhängig von der Mischungszusammensetzung, kleine Δ -Werte festgestellt, d.h. das Einfüllen und die Durchströmung mit Luft haben keine nennenswerte Segregation hervorgerufen. Darüber hinaus wird gefolgert, dass der Dichteunterschied allein keine nennenswerte Entmischung durch Fluidisierung verursacht hat.

5.6.2.4 Pearlitol 200SD / Lactopress-Mischungen

In Tabelle 5.53 und Abbildung 5.61 ff. sind die Δd_{50} - und ΔA -Werte vor und nach Fluidisierung der untersuchten Mischungen aufgeführt. Die ausführlichen Versuchsdaten sind in Tabelle 10.38 im Anhang zu finden.

Tabelle 5.53: Δd_{50} - und ΔA -Werte der untersuchten P200 / LP-Mischungen vor und nach Fluidisierung (Versuch: n = 2, Messung: n = 2 bzw. 3).

Zusammensetzung [%]	Versuchszeit [min]	Δd_{50} [μm]		ΔA [%]	
		Mw	min max	Mw	min max
50 / 50	0	-0,02	-2,33 2,30	-1,89	-3,32 -0,47
	4	4,82	4,77 4,86	-0,78	-1,14 -0,41
70 / 30	0	-1,54	-1,75 -1,33	-2,09	-2,47 -1,70
	4	2,79	2,09 3,48	0,56	0,55 0,58
90 / 10	0	-2,58	-5,83 0,67	-0,92	-1,82 -0,02
	4	3,27	2,57 3,97	1,30	1,27 1,34

50 / 50% (m/m) Mischungen

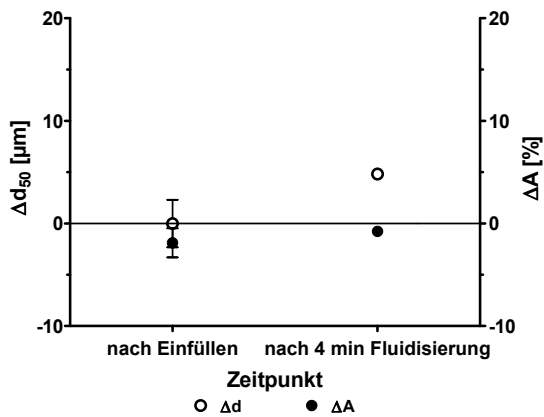


Abbildung 5.61: Δd_{50} - und ΔA -Werte der 50 / 50% (m/m) Mischungen vor und nach Fluidisierung (Versuch: n = 2, Messung: n = 2 bzw. 3).

- Die Δ -Werte liegen für den d_{50} nahezu bei null und eine geringe negative Ausprägung kann für den Anteilsunterschied festgestellt werden, d.h. der Pearlitol 200SD-Anteil ist in der unteren Fraktion geringer als in der oberen.
- Nach der Fluidisierung hat der Δd_{50} -Wert auf $4,82\mu\text{m}$ zugenommen, wohingegen der Anteilsunterschied etwas abgenommen hat.

Es wurden bei diesem Mischungssystem keine gravierenden Veränderungen der Δ -Werte nach Fluidisierung festgestellt.

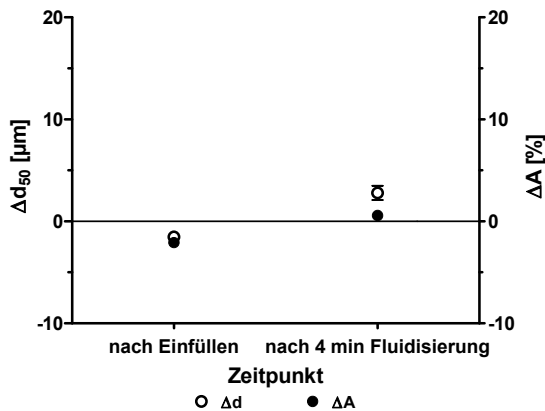
70 / 30% (m/m) Mischungen

Abbildung 5.62: Δd_{50} - und ΔA -Werte der 70 / 30% (m/m) Mischungen vor und nach Fluidisierung (Versuch: n = 2, Messung: n = 2 bzw. 3).

- Nach dem Einfüllen werden kleine Δ -Werte mit einem negativen Vorzeichen festgestellt. Hieraus wird gefolgert, dass sich mehr kleine Partikel und ein etwas höherer Lactopress-Anteil in der unteren Fraktion befunden haben.
- Nach der Fluidisierung hat sich das Vorzeichen der Δ -Werte umgekehrt. Außerdem hat der Δd_{50} geringfügig zugenommen; damit haben sich die größeren Partikel in der unteren Fraktion angereichert. Der Anteilsunterschied hat nach der Durchströmung mit Luft abgenommen.

Die Δ -Werte sind bei dieser Zusammensetzung ähnlich der 50 / 50% (m/m) Mischung. Der Größenunterschied ist nach Fluidisierung im Vergleich noch etwas geringer.

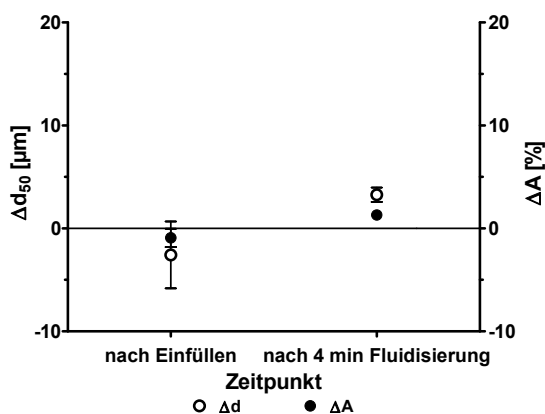
90 / 10% (m/m%) Mischungen

Abbildung 5.63: Δd_{50} - und ΔA -Werte der 90 / 10% (m/m%) Mischungen vor und nach Fluidisierung (Versuch: n = 2, Messung: n = 2 bzw. 3).

- Es können nach dem Einfüllen kleine, negative Δ -Werte festgestellt werden, d.h. in der unteren Fraktion befinden sich etwas mehr kleine Partikel und der Lactopress-Anteil ist höher als in der oberen. Jedoch zeigt sich für den Δd_{50} im Vergleich zu den anderen Mischungen die höchste Spannweite in den Ergebnissen.

- Nach der Fluidisierung haben die Δ -Werte zugenommen und das Vorzeichen hat sich umgekehrt. Daraus folgt, dass sich nach der Durchströmung mit Luft größere Partikel sowie ein höherer Pearlitol 200SD-Anteil in der unteren Fraktion befunden haben.

Schlussfolgerungen für das System Pearlitol 200SD / Lactopress

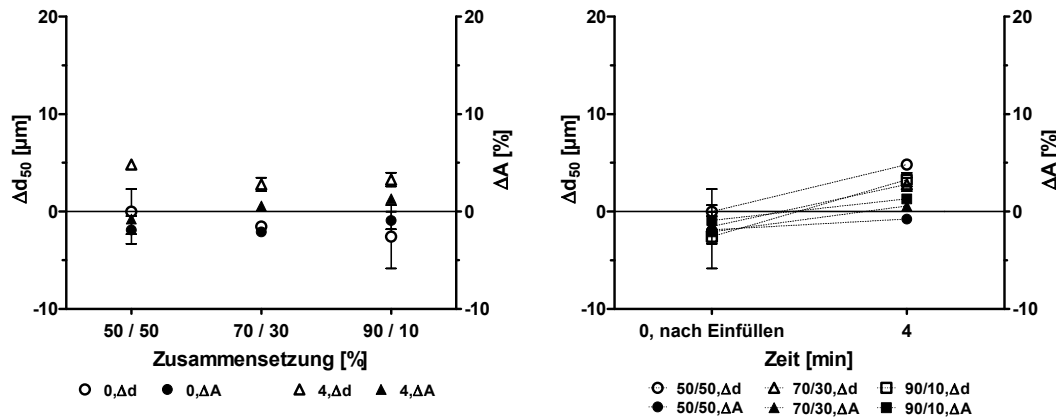


Abbildung 5.64: Links: Δd_{50} - und ΔA -Werte aller untersuchten P200 / LP-Mischungen vor und nach Fluidisierung in Abhängigkeit der jeweiligen Zusammensetzung. Rechts: Δ -Werte vor und nach Fluidisierung aller untersuchten Mischungen (Versuch: n = 2, Messung: n = 2 bzw. 3).

Da die Δ -Werte, unabhängig von der Zusammensetzung, sehr gering sind (s. Abbildung 5.64), kann gefolgert werden, dass Mischungen mit ähnlicher medianer Partikelgröße und Feststoffdichte zu keiner nennenswerten Segregation durch Fluidisierung neigen.

5.6.2.5 Fazit

Die Fluidisierungsversuche haben folgenden Entmischungsgrad bei den untersuchten Mischungen hervorgerufen:

Tabelle 5.54: Qualitative Ergebnisse der Δ -Werte nach Fluidisierung (Erwartetes Ergebnis in Klammern)

Größen- unterschied \ Dichteunter- schied	Δd_{50}		ΔA	
	ja	nein	ja	nein
ja	++ (++)	+ (+)	++ (++)	+ (+)
nein	-/+ (+)	-/+ (-)	-/+ (+)	-/+ (-)

Einteilung des Entmischungsgrades:

- gering +/- mittel + hoch ++ sehr hoch

Die ermittelten Resultate decken sich weitgehend mit den Erwartungen (s. Klammern). Darüber hinaus fällt auf, dass die Ergebnisse für beide Δ -Werte qualitativ gleich sind, d.h. anhand der Ausprägung der einen Messgröße kann auf die andere geschlossen werden.

Bei Mischungen, die sich in Partikelgröße und Feststoffdichte unterscheiden, konnte ein sehr hoher Entmischungsgrad festgestellt werden. Unterschieden sich die Komponenten einer Mischung nur in

ihrer Größe, konnte für diese Mischung eine hohe Entmischungsneigung durch Fluidisierung ermittelt werden. Sind die Komponenten von ähnlicher Größe und unterscheiden sich in der Feststoffdichte, wird entgegen der Erwartungen nur eine mittlere Entmischungsneigung festgestellt. Diese mittlere Entmischungsneigung wurde ebenfalls für die Mischung, deren Komponenten ähnliche Eigenschaften haben, festgestellt. Hier wurde lediglich eine geringe Segregation erwartet.

Auch bei Mischungen scheinen Partikelgrößenunterschiede der Hauptfaktor für Segregation zu sein. Sind die Komponenten sowohl in der Größe als auch der Feststoffdichte unterschiedlich, dann wird das Ausmaß der Entmischung weiter erhöht. Außerdem wurde festgestellt, dass bei den hier untersuchten pharmazeutisch relevanten Pulvern ein Dichteunterschied allein nicht zu einer wesentlichen Segregation nach der Größe bzw. des Anteils geführt hat.

Insgesamt zeigte sich, dass die Durchströmung des Bulks mit Luft bei den untersuchten Mischungen eine Auftrennung der Partikel nach ihrer Größe hervorrufen kann. Dies steht im Einklang mit Ergebnissen aus der Literatur: Nach Fluidisierung von Partikeln unterschiedlicher Größe bildeten die größeren bzw. dichteren Partikel die untere Schicht, da sie von der Luft weniger stark bzw. lang mitgetragen wurden als die kleineren bzw. weniger dichten [Formisani (1991), de Silva (1997), Hoomans et al. (2000)]. Die Ergebnisse der Mischungen von Avicel PH102 / Pearlitol 200SD und Fujicalin / Avicel PH101 zeigen außerdem, dass die Differenzen in den medianen Partikelgrößen zwischen den äußeren Fraktionen nach Fluidisierung etwa doppelt so hoch sind, wenn sich die Komponenten zusätzlich in der Dichte unterscheiden: $\Delta d_{50} = 12\mu\text{m}$ für Avicel PH102 / Pearlitol 200SD im Vergleich zu $\Delta d_{50} = 25\mu\text{m}$ für Fujicalin / Avicel PH101.

Beim Vergleich der Δd_{50} - und ΔA -Werte erkennt man, dass sich bei der Fujicalin / Avicel PH101-Mischung die Fluidisierung sowohl auf die Partikelgröße als auch auf die Anteile der einzelnen Fraktionen auswirkt. Betrachtet man diese Werte für die Avicel PH102 / Pearlitol 200SD-Mischungen stellt man lediglich eine Veränderung in der Partikelgröße fest. Es wird daher folgendes vermutet: Da die Komponenten dieser Mischungen eine ähnliche Dichte haben, erfolgt die Auftrennung ausschließlich über die Größe und davon abgeleitet über die Partikelmasse. Ein Grund für den geringen Anteilsunterschied kann die unregelmäßige Form der Avicel PH102-Partikel sein, die zu einer Stabilisierung des Systems geführt haben können. Außerdem kann eine breite und kontinuierliche Partikelgrößenverteilung dazu beitragen, dass die Segregationstendenz in einem partikulären System minimiert wird [Metzger et al (2011)]. Die breite Partikelgrößenverteilung von Avicel PH102 könnte bei der Mischung mit Pearlitol 200SD somit einer starken Segregation entgegengewirkt haben. Zur Ermittlung, welche weiteren Ursachen zu diesem Ergebnis geführt haben können, werden weitere Untersuchungen benötigt. Diese weiteren Untersuchungen sind nicht Teil der Zielsetzung dieser Arbeit.

5.6.3 Vibration

Es wird nach der Vibration folgendes Segregationsverhalten der Mischungen erwartet (s. Tabelle 5.55):

Tabelle 5.55: Erwartetes Segregationsverhalten der Mischungen nach Vibration.

Dichteunterschied		ja	nein
Größenunterschied		ja	nein
ja		++	+
nein		+	-

Einteilung des Entmischungsgrades

- gering +/- mittel + hoch ++ sehr hoch

5.6.3.1 Avicel PH102 / Pearlitol 200SD-Mischungen

Die Ergebnisse der Vibrationsversuche sind in Tabelle 5.56 zusammengefasst und in Abbildung 5.65 ff. grafisch dargestellt. Die ausführlichen Daten sind in Tabelle 10.39 im Anhang zu finden.

Tabelle 5.56: Δd_{50} - und ΔA -Werte der Avicel PH102 / Pearlitol 200SD Mischungen nach der jeweiligen Versuchszeit (Versuch n = 2, Messung n = 2 bzw. 3).

Zusammensetzung [%]	Versuchszeit [min]	Δd_{50} [μm]		ΔA [%]	
		Mw	min max	Mw	min max
50 / 50	0	-2,30	-2,42 -2,17	5,83	5,41 6,24
	10	0,47	-1,76 2,71	1,58	-0,95 4,10
	30	-10,51	-23,09 2,07	5,20	-0,95 11,34
70 / 30	0	-4,90	-7,11 -2,68	2,88	-0,28 6,03
	10	-13,61	-14,94 -12,27	4,17	4,08 4,25
	30	-0,80	-2,93 1,34	1,42	0,06 2,79
90 / 10	0	-2,47	-3,69 -1,25	-0,56	-0,78 -0,34
	10	-11,99	-12,72 -11,27	15,67	15,30 16,04
	30	-5,61	-18,61 7,40	7,00	-10,14 24,13

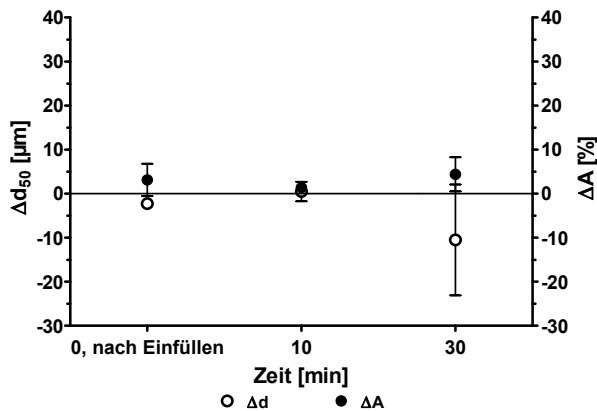
50 / 50% (m/m) Mischungen

Abbildung 5.65: Δd_{50} - und ΔA -Werte der 50 / 50% (m/m) Avicel PH102 / Pearlitol 200SD-Mischungen nach der jeweiligen Versuchszeit (Versuch n = 2, Messung n = 2 bzw. 3).

- Direkt nach dem Einfüllen kann ein kleiner Δd_{50} -Wert festgestellt werden. Da der Wert negativ ist, befinden sich die größeren Partikel in der hinteren Fraktion. Der Anteilsunterschied beträgt 5,83%, d.h. der Avicel PH102-Anteil ist in der vorderen Fraktion höher als in der letzten.
- Nach 10 Minuten Vibrationszeit hat sich der Δd_{50} -Wert verringert und es wurde ein Vorzeichenwechsel von – nach + festgestellt, d.h. die größeren Partikel befanden sich dann in der vorderen Fraktion. Analog zum Δd_{50} hat auch der Anteilsunterschied abgenommen.
- Der Betrag des Δd_{50} -Wertes ist nach 30 Minuten Vibration auf 10,51 μm gestiegen. Hierbei wurde erneut ein Vorzeichenwechsel von + nach -, festgestellt. Hier befanden sich die größeren Partikel, wie zu Beginn, in der hinteren Fraktion. Außerdem konnte eine große Spannweite der Ergebnisse beobachtet werden, die von -18,61 μm bis +7,40 μm reicht. Der ΔA hat ebenfalls zugenommen.

Es wird festgestellt, dass erst eine Vibrationsdauer von 30 Minuten zu einer Segregation nach der Größe geführt hat und es außerdem zu Anteilsänderungen innerhalb der Mischung gekommen ist. Die Substanzen haben sehr ähnliche Dichten und unterscheiden sich nur wesentlich in der medianen Partikelgröße und Verteilungsbreite. Diese unterschiedlichen Eigenschaften können mögliche Ursachen für das hier beobachtete Entmischungsverhalten sein. Da die Pearlitol 200SD-Partikel eine nahezu sphärische Form haben und etwas größer sind, können Lücken entstanden sein, zwischen denen die Avicel PH102 Partikel absinken konnten und sich dann in der vorderen Fraktion anreichern haben. Dies kann anhand der Anteilsmessungen bestätigt werden, wonach ein höherer Avicel PH102-Anteil in der vorderen Fraktion festgestellt werden konnte.

70 / 30% (m/m) Mischungen

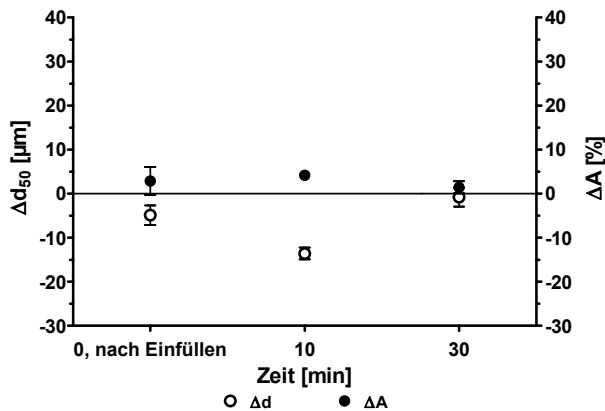


Abbildung 5.66: Δd_{50} - und ΔA -Werte der 70 / 30% (m/m) Avicel PH102 / Pearlitol 200SD-Mischungen nach der jeweiligen Versuchszeit (Versuch n = 2, Messung n = 2 bzw. 3).

- Direkt nach dem Einfüllen wird, wie bei der 50/50% (m/m) Mischung, ein negativer Δd_{50} -Wert festgestellt, d.h. in der vorderen Fraktion befinden sich kleinere Partikel. Der ΔA -Wert ist im Vergleich zur 50 / 50% (m/m) Mischung geringer.
- Nach 10 Minuten Vibrationszeit haben beide Δ -Werte zugenommen.
- Der Δd_{50} -Wert hat nach 30 Minuten Vibration abgenommen und ist geringer als nach dem Einfüllen. Analog hat auch der ΔA abgenommen.

Nach 10 Minuten Vibrationszeit wurde die höchste Auftrennung beobachtet. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Langzeitversuche mit Avicel PH102 sowie der Avicel PH102 / Granulat-Mischung, wonach innerhalb der ersten zwanzig Minuten eine hohe Variabilität in der Größenzusammensetzung der unterschiedlichen Trichterregionen beobachtet wurde und diese danach wieder abgenommen hat. Analog zum Δd_{50} ist der Anteilsunterschied zu diesem Untersuchungszeitpunkt am höchsten gefolgt von einer Abnahme. An den Vorzeichen der Δ -Werte kann man erkennen, dass in der vorderen Fraktion sowohl die kleineren Partikel als auch ein höherer Avicel PH102-Anteil ermittelt wurden. Darüber hinaus wurde beobachtet, dass die größeren Pearlitol 200SD Partikel im Bulk nach oben gestiegen sind.

90 / 10% (m/m) Mischungen

- Direkt nach dem Einfüllen können kleine, negative Werte für Δd_{50} und ΔA festgestellt werden, d.h. in der vorderen Fraktion befinden sich mehr kleine Partikel sowie ein etwas höherer Pearlitol 200SD-Anteil.
- Nach 10 Minuten Vibration ist der Δd_{50} -Wert angestiegen und analog hat auch der Anteilsunterschied zugenommen, d.h. in der vorderen Fraktion sind zum einen mehr kleine Partikel enthalten und zum anderen ist hier der Avicel PH102-Anteil höher als in der hinteren Fraktion, da es zu einem Vorzeichenwechsel (von – nach +) gekommen ist.
- Sowohl der Δd_{50} als auch der ΔA haben nach 30 Minuten Vibration abgenommen. Jedoch konnte hier eine große Spannweite in den Ergebnissen festgestellt werden.

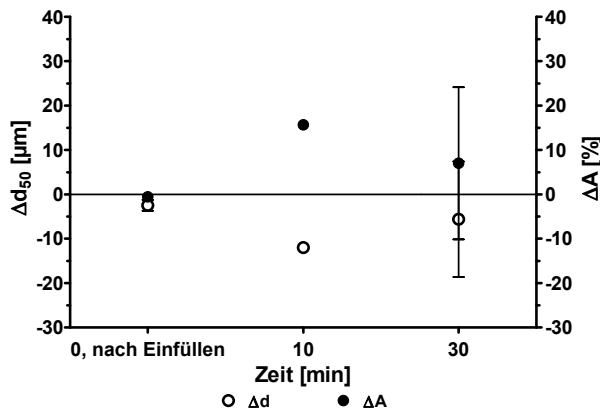


Abbildung 5.67: Δd_{50} - und ΔA -Werte der 90 / 10% (m/m) Avicel PH102 / Pearlitol 200SD-Mischungen nach der jeweiligen Versuchszeit (Versuch n = 2, Messung n = 2 bzw. 3).

Es fällt auf, dass sich Größe und Anteil in Abhängigkeit der Vibrationsdauer analog verhalten, jedoch mit entgegengesetztem Vorzeichen. Außerdem sind die Δd_{50} -Werte für diese Mischung zu allen Zeitpunkten negativ, woraus folgt, dass sich in der vorderen Fraktion mehr kleine Partikel befinden als in der hinteren. Bei dieser Mischung war somit der Paranus-Effekt zu beobachten. Die positiven ΔA -Werte lassen darauf schließen, dass sich mehr Avicel PH102 Partikel in der vorderen Fraktion befinden als in der hinteren. Zwischen den Messergebnissen kann folgender Zusammenhang hergestellt werden: Da Avicel PH102 eine kleinere mediane Partikelgröße als Pearlitol 200SD hat, können in der vorderen Fraktion sowohl ein höherer Avicel PH102-Anteil als auch kleinere d_{50} -Werte festgestellt werden. Die große Spannweite in den Ergebnissen deutet allerdings auf eine hohe Variabilität hin. Daher könnte es interessant sein, weitere Mischungen mit unterschiedlichen medianen Partikelgrößen und ähnlichen Feststoffdichten zu untersuchen, um zu überprüfen ob ähnliche Ergebnisse ermittelt werden können. Die detaillierten Untersuchungen sind nicht Bestandteil dieser Arbeit.

Schlussfolgerungen für das System Avicel PH102 / Pearlitol 200SD

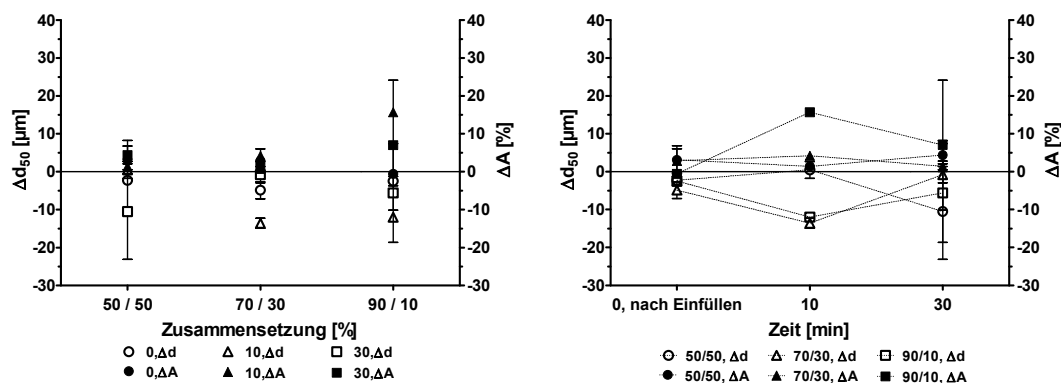


Abbildung 5.68: Δd_{50} - und ΔA -Werte aller untersuchten A102 / P200-Mischungen vor und nach 10 bzw. 30 Minuten Vibration in Abhängigkeit der jeweiligen Zusammensetzung (Versuch: n = 2, Messung: n = 2 bzw. 3). Rechts: Δ -Werte vor und nach Vibration aller untersuchten Mischungen.

Die Ergebnisse in Abbildung 5.68 zeigen, dass nach 10 Minuten Vibrationszeit die Größen- und Anteilsunterschiede zwischen den äußeren Fraktionen bei den 70 / 30 % (m/m) sowie 90 / 10 % (m/m) Mischungen am größten sind. Das bedeutet, dass sich die unterschiedlichen Partikelgrößen der Komponenten auf das Entmischungsverhalten durch Vibration ausgewirkt haben. Darüber hinaus konnte

bei allen Zusammensetzungen nach der Vibration der Paranuss-Effekt festgestellt werden, da sich die größeren Pearlitol 200SD Partikel in der hinteren Fraktion bzw. oberen Bereich des Trichters befanden.

5.6.3.2 Fujicalin / Avicel PH101 Mischungen

Die Ergebnisse der Vibrationsversuche sind in Tabelle 5.57 zusammengefasst und in Abbildung 5.69 ff. grafisch dargestellt. Die ausführlichen Daten sind in Tabelle 10.40 im Anhang zu finden.

Tabelle 5.57: Δd_{50} - und ΔA -Werte der Fujicalin / Avicel PH101-Mischungen nach der jeweiligen Versuchszeit (Versuch n = 2, Messung n = 2 bzw. 3).

Zusammensetzung [%]	Versuchszeit [min]	Δd_{50} [μm]		ΔA [%]	
		Mw	min max	Mw	min max
50 / 50	0	-4,05	-6,35	0,76	-1,43
			-1,76		2,95
	10	-12,33	-14,39	-8,34	-9,12
			-10,28		-7,55
	30	-14,59	-17,54	-8,73	-16,30
			-11,63		-1,15
70 / 30	0	-0,43	-2,35	-2,65	-2,65
			1,48		-2,64
	10	-4,60	-7,12	-0,38	-0,39
			-2,08		-0,36
	30	2,78	-7,97	5,22	-0,74
			13,54		11,17
90 / 10	0	-0,09	-2,81	-0,09	-0,27
			2,64		0,09
	10	-6,05	-6,27	5,33	0,57
			-5,82		10,08
	30	-4,44	-5,91	-2,62	-4,83
			-2,97		-0,40

50 / 50% (m/m) Mischungen

- Direkt nach dem Einfüllen wird ein kleiner, negativer Δd_{50} -Wert festgestellt. Der Anteilsunterschied beträgt 0,76%.
- Nach 10 Minuten Vibration hat sich der Δd_{50} -Wert auf -12,33 μm vergrößert, d.h. in der vorderen Fraktion befanden sich die kleinen Partikel. Analog dazu hat sich der Anteilsunterschied vergrößert und es ist zu einem Vorzeichenwechsel von + nach - gekommen, d.h. in der vorderen Fraktion bzw. im unteren Teil des Trichters war mehr Avicel PH101 vorhanden.
- Bei beiden Δ -Werten hat der Betrag nach 30 Minuten Vibration weiter zugenommen.

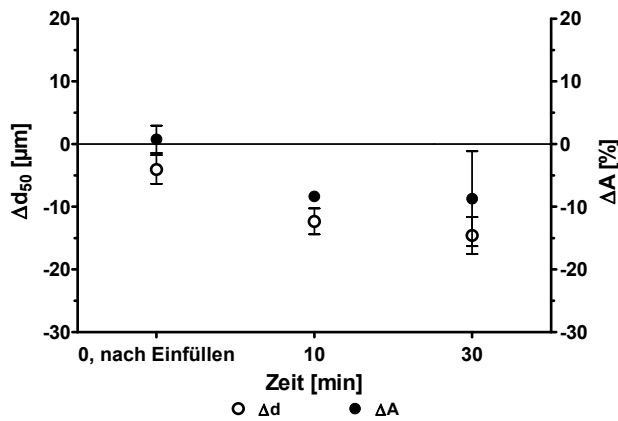


Abbildung 5.69: Δd_{50} - und ΔA -Werte der 50 / 50% (m/m) Fujicalin / Avicel PH101-Mischungen nach der jeweiligen Versuchszeit (Versuch n = 2, Messungen n = 2 bzw. 3).

Möglicherweise hat die Vibration bewirkt, dass sich die Fujicalin-Partikel trotz ihrer höheren Dichte nach oben bewegt haben, während die kleineren Avicel PH101-Partikel zwischen den Lücken nach unten gesunken sind. Da die Werte für den Δd_{50} sehr gering sind, ist es mit Unsicherheit verbunden, eine Aussage über die Partikelbewegungsrichtung durch die Vibration zu machen.

70 / 30% (m/m) Mischungen

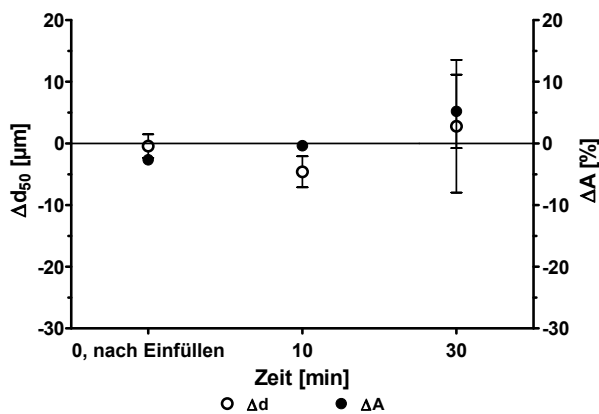


Abbildung 5.70: Δd_{50} - und ΔA -Werte der 70 / 30% (m/m) Fujicalin / Avicel PH101-Mischungen nach der jeweiligen Versuchszeit (Versuch n = 2, Messung n = 2 bzw. 3).

- Es wird nach dem Einfüllen ein kleiner, negativer Δd_{50} -Wert festgestellt. Der Anteilsunterschied beträgt -2,65%. Die negativen Werte bedeuten, dass in der vorderen Fraktion kleinere Partikel sowie ein höherer Avicel PH101-Anteil vorliegen.
- Nach 10 Minuten Vibration hat sich der Δd_{50} -Wert vergrößert, wohingegen sich der Anteilsunterschied verringert hat.
- Beim Δd_{50} -Wert wird nach 30 Minuten Vibration sowohl ein Vorzeichenwechsel als auch eine Abnahme festgestellt. Analog hierzu kehrt sich auch beim Anteilsunterschied das Vorzeichen um, jedoch hat der ΔA auf über 5% zugenommen.

Wie bei der Avicel PH102 / Pearlitol 200SD-Mischung wird der höchste Δd_{50} -Wert nach 10 Minuten Vibrationszeit festgestellt. Da dieser negativ ist, haben sich die größeren Partikel durch die Vibration nach oben bewegt, d.h. auch bei dieser Mischung konnte nach der Vibration der Paranus-Effekt beobachtet werden.

bachtet werden. Jedoch ist der ermittelte Anteilsunterschied klein. Eine mögliche Ursache kann der höhere Fujicalin-Anteil sein, wodurch kein so starker Anteilsgradient im Vergleich zur 50 / 50% (m/m) Mischung entstanden ist. Ebenso können die Haftkräfte der unregelmäßig geformten Avicel PH101-Partikel zu einer Stabilisierung der Mischung geführt haben, welche der Bewegung der Fujicalin-Partikel entgegengewirkt haben (s. Abbildung 5.71; vgl. Abschnitt 0).

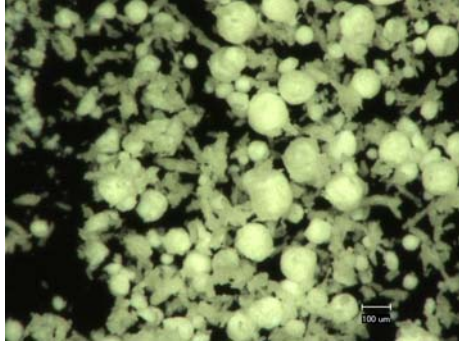


Abbildung 5.71: Mikroskop-Aufnahme (200-fache Vergrößerung) einer 70 / 30% (m/m) Mischung aus Fujicalin und Avicel PH101.

90 / 10% (m/m) Mischungen

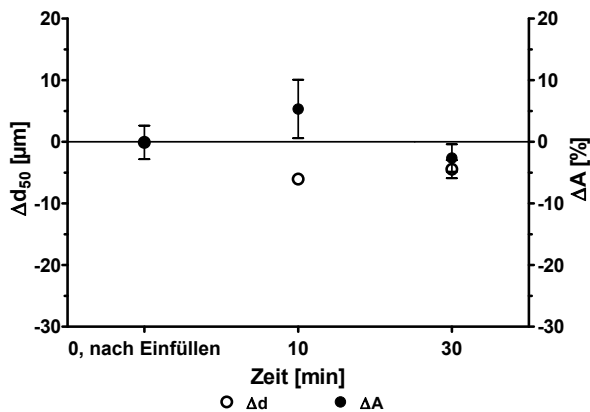


Abbildung 5.72: Δd_{50} - und ΔA -Werte der 90 / 10% (m/m) Fujicalin / Avicel PH101-Mischungen nach der jeweiligen Versuchszeit (Versuch n = 2, Messung n = 2 bzw. 3).

- Die Δd_{50} - und ΔA -Werte sind direkt nach dem Einfüllen sehr gering.
- Nach 10 Minuten Vibrationszeit haben die Δ -Werte zugenommen, d.h. in der vorderen Fraktion lagen kleinere Partikel sowie ein höherer Fujicalin-Anteil vor.
- Die Δ -Werte haben nach 30 Minuten Vibration abgenommen. Bei ΔA ist es zu einem Vorzeichenwechsel zwischen 10 und 30 Minuten Vibrationszeit gekommen. Somit lag am letzten Untersuchungszeitpunkt in der vorderen Fraktion ein höherer Avicel PH101-Anteil vor als in der hinteren, d.h. mit zunehmender Vibrationszeit sind die kleinen Avicel PH101-Partikel in den unteren Teil des Trichters gesunken. Dies wird durch den negativen ΔA -Wert bestätigt.

Für diese Mischung kann gefolgert werden, dass die Δd_{50} -Werte nach 10 Minuten Vibration am höchsten sind. Zwischen der Differenz des d_{50} und des Anteils lässt sich kein Muster wie bei der Avicel PH102 / Pearlitol 200SD-Mischung erkennen, da es beim ΔA zu einem Vorzeichenwechsel gekom-

men ist, wohingegen die Δd_{50} -Werte alle negativ waren. Obwohl die Fujicalin-Partikel größer und schwerer bzw. dichter sind, ist es zu einer Anreicherung von Fujicalin im oberen Teil des Trichters gekommen.

Schlussfolgerungen für das System Fujicalin / Avicel PH101

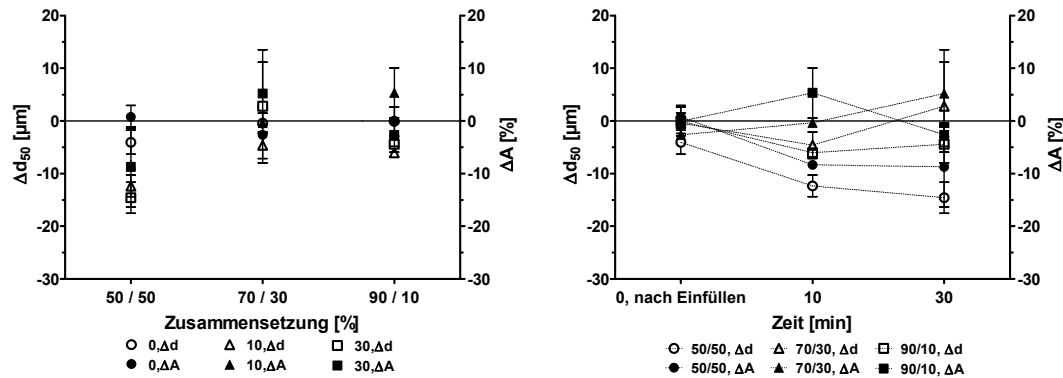


Abbildung 5.73: Links: Δd_{50} - und ΔA -Werte aller untersuchten Fuji / A101-Mischungen (Versuch: $n = 2$, Messung: $n = 2$ bzw. 3). Rechts: Δ -Werte nach den jeweiligen Versuchsdauern aller untersuchten Mischungen.

Bei diesem System hat der Unterschied in Partikelgröße und Feststoffdichte zu einer Entmischung durch Vibration geführt. Dies war besonders deutlich für die 50 / 50 % (m/m) Mischung festzustellen, bei der mit zunehmender Vibrationsdauer der Entmischungsgrad zugenommen hat (s. Abbildung 5.73). Mit steigendem Fujicalin-Anteil hat die Entmischungsneigung abgenommen.

5.6.3.3 Fujicalin / Pearlitol 200SD-Mischungen

Die Ergebnisse der Vibrationsversuche sind in Tabelle 5.58 zusammengefasst und in Abbildung 5.74 ff. grafisch dargestellt. Die ausführlichen Daten sind in Tabelle 10.41 im Anhang zu finden.

Tabelle 5.58: Δd_{50} - und ΔA -Werte der Fujicalin / Pearlitol 200SD-Mischungen nach der jeweiligen Versuchszeit (Versuch n = 2, Messung n = 2 bzw. 3).

Zusammensetzung [%]	Versuchszeit [min]	Δd_{50} [μm]		ΔA [%]	
		Mw	min max	Mw	min max
50 / 50	0	1,41	-2,85	-1,81	-1,90
			5,67		-1,72
	10	0,78	-0,54	1,54	0,24
			2,10		2,83
	30	-3,95	-4,49	3,89	3,57
			-3,40		4,21
70 / 30	0	4,05	1,22	0,44	-0,05
			6,88		0,92
	10	-1,96	-4,64	0,84	0,04
			0,72		1,63
	30	3,50	1,38	-1,13	-2,94
			5,62		0,68
90 / 10	0	2,94	0,86	0,54	0,53
			5,02		0,56
	10	-2,57	-5,79	-0,08	-0,51
			0,64		0,34
	30	0,92	-0,43	0,60	0,45
			2,26		0,76

50 / 50% (m/m) Mischungen

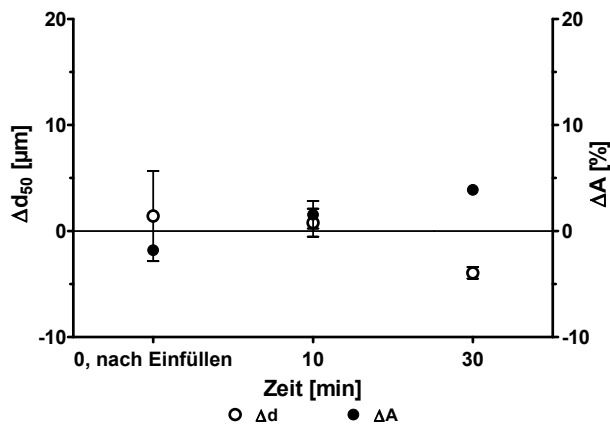


Abbildung 5.74: Δd_{50} - und ΔA -Werte der 50 / 50% (m/m) Fujicalin / Pearlitol 200SD-Mischungen nach der jeweiligen Versuchszeit (Versuch n = 2, Messung n = 2 bzw. 3).

- Es werden direkt nach dem Einfüllen kleine Δ -Werte festgestellt. Der Anteilsunterschied ist negativ, d.h. in der vorderen Fraktion ist ein höherer Pearlitol 200SD-Anteil zu finden.

- Nach 10 Minuten Vibration hat der Δd_{50} -Wert abgenommen. Analog zur medianen Partikelgröße ist es ebenfalls beim Anteilsunterschied zu einer Abnahme gekommen, des Weiteren wird ein Vorzeichenwechsel von – nach + festgestellt, d.h. es befand sich ein etwas höherer Pearlitol-Anteil in der hinteren Fraktion.
- Der Δd_{50} -Wert hat nach 30 Minuten Vibration zugenommen und das Vorzeichen hat gewechselt, d.h. es lagen in der vorderen Fraktion die kleinen Partikel vor. Analog dazu ist es zu einer Zunahme des ΔA -Wertes gekommen.

Bei dieser Mischung wurde nach 30 Minuten Vibration der Paranuss-Effekt festgestellt, da sich zu diesem Untersuchungszeitpunkt die größeren Partikel im oberen Teil des Trichters befanden, d.h. durch die Vibration des Bulks sind die kleineren Partikel zwischen den Lücken der größeren abgesunken. Die Anteilsbestimmung ergab, dass sich ein höherer Fujicalin-Anteil im unteren Teil des Trichters befand, d.h. bei ähnlicher Größe der Komponenten, sind die dichteren Partikel abgesunken.

70 / 30% (m/m) Mischungen

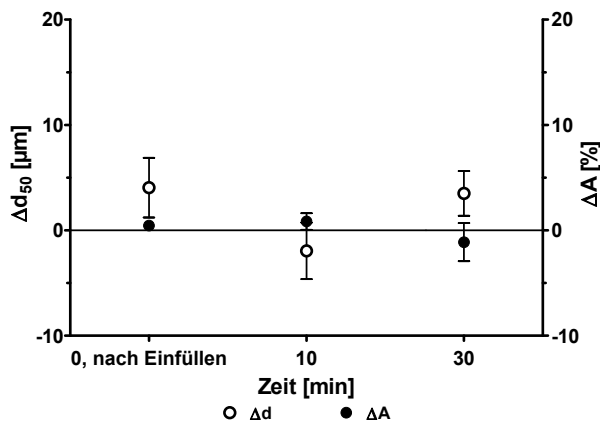


Abbildung 5.75: Δd_{50} - und ΔA -Werte der 70 / 30% (m/m) Fujicalin / Pearlitol 200SD-Mischungen nach der jeweiligen Versuchszeit (Versuch n = 2, Messung n = 2 bzw. 3).

- Direkt nach dem Einfüllen wird ein kleiner Δd_{50} -Wert ermittelt, welcher größer als bei der 50/50% (m/m) Mischung ist. Der Anteilsunterschied ist kleiner 1%.
- Nach 10 Minuten Vibration ist es für den Δd_{50} -Wert einerseits zu einem Vorzeichenwechsel gekommen und andererseits ist eine Abnahme erfolgt. Analog dazu konnte beim ΔA -Wert eine Zunahme festgestellt werden.
- Der Δd_{50} -Wert hat nach 30 Minuten Vibration zugenommen und die großen Partikel lagen in der vorderen Fraktion vor; dies ist am Vorzeichenwechsel zu erkennen. Analog dazu hat der ΔA -Wert zugenommen und dazu wird ein Vorzeichenwechsel von + nach – festgestellt.

Die Vorzeichenwechsel der Δ -Werte zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten lassen vermuten, dass sich die Zusammensetzung der Komponenten in den Trichterbereichen verändert, sich dadurch aber keine Segregationstendenz in eine konkrete Richtung ausmachen lässt.

90 / 10% (m/m) Mischungen

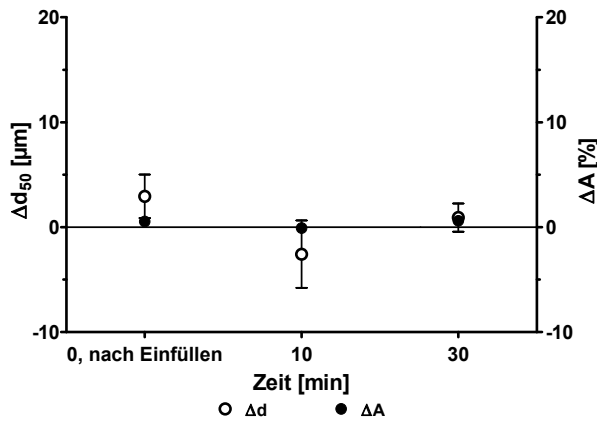


Abbildung 5.76: Δd_{50} - und ΔA -Werte der 90 / 10% (m/m) Fujicalin / Pearlitol 200SD-Mischungen nach der jeweiligen Versuchszeit (Versuch n = 2, Messung n = 2 bzw. 3).

- Direkt nach dem Einfüllen werden kleine, positive Δ -Werte festgestellt, d.h. in der vorderen Fraktion sind größere Partikel sowie ein etwas höherer Fujicalin-Anteil zu finden.
- Nach 10 Minuten Vibration ist es bei beiden Δ -Werten zu einem Vorzeichenwechsel gekommen, d.h. es befanden sich in der vorderen Fraktion kleinere Partikel. Der Anteilsunterschied von -0,08% wird als vernachlässigbar klein angesehen.
- Bei den Δ -Werten haben sich nach 30 Minuten Vibration die Vorzeichen wieder umgekehrt und werden wegen ihres geringen Betrags als vernachlässigbar klein angesehen.

Analog zur 70 / 30% (m/m) Mischung lässt sich kaum eine Segregation feststellen. Auch hier ist keine eindeutige Entmischungsrichtung zu erkennen, weil das Vorzeichen zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten wechselt. Hierauf wurde bereits bei der 70 / 30% (m/m) eingegangen.

Schlussfolgerungen für das System Fujicalin / Pearlitol 200SD

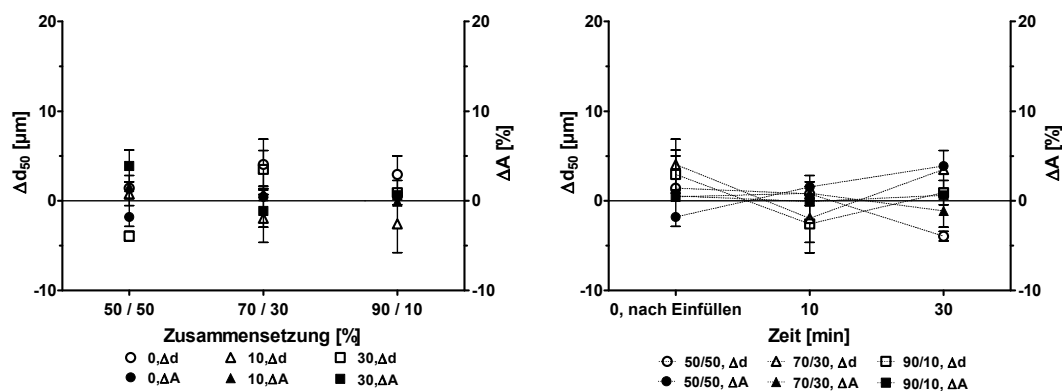


Abbildung 5.77: Links: Δd_{50} - und ΔA -Werte aller untersuchten Fuji / P200-Mischungen nach den jeweiligen Versuchszeiten (Versuch: n = 2, Messung: n = 2 bzw. 3). Rechts: Δ -Werte vor und nach Vibration aller untersuchten Mischungen.

Anhand der Ergebnisse (s. Abbildung 5.77) kann gefolgert werden, dass Komponenten mit unterschiedlichen Feststoffdichten bei ähnlicher medianer Partikelgröße kaum zur Entmischung durch Vibration neigen.

5.6.3.4 Pearlitol 200SD / Lactopress-Mischungen

Die Ergebnisse der Vibrationsversuche sind in Tabelle 5.59 zusammengefasst und in Abbildung 5.78 ff. grafisch dargestellt. Die ausführlichen Daten sind in Tabelle 10.42 im Anhang zu finden.

Tabelle 5.59: Δd_{50} - und ΔA -Werte der Pearlitol 200SD / Lactopress-Mischungen nach der jeweiligen Versuchszeit (Versuch n = 2, Messung n = 2 bzw. 3).

Zusammensetzung [%]	Versuchszeit [min]	Δd_{50} [μm]		ΔA [%]	
		Mw	min max	Mw	min max
50 / 50	0	2,38	0,94 3,83	1,93	-0,09 3,95
	10	-1,14	-2,63 0,34	0,34	0,00 0,67
	30	0,83	-2,24 3,89	5,16	3,41 6,91
70 / 30	0	0,82	0,24 1,41	1,69	1,52 1,87
	10	-0,32	-2,34 1,70	-0,52	-5,36 4,33
	30	5,93	5,19 6,66	4,17	3,81 4,53
90 / 10	0	0,95	0,22 1,68	-0,51	-1,34 0,32
	10	1,64	0,59 2,68	0,89	0,31 1,47
	30	7,21	4,41 10,01	0,57	-1,00 2,13

50 / 50% (m/m) Mischungen

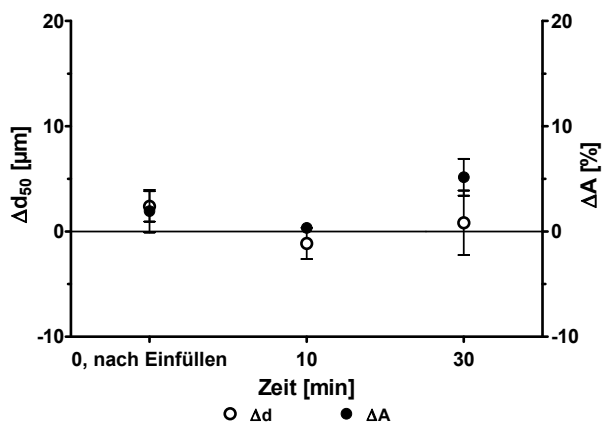


Abbildung 5.78: Δd_{50} - und ΔA -Werte der 50 / 50% (m/m) Pearlitol 200SD / Lactopress-Mischungen nach der jeweiligen Versuchszeit (Versuch n = 2, Messung n = 2 bzw. 3).

- Die Δ -Werte sind direkt nach dem Einfüllen gering und haben einen positiven Wert, d.h. in der vorderen Fraktion befinden sich die größeren Partikel und ein etwas höherer Pearlitol 200SD-Anteil als in der hinteren.
- Nach 10 Minuten Vibration ist es zu einer Abnahme und einem Vorzeichenwechsel des Δd_{50} -Wertes von + nach - gekommen, d.h. die kleinen Partikel befanden sich in der vorderen Fraktion. Analog zum Δd_{50} hat auch der Anteilsunterschied abgenommen.
- Nach 30 Minuten Vibration hat das Vorzeichen des Δd_{50} -Wertes gewechselt und der Betrag hat mit zunehmender Vibrationsdauer abgenommen. Jedoch ist der Anteilsunterschied auf über 5% gestiegen.

Die Ergebnisse zeigen, dass erst nach 30 Minuten Vibration ein hoher Anteilsunterschied festgestellt werden kann. Im Gegensatz dazu kann der ermittelte Unterschied in der Partikelgröße zu allen Untersuchungszeitpunkten als vernachlässigbar klein angesehen werden.

70 / 30% (m/m) Mischungen

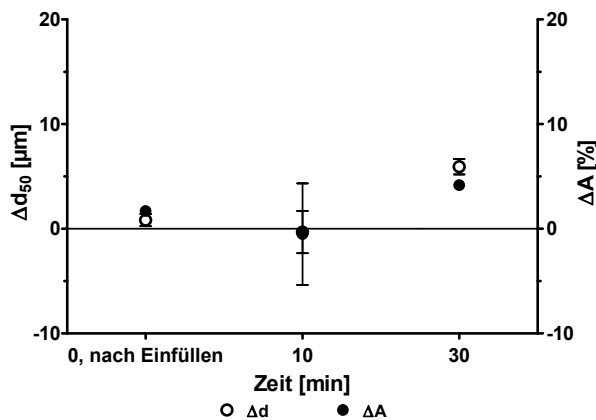


Abbildung 5.79: Δd_{50} - und ΔA -Werte der 70 / 30% (m/m) Pearlitol 200SD / Lactopress-Mischungen nach der jeweiligen Versuchszeit (Versuch n = 2, Messung n = 2 bzw. 3).

- Der Δd_{50} -Wert ist direkt nach dem Einfüllen klein und positiv, d.h. in der vorderen Fraktion liegen die größeren Partikel sowie ein geringfügig höherer Pearlitol-Anteil vor; der Anteilsunterschied zwischen den äußeren Fraktionen beträgt 1,93%.
- Nach 10 Minuten Vibration ist es neben einer Abnahme zu einem Vorzeichenwechsel des Δd_{50} -Wertes von + nach - gekommen, d.h. die kleinen Partikel befanden sich in der vorderen Fraktion. Analog zum Δd_{50} hat auch der Anteilsunterschied abgenommen. Auffällig ist die hohe Spannweite beider Δ -Werte.
- Das Vorzeichen des Δd_{50} -Wertes hat nach 30 Minuten gewechselt und hat mit zunehmender Vibrationsdauer auf ca. $6\mu\text{m}$ zugenommen. Analog dazu ist der Anteilsunterschied auf ca. 5% gestiegen.

Aus den Ergebnissen lässt sich folgern, dass erst nach 30 Minuten Vibration eine mittlere Entmischung festgestellt werden kann. Die positiven Δ -Werte bedeuten, dass sich die größeren Partikel sowie ein höherer Pearlitol 200SD-Anteil in der vorderen Fraktion befanden. Dies steht teilweise im Widerspruch zu den Erwartungen, wonach bei gleicher Feststoffdichte der Anteil der größeren Komponente (hier: Lactopress) in der letzten Fraktion erwartet wurde. Um das Verhalten einer solchen

Mischung besser interpretieren zu können, müssten Untersuchungen weiterer Mischungen durchgeführt werden, deren Komponenten in ihren Eigenschaften sehr ähnlich sind. Diese Untersuchungen sind nicht Bestandteil dieser Arbeit.

90 / 10% (m/m) Mischungen

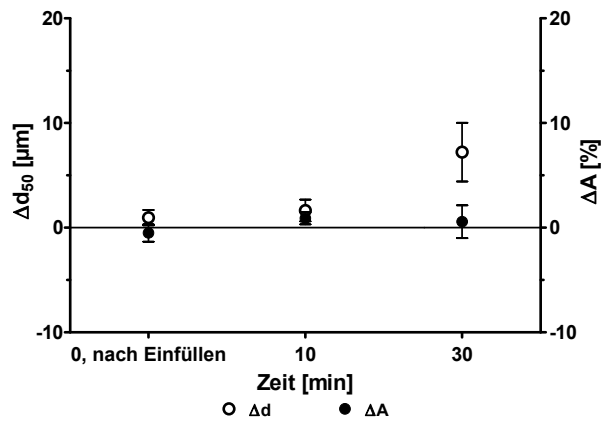


Abbildung 5.80: Δd_{50} - und ΔA -Werte der 90 / 10% (m/m) Pearlitol 200SD / Lactopress-Mischungen nach der jeweiligen Versuchszeit (Versuch n = 2, Messung n = 2 bzw. 3).

- Die Δ -Werte sind nach dem Einfüllen klein. Der negative ΔA -Wert bedeutet, dass in der vorderen Fraktion ein etwas höherer Lactopress-Anteil festgestellt wird.
- Nach 10 Minuten Vibration hat der Δd_{50} geringfügig zugenommen und beim Anteilsunterschied ist ein Vorzeichenwechsel ermittelt worden, d.h. es lagen in der vorderen Fraktion mehr Pearlitol 200SD-Partikel vor.
- Der Δd_{50} hat nach 30 Minuten Vibration zugenommen, wohingegen der Anteilsunterschied weiter abgenommen hat.

Aus den Ergebnissen lässt sich ableiten, dass bei einer Mischung mit Komponenten ähnlicher medianer Partikelgröße und Feststoffdichte nach 30 Minuten Vibration eine mittlere Auftrennung nach der Größe festgestellt werden konnte. Dies steht teilweise in Analogie zur 70 / 30% (m/m) Mischung mit dem Unterschied, dass bei dieser Zusammensetzung ein nur sehr geringer Anteilsunterschied ermittelt werden konnte.

Schlussfolgerungen für das System Pearlitol 200 SD / Lactopress

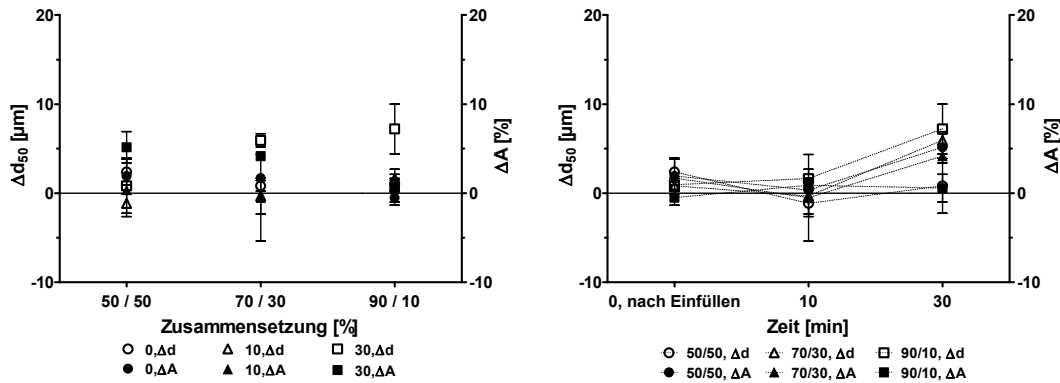


Abbildung 5.81: Links: Δd_{50} - und ΔA -Werte aller untersuchten P200 / LP-Mischungen nach der jeweiligen Versuchszeit (Versuch: n = 2, Messung: n = 2 bzw. 3). Rechts: Δ -Werte vor und nach Vibration aller untersuchten Mischungen.

Obwohl sich die Komponenten bezüglich Größe und Dichte nicht wesentlich unterscheiden, konnte für die 50 / 50 % (m/m) Mischung nach 30 Minuten Vibration ein Anteilsunterschied von 5,16 % beobachtet werden. Eine mittlere Auftrennung nach der Größe konnte für den gleichen Untersuchungszeitpunkt für die 70 / 30% (m/m) und 90 / 10% (m/m) Mischungen festgestellt werden. Einfüllen und eine Vibration von 10 Minuten hat zu keiner nennenswerten Entmischung geführt. Folgerungen, welche Faktoren das Auftrennungsverhalten der verschiedenen Zusammensetzungen beeinflussen, können anhand der bisherigen Ergebnisse noch nicht gemacht werden.

5.6.3.5 Fazit

Die Vibrationsversuche haben folgenden Entmischungsgrad bei den untersuchten Mischungen hervorgerufen:

Tabelle 5.60: Qualitative Ergebnisse der Δ -Werte nach Vibration (Erwartetes Ergebnis in Klammern)

Größen- unterschied \ Dichteunter- schied	Δd_{50}		ΔA	
	ja	nein	ja	nein
ja	+ (++)	+ (+)	++ (++)	-/+ (+)
nein	- (+)	- (-)	-/+ (+)	+ (-)

Einteilung des Entmischungsgrades

- gering +/- mittel + hoch ++ sehr hoch

Die Ergebnisse der Entmischung (s. Tabelle 5.60), welche durch Vibration hervorgerufen wurde, unterscheiden sich teilweise in ihrer Ausprägung gegenüber den Erwartungen (s. Klammern).

Bei der Avicel PH102 / Pearlitol 200SD-Mischung, deren Komponenten sich in der Partikelgröße unterscheiden, hat die Vibration zu einer hohen Auftrennung nach der Größe geführt – der Anteilsunterschied wird als mittel eingestuft.

Unterschiede in Partikelgröße und Feststoffdichte haben bei der Fujicalin / Avicel PH101-Mischung zu einer hohen Auftrennung nach der Größe sowie zu einem sehr hohen Anteilsunterschied in den äußeren Fraktionen geführt. Damit können die Ergebnisse von Chu (2008) bestätigt werden, wonach die Entmischungstendenz mit zunehmendem Partikelgrößenunterschied steigt.

Unterschieden sich die Komponenten nur in der Dichte jedoch nicht in der Größe, wie bei der Fujicalin / Pearlitol 200SD-Mischung, dann konnte eine mittlere Auftrennung nach dem Anteil festgestellt werden. Im Vergleich dazu war der beobachtete Größenunterschied geringer, d.h. es wurden zwar unterschiedliche Anteile in den einzelnen Fraktionen ermittelt, jedoch haben sich die Partikelgrößenunterschiede zwischen den Fraktionen nur geringfügig durch die Vibration verändert.

Entgegen den Erwartungen wurde trotz ähnlicher Größe und Dichte bei der Pearlitol 200SD / Lactopress-Mischung eine hohe Entmischungsneigung im Bezug auf die Komponentenanteile ermittelt. Möglicherweise haben andere Eigenschaften wie z.B. das Fließverhalten oder solche, die derzeit noch nicht bekannt sind bzw. ermittelt wurden, dieses Verhalten hervorgerufen.

Dies führt zu zwei neuen Erkenntnissen:

- Beim Vibrationsexperiment ist ein Unterschied in der Feststoffdichte allein ausreichend, um sich auf die Komponentenanteile, jedoch nicht notwendigerweise auf die Größe, einer vibrierenden Mischung auszuwirken.
- Trotz ähnlicher Größe und Dichte der Komponenten kann es zu einer Entmischung durch Vibration kommen.

Anhand der Ergebnisse wird vermutet, dass zusätzlich zu medianer Partikelgröße und Feststoffdichte die Partikelform und die damit verbundenen Eigenschaften, wie z.B. das Fließverhalten, einen Einfluss auf das Entmischungsverhalten haben können. Beispielsweise wurde bei der Avicel PH102 / Pearlitol 200SD-Mischung eine Auftrennung nach der Größe und eine mittlere für den Anteil festgestellt. Eine mögliche Ursache hierfür könnte die unregelmäßige Form von Avicel PH102 sein, welche die Mischung durch Verhakungen etwas stabilisiert und die Pearlitol 200SD Partikel an starken Bewegungen gehindert hat.

5.6.4 Bewertung der Segregationsmethoden

Das Ziel, Segregationsmethoden zu entwickeln, die Entmischung hervorrufen sowie diese zu quantifizieren, wurde erreicht. Eine statistische Untersuchung auf Signifikanz wurde mit den erhobenen Daten an dieser Stelle nicht durchgeführt, da für die einzelnen Untersuchungszeitpunkte keine ausreichende Anzahl an Datenpunkten existiert, die eine valide statistische Beurteilung erlauben.

Die Ergebnisse der Vibrationsexperimente bestätigen die Beobachtungen bestehender Forschungsarbeiten [Rosato et al. (2002), Breu et al. (2003), Ellenberger et al. (2006), Metzger et al. (2011)]: Mediane Partikelgröße und Feststoffdichte haben einen Einfluss auf die Segregationstendenz von binären Systemen, jedoch kann man noch nicht vollends vorhersagen, welche der Substanzen sich in welche Richtung bewegen wird. Diese kontroversen Aussagen basieren auf Versuchen mit Materialien, die sich viel stärker in den Eigenschaften Größe und Feststoffdichte unterscheiden, als dies bei den hier untersuchten Pulvern der Fall war. Dennoch konnte mit den durchgeführten Entmischungsexperimenten, unabhängig von der angewendeten Methode, eine quantifizierbare Segregation pharmazeutisch relevanter Hilfsstoffe hervorgerufen werden.

Nach Auswertung der Entmischungsversuche kann folgendes Fazit über die angewendeten Methoden gemacht werden: Beide Methoden sind in der Lage bei den untersuchten Mischungen eine messbare (Partikelgröße und Anteile) Segregation hervorzurufen. Es fällt auf, dass für die Vibrationsversuche im Vergleich zur Fluidisierung die Spannweiten der Ergebnisse und damit die Variabilität höher sind. Dies kann mit der Versuchsdurchführung zusammenhängen, denn ein Faktor, der diese Variabilität hervorrufen kann, ist die Ausrichtung des Trichters in der Siebmaschine. Bei der Fixierung des Trichters kann es zu einer leichten Schrägstellung kommen, welche während der Vibrationsdauer besteht und damit die Partikelbewegungsrichtung beeinflussen kann.

Beim Ausfließen aus dem Trichter wurde bei allen untersuchten Mischungen Kernfluss beobachtet, d.h. im Kernbereich fließt das Pulver, aber im äußeren Bereich entstehen sogenannte „Totzonen“, in denen sich das Material nicht bzw. nur geringfügig bewegt [van der Kooi (2011)].

Kernfluss kann auf folgenden Ursachen basieren [Schulze (2012)]:

- zu raue und/oder zu flache Trichterwände
- ein Fördergerät, das das Schüttgut nur von einem Teilbereich der Auslauföffnung abzieht
- ein nicht vollständig geöffneter Schieber
- Kanten, Schweißnähte etc., die nach innen vorstehen und auf denen sich tote Zonen bilden können.

Bildet sich ein Schacht zwischen den am Rand liegenden Totzonen, kann das Fließen vollständig zum Erliegen kommen. Weitere Folgen sind Brückenbildung und Entmischung, welche das Ausfließen beeinflussen und für letzteres Phänomen in einer Änderung der Zusammensetzung resultieren können [Schulze (2012), van der Kooi (2011)].

Der Grund für die Ausbildung von Brücken sind z.B. interpartikuläre Haftkräfte [van der Kooi (2011)]. Im Idealfall kommt es beim Ausfließen des Materials zum kontinuierlichen Einbrechen der gebildeten Brücken, wenn die Schwer- bzw. Gewichtskraft des darüberliegenden Materials die Haftkräfte übersteigt. Problematisch ist es jedoch, wenn sich Brücken dauerhaft bilden, weil die interpartikulären Haftkräfte nicht überwunden werden können.

Die Stärke einer solchen Brücke resultiert aus der Eigenstärke des Produktes, die von folgenden Faktoren abhängig ist:

- der Zusammensetzung
- der Größenverteilung der Teilchen
- dem Druck, dem es ausgesetzt war
- dem Feuchtigkeitsgehalt
- der Temperatur
- der Lagerzeit.

Eine solche Brückenbildung wurde beim Ausfließen aus dem Trichter bei allen Mischungen außer bei Fujicalin / Pearlitol 200SD beobachtet. Die andauernde Vibration kann zu einer Verdichtung und folglich zu einer Verfestigung des Materials geführt haben. Alle Mischungen sind noch „freiwillig“ aus dem unteren Teil des Trichters ausgeflossen (s. Abbildung 5.82, Bild Nr.1). Vermutlich waren in diesem Bereich die Haftkräfte nicht so stark, wie in den Bereichen darüber. Das Ausfließen konnte nur unter Anwendung von mechanischer Energie in Form von Klopfen an den Trichter in Gang gebracht werden, wodurch das angrenzende Pulver nachgerutscht ist. Beim Klopfen wurde auf eine gleichmäßige Stärke geachtet, aber dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass je nach Verfestigungszustand durch die Vibration die Stärke des Klopfens variiert hat. Im oberen Teil des Trichters verbleibt ein Rest, welcher durch eine Art Brückenbildung zusammengehalten wird (s. Abbildung 5.82, Bild Nr.2 und Nr.3), bis die Haftkräfte durch die mechanische Energie des Klopfens sowie des Schüttgutgewichts überwunden wurden und die Brücke gebrochen ist.



Abbildung 5.82: Aufnahmen des Ausfließens aus dem Trichter nach der Vibration.

Diese Liste könnte noch um den Faktor Partikelform erweitert werden, da dieses Phänomen bei den Mischungen mit Avicel besonders deutlich beobachtet werden konnte. Der Grund hierfür könnte die unregelmäßige Form der Cellulose sein, welche die Hafteffekte zwischen den Teilchen und damit die Brückenbildung verstärkt hat, wodurch das Ausfließen erschwert wurde. Eine Möglichkeit die Brückenbildung zu minimieren oder bestenfalls zu verhindern wäre z.B. eine Vergrößerung der Auslauföffnung.

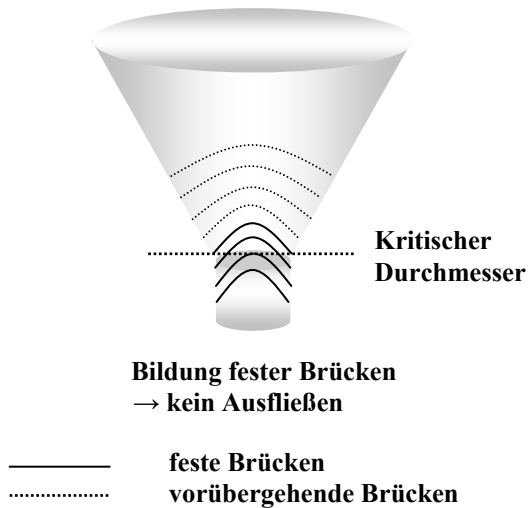


Abbildung 5.83: Schematische Darstellung der Brückenbildung in einem Trichter [Abbildung nach van der Kooi (2011)].

Abbildung 5.83 zeigt, dass sich im unteren Bereich eines Trichters feste Brücken bilden können, weil hier die Haftkräfte die Schwer- und Gewichtskraft des darüberliegenden Materials noch überwiegen. Der Auslaufdurchmesser des Trichters muss soweit vergrößert werden, dass sich das Kräfteverhältnis, zwischen Haft- und Gewichtskraft umkehrt und das Material ausfließen kann.

Außerdem könnte das Fließen der untersuchten Mischungen verbessert werden, wenn Fließregulierungsmittel, wie Magnesiumstearat oder hochdisperses Siliciumdioxid, hinzugefügt werden. Beide lagern sich auf der Oberfläche größerer Partikel an und senken die interpartikulären Haftkräfte abn [Carter (2001), Bauer et al. (2006)].

Insgesamt lässt sich sagen, dass der entwickelte Vibrationstrichter eine Segregation der untersuchten Mischungen hervorrufen kann. Um die Variabilität der Ergebnisse weiter zu minimieren, sollte der Aufbau dahingehend verändert werden, dass die Vibration und die Probennahme nicht örtlich voneinander getrennt sind. Bei Vibration und gleichzeitigem Ausfließen könnte untersucht werden, wie sich die Zusammensetzung über das Ausfließen verändert. Darüber hinaus sollten mehr als drei Proben gezogen werden, um einen detaillierten Eindruck über die Zusammensetzungen im Trichter zu erhalten.

5.6.5 Vorhersage der Segregation binärer Systeme

Die Versuche haben gezeigt, dass Unterschiede in der medianen Partikelgröße zu einer erheblichen Entmischung führen können. Um diese Erkenntnisse besser nutzen zu können, ist es wünschenswert eine schnelle und einfache Methode zu haben, die Entmischungsneigung eines Systems mit einfach zu ermittelnden Charakteristika (mediane Partikelgröße, Feststoffdichte) der Einzelkomponenten bzw. der Mischung bestimmen zu können.

Bei der Untersuchung der Einzelkomponenten ergab sich ein Entscheidungsbaum (s. Kapitel 5.4.2.7), welcher dabei helfen kann, die Entmischungsneigung aufgrund der Partikelgröße und der Verteilungsbreite abzuschätzen. Die Ergebnisse der Regressionsanalysen der Einzelsubstanzen deuten daraufhin, dass Eigenschaften, wie mediane Partikelgröße, Verteilungsbreite, Stampfdichte sowie LOD einen Einfluss auf das Entmischungsverhalten durch Fluidisierung bzw. Vibration haben. Eine Fortsetzung hiervon sollte nun für binäre Mischungssysteme (50 / 50%, m/m) etabliert werden.

Tabelle 5.61: Charakteristika der 50 / 50% (m/m) Mischungen (ausführlicher Datensatz in Tabelle 10.43 im Anhang).

Mischung	d ₅₀ [µm]		span		ar ¹⁶		sph ¹⁷	
	Mw	min	Mw	min	Mw	min	Mw	min
		max		max		max		max
A102 / P200	151,54	150,73	1,06	1,05	0,73	0,72	0,85	0,84
		152,73		1,07		0,73		0,85
Fuji / A101	111,83	111,68	1,25	1,23	0,75	0,74	0,85	0,84
		111,96		1,26		0,75		0,85
Fuji / P200	158,42	157,70	0,78	0,78	0,82	0,81	0,90	0,90
		159,08		0,79		0,82		0,90
P200 / LP	160,74	160,26	0,88	0,87	0,77	0,77	0,88	0,88
		161,03		0,88		0,78		0,88

Fortsetzung von Tabelle 5.61:

Mischung	ff _c		Dichte [g/cm ³]		LOD [%]	
	Mw	min	Mw	min	Mw	min
		max		max		max
A102 / P200	9,7	9,4	1,4980	1,4973	2,50	2,47
		9,9		1,4985		2,52
Fuji / A101	12,7	12,0	2,0038	2,0022	3,37	3,37
		14,0		2,0048		3,38
Fuji / P200	41,7	39,0	1,8921	1,8916	0,41	0,35
		43,0		1,8929		0,50
P200 / LP	13,7	13,0	1,4929	1,4925	0,13	0,13
		15,0		1,4932		0,14

¹⁶ ar (aspect ratio bzw. Seitenverhältnis): Berechnet aus dem Quotienten von Breite und Länge [www.sympatec.com]

¹⁷ sph (Sphärizität bzw. Rundheitsfaktor): Berechnet aus dem Verhältnis des Kreisumfangs und dem Umfang der korrespondierenden Projektionsfläche – Aussage über die Abweichung von der Kugelform [www.sympatec.com]

5.6.5.1 Korrelationsanalyse

Mit den Ergebnissen der Entmischungsexperimente wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt, um zu untersuchen, ob zwischen den Ergebnissen der Segregationsmethoden ein Zusammenhang besteht (ausführliche Daten in Tabelle 10.45 im Anhang).

Tabelle 5.62: Ergebnis der Korrelationsanalyse für das Segregationsverhalten der binären Mischungen nach Fluidisierung und Vibration nach t = 10min und t = 30min.

Merkmale	$\Delta d_{50}(F)$	$\Delta A(F)$	$\Delta d_{50}(VT_{10})$	$\Delta A(VT_{10})$	$\Delta d_{50}(VT_{30})$	$\Delta A(VT_{30})$
$\Delta d_{50}(F)$	hoch	mäßig	gering / keine	gering / keine	gering / keine	gering / keine
$\Delta A(F)$	gering / keine	hoch	gering / keine	gering / keine	gering / keine	gering / keine
$\Delta d_{50}(VT_{10})$	gering / keine	gering / keine	hoch	gering / keine	gering / keine	gering / keine
$\Delta A(VT_{10})$	gering / keine	gering / keine	gering / keine	hoch	gering / keine	gering / keine
$\Delta d_{50}(VT_{30})$	gering / keine	gering / keine	gering / keine	gering / keine	hoch	gering / keine
$\Delta A(VT_{30})$	gering / keine	gering / keine	gering / keine	gering / keine	gering / keine	hoch

Interpretation des Korrelationskoeffizienten r:

 hoch  mäßig  gering / keine

Aus der Korrelationsmatrix können folgende Zusammenhänge festgestellt werden:

- Die Ergebnisse nach Fluidisierung zeigen eine hohe Korrelation zu den Ergebnissen der Entmischungsversuche nach 10 Minuten Vibration. Mit den Ergebnissen nach 30 Minuten besteht noch ein mäßiger Zusammenhang.
- Bei den Vibrationsexperimenten besteht nur zwischen den Unterschieden (Größe und Anteil) nach 10 Minuten eine hohe Korrelation. Die weiteren Ergebnisse der Vibrationsversuche nach 10 bzw. 30 Minuten zeigen nur eine mäßige bis gar keine Korrelation.

Die Rohdaten zeigen, dass die Korrelationskoeffizienten für die Größen- und Anteilsunterschiede zwischen der Fluidisierung und den Vibrationsversuchen negativ sind, d.h. nimmt die Entmischung durch Fluidisierung zu, nimmt sie durch Vibration ab und umgekehrt.

Für die angeschlossene Regressionsanalyse wurden die entsprechenden Daten (d_{50} , span, Sphärizität, Seitenverhältnis, Dichte, Fließverhalten und LOD) für die 50 / 50%-Mischungen erhoben, da diese Mischungen überwiegend die höchste Segregationstendenz bei den Experimenten gezeigt haben. Da aus der Literatur bekannt ist, dass auch das Ausmaß des Unterschieds ausschlaggebend für die Segregationstendenz sein kann [Breu et al. (2003), de Silva (1997)], wurden neben den Eigenschaften der Mischungen ebenfalls die Differenzen zwischen den Komponenteneigenschaften berechnet. Diese Daten bildeten die Grundlage für die Regressionsanalyse mit der ermittelt werden sollte, welche Eigenschaften der Mischung bzw. Unterschiede zwischen den Komponenten, eine Vorhersage des Entmischungsverhaltens durch die einzelnen Methoden ermöglichen.

5.6.5.2 Regressionsanalyse

5.6.5.2.1 Anteilsunterschied (ΔA) nach 10 Minuten Vibration

Die visuelle Prüfung der Ergebnisse anhand der Residuen- und QQ-Plots (s. Abbildung 10.19) ergab keine gravierenden Abweichungen von der Normalverteilung. Jedoch ist die Beurteilung mit Unsicherheit verbunden, da die Anzahl der Beobachtungen mit $n = 8$ klein ist. Für die Regressionsgerade wurden folgende Werte von SAS berechnet (s. Tabelle 5.63):

Tabelle 5.63: Finales Modell der linearen Regression des $\Delta A(VT_{10})$ mit den selektierten Einflussgrößen beim Vibrationsexperiment ($t = 10\text{min}$).

Variable	Parameterschätzer	p-Wert	90%-Konfidenzintervall		R ²
Achsenabschnitt	-30,53	0,001	-41,14	-19,90	0,83
d_{50_Mw}	0,20	0,002	0,13	0,27	

Tabelle 5.63 zeigt das finale Modell nach Variablenselektion. Nur die mediane Partikelgröße der Mischung geht als Einflussgröße in die Modellgleichung zur Vorhersage des $\Delta A(VT_{10})$ ein. Es ergibt sich folgende Gleichung für die Regressionsgerade:

$$\Delta A(VT_{10}) = -30,53 + 0,20 \cdot d_{50_Mw} \quad \text{Gleichung 34}$$

Das Bestimmtheitsmaß für das Modell zur Vorhersage des $\Delta A(VT_{10})$ beträgt 83%, d.h. mit dieser Gleichung können 83% der Variation in der Zielgröße erklärt werden. Der Wert für R^2 kann als hoch angesehen werden.

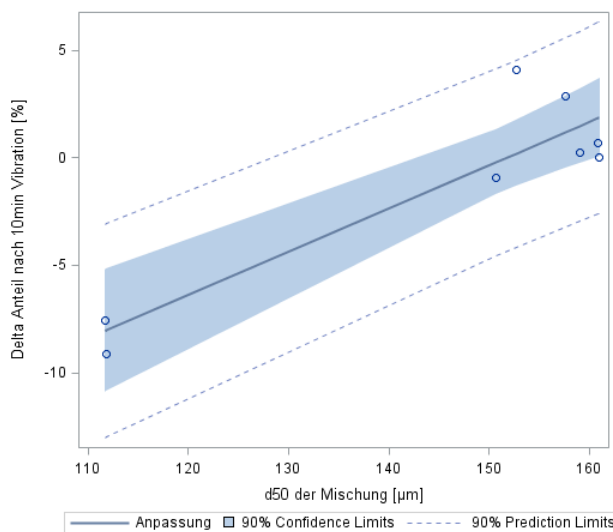


Abbildung 5.84: Anpassungsplot für die ΔA -Werte und die Einflussgröße d_{50} der Mischung beim Vibrationsexperiment nach $t = 10\text{min}$.

Aus Abbildung 5.84 kann man entnehmen, dass sechs der acht Punkte innerhalb des 90%-Konfidenzintervalls und die übrigen zwei noch innerhalb des 90%-Vorhersageintervalls für erwartete Messwerte liegen.

Die Vorhersagekraft dieses Modells ist hoch, da mit der Einflussgröße d_{50} der Mischung 83% der Variation der Zielgröße erklärt werden kann. Es ist außerdem zu berücksichtigen, dass kleine Veränderungen in der Einflussgröße (hier: mediane Partikelgröße der Mischung) große Auswirkungen auf die Zielgröße $\Delta A(VT_{10})$ haben können. Um eine größere Sicherheit für die Prognose des $\Delta A(VT_{10})$ zu

erhalten, müssten noch weitere Mischungen mit medianen Partikelgrößen im Bereich von 110µm bis 150µm untersucht werden. Dadurch ließen sich Lage und Steigung der Regressionsgeraden sicherer schätzen.

5.6.5.2.2 Δd₅₀ nach 10 Minuten Vibration

Die visuelle Prüfung der Ergebnisse anhand der Residuen- und QQ-Plots (s. Abbildung 10.20) ergab keine gravierenden Abweichungen von der Normalverteilung. Jedoch ist die Beurteilung mit Unsicherheit verbunden, da die Anzahl der Beobachtungen mit n = 8 klein ist. Für die Regressionsgerade wurden folgende Werte von SAS berechnet (s. Tabelle 5.64):

Tabelle 5.64: Finales Modell der linearen Regression des Δd₅₀(VT₁₀) mit den selektierten Einflussgrößen beim Vibrationsexperiment (t = 10min).

Variable	Parameteschtzer	p-Wert	90%-Konfidenzintervall		R ²
Achsenabschnitt	-41,41	0,001	-54,60	-28,22	0,84
d ₅₀ _Mw	0,26	0,001	0,17	0,35	

Tabelle 5.64 zeigt das finale Modell nach Variablenselektion. Nur die mediane Partikelgröße der Mischung geht als Einflussgröße in die Modellgleichung zur Vorhersage des Δd₅₀(VT₁₀) ein. Es ergibt sich folgende Gleichung für die Regressionsgerade:

$$\Delta d_{50}(VT_{10}) = -41,14 + 0,26 \cdot d_{50_Mw} \tag{Gleichung 35}$$

Das Bestimmtheitsmaß für das Modell zur Vorhersage des Δd₅₀(VT₁₀) beträgt 84%, d.h. mit dieser Gleichung können 84% der Variation in der Zielgröße erklärt werden. Der Wert für das Bestimmtheitsmaß kann als hoch angesehen werden.

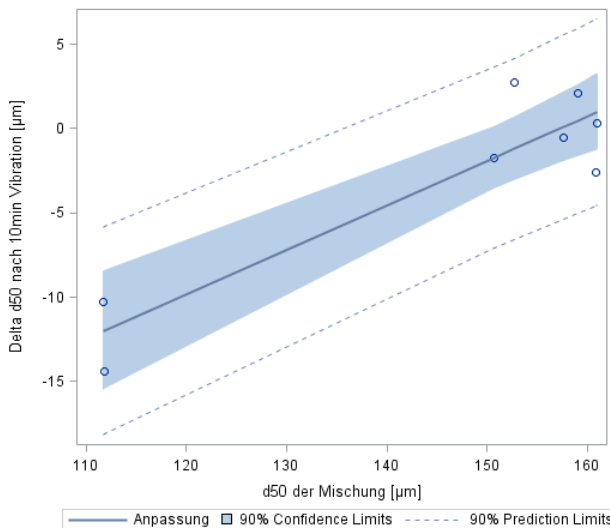


Abbildung 5.85: Anpassungsplot für die Δd₅₀-Werte und die Einflussgröße d₅₀ der Mischung beim Vibrationsexperiment nach t = 10min.

Abbildung 5.85 zeigt, dass sechs der acht Punkte innerhalb des 90%-Konfidenzintervalls liegen. Die zwei weiteren liegen noch innerhalb des 90%-Vorhersageintervalls für erwartete Messwerte.

Die Vorhersagekraft dieses Modells ist hoch, da mit der Einflussgröße d₅₀ der Mischung 83% der Variation in der Zielgröße erklären kann. Es bleibt zu berücksichtigen, dass kleine Veränderungen in der

Einflussgröße (hier: mediane Partikelgröße der Mischung) merkliche Auswirkungen auf die Zielgröße $\Delta d_{50}(VT_{10})$ haben können. Um eine größere Sicherheit für die Prognose des $\Delta d_{50}(VT_{10})$ zu erhalten, müssten noch weitere Mischungen mit medianen Partikelgrößen im Bereich von $110\mu\text{m}$ bis $150\mu\text{m}$ untersucht werden. Dadurch ließen sich Lage und Steigung der Regressionsgeraden sicherer schätzen.

5.6.5.2.3 Anteilsunterschied (ΔA) nach 30 Minuten Vibration

Die visuelle Prüfung der Ergebnisse anhand der Residuen- und QQ-Plots (s. Abbildung 10.21) ergab keine gravierenden Abweichungen von der Normalverteilung. Jedoch ist die Beurteilung mit Unsicherheit verbunden, da die Anzahl der Beobachtungen mit $n = 8$ klein ist. Für die Regressionsgerade wurden folgende Werte von SAS berechnet (s. Tabelle 5.65):

Tabelle 5.65: Finales Modell der linearen Regression des $\Delta A(VT_{30})$ mit den selektierten Einflussgrößen beim Vibrationsexperiment ($t = 30\text{min}$).

Variable	Parameteschätzer	p-Wert	90%-Konfidenzintervall		R ²
Achsenabschnitt	9,20	0,038	2,48	15,93	0,57
sph_D	-104,23	0,031	-176,30	-32,17	

Tabelle 5.65 zeigt das finale Modell nach Variablenselektion. Nur die Differenz in der Rundheit der Komponenten geht als Einflussgröße in die Modellgleichung zur Vorhersage des $\Delta A(VT_{30})$ ein. Es ergibt sich folgende Gleichung für die Regressionsgerade:

$$\Delta A(VT_{30}) = 9,22 - 104,23 \cdot sph_D \quad \text{Gleichung 36}$$

Das Bestimmtheitsmaß für das Modell zur Vorhersage des $\Delta A(VT_{30})$ beträgt 57%, d.h. mit dieser Gleichung können 57% der Variation in der Zielgröße erklärt werden. Der Wert für R^2 ist geringer als bei den bisherigen Modellen dieses Kapitels, jedoch kann er noch als gut eingestuft werden. Der höhere Anteil nicht erklärbarer Restvariation kann durch Rauschen in den Messdaten oder von Einflussgrößen bzw. Eigenschaften, die hier noch nicht berücksichtigt wurden, bedingt sein.

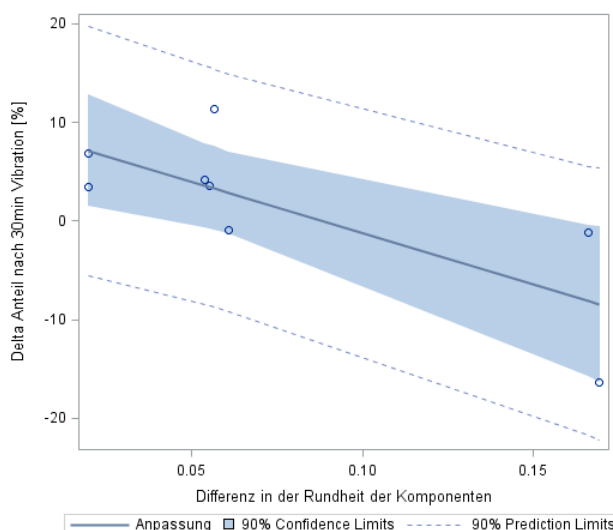


Abbildung 5.86: Anpassungsplot für die ΔA -Werte und die Einflussgröße Differenz in der Rundheit der Komponenten beim Vibrationsexperiment ($t = 30\text{min}$).

Abbildung 5.86 zeigt, dass sechs der acht Punkte innerhalb des 90%-Konfidenzintervalls liegen. Die beiden anderen Punkte liegen noch innerhalb des 90%-Vorhersageintervalls für erwartete Messwerte.

Die Vorhersagekraft dieses Modells ist gut, da mit der Einflussgröße Differenz in der Rundheit der Komponenten 57% der Variation der Zielgröße erklärt werden kann. Es bleibt zu berücksichtigen, dass kleine Veränderungen in der Einflussgröße (hier: Differenz in der Rundheit der Komponenten) merkliche Auswirkungen auf die Zielgröße ($\Delta A(VT_{30})$) haben können. Um eine größere Sicherheit für die Prognose der Zielgröße $\Delta A(VT_{30})$ zu erhalten, müssten noch weitere Mischungen mit Differenzen in der Rundheit der Komponenten im Bereich von 0,06 bis 0,16 untersucht werden. Dadurch ließen sich Lage und Steigung der Regressionsgeraden sicherer schätzen.

5.6.5.2.4 Δd_{50} nach 30 Minuten Vibration

Die visuelle Prüfung der Ergebnisse anhand der Residuen- und QQ-Plots (s. Abbildung 10.22) ergab keine gravierenden Abweichungen von der Normalverteilung. Jedoch ist die Beurteilung mit Unsicherheit verbunden, da die Anzahl der Beobachtungen mit $n = 8$ klein ist. Für die Regressionsgerade wurden folgende Werte von SAS berechnet (s. Tabelle 5.66):

Tabelle 5.66: Finales Modell der linearen Regression des $\Delta d_{50}(VT_{30})$ mit den selektierten Einflussgrößen beim Vibrationsexperiment ($t = 30\text{min}$).

Variable	Parameterschätzer	p-Wert	90%-Konfidenzintervall		R ²
Achsenabschnitt	-0,30	0,946	-8,67	8,06	0,41
LOD_Mw	-4,20	0,086	-8,16	-0,23	

Tabelle 5.66 zeigt das finale Modell nach Variablenselektion. Nur LOD der Mischung geht als Einflussgröße in die Modellgleichung zur Prognose des Δd_{50} nach 30 Minuten Vibration ($\Delta d_{50}(VT_{30})$) ein. Daraus ergibt sich folgende Gleichung für die Regressionsgerade:

$$\Delta d_{50}(VT_{30}) = -0,30 - 4,20 \cdot LOD_Mw \tag{Gleichung 37}$$

Das Bestimmtheitsmaß für das Modell zur Vorhersage des $\Delta d_{50}(VT_{30})$ beträgt lediglich 41%, d.h. mit dieser Gleichung können 41% der Variation in der Zielgröße erklärt werden. Der Wert für R² ist als mäßig anzusehen. Der Anteil nicht erklärbarer Restvariation kann durch Rauschen in den Messdaten oder durch Einflussgrößen, die noch nicht Teil dieser Betrachtung sind, bedingt sein.

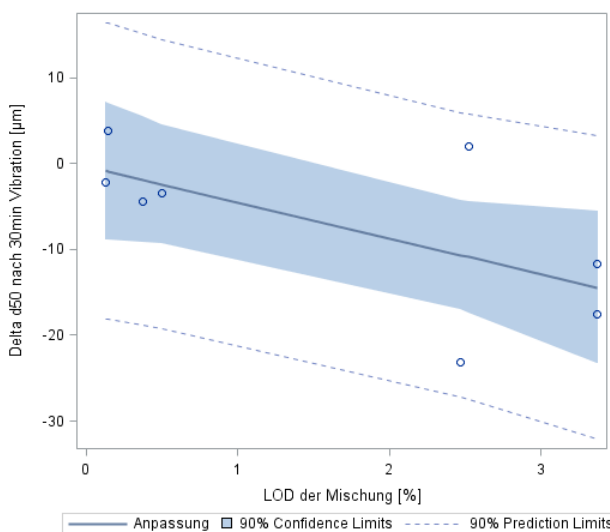


Abbildung 5.87: Anpassungsplot für die Δd_{50} -Werte und die Einflussgröße LOD der Mischung beim Vibrationsexperiment ($t = 30\text{min}$).

Abbildung 5.87 zeigt, dass sechs der acht Punkte innerhalb des 90%-Konfidenzintervalls liegen. Alle Punkte liegen innerhalb des 90%-Vorhersageintervalls für erwartete Messwerte.

Es bleibt außerdem zu berücksichtigen, dass kleine Veränderungen in der Einflussgröße (hier: LOD der Mischung) merkliche Auswirkungen auf die Zielgröße ($\Delta d_{50}(VT_{30})$) haben können. Aus den Ergebnissen wird gefolgert, dass dieses Modell eine unzureichende Anpassungsgüte und instabile Prognose hat, da ein sehr hoher Anteil nicht erklärbarer Restvariation vorhanden ist.

5.6.5.2.5 Anteilsunterschied (ΔA) nach Fluidisierung

Die visuelle Prüfung der Ergebnisse anhand der Residuen- und QQ-Plots (s. Abbildung 10.23) ergab keine gravierenden Abweichungen von der Normalverteilung. Jedoch ist die Beurteilung mit Unsicherheit verbunden, da die Anzahl der Beobachtungen mit $n = 8$ klein ist. Für die Regressionsgerade wurden folgende Werte von SAS berechnet (s. Tabelle 5.67):

Tabelle 5.67: Finales Modell der linearen Regression des $\Delta A(F)$ mit den selektierten Einflussgrößen beim Fluidisierungsexperiment.

Variable	Parameterschätzer	p-Wert	90%-Konfidenzintervall		R ²
Achsenabschnitt	68,79	< 0,0001	58,27	79,30	0,96
d_{50_Mw}	-0,44	< 0,0001	-0,51	-0,37	

Tabelle 5.67 zeigt das finale Modell nach Variablenselektion. Nur die mediane Partikelgröße der Mischung geht als Einflussgröße in die Modellgleichung zur Vorhersage des Anteilsunterschieds nach Fluidisierung ein. Daraus ergibt sich folgende Gleichung für die Regressionsgerade:

$$\Delta A(F) = 68,79 - 0,44 \cdot d_{50_Mw} \quad \text{Gleichung 38}$$

Das Bestimmtheitsmaß für das Modell zur Vorhersage des $\Delta A(F)$ beträgt 96%, d.h. mit dieser Gleichung können 96% der Variation in der Zielgröße erklärt werden. Der Wert für R² kann als sehr hoch angesehen werden.

Abbildung 5.88 zeigt, dass die einzelnen Punkte nah an der Geraden liegen und sich fast alle innerhalb des 90%-Konfidenzintervalls befinden. Alle Punkte liegen innerhalb des 90%-Vorhersageintervalls für erwartete Messwerte.

Die Vorhersagekraft dieses Modells ist hoch, da mit der Einflussgröße d_{50} der Mischung 96% der Variation in der Zielgröße erklärt werden kann. Es bleibt zu berücksichtigen, dass kleine Veränderungen in der Einflussgröße (hier: mediane Partikelgröße der Mischung) merkliche Auswirkungen auf die Zielgröße haben können. Um eine größere Sicherheit für die Prognose der Zielgröße $\Delta A(F)$ zu erhalten, müssten noch weitere Mischungen mit medianen Partikelgrößen im Bereich von 110µm bis 150µm untersucht werden. Dadurch ließen sich Lage und Steigung der Regressionsgeraden sicherer schätzen.

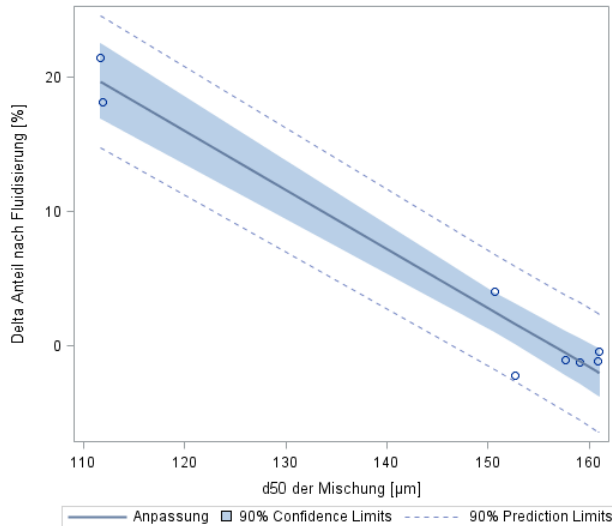


Abbildung 5.88: Anpassungsplot für die $\Delta A(F)$ -Werte und die Einflussgröße d_{50} der Mischung beim Fluidisierungsexperiment.

5.6.5.2.6 Δd_{50} nach Fluidisierung

Die visuelle Prüfung der Ergebnisse anhand der Residuen- und QQ-Plots (s. Abbildung 10.24) ergab keine gravierenden Abweichungen von der Normalverteilung. Jedoch ist die Beurteilung mit Unsicherheit verbunden, da die Anzahl der Beobachtungen mit $n = 8$ klein ist. Für die Regressionsgerade wurden folgende Werte von SAS berechnet (s. Tabelle 5.68):

Tabelle 5.68: Finales Modell der linearen Regression des $\Delta d_{50}(F)$ mit den selektierten Einflussgrößen beim Fluidisierungsexperiment.

Variable	Parameterschätzer	p-Wert	90%-Konfidenzintervall		R ²
Achsenabschnitt	36,03	0,117	-2,43	74,50	1,00
span_Mw	31,48	0,001	24,26	38,70	
d ₅₀ _Mw	-0,36	0,019	-0,56	-0,16	
sph_D	-63,69	0,083	-122,78	-4,61	

Tabelle 5.68 zeigt das finale Modell nach Variablenselektion. Folgende Eigenschaften wurden selektiert und gehen als Einflussgröße in das Modell ein: die Verteilungsbreite der Mischung, die mediane Partikelgröße der Mischung sowie die Differenz in der Rundheit der Komponenten. Es ergibt sich folgende Gleichung für die Regressionsgerade:

$$\Delta d_{50}F = 36,03 + 31,48 \cdot span_Mw - 0,36 \cdot d_{50}_Mw - 63,69 \cdot sph_D \tag{Gleichung 39}$$

Das Bestimmtheitsmaß für das Modell zur Vorhersage des Δd_{50} nach Fluidisierung beträgt ca. 100%, d.h. mit dieser Gleichung können 100% der Variation in der Zielgröße erklärt werden. Der Wert für R² kann als sehr hoch angesehen werden.

In dieses Modell wurden zur Vorhersage des $\Delta d_{50}(F)$ drei Variablen aufgenommen. Daher wird zur grafischen Darstellung ein sogenannter Konturplot verwendet mit dem für unterschiedliche Konstellationen der Einflussgrößen unter Konstanthaltung der dritten Einflussgröße die Zielgröße optimiert werden kann (s. Abbildung 5.89). Die verschiedenen Linien im Konturplot zeigen die verschiedenen Ausprägungen der $\Delta d_{50}(F)$ -Werte für die Einflussgrößen Differenz in der Rundheit der Komponenten

und Verteilungsbreite der Mischung auf Basis der vorliegenden Daten an. Der Wert für die dritte Einflussgröße d_{50} der Mischung (d_{50_Mw}) wurde exemplarisch auf $170\mu\text{m}$ festgelegt.

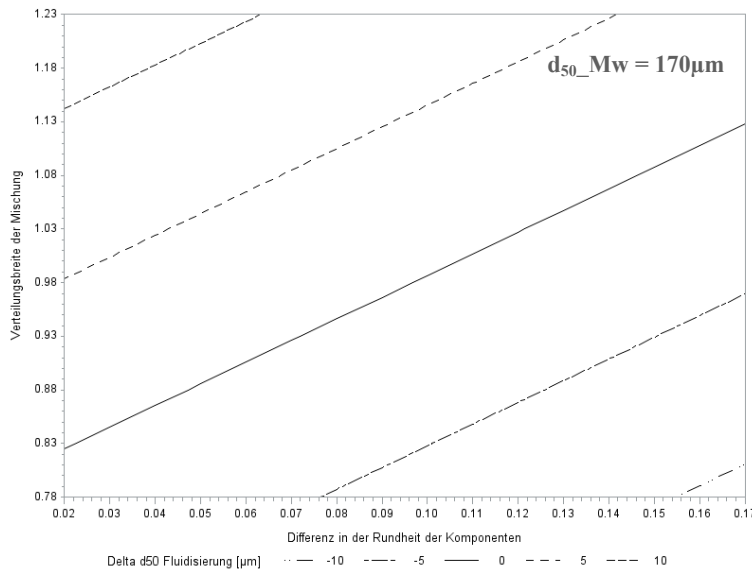


Abbildung 5.89: Konturplot des Modells zur Vorhersage des $\Delta d_{50}(F)$ -Wertes mit den Einflussgrößen Differenz in der Rundheit der Komponenten, Verteilungsbreite der Mischung sowie einer medianen Partikelgröße der Mischung mit $d_{50_Mw} = 170\mu\text{m}$.

Beispielsweise bedeutet die durchgezogene Linie, dass der Δd_{50} -Wert der Mischung für die jeweilige Konstellation der Einflussgrößen gleich Null ist. Dies ist der Fall, wenn z.B. die Mischung eine Verteilungsbreite $\text{span_Mw} = 0,86$ und eine Differenz in der Rundheit der Komponenten $\text{sph_D} = 0,03$ und die Mischung einen $d_{50} = 170\mu\text{m}$ besitzt. Anhand des Konturplots kann man außerdem schließen, dass z.B. bei einer Mischung mit einer Verteilungsbreite $\text{span_Mw} = 1,10$, einem $\text{sph_D} = 0,07$ und einem $d_{50_Mw} = 170\mu\text{m}$ der $\Delta d_{50}(F) = 5\mu\text{m}$ betragen wird. Mit Hilfe des Konturplots kann das Ausmaß der Segregation durch Fluidisierung ($\Delta d_{50}(F)$) abgeschätzt werden und anhand der Eigenschaften Verteilungsbreite der Mischung, Differenz in der Rundheit der Komponenten für einen festgelegten d_{50} -Wert einer Mischung optimiert werden.

In der Literatur [Shinohara et al. (1970), Williams (1976), Johanson (1996), de Silva (1997), Rosato et al. (2002), Abatzoglou et al. (2005), Xie et al. (2008), Hancock (2009)] wird postuliert, dass eine Mischung kaum zur Segregation neigt, wenn sich die Komponenten in den Eigenschaften Größe, Verteilungsbreite, Feststoffdichte und Form sehr ähnlich sind. Diese Aussage steht nun im Widerspruch mit dem Ergebnis des Konturplots.

Das Resultat des Konturplots führt zu folgender neuer Hypothese:

- Ist die Verteilungsbreite einer Mischung gering, so dürfen auch die Unterschiede in der Rundheit der Partikel nicht zu groß sein, damit die Mischung aufgrund der unterschiedlichen Form der Partikeln nicht zur Segregation neigt.
- Liegen in einer Mischung Komponenten mit stark unterschiedlich geformten Partikeln vor, muss die Verteilungsbreite der Mischung erhöht werden, damit die Formunterschiede durch die breitere Größenverteilung kompensiert werden können und somit die Entmischungsneigung gering bleibt.

5.6.5.3 Fazit

Es wurde das Segregationsverhalten von Mischungen mit dem Hauptaugenmerk auf Unterschiede in Bezug auf Partikelgröße und Feststoffdichte untersucht, da im Größenbereich pharmazeutisch relevanter Hilfsstoffe bislang nur wenige konkrete Daten zur Verfügung stehen. Hierbei wurde geprüft, ob sich Unterschiede dieser Eigenschaften zwischen den Komponenten auf die Segregationsneigung auf partikulärer Ebene auswirken und sich diese anschließend quantifizieren lässt.

Die Auswertung der Entmischungsversuche hat gezeigt, dass sich Einzelsubstanzen durch Fluidisierung sowie Vibration nach der Größe auftrennen und bei binären Mischungen Veränderungen in Größe und den Anteilen festgestellt werden konnten. Dies bestätigt Ergebnisse aus der Literatur, dass Unterschiede in der Partikelgröße der maßgebliche Trigger sind, wodurch Segregation hervorgerufen wird [Williams (1976), Rosato et al. (2002)].

Dennoch fiel auf, dass sich auch bei Mischungen, die sich in beiden Eigenschaften sehr ähnlich waren, ein Anteilsunterschied aufgrund der Vibration gebildet hat (Pearlitol 200SD / Lactopress). Deshalb wird vermutet, dass neben dem Unterschied in der Partikelgröße noch weitere Eigenschaften die Entmischungsneigung beeinflussen, die bis dahin noch nicht berücksichtigt wurden.

Zur Ermittlung derjenigen Eigenschaften, welche eine Entmischung durch Fluidisierung oder Vibration hervorrufen, wurden weitere Eigenschaften, wie die Formfaktoren und LOD, für die einzelnen Mischungen sowie die Differenz zwischen den enthaltenen Komponenten in die Berechnungen aufgenommen.

Die Ergebnisse der angeschlossenen Regressionsanalysen deuten ebenfalls darauf hin, dass in Abhängigkeit des Segregationsmechanismus zwar vorwiegend der Größenunterschied, aber in einzelnen Fällen auch andere Eigenschaften die Entmischung beeinflussen z.B. Differenz in der Rundheit der Komponenten (bei $\Delta A(VT_{30})$ sowie $\Delta d_{50}(F)$) oder der Trocknungsverlust der Mischung (bei $\Delta d_{50}(VT_{30})$).

Hiermit wurde die Vermutung, dass sich Entmischungsphänomene in binären Systemen nicht ausschließlich mit den Unterschieden in medianer Partikelgröße und Feststoffdichte erklären lassen durch die Regressionsanalyse bestätigt. In das Modell zur Vorhersage des Δd_{50} nach 30 Minuten Vibration ist LOD die einzige Eigenschaft, die unter den gewählten Bedingungen aufgenommen wurde. Für dieses Modell wurde jedoch festgestellt, dass mit dieser Eigenschaft ein hoher Anteil der Variation in der Zielgröße unerklärt bleibt. Trotzdem deuten die Ergebnisse daraufhin, dass Eigenschaften, die mit der Partikeloberfläche in Beziehung stehen, einen Einfluss auf das Entmischungsverhalten durch die beiden Segregationsmechanismen haben können.

Die Differenz in der Rundheit der Komponenten ist in die Modelle zur Vorhersage des $\Delta A(VT_{30})$ sowie des $\Delta d_{50}(F)$ aufgenommen worden; in letzteres zusammen mit den Eigenschaften d_{50} und der Verteilungsbreite der Mischung. Hieraus lässt sich ableiten, dass die Partikelform, unabhängig vom Mechanismus, einen Einfluss auf die Entmischung hat. Die Vermutung, dass eine Kombination von Eigenschaften die Entmischung beeinflusst, wird durch das Modell zur Vorhersage des Δd_{50} nach Fluidisierung bestätigt.

6 SCHLUSSFOLGERUNGEN

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob es möglich ist, bei pharmazeutisch relevanten Hilfsstoffen auf partikulärer Ebene Entmischung hervorzurufen und mit geeigneten Methoden zu quantifizieren. Ziel der Arbeit war es, anhand von einfach zu bestimmenden Eigenschaften eine Vorhersage über das Entmischungsverhalten von Einzelsubstanzen und Mischungen treffen zu können.

Die ausführliche Charakterisierung der Hilfsstoffe ergab, dass es standardmäßig verwendete Methoden gibt, die sich im Hinblick auf Reproduzier- und Wiederholbarkeit nur bedingt eignen wie z.B. der Pfrengle-Trichter und der Erweka-Granulattester. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass manche Charakterisierungsmethoden nicht in der Lage sind ausreichend zwischen einzelnen Substanzen zu diskriminieren (z.B. Erweka-Granulattester).

Die Auswertung der Regressionsanalyse zeigte, dass die Segregation der Partikelgröße nach Fluidisierung mit der Standardmethode auf Basis weniger Eigenschaften bereits mit hoher Sicherheit vorhergesagt werden kann: Stampfdichte, Verteilungsbreite und d_{90} . Die Korrelationsanalyse ergab, dass die Ergebnisse der Standard-Fluidisierungsmethode und der substanzspezifischen Variante hoch korreliert sind.

Eine Erhöhung der Fallzahl durch die Hinzunahme weiterer Substanzen und somit größerer Wertebereiche der einzelnen Eigenschaften brachte keine neuen Erkenntnisse für die Anpassungsgüte der berechneten Modelle. Die Fluidisierung mit der substanzspezifischen Variante bietet gegenüber der Standardmethode keine Vorteile, da zum einen die Methodenentwicklung stark vom Bediener abhängig ist, und die berechneten Modelle mit größerer Unsicherheit behaftet sind als die der Standardmethode. Eine substanzspezifische Methode braucht daher nicht in Betracht gezogen zu werden.

Die maximal beobachteten Partikelgrößenunterschiede der ausgewählten Substanzen im Vibrationsstrichter bestätigten die Erwartungen bezüglich des Entmischungsverhaltens auf Basis der Ergebnisse der Fluidisierungsversuche. Außerdem wurde festgestellt, dass diejenigen getesteten Substanzen eine Entmischung zeigen, deren mediane Partikelgröße mehr als $100\mu\text{m}$ beträgt. Lag zusätzlich eine breite Partikelgrößenverteilung vor, ist es zu einer stärkeren Entmischung kommen als bei einer engen.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse der Entmischungsversuche mit den angepassten bzw. weiterentwickelten Methoden für Fluidisierung und Vibrationstrichter ergab:

- die Ergebnisse der Fluidisierungs- und Vibrationsexperimente zeigen keine Korrelation. Jedoch konnte ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Vibrationsversuche festgestellt werden.
- die Entmischung durch Fluidisierung lässt sich durch die Eigenschaften mediane Partikelgröße und Verteilungsbreite bereits sehr gut abschätzen.
- Im Gegensatz dazu ist die Prognose der Zielgrößen der Vibrationsexperimente mit größerer Unsicherheit behaftet.

Bei der Untersuchung der Entmischung vier binärer Mischungssysteme durch die beiden verwendeten Segregationstest-Methoden, konnte folgendes festgestellt werden:

- Trotz unterschiedlicher Mechanismen ergeben sich qualitativ ähnliche Ausprägungen der Entmischung, wobei die Variabilität beim Vibrationstrichter aufgrund der Versuchsdurchführung höher ist als beim Fluidisieren.
- Unterschiede in der medianen Partikelgröße der Komponenten, resultieren in einer starken Entmischung, deren Ausmaß zunimmt, wenn sich die Komponenten zusätzlich in der Feststoffdichte unterscheiden.
- Unterschiedliche Feststoffdichten allein führen zu keiner Segregation, wohingegen bei ähnlichen Komponenteneigenschaften (Größe und Dichte) eine Entmischung festgestellt wird.
- Bei einigen der untersuchten Mischungen kann der Paranus-Effekt beobachtet werden (z.B. Avicel PH102 / Pearlitol 200SD).

Die Regressionsanalyse zur Vorhersage der Segregation anhand der Mischungseigenschaften und Komponentenunterschiede ergab:

- Die mediane Partikelgröße der Mischung hat einen hohen Einfluss auf die Entmischung.
- Die Eigenschaften LOD, Verteilungsbreite und die Differenz in der Rundheit der Komponenten haben ebenfalls einen Einfluss auf die Entmischung durch Fluidisierung.
- Für fünf der sechs berechneten Modelle wird nur eine Eigenschaft zur Vorhersage der Zielgröße benötigt.
- Zur Vorhersage des Δd_{50} durch Fluidisierung werden lediglich drei Eigenschaften (mediane Partikelgröße der Mischung, Verteilungsbreite der Mischung sowie die Differenz in der Rundheit der Komponenten) benötigt, die alle mit einer einzigen Methode (dynamische Bildanalyse) ermittelt werden können.
- Um die Auftrennung nach der medianen Partikelgröße durch Fluidisierung gering zu halten, muss mit zunehmender Verteilungsbreite auch die Differenz in der Rundheit der Komponenten größer werden.
- Es ist keine aufwendige Charakterisierung notwendig, um eine Vorhersage über die Entmischungstendenz machen zu können.

Damit hat diese Arbeit dazu beigetragen, sowohl die Basis für weitere Untersuchungen der Segregation auf partikulärer Ebene zu schaffen und zum anderen Modelle zu entwickeln, welche das Segregationsrisiko durch Fluidisierung und Vibration für binäre Mischungen bereits gut abschätzen können.

7 AUSBLICK

Die Ergebnisse und statistischen Analysen haben bestätigt, dass die Segregation von Einzelsubstanzen bzw. binären Mischungen vorwiegend durch Unterschiede in Partikelgröße und Feststoffdichte getriggert wird. Jedoch konnte das Segregationsverhalten einzelner Mischungen mit den bisher ermittelten Eigenschaften nicht vollends erklärt werden; dies lässt vermuten, dass die Segregation noch von weiteren Substanzcharakteristika beeinflusst wird. Hierbei sollten der Partikelform und den Oberflächeneigenschaften einer Substanz ebenfalls Beachtung geschenkt werden.

Auf Grundlage der Ergebnisse erscheint die Einteilung in primäre (z.B. mediane Partikelgröße, Verteilungsbreite, Formunterschiede) und sekundäre (z.B. Feststoffdichte) Entmischungsfaktoren sinnvoll. Eine Segregation erfolgt nur bei solchen Systemen, die sich in den primären Faktoren unterscheiden. Die sekundären Faktoren können die Effekte, welche durch die primären verursacht wurden, verstärken. Ob es sich bei den Oberflächeneffekten um primäre oder sekundäre Faktoren handelt, darüber kann auf Basis der bisherigen Ergebnisse noch keine eindeutige Aussage gemacht werden. Es wird vermutet, dass die Rauigkeit als sekundärer Faktor eingeordnet werden kann, weil diese Eigenschaft das Bewegungsverhalten und damit die Entmischungsneigung verstärken kann. Elektrostatische Kräfte könnten zwischen den beiden Stufen eingeordnet werden, da sie einerseits durch Ad- bzw. Kohäsion zwischen Substanzen zur Stabilisierung solcher Systeme beitragen können, aber dadurch andererseits unter Umständen einen negativen Einfluss auf die Partikelbewegung haben können. Darüber hinaus kann die Anheftung an Maschinenteile die Entmischung beschleunigen.

Die Ermittlung dieser Eigenschaften ist derzeit noch mit großem Aufwand verbunden. Beispielsweise können die ermittelten Werte einer Oberflächenrauigkeitsmessung nur annähernd über die Abweichung von einer Ebene und unter Umständen nur für einen begrenzten Untersuchungsbereich auf einem einzelnen Partikel Auskunft geben. Ein ähnlich hoher Aufwand ist mit Elektrostatikmessungen verbunden, denn auch hier können nur kleine Oberflächenbereiche untersucht werden. Selbst wenn die Ladungsverteilung an sehr vielen Punkten einer Oberfläche gemessen wird, bleibt zum einen die Ladungsverteilung im inneren eines Untersuchungssystems verborgen und zum anderen kann die Ladung im Bereich von Kontaktflächen mit anderen Materialien variieren, d.h. man kann die Ladungsverteilung nicht mit einem einzelnen Wert beschreiben. Eine weitere Problematik bei der Messung von elektrostatischen Kräften ist die notwendige Isolierung der Versuchsapparatur von allen Erdungsquellen, wodurch eine unkontrollierte Auf- bzw. Entladung verhindert wird.

Ein weiterer Faktor, der das Entmischungsverhalten beeinflussen kann ist die relative Feuchte. Durch die Wasseraufnahme können zwar die elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen den Partikeln abnehmen, jedoch kann es dann zur Agglomeration der Partikel durch kapillare Haftkräfte kommen, welche das Bewegungsvermögen einer Substanz stark beeinträchtigen können.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit sollte das Entmischungsverhalten weiterer Mischungen untersucht werden, um auf einer breiteren Datenbasis die entwickelten Modelle zu verfeinern. Möglicherweise werden noch weitere Eigenschaften bzw. detailliertere Werte z.B. für die Form, zur besseren Vorhersage benötigt. Dies könnte zu spezifischeren Modellen mit verbessertem Fit führen.

Mit dem entwickelten Vibrationstrichter konnten Erkenntnisse über das Entmischungsverhalten der untersuchten Substanzen gewonnen werden. Als Weiterentwicklung sollte die örtliche Trennung zwischen Vibration und Probennahme aufgehoben werden. Um detailliertere Erkenntnisse über die Zu-

sammensetzungen in den einzelnen Trichterbereichen zu erlangen, sollte auch die Anzahl der zu untersuchenden Proben erhöht werden.

Zur genaueren Ermittlung, wo sich die einzelnen Komponenten während der Fluidisierung bzw. Vibration aufhalten, könnten NIR-Sonden eingesetzt werden, die direkt im bzw. am Versuchsaufbau angebracht werden können. Damit könnte on-line verfolgt werden, wie sich die Anteilsverhältnisse in den einzelnen Bereichen über die Zeit und in Abhängigkeit der verwendeten Segregationsmethode verändern. Wegen der hohen Schichtdicken im Vibrationstrichter müssten zur online Verfolgung mittels NIR die Sonden im Pulverbett eingetaucht werden, um nahezu in drei Dimensionen die Komponentenbewegungen verfolgen zu können. Beim Fluidisierungsexperiment wäre es möglich die Sonden an verschiedenen Stellen der Säule anzubringen, um die Veränderungen der Komponentenanteile während des Versuchs mindestens in zwei Dimensionen verfolgen zu können.

Die in dieser Arbeit ermittelten Modelle erlauben die Vorhersage von Segregation auf Basis weniger, einfach zu ermittelnder Komponenten- und Mischungseigenschaften. Da diesen Modellen Segregationsbedingungen zu Grunde liegen, die in dieser Form nicht zwangsläufig bei pharmazeutischen Herstellungsprozessen auftreten, ist ein direkter Bezug zunächst nicht möglich. Um dies zu erreichen muss ermittelt werden, welche Kennzahlen aus den Modellen auch in der Herstellpraxis, also beispielsweise der Tablettierung, einer Entmischung entsprechen. So könnten aus einer Reihe von Mischungen, deren Entmischungskennzahlen (Δ -Werte) bekannt sind, diejenigen identifiziert werden, bei denen es im Verlauf des Prozessschrittes zur Entmischung kommt, um auf diese Weise kritische Bereiche für diese Kennzahlen zu ermitteln.

Mit dieser Kenntnis könnte der Entwickler dann in Zukunft, ohne den Prozess durchführen zu müssen, die Entmischung auf Basis von einfach zu ermittelnden Komponenten- und Mischungseigenschaften nach Berechnung der Kennzahlen mit den Modellen abschätzen.

8 LITERATUR

ABATZOGLOU N, SIMARD J-S

Prediction of Segregation Tendency Occurrence in Dry Particulate Pharmaceutical Mixtures: Development of a Mathematical Tool Adapted for Granular Systems Application
Pharmaceutical Development and Technology, 1 (2005), p. 59-70

ABATZOGLOU N, SIMARD J-S

Prediction of segregation tendency in dry particulate pharmaceutical mixtures: Application of an adapted mathematical tool to cohesive and non-cohesive mixtures
Pharmaceutical Development and Technology (2010) 15 (2), p. 113-123

AC DI SOL – TECHNISCHES DATENBLATT, FMC BIOPOLYMER

http://www.fmcbiopolymer.com/Portals/Pharm/Content/Docs/FMC_AcDiSol_brochure_final2.pdf

ARRATIA P E, DUONG N-H, MUZZIO F J, GODBOLE P, REYNOLDS S

A Study of the mixing and segregation mechanisms in the Bohle Tote blender via DEM simulations
Powder Technology, 164 (2006)

BAND-24.DE

Technische Dokumentation des Förderbands (2009)

BARNUM R, PRESCOTT J K

Continuous Powder Blending

Pharmaceutical Processing April 2012

www.pharmpro.com/articles/2012/04-Continuous-Powder_Blending/

BARRA J, LESCURE F, FALSON-RIEG F, DOELKER E

Can the Organization of a Binary Mix Be Predicted from the Surface Energy, Cohesion Parameter and Particle Size of Its Components?

Pharmaceutical Research Vol 15, No. 11 (1998), p. 1727-1736

BAUER K H, FRÖMMING K-H, FÜHRER C

Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie

8. Auflage (2006), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart

BREU A P J, ENSNER H-M, KRUELLE C A, REHBERG I

Reversing the Brazil-Nut Effect: Competition between Percolation and Condensation

Physical Review Letters, Vol. 90, No. 1 (2003), p.1-3

BÜHLER V

Kollidon – Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry

8. Auflage (2003)

BÜHLER V

Kollidon – Polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry

9. Auflage (2008)

CARTER J C

The role of lubricants in solid oral dosage manufacturing

Carter Pharmaceutical Consulting (www.carterpharmaceuticalconsulting.com)

CHU B-H

Experimental investigation of particle segregation in hopper discharge

Masterthesis, University of Florida (2008)

DANZL W, ZIEGLEDER G

Untersuchung der Kristallisation amorpher Lactose in Milchpulver anhand Dynamischer Wasserdampfsorption
Chemie Ingenieur Technik 80, No. 3 (2008)

DAVIS J R, WASYNCZUK J

The four Steps of PAT implementation

Pharmaceutical Engineering

The Official Journal of ISPE, Vol. 25, No. 1 (Jan. / Feb. 2005)

DENG T, PAUL K A, BRADLEY M S A, IMMINS L, PRESTON C, SCOTT J F, WELFARE E H

Investigation on air induced segregation of pharmaceutical powders and effect of material flow functions
Powder Technology, 203 (2010), p. 354 – 358

DIN ISO 9276-1:1998

Darstellung der Ergebnisse von Partikelgrößenanalysen, Teil 1 Grafische Darstellung (2004)

EFASTATHIOU C E

Signal Smoothing Algorithms (2000)

www.chem.uoa.gr/applets/appletsmooth/appl_smooth2.html

ELLENBERGER J, VANDU C O, KRISHNA R

Vibration-induced granular segregation in a pseudo-2D column: The (reverse) Brazil nut effect

Powder Technology 164 (2006), p. 168-173

EUROPEAN PHARMACOPOEIA COMMISSION - EUROPEAN PHARMACOPOEIA 6

Pharmaceutical technical procedures– 2.09.12 (Sieve test) and 2.09.38 (Particle-size distribution estimation by analytical sieving)

European Pharmacopoeia Online (2008)

EUROPEAN PHARMACOPOEIA COMMISSION – EUROPEAN PHARMACOPOEIA 6

Pharmaceutical technical procedures – 2.09.16 (Flowability) and 2.09.36 (Powder Flow)

European Pharmacopoeia Online (2008)

EUROPEAN PHARMACOPOEIA COMMISSION - EUROPEAN PHARMACOPOEIA 6

Pharmaceutical technical procedures – 2.09.34 (Bulk density and tapped density of powders)

European Pharmacopoeia Online (2008)

EUROPEAN PHARMACOPOEIA COMMISSION - EUROPEAN PHARMACOPOEIA 6

Pharmaceutical technical procedures – 2.02.32 (Loss on drying)

European Pharmacopoeia Online (2008)

EUROPEAN PHARMACOPOEIA COMMISSION - EUROPEAN PHARMACOPOEIA 6

Pharmaceutical technical procedures – 2.02.19 (Amperometric titration)

European Pharmacopoeia Online (2008)

EUROPEAN PHARMACOPOEIA COMMISSION - EUROPEAN PHARMACOPOEIA 6

Pharmaceutical technical procedures – 2.09.39 (Water-solid interactions – Determination of sorption-desorption isotherms and of water activity)

European Pharmacopoeia Online (2008)

FAQIH A, CHAUDHURI B, MUZZIO F J, TOMASSONE M S, ALEXANDER A, HAMMOND S

Flow-induced Dilation of Cohesive Granular Materials

AIChE Journal, Vol. 52, No. 12 (2006)

FAST FLO LACTOSE – TECHNISCHES DATENBLATT, FOREMOST FARMS

www.sheffieldbioscience.com/Content.aspx?id=947

FENG Y Q, YU A B

Microdynamic modelling and analysis of the mixing and segregation of binary mixtures of particles in gas fluidization

Chemical Engineering Science 62 (2007), p. 256-268

FLOW LAC 90 – TECHNISCHES DATENBLATT, MEGGLE

www.meggle-pharma.com/images/stories/pdf/pi_flowlac90_en.pdf

FLOW LAC 100 – TECHNISCHES DATENBLATT, MEGGLE

www.meggle-pharma.com/en/products-and-services/products/product-overview/flowlac-100-spraydried-product-features-spraydried-

FORMISANI B

Packing and fluidization properties of binary mixtures of spherical particles

Powder Technology 66 (1991), p. 259-264

FORMISANI B, DE CRISTOFARO G, GIRIMONTE R

A fundamental approach to the phenomenology of fluidization of size segregating binary mixtures of solids

Chemical Engineering Science 56 (2001), p. 109-119

FREEMAN T, LEVOGUER C

Optimising Tableting Processes with Quality by Design

Pharmaceutical Technology Europe Vol.24, No.5 (2012)

GEORGE M L, ROWLANDS D, PRICE M, MAXEY J

The Lean Six Sigma Pocket Toolbook

1. Auflage (2005), McGraw-Hill Companies, New York

HANCOCK B C

From Particles to Powders to Products: Predicting Properties and Performance

Präsentationsunterlagen (2008)

HANCOCK B C

Application of Materials Science Principles to Solid Dosage Form Design & Process Development

Präsentationsunterlagen (2009)

HAWARE V, THO I, BAUER-BRANDL A

Multivariate analysis of relationships between material properties, process parameters and tablet tensile strength for α -lactose monohydrates

European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 73 (2009), p. 424-431

HILGERS R-D, BAUER P, SCHREIBER V

Einführung in die medizinische Statistik

1. Auflage (2002), Springer Verlag Berlin – Heidelberg

HONG D C, QUINN P V, LUDING S

Reverse Brazil Nut Problem: Competition between Percolation and Condensation

Physical Review Letters Vol. 86, Issue 15 (2001), p. 3423-3426

HOOMANS B P B, KUIPERS J A M, SWAAIJ W P M

Granular dynamics simulation of segregation phenomena in bubbling gas-fluidised beds

Powder Technology 109 (2000), p. 41-48

HORN L

Mixing in 3-D

Paint and Coatings Industry Magazine (May 2003)

HOU H, SUN C C

Quantifying Effects of Particulate Properties on Powder Flow Properties Using a Ring Shear Tester
Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 97, No.9 (2008), p. 4030-4039

JENIKE & JOHANSON, INC.

Technische Dokumentation Fluidization Segregation Tester Model FS-1 (2009)

JOHANSON J R

Predicting Segregation of Bimodal Particle Mixtures Using the Flow Properties of Bulk Solids
Pharmaceutical Technology Europe (1996)

JOHANSON K, ECKERT C, GHOSE D, DJOMLIJA M, HUBERT M

Quantitative measurement of particle segregation mechanisms
Powder Technology 159 (2005), p. 1-12

KESSLER W

Multivariate Datenanalyse für die Pharma-, Bio- und Prozessanalytik
1. Auflage (2007), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

KIBBE A H

Handbook of Pharmaceutical Excipients
3. Auflage, American Pharmaceutical Association (2000)

KIPPAX P

Particle Size Analysis
Pharmaceutical Technology Europe, Vol.21, Issue 4 (2009)

KOLLIDON – TECHNISCHES DATENBLATT, BASF

Insoluble Kollidon Grades
September 2011

LACTOPRESS – TECHNISCHES DATENBLATT DFE PHARMA

www.dfepharma.de/de-de/excipients/lactose/spray-dried/lactopress-spray-dried-250.aspx#tab-downloads

LAI F K Y, HERSEY J A

Simulated ordered powder mixture
International Journal of Pharmaceutics 36 (1987), p. 157-164

LANTZ R J, SCHWARTZ J B

Mixing
Pharmaceutical Dosage Forms (1990)

LÖDIGE

Online Lexikon „Mischen“
www.loedige.de/lexikon-mischen.html (Stand 2009)

LORENZ R J

Grundbegriffe der Biometrie
4. Auflage (1996), Gustav Fischer Verlag Stuttgart

MALDE N

DVS Method Development
Vortrag - Anwenderseminar, Magdeburg 2009

MENDEZ A S L, DE CARLI G, GARCIA C V

Evaluation of powder mixing operation during batch production: Application to operational qualification procedure in the pharmaceutical industry
Powder Technology 198 (2010), p. 310-313

METZGER M J, REMY B, GLASSER B

All the Brazil nuts are not on top: Vibration induced granular size segregation of binary, ternary and multi-sized blends

Powder Technol., 205 (2011), p. 42-51

MISSEL A

The Brazil Nut and Reverse Brazil Nut Effects (2005)

http://guava.physics.uiuc.edu/~nigel/courses/563/Essays_2005/PDF/missel.pdf

MOAKHER M, SHINBROT T, MUZZIO F J

Experimentally validated computations of flow, mixing and segregation of non-cohesive grains in 3D tumbling blenders

Powder Technology 109 (2000), p.58-71

MÖBIUS M E, LAUDERDALE B E, NAGEL S R, JAEGER H M

Brazil-nut effect - Size separation of granular particles

Nature Vol. 414 (2001)

MOLT K

Grundlagen und Anwendungen der modernen NIR Spektroskopie

Manuskripte, Chemometrie (1992)

MÜLLER W

Filterung und speziell Glättung

Auszug aus MDV II: Signalanalyse (2008)

MULLARNEY M P, LEYVA N

Modeling Pharmaceutical Powder-Flow Performance Using-Particle-Size Distribution Data

Pharmaceutical Technology (2009)

MUZZIO F J, LLUSA M, GOODRIDGE C, DUONG N-H, SHEN E

Evaluating the mixing performance of a ribbon blender

Powder Technology 186 (2008), p. 247-254

NÜRNBERG E, SURMANN P

Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis – Band 2

5. Auflage (1991), Springer-Verlag Berlin Heidelberg

PAHL M H

Grundlagen des Feststoffmischens

Technische Mitteilungen 77. Jahrgang, 12 (1984)

PINGALI K C, SHINBROT T, HAMMOND S V, MUZZIO F J

An observed correlation between flow and electrical properties of pharmaceutical blends

Powder Technology Vol: 192, Issue 2 (2009), p. 157-165

POUX M, FAYOLLE P, BERTRAND J, BRIDOUX D, BOUSQUET J

Powder Mixing: some practical rules applied to agitated systems

Powder Technology, 68 (1991), p. 213-234

PRIMELLOSE – TECHNISCHES DATENBLATT, DFE PHARMA

www.dfepharma.de/de-de/downloads.aspx?id={38B001B4-5C26-494E-AC70-F093EA646875}

RITSCHEL W A, BAUER-BRANDL A

Die Tablette

2. Auflage (2002), Editio Cantor Verlag

- ROSATO A, STRANDBURG K J, PRINZ F, SWENDSEN R H
Why the Brazil Nuts are on Top: Size Segregation of Particulate Matter by Shaking
Physical Review Letters, Vol. 58, Issue 10 (1987), p. 1038-1040
- ROSATO A D, BLACKMORE D L, ZHANG N, LAN Y
A perspective on vibration-induced size segregation of granular materials
Chemical Engineering Science, 57 (2002), p. 265-275
- ROWE R C, SHESKEY P J, QUINN M E
Handbook of Pharmaceutical Excipients
6. Auflage (2009), Pharmaceutical Press, London
- ROWE R C, SHESKEY P J, COOK W G, FENTON M E
Handbook of Pharmaceutical Excipients
7. Auflage (2012), Pharmaceutical Press, London (online)
- RUHM, K. H.; URSACHE-WIRKUNGS-DIAGRAMM
Internet-Portal "Wissenschaft und Technik des Messens"
Dokument: www.mmm.ethz.ch/dok01/d0000490.
- SCHÜSSELE A, BAUER-BRANDL A
Note on the measurement of flowability according to European Pharmacopoeia
International Journal of Pharmaceutics 257 (2003), p.301-304
- SCHULZE D
Fließeigenschaften von Schüttgütern und ihre Messung mit dem Ringschergerät
Version 1.5 (2005)
- SCHULZE D
Fließeigenschaften von Pulvern (Messmethodik und Hintergründe)
Unterlagen zum Vortrag im Mai 2012
- SHEKUNOV B Y, CHATTOPADHYAY P, TONG H H Y, CHOW A H L
Particle Size Analysis in Pharmaceutics: Principles, Methods and Applications
Pharmaceutical Research (2006)
- SHINOHARA K, SHOJI K, TANAKA T
Mechanisms of Segregation and Blending of Particles Flowing out of mass flow hoppers
Industrial Engineering Chem Process Design Development (1970), 9(2), p. 174-180
- SOH J L P, LIEW C V, HENG P W S
New indices to characterize powder flow based on their avalanching behaviour
Pharmaceutical Development and Technology 11 (2006), p. 93-102
- SILVA DE S R
Mixing and segregation in industrial processes – A review
IFPRI Report SAR 12-20
Tel-Tek Report 4 10037-1 (1997)
- SPIEGEL M R, SCHILLER J J, SRINIVASAN R A
Schaum's Outline – Probability and Statistics
3. Auflage (2009), The Mc Graw Hill Companies Inc.
- STAHEL W
Lineare Regression – Seminar für Statistik ETH Zürich (2008)

SWAMINATHAN V, KILDSIG D O

The Effect of Particle Morphology on the Physical Stability of Pharmaceutical Powder Mixtures: The Effect of Surface Roughness of the Carrier on the Stability of Ordered Mixtures
Drug Development and Industrial Pharmacy, 26 (4) (2000)

UFRET C, MORRIS K

Modeling of Powder Blending Using On-Line Near-Infrared Measurements
Drug Development and Industrial Pharmacy, 27 (7) (2001), p. 719-729

VAN DER KOOIJ P J

Der Nutzen eines geeigneten Siloentwurfs?
Silo Construction and Engineering (Stand 2011)
http://www.sce.be/de/FAQDe_silo_ontwerp.html

VENABLES H J, WELLS J I

Powder Mixing
Drug Development and Industrial Pharmacy 27, 7 (2001), p. 599-612

VINZI V E, CHIN W W, HENSELER J, WANG H

Handbook of Partial Least Squares – Concepts, Methods and Applications
1. Auflage (2010), Springer-Verlag Berlin Heidelberg

WERNECKE R

Feuchtemesstechnik (Know-how)
www.dr-wernecke.de

WILLIAMS J C

The Segregation of Particulate Materials. A Review
Powder Technology, 15 (1976), p. 245-251

XIE L, WU H, SHEN M, AUGSBURGER L L, LYON R C, KHAN M A, HUSSAIN A S, HOAG S W

Quality-by-Design (QbD): Effects of Testing Parameters and Formulation Variables on Segregation Tendency of Pharmaceutical Powder Measured by ASTM D6940-04 Segregation Tester
Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 97, No.10 (2008), p. 4485-4497

9 VERZEICHNISSE

9.1 Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
A	Anteil [%]
A101	Avicel PH101
A102	Avicel PH102
A112	Avicel PH112
A113	Avicel PH113
ar	aspect ratio: Seitenverhältnis
ar_Mw	Seitenverhältnis der Mischung
ar_D	Differenz zwischen dem Seitenverhältnis der Komponenten
BD	Bulkdichte [g/cm ³]
Bw_G	Böschungswinkel Granulatmeter [°]
Bw_P	Böschungswinkel Pfrengle-Trichter [°]
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ch.-B.	Chargenbezeichnung
c _{opt,min}	minimale optische Konzentration [%]
d	Tag
d ₅₀	mediane Partikelgröße [μm]
d _{50_D}	Differenz zwischen den medianen Partikelgrößen der Komponenten [μm]
d _{50_Mw}	Mediane Partikelgröße der Mischung [μm]
ΔA	Differenz des Anteils zwischen den äußeren Fraktionen [%]
ΔA(F)	Differenz des Anteils zwischen den äußeren Fraktionen [%] beim Fluidisierungsexperiment
ΔA(VT _x)	Differenz des Anteils zwischen den äußeren Fraktionen [%] beim Vibrationsexperiment nach t = xmin
Δd _{x,s} bzw. v	Differenz der dx-Werte zwischen den äußeren Fraktionen nach Fluidisierung mit der Standardmethode bzw. substanzspezifischen Variante [μm]
Δd ₅₀	Differenz der d ₅₀ -Werte zwischen den äußeren Fraktionen [μm]
Δd ₅₀ (F)	Differenz der d _x -Werte zwischen den äußeren Fraktionen beim Fluidisierungsexperiment
Δd ₅₀ (VT _x)	Differenz d ₅₀ -Werte zwischen den äußeren Fraktionen [%] beim Vibrationsexperiment nach t = xmin [μm]
DCF	DiCaFos A
Dichte_Mw	Feststoffdichte der Mischung
Dichte_D	Differenz der Feststoffdichte der Komponenten
d.h.	das heißt
EQPC	Equal projection area of a circle (flächengleicher Kreis)
et al.	et alii
etc.	et cetera

Abkürzung	Bedeutung
F	Fluidisierungsexperiment
ff _c	Fließfähigkeit
ff _c _Mw	Fließfähigkeit der Mischung
ff _c _D	Differenz zwischen den Fließfähigkeitswerten der Komponenten
FL90	FlowLac 90
FL100	FlowLac 100
Fuji	Fujicalin
h	Stunde
HF	Hausner-Faktor
hf	high flow [%]
K	Kalibrierprobe
KCL	Kollidon CL
KCLF	Kollidon CL-F
KI	Kompressibilitätsindex [%]
lf	low flow [%]
LFF	Lactose FastFlo
LP	Lactopress
LOD	Loss on drying (Trocknungsverlust) [%]
LOD_Mw	LOD der Mischung
LOD_D	Differenz LOD der Komponenten
m	Masse [mg bzw. g]
M _F	Mischung Fluidisierungsexperiment
M _{VT}	Mischung Vibrationsexperiment
m/m	Masse pro Masse [%]
Mw	Mittelwert
Na-CMC	Natrium Croscarmellose
NIR	Nahinfrarot
P100	Pearlitol 100SD
P200	Pearlitol 200SD
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch
PSD	Particle Size Distribution: Partikelgrößenverteilung
PVP	Polyvinylpyrrolidon
r	Korrelationskoeffizient
R ²	Bestimmtheitsmaß
rLF	Relative Feuchte [%]
RM	Rückstellmuster
s	Sekunde
s.	siehe
S.	Seite
S _{rel}	Relative Standardabweichung [%]

Abkürzung	Bedeutung
sccm	Standardkubikzentimeter pro minute [cm ³ /min]
SD	Standardabweichung
span_Mw	Verteilungsbreite der Mischung
span_D	Differenz der Verteilungsbreiten der Komponenten
sph	Sphärizität
sph_Mw	Sphärizität der Mischung
sph_D	Differenz der Sphärizität der Komponenten
t	Zeit [s bzw. min]
TD	Tapped density (Stampfdichte) [g/cm ³]
u.a.	und andere
V	Validierprobe
Vers.	Version
Viv102	Vivapur Typ102
VT	Vibrationsexperiment
z.B.	zum Beispiel

9.2 Hersteller

band-24.de, Batzenbergstr. 9, D/79189 Bad Krotzingen

BASF SE, Carl-Bosch-Str. 38, D/67056 Ludwigshafen

DFE Pharma, Kleverstr. 187, D/47568 Goch

Dr.-Ing. Dietmar Schulze Schüttgutmesstechnik, Am Forst 20, D/38302 Wolfenbüttel

Erweka GmbH, Ottostr. 20-22, D/63150 Heusenstamm

GraphPad Software Inc., 2236 Avenida de la Playa, USA/92037 La Jolla

Fischer Scientific GmbH, Im Heiligen Feld 17, D/58239 Schwerte

FMC Biopolymer, Wallingstown, Little Island, IRL/Cork

FoBasoft GmbH, D/82377 Penzberg

ForemostFarms, E10889 Penny Lane, USA/53913 Baraboo

Fritsch, Industriestr. 8, D/55743 Idar-Oberstein

Fuji Chemical Industry Co., Ltd., 55 Yokohoonji, Kamiichi-machi, Nakaniikawa-gun, J/Toyama-Pref.

HWS Labortechnik, Saarstr. D/55122 Mainz

Jenike & Johanson Inc., 3485 Empresa Drive, USA/93401 San Luis Obispo

JRS Pharma GmbH & Co. KG, Holzmühle 1, D/73494 Rosenberg

Malvern Instruments GmbH, Rigipsstr. 19, D/71083 Herrenberg

Meggle Wasserburg GmbH & Co. KG, Megglestr. 6-12, D/83512 Wasserburg

Mettler-Toledo GmbH, Ockerweg 3, D/35353 Gießen

Micromeritics GmbH, Rutherford 108, D/Aachen

Microsoft Deutschland GmbH, Edisonstr. 1, D/85716 Unterschleißheim

PharmaTest Apparatebau AG, Siemensstr. 5, D/63512 Hainburg

Retsch GmbH, Retsch-Allee 1-5, D/42781 Haan

Roquette Frères, F/62080 Lestrem

Sartorius AG, Weender Landstr. 94-108, D/37075 Göttingen

SAS Institute GmbH, In der Neckarhelle 162, D/69118 Heidelberg

Surface Measurement Systems Limited, 5 Wharfside, Rosemont Road, UK/HA0 4PE Alperton

Sympatec GmbH, Am Pulverhaus 1, D/38678 Clausthal-Zellerfeld

Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Junkermattstr. 11, CH/4132 Muttenz

9.3 Allgemein verwendete Geräte und Programme

Waagen

Typ	Modell	Hersteller
Präzisionswaage	BP4100S	Sartorius
Analysenwaage	VB 97348	Sartorius

Software

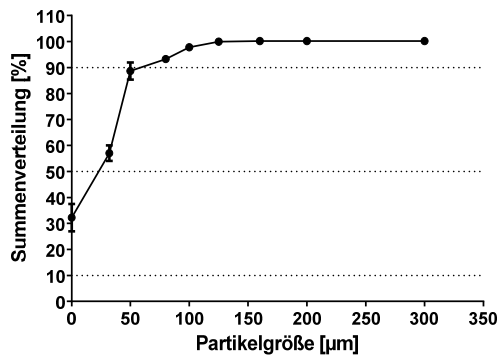
Name und Version	Hersteller
Microsoft Office Word 2003 für Windows	Microsoft
Microsoft Office Excel 2003 für Windows	Microsoft
Microsoft Office PowerPoint 2003 für Windows	Microsoft
Graph Pad Prism 5	GraphPad Software Inc.
C-Design 3.0f	FoBasoft
SAS 9.3	SAS Institute GmbH

10 ANHANG

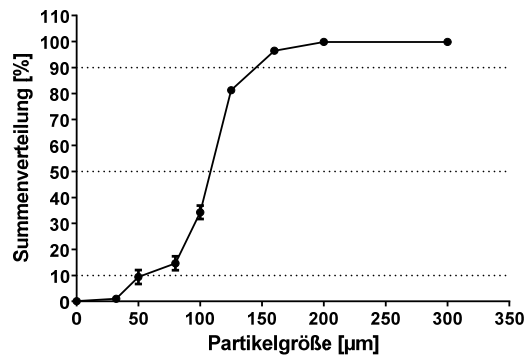
Tabelle 10.1: Ergebnisse der Siebanalysen.

Substanz	Messung	d ₁₀ [µm]	d ₅₀ [µm]	d ₉₀ [µm]
Avicel PH101	1	-	31,6	63,2
	2	-	21,9	66,4
	3	-	17,8	49,4
	Mw	-	23,8	59,7
Fujicalin	1	45,4	108,0	145,0
	2	62,5	110,0	148,0
	3	66,3	110,0	146,0
	Mw	58,1	109,3	146,3
Kollidon CL-F	1	2,6	35,2	46,4
	2	1,7	35,2	60,9
	3	0,9	21,5	66,1
	Mw	1,7	30,6	57,8
Lactopress	1	35,3	94,4	124,0
	2	32,5	98,3	125,0
	3	40,2	98,4	131,0
	Mw	36,0	97,0	126,7
Pearlitol 100SD	1	36,8	86,9	119,0
	2	36,4	87,2	119,0
	3	36,9	88,6	120,0
	Mw	36,7	87,6	119,3

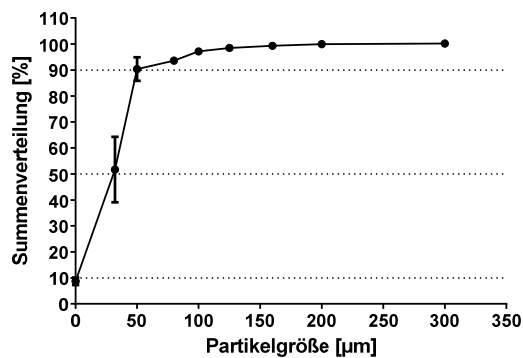
Avicel PH101



Fujicalin



Kollidon CL-F



Lactopress

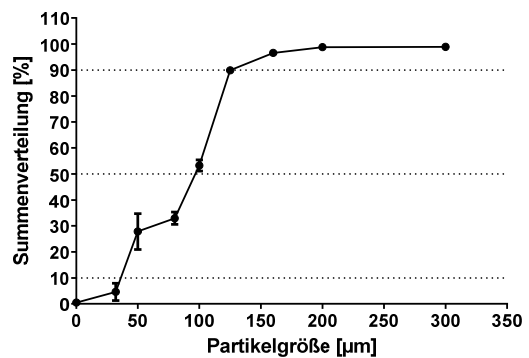
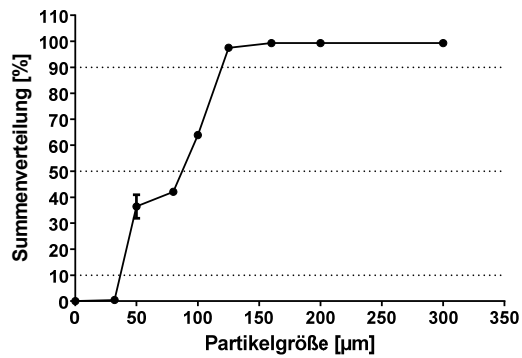


Abbildung 10.1: Grafische Auftragungen der Summenverteilungen von Avicel PH101, Fujicalin, Kollidon CL-F, Lactopress und Pearlitol 100SD.

Pearlitol 100SD

Fortsetzung von Abbildung 10.1.

Tabelle 10.2: Ergebnisse der Partikelgrößenmessungen mit der dynamischen Bildanalyse.

Substanz	Messung	d ₁₀ [µm]	d ₅₀ [µm]	d ₉₀ [µm]
Avicel PH101	1	39,40	85,54	141,47
	2	38,90	86,68	144,67
	3	39,60	86,26	145,31
	Mw	39,30	86,49	143,82
Avicel PH102	1	61,17	153,14	252,19
	2	58,14	144,23	246,82
	3	59,86	147,98	247,92
	Mw	59,72	148,45	248,98
Avicel PH112	1	73,42	165,81	271,68
	2	70,99	165,67	271,73
	3	71,34	164,39	272,25
	Mw	71,92	165,29	271,89
Avicel PH113	1	59,57	112,52	192,27
	2	58,44	109,85	182,05
	3	58,18	109,86	183,87
	Mw	58,73	110,74	186,06
DiCaFos A	1	60,58	91,64	128,92
	2	64,56	93,32	133,26
	3	62,57	92,28	129,54
	Mw	62,57	92,35	130,57
FlowLac 90	1	102,63	183,12	272,31
	2	108,80	186,57	275,45
	3	111,02	188,64	278,43
	Mw	107,48	186,11	275,40
FlowLac 100	1	91,00	176,41	260,97
	2	98,38	179,29	263,87
	3	92,95	176,76	260,63
	Mw	94,11	177,49	261,86
Fujicalin	1	95,42	156,49	218,73
	2	86,51	143,27	201,60
	3	95,09	155,11	217,80
	Mw	92,34	151,62	212,71
Kollidon CL	1	54,58	125,52	255,45
	2	54,36	124,53	253,62
	3	N/A	N/A	N/A
	Mw	54,47	125,03	254,54
Kollidon CL-F	1	20,00	67,23	121,83
	2	19,64	67,57	125,86
	3	20,13	68,70	128,05
	Mw	19,92	67,83	125,25

Fortsetzung von Tabelle 10.2.

<i>Substanz</i>	Messung	d_{10} [μm]	d_{50} [μm]	d_{90} [μm]
<i>Lactose FastFlo</i>	1	81,88	147,88	216,89
	2	81,43	147,49	216,19
	3	81,13	146,88	215,63
	Mw	81,48	147,42	216,24
<i>Lactopress (a)</i>	1	72,85	142,45	221,62
	2	74,57	144,66	223,65
	3	74,46	144,34	224,45
	Mw	73,96	143,82	223,24
<i>Lactopress (b)</i>	1	84,46	165,34	263,69
	2	82,61	164,70	260,40
	3	81,21	162,07	258,60
	Mw	82,76	164,04	260,90
<i>Na-CMC</i>	1	26,40	68,39	126,66
	2	24,64	66,01	108,31
	3	25,84	67,79	122,10
	Mw	25,63	67,40	119,02
<i>Pearlitol 100SD</i>	1	75,56	128,89	186,99
	2	80,15	133,91	192,75
	3	N/A	133,69	191,61
	Mw	77,86	132,16	190,45
<i>Pearlitol 200SD (a)</i>	1	130,85	188,27	259,13
	2	131,91	188,55	258,92
	3	132,20	188,64	259,77
	Mw	131,65	186,11	259,27
<i>Pearlitol 200SD (b)</i>	1	118,88	159,96	222,76
	2	117,54	158,98	221,08
	3	117,46	158,25	220,93
	Mw	117,96	159,26	221,59
<i>Vivapur 102</i>	1	74,61	181,23	282,92
	2	75,49	178,35	280,26
	3	73,33	179,46	283,60
	Mw	74,48	179,68	282,26

Tabelle 10.3: Ergebnisse der Partikelgrößenmessungen mit der Lichtstreuung.

<i>Substanz</i>	Messung	d_{10} [μm]	d_{50} [μm]	d_{90} [μm]	span
<i>Avicel PH101</i>	1	20,66	56,55	135,30	2,03
	2	20,66	56,48	135,00	2,03
	3	20,70	56,66	135,19	2,02
	Mw	20,68	56,56	135,16	2,02
<i>Fujicalin</i>	1	82,87	135,87	220,53	1,01
	2	80,99	132,92	215,25	1,01
	3	80,57	132,33	214,39	1,01
	Mw	81,48	133,70	216,72	1,01
<i>Kollidon CL-F</i>	1	6,48	16,67	41,41	2,10
	2	6,43	15,93	40,58	2,14
	3	6,38	15,79	39,56	2,10
	Mw	6,43	16,13	40,52	2,11
<i>Lactopress</i>	1	58,08	118,01	215,61	1,34
	2	58,38	118,32	215,49	1,33
	3	58,13	117,87	214,78	1,33
	Mw	58,20	118,07	215,29	1,33
<i>Pearlitol 100SD</i>	1	68,13	105,18	162,82	0,90
	2	69,57	107,86	166,37	0,90
	3	69,44	107,63	165,93	0,90
	Mw	69,05	106,89	165,04	0,90

Tabelle 10.4: Ergebnisse der Dichtebestimmung mit dem Helium-Pyknometer.

Substanz	Dichte [g/cm ³]			Mw [g/cm ³]
Avicel PH101	1,6334	1,6344	1,6341	1,6340
Avicel PH102	1,5155	1,5175	1,5186	1,5172
Avicel PH112	1,5083	1,5092	1,5102	1,5092
Avicel PH113	1,5269	1,5267	1,5275	1,5270
DiCaFos A	2,8398	2,8387	2,8374	2,8386
FlowLac 90	1,5180	1,5173	1,5169	1,5174
FlowLac 100	1,5278	1,5278	1,5273	1,5276
Fujicalin	2,9640	2,9559	2,9541	2,9580
Kollidon CL	1,1902	1,1868	1,1858	1,1876
Kollidon CL-F	1,2699	1,2676	1,2649	1,2675
Lactose FastFlo	1,5271	1,5274	1,5267	1,5271
Lactopress (a)	1,5361	1,5358	1,5361	1,5360
Lactopress (b)	1,5312	1,5531	1,5375	1,5401
Na-CMC	1,5757	1,5749	1,5750	1,5752
Pearlitol 100SD	1,4872	1,4856	1,4852	1,4860
Pearlitol 200SD (a)	1,4499	1,4495	1,4492	1,4495
Pearlitol 200SD (b)	1,4529	1,4538	1,4557	1,4541
Vivapur 102	1,5323	1,5326	1,5332	1,5327

Tabelle 10.5: Ergebnisse der Schütt- und Stampfdichtebestimmung.

Substanz	Messung	BD [g/cm ³]	TD [g/cm ³]	HF	KI [%]
Avicel PH101	1	0,347	0,468	1,35	25,93
	2	0,350	0,469	1,34	25,23
	3	0,329	0,475	1,44	30,70
	Mw	0,342	0,471	1,38	27,29
Avicel PH102	1	0,363	0,459	1,27	21,01
	2	0,362	0,456	1,26	20,71
	3	0,361	0,461	1,28	21,58
	Mw	0,362	0,459	1,27	21,10
Avicel PH112	1	0,363	0,463	1,28	21,74
	2	0,358	0,464	1,30	22,86
	3	0,360	0,460	1,28	21,58
	Mw	0,360	0,462	1,28	22,06
Avicel PH113	1	0,387	0,509	1,32	24,04
	2	0,384	0,512	1,33	25,00
	3	0,383	0,508	1,33	24,63
	Mw	0,385	0,510	1,33	24,56
DiCaFos A	1	1,324	1,598	1,21	17,11
	2	1,327	1,604	1,21	17,28
	3	1,338	1,660	1,24	19,39
	Mw	1,330	1,620	1,22	17,93
FlowLac 90	1	0,571	0,664	1,16	14,04
	2	0,562	0,654	1,16	14,12
	3	0,566	0,657	1,16	13,81
	Mw	0,566	0,658	1,16	13,99
FlowLac 100	1	0,618	0,744	1,20	16,88
	2	0,629	0,721	1,15	12,82
	3	0,631	0,730	1,16	13,64
	Mw	0,626	0,732	1,17	14,44
Fujicalin	1	0,472	0,532	1,13	11,32
	2	0,467	0,526	1,13	11,21
	3	0,472	0,526	1,12	10,38
	Mw	0,470	0,528	1,12	10,97
Kollidon CL	1	0,357	0,477	1,34	25,24
	2	0,357	0,476	1,33	25,00
	3	0,347	0,476	1,37	27,18
	Mw	0,354	0,477	1,35	25,81

Fortsetzung von Tabelle 10.5.

Substanz	Messung	BD [g/cm ³]	TD [g/cm ³]	HF	KI [%]
<i>Kollidon CL-F</i>	1	0,216	0,313	1,45	31,03
	2	0,214	0,312	1,46	31,62
	3	0,217	0,309	1,42	29,57
	Mw	0,216	0,311	1,44	30,74
<i>Lactose FastFlo</i>	1	0,598	0,702	1,17	14,88
	2	0,608	0,709	1,17	14,20
	3	0,608	0,718	1,18	15,29
	Mw	0,605	0,710	1,17	14,79
<i>Lactopress (a)</i>	1	0,676	0,794	1,17	14,86
	2	0,685	0,813	1,19	15,75
	3	0,685	0,806	1,18	15,07
	Mw	0,682	0,804	1,18	15,23
<i>Lactopress (b)</i>	1	0,658	0,799	1,21	17,65
	2	0,655	0,788	1,20	16,88
	3	0,656	0,796	1,21	17,53
	Mw	0,657	0,795	1,21	17,35
<i>Na-CMC</i>	1	0,554	0,756	1,36	26,67
	2	0,541	0,751	1,39	28,02
	3	0,547	0,743	1,36	26,37
	Mw	0,547	0,750	1,37	27,02
<i>Pearlitol 100SD</i>	1	0,545	0,623	1,14	12,57
	2	0,549	0,628	1,14	12,64
	3	0,540	0,624	1,16	13,44
	Mw	0,545	0,625	1,15	12,88
<i>Pearlitol 200SD (a)</i>	1	0,520	0,595	1,14	12,63
	2	0,520	0,598	1,15	13,00
	3	0,520	0,598	1,15	13,02
	Mw	0,520	0,597	1,15	12,88
<i>Pearlitol 200SD (b)</i>	1	0,526	0,601	1,14	12,50
	2	0,535	0,613	1,15	12,77
	3	0,540	0,617	1,14	12,37
	Mw	0,534	0,610	1,14	12,54
<i>Vivapur 102</i>	1	0,383	0,511	1,33	25,00
	2	0,385	0,518	1,34	25,60
	3	0,389	0,516	1,32	24,49
	Mw	0,386	0,515	1,33	25,03

Tabelle 10.6: Ergebnisse der Fließfähigkeitsmessungen mit der Ringscherzelle.

Substanz	ff _c			Mw
<i>Avicel PH101</i>	4,40	4,77	3,97	4,38
<i>Avicel PH102</i>	10,50	8,25	7,35	8,70
<i>Avicel PH112</i>	7,89	8,80	8,44	8,38
<i>Avicel PH113</i>	5,90	5,01	5,39	5,43
<i>DiCaFos A</i>	15,42	14,47	14,38	14,76
<i>FlowLac 90</i>	13,95	14,21	13,14	13,77
<i>FlowLac 100</i>	17,42	16,83	18,57	17,61
<i>Fujicalin</i>	45,78	45,25	52,13	47,72
<i>Kollidon CL</i>	9,13	8,56	8,48	8,72
<i>Kollidon CL-F</i>	8,38	7,29	6,82	7,50
<i>Lactose FastFlo</i>	19,73	21,83	21,52	21,02
<i>Lactopress (a)</i>	6,14	12,29	16,30	11,58
<i>Lactopress (b)</i>	7,49	9,98	10,48	9,32
<i>Na-CMC</i>	6,14	6,44	6,50	6,36
<i>Pearlitol 100SD</i>	23,81	24,85	24,01	24,22
<i>Pearlitol 200SD (a)</i>	17,24	21,64	18,38	19,09
<i>Pearlitol 200SD (b)</i>	10,85	10,08	10,55	10,49
<i>Vivapur 102</i>	6,96	7,38	6,81	7,05

Tabelle 10.7: Ergebnisse der Böschungswinkelbestimmung mit dem Pfrenge-Trichter.

Substanz	Böschungswinkel [°]			Mw [°]
<i>Avicel PH101</i>	39,35	41,35	40,70	40,47
<i>Fujicalin</i>	24,70	23,75	24,23	24,23
<i>Kollidon CL-F</i>	26,10	28,37	28,37	27,61
<i>Lactopress</i>	26,57	27,92	27,92	27,47
<i>Pearlitol 100SD</i>	30,96	32,62	30,54	31,37

Tabelle 10.8: Ergebnisse der Böschungswinkelbestimmung mit dem ERWEKA Granulattester.

Substanz	Böschungswinkel [°]			Mw [°]
<i>Avicel PH101</i>	-	-	-	-
<i>Fujicalin</i>	37,20	36,50	34,40	36,06
<i>Kollidon CL-F</i>	33,40	34,70	-	34,05
<i>Lactopress</i>	38,50	39,20	38,40	38,70
<i>Pearlitol 100SD</i>	41,60	42,80	41,90	42,10

Tabelle 10.9: Ergebnisse der Bestimmung des Trocknungsverlustes.

Substanz	LOD [%]			Mw [%]
<i>Avicel PH101</i>	4,76	4,74	4,74	4,75
<i>Avicel PH102</i>	3,66	3,59	3,67	3,64
<i>Avicel PH112</i>	2,02	2,15	2,09	2,09
<i>Avicel PH113</i>	2,90	3,18	3,29	3,12
<i>DiCaFos A</i>	0,10	0,10	0,10	0,10
<i>FlowLac 90</i>	0,31	0,38	0,31	0,33
<i>FlowLac 100</i>	0,36	0,45	0,45	0,42
<i>Fujicalin</i>	0,29	0,30	0,22	0,27
<i>Kollidon CL</i>	1,06	1,03	1,29	1,13
<i>Kollidon CL-F</i>	2,27	3,21	2,28	2,59
<i>Lactose FastFlo</i>	0,48	0,54	0,58	0,53
<i>Lactopress (a)</i>	2,31	1,77	2,27	2,12
<i>Lactopress (b)</i>	0,13	0,18	0,18	0,16
<i>Na-CMC</i>	1,14	1,14	1,42	1,23
<i>Pearlitol 100SD</i>	0,13	0,15	0,14	0,14
<i>Pearlitol 200SD (a)</i>	0,12	0,10	0,06	0,09
<i>Pearlitol 200SD (b)</i>	0,18	0,17	0,18	0,18
<i>Vivapur 102</i>	4,82	4,85	4,89	4,85

Tabelle 10.10: Bestimmung des Wassergehalts mit der Karl-Fischer Titration.

Substanz	Wassergehalt [%]					Mw [%]
<i>Avicel PH101</i>	5,001	4,993	4,982	4,959	4,956	4,966
<i>Fujicalin</i>	0,896	1,086	0,834	0,782	0,881	0,896
<i>Kollidon CL-F</i>	2,982	3,289	2,991	3,313	3,036	3,122
<i>Lactopress</i>	5,159	5,172	5,162	5,203	5,162	5,172
<i>Pearlitol 100SD</i>	0,145	0,085	0,080	0,074	0,070	0,091

Tabelle 10.11: Bestimmung des Wasseraufnahme- und -abgabevermögens mit der Sorptionswaage.

Substanz	Messung	m _{50%, Sorp} [%]	m _{90%} [%]	m _{50%, Desorp} [%]
Avicel PH101	1	6,96	13,77	8,30
	2	5,89	13,75	7,17
	3	5,71	13,27	6,98
	Mw	6,19	13,60	7,48
Fujicalin	1	0,91	4,21	1,12
	2	1,07	4,28	1,16
	3	N/A	N/A	N/A
	Mw	0,99	4,25	1,14
Kollidon CL-F	1	19,33	48,40	21,69
	2	19,12	46,75	21,32
	3	N/A	N/A	N/A
	Mw	19,23	47,58	21,51
Lactopress	1	1,05	1,02	0,86
	2	0,09	0,11	0,00
	3	-0,03	-0,12	-0,29
	Mw	0,57	0,57	0,43
Pearlitol 100SD	1	0,11	0,86	0,12
	2	0,10	0,85	0,10
	3	0,12	0,97	0,14
	Mw	0,11	0,89	0,12

Tabelle 10.12: Ergebnis der Korrelationsanalyse der untersuchten Pulvereigenschaften.

Methode	Siebanalyse (m1)			Dynamische Bildanalyse (m2)			Lichtstreuung (m3)	
	d ₁₀	d ₅₀	d ₉₀	d ₁₀	d ₅₀	d ₉₀	d ₁₀	d ₅₀
d₁₀m1	1,0000	0,9331	0,9828	0,9990	0,8645	0,3092	0,8281	0,9501
d₅₀m1	0,9331	1,0000	0,9907	0,9544	0,9781	0,9600	0,9601	0,9468
d₉₀m1	0,9828	0,9907	1,0000	0,9861	0,9938	0,9651	0,9811	0,9791
d₁₀m2	0,9990	0,9544	0,9861	1,0000	0,9865	0,9449	0,9815	0,9920
d₅₀m2	0,8645	0,9781	0,9938	0,9865	1,0000	0,9824	0,9702	0,9920
d₉₀m2	0,3092	0,9600	0,9651	0,9449	0,9824	1,0000	0,9095	0,9647
d₁₀m3	0,8281	0,9601	0,9811	0,9815	0,9702	0,9095	1,0000	0,9692
d₅₀m3	0,9501	0,9468	0,9791	0,9920	0,9920	0,9647	0,9692	1,0000
d₉₀m3	0,6120	0,8559	0,9061	0,9415	0,9429	0,9418	0,8777	0,9675
BD	-0,7400	0,8021	0,7973	0,7625	0,8469	0,9025	0,7421	0,8317
TD	-0,7080	0,7180	0,7167	0,6873	0,7790	0,8529	0,6512	0,7689
HF	-0,2180	-0,9590	-0,9700	-0,9560	-0,9730	-0,9350	-0,9800	-0,9660
KI	-0,2140	-0,9610	-0,9700	-0,9520	-0,9690	-0,9290	-0,9810	-0,9604
Dichte	0,9967	0,5642	0,6300	0,7046	0,5947	0,5038	0,6461	0,6270
ff_c	0,9533	0,8410	0,8597	0,8681	0,8083	0,7175	0,8771	0,7989
Bw P	-0,8950	-0,6370	-0,5560	-0,4530	-0,4840	-0,4950	-0,4680	-0,3866
Bw G	-0,8860	0,5280	0,5047	0,4651	0,5361	0,5074	0,5736	0,5391
Wgeh KF	-0,2620	-0,4580	-0,4460	-0,4240	-0,3650	-0,2120	-0,5680	-0,3503
m_{50%,S}	0,9837	-0,7880	-0,8450	-0,8860	-0,8890	-0,8620	-0,8660	-0,9287
m_{90%}	0,9707	-0,7530	-0,8130	-0,8580	-0,8640	-0,8430	-0,8330	-0,9070
m_{50%,D}	0,9988	-0,8040	-0,8580	-0,8940	-0,9000	-0,8760	-0,8760	-0,9363
LOD	-0,3470	-0,8150	-0,7700	-0,6990	-0,7040	-0,6240	-0,8020	-0,6489

Fortsetzung von Tabelle 10.12:

Methode	PSD (m3)	Dichten					Fließverhalten	
Merkmale	d ₉₀	BD	TD	HF	KI	Dichte	ff _c	Bw_P
d ₁₀ m1	0,6120	-0,7396	-0,7082	-0,2178	-0,2142	0,9967	0,9533	-0,8950
d ₅₀ m1	0,8559	0,8021	0,7180	-0,9590	-0,9614	0,5642	0,8410	-0,6372
d ₉₀ m1	0,9061	0,7973	0,7167	-0,9701	-0,9698	0,6300	0,8597	-0,5563
d ₁₀ m2	0,9415	0,7625	0,6873	-0,9556	-0,9524	0,7046	0,8681	-0,4526
d ₅₀ m2	0,9429	0,8469	0,7790	-0,9731	-0,9694	0,5947	0,8083	-0,4842
d ₉₀ m2	0,9418	0,9025	0,8529	-0,9354	-0,9288	0,5038	0,7175	-0,4955
d ₁₀ m3	0,8777	0,7421	0,6512	-0,9796	-0,9811	0,6461	0,8771	-0,4681
d ₅₀ m3	0,9675	0,8317	0,7689	-0,9665	-0,9601	0,6270	0,7989	-0,3866
d ₉₀ m3	1,0000	0,8450	0,8142	-0,8858	-0,9720	0,5962	0,6762	-0,2382
BD	0,8450	1,0000	0,9900	-0,8497	-0,8380	0,1129	0,3770	-0,2281
TD	0,8142	0,9900	1,0000	-0,7727	-0,7574	0,0347	0,2621	-0,1365
HF	-0,8860	-0,8497	-0,7727	1,0000	0,9995	-0,4890	-0,7690	0,4123
KI	-0,8720	-0,8380	-0,7574	0,9995	1,0000	-0,4900	-0,7784	0,4303
Dichte	0,5962	0,1129	0,0347	-0,4890	-0,4897	1,0000	0,8725	-0,4129
ff _c	0,6762	0,3770	0,2621	-0,7690	-0,7784	0,8725	1,0000	-0,6597
Bw_P	-0,2380	-0,2281	-0,1365	0,4123	0,4303	-0,4130	-0,6597	1,0000
Bw_G	0,4824	0,7325	0,6992	-0,7162	-0,7190	-0,2030	0,0872	0,7201
Wgeh_KF	-0,1220	-0,0160	0,1180	0,4907	0,5154	-0,4020	-0,6687	0,3993
m _{50%,S}	0,9440	-0,8576	-0,8265	0,9041	0,8911	-0,4385	-0,5711	0,0314
m _{90%}	-0,9359	-0,8605	-0,8380	0,8782	0,8636	-0,4007	-0,5199	-0,0206
m _{50%,D}	-0,9474	-0,8700	-0,8371	0,9149	0,9024	-0,4356	-0,5801	0,0581
LOD	-0,4370	-0,4336	-0,3043	0,7696	0,7899	-0,4350	-0,8130	0,7274

Fortsetzung von Tabelle 10.12:

Methode	Fließverh.	Feuchtemessungen				
Merkmale	Bw_G	Wgeh_KF	m _{50%,S}	m _{90%}	m _{50%,D}	LOD
d ₁₀ m1	-0,8858	-0,2619	0,9837	0,9707	0,9988	-0,3468
d ₅₀ m1	0,5280	-0,4579	-0,7878	-0,7533	-0,8043	-0,8147
d ₉₀ m1	0,5047	-0,4459	-0,8448	-0,8130	-0,8576	-0,7702
d ₁₀ m2	0,4651	-0,4240	-0,8863	-0,8579	-0,8942	-0,6993
d ₅₀ m2	0,5361	-0,3653	-0,8890	-0,8636	-0,9003	-0,7041
d ₉₀ m2	0,5074	-0,2115	-0,8624	-0,8435	-0,8761	-0,6238
d ₁₀ m3	0,5736	-0,5681	-0,8665	-0,8329	-0,8757	-0,8019
d ₅₀ m3	0,5391	-0,3503	-0,9287	-0,9070	-0,9363	-0,6489
d ₉₀ m3	0,4824	-0,1215	-0,9440	-0,9359	-0,9474	-0,4370
BD	0,7325	-0,0160	-0,8576	-0,8605	-0,8700	-0,4336
TD	0,6992	0,1180	-0,8265	-0,8380	-0,8371	-0,3043
HF	-0,7162	0,4907	0,9041	0,8782	0,9149	0,7696
KI	-0,7190	0,5154	0,8911	0,8636	0,9024	0,7899
Dichte	-0,2035	-0,4020	-0,4385	-0,4007	-0,4356	-0,4350
ff _c	0,0872	-0,6687	-0,5711	-0,5199	-0,5801	-0,8130
Bw_P	0,7201	0,3993	0,0313	-0,0206	0,0581	0,7274
Bw_G	1,0000	-0,3132	-0,7271	-0,7390	-0,7273	-0,5527
Wgeh_KF	-0,3132	1,0000	0,2256	0,1731	0,2317	0,8425
m _{50%,S}	-0,7271	0,2256	1,0000	0,9979	0,9995	0,4407
m _{90%}	-0,7390	0,1731	0,9979	1,0000	0,9964	0,3864
m _{50%,D}	-0,7273	0,2317	0,9995	0,9964	1,0000	0,4597
LOD	-0,5527	0,8425	0,4407	0,3864	0,4597	1,0000

Tabelle 10.13: Ergebnisse der Regressionsanalysen der Fluidisierungsexperimente aus Teil I.

Einflussgrößen	Parameter	Zielgrößen					
		$\Delta d_{10,s}$	$\Delta d_{50,s}$	$\Delta d_{90,s}$	$\Delta d_{10,v}$	$\Delta d_{50,v}$	$\Delta d_{90,v}$
d_{10}	R ²	0,1901	0,1546	0,0727	0,2996	0,3799	0,1603
	p	0,4630	0,5126	0,6609	0,3397	0,2682	0,5042
d_{50}	R ²	0,3029	0,2599	0,1881	0,3457	0,3797	0,1415
	p	0,3364	0,3802	0,4656	0,2971	0,2684	0,5325
d_{90}	R ²	0,4618	0,4107	0,3020	0,5161	0,5382	0,0822
	p	0,2070	0,2440	0,3373	0,1716	0,1583	0,6401
span	R ²	0,1031	0,0890	0,0619	0,1301	0,1533	0,1237
	p	0,5984	0,6260	0,6865	0,5508	0,5146	0,4208
Dichte	R ²	0,0201	0,0358	0,1162	0,0055	0,0542	0,2364
	p	0,8201	0,7605	0,5746	0,9058	0,7063	0,5042
ff_c	R ²	0,0540	0,0855	0,1299	0,0126	0,0008	0,1139
	p	0,7068	0,6332	0,5512	0,8572	0,9639	0,5786
BD	R ²	0,7456	0,7338	0,7268	0,5968	0,4706	0,0891
	p	0,0593	0,0637	0,0665	0,1257	0,2010	0,6256
TD	R ²	0,8254	0,8304	0,8294	0,6518	0,4927	0,0751
	p	0,0327	0,0313	0,0316	0,0985	0,1864	0,6554
HF	R ²	0,2525	0,2264	0,2198	0,2148	0,2036	0,2575
	p	0,3882	0,4178	0,4285	0,4318	0,4456	0,3828
KI	R ²	0,2329	0,2043	0,1951	0,2018	0,1979	0,2329
	p	0,4103	0,4447	0,4565	0,4479	0,4529	0,4103
LOD	R ²	0,0132	0,0028	0,0073	0,0032	0,0091	0,0025
	p	0,8542	0,9325	0,8912	0,9282	0,8789	0,9358

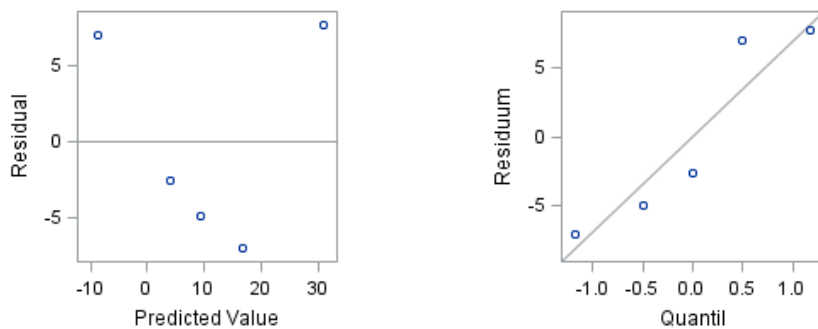


Abbildung 10.2: Residuen- und QQ-Plots für den Unterschied des d_{10} nach Fluidisierung mit der Standardmethode ($\Delta d_{10}(s)$) mit der Einflussgröße Stampfdichte (TD).

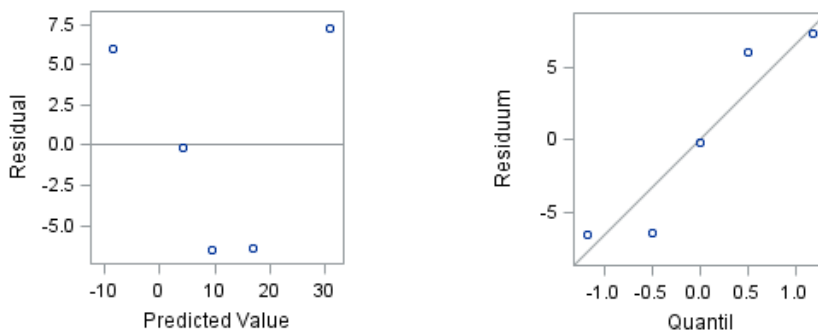


Abbildung 10.3: Residuen- und QQ-Plots für den Unterschied des d_{50} nach Fluidisierung mit der Standardmethode ($\Delta d_{50}(s)$) mit der Stampfdichte (TD).

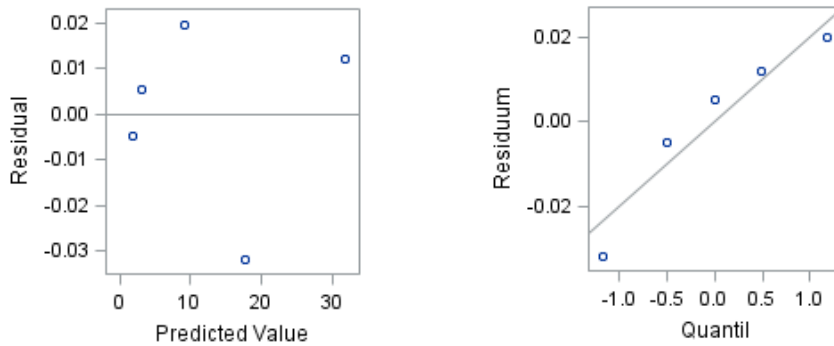


Abbildung 10.4: Residuen- und QQ-Plots für den Unterschied des d_{90} nach Fluidisierung mit der Standardmethode ($\Delta d_{90}(s)$) mit der Stampfdichte (TD), der Verteilungsbreite (span) und dem d_{90} .

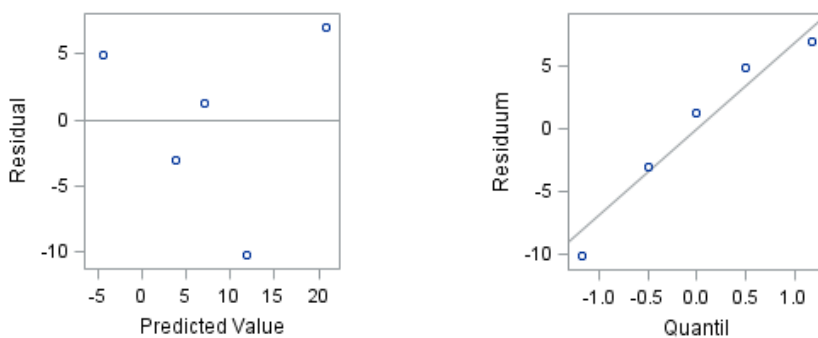


Abbildung 10.5: Residuen- und QQ-Plots für den Unterschied des d_{10} nach Fluidisierung mit der substanzspezifischen Variante ($\Delta d_{10}(v)$) mit der Stampfdichte (TD).

Tabelle 10.14: Ergebnis der Korrelationsanalyse für das Segregationsverhalten der fünf Einzelsubstanzen nach Fluidisierung mit der Standardmethode und der substanzspezifischen Variante.

Merkmale	$\Delta d_{10,s}$	$\Delta d_{50,s}$	$\Delta d_{90,s}$	$\Delta d_{10,v}$	$\Delta d_{50,v}$	$\Delta d_{90,v}$
$\Delta d_{10,s}$	1,0000	0,9955	0,9410	0,9449	0,8520	0,1081
$\Delta d_{50,s}$	0,9955	1,0000	0,9619	0,9220	0,8126	0,0613
$\Delta d_{90,s}$	0,9410	0,9619	1,0000	0,7823	0,6262	-0,0485
$\Delta d_{10,v}$	0,9449	0,9220	0,7823	1,0000	0,9743	0,2042
$\Delta d_{50,v}$	0,8520	0,8126	0,6262	0,9743	1,0000	0,2693
$\Delta d_{90,v}$	0,1081	0,0613	-0,0485	0,2042	0,2693	1,0000

Tabelle 10.15: Ergebnisse der Regressionsanalysen der Entmischung durch Fluidisierung aus Teil II.

Einflussgrößen	Parameter	Zielgrößen					
		$\Delta d_{10,s}$	$\Delta d_{50,s}$	$\Delta d_{90,s}$	$\Delta d_{10,v}$	$\Delta d_{50,v}$	$\Delta d_{90,v}$
d_{10}	R ²	0,0010	0,0007	0,0019	0,0383	0,0264	0,0348
	p	0,9089	0,9212	0,8721	0,4678	0,5475	0,4892
d_{50}	R ²	0,1037	0,1020	0,0921	0,2088	0,0387	0,0113
	p	0,2239	0,2280	0,2530	0,0752	0,4655	0,6952
d_{90}	R ²	0,1758	0,2680	0,2182	0,2686	0,1674	0,0769
	p	0,1059	0,0400	0,0681	0,0397	0,1156	0,2984
span	R ²	0,0233	0,1276	0,0889	0,0037	0,1869	0,1961
	p	0,5726	0,1744	0,2619	0,8240	0,0945	0,0858
Dichte	R ²	0,0288	0,0803	0,1111	0,0087	0,0195	0,0590
	p	0,5298	0,2874	0,2072	0,7316	0,6064	0,3648
ff_c	R ²	0,0469	0,0726	0,1086	0,0299	0,0409	0,0745
	p	0,4203	0,3130	0,2126	0,5217	0,4525	0,3064
BD	R ²	0,0053	0,0442	0,0681	0,0191	0,0626	0,0704
	p	0,7894	0,4345	0,3291	0,6100	0,3500	0,3205

Fortsetzung von Tabelle 10.15:

Einflussgrößen	Parameter	Zielgrößen					
		$\Delta d_{10,s}$	$\Delta d_{50,s}$	$\Delta d_{90,s}$	$\Delta d_{10,v}$	$\Delta d_{50,v}$	$\Delta d_{90,v}$
TD	R ²	0,0049	0,0388	0,0637	0,0190	0,0464	0,0519
	p	0,7970	0,4647	0,3455	0,6109	0,4228	0,3960
HF	R ²	0,0001	0,0183	0,0170	0,0008	0,1011	0,2110
	p	0,9713	0,6170	0,6306	0,9187	0,2302	0,0734
KI	R ²	0,0010	0,0263	0,0245	0,0020	0,1146	0,2101
	p	0,9083	0,5481	0,5626	0,8705	0,1996	0,0742
LOD	R ²	0,2036	0,2816	0,3582	0,2611	0,3715	0,2554
	p	0,0794	0,0345	0,0143	0,0431	0,0122	0,0458

Residual- und QQ-Plots der Regressionsanalysen der Fluidisierungsexperimente mit den 16 Einzelsubstanzen:

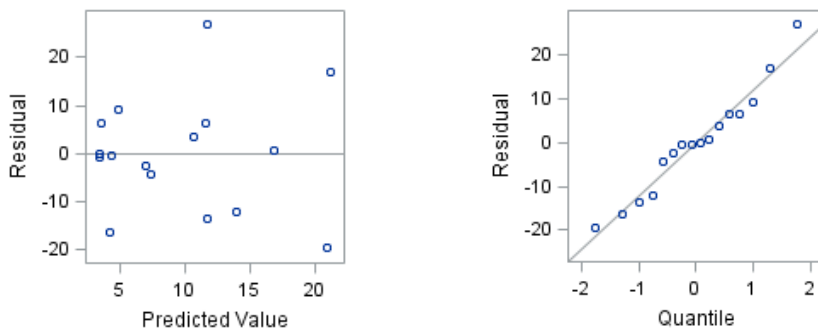


Abbildung 10.6: Residual- und QQ-Plots für den Unterschied des d_{10} nach Fluidisierung mit der Standardmethode ($\Delta d_{10,s}$) mit dem Trocknungsverlust (LOD).

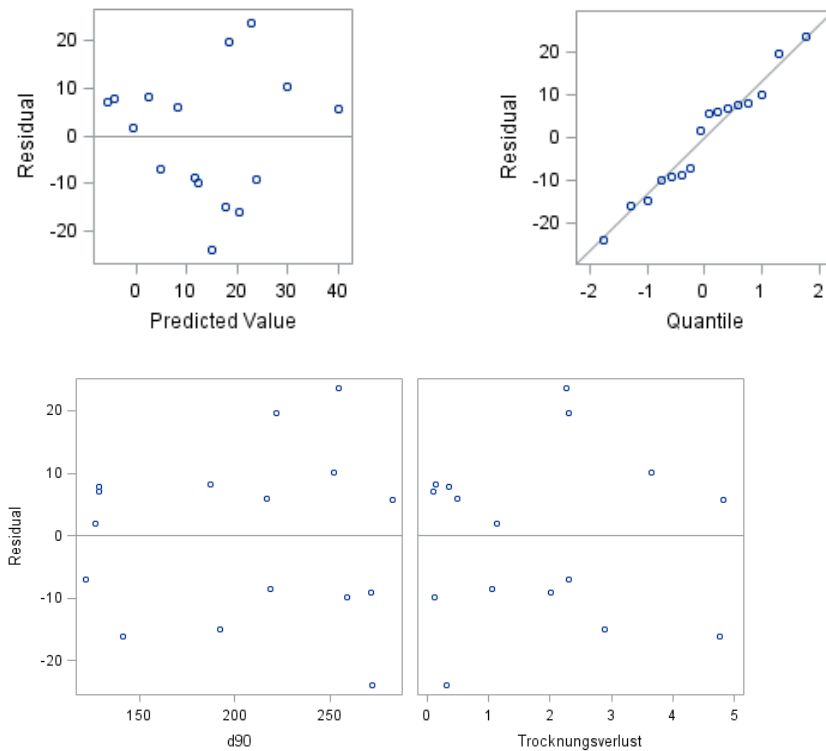


Abbildung 10.7: Residual- und QQ-Plots für den Unterschied des d_{50} nach Fluidisierung mit der Standardmethode ($\Delta d_{50,s}$) mit d_{90} und dem Trocknungsverlust (LOD).

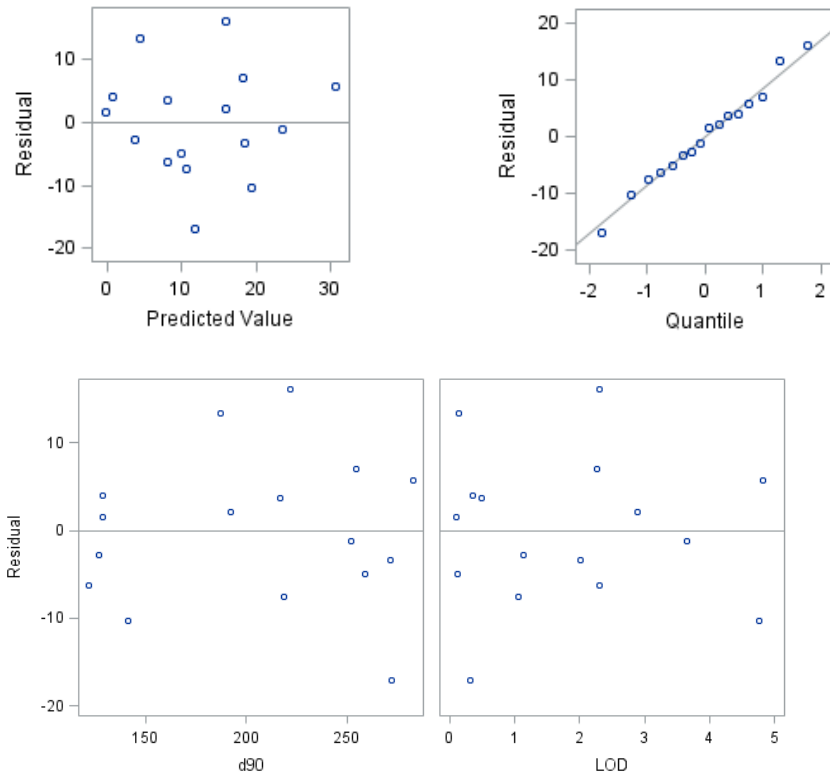


Abbildung 10.8: Residual- und QQ-Plots für den Unterschied des d_{90} nach Fluidisierung mit der Standardmethode ($\Delta d_{90,s}$) mit d_{90} und dem Trocknungsverlust (LOD).

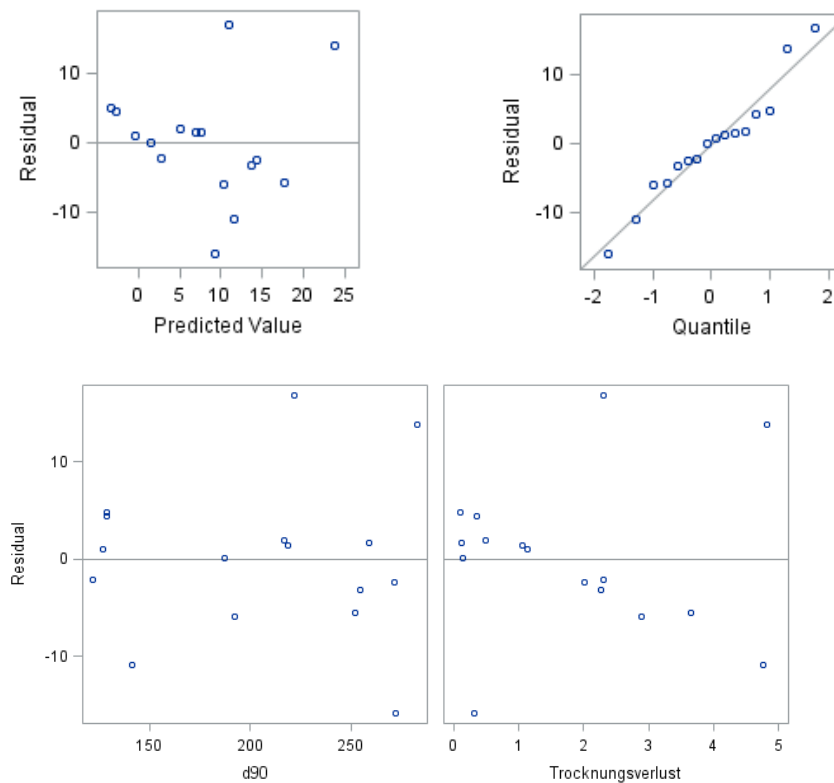


Abbildung 10.9: Residual und QQ-Plots für den Unterschied des d_{10} nach Fluidisierung mit der substanzspezifischen Variante ($\Delta d_{10,v}$) mit d_{90} und dem Trocknungsverlust (LOD).

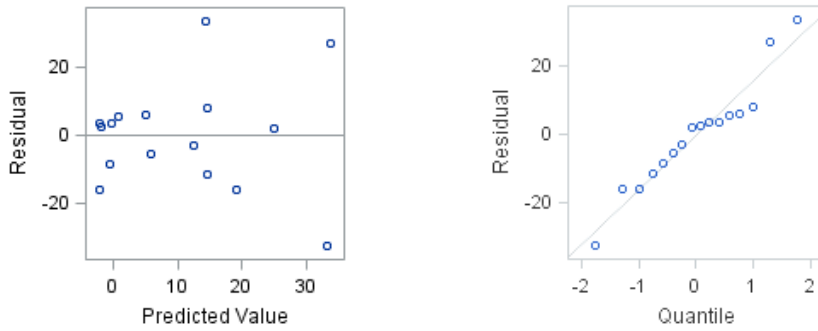


Abbildung 10.10: Residual und QQ-Plots für den Unterschied des d_{50} nach Fluidisierung mit der substanzspezifischen Variante ($\Delta d_{50,v}$) mit dem Trocknungsverlust (LOD).

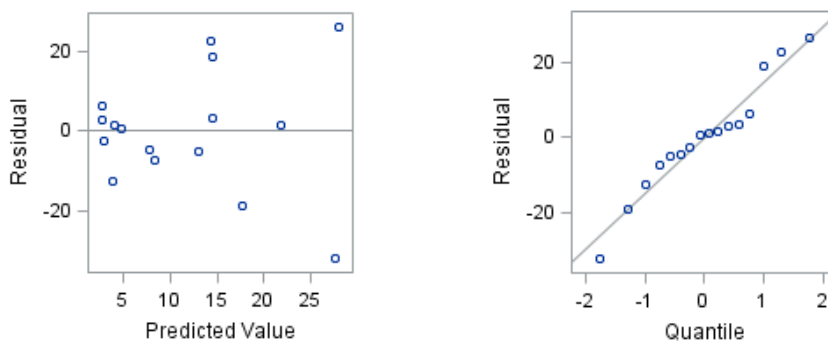


Abbildung 10.11: Residual und QQ-Plots für den Unterschied des d_{90} nach Fluidisierung mit der substanzspezifischen Variante ($\Delta d_{90,v}$) mit dem Trocknungsverlust (LOD).

Tabelle 10.16: Ergebnis der Korrelationsanalyse für das Segregationsverhalten der sechzehn Einzelsubstanzen nach Fluidisierung mit der Standardmethode und der substanzspezifischen Variante.

Merkmale	$\Delta d_{10,s}$	$\Delta d_{50,s}$	$\Delta d_{90,s}$	$\Delta d_{10,v}$	$\Delta d_{50,v}$	$\Delta d_{90,v}$
$\Delta d_{10,s}$	1,0000	0,8882	0,9114	0,9368	0,7816	0,6575
$\Delta d_{50,s}$	0,8882	1,0000	0,9041	0,8001	0,8946	0,7405
$\Delta d_{90,s}$	0,9914	0,9041	1,0000	0,8431	0,8036	0,6303
$\Delta d_{10,v}$	0,9368	0,8001	0,8431	1,0000	0,7608	0,7011
$\Delta d_{50,v}$	0,7816	0,8946	0,8036	0,7608	1,0000	0,8377
$\Delta d_{90,v}$	0,6575	0,7405	0,6303	0,7011	0,8377	1,0000

Tabelle 10.17: Ergebnisse der Vibrationsversuche mit den Einzelsubstanzen I.

Substanz	Versuchszeit [min]	Messung	d ₅₀ [µm]		Δ
			vorne	hinten	
Avicel PH101	0	1	94,08	93,72	0,45
		2	N/A	93,54	
	2	1	94,56	94,00	1,07
		2	94,87	93,30	
	5	1	95,97	95,27	0,54
		2	95,28	94,91	
	8	1	96,15	95,80	0,51
		2	95,96	95,29	
	10	1	97,95	97,48	0,46
		2	97,85	97,41	
	12	1	95,34	97,04	-2,91
		2	94,30	98,41	
	15	1	95,63	97,31	-1,69
		2	95,88	97,57	
Avicel PH102	0	1	164,03	164,00	-1,21
		2	162,95	165,39	
	2	1	157,27	156,55	2,28
		2	153,37	158,65	
	5	1	174,13	156,42	15,27
		2	170,23	157,40	
	8	1	173,03	159,74	13,61
		2	178,70	164,77	
	10	1	172,19	156,80	11,48
		2	169,61	162,04	
	12	1	167,62	158,54	9,25
		2	167,96	N/A	
	15	1	180,76	157,62	25,28
		2	185,36	157,95	
DiCaFos A	0	1	91,20	91,46	-0,30
		2	91,09	91,43	
	2	1	92,36	91,83	0,83
		2	92,64	91,80	
	5	1	92,94	91,08	1,45
		2	93,08	92,05	
	8	1	91,42	91,40	0,71
		2	92,20	90,81	
	10	1	93,45	90,75	2,11
		2	92,70	91,18	
	12	1	93,74	91,78	1,31
		2	92,24	91,58	
	15	1	88,74	89,34	-0,56
		2	N/A	89,26	

Fortsetzung von Tabelle 10.17:

Substanz	Versuchszeit [min]	Messung	d ₅₀ [µm]		Δ
			vorne	hinten	
Fujicalin	0	1	158,06	162,12	-3,65
		2	158,62	161,85	
	2	1	154,70	162,66	-6,86
		2	155,73	161,48	
	5	1	157,33	159,14	-2,74
		2	155,39	159,05	
	8	1	158,82	164,80	-6,75
		2	158,28	165,26	
	10	1	164,80	152,80	9,03
		2	165,26	152,54	
	12	1	158,81	157,73	1,60
		2	157,62	155,51	
	15	1	164,26	156,07	10,03
		2	165,95	154,08	
Lactopress	0	1	150,20	158,34	-8,23
		2	148,93	157,25	
	2	1	150,92	148,65	2,11
		2	150,19	148,25	
	5	1	158,60	146,68	11,85
		2	157,26	145,49	
	8	1	156,32	149,59	8,56
		2	158,86	148,47	
	10	1	162,38	142,99	19,69
		2	163,18	143,20	
	12	1	160,87	146,28	15,48
		2	161,28	144,91	
	15	1	157,90	151,30	4,97
		2	156,39	153,05	
Pearlitol 200SD	0	1	188,05	189,76	-1,52
		2	186,87	188,19	
	2	1	192,10	190,92	1,59
		2	192,17	190,17	
	5	1	193,93	192,30	1,36
		2	194,64	193,55	
	8	1	190,71	195,99	-4,82
		2	191,07	195,43	
	10	1	191,53	193,09	-1,57
		2	192,41	193,99	
	12	1	189,39	189,53	-2,36
		2	187,02	191,59	
	15	1	191,40	188,77	2,96
		2	193,05	189,76	

Tabelle 10.18: Ergebnisse des Langzeitvibrationsversuches mit Avicel PH102.

t [min]	Versuch Position	1			2			3		
		v	m	h	v	m	h	v	m	h
0	Messung 1	164,03	165,70	164,00	147,33	144,41	146,35	143,61	144,22	144,03
	Messung 2	162,95	157,67	165,39	147,04	147,14	150,20	147,41	146,31	150,26
2	Messung 1	157,27	149,57	156,55	140,99	146,36	145,90	145,70	145,70	144,91
	Messung 2	153,37	155,82	158,65	145,38	146,13	145,43	145,98	151,94	145,25
5	Messung 1	174,13	153,46	156,42	146,52	140,24	144,97	152,37	140,58	145,20
	Messung 2	170,23	148,33	157,40	151,43	143,07	143,50	150,21	139,92	141,42
8	Messung 1	173,03	143,98	159,74	146,49	149,91	140,95	156,81	147,14	140,22
	Messung 2	178,70	151,44	164,77	148,27	149,68	138,71	154,95	143,97	140,45
10	Messung 1	172,19	147,25	156,80	158,70	148,72	134,10	162,60	133,03	141,90
	Messung 2	169,61	144,52	162,04	158,43	145,10	134,88	160,02	131,90	142,73
12	Messung 1	167,62	150,07	158,54	148,11	150,38	142,41	149,78	142,94	144,53
	Messung 2	167,96	150,19	N/A	146,60	148,56	138,93	146,60	143,52	147,38
15	Messung 1	180,76	154,06	157,62	145,35	154,22	140,92	148,37	141,49	152,71
	Messung 2	185,36	155,96	157,95	144,76	153,48	139,41	147,04	138,29	153,09
20	Messung 1	147,70	141,35	138,37	145,59	133,33	134,55	133,66	142,08	138,74
	Messung 2	143,54	141,08	136,18	145,31	133,59	130,29	134,51	140,12	139,26
25	Messung 1	141,71	139,31	139,66	141,30	140,23	138,71	146,25	140,23	134,18
	Messung 2	144,19	138,10	137,14	139,39	137,26	134,18	146,01	137,26	134,18
30	Messung 1	129,49	142,29	143,16	147,28	141,65	131,89	148,92	145,06	121,15
	Messung 2	129,34	142,71	142,36	144,24	141,36	132,29	147,43	148,86	121,52
35	Messung 1	142,64	141,32	138,45	138,84	148,45	134,99	138,84	136,19	139,67
	Messung 2	141,89	141,19	138,37	142,33	149,31	136,27	142,33	136,49	139,91
40	Messung 1	132,05	140,96	153,28	143,56	135,10	142,94	137,16	145,95	134,98
	Messung 2	129,28	141,68	154,28	139,47	136,46	145,26	138,77	145,62	135,94
45	Messung 1	133,44	148,96	138,68	141,31	141,83	144,27	144,18	142,10	140,96
	Messung 2	130,52	147,57	139,56	139,91	140,13	141,31	142,09	141,64	138,93
47	Messung 1	150,19	138,43	137,83	139,27	138,58	145,03	146,09	142,06	137,17
	Messung 2	149,54	134,98	138,73	139,55	139,34	145,24	146,98	140,45	135,17
50	Messung 1	146,25	144,26	126,12	146,72	135,19	140,54	144,15	139,76	138,12
	Messung 2	144,83	143,65	129,43	146,26	133,32	140,91	143,70	140,11	137,06
53	Messung 1	145,32	138,82	144,63	140,03	135,78	138,25	138,57	141,94	142,39
	Messung 2	143,35	139,68	138,74	140,57	137,87	141,91	136,07	139,83	141,68
55	Messung 1	140,70	144,77	141,26	145,78	144,77	141,43	145,92	136,05	136,01
	Messung 2	140,78	141,89	138,77	145,77	141,89	142,53	148,06	137,31	137,20
57	Messung 1	138,27	139,71	147,86	140,23	141,79	140,43	152,64	136,69	135,27
	Messung 2	137,35	143,86	145,09	140,67	140,49	136,34	150,91	137,59	134,81
60	Messung 1	144,48	148,53	126,27	141,49	141,38	134,40	146,48	139,75	137,72
	Messung 2	142,93	146,61	125,50	144,46	139,83	133,50	142,85	139,44	137,95
90	Messung 1	141,34	141,54	143,52	140,16	149,00	136,58	141,28	135,03	140,54
	Messung 2	138,48	142,14	142,37	139,56	149,73	136,83	139,41	135,61	143,17

Tabelle 10.19: Ergebnisse der Fluidisierungsversuche der Einzelsubstanzen nach Festlegung der Versuchsparmeter.

Substanz	Versuchszeit [min]	Versuch	d ₅₀ [µm]		
			oben	unten	Δ
Avicel PH101	0	1	86,32	87,67	1,35
		2	90,25	87,45	-2,80
	4	1	88,21	92,52	4,31
		2	87,25	88,64	1,38
Avicel PH102	0	1	123,01	128,93	5,92
		2	127,77	125,34	-2,43
	4	1	126,99	170,96	43,97
		2	236,77	259,61	22,84
Fujicalin	0	1	154,88	154,69	-0,19
		2	154,67	152,81	-1,86
	4	1	159,70	163,44	3,74
		2	221,60	225,97	4,37
Lactopress	0	1	161,78	159,58	-2,20
		2	161,35	160,31	-1,04
	4	1	147,61	167,12	19,51
		2	250,87	264,62	13,75
Pearlitol 200SD	0	1	160,71	159,68	-1,03
		2	159,85	160,23	0,39
	4	1	159,22	224,35	1,46
		2	160,68	226,43	2,09

Tabelle 10.20: Ergebnisse der Vibrationsversuche der Einzelsubstanzen nach Festlegung der Versuchsparmeter.

Substanz	Versuchszeit [min]	Versuch	d ₅₀ [µm]		
			vorne	hinten	Δ
Avicel PH101	0	1	94,08	93,63	0,45
		2	87,80	88,22	-0,42
	10	1	97,90	97,44	0,46
		2	89,63	89,15	0,48
	30	1	86,29	89,79	-3,50
		2	91,04	88,67	2,37
Avicel PH102	0	1	147,33	148,29	-0,94
		2	143,60	147,27	-3,53
	10	1	158,57	134,49	24,08
		2	161,32	142,32	19,00
	30	1	145,76	132,09	13,67
		2	148,18	121,34	26,84
Fujicalin	0	1	161,78	162,90	-1,12
		2	157,19	155,86	1,33
	10	1	164,76	155,73	9,03
		2	157,38	153,74	3,64
	30	1	157,12	152,50	4,62
		2	159,59	153,09	6,50
Lactopress	0	1	162,63	162,90	-0,27
		2	162,26	162,43	-0,17
	10	1	160,96	163,58	-2,62
		2	156,55	166,16	-9,61
	30	1	156,51	170,41	-13,90
		2	160,26	160,28	-0,02
Pearlitol 200SD	0	1	160,15	159,60	0,55
		2	159,58	158,58	1,00
	10	1	159,82	159,35	0,47
		2	159,53	161,03	-1,50
	30	1	157,94	160,26	-2,32
		2	153,63	162,20	-8,57

Residuen- und QQ-Plots der Segregationsexperimente mit den finalen fünf Substanzen:

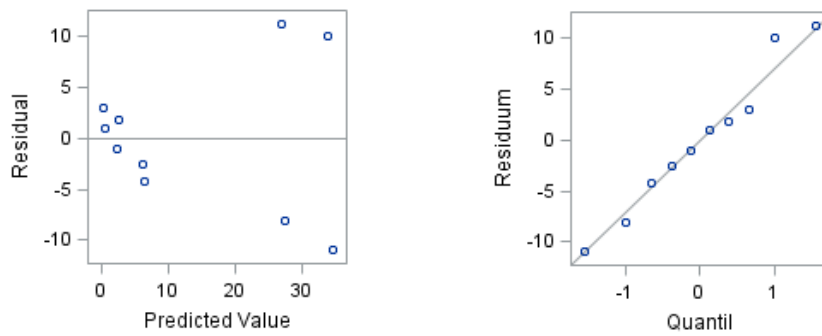


Abbildung 10.12: Residuen- und QQ-Plots für den Unterschied in medianer Partikelgröße nach Fluidisierung (Δd_{50F}) mit Verteilungsbreite und d_{50} .

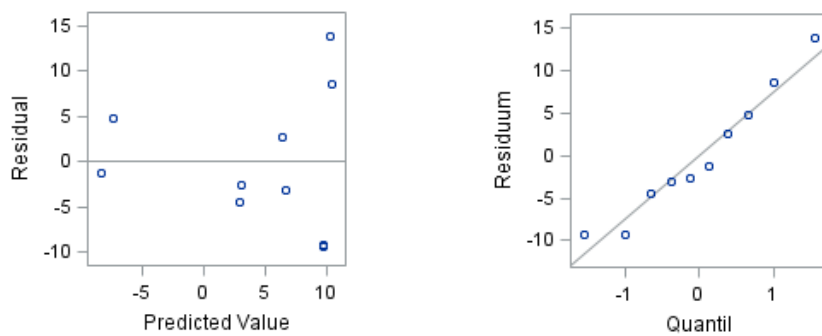


Abbildung 10.13: Residuen- und QQ-Plots für den Unterschied in medianer Partikelgröße nach 10 Minuten Vibration ($\Delta d_{50(VT_{10})}$) mit der Stampfdichte (TD).

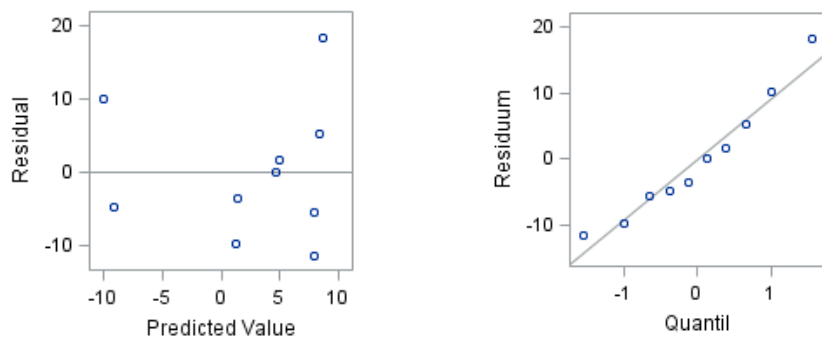


Abbildung 10.14: Residuen- und QQ-Plots für den Unterschied in medianer Partikelgröße nach 30 Minuten Vibration ($\Delta d_{50(VT_{30})}$) mit der Stampfdichte (TD).

Tabelle 10.21: Ergebnisse der Regressionsanalyse der Entmischungsversuche mit den Einzelsubstanzen nach Festlegung der Versuchsparameter.

Einflussgrößen	Parameter	Zielgrößen		
		$\Delta d_{50}(F)$	$\Delta d_{50}(VT_{10})$	$\Delta d_{50}(VT_{30})$
d_{50}	R ²	0,0201	0,0550	0,0583
	p	0,6964	0,5142	0,5015
span	R ²	0,4400	0,2942	0,3158
	p	0,0365	0,1053	0,0909
sph	R ²	0,0022	0,0538	0,0443
	p	0,8977	0,5192	0,5593
ar	R ²	0,0074	0,0409	0,0294
	p	0,8135	0,5751	0,6360
Dichte	R ²	0,1392	0,0082	0,0189
	p	0,2884	0,8030	0,7049
ff _c	R ²	0,0915	0,0156	0,0224
	p	0,3955	0,7308	0,6796
BD	R ²	0,0374	0,4253	0,3497
	p	0,5925	0,0410	0,0718
TD	R ²	0,0722	0,4683	0,3659
	p	0,4530	0,0290	0,0639
HF	R ²	0,0202	0,0450	0,0583
	p	0,6953	0,5561	0,5014
KI	R ²	0,0327	0,0509	0,0652
	p	0,6170	0,5309	0,4763
LOD	R ²	0,0097	0,1895	0,1894
	p	0,7862	0,2086	0,2087

Tabelle 10.22: Ergebnis der Korrelationsanalyse für das Segregationsverhalten der ausgewählten Einzelsubstanzen nach Fluidisierung und Vibration nach t = 10min und t = 30min.

Merkmale	$\Delta d_{50}(F)$	$\Delta d_{50}(VT_{10})$	$\Delta d_{50}(VT_{30})$
$\Delta d_{50}(F)$	1,0000	0,3433	0,3509
$\Delta d_{50}(VT_{10})$	0,3433	1,0000	0,7895
$\Delta d_{50}(VT_{30})$	0,3509	0,7895	1,0000

Tabelle 10.23: Theoretische und gemessene Anteile der Kalibrierproben von Avicel PH102 und Pearlitol 200SD.

Zusammensetzung [%]	Testset	MW Anteil A [%]	min [%]	MW Anteil B [%]	min [%]
			max [%]		max [%]
100/0	K	100,30	99,65	-0,30	-1,36
			101,36		0,35
90/10	K	88,96	88,66	11,04	10,73
			89,27		11,34
80/20	K	80,11	78,84	19,89	18,27
			81,73		21,16
70/30	K	69,10	67,54	30,90	29,57
			70,43		32,46
60/40	K	60,54	60,26	39,46	39,20
			60,80		39,74
50/50	K	49,66	48,97	50,34	49,69
			50,31		51,03
40/60	K	39,45	38,56	60,55	60,04
			39,84		61,44
30/70	K	30,08	29,53	69,92	69,28
			30,72		70,47
20/80	K	19,72	19,20	80,28	79,59
			20,41		80,80
10/90	K	10,74	10,06	89,26	88,66
			11,34		89,94
0/100	K	0,23	0,09	99,77	99,61
			0,39		99,91
70/30	V	69,75	69,06	30,25	29,52
			70,48		30,94
50/50	V	49,28	48,48	50,72	50,18
			49,82		51,52
30/70	V	27,37	26,59	72,63	72,19
			27,81		73,41

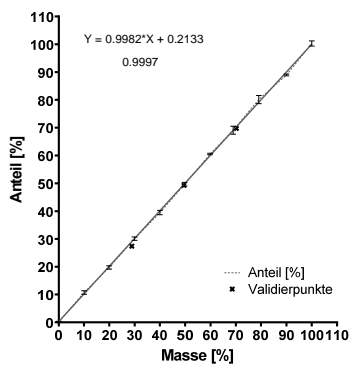


Abbildung 10.15: Kalibriergerade des Systems Avicel PH102 / Pearlitol 200SD.

Tabelle 10.24: Theoretische und gemessene Anteile der Kalibrierproben von Fujicalin und Avicel PH101.

Zusammensetzung [%]	Testset	MW Anteil A [%]	min [%]	MW Anteil B [%]	min [%]
			max [%]		max [%]
100/0	K	99,79	99,38	0,21	-0,09
			100,09		0,62
90/10	K	91,02	90,59	8,98	8,35
			91,65		9,41
80/20	K	82,91	82,40	17,09	16,27
			83,73		17,60
70/30	K	71,89	71,15	28,02	27,41
			72,59		28,85
60/40	K	61,41	59,94	38,59	37,12
			62,88		40,06
50/50	K	50,71	50,49	49,29	48,94
			51,06		49,51
40/60	K	40,92	39,46	59,08	57,96
			42,04		60,54
30/70	K	31,07	28,02	68,93	65,58
			34,42		71,98
20/80	K	20,21	19,58	79,79	79,13
			20,87		80,42
10/90	K	10,78	8,74	89,22	88,11
			11,72		91,26
0/100	K	-1,62	-2,22	101,62	101,25
			-1,25		102,22
70/30	V	69,92	68,30	30,08	29,07
			70,93		31,70
50/50	V	50,08	49,39	49,92	48,47
			51,53		50,67
30/70	V	29,12	28,23	70,88	69,90
			30,10		71,77

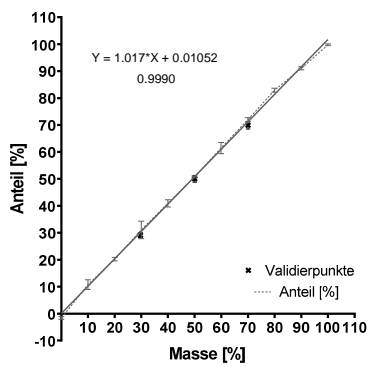


Abbildung 10.16: Kalibriergerade des Systems Fujicalin / Avicel PH101.

Tabelle 10.25: Theoretische und gemessene Anteile der Kalibrierproben von Fujicalin und Pearlitol 200SD.

Zusammensetzung [%]	Testset	MW Anteil A [%]	min [%]	MW Anteil B [%]	min [%]
			max [%]		max [%]
100/0	K	100,16	99,88	-0,16	-0,37
			100,37		0,12
90/10	K	90,45	90,11	9,55	9,16
			90,84		9,89
80/20	K	79,75	79,37	20,25	19,90
			80,10		20,63
70/30	K	69,18	68,07	30,82	29,57
			70,43		31,93
60/40	K	60,39	60,16	39,61	39,44
			60,56		39,84
50/50	K	49,85	49,59	50,15	49,98
			50,02		50,41
40/60	K	40,81	40,49	59,19	58,70
			41,30		59,51
30/70	K	28,76	28,11	71,24	70,75
			29,25		71,89
20/80	K	21,28	21,12	78,72	78,47
			21,53		78,88
10/90	K	8,65	7,22	91,35	89,99
			10,01		92,78
0/100	K	0,74	0,22	99,26	98,58
			1,42		99,78
70/30	V	70,28	69,41	29,72	29,14
			70,86		30,59
50/50	V	50,08	48,65	49,92	49,20
			50,80		51,35
30/70	V	29,38	28,88	70,62	70,18
			29,82		71,12

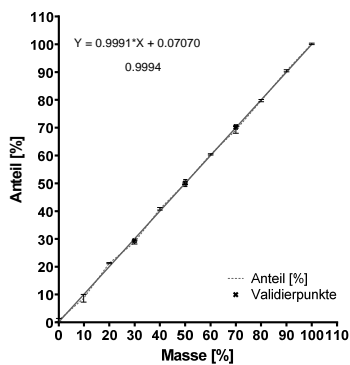


Abbildung 10.17: Kalibriergerade des Systems Fujicalin / Pearlitol 200SD.

Tabelle 10.26: Theoretische und gemessene Anteile der Kalibrierproben von Pearlitol 200SD und Lactopress.

Zusammensetzung [%]	Testset	MW Anteil A [%]	min [%]	MW Anteil B [%]	min [%]
			max [%]		max [%]
100/0	K	99,79	99,00	0,21	-0,54
			100,54		1,00
90/10	K	90,14	89,15	9,86	9,31
			90,69		10,85
80/20	K	79,80	79,56	20,20	19,77
			80,23		20,44
70/30	K	69,67	69,32	30,33	29,90
			70,10		30,68
60/40	K	61,54	60,53	38,46	37,30
			62,70		30,41
50/50	K	49,45	47,39	50,55	49,40
			50,60		52,61
40/60	K	38,81	38,60	61,19	60,80
			39,20		61,40
30/70	K	29,98	28,07	70,02	68,74
			31,26		71,93
20/80	K	20,48	20,30	79,52	79,31
			20,69		79,70
10/90	K	10,06	9,51	89,94	89,29
			10,71		90,49
0/100	K	0,13	-0,52	99,87	99,41
			0,59		100,52
70/30	V	71,15	70,67	28,85	27,98
			72,02		29,33
50/50	V	48,56	47,87	51,44	51,06
			48,94		52,13
30/70	V	29,69	28,69	70,31	69,77
			30,23		71,31

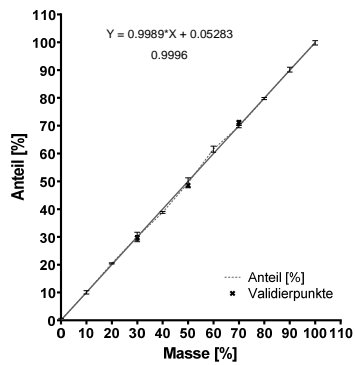


Abbildung 10.18: Kalibriergerade des Systems Pearlitol 200SD / Lactopress.

Tabelle 10.27: Ansatz der A102 / P200-Mischungen für die Fluidisierungsversuche.

M _F - Nr.	Zusammen- setzung [%]	Zeit [min]	Avicel PH102				Pearlitol 200SD			
			Einwaage [g]		Anteil [%]		Einwaage [g]		Anteil [%]	
			soll	ist	soll	ist	soll	ist	soll	ist
1	50/50	0	16,538	16,535	50,00	49,99	16,538	16,542	50,00	50,01
2	50/50	0	16,538	16,535	50,00	50,01	16,538	16,534	50,00	50,00
4	70/30	0	21,494	21,493	70,00	70,00	9,212	9,212	30,00	30,00
5	70/30	0	21,494	21,502	70,00	69,99	9,212	9,216	30,00	30,00
7	90/10	0	25,502	25,507	90,00	89,96	2,834	2,846	10,00	10,04
8	90/10	0	25,502	25,507	90,00	89,98	2,834	2,839	10,00	10,02
10	50/50	4	16,538	16,542	50,00	49,92	16,538	16,588	50,00	50,07
11	50/50	4	16,538	16,540	50,00	50,00	16,538	16,538	50,00	50,00
13	70/30	4	21,494	21,495	70,00	69,96	9,212	9,230	30,00	30,04
14	70/30	4	21,494	21,492	70,00	69,99	9,212	9,217	30,00	30,01
16	90/10	4	25,502	25,502	90,00	90,00	2,834	2,932	10,00	10,00
17	90/10	4	25,502	25,502	90,00	89,95	2,834	2,849	10,00	10,05

Tabelle 10.28: Ansatz der Fuji / A101-Mischungen für die Fluidisierungsversuche.

M _F - Nr.	Zusammen- setzung [%]	Zeit [min]	Fujicalin				Avicel PH101			
			Einwaage [g]		Anteil [%]		Einwaage [g]		Anteil [%]	
			soll	ist	soll	ist	soll	ist	soll	ist
21	50/50	0	15,225	15,226	50,00	50,00	15,225	15,226	50,00	50,00
22	50/50	0	15,225	15,224	50,00	50,00	15,225	15,225	50,00	50,00
24	70/30	0	19,971	19,696	70,00	67,29	9,711	9,709	30,00	32,71
25	70/30	0	19,971	19,970	70,00	67,29	9,711	9,708	30,00	32,71
27	90/10	0	23,949	23,950	90,00	87,47	3,429	3,430	10,00	12,53
28	90/10	0	23,949	23,951	90,00	87,46	3,429	3,434	10,00	12,54
30	50/50	4	15,225	15,225	50,00	49,99	15,225	15,229	50,00	50,01
31	50/50	4	15,225	15,227	50,00	50,00	15,225	15,224	50,00	50,00
33	70/30	4	19,971	19,970	70,00	67,28	9,711	9,712	30,00	32,72
34	70/30	4	19,971	19,970	70,00	67,26	9,711	9,722	30,00	32,74
36	90/10	4	23,949	23,946	90,00	87,46	3,429	3,434	10,00	12,54
37	90/10	4	23,949	23,948	90,00	87,42	3,429	3,447	10,00	12,58

Tabelle 10.29: Ansatz der Fuji / P200-Mischungen für die Fluidisierungsversuche.

M _F - Nr.	Zusammen- setzung [%]	Zeit [min]	Fujicalin				Pearlitol 200SD			
			Einwaage [g]		Anteil [%]		Einwaage [g]		Anteil [%]	
			soll	ist	soll	ist	soll	ist	soll	ist
41	50/50	0	18,563	18,567	50,00	49,99	18,563	18,568	50,00	50,01
42	50/50	0	18,563	18,560	50,00	49,98	18,563	18,578	50,00	50,02
44	70/30	0	25,463	25,465	70,00	70,01	10,913	10,908	30,00	29,99
45	70/30	0	25,463	25,468	70,00	69,98	10,913	10,924	30,00	30,02
47	90/10	0	32,063	32,063	90,00	90,01	3,563	3,560	10,00	9,99
48	90/10	0	32,063	32,063	90,00	89,96	3,563	3,579	10,00	10,04
50	50/50	4	18,563	18,560	50,00	50,00	18,563	18,562	50,00	50,00
51	50/50	4	18,563	18,562	50,00	49,96	18,563	18,589	50,00	50,04
53	70/30	4	25,463	25,464	70,00	69,98	10,913	10,922	30,00	30,02
54	70/30	4	25,463	25,463	70,00	69,94	10,913	10,946	30,00	30,06
56	90/10	4	32,063	32,063	90,00	89,98	3,563	3,570	10,00	10,02
57	90/10	4	32,063	32,066	90,00	89,99	3,563	3,568	10,00	10,01

Tabelle 10.30: Ansatz der P200 / LP-Mischungen für die Fluidisierungsversuche.

M _F - Nr.	Zusammen- setzung [%]	Zeit [min]	Pearlitol 200SD				Lactopress			
			Einwaage [g]		Anteil [%]		Einwaage [g]		Anteil [%]	
			soll	ist	soll	ist	soll	ist	soll	ist
61	50/50	0	22,538	22,538	50,00	49,99	22,538	22,544	50,00	50,01
62	50/50	0	22,538	22,538	50,00	49,98	22,538	22,559	50,00	50,02
64	70/30	0	29,852	29,851	70,00	70,00	12,794	12,795	30,00	30,00
65	70/30	0	29,852	29,849	70,00	70,01	12,794	12,789	30,00	29,99
67	90/10	0	36,194	36,196	90,00	90,00	4,022	4,020	10,00	10,00
68	90/10	0	36,194	36,194	90,00	90,01	4,022	4,018	10,00	9,99
70	50/50	4	22,538	22,540	50,00	49,99	22,538	22,551	50,00	50,01
71	50/50	4	22,538	22,541	50,00	49,99	22,538	22,551	50,00	50,01
73	70/30	4	29,852	19,849	70,00	70,04	12,794	12,769	30,00	29,96
74	70/30	4	29,852	29,851	70,00	69,98	12,794	12,803	30,00	30,02
76	90/10	4	36,194	36,192	90,00	89,99	4,022	4,028	10,00	10,01
77	90/10	4	36,194	36,194	90,00	89,99	4,022	4,028	10,00	10,01

Tabelle 10.31: Ansatz der A102 / P200-Mischungen für die Vibrationsversuche.

M _{VT} - Nr.	Zusammen- setzung [%]	Zeit [min]	Avicel PH102				Pearlitol 200SD			
			Einwaage [g]		Anteil [%]		Einwaage [g]		Anteil [%]	
			soll	ist	soll	ist	soll	ist	soll	ist
1	50/50	0	18,530	18,540	50,00	49,98	18,530	18,552	50,00	50,02
2	50/50	0	18,530	18,529	50,00	50,01	18,530	18,535	50,00	49,99
4	70/30	0	24,180	24,186	70,00	70,00	10,360	10,363	30,00	30,00
5	70/30	0	24,180	24,181	70,00	70,00	10,360	10,364	30,00	30,00
7	90/10	0	28,820	28,830	90,00	90,00	3,200	3,204	10,00	10,00
8	90/10	0	28,820	28,820	90,00	90,00	3,200	3,202	10,00	10,00
10	50/50	10	18,530	18,530	50,00	49,97	18,530	18,554	50,00	50,03
11	50/50	10	18,530	18,543	50,00	50,01	18,530	18,535	50,00	49,99
13	70/30	10	24,180	24,188	70,00	70,03	10,360	10,353	30,00	29,97
14	70/30	10	24,180	24,196	70,00	70,02	10,360	10,361	30,00	29,98
16	90/10	10	28,820	28,885	90,00	90,02	3,200	3,203	10,00	9,98
17	90/10	10	28,820	28,836	90,00	89,99	3,200	3,208	10,00	10,01
19	50/50	30	18,530	18,533	50,00	50,00	18,530	18,536	50,00	50,00
20	50/50	30	18,530	18,532	50,00	50,01	18,530	18,523	50,00	49,99
22	70/30	30	24,180	24,194	70,00	70,03	10,360	10,352	30,00	29,97
23	70/30	30	24,180	24,192	70,00	70,02	10,360	10,359	30,00	29,98
25	90/10	30	28,820	28,830	90,00	90,02	3,200	3,205	10,00	10,00
26	90/10	30	28,820	28,823	90,00	89,99	3,200	3,205	10,00	10,01

Tabelle 10.32: Ansatz der Fuji / A101-Mischungen für die Vibrationsversuche.

M _{VT} - Nr.	Zusammen- setzung [%]	Zeit [min]	Fujicalin				Avicel PH101			
			Einwaage [g]		Anteil [%]		Einwaage [g]		Anteil [%]	
			soll	ist	soll	ist	soll	ist	soll	ist
31	50/50	0	17,255	17,224	50,00	50,00	17,255	17,225	50,00	50,00
32	50/50	0	17,255	17,260	50,00	49,99	17,225	17,267	50,00	50,01
34	70/30	0	25,680	25,690	70,00	69,94	11,010	11,040	30,00	30,06
35	70/30	0	25,680	25,670	70,00	69,98	11,010	11,010	30,00	30,02
37	90/10	0	34,980	34,970	90,00	90,01	3,890	3,880	10,00	9,99
38	90/10	0	34,980	34,960	90,00	90,01	3,890	3,880	10,00	9,99
40	50/50	10	17,255	17,227	50,00	50,00	17,255	17,225	50,00	50,00
41	50/50	10	17,255	17,274	50,00	50,01	17,225	17,265	50,00	49,99
43	70/30	10	25,680	25,680	70,00	69,97	11,010	11,020	30,00	30,03
44	70/30	10	25,680	25,660	70,00	69,94	11,010	11,030	30,00	30,06
46	90/10	10	34,980	34,960	90,00	89,99	3,890	3,890	10,00	10,01
47	90/10	10	34,980	34,980	90,00	89,99	3,890	3,890	10,00	10,01
49	50/50	30	17,255	17,250	50,00	49,96	17,255	17,280	50,00	50,04
50	50/50	30	17,255	17,270	50,00	50,00	17,225	17,270	50,00	50,00
52	70/30	30	25,680	25,680	70,00	69,97	11,010	11,020	30,00	30,03
53	70/30	30	25,680	25,690	70,00	69,96	11,010	11,030	30,00	30,04
55	90/10	30	34,980	34,990	90,00	89,99	3,890	3,890	10,00	10,01
56	90/10	30	34,980	34,990	90,00	89,99	3,890	3,890	10,00	10,01

Tabelle 10.33: Ansatz der Fuji / P200-Mischungen für die Vibrationsversuche.

M _{VT} -Nr.	Zusammensetzung [%]	Zeit [min]	Fujicalin				Pearlitol 200SD			
			Einwaage [g]		Anteil [%]		Einwaage [g]		Anteil [%]	
			soll	ist	soll	ist	soll	ist	soll	ist
61	50/50	0	21,038	21,033	50,00	49,99	21,038	21,045	50,00	50,01
62	50/50	0	21,038	21,045	50,00	50,02	21,038	21,032	50,00	49,98
64	70/30	0	28,854	28,854	70,00	70,01	12,368	12,362	30,00	29,99
65	70/30	0	28,854	28,856	70,00	70,00	12,368	12,365	30,00	30,00
67	90/10	0	36,338	36,339	90,00	90,03	4,038	4,022	10,00	9,97
68	90/10	0	36,338	36,338	90,00	89,89	4,038	4,089	10,00	10,11
70	50/50	10	21,038	21,032	50,00	49,98	21,038	21,050	50,00	50,02
71	50/50	10	21,038	21,029	50,00	50,00	21,038	21,025	50,00	50,00
73	70/30	10	28,854	28,855	70,00	69,99	12,368	12,372	30,00	30,01
74	70/30	10	28,854	28,857	70,00	70,00	12,368	12,369	30,00	30,00
76	90/10	10	36,338	36,322	90,00	89,98	4,038	4,043	10,00	10,02
77	90/10	10	36,338	36,334	90,00	90,01	4,038	4,031	10,00	9,99
79	50/50	30	21,038	21,037	50,00	49,97	21,038	21,063	50,00	50,03
80	50/50	30	21,038	21,050	50,00	50,01	21,038	21,043	50,00	49,99
82	70/30	30	28,854	28,887	70,00	70,03	12,368	12,363	30,00	29,97
83	70/30	30	28,854	28,874	70,00	70,01	12,368	12,370	30,00	29,99
85	90/10	30	36,338	36,339	90,00	90,01	4,038	4,032	10,00	9,99
86	90/10	30	36,338	36,343	90,00	89,96	4,038	4,057	10,00	10,04

Tabelle 10.34: Ansatz der P200 / LP-Mischungen für die Vibrationsversuche.

M _{VT} -Nr.	Zusammensetzung [%]	Zeit [min]	Pearlitol 200SD				Lactopress			
			Einwaage [g]		Anteil [%]		Einwaage [g]		Anteil [%]	
			soll	ist	soll	ist	soll	ist	soll	ist
91	50/50	0	25,543	25,546	50,00	50,00	25,543	25,543	50,00	50,00
92	50/50	0	25,543	25,547	50,00	50,00	25,543	25,545	50,00	50,00
124	70/30	0	33,832	33,838	70,00	70,01	14,499	14,492	30,00	29,99
125	70/30	0	33,832	33,834	70,00	70,02	14,499	14,486	30,00	29,98
127	90/10	0	41,019	41,014	90,00	90,00	4,558	4,559	10,00	10,00
128	90/10	0	41,019	41,023	90,00	89,92	4,558	4,598	10,00	10,08
130	50/50	10	25,543	25,549	50,00	50,01	25,543	25,540	50,00	49,99
131	50/50	10	25,543	25,545	50,00	50,00	25,543	25,543	50,00	50,00
103	70/30	10	33,832	33,837	70,00	70,01	14,499	14,494	30,00	29,99
104	70/30	10	33,832	33,839	70,00	70,01	14,499	14,494	30,00	29,99
136	90/10	10	41,019	41,014	90,00	90,00	4,558	4,559	10,00	10,00
137	90/10	10	41,019	41,015	90,00	90,01	4,558	4,554	10,00	9,99
139	50/50	30	25,543	25,555	50,00	50,00	25,543	25,558	50,00	50,00
140	50/50	30	25,543	25,542	50,00	49,99	25,543	25,549	50,00	50,01
142	70/30	30	33,832	33,834	70,00	70,01	14,499	14,491	30,00	29,99
143	70/30	30	33,832	33,835	70,00	69,98	14,499	14,516	30,00	30,02
115	90/10	30	41,019	41,022	90,00	90,01	4,558	4,555	10,00	9,99
116	90/10	30	41,019	41,013	90,00	90,01	4,558	4,552	10,00	9,99

Tabelle 10.35: Ergebnisse der Fluidisierungsversuche (A102 / P200-Mischungen).

M _F - Nr.	Zusammen- setzung [%]	t [min]	d ₅₀ [μm]				A [%]			
			oben		unten		oben		unten	
			Mw	min max	Mw	min max	Mw	min max	Mw	min max
1	50/50	0	151,96	150,94	152,69	152,63	49,13	48,31	44,47	41,54
				152,97		152,75		50,07		47,66
2	50/50	0	152,70	151,33	154,17	153,34	47,57	46,69	41,83	40,57
				154,06		155,00		48,63		44,18
4	70/30	0	143,75	143,57	148,75	147,40	66,80	66,38	65,75	65,08
				143,93		150,09		67,32		66,38
5	70/30	0	146,29	144,91	148,33	146,85	65,10	64,37	67,45	65,75
				147,67		149,81		66,09		68,89
7	90/10	0	139,71	137,28	140,41	139,31	86,67	86,20	86,50	86,34
				142,13		141,50		86,95		86,69
8	90/10	0	138,72	138,54	142,21	140,01	85,32	84,22	85,86	84,17
				138,90		144,41		86,54		86,85
10	50/50	4	147,62	147,60	157,94	157,62	43,84	42,37	41,63	40,65
				147,64		158,26		44,92		42,65
11	50/50	4	145,50	145,44	158,48	158,04	38,21	37,91	42,26	41,90
				145,55		158,92		38,38		42,88
13	70/30	4	137,17	134,71	158,50	155,53	59,85	58,78	62,49	61,11
				139,62		161,46		60,53		64,44
14	70/30	4	141,76	141,47	155,45	154,42	55,54	53,97	62,10	61,05
				142,05		156,48		56,53		63,54
16	90/10	4	131,70	128,88	149,49	148,57	83,69	83,40	83,75	82,77
				134,51		150,40		84,05		84,53
17	90/10	4	132,97	132,39	146,51	145,24	86,46	86,07	85,17	84,22
				133,54		147,78		86,82		85,97

Tabelle 10.36: Ergebnisse der Fluidisierungsversuche (Fuji / A101-Mischungen).

M _F - Nr.	Zusammen- setzung [%]	t [min]	d ₅₀ [μm]				A [%]			
			oben		unten		oben		unten	
			Mw	min max	Mw	min max	Mw	min max	Mw	min max
21	50/50	0	115,34	115,20	118,92	118,21	52,52	49,97	53,04	50,47
				115,48		119,63		56,83		56,29
22	50/50	0	116,69	N/A	119,25	118,89	51,49	49,29	52,47	51,88
				N/A		119,60		55,37		53,33
24	70/30	0	135,46	133,40	137,75	137,68	72,14	69,49	73,97	72,88
				137,52		137,81		74,31		74,61
25	70/30	0	133,18	132,16	135,72	135,66	70,50	69,42	73,35	73,18
				134,20		135,77		71,88		73,46
27	90/10	0	156,92	156,02	151,90	150,67	88,58	88,03	93,02	92,06
				157,81		153,13		89,07		94,11
28	90/10	0	155,44	154,45	151,64	151,08	90,89	90,07	92,30	90,86
				156,42		152,19		91,80		93,32
30	50/50	4	99,82	99,81	124,03	123,69	39,64	39,05	61,06	57,46
				99,83		124,36		40,49		64,20
31	50/50	4	99,60	98,86	124,50	124,41	42,64	40,42	60,81	56,39
				100,34		124,59		46,98		65,30
33	70/30	4	119,89	118,75	136,30	136,12	65,12	63,85	75,36	74,93
				121,03		136,47		65,98		75,62
34	70/30	4	113,91	112,81	138,83	N/A	58,98	57,69	76,64	75,13
				115,00		N/A		60,70		77,47
36	90/10	4	137,26	136,89	152,98	152,43	85,08	84,34	94,35	93,72
				137,62		153,53		85,72		94,73
37	90/10	4	140,04	139,14	152,21	151,79	86,66	85,44	93,43	92,36
				140,93		152,63		87,31		95,41

Tabelle 10.37: Ergebnisse der Fluidisierungsversuche (Fuji / P200-Mischungen).

M _F -Nr.	Zusammensetzung [%]	t [min]	d ₅₀ [µm]				A [%]			
			oben		unten		oben		unten	
			Mw	min max	Mw	min max	Mw	min max	Mw	min max
41	50/50	0	162,23	161,67	158,98	158,63	51,25	50,77	52,12	51,90
				162,78		159,33		51,98		52,52
42	50/50	0	164,33	163,90	158,74	157,57	51,19	50,14	52,28	51,72
				164,76		159,90		51,77		52,61
44	70/30	0	162,91	162,09	159,54	159,14	29,93	29,41	31,74	30,49
				163,72		159,94		30,25		32,52
45	70/30	0	161,36	160,48	162,08	161,30	29,92	29,30	30,38	29,90
				162,23		162,85		30,68		31,29
47	90/10	0	156,31	155,46	160,09	159,71	9,13	8,75	9,94	9,80
				157,15		160,47		9,76		10,02
48	90/10	0	158,75	158,66	158,52	157,46	9,22	8,64	9,78	9,46
				158,84		159,57		9,74		10,36
50	50/50	4	160,72	159,32	160,95	160,05	50,33	49,88	51,42	50,57
				162,12		161,84		50,76		52,76
51	50/50	4	161,16	159,91	162,08	160,87	50,07	49,44	51,34	50,54
				162,41		163,29		50,84		52,03
53	70/30	4	158,87	157,37	160,23	159,91	29,82	28,76	31,62	31,54
				160,37		160,54		30,96		31,76
54	70/30	4	156,42	155,19	159,35	159,13	29,92	29,17	31,90	31,36
				157,64		159,56		31,29		32,48
56	90/10	4	157,74	157,51	159,07	158,08	8,59	8,19	10,01	9,72
				157,97		160,06		8,80		10,24
57	90/10	4	156,10	156,03	158,40	157,11	8,96	8,72	10,05	9,40
				156,17		159,69		9,12		11,20

Tabelle 10.38: Ergebnisse der Fluidisierungsversuche (P200 / LP-Mischungen).

M _F -Nr.	Zusammensetzung [%]	t [min]	d ₅₀ [µm]				A [%]			
			oben		unten		oben		unten	
			Mw	min max	Mw	min max	Mw	min max	Mw	min max
61	50/50	0	156,10	156,03	158,40	157,11	48,57	47,13	48,10	43,82
				156,17		159,69		50,77		51,17
62	50/50	0	164,40	164,13	162,07	161,66	48,19	44,44	46,50	45,98
				164,67		162,48		50,41		47,25
64	70/30	0	163,44	162,40	161,69	161,30	72,79	68,27	71,10	69,42
				164,47		162,07		76,81		72,41
65	70/30	0	164,02	163,81	162,70	161,98	70,94	68,86	68,46	66,81
				164,23		163,41		73,84		70,12
67	90/10	0	165,83	164,39	159,99	159,94	89,09	86,72	89,08	88,76
				167,26		160,04		90,66		89,66
68	90/10	0	162,89	162,72	163,56	162,99	89,80	88,67	87,98	85,55
				163,05		164,12		90,83		89,77
70	50/50	4	162,21	162,13	167,08	166,62	48,28	44,02	47,13	46,49
				162,29		167,53		50,45		47,95
71	50/50	4	161,14	160,76	165,90	164,26	44,76	42,75	44,36	40,96
				161,51		167,54		47,59		47,87
73	70/30	4	161,31	160,69	163,40	162,80	66,01	63,85	66,56	62,96
				161,93		163,99		68,36		70,26
74	70/30	4	161,12	160,42	164,60	163,73	64,89	61,30	65,47	64,81
				161,81		165,47		68,08		66,69
76	90/10	4	161,05	160,01	163,62	163,16	86,52	85,87	87,79	87,67
				162,09		164,07		86,90		87,90
77	90/10	4	160,19	159,77	164,16	163,67	87,66	87,43	88,99	87,88
				160,61		164,64		88,01		89,78

Tabelle 10.39: Ergebnisse der Vibrationsversuche (A102 / P200-Mischungen).

M _{VT} -Nr.	Zusammensetzung [%]	t [min]	d ₅₀ [µm]				A [%]			
			vorne		hinten		vorne		hinten	
			Mw	min max	Mw	min max	Mw	min max	Mw	min max
1	50/50	0	158,52	157,31 159,72	156,34	155,94 156,74	38,10	37,44 39,10	44,34	44,10 44,52
2	50/50	0	157,98	157,43 158,53	155,95	155,87 156,02	37,80	37,38 38,13	43,21	42,75 43,98
4	70/30	0	145,50	144,92 146,08	142,82	142,49 143,15	64,01	61,82 65,12	63,73	62,98 64,48
5	70/30	0	146,86	146,78 146,94	139,75	136,41 143,09	60,53	60,07 61,27	66,56	64,48 69,50
7	90/10	0	137,65	137,52 137,78	133,96	133,19 134,72	85,12	84,62 85,87	84,34	83,59 85,54
8	90/10	0	137,79	136,57 139,00	136,54	134,69 138,38	84,40	83,72 85,22	84,06	83,79 84,48
10	50/50	10	154,89	154,23 155,55	157,60	157,12 158,07	40,08	38,10 41,39	44,18	43,95 44,28
11	50/50	10	155,55	155,21 155,88	153,79	153,74 153,83	42,04	40,28 43,07	41,09	41,04 41,13
13	70/30	10	146,53	144,41 148,65	134,26	132,35 136,17	63,34	63,19 63,50	67,59	66,98 68,14
14	70/30	10	149,77	148,71 150,83	134,83	134,58 135,08	62,99	62,27 63,78	67,07	66,21 68,59
16	90/10	10	142,11	141,26 142,95	130,84	130,64 131,03	83,46	83,13 83,75	85,42	84,82 86,02
17	90/10	10	141,26	141,13 141,38	128,54	127,43 129,65	83,34	82,85 84,29	84,10	82,09 85,40
19	50/50	30	151,42	149,54 153,29	153,48	152,36 154,60	46,27	45,37 46,96	45,32	43,80 46,12
20	50/50	30	160,81	159,98 161,64	137,72	137,31 138,13	38,27	37,15 39,34	49,60	49,44 49,89
22	70/30	30	143,85	143,72 143,98	145,19	144,74 145,64	65,97	64,74 67,74	66,99	65,00 68,04
23	70/30	30	147,08	146,62 147,54	144,15	114,06 144,24	63,61	62,30 64,68	66,56	65,86 67,29
25	90/10	30	131,14	130,06 132,21	138,54	136,21 140,86	87,14	85,82 87,90	85,47	84,20 86,34
26	90/10	30	141,63	141,35 141,90	123,02	122,09 123,94	84,93	84,49 85,17	87,29	87,10 87,47

Tabelle 10.40: Ergebnisse der Vibrationsversuche (Fuji / A101-Mischungen).

M _{VT} -Nr.	Zusammen- setzung [%]	t [min]	d ₅₀ [μm]				A [%]			
			vorne		hinten		vorne		hinten	
			Mw	min max	Mw	min max	Mw	min max	Mw	min max
31	50/50	0	121,43	119,96 122,90	119,68	119,38 119,97	54,17	52,72 55,02	57,12	54,28 59,66
32	50/50	0	123,29	123,18 123,40	116,95	116,73 117,16	54,76	54,18 55,61	53,33	52,29 54,68
34	70/30	0	140,86	139,10 142,61	138,51	137,90 139,12	76,50	74,47 77,44	73,85	72,34 75,58
35	70/30	0	138,78	138,76 138,80	140,27	139,18 141,34	77,66	76,07 79,29	75,02	74,39 75,63
37	90/10	0	150,89	150,65 151,12	153,52	152,66 154,38	93,84	93,02 95,11	93,93	93,24 94,44
38	90/10	0	155,06	153,19 156,92	152,25	150,39 154,10	95,22	94,11 97,02	94,95	93,65 96,12
40	50/50	10	123,53	123,23 123,82	113,25	110,85 115,65	57,75	56,14 59,20	50,20	48,75 50,93
41	50/50	10	126,63	126,55 126,70	112,24	111,28 113,20	60,53	57,50 62,90	51,41	49,28 55,15
43	70/30	10	141,79	141,12 142,45	134,67	133,96 135,38	74,12	73,40 75,39	73,76	71,41 75,76
44	70/30	10	137,08	136,79 137,37	135,00	134,93 135,07	71,11	68,46 73,39	70,72	69,55 72,75
46	90/10	10	158,88	158,08 159,70	152,61	152,08 153,13	82,81	81,81 83,35	92,89	91,65 93,81
47	90/10	10	156,50	155,66 157,33	150,68	150,35 151,00	94,06	92,68 95,55	94,63	92,82 96,23
49	50/50	30	121,67	119,76 123,57	104,13	104,07 104,18	56,77	56,17 57,33	40,47	39,62 41,39
50	50/50	30	122,54	121,96 123,11	110,91	109,75 112,06	52,76	52,14 53,68	51,61	47,20 54,26
52	70/30	30	142,87	142,70 143,03	134,90	134,15 135,64	74,16	73,30 74,65	73,42	70,38 76,18
53	70/30	30	126,05	125,20 126,89	139,58	138,75 140,41	67,26	65,51 70,57	78,43	76,24 81,25
55	90/10	30	156,38	156,32 156,43	153,41	152,21 154,61	96,09	95,60 96,60	95,69	94,49 96,90
56	90/10	30	157,52	156,70 158,34	151,61	151,08 152,14	97,83	97,43 98,23	93,00	92,17 94,11

Tabelle 10.41: Ergebnisse der Vibrationsversuche (Fuji / P200-Mischungen).

M _{VT} -Nr.	Zusammensetzung [%]	t [min]	d ₅₀ [μm]				A [%]			
			vorne		hinten		vorne		hinten	
			Mw	min max	Mw	min max	Mw	min max	Mw	min max
61	50/50	0	162,44	161,88	159,59	158,84	51,27	50,20	53,18	51,75
				162,99		160,33		53,11		54,23
62	50/50	0	159,46	158,43	165,14	163,60	51,81	51,41	53,53	52,14
				160,49		166,67		52,12		55,25
64	70/30	0	159,84	159,74	161,07	161,02	31,98	30,76	32,03	30,77
				159,94		161,11		33,35		33,42
65	70/30	0	157,20	156,98	164,08	163,24	31,78	31,47	30,86	30,52
				157,42		164,92		32,05		31,15
67	90/10	0	157,38	157,30	162,40	162,38	9,39	8,64	8,87	8,19
				157,45		162,41		10,58		9,20
68	90/10	0	158,65	158,50	159,52	159,43	10,27	10,01	9,71	9,17
				158,80		159,60		10,72		10,64
70	50/50	10	162,49	161,98	161,95	161,17	53,95	52,94	51,12	50,19
				162,99		162,72		55,47		51,59
71	50/50	10	161,09	160,29	163,18	162,76	54,01	52,24	53,77	53,05
				161,88		163,60		55,85		55,07
73	70/30	10	157,54	157,24	158,26	157,67	30,75	29,69	29,12	28,64
				157,84		158,85		32,26		29,49
74	70/30	10	161,38	160,99	156,74	156,25	31,36	31,26	31,32	30,27
				161,77		157,22		31,45		32,34
76	90/10	10	156,99	156,74	157,64	156,18	9,80	8,73	9,45	8,75
				157,24		159,09		10,34		9,98
77	90/10	10	161,01	160,07	155,22	154,79	8,99	7,70	9,50	9,42
				161,94		155,64		9,93		9,54
79	50/50	30	161,61	161,23	158,21	156,86	54,03	53,63	50,45	49,03
				161,99		159,21		54,56		52,68
80	50/50	30	163,59	163,55	159,10	158,23	54,76	54,23	50,55	49,93
				163,63		160,00		55,30		50,87
82	70/30	30	158,57	157,25	159,95	159,35	29,61	28,78	32,55	32,48
				159,89		160,54		30,02		32,74
83	70/30	30	157,73	157,07	163,35	162,06	30,93	30,06	30,25	28,59
				158,38		164,63		32,25		31,14
85	90/10	30	156,83	156,06	159,09	159,08	9,55	8,64	9,10	8,55
				157,59		159,09		10,11		9,49
86	90/10	30	159,50	159,06	159,07	158,40	9,97	9,75	9,21	8,48
				159,93		159,73		10,10		10,06

Tabelle 10.42: Ergebnisse der Vibrationsversuche (P200 / LP-Mischungen).

M _{VT} - Nr.	Zusammen- setzung [%]	t [min]	d ₅₀ [μm]				A [%]			
			vorne		hinten		vorne		hinten	
			Mw	min max	Mw	min max	Mw	min max	Mw	min max
91	50/50	0	164,34	163,70 164,97	165,27	164,88 165,66	47,41	46,07 48,84	52,59	51,16 53,93
92	50/50	0	165,37	164,49 166,24	169,20	168,56 169,63	42,97	39,81 49,28	46,92	45,75 47,89
124	70/30	0	162,67	161,84 163,50	164,08	164,00 164,16	64,92	63,29 65,83	66,44	65,74 67,29
125	70/30	0	164,72	164,55 165,08	165,05	164,88 165,22	68,07	67,01 69,79	69,94	67,03 74,18
127	90/10	0	163,10	162,88 163,32	164,78	164,73 164,83	88,41	88,02 88,79	88,73	88,16 89,39
128	90/10	0	163,88	163,71 164,04	164,10	163,96 164,23	90,86	90,57 91,24	89,52	88,21 90,68
130	50/50	10	165,73	164,85 166,60	163,10	162,73 163,46	47,59	44,92 50,03	48,27	45,66 50,80
131	50/50	10	163,54	163,36 163,72	163,89	162,65 165,12	44,15	42,86 45,80	44,14	42,74 45,93
103	70/30	10	166,22	165,59 166,84	163,88	163,06 164,70	70,24	69,70 70,59	64,88	64,25 65,41
104	70/30	10	163,56	163,55 163,56	165,26	164,54 165,97	64,04	62,81 65,79	68,37	67,20 69,85
136	90/10	10	163,57	163,42 163,71	164,16	163,87 164,45	87,06	86,09 87,67	88,54	87,46 89,99
137	90/10	10	162,98	162,47 163,48	165,65	165,10 166,20	86,63	85,29 87,41	86,94	85,80 87,86
139	50/50	30	163,81	163,04 164,57	167,70	167,61 167,78	42,46	40,58 43,69	49,37	46,37 51,86
140	50/50	30	166,49	166,45 166,52	164,25	164,05 164,45	45,08	13,83 46,53	48,49	46,93 49,57
142	70/30	30	161,37	160,25 162,48	168,03	167,72 168,34	65,86	62,45 68,44	69,68	68,83 70,66
143	70/30	30	162,18	161,86 162,50	167,38	167,35 167,40	65,13	62,19 66,90	69,66	69,15 70,53
115	90/10	30	155,37	155,34 155,40	165,38	164,85 165,91	85,65	84,05 87,19	87,78	87,24 88,50
116	90/10	30	160,48	160,27 160,68	164,88	164,83 164,93	89,28	88,22 90,43	88,28	87,21 89,94

Tabelle 10.43: Zusammenstellung der Mischungseigenschaften und Komponentenunterschiede für die Regressionsanalyse.

Eigenschaften	Mischungen					
	Avicel PH102 / Pearlitol 200SD			Fujicalin / Avicel PH101		
$\Delta d_{50}(F)$	10,32	12,99	N/A	24,21	24,90	N/A
$\Delta A(F)$	-2,20	4,06	N/A	21,42	18,17	N/A
$\Delta d_{50}(VT_{10})$	2,71	-1,76	N/A	-10,28	-14,39	N/A
$\Delta A(VT_{10})$	4,10	-0,95	N/A	-7,55	-9,12	N/A
$\Delta d_{50}(VT_{30})$	2,07	-23,09	N/A	-17,54	-11,63	N/A
$\Delta A(VT_{30})$	-0,95	11,34	N/A	-16,30	-1,15	N/A
d_{50_Mw}	152,73	150,73	151,17	111,68	111,86	111,96
d_{50_D}	33,54	31,22	30,28	67,91	73,40	65,02
$span_Mw$	1,05	1,07	1,05	1,26	1,23	1,26
$span_D$	0,80	0,80	0,79	0,38	0,41	0,33
$Dichte_Mw$	1,4985	1,4973	1,4983	2,0048	2,0045	2,0022
$Dichte_D$	0,0626	0,0637	0,0630	1,3306	1,3215	1,3200
ff_c_Mw	9,70	9,90	9,40	12,00	12,00	14,00
ff_c_D	0,40	1,80	3,20	41,40	40,50	48,20
sph_Mw	0,85	0,84	0,85	0,85	0,85	0,84
sph_D	0,06	0,06	0,06	0,17	0,17	0,17
ar_Mw	0,73	0,72	0,73	0,75	0,75	0,74
ar_D	0,07	0,06	0,07	0,24	0,24	0,24
LOD_Mw	2,52	2,47	2,51	3,37	3,37	3,38
LOD_D	3,48	3,42	3,49	4,47	4,44	4,52

Fortsetzung von Tabelle 10.43:

Eigenschaften	Mischungen					
	Fujicalin / Pearlitol 200SD			Pearlitol 200SD / Lactopress		
$\Delta d_{50}(F)$	0,22	0,92	N/A	4,86	4,77	N/A
$\Delta A(F)$	-1,08	-1,27	N/A	-1,14	-0,41	N/A
$\Delta d_{50}(VT_{10})$	-0,54	2,10	N/A	-2,63	0,34	N/A
$\Delta A(VT_{10})$	2,83	0,24	N/A	0,67	0,00	N/A
$\Delta d_{50}(VT_{30})$	-3,40	-4,49	N/A	3,89	-2,24	N/A
$\Delta A(VT_{30})$	3,57	4,21	N/A	6,91	3,41	N/A
d_{50_Mw}	157,70	159,08	158,48	160,93	161,03	160,26
d_{50_D}	8,08	0,50	5,78	5,38	5,72	3,22
$span_Mw$	0,78	0,78	0,79	0,88	0,87	0,88
$span_D$	0,15	0,11	0,15	0,43	0,43	0,44
$Dichte_Mw$	1,8929	1,8916	1,8918	1,4932	1,4931	1,4925
$Dichte_D$	1,5111	1,5021	1,4985	0,0783	0,0842	0,0819
ff_c_Mw	43,00	43,00	43,00	15,00	13,00	13,00
ff_c_D	34,90	35,20	41,60	3,40	0,10	0,10
sph_Mw	0,90	0,90	0,90	0,88	0,88	0,88
sph_D	0,06	0,05	0,05	0,02	0,02	0,02
ar_Mw	0,82	0,81	0,82	0,78	0,77	0,77
ar_D	0,11	0,11	0,11	0,04	0,04	0,04
LOD_Mw	0,50	0,37	0,35	0,14	0,13	0,13
LOD_D	0,13	0,04	0,04	0,05	0,01	0,00

Tabelle 10.44: Ergebnisse der Regressionsanalyse der Segregation durch Fluidisierung und Vibration der binären Mischungen.

Einflussgrößen	Parameter	Zielgrößen					
		$\Delta d_{50}(VT_{10})$	$\Delta A(VT_{10})$	$\Delta d_{50}(VT_{30})$	$\Delta A(VT_{30})$	$\Delta d_{50}(F)$	$\Delta A(F)$
d_{50_Mw}	R^2	0,8443	0,8296	0,3297	0,5434	0,8902	0,9597
	p	0,0013	0,0017	0,1366	0,0369	0,0004	<0,0001
d_{50_D}	R^2	0,7154	0,6583	0,3412	0,4332	0,9603	0,8323
	p	0,0081	0,0145	0,1284	0,0760	<0,0001	0,0016
span_Mw	R^2	0,5903	0,5757	0,3685	0,3535	0,9698	0,7344
	p	0,0259	0,0290	0,1105	0,1201	<0,0001	0,0066
span_D	R^2	0,0059	0,0130	0,0495	0,0251	0,1109	0,0006
	p	0,8563	0,7882	0,5964	0,7078	0,4203	0,9560
Dichte_Mw	R^2	0,3718	0,3894	0,1024	0,3464	0,1575	0,4261
	p	0,1085	0,0982	0,4397	0,1248	0,3303	0,0783
Dichte_D	R^2	0,1590	0,1753	0,0417	0,1931	0,0213	0,1899
	p	0,3278	0,3019	0,6277	0,2759	0,7302	0,2804
ff_c_Mw	R^2	0,1343	0,1201	0,0635	0,0365	0,4165	0,1456
	p	0,3718	0,4003	0,5471	0,6505	0,0840	0,3510
ff_c_D	R^2	0,3291	0,3435	0,0884	0,3020	0,1149	0,3713
	p	0,1371	0,1268	0,4746	0,1583	0,4113	0,1088
sph_Mw	R^2	0,2460	0,2428	0,3224	0,1171	0,7134	0,3578
	p	0,2113	0,2147	0,1421	0,4067	0,0083	0,1172
sph_D	R^2	0,7470	0,7411	0,3198	0,5683	0,7897	0,8976
	p	0,0056	0,0061	0,1441	0,0307	0,0032	0,0003
ar_Mw	R^2	0,0914	0,0879	0,1997	0,0346	0,4809	0,1555
	p	0,4668	0,4758	0,2669	0,6590	0,0565	0,3338
ar_D	R^2	0,7058	0,7132	0,2449	0,5581	0,5879	0,8214
	p	0,0090	0,0083	0,2125	0,0332	0,0264	0,0019
LOD_Mw	R^2	0,4372	0,4141	0,4133	0,3044	0,8479	0,6122
	p	0,0742	0,0851	0,0855	0,1563	0,0012	0,0217
LOD_D	R^2	0,4033	0,3876	0,4015	0,2745	0,8448	0,5735
	p	0,0907	0,0992	0,0916	0,1826	0,0012	0,0296

Tabelle 10.45: Ergebnis der Korrelationsanalyse für das Segregationsverhalten der binären Mischungen nach Fluidisierung und Vibration nach $t = 10\text{min}$ und $t = 30\text{min}$.

Merkmale	$\Delta d_{50}(F)$	$\Delta A(F)$	$\Delta d_{50}(VT_{10})$	$\Delta A(VT_{10})$	$\Delta d_{50}(VT_{30})$	$\Delta A(VT_{30})$
$\Delta d_{50}(F)$	1,0000	0,9245	-0,8597	-0,8561	-0,6206	-0,6191
$\Delta A(F)$	0,9245	1,0000	-0,9306	-0,9509	-0,6516	-0,7154
$\Delta d_{50}(VT_{10})$	-0,8597	-0,9306	1,0000	0,9424	0,4994	0,5292
$\Delta A(VT_{10})$	-0,8561	-0,9509	0,9424	1,0000	0,6131	0,5495
$\Delta d_{50}(VT_{30})$	-0,6206	-0,6516	0,4994	0,6131	1,0000	0,1858
$\Delta A(VT_{30})$	-0,6191	-0,7154	0,5292	0,5495	0,1858	1,0000

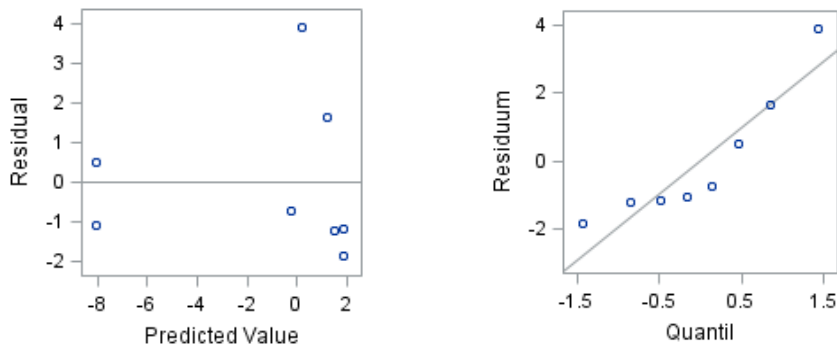
Residuen- und QQ-Plots der Segregationsexperimente mit den binären Mischungen:


Abbildung 10.19: Residuen- und QQ-Plots für den Anteilsunterschied nach 10 Minuten Vibration ($\Delta A(VT_{10})$) mit der medianen Partikelgröße der Mischung (d_{50_Mw}).

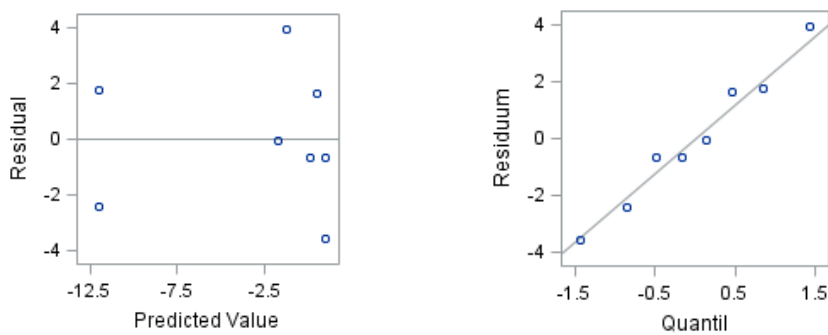


Abbildung 10.20: Residuen- und QQ-Plots für den Unterschied in medianer Partikelgröße nach 10 Minuten Vibration ($\Delta d_{50}(VT_{10})$) mit der medianen Partikelgröße der Mischung (d_{50_Mw}).

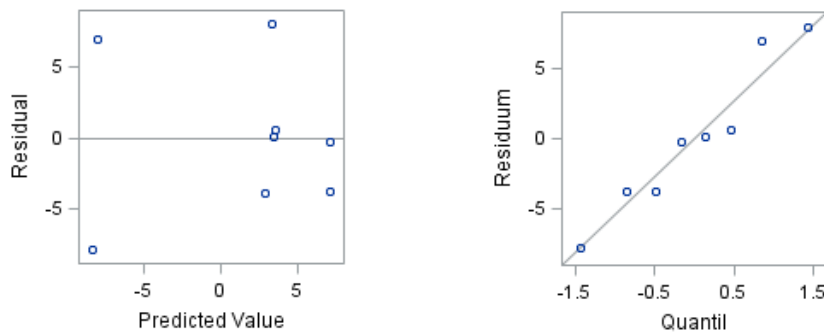


Abbildung 10.21: Residuen- und QQ-Plots für den Anteilsunterschied nach 30 Minuten Vibration ($\Delta A(VT_{30})$) mit der Differenz der Rundheit der Komponenten (sph_D).

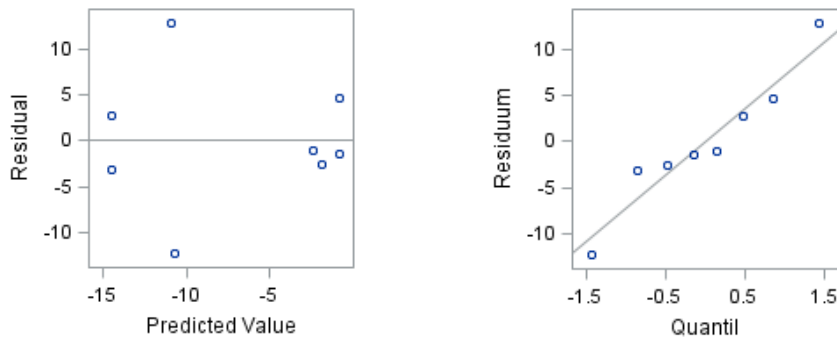


Abbildung 10.22: Residuen- und QQ-Plots für den Unterschied in medianer Partikelgröße nach 30 Minuten Vibration ($\Delta d_{50}(VT_{30})$) mit LOD der Mischungen (LOD_Mw).

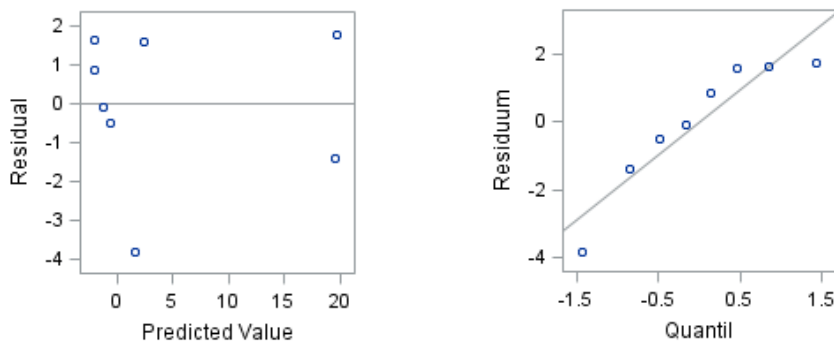


Abbildung 10.23: Residuen- und QQ-Plots für den Anteilsunterschied nach Fluidisierung ($\Delta A(F)$) mit der medianen Partikelgröße der Mischung (d_{50_Mw}).

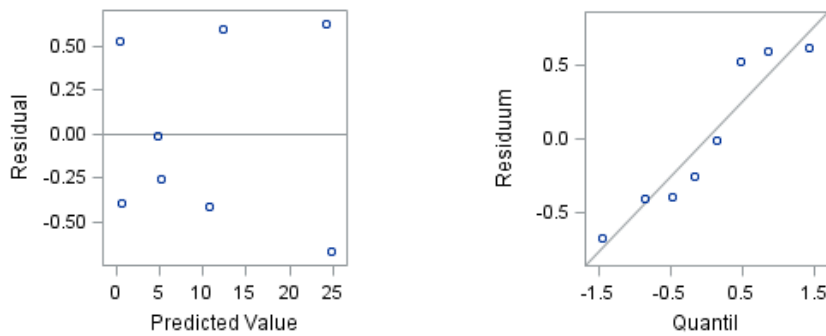
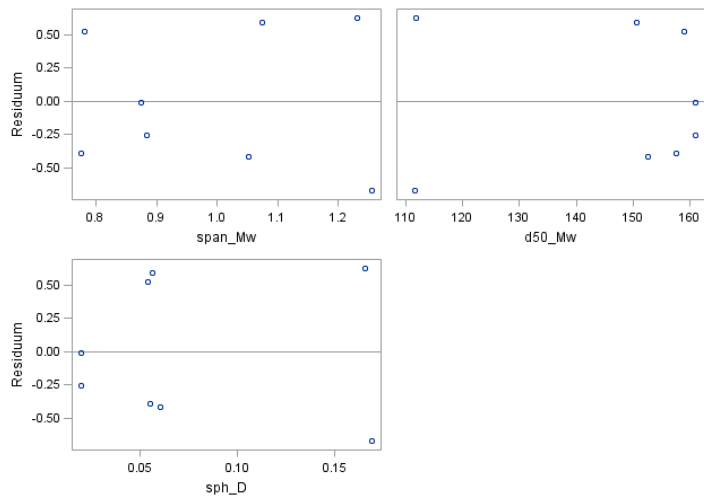


Abbildung 10.24: Residuen- und QQ-Plots für den Unterschied in medianer Partikelgröße nach Fluidisierung ($\Delta d_{50}(F)$) mit der Verteilungsbreite, der medianen Partikelgröße der Mischung (d_{50_Mw}) und der Differenz der Rundheit der Komponenten (sph_D).



Fortsetzung von Abbildung 10.24.

Programmierung mit SAS

Für die Datenanalyse mit SAS wurden die Daten zur weiteren Verarbeitung in Form von Excel Tabellen eingelesen.

Bei der Korrelationsanalyse der Substanzcharakterisierung wurden die Daten im nächsten Schritt nach einer Größe (hier: Substanz) sortiert. Mit den sortierten Daten wurde eine simple deskriptive Statistik pro Substanz durchgeführt.

```
proc sort;
  by substance;
run;

proc means;
  var d10 d50 d90;
  by substance;
  output out=mw_PSD;
run;
```

Stammen die weiteren Datensätze aus unterschiedlichen Quelldateien, macht es Sinn, diese in einer Gesamttabelle zusammenzufügen. Hiefür verwendet man das Statement „merge“ (*engl.*: miteinander verbinden, verschmelzen), um die Datensätze pro Substanz nebeneinander zu stellen.

```
data korr;
  set mw_PSD;
  drop _type_ _freq_;
  if _stat_='MEAN';
run;

data korr;
  merge mw_PSD mw_Char(x);
  by substance;
  drop _type_ _freq_;
  if _stat_='MEAN';
run;
```

Sind alle Daten in einer Tabelle zusammengefügt, kann nun mit der Rangkorrelation fortgefahren werden und anschließend über die berechneten Ränge eine Pearson Korrelation durchgeführt wird.

```
proc rank data=korr out=rank_korr descending ties=low;
  var Char(1) Char(2) Char(n);
  ranks rChar(1) rChar(2) rChar(n);
run;

proc corr data=rank_korr out=spearman_corr;
  var Char(1) Char(2) Char(n);
  with Char(1) Char(2) Char(n);
run;
```

Um zu ermitteln, ob zwischen zwei Eigenschaften ein (linearer, quadratischer, etc.) Zusammenhang besteht, kann die Darstellung mittels Scatterplot (Punktwolke) sinnvoll sein. Hierfür wurden die einzelnen Daten von jeweils zwei Eigenschaften (Char1 bzw. 2) in Form von Punkten in ein kartesisches Koordinatensystem eingetragen. Falls ein Zusammenhang zwischen den untersuchten Eigenschaften besteht, werden sich die Punkte nahe einer gedachten Linie bzw. Kurve in dem Koordinatensystem befinden. Erscheinen die Punkte wahllos in dieser Darstellung, kann davon ausgegangen werden, dass

zwischen den Eigenschaften kein Zusammenhang besteht. Scatterplots können mit SAS[®] mit der folgenden Prozedur erzeugt werden:

```
proc gplot data=Char_all;  
  plot Char1*Char2;  
run;
```

Soll untersucht werden wie stark sich eine Einzeleigenschaft, auch Einflussgröße (Eg) genannt, auf eine bestimmte Zielgröße (Zg) auswirkt, kann man sich die Modellierung mittels Linearer Regression zu Nutze machen. Im Prozedurschritt können die zu untersuchenden Eigenschaften angegeben und Konfidenzintervalle für die Parameterschätzer angefordert werden. Bei dem untenstehenden Beispiel wird ein 95% Konfidenzintervall (clb) angefordert.

```
Proc reg;  
  model Zg1=Eg1 / clb;  
  plot residual.*predicted.;  
run;
```

Wenn mehrere Eigenschaften einen (simutanen) Einfluss auf eine Zielgröße haben, kann diese Berechnung erweitert werden, indem neben der Zielgröße alle Einflussgrößen (Eg₁, Eg₂, Eg₃, ...Eg_n) in das Modell aufgenommen werden. Über das Kommando „selection=f sle=0,1“ gibt man dem Programm vor, dass in einer Vorwärtsselektion nur diejenigen Variablen ausgewählt werden, die einen p-Wert < 0,1 haben, d.h. es wird eine Variablenselektion durchgeführt. Die Einflussgrößen werden nacheinander vorwärts (f: forward) untersucht und wenn sie das vorgegebene Kriterium erfüllen, werden sie in das Modell aufgenommen.

```
proc reg;  
  model Zg=Eg1 Eg2 Eg3 Egn / selection=f sle=0.1;  
run;
```

Nachdem mit dem vorherigen Schritt die Einflussgrößen selektiert wurden (z.B. Eg_{s1} und Eg_{s2}), kann nun das finale Modell berechnet werden. Bei den in dieser Arbeit berechneten Modellen wird ein 90%-Konfidenzintervall (clb alpha = 0,1) angefordert.

```
proc reg;  
  model Zg= Egs1 Egs2 / clb alpha=0.1;  
run;
```

