

Einflüsse von Folienqualität und Blister-Design auf die Funktionalität von Blisterverpackungen

Dissertation
zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

im Promotionsfach
Pharmazeutische Technologie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften
der Johannes Gutenberg - Universität in Mainz

Lukas Mühlfeld
geb. in Schweinfurt

Mainz, 2011

Berichtersteller: XX

Tag der mündlichen Prüfung: 05.03. 2012

Danksagung

Meinen Betreuern danke ich für Ihr Interesse und für die vielfältigen Anregungen, die zur Bereicherung meiner Arbeit beigetragen haben.

Weiterhin möchte ich mich bei der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG** und insbesondere bei allen Mitarbeitern der Abteilung **Quality/ Quality Control Starting Materials/ Packaging Materials** für die freundliche Aufnahme und die angenehme Zeit bedanken, die ich während meiner Dissertation haben durfte.

Einen besonderen Dank möchte ich an meine Schwester für das Korrekturlesen der Arbeit richten.

Auch meiner Partnerin danke ich für Ihre Unterstützung.

Zuletzt möchte ich einen ganz herzlichen Dank an meinen Eltern richten, ohne deren Unterstützung mein Studium nicht möglich gewesen wäre.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeiner Teil	1
1.1	Einleitung	1
1.2	Zielsetzung	7
1.3	Verpackungstechnologie	9
1.3.1	Physikalische Grundlagen	9
1.3.1.1	Permeation durch Polymerfolien	9
1.3.1.2	Absolute Feuchte und relative Feuchte	20
1.3.2	Blistermaterialien	22
1.3.2.1	Verformbare Folien	22
1.3.2.2	Verschlussmaterialien	24
1.3.2.3	Heißsiegelacke	25
1.3.3	Diffusion bei Blistern	25
1.3.4	Versiegelungsarten und Anforderungen an die Versiegelung	27
1.4	Schichtdickenmesstechnik	28
1.4.1	Eingesetzte Messtechniken	30
1.4.1.1	Weißlichtinterferometrie	30
1.4.1.2	Infrarot-Reflexions-Absorptions-Spektroskopie (IRRAS)	34
1.4.1.3	Betarückstreuverfahren	36
1.4.1.4	Impedanzspektroskopie	42
1.4.1.5	Wirbelstrommessverfahren	51
1.5	Beurteilung analytischer Methoden	56
1.5.1	Validierungsparameter	56
1.5.2	Messgerätefähigkeit	60
1.5.3	Messguterfassung	61
2	Spezieller Teil	62
2.1	Materialien	62
2.1.1	Flüssige Heißsiegelacke	62
2.1.2	Blisterfolien	62
2.1.3	Sonstige Materialien	66
2.2	Verwendete Geräte und Apparaturen	69

2.3	Versuche.....	75
2.3.1	Allgemeine Methoden	75
2.3.1.1	Gravimetrische Bestimmungen von Blisterfolienbeschichtungen	75
2.3.1.2	Präparation und Charakterisierung von Deckfolien.....	75
2.3.1.3	Herstellung der Blisterverpackungen	78
2.3.1.4	Herstellung von Siegelstreifen zur Prüfung der Siegelnahtfestigkeit	81
2.3.1.5	Zug- und Druckprüfungen	82
2.3.1.6	Helium-Lecktest.....	84
2.3.1.7	Mikrogas-Chromatographie (μ -GC).....	86
2.3.1.8	Statistische Auswertungen von Versuchen	87
2.3.2	Analytische Methoden zur Bestimmung des Flächengewichtes von Heißsiegelacken	92
2.3.2.1	Entwicklung von Messmethoden zur Bestimmung von HSL(FEST)	92
2.3.2.2	Kalibrierung der Methoden zur Bestimmung von HSL(FEST)	99
2.3.2.3	Vermessung der Messgerätevergleichsmuster	100
2.3.2.4	Prüfung der Robustheit der Messmethoden	104
2.3.2.5	Untersuchung der Messbarkeit anderer Folienarten.....	112
2.3.2.6	Konzepte zur Funktionsüberprüfung der Messsysteme.....	114
2.3.3	Einfluss der Folientemperierung auf die Siegelfähigkeit.....	116
2.3.4	Auswirkungen der Heißsiegelackschichtdicke auf die Qualität von Blisterverpackungen	118
2.3.4.1	Siegelnahtfestigkeit	118
2.3.4.2	Dichtigkeit.....	119
2.3.4.3	Wasserdampfpermeabilität von dichten Blistern	120
2.3.5	Einflüsse des Blister-Designs auf die Benutzerfreundlichkeit.....	122
2.3.5.1	Technologische Charakterisierung der Öffnungskräfte.....	122
2.3.5.2	Probanden und Durchführung der Handling-Studie	123
2.4	Ergebnisse	127
2.4.1	Allgemeine Methoden	127
2.4.1.1	Präparation und Charakterisierung von Deckfolien.....	127
2.4.1.2	Herstellung der Blisterverpackungen	128
2.4.2	Analytische Methoden zur Bestimmung des Flächengewichtes von Heißsiegelacken	131
2.4.2.1	Entwicklung von Messmethoden zur Bestimmung von HSL(FEST).....	131
2.4.2.2	Kalibrierung der Methoden zur Bestimmung von HSL(FEST)	132
2.4.2.3	Vermessung der Messgerätevergleichsmuster	133
2.4.2.4	Prüfung der Robustheit der Messmethoden	144
2.4.2.5	Untersuchung der Messbarkeit anderer Folienarten.....	155
2.4.2.6	Konzepte zur Funktionsüberprüfung der Messsysteme.....	158
2.4.3	Einfluss der Folientemperierung auf die Siegelfähigkeit.....	162
2.4.4	Auswirkungen der Heißsiegelackschichtdicke auf die Qualität von Blisterverpackungen	164
2.4.4.1	Siegelnahtfestigkeit	164
2.4.4.2	Dichtigkeit.....	174
2.4.4.3	Wasserdampfpermeabilität von dichten Blistern	180

2.4.5	Einflüsse des Blister-Designs auf die Benutzerfreundlichkeit	190
2.4.5.1	Technologische Charakterisierung der Öffnungskräfte	190
2.4.5.2	Handling-Studie	191
2.5	Diskussion	199
2.5.1	Analytische Methoden zur Bestimmung des Flächengewichtes von Heißsiegelacken	199
2.5.1.1	Allgemein	199
2.5.1.2	Interferometrie	201
2.5.1.3	IR-Methode 1 (Absorption)	205
2.5.1.4	IR Methode 2 (Interferenz)	207
2.5.1.5	Betarückstreuverfahren	209
2.5.1.6	Impedanzspektroskopie.....	212
2.5.1.7	Wirbelstromverfahren	216
2.5.2	Einfluss der Folientemperierung auf die Siegfähigkeit	219
2.5.3	Auswirkungen der Heißsiegelackschichtdicke auf die Qualität von Blisterverpackungen	220
2.5.3.1	Siegelnahtfestigkeit	220
2.5.3.2	Dichtigkeit und Wasserdampfpermeabilität von dichten Blistern	222
2.5.4	Einflüsse des Blister-Designs auf die Benutzerfreundlichkeit.....	228
2.6	Zusammenfassung.....	233
3	Verzeichnisse.....	239
3.1	Abbildungsverzeichnis	239
3.2	Tabellenverzeichnis	242
3.3	Formelverzeichnis	244
3.4	Literaturverzeichnis	246

Abkürzungen

μ-GC	Mikrogas-Chromatographie
Aclar [®]	Polychlortrifluorethylen
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CTFE	Chlortrifluorethylen
d.h.	das heißt
e	Eulersche Zahl
EPDM	Ethylen-Propylen-Dien-Monomer-Kautschuk
ggf.	gegebenenfalls
GMP	good manufacturing practice
IRRAS	Infrarot-Reflexions-Absorptions-Spektroskopie
Konf. Interv.	Konfidenzintervall
Max	Maximum
Min	Minimum
MW	Mittelwert
oPA	orientiertes Polyamid
PA	Polyamid
PE	Polyethylen
PET	Polyethylenterephthalat
PP	Polypropylen
PVC	Polyvinylchlorid
PVCAC	Polyvinylchlorid-Polyvinylacetat-Copolymer
PVDC	Polyvinylidenchlorid
rF	relative Feuchte
S.D.	Standardabweichung
Stdabw.	Standardabweichung
usw.	und so weiter
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel

Einheiten

[°C]	Grad Celsius
[µg]	Mikrogramm
[µm]	Mikrometer
[A]	Ampere
[C]	Coulomb
[cm]	Zentimeter
[d]	Tag
[F]	Farad
[g]	Gramm
[h]	Stunde
[Hz]	Hertz
[H]	Henry
[J]	Joule
[K]	Kelvin
[kg]	Kilogramm
[m]	Meter
[M]	molar
[mg]	Milligramm
[min]	Minute
[mm]	Millimeter
[N]	Newton
[nF]	Nanofarad
[Pa]	Pascal
[s]	Sekunde
[V]	Volt
[Ω]	Ohm

1 Allgemeiner Teil

1.1 Einleitung

Nach den GMP Richtlinien der Europäischen Union [1] und der Vereinigten Staaten von Amerika [2] umfasst die Qualitätskontrolle der pharmazeutischen Industrie nicht nur „In-Prozess Kontrollen“ und Kontrollen von Bulk- und Fertigarzneimitteln, sondern auch die Kontrolle aller Ausgangsmaterialien. Zusätzlich zur Analyse von Wirk- und Hilfsstoffen ist die Kontrolle von Verpackungsmaterialien obligatorisch.

In der Industrierichtlinie „Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics“ [3] des U.S. Department of Health and Human Services sind die folgenden Schlüsselfunktionen bzw. Anforderungen an Primärverpackungen von Arzneimitteln („Container closure systems“) definiert:

- a) Schutz der Arzneimittel vor äußeren Einflüssen wie Feuchte, Licht und mikrobieller Kontamination
- b) Kompatibilität: Keine Substanz der Verpackung darf zu einer Interaktion mit der Arzneiform führen.
- c) Sicherheit: Keine Substanz der Verpackung darf sich in der Arzneiform lösen.
- d) Performance: Die Verpackung muss ihre Funktionalität in der Art und Weise gewährleisten, zu deren Zweck sie entwickelt wurde.

Häufig werden feste Darreichungsformen in Blister verpackt. Zur Gewährleistung der Schutzfunktion von Blisterverpackungen, sind in erster Linie die Qualität der Ausgangsmaterialien sowie die Validität der Siegelprozesse beim Verpacken von Arzneimitteln von Bedeutung.

Besonders kritisch muss der Schutz gegenüber Feuchte betrachtet werden, da chemische Instabilitäten wie z.B. Hydrolyse von Arzneistoffen oder physikalische Instabilitäten wie z.B. Agglomeration von trockenen Pulvern zur Inhalation auftreten können [4], wenn die Barriereigenschaften auf Grund schlechter Qualität der Blisterverpackungen sowie deren Startmaterialien reduziert sind. Der Feuchtigkeitsgehalt einer verpackten Arzneiform hängt während der Lagerung von ihrer Feuchte-Sorptionseigenschaft, sowie der Permeabilität der Verpackung ab [5].

Die Auswirkung verschiedener Verpackungsdesigns mit unterschiedlichen Barriereigenschaften auf die Abbaurate empfindlicher Arzneistoffe wurde bereits in verschiedenen Publikationen beschrieben [6], [7], [8].

Die Herstellung der Blister erfolgt in der Regel unter dem Einsatz von zwei verschiedenen Folienarten:

- einer verformbaren Folie, aus der die Kavitäten zur Aufnahme der Arzneiformen gebildet werden
- und einer Deckfolie, die zum Verschluss der Kavitäten gegen die verformbare Folie unter der Einwirkung von Temperatur, Zeit und Druck gesiegelt wird.

Bei Coldform-Blistern besteht die verformbare Folie aus einer Aluminiumschicht mit auflaminierten Kunststofffolien, wobei der Kunststoff auf der Innenseite der Kavitäten auch als Siegelmedium genutzt wird. Aluminiumdeckfolien sind normalerweise mit einer Heißsiegellackschicht überzogen, um eine Siegelfähigkeit gegenüber dem Siegelmedium der verformbaren Folien zu gewährleisten. Der beim Siegelprozess durch die Temperatur verflüssigte Heißsiegellack soll nach dem Abkühlen zu einer stabilen und dichten Verbindung zwischen dem Siegelmedium der verformbaren Folie und der Aluminiumschicht der Deckfolie führen.

Bei Coldform-Blistern mit fehlerfreien Aluminiumschichten besteht als einzige Möglichkeit eine Wasserdampf-Permeation entlang der Siegelnaht (Querdiffusion), da Aluminiumfolien in den eingesetzten Dicken ($> 20 \mu\text{m}$) undurchlässig für Wassermoleküle sind [9]. Aus diesem Grund eignen sich Coldform-Blister besser zur Untersuchung der Siegelnahtqualität als thermoforming Blistersysteme, bei denen Diffusionsvorgänge auch an den verformten Polymerfolien stattfinden können.

Bei einer fehlerfreien Siegelnaht wird die Gesamtdurchlässigkeit der Querdiffusion aus der Summe der Durchlässigkeiten der einzelnen Polymerschichten bestimmt [10]. Nimmt man ähnliche Permeationskoeffizienten an, sollte der Heißsiegellack (gewöhnlich 5-9 μm Dicke) nur einen kleinen Beitrag zur Gesamtpermeation leisten, da das Siegelmedium (gewöhnlich 30-60 μm Dicke) die gleiche Diffusionstrecke (mittlere Siegelrandbreite), aber eine viel größere Diffusionsfläche bietet (siehe Abbildung 1).

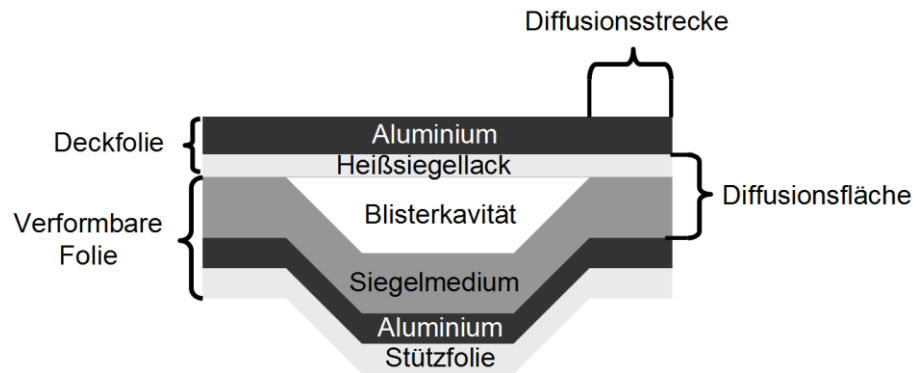


Abbildung 1 - Diffusionsstrecke und Diffusionsfläche beim Coldform-Blister

Dennoch sind der Heißsiegellack und die Siegelbedingungen wichtig für die Qualität der Blisterverpackungen, da sie für die korrekte Ausbildung der Siegelintegrität verantwortlich sind. Neben schlechter Siegelprozessvalidität könnten außerhalb der Spezifikation befindliche Heißsiegellack-Flächengewichte die Siegelnahtqualität beeinflussen, beispielsweise durch die Ausbildung von Luftkanälen oder ungesiegelten Bereichen in den Randgebieten der Blisterkavitäten. Die genannten Fehler können von einer Reduktion der effektiven Diffusionsdistanz (Anstieg der Feuchtaufnahme) bis hin zu undichten Blisterkavitäten ohne Wasserdampfbarriere führen. Zusätzlich ist ein Einfluss der Heißsiegellackdicke auf die Siegelnahtfestigkeit und damit die mechanische Stabilität von Blisterverpackungen denkbar [9]. Bei Durchdrück-Blistern ist eine feste Haftung der Deckfolien an den verformbaren Folien notwendig, da zur Entnahme von Tabletten Druck auf die Kavitäten ausgeübt wird. Peelbare Deckfolien sollten hingegen gleichbleibend niedrige Peel-Kräfte garantieren, um verbraucherfreundliche Verpackungen (Schlüsselfunktion: Performance) zu gewährleisten.

Obwohl Heißsiegellack und Siegelnaht als die kritischste Komponente von Blisterverpackungen angesehen werden [9], sind die Einflüsse des Heißsiegellack-Flächengewichtes auf die Qualität von Blisterverpackungen bislang nicht bewiesen. Eine Untersuchung anhand von geeigneten Versuchen ist deshalb Inhalt dieser Arbeit.

Des Weiteren sollen instrumentelle analytische Methoden zur Bestimmung des Heißsiegellack-Flächengewichtes entwickelt werden.

Diese Verfahren sind Grundlage, um die Folien zur Untersuchung der Heißsiegelackeinflüsse hinsichtlich Lackverteilung und Flächengewicht charakterisieren zu können. Eine Weiterentwicklung und ein Vergleich der Methoden hinsichtlich Validierbarkeit nach den Richtlinien der ICH Q2 (R1) [11] soll zudem die Voraussetzungen schaffen, die entwickelte Analytik in die Wareneingangskontrolle von Blisterfolien zu integrieren.

Die zurzeit gängige Methode der Wareneingangskontrolle zur Überprüfung der Spezifikation des Heißsiegelack-Flächengewichtes ist ein gravimetrisches Verfahren. Dieses erfordert eine Entfernung der Heißsiegelackbeschichtung unter der Einwirkung von Lösungsmitteln [12]. Der Einsatz eines instrumentellen Verfahrens anstelle der gravimetrischen Methode verspricht zahlreiche Vorteile.

Neben der Einsparung von Lösungsmitteln und den besseren Dokumentationsmöglichkeiten könnten instrumentelle Verfahren auf Grund kürzerer Messzeit die Möglichkeit schaffen, das Flächengewicht des Heißsiegelacks an zahlreichen, insbesondere an kritischen Stellen (z.B. Randbereiche der Lackapplikation), routinemäßig zu untersuchen [13].

Eine instrumentelle Analytik schafft damit die Möglichkeit, Blisterfolien schneller und aussagekräftiger zu charakterisieren. Da folglich eine fehlerhafte Lackapplikation mit höherer Wahrscheinlichkeit erfasst werden kann, könnten durch die Anwendung der instrumentellen Methoden Folien, die außerhalb der Spezifikation sind, von der Nutzung ausgeschlossen, daraus resultierende Risiken reduziert und so die Arzneimittelsicherheit gesteigert werden.

Neben der Schutzfunktion von Blisterverpackungen soll im Rahmen dieser Arbeit auch die Benutzerfreundlichkeit von Blisterverpackungen untersucht werden. Sie kann der Schlüsselfunktion „Performance“ zugeordnet werden und wird in erster Linie durch das Blister-Design bestimmt. Daneben kann jedoch auch die Qualität der Blisterausgangsmaterialien die Benutzerfreundlichkeit der Blisterverpackungen beeinflussen. Während ein Zusammenhang von Foliendicke und Durchdrückkraft offensichtlich ist, könnte beispielsweise das Flächengewicht des Heißsiegelackes die Peelkraft und damit das Handling von Blisterverpackungen beeinflussen.

Zur Untersuchung der Benutzerfreundlichkeit eignen sich besonders ältere Menschen, da diese häufig Schwierigkeiten im Umgang mit Medikamentenverpackungen haben und Probleme mit dem Handling auch bei geringerer Probandenzahl offensichtlich werden. Bislang haben Studien gezeigt, dass auftretende Schwierigkeiten oftmals auf kognitive, visuelle und physische Einschränkungen zurück geführt werden können [14], [15], [16], [17].

Im Gegensatz zur Benutzerfreundlichkeit steht die Anforderung, Kinder vor Vergiftungen durch den Einsatz kindersicherer, d.h. schwer zu öffnender Verpackungen zu schützen [18], [19], [20].

Der „Code of federal regulations“ [21] der Vereinigten Staaten von Amerika macht exakte Angaben, welche Arzneistoffe in welcher Dosierung eine kindersichere Verpackung benötigen (16 CFR 1700.14: Substances requiring special packaging) und wie kindersichere Verpackungen überprüft werden müssen (16 CFR 1700.20: Testing procedure for special packaging).

Neben dem „Child-Test“, in dem die Verpackungen auf Kindersicherheit getestet werden, muss ebenfalls ein „Senior-adult-Test“ durchgeführt werden um zu zeigen, dass das Öffnen der Verpackungen für Erwachsene unproblematisch ist. Allerdings werden die Bedürfnisse von älteren Menschen durch das Design des „Senior-adult-Test“ nicht berücksichtigt [22], da nur 50 bis 70 jährige Personen teilnehmen dürfen und die Teilnehmer keiner dauerhaften oder vorübergehenden Krankheit, Verletzung oder Einschränkung unterliegen dürfen, die einen Einfluss auf den Test ausüben könnte. Zusätzlich werden Probanden nachträglich von der Testauswertung ausgeschlossen, wenn sie nicht in der Lage sind, eine nicht kindersichere Screening-Verpackung zu öffnen. Somit betrachtet der Test eine Gruppe von 50 bis 70 Jährigen, die nicht der realen Bevölkerungsverteilung dieser Altersgruppe entspricht, und vernachlässigt die in Industriestaaten stets größer werdende Bevölkerungsgruppe der über 70 Jährigen.

Viele Studien zeigen die Probleme körperlich und mental eingeschränkter Menschen im Umgang mit pharmazeutischen Verpackungen. Im Fokus dieser Studien stehen ältere Menschen [14], [15], [16], [17], [18], [19], [22] und Patienten mit rheumatischer Arthritis [20], [23], [24], [25]. Als Verpackungen werden jedoch fast ausschließlich verschiedene multi-unit-dose container untersucht.

Blisters werden hingegen nur in wenigen Studien und sehr undifferenziert, häufig als Alternative zum multi-unit-dose container betrachtet [14], [15], [25]. Die aufgeführten Studien sind folglich nicht aussagekräftig, da sie die Vielzahl der Blister mit unterschiedlichsten Designs und Öffnungseigenschaften, die als Verpackungen eingesetzt werden, nicht erfassen.

Eine Ermittlung von kritischen Design-Parametern und Faktoren, die den Gebrauch erschweren, könnte dazu beitragen, dass bei der Entwicklung zukünftiger Blisterverpackungen besser auf die Belange älterer und eingeschränkter Menschen eingegangen wird.

1.2 Zielsetzung

Ziel des ersten Abschnittes der Arbeit ist es, analytische Methoden zu entwickeln, die zur Flächengewichtsbestimmung von Heißsiegellacken und ggf. anderen Beschichtungen auf Aluminium-Blisterfolien, im Rahmen der routinemäßigen Qualitätskontrolle geeignet sind. Über einen Vergleich der auf dem Markt verfügbaren Messgeräte zur Bestimmung von Schichtdicken, sollen die potentiell geeigneten Verfahren recherchiert und zunächst theoretisch hinsichtlich analytischer und praktischer Kriterien beurteilt werden. Mit den Verfahren, die nach dieser Betrachtung am besten geeignet sind, sollen analytische Methoden entwickelt und in der Praxis erprobt werden. Ferner gilt es, die Methoden unter Anwendung der ICH Richtlinie Q2 (R1) [11] hinsichtlich wichtiger Validierungsparameter miteinander zu vergleichen.

Im zweiten Abschnitt der Arbeit bilden die im ersten Abschnitt entwickelten analytischen Methoden die Voraussetzung, um selbst präparierte Aluminiumfoliendeckfolien hinsichtlich des Heißsiegellack-Flächengewichtes und der Lackverteilung zu charakterisieren. Intention des Abschnittes ist es, Einflüsse des Heißsiegellack-Flächengewichtes auf die Qualität von Blisterverpackungen mit Hilfe präparierter Deckfolien zu untersuchen. Die mechanische Stabilität und die Peeleigenschaften von Blisterverpackungen können über Siegelversuche und anschließende Zugprüfungen ermittelt werden. Da Helium sehr schnell durch Polymere diffundiert und sehr sensitiv mittels Massenspektrometer nachgewiesen werden kann [26], eignet sich eine Helium-Lecktestmethode, um undichte Kavitäten zu detektieren und Fehlstellen in der Siegelnaht von Coldform-Blistern zu quantifizieren. Bei den Zugprüfungen und den Untersuchungen mittels Helium-Lecktest sollen neben dem Flächengewicht des Heißsiegellackes auch die Siegelparameter Temperatur, Zeit und Druck variiert werden, um Wechselwirkungen und damit Einflüsse auf die Validität der Siegelprozesse zu untersuchen. Da die Ergebnisse der Heliumpermeation nicht ohne Weiteres auf die Permeation von Wasserdampf übertragen werden können, sind weitere Untersuchungen notwendig. Mit den optimalen, im Helium-Lecktest ermittelten, Siegelbedingungen sollen deshalb verschiedene Blister hergestellt und anschließend unter definierten Klimabedingungen gelagert werden.

Unter Anwendung von Mikrogas Chromatographie (μ -GC) ist eine sensitive Messung der relativen Feuchte in den Kavitäten von Blistern möglich [27]. Ziel der Messungen ist die Ermittlung der Wasserdampfdurchlässigkeit der eingelagerten Blister in Abhängigkeit von der Heißsiegellackschichtdicke.

Während die beiden vorausgehenden Themenkomplexe die Untersuchung und Sicherstellung der Schutzfunktion von Blisterverpackungen zum Inhalt haben, steht im dritten Abschnitt der Arbeit die Benutzerfreundlichkeit von Blistern im Mittelpunkt. Intention des Abschnittes ist es, Einflüsse des Blister-Designs auf die Benutzerfreundlichkeit von Blisterverpackungen durch eine Querschnittsstudie bei älteren Menschen zu zeigen. Im Gegensatz zu bestehenden Studien sollen keine Marktprodukte, sondern gezielt variierte und technologisch charakterisierte Blister eingesetzt werden. Neben verschiedenen Öffnungsmechanismen gilt es, die Einflüsse der Öffnungskräfte beim Durchdrück-Blister durch Variation der Deckfolienstärke zu untersuchen. Darüber hinaus sollen durch die Studie Personengruppen mit besonders hohem Risiko für Handlingprobleme identifiziert werden. Anhand der gewonnenen Erkenntnisse sollen Verbesserungsvorschläge für die Verpackungsentwicklung abgeleitet werden.

1.3 Verpackungstechnologie

1.3.1 Physikalische Grundlagen

Ein Ziel der Arbeit ist die Untersuchung des Einflusses der Heißsiegellackschichtdicke auf die Dichtigkeit von Blisterverpackungen. Sind am Verpackungssystem keine Lackstellen vorhanden, kann es nur über den Prozess der Permeation zum Stoffaustausch kommen. Im folgenden Abschnitt werden hierzu die physikalischen Grundlagen erläutert.

1.3.1.1 Permeation durch Polymerfolien

Die Permeation ist definiert als der Durchgang eines Stoffes einer Phase durch einen Körper hindurch in eine andere Phase.

Bei der Gaspermeation spielen sich sukzessiv die nachfolgend beschriebenen Vorgänge ab. Es kommt zur Adsorption des Gases an die Oberfläche der Diffusionsschicht. Das adsorbierte Gas geht in Lösung und diffundiert durch den Körper. Schließlich kommt es zur Desorption, d.h. zur Abgabe des Gases (Sorbens) in die andere Phase [28], [29].

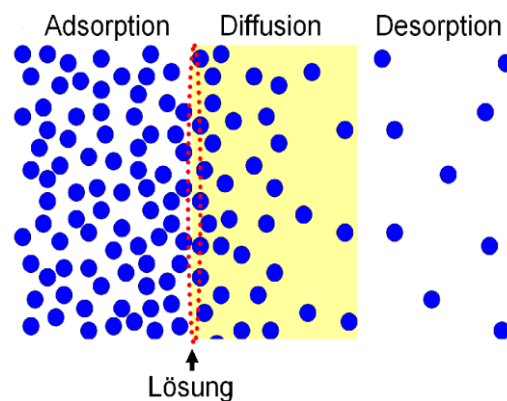


Abbildung 2 - Schematische Darstellung der Permeation eines Gases durch eine Polymerfolie

Adsorption und Lösung

Die Adsorption des Gases an der Oberfläche einer Diffusionsschicht kann durch unterschiedliche Mechanismen zustande kommen. Von Physisorption spricht man, wenn eine schwache, reversible Bindung des Gases an der Diffusionsschicht vorliegt.

Sie kann z.B. durch London'sche Dispersionskräfte oder Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zustande kommen. Chemisorption bezeichnet dagegen die feste Bindung eines Moleküls an die Oberfläche, wie sie beispielsweise durch die Ausbildung einer kovalenten Bindung entsteht.

Beschrieben werden kann das Adsorptionsverhalten durch unterschiedliche Adsorptionsisotherme. Adsorptionsisotherme sind Modelle, die den Gleichgewichtszustand der Anlagerung eines Stoffes bei konstanter Temperatur an eine Grenzfläche beschreiben. Dabei wird die Stoffmenge des adsorbierten Stoffes in Abhängigkeit von der Stoffmenge dieses Stoffes in der Gasphase dargestellt.

Zur Beschreibung der Gasadsorption an Polymere oberhalb der Glasübergangstemperatur eignen sich lineare Isotherme, auch Henry-Isotherme genannt. Voraussetzung für deren Anwendung sind niedrigere Konzentrationen (z.B. Wasserdampf bis 60 r.F. bei 25°C). Das Henry'sche Gesetz beschreibt die Gleichgewichtskonzentration der gelösten Substanz im Polymer in Abhängigkeit des Umgebungsdrucks und des Löslichkeitskoeffizienten [28], [30], [31], [34], [10], [32], [29].

$$c_L = S \cdot p$$

Formel 1

mit

c_L = Konzentration gelöst [mol/m³]

S = Löslichkeitskoeffizient [mol/m³*Pa]

p = Partialdruck [Pa]

Es wird die Annahme gemacht, dass das Gas gleichmäßig im gesamten Polymer verteilt ist. Der Löslichkeitskoeffizient ist temperaturabhängig und folgt dem Arrhenius-Ansatz:

$$S = S_0 \cdot e^{-\frac{\Delta H_s}{RT}}$$

Formel 2

mit

S_0 = präexponentieller Faktor [$\text{mol}/\text{m}^3 \cdot \text{Pa}$]

R = allgemeine Gaskonstante [$\text{J}/\text{mol} \cdot \text{K}$]

T = Temperatur [K]

ΔH_s = Lösungswärme [J/mol]

Die Lösungswärme setzt sich dabei aus Kondensationswärme und Mischungswärme zusammen. Gase oberhalb der kritischen Temperatur kondensieren nicht, die Lösungswärme wird dann durch die Mischungswärme bestimmt. Da dieser Vorgang meist endogen ist, steigt die Löslichkeit der Gase bei Erhöhung der Temperatur. Bei kondensierbaren Gasen ist die Lösungswärme exogen, da sie von der frei werdenden Kondensationswärme dominiert wird. Es kommt daher zu einer schlechteren Löslichkeit mit steigender Temperatur.

Unterhalb der Glasübergangstemperatur von Polymeren gilt das einfache Henry'sche Gesetz nicht, da die Konzentration im Polymer nicht linear mit dem Gasdruck steigt.

Zur Beschreibung der Adsorption von Gasen an Polymere im Glaszustand eignet sich das Dual-Mode-Sorptions-Modell. Polymere unterhalb der Glasübergangstemperatur besitzen eine stark reduzierte Kettenbeweglichkeit. Auf Grund dieser Tatsache geht das Modell davon aus, dass neben fluktuierenden Hohlräumen an der Polymeroberfläche, an denen die Sorption entsprechend dem Henry'schen Gesetz stattfindet, auch fest eingefrorene Mikrohohlräume existieren. In diesen Mikrohohlräumen findet die Adsorption nur an den inneren Oberflächen statt. Die Konzentration des darin gelösten Gases wird mit Hilfe der Langmuir-Adsorptionsisotherme beschrieben. Diese kann eine maximale Beladung der Sorptionsoberfläche abbilden. Für Langmuir-Isotherme wird vereinfachend angenommen, dass Adsorption nur in einer einzelnen molekularen Schicht stattfindet, und dass alle Sorptionsplätze gleichwertig sind. Außerdem wird angenommen, dass die Oberfläche gleichförmig ist und es nicht zu Wechselwirkungen zwischen Sorptionsplätzen und adsorbierten Teilchen kommt. Folgende Gleichung beschreibt die Konzentration des in den Mikrohohlräumen gelösten Gases [33], [34], [32], [29].

$$c_h = \frac{c_{h\max} \cdot b \cdot p}{1 + b \cdot p}$$

Formel 3

mit

- c_h = Konzentration des Gases in den Mikrohohlräumen [mol/m³]
 $c_{h\max}$ = Sättigungskonzentration der Mikrohohlräume [mol/m³]
 b = Leerstellenaffinität (Verhältnis von Adsorption und Desorption) [1/Pa]
 p = Druck [Pa]

Die Gesamtkonzentration c_{ges} an gelöstem Gas ist nach dem Dual-Mode-Sorptions-Modell die Summe aus Formel 1 und Formel 3.

$$c_{ges} = c_L + c_h$$

Formel 4

Die folgende Abbildung zeigt Langmuir- und Henry- Isotherme sowie die Dual-Mode-Sorption.

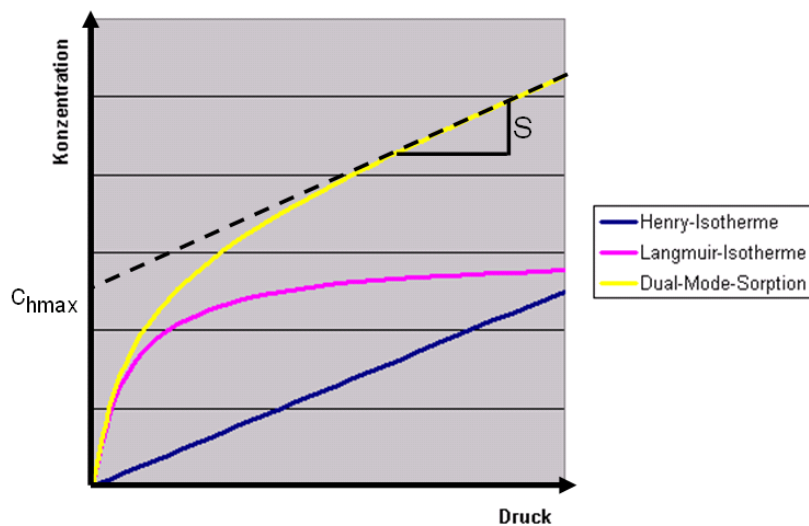


Abbildung 3 - Dual-Mode-Sorption

Desorption

Es kann vorkommen, dass der Kurvenverlauf bei der Desorption von dem Verlauf bei der Adsorption abweicht. Man bezeichnet dieses Phänomen als Adsorptionshysterese. Ursache für die Abweichung ist häufig die Kapillarkondensation des Gases.

Wenn das diffundierende Gas unterhalb seiner kritischen Temperatur (Temperatur oberhalb der eine Substanz nicht mehr verflüssigt werden kann) vorliegt, kann es in den Poren an der Oberfläche eines Festkörpers zur Kondensation bereits unterhalb des Sättigungsdampfdrucks bzw. des Taupunktes kommen. Je kleiner die Poren sind, desto leichter findet die Kapillarkondensation statt, da der Sättigungsdampfdruck unterhalb einer stark gekrümmten Oberfläche stets niedriger als unterhalb einer vergleichbar glatten Oberfläche ist. Die Kondensation findet so lange statt, bis sich der Partialdruck des Dampfes in den Poren mit dem Partialdruck des Dampfes außerhalb der Poren ausgleicht. Eine große Rolle spielt die Kapillarkondensation beim Wasserdampf, da dessen kritische Temperatur bei 374 °C liegt. Für Sauerstoff mit einer kritischen Temperatur von -118 °C hat die Kapillarkondensation hingegen keine praktische Bedeutung [35], [36], [29].

Diffusion

Die Diffusion des gelösten Gases durch das Polymer ist der langsamste Schritt der Vorgänge bei der Permeation und bestimmt somit die Geschwindigkeit des gesamten Permeationsprozesses [28], [29]. Treibende Kraft der gewöhnlichen Diffusion ist ein Konzentrationsgradient, der sich auf Grund einer Partialdruckdifferenz ausbildet. Auf andere Einflüsse wie z.B. die Quellung des Diffusionsmediums soll in dieser Arbeit nicht eingegangen werden.

Ein Modell zur Beschreibung der Vorgänge geht von der Annahme aus, dass in Polymeren oberhalb der Glasübergangstemperatur ein Wechsel von freien Volumina stattfindet [30], [32]. Auf Grund von Fluktuationen der Polymermolekülketten kommt es zur Ausbildung neuer Hohlräume und zum Verschwinden existierender Hohlräume im Polymer, wobei sich die statistische Verteilung der Lochanzahl und Größe nicht ändert. Der Übergang eines diffundierenden Moleküls von einer Position zur anderen erfordert eine gewisse Aktivierungsenergie. Ist ein Hohlraum groß genug, können Moleküle auf Grund Ihrer thermischen Energie in diesen freien Hohlraum übertreten. Die Temperaturabhängigkeit des Diffusionskoeffizienten beruht demnach auf einer gesteigerten Beweglichkeit der Polymerketten bei zunehmender Temperatur. Da die Anzahl freier Plätze in amorphen Bereichen eines Polymers die in kristallinen Bereichen deutlich übersteigt, kann in den amorphen Bereichen wesentlich leichter Diffusion stattfinden [37].

Die mathematische Betrachtung der Diffusion kann über die Fick'schen Gesetze erfolgen. Das 1. Fick'sche Gesetz beschreibt den Transport der Stoffmenge n , der in der Zeit t durch die Fläche A entlang eines Konzentrationsgefälles dc/dx abläuft.

$$\frac{dn}{dt} = -D \cdot A \cdot \frac{dc}{dx}$$

Formel 5

mit

n = Stoffmenge [mol]

t = Zeit [s]

D = Diffusionskoeffizient [m^2/s]

A = Fläche [m^2]

c = Konzentration [mol/m^3]

x = Strecke in Durchtrittsrichtung [m]

Es werden die Annahmen gemacht, dass D eine konzentrationsunabhängige Größe ist und die Diffusion ausschließlich in x -Richtung verläuft. Betrachtet man einen stationären Zustand, bei dem ein linearer Konzentrationsgradient durch das Material der Dicke d verläuft, so gilt:

$$-\frac{dc}{dx} = \frac{c_0 - c}{d}$$

Formel 6

Der Diffusionsfluss F , der die transportierte Stoffmenge pro Zeit durch die Fläche A beschreibt, ergibt sich dann zu:

$$F = \frac{dn}{dt} \cdot \frac{1}{A} = -D \cdot \frac{dc}{dx} = D \cdot \left(\frac{c_0 - c}{d} \right)$$

mit

Formel 7

F = Diffusionsfluss [$mol \cdot s^{-1} \cdot m^{-2}$]

d = Dicke der Diffusionsschicht [m]

c_0 = Konzentration zu Beginn der Diffusionsschicht [mol/m^3]

c = Konzentration am Ende der Diffusionsschicht [mol/m^3]

D = Diffusionskoeffizient [m^2/s]

Nimmt man die Gültigkeit des Henry'schen Gesetzes (Formel 1) an, kann der Diffusionsfluss F auch über eine Druckdifferenz beschrieben werden:

$$F = D \cdot S \cdot \left(\frac{p_0 - p_1}{d} \right)$$

Formel 8

mit

S = Löslichkeitskoeffizient [$\text{mol}/\text{m}^3 \cdot \text{Pa}$]

p_0 = Druck zu Beginn der Diffusionsschicht [Pa]

p_1 = Druck am Ende der Diffusionsschicht [Pa]

Die folgende Abbildung veranschaulicht die Fick'sche Diffusion unter Annahme eines konstanten Konzentrationsgradienten.

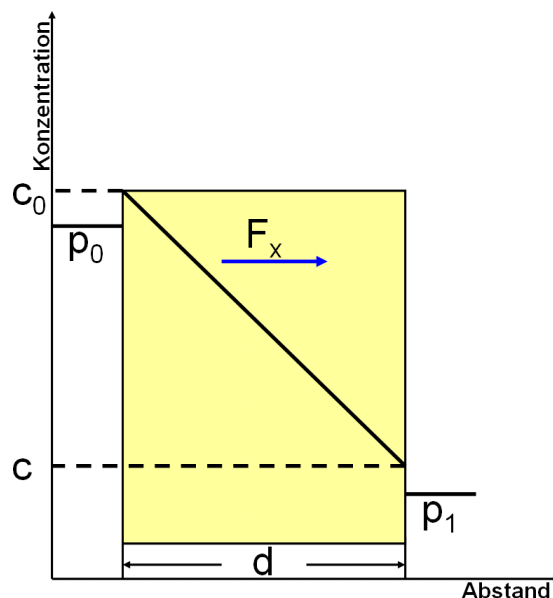


Abbildung 4 - Konstanter Konzentrationsgradient eines Stoffes, der durch ein Polymer diffundiert

Betrachtet man einen Zeitraum, ist der Konzentrationsgradient aber nicht konstant. Da es beim Stoffdurchtritt ständig zu einer Abnahme der Druckdifferenz $p_0 - p_1$ kommt, ändert sich auch ständig die Konzentration am Diffusionsbeginn (c_0) und Diffusionsende (c), was zu einer kontinuierlichen Verschiebung des Konzentrationsgradienten führt. Damit ändert sich auch der Diffusionsfluss, der direkt zum Konzentrationsgradienten proportional ist. Will man den Diffusionsfluss nach der Strecke x bestimmen, so muss der Diffusionsfluss F nach x abgeleitet werden.

Die Ableitung nach x ergibt:

$$\frac{dF}{dx} = -D \cdot \frac{d^2c}{dx^2}$$

Formel 9

Diese Gleichung wird auch als das zweite Fick'sche Gesetz bezeichnet. Da die Änderung des Diffusionsflusses mit zurückgelegter Strecke der Änderung der Konzentration mit der Zeit t entspricht, kann das zweite Fick'sche Gesetz auch folgendermaßen ausgedrückt werden:

$$\frac{dc}{dt} = D \cdot \frac{d^2c}{dx^2}$$

Formel 10

Herrscht ein quasi konstanter Diffusionsfluss und damit auch konstanter Konzentrationsgradient, ergibt die 2. Ableitung den Wert Null [38].

Der Diffusionskoeffizient ist von der Temperatur abhängig und folgt dem Arrhenius-Ansatz [37], [31], [32], [29]:

$$D = D_0 \cdot e^{-\frac{E_D}{R \cdot T}}$$

Formel 11

mit

D_0 = präexponentieller Faktor [m^2/s]

R = allgemeine Gaskonstante [$J/mol \cdot K$]

T = Temperatur [K]

E_D = Aktivierungsenergie [J/mol]

Die Aktivierungsenergie setzt sich aus der Energie zusammen, die zur Bildung eines Mikroloches in der Polymerschicht benötigt wird, und der Energie, die zum Überwinden der Potentialschwelle beim Sprung eines Moleküls von einem Platz an den anderen benötigt wird. Da die Aktivierungsenergie immer positiv ist, kommt es mit Zunahme der Temperatur zu einer Steigerung des Diffusionskoeffizienten.

Permeation

Die Permeation beschreibt den Gesamtvorgang des Durchgangs eines Stoffes durch einen Körper. Die treibende Kraft ist ein Konzentrationsunterschied des permeierenden Stoffes an beiden Seiten des Körpers. Bei Gültigkeit des Henry'schen Gesetzes errechnet sich der Permeationskoeffizient P aus dem Produkt von Löslichkeitskoeffizient S und Diffusionskoeffizient D der permeierenden Substanz [28], [29] [39].

$$P = D \cdot S$$

Formel 12

mit

$P =$ Permeationskoeffizient [$\text{mol s}^{-1} \text{m}^{-1} \text{Pa}^{-1}$]

$D =$ Diffusionskoeffizient [m^2/s]

$S =$ Löslichkeitskoeffizient [$\text{mol}/\text{m}^3 \cdot \text{Pa}$]

Setzt man Formel 8 in Formel 12 ein, so ergibt sich:

$$P = \frac{F \cdot d}{\Delta p}$$

Formel 13

mit

$F =$ Diffusionsfluss [$\text{mol s}^{-1} \text{m}^{-2}$]

$d =$ Dicke der Diffusionsschicht [m]

$\Delta p =$ Druckgradient [Pa]

Die Permeationskoeffizient P ist von der Temperatur abhängig und folgt dem Arrhenius-Ansatz [28], [31], [10]:

$$P = P_0 \cdot e^{-\frac{E_p}{R \cdot T}}$$

Formel 14

mit

$P_0 =$ präexponentieller Faktor [$\text{mol s}^{-1} \text{m}^{-1} \text{Pa}^{-1}$]

$R =$ allgemeine Gaskonstante [$\text{J}/\text{mol} \cdot \text{K}$]

$T =$ Temperatur [K]

$E_p =$ Aktivierungsenergie des Permeationsprozesses [J/mol]

Die Aktivierungsenergie des Permeationsprozesses E_P entspricht dabei der Summe aus Lösungswärme ΔH_s und Aktivierungsenergie der Diffusion E_D . Der präexponentielle Faktor P_0 entspricht dem Produkt aus präexponentiellem Faktor des Löslichkeitskoeffizienten und präexponentiellem Faktor des Diffusionskoeffizienten aus den jeweiligen Arrhenius-Ansätzen.

In der Praxis wird der Permeationskoeffizient P für Gase in einer anderen Einheit angegeben. Für Gase deren kritische Temperatur deutlich unter Raumtemperatur liegt, wird die Gasmenge nicht als Stoffmenge, sondern als Volumen V unter Normalbedingungen (273,15 K, 101325 Pa) angegeben (siehe Formel 15). Für Gase, deren kritische Temperatur deutlich oberhalb der Raumtemperatur liegt (z.B. Wasserdampf), erfolgt die Angabe der Gasmenge als Masse m (siehe Formel 16) [28], [10], [29].

$$P = \frac{V[\text{cm}^3] \cdot d[100\mu\text{m}]}{A[\text{m}^2] \cdot t[\text{d}] \cdot \Delta p[\text{Pa}]}$$

Formel 15

$$P = \frac{m[\text{g}] \cdot d[100\mu\text{m}]}{A[\text{m}^2] \cdot t[\text{d}] \cdot \Delta p[\text{Pa}]}$$

Formel 16

mit

V = Gasvolumen unter Normalbedingungen [cm^3]

m = Masse [g]

d = Dicke der Diffusionsschicht [100 μm]

A = Fläche [m^2]

t = Zeit [d]

Δp = Druckgradient [Pa]

Häufig wird anstelle des Permeationskoeffizienten auch die Durchlässigkeit Q eines Gases durch ein Polymer bestimmt. Die Durchlässigkeit Q ergibt sich aus dem Quotienten von Permeationskoeffizient P und der Dicke der Diffusionsschicht d .

Bei Mehrschichtverbundfolien mit n Schichten der Dicke d ist der Diffusionsfluss F durch die Fläche A in jeder Schicht konstant.

Es gilt:

$$d_{ges} = \sum_{i=1}^n d_i$$

Formel 17

mit

d_{ges} = Gesamtdicke der Verbundfolie [m]

Es gilt, wie auch bei Monofolien, das Henry'sche Gesetz. Da der Diffusionsfluss F bei jeder Schicht konstant ist, ergibt sich die Druckdifferenz zwischen Anfang und Ende des gesamten Verbundes Δp_{ges} aus der Summe der Druckdifferenzen zwischen Anfang und Ende der jeweiligen Einzelschichten.

Analog zu Formel 13 gilt [31], [10], [29]:

$$\Delta p_{ges} = \frac{F \cdot d_{ges}}{P_{ges}} = F \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{d_i}{P_i} \right)$$

Formel 18

mit

Δp_{ges} = Druckgradient [Pa]

d = Dicke der Diffusionsschicht [m]

F = Diffusionsfluss [$\text{mol s}^{-1} \text{m}^{-2}$]

P = Permeationskoeffizient [$\text{mol s}^{-1} \text{m}^{-1} \text{Pa}^{-1}$]

Die Gesamtdurchlässigkeit Q_{ges} [$\text{mol s}^{-1} \text{m}^{-2} \text{Pa}^{-1}$] berechnet sich analog zur Reihenschaltung bei elektrischen Widerständen:

$$\frac{1}{Q_{ges}} = \sum_{i=1}^n \frac{1}{Q_i}$$

Formel 19

1.3.1.2 Absolute Feuchte und relative Feuchte

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgt eine Untersuchung der Wasserdampf-Permeationseigenschaften verschiedener Blisterverpackungen. Hierzu werden die hergestellten Blister unter definierter Feuchte und Temperatur gelagert. Unter Anwendung einer gaschromatographischen Methode wird der Anstieg der relativen Feuchte in den Kavitäten der unterschiedlichen Blisterverpackungen beobachtet.

Da zum Vergleich der Blisterarten der absolute Wassereintrag betrachtet werden soll, wird im Folgenden der Zusammenhang zwischen absoluter Feuchte und relativer Feuchte erläutert.

Die absolute Feuchte x ist definiert als der Quotient aus Masse des Wassers m_W und der Masse der trockenen Luft m_L :

$$x = \frac{m_W}{m_L}$$

Formel 20

Stellt man für Luft und Wasser die Gasgleichung auf ergibt sich:

$$p_L \cdot V = m_L \cdot R_L \cdot T$$

Formel 21

$$p_W \cdot V = m_W \cdot R_W \cdot T$$

Formel 22

mit

p = Partialdruck [Pa]

V = Volumen [m³]

m = Masse [kg]

R = Gaskonstante [N m kg⁻¹ K⁻¹]

T = Temperatur [K]

Setzt man die Gasgleichungen in die Formel der absoluten Feuchte ein und ersetzt den Partialdruck der trockenen Luft p_L durch die Differenz von Gesamtdruck p und Partialdruck des Wassers p_W so ergibt sich:

$$x = \frac{R_L}{R_W} \cdot \frac{p_W}{p_L} = \frac{R_L}{R_W} \cdot \frac{p_W}{p - p_W}$$

Formel 23

Die relative Feuchte φ ist dagegen definiert als der Quotient aus dem Partialdruck des Wasserdampfes p_W und dem Sättigungsdampfdruck p'_w bei der gleichen Temperatur:

$$\varphi = \frac{p_W}{p'_w}$$

Formel 24

Löst man Formel 24 nach dem Partialdruck des Wasserdampfes p_W auf und setzt sie in Formel 23 ein, so ergibt sich:

$$x = \frac{m_W}{m_L} = \frac{R_L}{R_W} \cdot \frac{p'_w \cdot \varphi}{p - p'_w \cdot \varphi}$$

Formel 25

Formt man nun nach der Masse des Wassers m_W um und ersetzt die Masse der trockenen Luft m_L durch Formel 21, berechnet sich die Masse des Wassers zu [40]:

$$m_W = \frac{R_L}{R_W} \cdot \frac{p'_w \cdot \varphi}{p - p'_w \cdot \varphi} \cdot m_L = \frac{R_L}{R_W} \cdot \frac{p'_w \cdot \varphi}{p - p'_w \cdot \varphi} \cdot \frac{p_L \cdot V}{R_L \cdot T} = \frac{R_L}{R_W} \cdot \frac{p'_w \cdot \varphi}{p - p'_w \cdot \varphi} \cdot \frac{(p - p'_w \cdot \varphi) \cdot V}{R_L \cdot T}$$

$$m_W = \frac{V \cdot p'_w \cdot \varphi}{R_W \cdot T}$$

Formel 26

1.3.2 Blistermaterialien

Im folgenden Abschnitt werden die wichtigsten Materialien, die zur Herstellung von Blisterverpackungen eingesetzt werden, vorgestellt.

1.3.2.1 Verformbare Folien

Verformbare Folien kommen bei vielen Verpackungssystemen zum Einsatz. In der Pharmazie haben sie bei der Herstellung von Blisterverpackungen große Bedeutung. Aus ihnen werden die Kavitäten geformt, in denen später das Produkt (z.B. Tablette, Dragee oder Kapsel) platziert wird. Man unterscheidet dabei Kunststofffolien, die unter dem Einsatz von Hitze verformt werden (Thermoforming) und Folien, die eine Aluminiumfolie im Verbund enthalten und rein mechanisch verformt werden (Coldforming).

Das am häufigsten eingesetzte verformbare Folienmaterial ist PVC (Polyvinylchlorid). Es handelt sich um ein klares steifes Material, das eine gute Wasserdampfbarriere und zusätzlich eine geringe Durchlässigkeit für Fette, Öle und Aromastoffe besitzt. Daneben zeigen PVC-Folien eine gute chemische Resistenz, sehr gute Thermoformbarkeit und sind nahezu frei von Weichmachern. In der Kritik steht PVC, weil bei der Verbrennung giftige Stoffe wie Hydrochlorid und Dioxine entstehen können.

Um die Dichtigkeit von PVC-Folien gegenüber Sauerstoff und Wasserdampf weiter zu verbessern, können die Folien mit speziellen Barrierekunststoffen kombiniert werden. Eine immer größere Rolle bei Blisterverpackungen spielt die Materialkombination PVDC/PVC. Mit PVDC (Polyvinylidenchlorid) beschichtete PVC-Folien besitzen eine um den Faktor 5-10 verbesserte Wasserdampf- und Gasbarriere gegenüber herkömmlichen PVC-Folien. Noch bessere Wasserdampfbarriereigenschaften zeigen Verbundmaterialien mit Poly-Chlorotrifluorethylen (Poly-CFTE). Poly-CFTE-Folien (Aclar[®]) besitzen die niedrigste Wasserdampfdurchlässigkeit von allen Kunststofffolien, die für Blisterverpackungen eingesetzt werden und zeichnen sich zusätzlich durch eine gute Thermoformbarkeit aus. Die Sauerstoffbarriere von Aclar ist allerdings bedeutend schlechter als die von PVDC.

Immer häufiger werden Polypropylen-Folien als verformbare Folien eingesetzt. Ein Vorteil von Polypropylenfolien ist die gute Wasserdampfbarriere, die vergleichbar mit gängigen PVDC beschichteten PVC-Folien ist. Außerdem entstehen bei der Verbrennung von Polypropylen im Gegensatz zu PVC keine problematischen Schadstoffe. Nachteilig ist hingegen, dass das Material eine sehr präzise Temperaturkontrolle erforderlich macht, da es im Vergleich zu anderen Materialien schlechte Thermoformbarkeit besitzt. Andere Nachteile entstehen durch die thermische Instabilität, die hohe Steifigkeit und die Neigung des Polypropylen, nach der Verarbeitung zu schrumpfen. Auch geeignet als verformbares Material sind PET-Folien. Allerdings besitzt diese Kunststoffart im Vergleich zum Standardmaterial PVC eine wesentlich höhere Wasserdampfdurchlässigkeit.

Für hoch sensible Produkte kommen Aluminiumverbundmaterialien zum Einsatz. Folien dieser Art werden durch Coldforming, d.h. rein mechanisch durch ein Stempelwerkzeug und ohne Einwirkung von Hitze, verformt. Die Aluminiumschicht lässt in intaktem Zustand keine Diffusion zu. Die Bildung von Rissen bei der Verformung der Aluminiumfolie verhindert eine auflaminierte Stützfolie. Zum Einsatz kommen in der Regel gereckte (orientierte) Materialien wie Polypropylen (oPP) oder Polyamid (oPA), die auf Grund der Verstreckung ihrer Molekülketten eine starke Zugfestigkeit aufweisen und bei der Verformung unmittelbar einen starken Gegendruck entwickeln. Eine weitere Schicht auf der gegenüberliegenden Seite der Aluminiumfolie wie z.B. PVC, Polyethylen (PE) dient als Siegelschicht und ermöglicht eine Versiegelung gegen den entsprechenden Siegelpartner (z.B. Aluminiumfolie mit Heißsiegellack). Der Hauptnachteil von Coldform-Blistern liegt im erhöhten Material- und Platzbedarf, da die geformten Kavitäten auf Grund schlechterer Dehnbarkeit des Materials wesentlich größer als die Kavitäten beim Thermoforming von Kunststoffen sein müssen [9], [41].

Tabelle 1 - Wasserdampfdurchlässigkeit verschiedener, unverformter Folienarten [9]

Folienart	Dicke [μm]	Wasserdampfdurchlässigkeit [$\text{g}/\text{m}^2\text{d}$]
PVC	254	1,1
PVC/PVDC	254/30,5	0,17
PVC/Poly-CTFE	203,2/19,3	0,07
PP	304,8	0,2
PET	254	2,6
oPA/Aluminium/PVC	25,4/45,7/61	0

bestimmt bei 20°C und einem konstanten Gradienten von 0%/85% relativer Feuchte

1.3.2.2 Verschlussmaterialien

Die Verschlussmaterialien sind die Basis einer Blisterverpackung. Nachdem die Kavitäten der verformbaren Materialien mit dem Produkt gefüllt sind, werden sie unter der Einwirkung von Hitze, Zeit und Druck gegen ein Verschlussmaterial gesiegelt. Um die Siegelung zu ermöglichen, ist das Verschlussmaterial mit einer speziellen, auf die Siegelschicht der Gegenkomponente angepassten Kunststofffoliensicht oder Heißsiegellackschicht versehen. Das Verschlussmaterial sollte eine mindestens ebenso hohe Wasserdampfbarriere wie das verformbare Material bieten. Zusätzlich muss der Aufbau des Verschlussmaterials die vorgesehene Öffnungsart für die Blisterverpackung gewährleisten. Im Folgenden sollen wichtige Verschlussmaterialien vorgestellt werden.

Als Durchdrückfolie wird am häufigsten hartes Aluminium eingesetzt. Die Härte der Folie lässt nur eine geringe Dehnung zu. Bei Belastung kommt es deshalb sehr schnell zum Bruch des Aluminiums. Die in den meisten Fällen genutzte Dicke liegt bei 20,3 μm .

Auch weiches Aluminium wird als Durchdrückfolie eingesetzt. In der üblichen Dicke von 25,4 μm ist die notwendige Kraft zur Öffnung jedoch wesentlich höher als bei harten Aluminiumfolien. Dies liegt sowohl an der größeren Dicke als auch an der besseren Dehnbarkeit dieser Folien. Auf Grund der höheren Öffnungskräfte werden weiche Aluminiumverschlussmaterialien auch als kindersichere Durchdrückfolien bezeichnet. Ebenso können durch einen Papieraluminiumverbund höhere Öffnungskräfte erzielt werden. Diese Verbundkombination kann auch als Peelfolie (abziehbare Folie) eingesetzt werden. Hierbei werden im Vergleich zu kindersicheren Papier/Aluminiumfolien allerdings wesentlich dickere Aluminiumfolien eingesetzt.

Die Materialkombination Alu/PET/Papier wird auf Grund des speziellen Öffnungsmechanismus „peel-off-push-through“ auch für kindersichere Verpackungen eingesetzt. Mit dieser Folienart speziell gefertigte Blister können nur durch ein Abziehen des Papier/PET-Laminates und anschließendes Durchdrücken der Aluminiumfolie geöffnet werden [9], [42].

1.3.2.3 Heißsiegelacke

Da Aluminiumfolien gegenüber Kunststoffmaterialien nicht direkt siegelfähig sind, werden manchmal Aluminiumfolien mit aufkaschierten Kunststofffolien eingesetzt. Häufiger werden jedoch mit einem Heißsiegelack überzogene Aluminiumfolien als Deckfolien verwendet. Heißsiegelacke sind Mischungen aus Polymeren und bestimmten Additiven. Für die Siegelung gegen verschiedene Siegelschichten stehen unterschiedliche Lacke zur Verfügung. Häufig kommen Vinyl-/Acrylkleber zum Einsatz. Beim Erhitzen und unter gleichzeitiger Anwendung von Druck verbindet sich der Lack mit dem gegenüberliegenden Material. Weicht der Siegelack in seiner stofflichen Zusammensetzung oder in der Auftragsmenge von den Spezifikationen ab, könnte es zu einer veränderten Siegelnahtfestigkeit und Siegelnahtdichtigkeit kommen. Neben Auswirkungen auf den Fluss der Produktion bei der maschinellen Herstellung von Blistern könnte es zu veränderten Handlungseigenschaften bei der Verpackungsöffnung durch den Patienten kommen. Darüber hinaus könnten Undichtigkeiten oder veränderte Permeationseigenschaften zu Verringerungen der Produktstabilität führen [42].

1.3.3 Diffusion bei Blistern

Bei Blisterverpackungen unterscheidet man zwei Arten der Diffusion.

Wasserdampf kann bei Thermoforming-Folien durch die verformbare Folie diffundieren. Da die Dicke von Kunststofffolien über einen großen Dickenbereich direkt mit der Barrierefunktion korreliert, führt das Thermoforming der Folie zu einer Abnahme der Barrierefunktion, da ausgedünnte Bereiche, insbesondere an den Kanten der Blisterkavitäten entstehen.

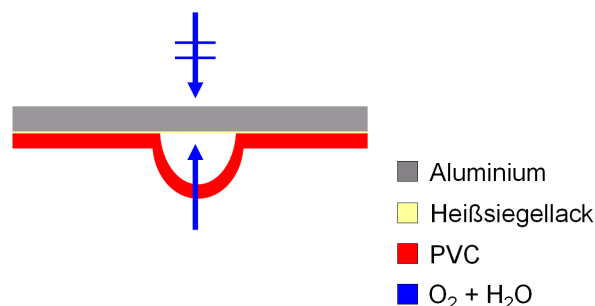


Abbildung 5 - Diffusion beim Kunststoffblister

Bei Coldform-Blistern ist die verformbare Folie auf Grund des Aluminiumanteils für Wasserdampf und Sauerstoff undurchlässig. Anders als Kunststofffolien zeigen intakte Aluminiumfolien keinen Zusammenhang zwischen Schichtdicke und Barriereigenschaften. Lediglich die Wahrscheinlichkeit für Poren (statistisch verteilte Löcher < 200 µm [43]) steigt mit Abnahme der Foliendicke. Bei den gebräuchlichen Dicken ist die Auftrittswahrscheinlichkeit für Poren jedoch so gering, dass dieser Einfluss vernachlässigt werden kann. Dennoch kommt es auch bei Coldform-Blistern zur Aufnahme von Wasserdampf und Sauerstoff in die Kavitäten. Eine Möglichkeit zur Diffusion bietet sich ausschließlich durch die Siegelnaht, d.h. an den verschweißten Kunststoffschichten zwischen Aluminiumdeckfolie und verformter Aluminiumfolie. Man spricht von Querdiffusion [44].

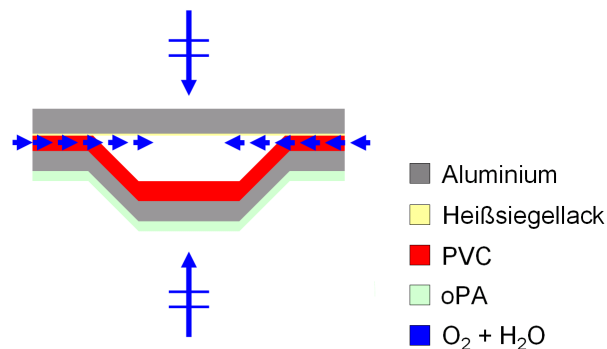


Abbildung 6 - Diffusion beim Coldform-Blister

Da die Diffusion horizontal entlang der aufeinander gesiegelten Kunststoffschichten (im Beispiel PVC und Heißsiegellack) erfolgt, kann die Gesamtdurchlässigkeit des Systems nicht über Formel 19 berechnet werden, da dort eine Diffusion vertikal zu den aufeinander folgenden Schichten von Verbundfolien angenommen wird. In Anlehnung an das elektrische Analogiemodell ergibt sich für die Querdiffusion eine Gesamtdurchlässigkeit Q_{ges} [$\text{mol s}^{-1} \text{m}^{-2} \text{Pa}^{-1}$], die der Durchlässigkeit einer Parallelschaltung bei elektrischen Widerständen entspricht:

$$Q_{ges} = \sum_{i=1}^n Q_i$$

Formel 27

Als Diffusionsstrecke d kann die mittlere Siegelnahtbreite angenommen werden [10].

1.3.4 Versiegelungsarten und Anforderungen an die Versiegelung

Siegelungen dienen dem Verbinden von Folien bei der Verpackungsherstellung. Obwohl auch Kaltsiegelungen möglich sind, wird die überwiegende Anzahl von Verpackungen heiß versiegelt. Dabei werden die Siegelschichten der zu verschweißenden Folien durch Temperatureinwirkung verflüssigt und aneinander gedrückt. Wichtig für die Auswahl der Siegelmedien ist die angestrebte Siegeltemperatur. Der Begriff „Hot-Tack“ steht in diesem Zusammenhang für die Geschwindigkeit der Siegelpartner, nach dem Siegelvorgang eine stabile Siegelnaht auszubilden.

Siegelnähte müssen definierte Festigkeiten aufweisen. Während bei Durchdrück-Blisterfolien sehr hohe Festigkeiten wünschenswert sind, dürfen die Öffnungskräfte bei peelbaren Folien nicht zu hoch sein, da ein Abziehen der Folie möglich sein muss. Man unterscheidet drei Peelarten. Durch die Wahl der Siegelpartner kann der jeweilige Peelmechanismus vorgegeben werden.

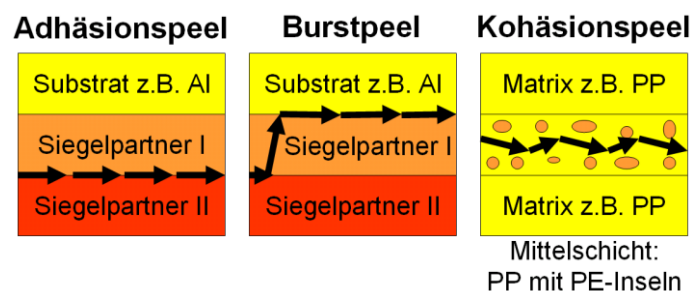


Abbildung 7 - Peelarten

Beim Adhäsionspeel werden die Siegelpartner bei der Öffnung an der Siegelnaht getrennt. Die Peelart kommt durch eine relative Unverträglichkeit der beiden Siegelpartner zustande. Beim Burstpeel kommt es zum Durchriss eines Siegelpartners und anschließender Trennung an der Grenzfläche Substrat Siegelpartner I. Ein Beispiel hierfür ist die Siegelung von Aluminiumfolien mit Heißsiegellack gegen PVC. Beim Kohäsionspeel befinden sich Kunststoffinseln im Siegelmedium (z.B. PE in PP). Bei der Öffnung kommt es deshalb zur Trennung mittig zur Siegelschicht.

In der Praxis garantiert eine gute Siegelnahtfestigkeit jedoch keineswegs eine einwandfreie Siegelung. Eine weitere Anforderung ist deshalb eine lückenlose Siegelintegrität der Verpackung, d.h. es darf nicht zu Schichttrennung, Kanalbildung, zu offenen Siegelungen, Durchstichen oder Rissen kommen.

Nur so kann gewährleistet werden, dass die Verpackung ihre erwünschte Barrierefunktion erfüllt.

Als kritische Siegelparameter werden bislang insbesondere die Siegeltemperatur, der Anpressdruck und die Siegelzeit angesehen. Der Einfluss der Dicke des Siegelmediums Heißsiegellack sowie Interaktionen zwischen den einzelnen Siegelfaktoren werden im Rahmen dieser Arbeit untersucht [45], [46], [41].

1.4 Schichtdickenmesstechnik

Dünne Schichten und Beschichtungen kommen heute in vielen Bereichen der Wissenschaft, Technik und Medizin zum Einsatz. Beispielsweise finden sie Anwendung zur Entspiegelung, Abschirmung, Passivierung, als optische Filter, Oberflächenschutz, Verschleißschutz, Korrosionsschutz, Hartstoff, Haftvermittler, Barriere oder Leiterbahn.

Die eingesetzten Materialien sind wie ihre Einsatzbereiche sehr vielfältig. Neben Metallen und Legierungen kommen auch Lacke, Kunststoffe und Halbleiter zum Einsatz. Bei den meisten Einsatzgebieten ist die Kenntnis der Schichtdicke bzw. des Schichtgewichtes pro Fläche von großer Bedeutung für die Funktionalität der Beschichtung. Darüber hinaus ermöglicht die Bestimmung der Dicke die Einhaltung der geforderten Maßhaltigkeit beschichteter Teile, sowie die Vermeidung unnötiger Überstärken.

Der Begriff Schicht bezeichnet das Volumen einer Flüssigkeit oder eines Feststoffes, das vorwiegend zweidimensional ausgedehnt ist und zwischen zwei festen, flüssigen oder gasförmigen Grenzen eingeschlossen ist. Als wahre Schichtdicke bezeichnet man den Abstand der beiden Grenzflächen, die ideal eben sein müssen. Da Grenz- und Oberflächen in der Realität eine Rautiefe besitzen, ist die Bestimmung der wahren Schichtdicke praktisch nur näherungsweise und meist nur auf eine örtlich sehr begrenzte Fläche bezogen möglich. Die mittlere Schichtdicke hingegen ist der Mittelwert der wahren Schichtdicken einer erfassten Fläche. Sie kann aus einer physikalischen Messgröße, z.B. der IR-Absorption ermittelt werden.

Der Zusammenhang zwischen Schichtdicke und physikalischer Messgröße kann dabei durch eine mathematische Funktion beschrieben werden.

Die Schichtdickenmessung wird in der Industrie zur Prozessüberwachung eingesetzt. Hier erfolgt die Messung während der Schichtherstellung. Fallen Unregelmäßigkeiten bei der Beschichtung oder beim Beschichtungswachstum auf, kann in den Prozess rechtzeitig eingegriffen werden. Ein anderes industrielles Einsatzgebiet ist die Schichtdickenmessung nach Fertigstellung einer Schicht in der Qualitätskontrolle.

Will man mit Hilfe einer Schichtdickenmessmethode eine quantitative Aussage über ein Messgut treffen, so müssen der Ort, die Art und die Anzahl der Messstellen genau definiert werden, da sonst kein Vergleich von Messergebnissen möglich ist.

Schichtdickenmessverfahren unterteilt man in zerstörende und zerstörungsfreie Messverfahren. Während bei vielen zerstörenden Messverfahren eine Absolutmessung der Schichtdicke möglich ist, muss bei den zerstörungsfreien Verfahren häufig eine Kalibrierung mit Hilfe eines zerstörenden Messverfahrens erfolgen, um die gemessenen Werte in absolute Schichtdicken umrechnen zu können. Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Messverfahren, die zur Quantifizierung von Schichten und Beschichtungen eingesetzt werden können.

Tabelle 2 - Messverfahren zur Quantifizierung von Schichten und Beschichtungen

zerstörend	zerstörungsfrei
<p><u>chemisch – mechanisch</u> chemisches Ablösen; Gravimetrie chemisches Ablösen; Feinzeiger</p> <p><u>chemisch</u> Coulometrie chemisches Ablösen; Titration chemisches Ablösen; Atomabsorption</p> <p><u>mikroskopisch</u> Keilschnitt Kalottenschliff Querschliff/-schnitt</p> <p><u>thermisch</u> Thermogravimetrie Dynamische Differenz-Kalorimetrie</p>	<p><u>elektromagnetisch</u> magnetinduktive Verfahren Wirbelstromverfahren Kapazitätsmessverfahren Widerstandsmessverfahren</p> <p><u>radiometrisch</u> Betarückstreuverfahren Röntgenfluoreszenzverfahren</p> <p><u>optisch</u> Interferenzmessung Ellipsometrie Wellenabsorption Totalreflektion von Röntgenstrahlen Prismenkopplung Lichtschnittverfahren</p> <p><u>akustisch</u> Ultraschallverfahren Quarzmonitorverfahren</p> <p><u>mechanisch</u> Messuhren</p>

Grundvoraussetzung zur selektiven Bestimmung einer Schicht ist, abhängig von der Sensitivität des Messverfahrens, ein ausreichender physikalischer oder chemischer Unterschied zwischen den einzelnen Schichten bzw. zwischen Substrat und Beschichtung des Messgutes.

Die große Vielfalt an Beschichtungssystemen lässt jedoch keine einfache, standardisierte Auswahl eines Messgerätes zu. Neben den Materialkombinationen, aus denen Schichtensysteme bzw. Schicht/Substratsysteme bestehen, spielen auch die Dicke der Schichten, die Rauheit an den Schichtgrenzflächen sowie die Handhabbarkeit und Form des Gesamtmessgutes eine entscheidende Rolle bei der Auswahl eines Messverfahrens [13], [47], [48], [49].

1.4.1 Eingesetzte Messtechniken

Zur quantitativen Bestimmung von Heißsiegelack auf Aluminium-Blisterfolien kommen nur Verfahren in Frage, die auf Grund ihres physikalischen Messprinzips eine Bestimmung von transparenten Kunststoffen auf metallischen Substraten ermöglichen. Im Folgenden sind die Messprinzipien der Messverfahren erläutert, die in dieser Arbeit zur Lösung der Fragestellung herangezogen wurden.

1.4.1.1 Weißlichtinterferometrie

Bei der Weißlichtinterferometrie (Messgerät: CHR 150-E) wird durch eine Halogenlampe erzeugtes polychromatisches Licht über einen interferometrischen Messkopf auf einen Punkt fokussiert. Der Fokus wird im rechten Winkel auf eine zu vermessende transparente Schicht ausgerichtet.

An der Schichtgrenze zweier Materialien 1 und 2 (z.B. Luft/Heißsiegelack) kommt es, sofern sich die Brechzahlen unterscheiden, zu zwei grundlegenden Vorgängen. Ein Teil des Lichtes wird reflektiert, der andere Teil wird gebrochen und durchdringt das Material 2. Befindet sich hinter Material 2 eine weitere transparente Schicht mit wiederum unterschiedlichen Brechungsindex (= Material 3), wie z.B. eine weitere Luftschicht oder ein weiteres transparentes Material, so spielt sich der Prozess an der Schichtgrenze Material 2/Material 3 erneut ab.

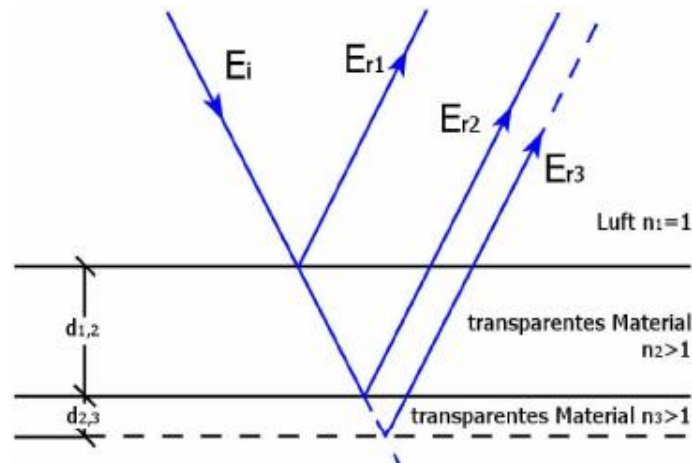


Abbildung 8 - Teilstrahlen an transparenten Schichten (zum besseren Verständnis schräg dargestellt und Brechung nicht berücksichtigt)

(aus http://precitec.de/chrocodile/enxml/images/photonik_e.pdf)

Der geschilderte Vorgang kann sich je nach Anzahl der transparenten Schichten beliebig oft wiederholen. Beim Auftreffen auf eine nicht transparente Schicht, wie z.B. eine Metallfolie, kommt nur die Reflexion zustande.

Die an unterschiedlichen Schichtgrenzen reflektierten Lichtstrahlen haben beim Austritt aus dem Schichtensystem unterschiedliche optische Weglängen zurückgelegt, wobei sich die optischen Weglängen aus der Multiplikation der Brechzahl des Materials und der Dicke der Schicht ergeben. Es tritt eine Phasenverschiebung zwischen den Teilstrahlen auf, die sowohl von der Wellenlänge des Lichtes, als auch von der Brechzahl und der Schichtdicke des durchdrungenen Mediums abhängig ist.

Da polychromatisches Licht eingesetzt wird, treten innerhalb jedes Teilstrahles unterschiedliche, von der Wellenlänge abhängige Phasenverschiebungen auf.

Darüber hinaus unterscheiden sich die verschiedenen Teilstrahlen in der Phasenverschiebung, da sie jeweils eine unterschiedliche Anzahl von Schichten durchlaufen haben. Dadurch kommt es zur Weißlichtinterferenz, d.h. bestimmte Wellenlängen des eingestrahnten Spektrums werden verstärkt, andere abgeschwächt. Zeichnet man bei einem Schichtsystem die Intensität des Interferenzsignals über die Wellenlänge auf, so entstehen abwechselnd Minima und Maxima.

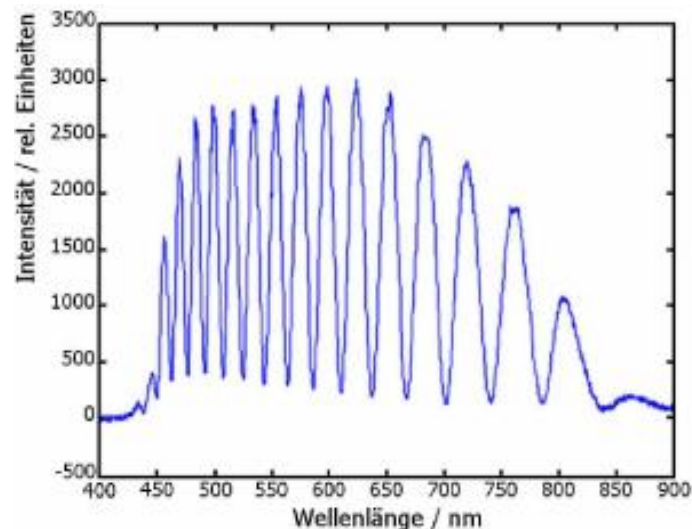


Abbildung 9 - Weißlichtinterferenzsignal einer Monoschicht

(aus http://precitec.de/chrocodile/enxml/images/ photonik_e.pdf)

Das Signal wird über einen Messkopf aufgenommen und über eine optische Faser in eine Auswerteeinheit geleitet. Dort wird es auf einer Detektorzeile abgebildet. Im nächsten Schritt wird das Spektrum von der Wellenlänge auf die Wellenzahl umskaliert und entzerrt. Durch die Kombination von zwei Teilstrahlen ergibt sich eine harmonische Funktion, deren Frequenz proportional zur optischen Weglänge der Schicht ist.

Bei Folien mit mehreren Schichten müssen alle entstandenen Teilstrahlen jeweils miteinander kombiniert werden, wodurch sich mehrere harmonische Funktionen ergeben. Die Überlagerung dieser Funktionen ergibt ein Interferenzsignal, das von der Auswerteeinheit detektiert wird. Beispielsweise entstehen bei einem Vierschichtsystem fünf Teilstrahlen, diese lassen sich zu zehn Funktionen kombinieren, die sich alle zu einem Interferenzsignal überlagern.

Eine Fourieranalyse in der Auswerteeinheit führt zur Auftrennung des überlagerten Signals in die Einzelfunktionen, die dann von der Wellenzahl in den Frequenzbereich transformiert werden können.

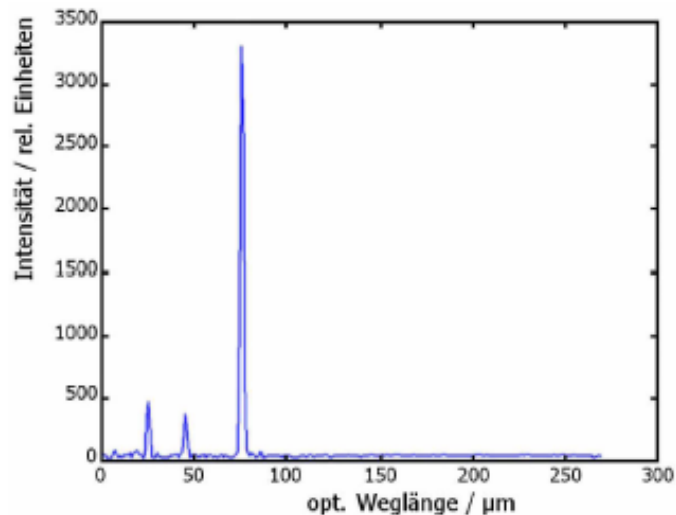


Abbildung 10 - Fouriertransformiertes Spektrum eines Zweischichtsystems

(aus http://precitec.de/chrocodile/enxml/images/ photonik_e.pdf)

Abbildung 10 zeigt das Ergebnis einer Fouriertransformation bei einem Zweischichtsystem. Beim Zweischichtsystem treten drei Reflektionsteilstrahlen auf. Deren Kombination führt zu drei Einzelfunktionen, die nach der Entzerrung drei unterschiedliche Frequenzen besitzen. Werden diese harmonischen Funktionen durch eine Fouriertransformation in den Frequenzbereich übertragen, so ergibt sich für jede Funktion ein Peak. Da die Frequenz der optischen Weglänge einer Schicht proportional ist, können die Peaks, wie in der Abbildung geschehen, auch gegen die optische Weglänge aufgetragen werden.

Die beiden kleinen Peaks repräsentieren die zwei Einzelschichten, während der große Peak aus der Kombination der Teilstrahlen, die an Schichtober- und Schichtuntergrenze reflektieren, entsteht. Somit entspricht der große Peak der optischen Weglänge des gesamten Zweischichtsystems.

Die Intensität der Peaks ist umso größer, je stärker sich die Brechzahl an der jeweiligen Schichtgrenze ändert oder allgemeiner ausgedrückt, je größer der Reflektionsgrad an der Schichtgrenze ist. Die Peakintensität eines Signals wird auch als Qualitätswert bezeichnet.

Typische Anwendungsgebiete für die interferometrische Messung sind transparente Schichten auf reflektierendem Substrat (z.B. Lack auf Metall), Luftspalte zwischen transparenter Schicht und reflektierendem Substrat oder dünne transparente Messobjekte (z.B. Kunststofffolien) [50], [51], [52], [75].

1.4.1.2 Infrarot-Reflexions-Absorptions-Spektroskopie (IRRAS)

Bei der IRRAS (Messgerät: Nexus FT-IR 470 mit Aufsatz Foundation Series Model-No. 007-195) wird unter der zu analysierenden Schicht ein reflektierendes Substrat z.B. eine metallische Schicht benötigt.

Ein IR-Strahl wird unter einem definierten Winkel (45° beim Foundation Series Modul-No. 007-195) auf die zu vermessende Probe gestrahlt. An der Oberfläche der Probe wird die IR-Strahlung teils reflektiert, teils gebrochen. Die gebrochenen Strahlen durchdringen die Schicht bis zum Substrat. Dort findet eine Reflektion statt und die Schicht wird erneut durchdrungen. Beim Durchgang durch die Schicht wird ein Teil der IR-Strahlung durch die Anregung von Molekülschwingungen des Schichtmaterials absorbiert.

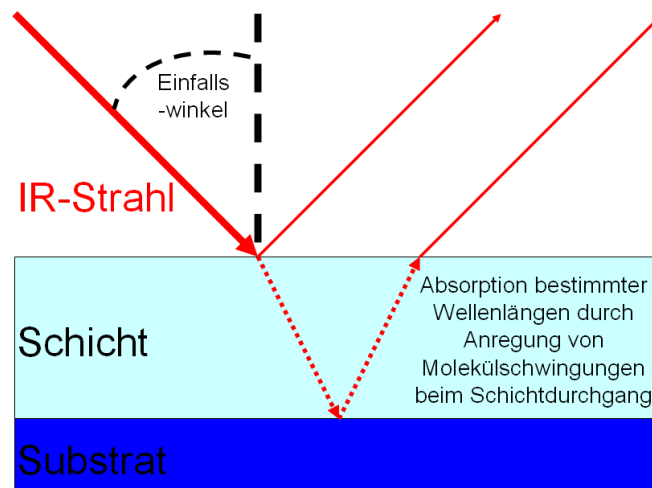


Abbildung 11 - Strahlengang bei der IRRAS (metallisch spiegelndes Substrat mit organischer Beschichtung)

Da die an der Oberfläche des Schichtmaterials reflektierten Strahlen im Gegensatz zu denen, die am Substrat reflektiert werden eine kürzere Weglänge zurück gelegt haben, kommt es bei relativ glatten Substraten nach der Überlagerung beider Teil-Strahlen nach den bereits in Punkt 1.4.1.1 beschriebenen Prinzipien zu einem Interferenzsignal. Aus diesem Grund ist das eigentliche IR-Spektrum, welches einem Transmissionsspektrum ähnelt, von einem sinusförmigen Wellenzug überlagert.

Eine quantitative Information kann aus dem IRRAS-Spektrum (Extinktionsspektrum) somit auf zwei Arten erhalten werden. Durch Integration kann der Flächeninhalt einer für die Schichtdicke charakteristischen Bande bestimmt werden.

Dieser ist im linearen Messbereich der Methode proportional zur Schichtdicke. Alternativ zur Integration kann auch die Bandenhöhe bestimmt werden.

Eine weitere Bestimmungsmöglichkeit besteht in der Auswertung des überlagerten Interferenzsignals, da die Frequenz des Interferenzspektrums weitgehend proportional zur optischen Weglänge der Beschichtung ist. Zur Auswertung muss die Wellenzahl zweier Extrema (Maxima oder Minima) des Interferenzspektrums und die dazwischen liegende Anzahl der Schwingungen ermittelt werden. Werden beispielsweise im folgenden Interferenzspektrum die Extrema ν_3 und ν_6 ausgewertet, ist die Anzahl der Schwingungen N dazwischen 1,5.

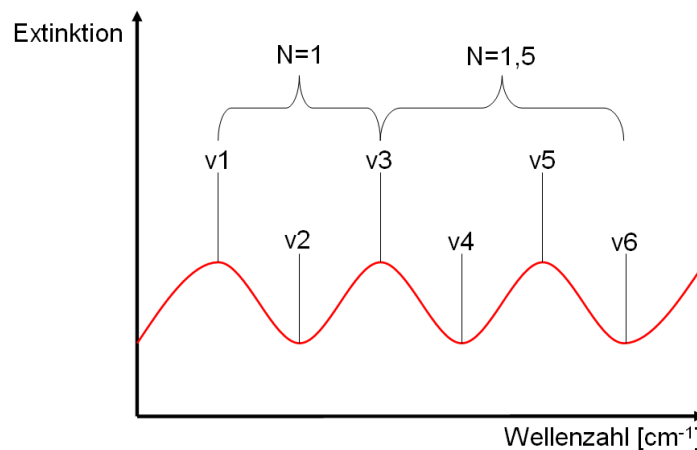


Abbildung 12 - Interferenzspektrum mit zur Auswertung geeigneten Extrema (ν_1 bis ν_6)

Hierbei wird vernachlässigt, dass die Brechzahl auch von der eingestrahlten Wellenlänge abhängig ist und die Abstände zwischen den Extrema deswegen leicht vom ausgewerteten Wellenzahlbereich abhängen [53], [54].

Eine Beziehung der ausgewerteten Größen zur Schichtdicke gibt die folgende Formel an:

$$k * d = \frac{N}{(\nu_1 - \nu_2)}$$

Formel 28

mit

k = Konstante (abhängig von Brechzahl und Einfallswinkel)

d = Schichtdicke [cm]

N = Anzahl der Schwingungen zwischen v_1 und v_2

v_1 = Wellenzahl groß [cm^{-1}]

v_2 = Wellenzahl klein [cm^{-1}]

1.4.1.3 Betarückstreuverfahren

Beim Betarückstreuverfahren (Messgerät: FISCHERSCOPE MMS PC Modul BETASCOPE) wird die durch ein Isotop erzeugte Elektronenstrahlung (= β -Strahlung) auf ein Schicht-Substrat-System geleitet. Dort kommt es zu messgutabhängigen Wechselwirkungen zwischen Materie und der vom Isotop ausgehenden Primärstrahlung. Diese Wechselwirkungen führen dazu, dass die Elektronen ihre Flugbahn verändern. Der Messeffekt der Methode beruht auf der Erfassung der Anzahl zurück gestreuter Elektronen durch einen geeigneten Detektor.

Die folgende Abbildung zeigt den prinzipiellen Aufbau einer Messanordnung mit dem FISCHERSCOPE MMS Modul BETASCOPE [55].

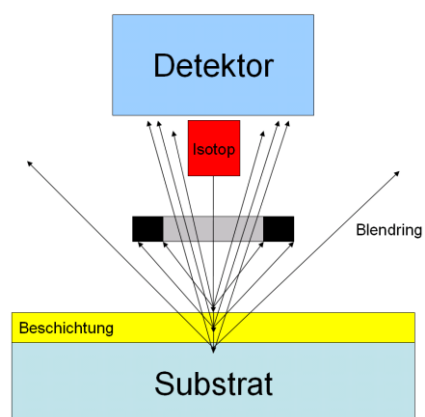


Abbildung 13 - Messanordnung des FISCHERSCOPE MMS Modul BETASCOPE

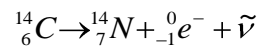
Detektor

Beim FISCHERSCOPE MMS Modul BETASCOPE kommt ein Geiger-Müller-Zählrohr zum Einsatz. Dieses registriert die Anzahl der pro Zeit zurück gestreuten Elektronen. Prinzipiell besteht das Geiger-Müller-Zählrohr aus einem Metallrohr, das durch ein für Strahlen durchlässiges Fenster abgeschlossen ist. In dem Rohr befinden sich ein Draht und ein Füllgas wie zum Beispiel Argon. An das Metallrohr und den Draht wird eine Spannung angelegt, so dass das Metallrohr eine Kathode und der Draht eine Anode bilden. Liegt eine ausreichende Spannung (Auslösebereich) zwischen Anode und Kathode an, so kommt es beim Eintritt eines Elektrons zu einer starken Beschleunigung in Richtung der Anode. Auf dem Weg löst das Elektron durch Stöße mit dem Füllgas weitere Elektronen aus, die ebenfalls beschleunigt werden und wiederum Elektronen auslösen. Der Vorgang setzt sich fort, bis das Zählrohr gesättigt ist. Jedes im Zählrohr aufgenommene Elektron erzeugt somit unabhängig von der Anfangsenergie den gleichen elektrischen Strom. Der auftretende Impuls wird durch eine Zäblerschaltung erfasst. Unmittelbar beim Auslösen der Kaskade und kurz danach ist das Zählrohr nicht in der Lage, weitere zeitgleich bzw. zeitnah einfallende Elektronen zu registrieren. Dieser Zeitbereich wird auch als Totzeit bezeichnet [13], [55].

Strahlungsquelle

Bei Betarückstreuungsmessungen können je nach Messgut unterschiedliche Betastrahler eingesetzt werden. Diese unterscheiden sich im Emissionsspektrum, d.h. die Energie der ausgestrahlten Elektronen ist deutlich unterschiedlich. Die Maximalenergie der ausgestrahlten Elektronen eines Betastrahlers bestimmt die maximale Eindringtiefe in ein Medium und die Halbwertsschichtdicke. Das ist die Schichtdicke, an der die gemessene Strahlungsintensität 50% der Ausgangsstrahlung besitzt. Für dünne Schichten eignen sich Strahler mit geringerer Maximalintensität, für dicke Schichten werden Strahler mit hoher Maximalintensität eingesetzt. Das BETASCOPE kann mit einem C-14 Strahler (Maximalenergie: 0,156 MeV, Halbwertszeit: 5680 Jahre), einem Sr-90 Strahler (Maximalenergie: 2,27 MeV, Halbwertszeit: 28 Jahre), einem Tl-204 Strahler (Maximalenergie: 0,76 MeV, Halbwertszeit: 3,65 Jahre) und einem Pm-147 Strahler (Maximalenergie: 0,22 MeV, Halbwertszeit: 2,65 Jahre) ausgestattet werden [55].

Das in dieser Arbeit verwendete Isotop C-14 zerfällt unter Abgabe eines Elektrons und eines Elektron-Antineutrinos nach folgender Formel:



Formel 29

Wechselwirkung zwischen Betastrahlung und Materie

Die wichtigsten Wechselwirkungen der Elektronen mit Materie sind elastische Streuung am Kern, inelastische Streuung am Kern und inelastische Streuung an Hüllelektronen.

Die elastische Streuung am Kern beschreibt eine Änderung der Bahnrichtung der Elektronen ohne Energieverlust. Treibende Kraft der Ablenkung ist die Coulomb-Kraft.

Die inelastische Streuung am Kern tritt besonders auf, wenn der Absorber Atome mit großen Ordnungszahlen enthält und wenn Elektronen mit hohem Energiegehalt eingesetzt werden. Wechselwirkungen der Elektronen mit dem Coulombfeld der Atomkerne des Absorbers führen zu Richtungsänderungen sowie zur Beschleunigung oder Abbremsung der Elektronen. Bei Geschwindigkeitsänderungen der geladenen Teilchen kommt es zur Abgabe von Strahlung.

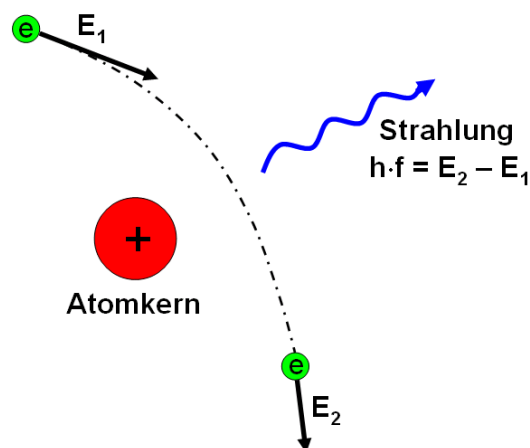


Abbildung 14 - Inelastische Streuung am Atomkern

E = Energie [J]

e = Elektron

h = Plancksches Wirkungsquantum [Js]

f = Frequenz [1/s]

Für die Coulomb-Kraft gilt folgender Zusammenhang:

$$F = \frac{1}{4\pi\varepsilon} \cdot \frac{q_e \cdot q_z}{r^2}$$

Formel 30

mit

F =	Coulomb-Kraft [N]
ε =	elektrische Feldkonstante [F/m]
$q_{e/z}$ =	kugelsymmetrisch verteilte Ladung des Elektron/Kern [C]
r =	Abstand zwischen den Mittelpunkten der Ladungsmengen [m]

Die inelastische Streuung an Hüllelektronen kommt durch Stöße der Betastrahlen mit den Elektronen der Atomhülle zustande. Dabei kann es zur Ionisation, d.h. zum Herausreißen von Elektronen aus der Schale oder zur Anregung des gestoßenen Elektrons auf ein höheres Energieniveau kommen.

Durch die beschriebenen Vorgänge beim Durchgang durch ein Material erfolgt eine Abschwächung der Betastrahlung. Diese kann durch das folgende empirisch gefundene Exponentialgesetz beschrieben werden:

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu \cdot d_s}$$

Formel 31

mit

I_0 =	eingestrahlte Intensität
I =	Intensität nach Durchgang der Dicke d_s
μ =	Schwächungskoeffizient [1/m]
d_s =	Dicke der durchstrahlten Schicht [m]

Da bei vielen Schichten nicht die Dicke, sondern das Flächengewicht des gängige Maß ist, ist auch folgende Gleichung gebräuchlich [56], [57], [58], [59], [60], [61]:

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu_m \cdot m_s}$$

Formel 32

mit

$\mu_m = \mu/\rho =$ Massenschwächungskoeffizient [m^2/g]

$m_s = \rho \cdot d_s =$ Flächengewicht [g/m^2]

$\rho =$ Dichte [g/cm^3]

Rückstreumessverfahren

Da die Intensität der zurück gestreuten Strahlung stark von den Ordnungszahlen der im Messgut enthaltenen Atome abhängig ist, lassen sich bei Dickenmessungen mit Betastrahlern grundsätzlich drei Fälle unterscheiden.

Haben das Substrat und die aufgebrachte Schicht eine gleiche oder sehr ähnliche mittlere Ordnungszahl, kann keine Schichtdickenbestimmung durchgeführt werden, da mit dem Verfahren keine ausreichende Unterscheidung zwischen Substrat und Beschichtung möglich ist.

Besitzt das Substrat eine größere mittlere Ordnungszahl als die Beschichtung, verursacht das Substrat den Hauptanteil der zurück gestreuten Elektronen. Die Beschichtung wirkt dagegen als Absorber der vom Substrat zurück gestreuten Strahlung. Je dicker die Beschichtung ist, desto mehr Strahlung wird absorbiert. Das Signal nimmt mit zunehmender Schichtdicke ab, bis gar keine Strahlung mehr auf das Substrat gelangt und sämtliche zurückgestreute Strahlung von der Beschichtung selbst verursacht wird.

Hat das Substrat eine kleinere mittlere Ordnungszahl als die Beschichtung, wird die Rückstreuung hauptsächlich durch die Beschichtung verursacht. Mit steigender Beschichtungsdicke steigt die Intensität des Rückstreusignals. Durchdringt die Strahlung die Beschichtung, kommt es durch das Substrat nicht zur Steigerung der Rückstreuintensität, da das Substrat die Strahlen schwächer als die Beschichtung zurück streut.

In beiden Fällen nähert sich die Intensität der Rückstreuung mit steigender Beschichtungsdicke einem bestimmten Wert an und bleibt dann konstant.

Die Schichtdicke, ab der keine Änderung der Intensität mehr gemessen werden kann, wird auch als Sättigungsdicke bezeichnet. Da diese aufgrund des für Sättigungskurven charakteristischen flachen Kurvenverlaufs nur schwer zu ermitteln ist, wird als Materialkonstante auch die Halbwertsdicke angegeben. Sie bezeichnet die Schichtdicke, bei der die Maximal- oder Minimalintensität der Rückstreuung zur Hälfte erreicht ist [13], [56].

Betrachtet man Substrat und Beschichtung von der durch die zurück gestreuten Elektronen am Detektor verursachten Zählrate X , so sind zwei Extremfälle denkbar. Die Zählrate, die durch Substrat ohne Beschichtung verursacht wird, bezeichnet man als X_0 . Die Zählrate, die bei Schichtdicken ab und über der Sättigungsschichtdicke registriert wird und einer Rückstreuung der reinen Schicht entspricht, bezeichnet man als X_S (Sättigungszählrate). Somit hat jedes Substrat-Beschichtungssystem abhängig von der Schichtdicke eine Zählrate X zwischen X_0 und X_S . Je größer der Unterschied zwischen X_0 und X_S ist, desto besser ist der Messeffekt um eine Schichtdicke quantitativ bestimmen zu können.

Um bei der Betrachtung von Schichtdicke und Zählrate Einflüsse des Messgerätes und der Betaquelle zu eliminieren, normiert man die Zählrate nach folgender Formel:

$$x_n = \frac{X - X_0}{X_S - X_0}$$

Formel 33

Die normierte Zählrate bewegt sich zwischen den Werten 0 und 1 und steigt unabhängig vom Schicht/Substratsystem mit wachsender Schichtdicke an.

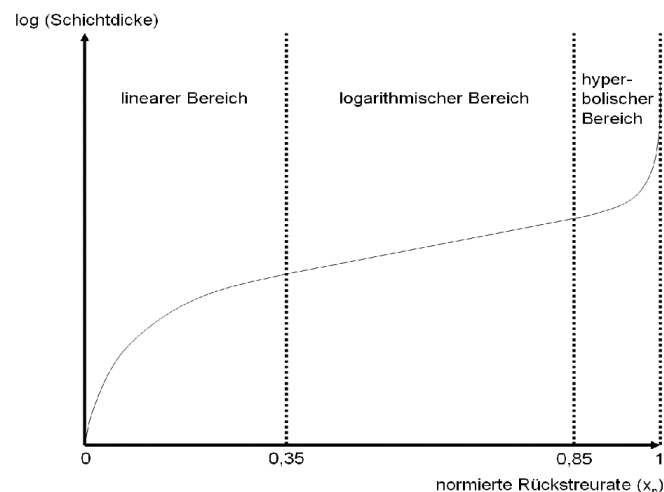


Abbildung 15 - Normierte Zählrate in Abhängigkeit der Schichtdicke

Die Begriffe „linear“ und „logarithmisch“ in Abbildung 15 beziehen sich auf eine lineare Auftragung der Schichtdicke gegen die normierte Rückstreurrate.

Man unterscheidet 3 Bereiche:

1. den linearen Bereich, in dem eine Verdopplung der Zählrate auch einer Verdopplung der Schichtdicke entspricht,
2. den logarithmischen Bereich zwischen der normierten Rückstreurrate 0,35 und 0,85, der in logarithmischer Darstellung angenähert linear verläuft und
3. den hyperbolischen Bereich.

Für Messungen ist wichtig, dass der relative Fehler im logarithmischen Bereich am kleinsten ist. Zwar ist der absolute Fehler im linearen Bereich am kleinsten, der relative steigt jedoch mit abnehmender Schichtdicke an. Im hyperbolischen Bereich steigen beide Fehler mit zunehmender Schichtdicke an. Die Auswahl des Betastrahlers sollte deshalb so erfolgen, dass Messungen zu einer normierten Rückstreurrate zwischen 0,35 und 0,85 führen [62].

1.4.1.4 Impedanzspektroskopie

Bei der Impedanzspektroskopie (Messgerät: IM6ex) werden an das zu untersuchende System Wechselspannungen unterschiedlicher Frequenz angelegt und der daraus resultierende Stromfluss gemessen.

Grundlagen:

Impedanz

Impedanz ist der frequenzabhängige Wechselstromwiderstand eines Wechselstromkreises. In Analogie zum Ohm'schen Gesetz beim Gleichstrom gilt für die Impedanz folgender Zusammenhang:

$$Z(\omega) = \frac{U(t)}{I(t)}$$

Formel 34

mit

$Z =$	Impedanz [Ω]
$\omega = 2\pi f =$	Kreisfrequenz [Hz]
$U(t) =$	Spannung zum Zeitpunkt t [V]
$I(t) =$	Strom zum Zeitpunkt t [A]

Beim sinusförmigen Spannungs- bzw. Stromverlauf können $U(t)$ und $I(t)$ über folgende Gleichungen beschrieben werden:

$$U(t) = U_0 \cdot \sin(\omega t + \phi_U)$$

Formel 35

$$I(t) = I_0 \cdot \sin(\omega t + \phi_I)$$

Formel 36

mit

$U_0 =$	Maximalwert der Spannung [V]
$I_0 =$	Maximalwert des Stroms [A]
$\Phi_U =$	Nullphasenwinkel der Spannung
$\Phi_I =$	Nullphasenwinkel des Stroms
$\Phi = \Phi_U - \Phi_I =$	Phasenverschiebungswinkel
$t =$	Zeit [s]

Eine andere Art harmonische Schwingungen zu betrachten, ist die Darstellung als Zeiger in der komplexen Zahlenebene. Hier wird Strom und Spannung nicht als Funktion der Zeit, sondern als Funktion des Winkels betrachtet. Die Zeiger, deren Länge der Amplitude der Schwingungen entsprechen, rotieren mit der Winkelgeschwindigkeit (ω) entgegen dem Uhrzeigersinn um den Nullpunkt.

Dabei lässt sich der zeitliche Verlauf einer Schwingung durch Projektion der rotierenden Zeigerspitze auf die imaginäre Achse (Sinusfunktion) oder auf die reelle Achse (Kosinusfunktion) gewinnen.

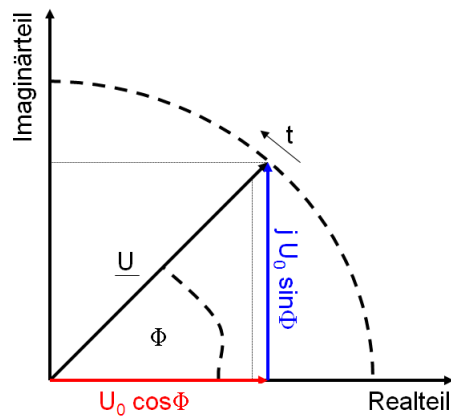


Abbildung 16 - Darstellung der Wechselspannung als Zeiger in der komplexen Zahlenebene

Somit lassen sich Strom und Spannung als komplexe Größen folgendermaßen darstellen:

$$\underline{U}(\omega t) = U_0 \cdot (\cos(\omega t + \phi_U) + j \cdot \sin(\omega t + \phi_U))$$

Formel 37

$$\underline{I}(\omega t) = I_0 \cdot (\cos(\omega t + \phi_I) + j \cdot \sin(\omega t + \phi_I))$$

Formel 38

mit

$j =$ imaginäre Einheit ($j^2 = -1$)

Mit Hilfe der Euler'schen Identität (Formel 39) lassen sich Formel 37 und Formel 38 weiter umformen:

$$e^{j\phi} = \cos(\phi) + j \cdot \sin(\phi)$$

Formel 39

Es ergeben sich folgende Ausdrücke:

$$\underline{U}(\omega t) = U_0 \cdot e^{j(\omega t + \phi_U)}$$

Formel 40

$$\underline{I}(\omega t) = I_0 \cdot e^{j(\omega t + \phi_I)}$$

Formel 41

Setzt man Formel 40 und Formel 41 in Formel 34 ein, ergibt sich für den Zeiger der Impedanz folgender Ausdruck:

$$\underline{Z} = \frac{U_0 \cdot e^{j(\omega t + \phi_U)}}{I_0 \cdot e^{j(\omega t + \phi_I)}} = \frac{U_0}{I_0} \cdot e^{j(\phi_U - \phi_I)} = |Z| \cdot e^{j(\phi)}$$

Formel 42

Im Gegensatz zu Strom- und Spannungszeigern ist der Impedanzzeiger zeitunabhängig und rotiert somit nicht.

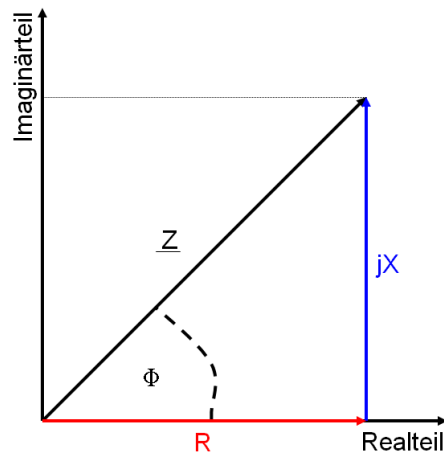


Abbildung 17 - Darstellung der Impedanz als Zeiger in der komplexen Zahlenebene

Der Impedanzzeiger \underline{Z} kann über die Zerlegung in den Realteil R und den Imaginärteil jX auch ohne Winkel Φ und Zeigerlänge $|\underline{Z}|$ beschrieben werden.

$$\underline{Z} = R + jX$$

Formel 43

Eine Darstellung der impedanzspektroskopischen Bestimmung kann im Bode-Diagramm erfolgen (siehe Abbildung 18). Auf der x-Achse wird der vermessene Frequenzbereich mit logarithmischer Skalierung dargestellt. Auf der y-Achse erfolgt die Darstellung der Impedanz, ebenfalls in logarithmischer Skalierung. Zusätzlich wird die Phasenverschiebung von Strom und Spannung auf der y-Achse in linearer Skalierung dargestellt.

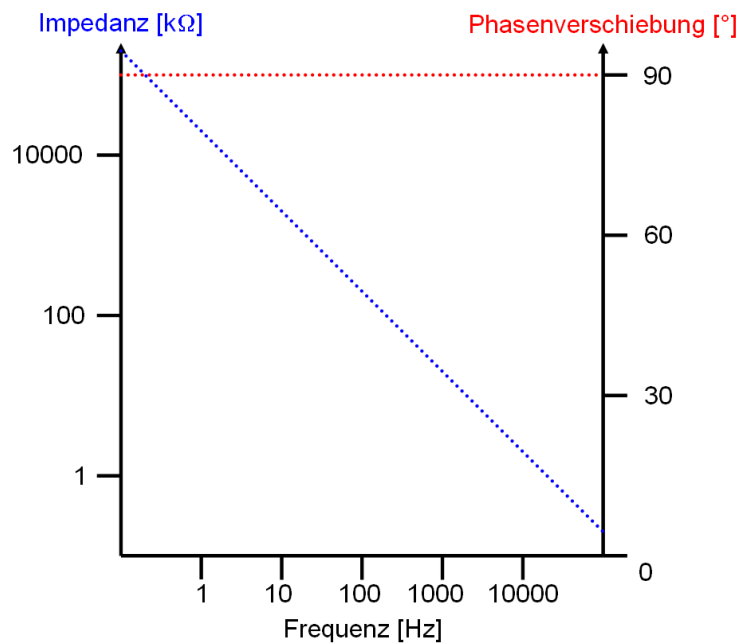


Abbildung 18 - Bode-Diagramm (Messung eines idealen Kondensators exemplarisch dargestellt)

Messung der Schichtdicke über Kapazitätsbestimmung

Um die Schichtdicke einer nicht leitenden Aluminiumfolienbeschichtung zu bestimmen, wird aus einer Aluminium-Blisterfolie und einer aufgesetzten Elektrode ein Plattenkondensator erzeugt. Hierzu wird die Aluminiumschicht der Folie kontaktiert. Auf die zu bestimmende Beschichtung wird ein mit Elektrolytpuffer getränktes Filterpapier gelegt und darauf eine flache, kreisrunde Elektrode aufgesetzt.

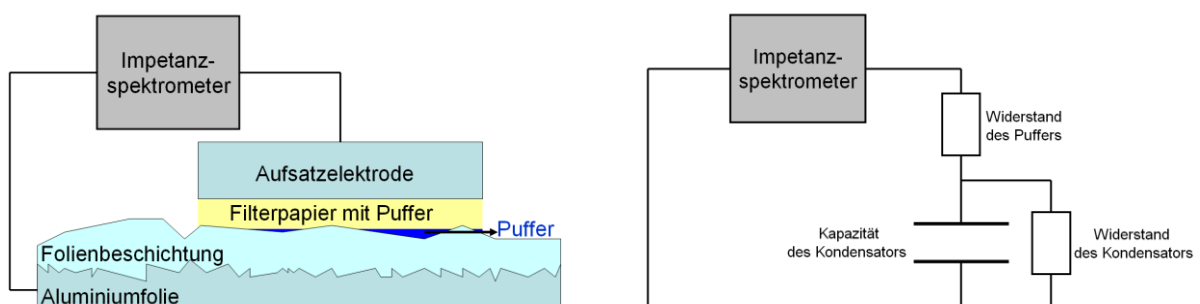


Abbildung 19 - Aufbau eines Plattenkondensators aus Aluminiumfolie und Aufsatzelektrode; Aufbau (links) und Ersatzschaltbild (rechts)

Ist der Widerstand des Puffers sehr klein und der Widerstand des Kondensators sehr groß, können die beiden Ohm'schen Widerstände, die im Ersatzschaltbild von Abbildung 19 dargestellt sind, vernachlässigt werden. Unter Annahme eines idealen Kondensators ist eine direkte Bestimmung der Kapazität über die Impedanz möglich.

Den Zusammenhang zwischen der bestimmten Kapazität und der Schichtdicke der Folienbeschichtung zeigt die Grundgleichung des Plattenkondensators:

$$C = \varepsilon_0 \cdot \varepsilon_R \cdot \frac{A}{d}$$

Formel 44

mit

C = Kapazität [F]

A = Fläche des Plattenkondensators [m²]

d = Abstand zwischen den Platten des Kondensators [m]

ε_0 = Permittivität des Vakuums = 8,8541..... *10⁻¹² [Fm⁻¹]

ε_R = Permittivitätszahl des Mediums zwischen den Platten des Kondensators [-]

Der Zusammenhang zwischen Impedanz und Kapazität soll im Folgenden hergeleitet werden:

Die gespeicherte Ladung ist beim Kondensator proportional zur Spannung zwischen den Elektroden des Kondensators. Dies wird über die folgende Gleichung beschrieben:

$$Q = C \cdot U$$

Formel 45

mit

Q = Ladung [As]

C = Kapazität [F]

U = Spannung [V]

Die Ableitung nach der Zeit führt zu folgendem Ausdruck:

$$\frac{dQ}{dt} = C \cdot \frac{dU}{dt}$$
$$I = C \cdot \frac{dU}{dt}$$

Formel 46

mit

I = Strom [A]

Setzt man für die Spannung (U) den Zeiger aus Formel 40 ein und leitet diesen nach der Zeit ab, ergibt sich:

$$\underline{I} = C \cdot U_0 \cdot e^{j(\omega t + \phi_U)} \cdot j\omega$$

Formel 47

Setzt man Formel 40 und Formel 47 für Spannung und Strom in Formel 34 ein, ergibt sich für die Impedanz folgender Ausdruck:

$$\underline{Z} = \frac{U_0 \cdot e^{j(\omega t + \phi_U)}}{C \cdot U_0 \cdot e^{j(\omega t + \phi_U)} \cdot j\omega} = \frac{1}{j \cdot \omega \cdot C}$$

Formel 48

Somit besteht die Impedanz beim idealen Kondensator ausschließlich aus dem Imaginärteil.

Der Betrag der Impedanz ist folglich:

$$|Z| = \frac{1}{\omega \cdot C}$$

Formel 49

Beim idealen Kondensator ist die Spannung gegenüber dem Strom um -90° oder $-\pi/2$ in der Phase verschoben. Nach Formel 42 lässt sich der Impedanzzeiger dann folgendermaßen beschreiben:

$$\underline{Z} = |Z| \cdot e^{-j \cdot \frac{\pi}{2}}$$

Formel 50

Durch Logarithmieren lässt sich Formel 49 in eine Geradengleichung überführen.

$$\log(|Z|) = -\log(\omega) + \log \frac{1}{C}$$

Formel 51

Misst man die Impedanz über einen Frequenzbereich und trägt $\log Z$ gegen $\log \omega$ im Koordinatensystem auf, erhält man eine Gerade mit der Steigung -1 und dem y-Achsenabschnitt $\log(1/C)$. Aus dem y-Achsenabschnitt kann somit die Kapazität berechnet werden.

Konstantes Phasenelement (CPE)

Der Phasenwinkel vieler Beschichtungen ist zwar konstant, weicht aber vom Phasenwinkel der idealen Kapazität (-90° oder $-\pi/2$) um einen gewissen Betrag ab. Das CPE ist ein empirischer Ansatz zur Beschreibung eines nicht idealen Kondensatorverhaltens. Zusätzlich zur Abweichung vom Phasenwinkel -90° ist beim CPE im Bode-Diagramm die Steigung der Impedanzgeraden flacher als -1 . Im CPE wird eine zusätzliche frequenzunabhängige Phasenverschiebung von $\alpha^*(-\pi/2)$ oder $\alpha^*(-90^\circ)$ einbezogen, die sich auf die Impedanz auswirkt.

Mathematisch kann die Impedanz des CPE folgendermaßen beschrieben werden:

$$\underline{Z}_{CPE} = \frac{1}{V \cdot \omega_0} \cdot \left(\frac{\omega_0}{j\omega} \right)^\alpha = \frac{1}{(j\omega)^\alpha \cdot Y_0}$$

Formel 52

mit

V = CPE-Kapazität

Y_0 = normierte CPE-Kapazität

α = Exponent

ω = Kreisfrequenz

ω_0 = Normierungsfrequenz

Die Normierung soll eine Anpassung des CPE an den Kondensator ermöglichen. Ziel der Normierung ist es, eine zum Kondensator vergleichbare Kapazität zu erhalten. Dabei wird als Normierungsfrequenz die Frequenz ausgewählt, bei der das vermessene System einem Kondensator am meisten ähnelt (Maximum der Phasenverschiebung).

Für den Grenzwert $\alpha=1$ vereinfacht sich Formel 52. Das CPE entspricht einem idealen Kondensator. Für den Wert $\alpha=0,5$ ergibt sich der Grenzfall einer Warburg-Impedanz, mit der sich beispielsweise der Einfluss der Diffusion elektroaktiver Spezies auf eine Elektrodenimpedanz beschreiben lässt. Für den Grenzfall $\alpha = 0$ vereinfacht sich der Ausdruck zum frequenzunabhängigen Ohmschen Widerstand (R) wobei $R = 1/Y_0$ ist.

Somit beschreibt das CPE ein Element, das kapazitive und Ohmsche Eigenschaften in sich vereint.

Physikochemisch lässt sich das CPE-Verhalten durch die Rauheit von Beschichtungen erklären. Sie bewirkt, dass es zu einem Stromfluss innerhalb der Beschichtungen kommt, wodurch sich kein einheitliches Potentialfeld ausbildet. Damit wird die Kapazität des Kondensators erniedrigt. Weitere Ursachen können Abweichungen vom idealen Dielektrikum sein, die zum Beispiel durch Pigmente oder einen vertikalen Leitfähigkeitsgradienten in der Beschichtung verursacht werden und ebenfalls zu Störungen der Homogenität des elektrischen Feldes führen.

Eine Zusammenfassung häufig verwendeter Impedanzelemente zeigt die folgende Tabelle:

Tabelle 3 - Zusammenfassung wichtiger Impedanzelemente

Impedanzelement	Impedanz Z	Phasenverschiebung ϕ in rad	Bemerkung
Widerstand	$Z = R$	0	R = Widerstand
Spule	$Z = j\omega L$	$+\pi/2$	L = Induktivität der Spule
Kondensator	$Z = 1/j\omega C$	$-\pi/2$	
Konstantes Phasenelement	$Z = 1/(j\omega)^n Y_0$	$+n\pi/2; 0 \leq n \leq 1$	
Warburg-Impedanz	$Z = W/(j\omega)^{0.5}$	$-\pi/4$	W = Warburg-Parameter

Zur Beschreibung realer Systeme können elektrische Ersatzschaltbilder aus den Grundelementen generiert und deren Parameter über ein Fitting an die gemessenen Daten ermittelt werden [63], [64], [67], [65].

1.4.1.5 Wirbelstrommessverfahren

Die Messungen werden mit dem FISCHERSCOPE MMS PC Modul Permascope durchgeführt. Beim Wirbelstrommessverfahren kommt eine Drahtspule in einer Sonde zum Einsatz, die von einem elektrischen Wechselstrom durchflossen wird und dadurch ein Magnetfeld aufbaut. Setzt man diese Spule auf das zu vermessende Werkstück auf, durchdringt das Magnetfeld das Werkstück. Nicht magnetische Isolatoren (z.B. Kunststoffe) besitzen keine Wechselwirkungen mit dem Magnetfeld und verändern den Feldverlauf und die Feldstärke nicht. Bei nicht magnetischen elektrischen Leitern (z.B. Aluminium) kommt es zur Induktion von vielen Kreisströmen, die die Feldlinien des Magnetfeldes umschließen. In ihrer Gesamtheit ergeben diese Kreisströme einen resultierenden Wirbelstrom, der parallel zu den Drahtwindungen der Erregerspule verläuft. Bei magnetischen elektrischen Leitern (z.B. Eisen) kommt es zusätzlich zu einer Phasenverschiebung.

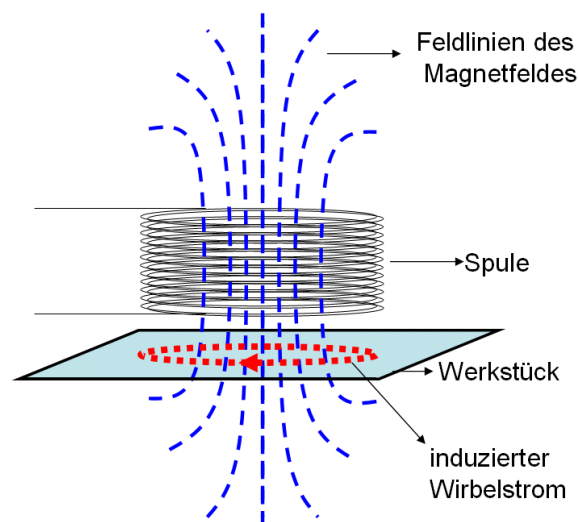


Abbildung 20 - Prinzip des Wirbelstrommessverfahrens

Ein wichtiger Parameter bei der Wirbelstrommessung ist die Eindringtiefe des Magnetfeldes in das Werkstück. Diese ist als die Materialtiefe definiert, bei der die Feldstärke des Magnetfeldes auf 36,8% ($1/e \cdot 100$) im Vergleich zur Magnetfeldstärke an der Oberfläche abgefallen ist. Ist die Messaufgabe die Dickenmessung eines elektrisch leitenden Materials, so muss das Magnetfeld den Werkstoff komplett durchdringen. Will man hingegen die Beschichtung von Aluminiumverbundfolien vermessen, muss die Eindringtiefe so gewählt werden, dass das Substrat möglichst nicht durchdrungen wird, da sonst die Dickenschwankung der Aluminiumfolie als Störgröße bei der Bestimmung der isolierenden Kunststoffbeschichtung auftritt.

Die Eindringtiefe lässt sich nach folgender Formel berechnen:

$$\delta' = \frac{500}{\sqrt{f \cdot \sigma \cdot \mu_{rel}}}$$

Formel 53

mit

δ' = Eindringtiefe [mm]

f = Frequenz des magnetischen Wechselfeldes [Hz]

σ = spezifische elektrische Leitfähigkeit des Materials [$\text{m}\Omega^{-1}\text{mm}^{-2}$]

μ_{rel} = Permeabilität des Probenmaterial (=1 bei nicht magnetischen Materialien)

Die kritische Eindringtiefe, ab der keine Störungen durch das elektrisch leitende Grundmaterial mehr auftritt, kann nur abgeschätzt werden und entspricht in etwa der 1,7 fachen Dicke der Eindringtiefe. Die tatsächliche Reichweite des Magnetfeldes kann experimentell ermittelt werden, indem man Substratmessungen durchführt und die Dicke des Substrates so lange erhöht, bis sich die Messergebnisse nicht mehr verändern.

Der Messeffekt bei der Wirbelstrommessung beruht nun darauf, dass die induzierten Kreisströme und der daraus resultierende Wirbelstrom nach der Lenz'schen Regel ebenfalls ein Magnetfeld erzeugen, das dem Magnetfeld der Spule entgegen gerichtet ist. Dieses beeinflusst die elektrischen Daten der Spule und verändert deren Impedanz |Z|.

Die Impedanz, welche die Spule ohne Messgut besitzt, wird auch als Leerwert der Spule bezeichnet. Sie ergibt sich in der komplexen Darstellung aus der Vektoraddition des Ohmschen Widerstandes der Spule R [Ω] (Realteil) und des Blindwiderstandes, der von der Spannungsfrequenz f [Hz] und von der Selbstinduktion L [H] der Spule abhängt R_{blind} [Ω] (Imaginärteil).

$$R_{blind} = 2 \cdot \pi \cdot f \cdot L$$

Formel 54

$$L = \frac{n^2 \cdot A}{l} \cdot \mu_{rel}$$

Formel 55

mit

$n =$ Windungszahl der Spule [-]

$A =$ Querschnittsfläche [m^2]

$l =$ Länge der Spule [m]

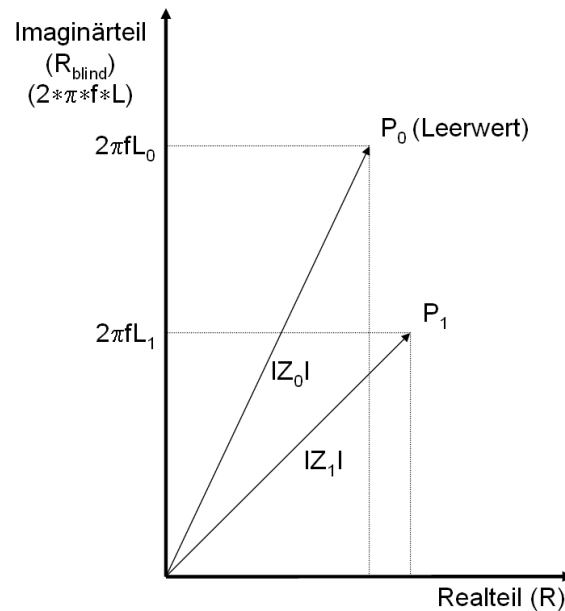


Abbildung 21 - Darstellung der Spulenimpedanz in der komplexen Zahlenebene

Das Magnetfeld des Messgutes bewirkt, dass sich sowohl der Ohmsche als auch der Blindwiderstand ändern. Die Impedanz erhält dadurch einen anderen Betrag ($|Z_1|$) und eine andere Ausrichtung.

Die Impedanz der Spule hängt von den Messsondeneigenschaften (Prüfspulenaufbau, Frequenz des Wechselfeldes), vom Messgut (spezifische elektrische Leitfähigkeit, Permeabilität, erfasstes Volumen des elektrisch leitenden Materials) und vom Abstand der Tastspule zum elektrisch leitenden Material ab.

Betrachtet man die relative Impedanz (Quotient aus Blindwiderstand bzw. ohmscher Widerstand und Leerwert) in Abhängigkeit der Dicke (d) des elektrisch leitenden Materials, so erhält man für jedes elektrisch leitende Material einen charakteristischen Kurvenverlauf (siehe Abbildung 22).

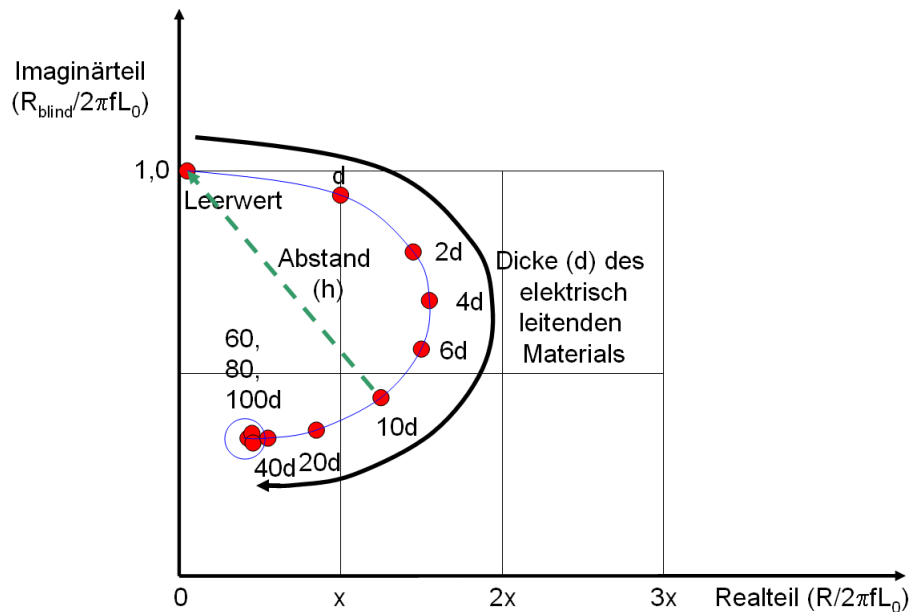


Abbildung 22 - Abhängigkeit der relativen Impedanz von der Dicke eines elektrisch leitenden Materials bei der Wirbelstrommessung

Hat man den dargestellten Kurvenverlauf für ein Material durch Messung verschiedener Materialdicken ermittelt und das System darauf kalibriert, so ist eine Bestimmung der Dicke bis zu einem bestimmten Punkt (40d in Abbildung 22) möglich. Ab diesem Punkt führt eine weitere Steigerung der Materialdicke kaum zu Veränderungen der Impedanz, da die Eindringtiefe des Magnetfeldes erreicht ist.

Ein Störfaktor bei der Dickenbestimmung von elektrisch leitenden Materialien ist der so genannte Abhebeeffekt. Dieser kommt immer dann zustande, wenn die Spule nicht richtig auf dem Material aufsitzt. Ursache dafür kann z.B. eine raue Materialoberfläche oder Krümmung sein.

Bewegt man die Tastspule von der Materialoberfläche weg, so bewegt sich der jeweilige Impedanzwert vom Startwert in der komplexen Zahlenebene mit zunehmendem Abstand (h) geradlinig auf den Leerwert der Spule zu. In Abbildung 22 ist die Veränderung der Impedanz beim Abheben der Sonde eines Materials der Dicke 10d exemplarisch dargestellt.

Dieser Abhebeeffekt ist bei der Messung von Isolatorschichten auf elektrischen Leitern (z.B. Heißsiegelack auf Aluminiumfolien) der eigentliche Messeffekt, da die Dicke der Isolatorschicht dem Abstand (h) zum leitfähigen Grundmaterial entspricht.

Eine Kalibrierung des Systems ist durch Aufsetzen von Isolatoren definierter Schichtdicke auf ein elektrisch leitendes Grundmaterial möglich. Störeffekt bei der Messung von Isolatorschichtdicken ist, wie oben dargestellt, die Schichtdicke des elektrisch leitenden Materials. Idealerweise besitzt der elektrische Leiter deshalb eine Schichtdicke weit oberhalb der Eindringtiefe, was zum Beispiel durch den Einsatz von Sonden hoher Messfrequenz erreicht werden kann (siehe Formel 53). Damit ist der Abstandsmesswert (h) unabhängig von der Materialschwankung des elektrisch leitenden Grundmaterials. Die folgende Abbildung zeigt die Änderung des Impedanzbetrags in Abhängigkeit vom Abstand (h). [13], [66]

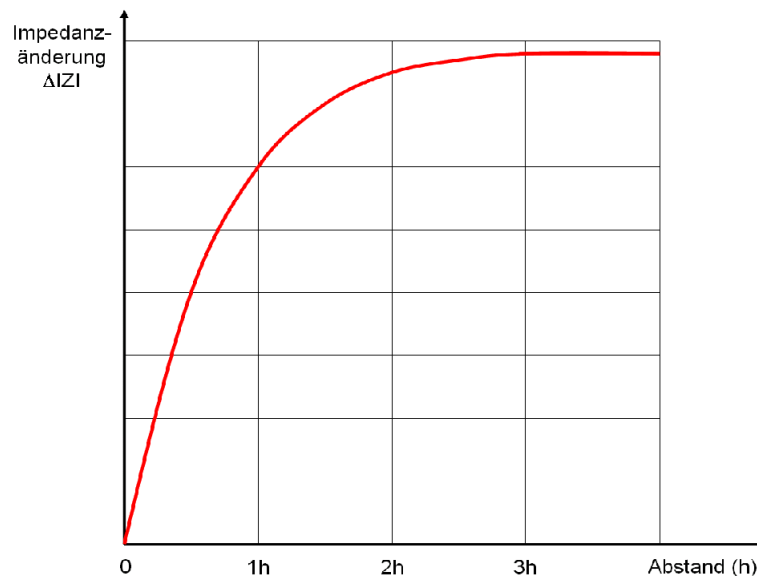


Abbildung 23 - Impedanzbetragsänderung in Abhängigkeit vom Abstand der Sonde zum elektrisch leitfähigen Grundmaterial

Die in dieser Arbeit eingesetzte Wirbelstromsonde ETA 3,3-5,6-HF besitzt eine Frequenz von 20 MHz. Mit einer elektrischen Leitfähigkeit des Aluminiums von ca. $37 \text{ m}/\Omega\text{mm}^2$ bei 20°C [67] berechnet sich nach Formel 53 eine Eindringtiefe von $18,4 \mu\text{m}$. Somit kann eine kritische Eindringtiefe von ca. $31,2 \mu\text{m}$ geschätzt werden.

Als Folge muss bei der Beschichtungsbestimmung von dünnen Blisterfolien (Aluminiumdicke $20 \mu\text{m}$) mit einer Aluminiumdickenabhängigkeit der Messung gerechnet werden. Inwiefern dieser Einfluss praktische Relevanz besitzt, wird im Rahmen der Robustheitsprüfung bei der Messmethodenentwicklung zur Wirbelstrommessung ermittelt.

1.5 Beurteilung analytischer Methoden

Analytische Methoden können mit Hilfe verschiedener Kenngrößen charakterisiert und bewertet werden.

1.5.1 Validierungsparameter

Validierung bezeichnet die Prüfung und Dokumentation der Qualität sowie der Eignung von Prozessen für einen bestimmten Zweck. Neben Methoden der Herstellung müssen auch analytische Methoden, beispielsweise Verfahren bei der Qualitätskontrolle von Arzneimitteln validiert werden. Eine konkrete und detaillierte Beschreibung der Anforderungen für die Validierung analytischer Methoden liefert die ICH Harmonised Tripartite Guideline „Validation of analytical procedures“ [11].

Dort werden die Anforderung an die Validierung von Analysenmethoden nach den Vorschriften von Europäischer Union, USA und Japan zusammengefasst.

In der Richtlinie wird eine Validierung für jede neue Analysenmethode gefordert. Zusätzlich kann eine Revalidierung notwendig werden, wenn sich bei einem bereits validierten Verfahren die Synthese des Analyten, die Zusammenstellung des Endproduktes oder einzelne Schritte der analytischen Methode ändern.

Man unterscheidet zwischen Identitätstests, quantitativen Tests auf Verunreinigungen, Grenztests für die Kontrolle von Verunreinigungen und Gehaltsbestimmungen.

Identitätstests sollen die Identität eines Analyten in einer Probe beweisen. Normalerweise geschieht dies durch den Vergleich eines Spektrums, Chromatogramms oder einer chemischen Reaktion mit einer Referenzsubstanz.

Beim Test auf Verunreinigungen unterscheidet man zwischen Grenztests und quantitativen Bestimmungen. An beide Arten der Bestimmung werden unterschiedliche Anforderungen gerichtet.

Gehaltsbestimmungen meinen die quantitative Bestimmung des aktiven Anteils von Arzneistoffproben und Arzneimitteln oder die Bestimmung anderer ausgewählter Komponenten im Arzneimittel. Alle Referenzmaterialien und Substanzen, die für die Validierungstests verwendet werden, sollten gut charakterisiert und der Aufbau bzw. die Reinheit dokumentiert sein.

Folgende Tabelle zeigt welche Parameter für unterschiedliche Analysearten zu validieren sind.

Tabelle 4 - Parameter zur Validierung unterschiedlicher Analysearten

Validierungsparameter	Art der analytischen Methode			
	Identitätstest	Verunreinigungen (Gehaltsbestimmung)	Verunreinigungen (Grenztest)	Gehaltsbestimmung
Richtigkeit		X		X
Wiederholbarkeit		X		X
Intermediäre Präzision		X		X
Spezifität	X	X	X	X
Nachweisgrenze			X	
Bestimmungsgrenze		X		
Linearität		X		X
Analysenbereich		X		X

Spezifität

Bei der Spezifität eines analytischen Verfahrens, geht es darum den Analyten eindeutig in einem zu erwartenden Stoffgemisch (z.B. Arzneistoff, Verunreinigungen, Hilfsstoffe) zu erfassen.

Identitätstests sollten zwischen Materialien, (z.B. strukturell ähnlichen Substanzen) die in einer Probe enthalten sein können, unterscheiden können. Bei Anwesenheit des Analyten sollten sie positiv ausfallen, bei Abwesenheit negativ.

Gehaltsbestimmungen und Tests auf Verunreinigungen müssen ebenfalls spezifisch sein. Das heißt, dass Verunreinigungen von allen anderen Stoffen getrennt detektierbar sein müssen. Dies kann in der Chromatographie z.B. durch repräsentative Chromatogramme belegt werden. Setzt man nicht spezifische Verfahren für die Gehaltsbestimmung ein, sollte durch andere unterstützende Verfahren weitreichende Spezifität gesichert werden.

Sind Verunreinigungen bekannt und verfügbar, so wird die zu bestimmende Substanz mit unterschiedlichen Konzentrationen der Verunreinigungen vermischt. Die Gehaltsbestimmung sollte bei Proben mit und ohne Verunreinigungen das gleiche Ergebnis liefern. In einem Test auf Verunreinigungen sollten die vermischten Komponenten voneinander getrennt werden können.

Sind keine Verunreinigungen verfügbar, kann der Beweis der Spezifität der Methode durch den Vergleich mit einer anderen, validierten, gut charakterisierten Methode erbracht werden.

Linearität

Die Linearität eines Analyseverfahrens steht dafür, dass die Ergebnisse der Analyse proportional zum Gehalt oder der Menge des Analyten sind. Die Linearität sollte über den gesamten Analysenbereich demonstriert werden. Dazu können sowohl Reinsubstanzen als auch Gemische (z.B. Arzneistoff und Matrix) in unterschiedlichen Konzentrationen herangezogen werden. Die Linearität sollte durch angemessene mathematische Verfahren, wie z.B. eine lineare Regression, belegt werden. Neben Korrelationskoeffizient und Steigung der Regressionsgeraden sollte auch die Abweichung der einzelnen Datenpunkte von der Regressionsgeraden sowie der y-Achsenabschnitt angegeben werden.

Analysenbereich

Unter Analysenbereich versteht man das Intervall zwischen der höchsten und niedrigsten Konzentration des Analyten, für die das Verfahren akzeptable Präzision, Richtigkeit und Linearität zeigt. Der Analysenbereich sollte auf jeden Fall einen über den zu erwartenden Konzentrationsbereich hinausgehenden Bereich abdecken (z.B. Arzneistoff-Gehaltsbestimmung +/- 20% der Sollkonzentration).

Richtigkeit

Die Richtigkeit gibt an wie gut die gemessene Menge und die tatsächliche Menge eines Analyten in einer Probe übereinstimmen. Die Richtigkeit sollte über den ganzen Analysenbereich gezeigt werden.

Auf die Richtigkeit kann geschlossen werden, wenn zuvor Präzision, Linearität und Spezifität bewiesen wurden. Weiter kann die Richtigkeit durch den Vergleich der Analysenmethode mit einer anderen validierten, gut charakterisierten Methode erbracht werden. Alternativ kann die Richtigkeit über eine Referenzsubstanz bekannter Reinheit bestimmt werden.

Präzision

Bei wiederholter Vermessung derselben Probe mit einer Messmethode sollten die erhaltenen Werte möglichst gut übereinstimmen. Dies wird als Präzision bezeichnet. Ausgedrückt wird die Präzision als Varianz, Standardabweichung oder Variationskoeffizient der gemessenen Werte.

Man unterscheidet zwischen den drei Präzisionsarten Wiederholbarkeit, zwischenzeitliche (intermediate) Präzision und Reproduzierbarkeit.

Die Wiederholbarkeit steht für die Präzision kurz hintereinander durchgeführter Messungen unter den gleichen Bedingungen.

Die zwischenzeitliche Präzision erfasst Variationen innerhalb eines Labors. Die wiederholten Messungen werden z.B. an unterschiedlichen Tagen, durch unterschiedliche Personen oder mit unterschiedlichem Equipment durchgeführt.

Die Reproduzierbarkeit einer Methode ist die Präzision bei Durchführung der Messungen in unterschiedlichen Laboren. Die Ergebnisse können zur Standardisierung einer Methode verwendet werden. Standardisierte Analyse-Methoden werden z.B. für Arzneibücher benötigt jedoch nicht für die Zulassung eines Arzneimittels.

Nachweisgrenze und Bestimmungsgrenze

Die Nachweisgrenze eines Verfahrens ist die Minimalkonzentration, bei der ein Analyt gerade noch nachgewiesen werden kann.

Die Bestimmungsgrenze ist die Minimalkonzentration eines Analyten, die bei einem bestimmten Verfahren noch mit ausreichender Präzision und Richtigkeit quantifiziert werden kann.

Robustheit

Die Robustheit ist ein Indikator für die Reproduzierbarkeit eines Verfahrens während des normalen Gebrauchs. Bei wiederholten Messungen werden kleine Variationen an der Methode vorgenommen, die auch bei einer späteren Routinemessung vorkommen können. Diese Variationen dürfen das Ergebnis nicht übermäßig beeinflussen.

1.5.2 Messgerätefähigkeit

Unter der Messgerätefähigkeit (auch Prüfmittelfähigkeit) versteht man das Verhältnis einer Spezifikation des Messgutes, wie z.B. die Toleranzbreite der Dicke einer Beschichtung, zur Wiederholpräzision des Messgerätes. Die Messgerätefähigkeit liefert Angaben über die Eignung eines Prüfmittels für die Durchführung bestimmter Prüfaufgaben.

Von der kritischen Messgerätefähigkeit spricht man, wenn neben der Präzision des Messgerätes auch noch die Richtigkeit der Bestimmung in das Verhältnis mit einbezogen wird [68].

Die Berechnung der Messgerätefähigkeit und der kritischen Messgerätefähigkeit erfolgt über Formel 56 und Formel 57.

$$c_g = k \cdot \frac{r}{s_w}$$

Formel 56

$$c_{gk} = \frac{k_1 \cdot r - |(x_r - \bar{x}_m)|}{k_2 \cdot s_w}$$

Formel 57

mit

c_g = Messgerätefähigkeit

c_{gk} = kritische Messgerätefähigkeit

k, k_1, k_2 = Konstanten

r = Bereich der Messwertstreuung bezogen auf den Toleranzbereich des Merkmals (Obergrenze Spezifikation – Untergrenze Spezifikation)

s_w = Streuung des Prüfmittels unter Wiederholbedingungen
(Wiederholbarkeit der Methode)

x_r = richtiger Wert der Messgröße

\bar{x}_m = Mittelwert der gemessenen Werte

Gebräuchliche Definitionen der Konstanten sind $k = 1/30$, $k_1 = 0,1$ und $k_2 = 3$. Häufig wird als Bedingung für die Eignung des Messgerätes bzw. der Messmethode eine Messgeräte- und kritische Messgerätefähigkeit von größer oder gleich 1,33 (= Vertrauensbereich 99,73 %) gefordert.

1.5.3 Messguterfassung

Die „Messguterfassung“ ist eine, im Rahmen dieser Arbeit selbst definierte Kenngröße. Analog zur Präzision soll die Streuung der Methode durch wiederholte Messungen einer Probe bestimmt werden. Da die Definition der Präzision in der ICH Richtlinie zur Validierung analytischer Verfahren [11] von homogenen Probe ausgeht (z.B. mehrmalige Bestimmung einer Standardlösung) wird durch die Präzision ausschließlich die Variabilität der Messmethode erfasst. Bei der Bestimmung der Beschichtungen von Folien wird diese Präzision über die mehrmalige Vermessung der Folie an exakt der gleichen Stelle ermittelt.

Da Folienschichten und Beschichtungen allerdings inhomogene Messproben darstellen und Messergebnisse folglich stark vom Ort der Messung abhängig sind, genügt die Bestimmung der Präzision nicht, um eine Eignung der Messmethode zu beweisen.

Durch wiederholte Vermessung einer Folienprobe an verschiedenen Messpunkten lässt sich eine Streuung berechnen, die sowohl die Inhomogenität der Probe, als auch die Variabilität der Messmethode beinhaltet. Diese Streuung zeigt, wie gut die durch eine Messmethode stichprobenartig ermittelten Messwerte den wahren Wert eines Prüfmusters repräsentieren und wird deswegen in dieser Arbeit als „Messguterfassung“ bezeichnet.

Gute „Messguterfassungen“ zeigen demnach Methoden, die eine hohe Präzision besitzen und zusätzlich durch die Erfassung einer großen Folienfläche, lokale Unterschiede in der Beschichtungsdicke und Folienbeschaffenheit herausmitteln.

Will man die „Messguterfassung“ unterschiedlicher Verfahren vergleichen, müssen die Bestimmungen an den gleichen Messproben erfolgen, um vergleichbare Variabilität des Messgutes sicherzustellen.

2 Spezieller Teil

2.1 Materialien

2.1.1 Flüssige Heißsiegelacke

HSL(FEST) (Hersteller A)

HSL(FEST) ist ein Heißsiegelack, der zur festen Siegelung von Aluminiumfolien gegen die Materialien PVC und PVDC geeignet ist. Die Basis des Heißsiegelackes besteht aus PVCAC (Polyvinylchlorid-Polyvinylacetat-Copolymer) und Harzen von Butylmethacrylat. Der flüssige Lack enthält die Lösungsmittel Aceton und Methyläthylketon.

HSL(PEEL) (Hersteller B)

HSL(PEEL) ist ein peelfähiger Heißsiegelack, der zur Siegelung von Aluminiumfolien gegen das Material PVC geeignet ist. Die Basis des Heißsiegelacks ist PVCAC-Acrylat (Polyvinylchlorid-Polyvinylacetat-Copolymer-Acrylat). Der flüssige Lack enthält zusätzlich eine Lösungsmittelkomponente.

2.1.2 Blisterfolien

Aluminiumfolie 20 µm hart (Hersteller A)

Aluminiumfolie 20 µm hart ist eine unbeschichtete Aluminiumfolie, die zur Herstellung von Blister-Deckfolien verwendet wird. Die Aluminiumfolie darf nach der Spezifikation eine Dicke zwischen 18,4 µm und 21,6 µm besitzen.

Aluminiumfolie 38 µm weich (Hersteller B)

Aluminiumfolie 38 µm weich ist eine unbeschichtete Aluminiumfolie, die zur Herstellung von Blister-Deckfolien verwendet wird. Die Aluminiumfolie darf nach der Spezifikation eine Dicke zwischen 35,0 µm und 41,0 µm besitzen.

DF(20µm;HSL(FEST)) (Hersteller A)

DF(20µm;HSL(FEST)) ist eine Aluminiumdeckfolie. Die Trägerschicht besteht aus hartem Aluminium und besitzt nach der Spezifikation eine Dicke zwischen 18,4 µm und 21,6 µm. Sie ist auf der Glanzseite mit Heißsiegelack HSL(FEST) lackiert. Das aufgetragene Flächengewicht muss nach der Spezifikation zwischen 5,0 g/m² und 9,0 g/m² liegen. Auf der Mattseite folgen Druckvorlack, Druck und Überlack. Anwendung findet die Folie als Durchdrückfolie für PVC-Blister.

DF(25µm;HSL(FEST)) (Hersteller A)

DF(25µm;HSL(FEST)) ist eine Aluminiumdeckfolie. Die Trägerschicht ist aus weichem Aluminium und besitzt nach der Spezifikation eine Dicke zwischen 23,0 µm und 27,0 µm. Sie ist auf der Glanzseite mit Heißsiegelack HSL(FEST) lackiert. Das aufgetragene Flächengewicht muss nach der Spezifikation zwischen 5,0 g/m² und 9,0 g/m² liegen. Auf der Mattseite folgen Druckvorlack, Druck und Überlack. Anwendung findet die Folie als Durchdrückfolie für PVC-Blister.

DF(38µm;HSL(FEST A)) (Hersteller B)

DF(38µm;HSL(FEST A)) ist eine Aluminiumdeckfolie. Die Trägerschicht ist aus weichem Aluminium und besitzt nach der Spezifikation eine Dicke zwischen 35,0 µm und 41,0 µm. Sie ist auf der Glanzseite mit Heißsiegelack HSL(FEST A) lackiert. Das aufgetragene Flächengewicht muss nach der Spezifikation zwischen 5,5 g/m² und 8,5 g/m² liegen. Auf der Mattseite folgt ein Schutzlack. Anwendung findet die Folie als Durchdrückfolie für PVC-Blister.

DF(PEEL-PUSH) (Hersteller B)

DF(PEEL-PUSH) ist eine Aluminiumdeckfolie. Die Trägerschicht ist aus weichem Aluminium und besitzt nach der Spezifikation eine Dicke zwischen 35,0 µm und 41,0 µm. Sie ist auf der Glanzseite mit Heißsiegelack HSL(FEST A) lackiert. Das aufgetragene Flächengewicht muss nach der Spezifikation zwischen 5,5 g/m² und 8,5 g/m² liegen. Auf der Mattseite ist die Aluminiumfolie gegen eine Polyesterfolie kaschiert, deren Dicke nach der Spezifikation zwischen 10,8 µm und 13,2 µm liegen muss.

Auf die Polyesterfolie ist eine Papierfolie (Sulfatpapier, gebleicht, glänzend) kaschiert, deren Dicke zwischen 22,5 g/m² und 27,5 g/m² liegen muss. Anwendung findet die Folie als peel-off-push-through Folie für PVC-Blister.

VF(COLDFORM;HSL) (Hersteller B)

VF(COLDFORM;HSL) ist eine Aluminiumverbundfolie. Die Trägerschicht ist aus weichem Aluminium und besitzt nach der Spezifikation eine Dicke zwischen 41,0 µm und 49,0 µm. Sie ist auf der Glanzseite gegen eine oPA-Folie kaschiert, deren Dicke nach der Spezifikation zwischen 22 µm und 28 µm liegen muss. Auf der Mattseite ist VF(COLDFORM;HSL) mit Heißsiegelack HSL(FEST B) lackiert. HSL(FEST B) besteht aus 3 Komponenten, einem Polyvinylchlorid-Polyvinylacetat-Copolymer, einem Polyacrylat (Monomere: Methylmethacrylat, n-Butylmethacrylat) und einem EPDM-Polymer (Monomere: Ethen, Propen, Ethylidennorborenen). Der Lack ist getrübt, da die 3 Komponenten eine gewisse Unverträglichkeit zueinander besitzen. Durch die Zusammensetzung ist der Lack sowohl für die Versiegelung gegen polare Siegelschichten (z.B. PVC, PET) als auch für die Versiegelung gegen unpolare Siegelschichten (z.B. PP) geeignet. Das aufgetragene Flächengewicht muss nach der Spezifikation zwischen 5,5 g/m² und 8,5 g/m² liegen. Anwendung findet VF(COLDFORM;HSL) als verformbare Bodenfolie für Coldform-Blister.

DF(PEEL;HSL) (Hersteller B)

DF(PEEL;HSL) ist eine Aluminiumdeckfolie. Die Trägerschicht ist aus weichem Aluminium und besitzt nach der Spezifikation eine Dicke zwischen 35,0 µm und 41,0 µm. Sie ist auf der Glanzseite mit Heißsiegelack HSL(PEEL) lackiert. Das aufgetragene Flächengewicht muss nach der Spezifikation zwischen 4,3 g/m² und 6,7 g/m² liegen. Auf der Mattseite folgen Druckvorlack, Druck und Überlack. Anwendung findet DF(PEEL;HSL) als Peelfolie für PVC-Blister.

Peel-VF(COLDFORM;HSL) (selbst hergestellte Versuchsfolie)

Peel-VF(COLDFORM;HSL) ist eine in dieser Arbeit entwickelte Versuchsfolie. Zur Herstellung wird die reguläre Deckfolie VF(COLDFORM;HSL) verwendet. Mit Zellstofftüchern, die mit Ethylacetat befeuchtet sind, wird die Heißsiegelackschicht von der Deckfolie durch Abwischen entfernt.

Im Anschluss wird eine Heißsiegelacksschicht des peelfähigen Lackes HSL(PEEL) unter Verwendung von Rakel 2 aufgezogen, charakterisiert und getrocknet (siehe 2.3.1.2 Präparation und Charakterisierung von Deckfolien). Das aufgetragene Flächengewicht des Heißsiegelackes liegt zwischen 2,8 g/m² und 3,2 g/m².

VF(COLDFORM;PVC60) (Hersteller A)

VF(COLDFORM;PVC60) ist eine Aluminiumverbundfolie. Die Trägerschicht ist aus weichem Aluminium und besitzt nach der Spezifikation eine Dicke zwischen 43,24 µm und 50,76 µm. Sie ist auf der Mattseite gegen eine oPA-Folie kaschiert, deren Dicke nach der Spezifikation zwischen 22,25 µm und 27,5 µm liegen muss. Auf der Glanzseite ist die Aluminiumfolie gegen eine Hart-PVC-Folie kaschiert, deren Dicke nach der Spezifikation zwischen 54,0 µm und 66,0 µm liegen muss. Der Kaschierkleber darf nach der Spezifikation ein Flächengewicht zwischen 3,2 g/m² und 4,8 g/m² besitzen. Anwendung findet VF(COLDFORM;PVC60) als verformbare Bodenfolie zur Herstellung von Coldform-Blistern.

VF(COLDFORM;PVC30) (Hersteller B)

VF(COLDFORM;PVC30) ist eine Aluminiumverbundfolie. Die Trägerschicht ist aus weichem Aluminium und besitzt nach der Spezifikation eine Dicke zwischen 41,4 µm und 48,6 µm. Sie ist auf der Mattseite gegen eine oPA-Folie kaschiert, deren Dicke nach der Spezifikation zwischen 22,5 µm und 27,5 µm liegen muss. Auf der Glanzseite ist die Aluminiumfolie gegen eine Hart-PVC-Folie kaschiert, deren Dicke nach der Spezifikation zwischen 27,0 µm und 33,0 µm liegen muss. Der Kaschierkleber darf nach der Spezifikation ein Flächengewicht zwischen 2,1 g/m² und 3,9 g/m² besitzen. Anwendung findet VF(COLDFORM;PVC30) als verformbare Bodenfolien zur Herstellung von Coldform-Blistern.

VF(PVC) (Hersteller C)

VF(PVC) ist eine harte, glasklare PVC-Folie, deren Dicke nach der Spezifikation zwischen 237,5 g/m² und 262,5 g/m² liegen muss. Anwendung findet VF(PVC) als thermoformbare Bodenfolie für Kunststoffblister.

Die in Punkt 2.1.1 und 2.1.2 aufgeführten Daten sind den Spezifikationsdatenblättern der Folien-Hersteller entnommen. [69], [70], [71]

2.1.3 Sonstige Materialien

Filterpapier

Für impedanzspektroskopische Bestimmungen von Folienbeschichtungen werden Filter Discs (Qual.) (Grade: 3 hw, Dia.: 50 mm, 65 g/m², Qty.: 100) der Firma sartorius stedim biotech, Göttingen eingesetzt.

Kaliumdihydrogenphosphat/di-Kaliumhydrogenphosphat-Puffer

Für impedanzspektroskopische Bestimmungen von Folienbeschichtungen wird aus Kaliumdihydrogenphosphat (KH₂PO₄) zur Analyse der Firma Merck KGaA, Darmstadt, di-Kaliumhydrogenphosphat (K₂HPO₄) (Art.-Nr. 6875.2) der Firma Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe und entmineralisiertem Wasser eine 1 molare Pufferlösung hergestellt. Ausgehend von dieser Lösung werden durch Verdünnung mit entmineralisiertem Wasser weitere Pufferkonzentrationen hergestellt.

Gesättigte Kochsalzlösung

Zur Herstellung einer gesättigten Kochsalzlösung wird entmineralisiertes Wasser mit einem Überschuss an Natriumchlorid reinst der Firma Riedel-de Haën, Seelze gemischt.

Schneidklemmen

Zur Kontaktierung von Aluminiumfolien bei impedanzspektroskopischen Messungen werden als Schneidklemmen Pfostenstecker 10 Pol Rastermass 2 mm der Firma RM Computertechnik GmbH, Hilden verwendet.

Folienkondensatoren

Zur Funktionsüberprüfung der impedanzspektroskopischen Messmethode werden verschiedene Folienkondensatoren mit den Nennkapazitäten 2,7 nF, 10 nF, 22 nF und 82 nF verwendet.

Plangläser

Zur Funktionsüberprüfung des Interferometers CHR 150-E werden 2 zertifizierte Plangläser aus Quarz mit der Oberflächengenauigkeit von 1/20 x 632,8 nm der Firma Edmund Industrial Optics, Barrington, USA verwendet.

Endmaße

Zur Funktionsüberprüfung des Interferometers CHR 150-E werden vier „Cera Block“ Parallelendmaße der Toleranzklasse 0 mit den Nennmaßen 1,005 mm 1,010 mm, 1,040 mm und 1,140 mm der Firma Mitutoyo, Kawasaki, Japan verwendet.

Placebo-Tabletten

Zum Befüllen der Kunststoffblister, die in der Studie zur Untersuchung der Benutzerfreundlichkeit zum Einsatz kommen, werden klinische Placebotabletten der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG verwendet. Die Tabletten sind oblong geformt. Sie besitzen eine Länge von 15,17 mm, eine Breite von 7,10 mm und eine Höhe 5,58 mm.

Labortücher

Zur Entfernung von Heißsiegelackbeschichtungen werden die Labortücher 7216 aus Zellstoff der Firma Kimberly-Clark Professional, Koblenz-Rheinhafen verwendet.

Ethylacetat

Zur Entfernung von Heißsiegelackbeschichtungen wird Ethylacetat EMPROVE® exp Ph Eur, BP, NF der Firma Merck KGaA, Darmstadt verwendet.

Salpetersäure

Zur Entfernung der oPA-Lamine auf Aluminium-Blisterfolien wird Salpetersäure 65% zur Analyse der Firma AppliChem GmbH, Darmstadt verwendet.

Gold coated microscope Slide

Zur Messung des backgrounds bei IR-spektroskopischen Bestimmungen mit der Einheit Foundation Series Model-No. 007-195 (S/N 433) wird ein Gold Coated Microscope Slide Part No. 4004-452 der Firma Thermo Scientific GmbH, Dreieich eingesetzt.

Kalibrierfolien

Zur Kalibrierung des Betarückstreuverfahrens und zur Funktionsüberprüfung der IRRAS-Einheit wird das Kalibrierfolienset Kal-NS C14 (Sr.No: ZKVI) verwendet, das die Schichtdickenstandards 3,2 µm (250806 LTL), 7,3 µm (250806 LQT) und 19 µm (250806 LNS) sowie den Kunststoff 00 beinhaltet. Zur Kalibrierung des Wirbelstromverfahrens werden die Kalibrierfolien 11,7 µm ± 0,5 µm (131207XNR) (Best. Nr.: 601-477) und die Kalibrierfolie 248 µm ± 1,5 µm (030908FWC) (Best. Nr.: 601-485) verwendet. Alle Kalibrierfolien werden von der Firma Helmut Fischer GmbH, Sindelfingen bezogen.

Helium

Zur Begasung von Coldform-Blistern beim Helium-Lecktest wird Helium 4.6 der Firma Messer Group GmbH, Sulzbach verwendet. Zur Kalibrierung des Helium-Lecktester L 200 wird zertifiziertes Prüfgas der Heliumkonzentration 900 ppm der Firma Air Liquide Deutschland GmbH, Düsseldorf verwendet. Für µ-GC Messungen wird als Trägergas Helium 4.6 der Firma Air Liquide Deutschland GmbH, Düsseldorf eingesetzt.

Tesa Powerstripes

Zur Vorbereitung der Blister für die µ-GC Messungen werden tesa Powerstripes der Firma Tesa, Hamburg verwendet.

Tesa Film

Zur Vorbereitung der Blister für die µ-GC Messungen und zur Prüfung der Peelkräfte von Peel- und Peel-Push-Blistern im Schälversuch wird Tesafilm kristallklar der Firma Tesa, Hamburg verwendet.

Feuchtenormale

Zur Kalibrierung der µ-GC Methode werden die rotronic Feuchtenormale 10% fh rF RH (25°C; 10,2% rh) (Artikelnummer EA 10-SCS), 20% fh rF RH (25°C; 20,2% rh) (Artikelnummer EA 20-SCS), 35% fh rF RH (25°C; 35,2% rh) (Artikelnummer EA 35-SCS), 50% fh rF RH (25°C; 50,2% rh) (Artikelnummer EA 50-SCS), 65% fh rF RH (25°C; 65,1% rh) (Artikelnummer EA 65-SCS) und 80% fh rF RH (25°C; 80,0% rh) (Artikelnummer EA 80-SCS) der Firma rotronic AG, Bassersdorf, Schweiz verwendet.

2.2 Verwendete Geräte und Apparaturen

Interferometrie

Die interferometrischen Messungen erfolgen mit dem Messgerät CHR 150-E (S/N: 289-A.0/1212-09) der Firma Precitec Optronik GmbH, Rodgau-Dudenhofen. Als Messkopf wird der interferometrische Messkopf (S/N: 1710/0016-04) mit einem Spot von 40 µm eingesetzt.

Für kontinuierliche Messungen ohne Software wird eine Messachse verwendet, die in der Feinmechanikerwerkstatt der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG nach Skizzen von Lukas Mühlfeld angefertigt wurde. Zur Visualisierung interferometrischer Messergebnisse wird die Software CHRview der Firma Precitec Optronik GmbH, Rodgau-Dudenhofen eingesetzt.

IR-Spektroskopie

Für IR-Messungen wird das FT-IR Spektrometer Nexus 470 (S/N: AESO 0100501) mit dem Modul Foundation Series Model-No. 007-195 (S/N 433) der Firma Thermo Scientific GmbH, Dreieich eingesetzt. Die Steuerung des IR-Spektrometers und die Auswertung der Spektren erfolgt mit Hilfe der Software OMNIC 8.0.342.

Wirbelstrommessungen und Betarückstreuverfahren

Wirbelstrommessungen und Messungen nach dem Betarückstreuverfahren erfolgen mit dem Equipment der Firma Helmut Fischer GmbH, Sindelfingen. Als Auswerteeinheit wird für beide Messtechniken ein Fischerscope MMS PC (S/N 080001192) eingesetzt. Für Wirbelstrommessungen wird das Messstativ V12 Grau und die Messsonde ETA3.3-5.6-HF, für Betarückstremessungen die Handmesssonde Z15NGA-TC, ausgestattet mit dem Strahler C-14, eingesetzt.

Impedanzspektroskopie

Für impedanzspektroskopische Messungen wird eine Im6ex (S/N 14647) der Firma Zahner-Elektrik GmbH Co. KG, Kronach verwendet. Als Aufsatzelektrode wird die „shielded cylinder electrode (diameter 5 cm)“ des COLT KIT eingesetzt. Die Steuerung des Messgerätes und die Auswertung der Daten erfolgt mit der Software Thales (Version Z1.17 (08.10.09)).

Topographische Oberflächenmessungen

Topographische Oberflächenmessungen erfolgen mit dem Messgerät CHR 150 N (S/N optics: 0281-0.2000/022-01, S/N electronics: 01.43.0343) in Kombination mit dem 3D-Messsystem MicroProf 200 (S/N: MPR 1064) der Firma Fries Research & Technology GmbH, Bergisch Gladbach. Als Messkopf wird ein FRT CWL 600 μm eingesetzt. Als Steuerungssoftware wird Acquire 1.34 Copyright 1996-2008 by FRT GmbH, zur Auswertung wird FRT Mark III V 3.8.20 Copyright 1995-2008 by FRT GmbH eingesetzt.

Mikroskopische Aufnahmen

Mikroskopische Aufnahmen erfolgen mit dem Mikroskop SZ61TR und der Digitalkamera SP-500 UZ der Firma Olympus Deutschland GmbH, Hamburg.

Waage

Wägungen erfolgen mit der Waage ME 235S-OCE der Firma Waage Kissling GmbH, Rimbach.

Mechanische Dickenmessung

Mechanische Dickenmessungen erfolgen mit dem Dickenmessgerät 412 B-F der Firma Sony Precisions Technology, Stuttgart. Die Bestimmungen der Blistergeometrien erfolgen mit dem Digitalmessschieber CD-20DCX der Firma Mitutoyo, der von der Firma Hoffmann GmbH Qualitätswerkzeuge, München bezogen wurde.

Rundscheider

Zur Gewinnung von kreisförmigen Folienabschnitten werden die Rundscheider des Typs PS 25 (Kreisfläche 25 cm^2) und PS 50 (Kreisfläche 50 cm^2) der Firma Karl Schröder KG, Weinheim verwendet.

Normscheider

Zum Schneiden von Streifen der Breite 1,5 cm wird der Normscheider P15 (S/N: 15000405) der Firma Karl Schröder KG, Weinheim verwendet.

Trockenschrank

Als Trockenschrank wird das Modell TA 6060 (S/N: 95103939) der Firma Heraeus und der Firma Kendro Laboratory Products, Hanau verwendet.

Normsiegelgerät

Als Heißsiegelgerät zur Siegelung der Proben für den Normsiegelprozess wird das Modell HS-2 Heat Sealer (S/N: 1325) der Firma RDM Testequipment Co. und des Lieferanten Paul Lippke Handels GmbH, Neuwied verwendet.



Abbildung 24 - Normsiegelgerät

Zug- und Druckprüfungen

Zur Charakterisierung der Blisteröffnungseigenschaften und der Siegelnahtfestigkeit wird eine Universalprüfmaschine des Modells LRX (S/N: 103346) der Firma Ametek Precision Instruments Europe GmbH, Meerbusch verwendet.

Zur Kraftaufnahme bei Peel-Versuchen wird eine Kraftmessdose mit dem Messbereichsendwert 50 N (S/N: 103346/7442) eingesetzt. Zur Kraftaufnahme bei der Bestimmung der Durchdrückkraft wird eine Kraftmessdose mit dem Messbereichsendwert 500 N (S/N: 103346/28614) eingesetzt. Die Steuerung der Universalprüfmaschine erfolgt mit Hilfe der Software NEXYGEN 3.0 und NEXYGEN Ondio.

Zur Messung der Durchdrückkraft werden einzelne Kavitäten der untersuchten Blister in eine Vorrichtung eingespannt, die einen Leerraum unter den Kavitäten besitzt (siehe 2.3.1.5).

Dadurch wird ein Hindurchdrücken der Tablette nach unten ermöglicht. Anschließend wird von oben mit einem zylinderförmigen Stempel (Durchmesser der Deckfläche 1,7 cm) Druck auf die Kavitäten der Blister ausgeübt. Stempel und Vorrichtung werden in der Feinmechanikerwerkstatt der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG gefertigt.

Blistermaschine und Werkzeug

Zur Herstellung der Blister (Thermoformen, Coldformen, Siegeln, Stanzen und Perforieren) wird die Blistermaschine Rohrer 550 pro der Firma Rohrer AG, Möhlin, Schweiz eingesetzt. Diese ist jeweils mit unterschiedlichen Werkzeugen ausgestattet (Spezialanfertigungen). Als Siegelwerkzeug wird eine Platte mit gleichmäßig angeordneten Pyramidenstümpfen (Abstand von Stumpfmittelpunkt zu Stumpfmittelpunkt 0,6 mm; Deckfläche der Stümpfe 0.0625 mm²) eingesetzt. Für die Herstellung der Peel- und der Peel-Push-Blister wird eine Siegelplatte mit gleicher Pyramidengeometrie eingesetzt, die jedoch 3 quadratische und eine dreieckige Aussparung in der Mitte und zusätzlich Aussparungen in Form der Kavitäten besitzt. Da an den ausgesparten Bereichen keine Siegelung stattfindet, werden nach dem Zerteilen dieser Blister Peel-Ecken erhalten, an denen die Deckfolie gegriffen und abgezogen werden kann (siehe auch Abbildung 41 - Kunststoff-Blister in der Aufsicht (Maße von außen bestimmt) auf Seite 130).

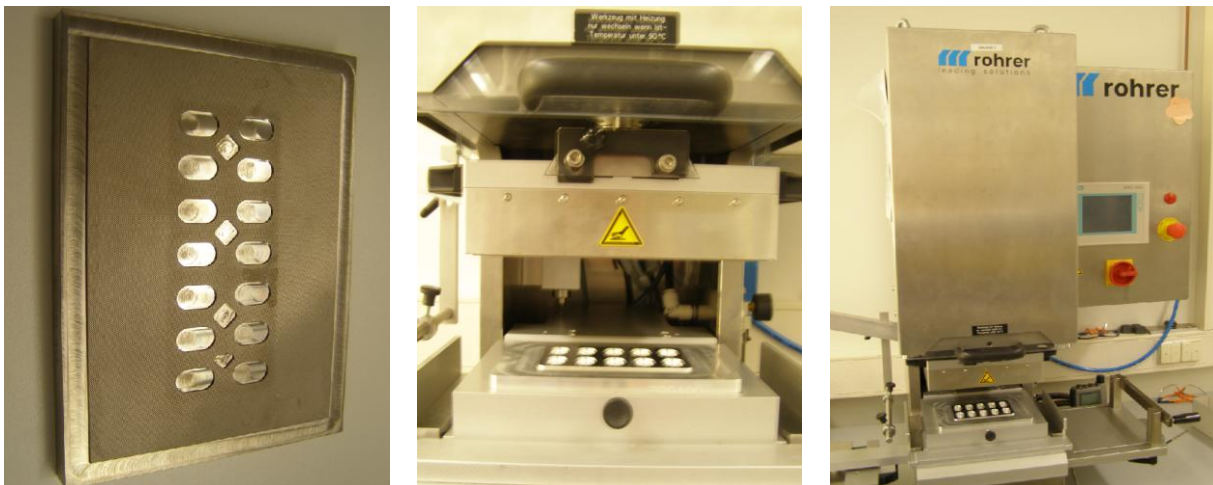


Abbildung 25 - Pyramidensiegelplatte mit Aussparungen (links); Siegelwerkzeug (mitte); Blistermaschine (rechts)

Lackieren von Folien

Zum Lackieren der Aluminiumfolien wird das Filmziehgerät Coatmaster Modell 509/1 Fabr. Nr. 90005 und der K-Handcoater-Satz (lang), Modell 620 mit den K-Stäben Nr. 1 (Rakel 1 Nassfilmdicke 6 μm), Nr. 2 (Rakel 2 Nassfilmdicke 12 μm), Nr. 3 (Rakel 3 Nassfilmdicke 24 μm), Nr. 4 (Rakel 4 Nassfilmdicke 40 μm), Nr. 5 (Rakel 5 Nassfilmdicke 50 μm), Nr. 6 (Rakel 6 Nassfilmdicke 60 μm), Nr. 7 (Rakel 7 Nassfilmdicke 80 μm) und Nr. 8 (Rakel 8 Nassfilmdicke 100 μm), der Firma Erichsen GmbH & Co. KG, Hemer eingesetzt. Hierzu wird die Druckunterlage des K-Handcoater-Satz als Folienunterlage auf den Coatmaster gestellt. Für die Aufnahme der K-Stäbe wird eine Vorrichtung in der Feinmechanikerwerkstatt der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG nach Skizzen von Lukas Mühlfeld angefertigt. Diese Vorrichtung wird an der Bewegungsschiene des Coatmaster montiert und ermöglicht ein Einsetzen beliebiger K-Stäbe. Die K-Stäbe werden durch die Mechanik der Vorrichtung beim Betrieb mit definiertem Druck und definierter Geschwindigkeit auf der zu lackierenden Folie entlang gezogen.



Abbildung 26 - Coatmaster mit Vorrichtung

Helium-Lecktest

Zur Bestimmung der Heliumkonzentration in den Kavitäten von Blisterverpackungen wird der Helium-Lecktester L 200, der Firma Oerlikon Leybold Vacuum GmbH, Köln der mit Konzentrationsmesssonde und Verbindungsflansch ausgestattet ist verwendet.

Als Druckbehälter für die Heliumbegasung wird der Drucktopf des Technomat der Firma Haraeus Kulzer GmbH, Hanau verwendet. Dieser wird in der Feinmechanikerwerkstatt der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG mit zwei verschließbaren Ventilen zur Begasung ausgestattet.

Klimaschrank

μ -GC Messungen erfolgen ebenso wie die Klimatisierung der Coldform-Blister bei 25°C und 50% relativer Feuchte vor der μ -GC-Bestimmung, im Klimaschrank KBF240 der Firma Binder GmbH, Tuttlingen.

Kalibrierkammern für μ -GC-Messungen

Der Ansatz der rotronic Feuchtenormale erfolgt in Kalibrierkammern für rotronic Feuchtenormale der Firma rotronic AG, Basserdorf, Schweiz.

Mikrogas-Chromatographie (μ -GC)

Die Bestimmungen der Feuchte in Kavitäten erfolgt mit einer Agilent 3000A Micro GC. Als Säule wird eine Stabilwax® der Abmessungen 10m x 250 μ m x 0,5 μ m eingesetzt. Als Software wird Agilent Cerity A.04.07 eingesetzt. μ -GC, Säule und Software werden von der Firma Agilent Technologies Deutschland GmbH, Böblingen bezogen.

2.3 Versuche

2.3.1 Allgemeine Methoden

2.3.1.1 Gravimetrische Bestimmungen von Blisterfolienbeschichtungen

Heißsiegelacke auf Aluminium-Blisterfolien

Zur gravimetrischen Bestimmung von Heißsiegelacken wird ein Folienabschnitt definierter Fläche aus der zu bestimmenden Folie herausgeschnitten. Der Folienabschnitt wird gewogen und anschließend mit der Seite, die dem Heißsiegelack gegenüber liegt, auf eine Glasplatte gelegt. Daraufhin wird die Heißsiegelackschicht des Abschnittes mit einem Zellstofftuch, das in Ethylacetat getränkt ist abgewischt. Der abgewischte Abschnitt wird wiederum gewogen. Die Differenz der beiden Wägungen entspricht dem Heißsiegelackgewicht des Folienabschnittes und erlaubt die Berechnung des Heißsiegelack-Flächengewichtes [72].

PVC-Lamine auf Aluminium-Blisterfolien

Zur Flächengewichtsbestimmung von PVC-Laminaten wird ein Folienabschnitt definierter Fläche aus der zu bestimmenden Folie herausgeschnitten. Auf der Seite, die dem PVC gegenüberliegt, wird der Abschnitt entlang eines Lineals mit einem Skalpell so tief eingeschnitten, dass die Aluminiumschicht, jedoch nicht das PVC-Laminat durchtrennt wird. An der Schnittstelle wird die Aluminiumfolie vorsichtig vom PVC gelöst und komplett abgezogen. Die Einwaage des PVC-Laminates erlaubt die Berechnung des PVC-Flächengewichtes. Der Kaschierkleber wird bei der Bestimmung nicht berücksichtigt.

2.3.1.2 Präparation und Charakterisierung von Deckfolien

Beschichtung von Aluminiumfolien

Die zu beschichtende Aluminiumfolie wird auf der Druckunterlage des K-Handcoater-Satzes mit einer Klammer fixiert. In die Haltevorrichtung des Coatmaster wird ein K-Stab eingesetzt. Der aufzutragende Lack wird durch Umrühren homogenisiert und im Anschluss ca. 1 cm vor dem K-Stab der Länge nach aufgegossen.

Danach wird die Traverse des Coatmaster mit einer Geschwindigkeit von 12 mm/sec gestartet. Der K-Stab wird über den Lackauftrag und die Folie hinweg gezogen. Nach jedem Lackiervorgang erfolgt eine Reinigung des K-Stabes mit Ethylacetat.

Temperierung der beschichteten Folien

Wenn nicht anders in den Versuchen beschrieben, werden die beschichteten Folien für 30 Minuten bei 160°C im Trockenschrank erhitzt.

Charakterisierung der Lackverteilung

Die Gleichmäßigkeit der aufgetragenen Beschichtungen wird mit dem Messgerät CHR 150-E sichergestellt.

Die Messrate beträgt 1000 Hz, die Messwertmittelwertbildung wird auf 1 gestellt, die Schwellenwert-Qualität beträgt 30 und die Messbereichsbeschränkung wird deaktiviert. Der Abstand der Folienoberfläche zum Messkopf wird so eingestellt, dass die Intensität der Messung zwischen 30 und 50 liegt.

Zur Charakterisierung wird der Messkopf von Hand über die Folie bewegt und der Schichtdickenverlauf visuell, unter Verwendung des Programmes CHRview im Modus „kontinuierliche Aufzeichnung“, beobachtet.

In der Mitte des Lackauftrags treten bei dem genannten Beschichtungsverfahren sehr homogene Lackdickenverteilungen auf, die je nach Dicke der Beschichtungen einer gewissen Schwankung unterliegen. Die Ränder des Lackauftrages, welche häufig einen Anstieg oder Abfallen der Lackdicke zeigen und andere ungleichmäßige Bereiche werden mit einer Schere entfernt. Eine besondere Charakterisierung ist bei dünnen Beschichtungen (Folien beschichtet mit K-Stab 1 und 2) nötig, da deren Schichtdickenprofil zum Teil die Messbereichsuntergrenze des Messgerätes CHR 150-E, die bei deaktivierter Messbereichsbeschränkung bei 2 µm liegt, unterschreitet. Aus diesem Grund werden bei den dünn beschichteten Folien grundsätzlich die Ränder des Lackauftrages (ca. 2 cm) entfernt.

Bei der visuellen Kontrolle der Schichtdickenverteilung mittels CHRview wird darauf geachtet, dass die Schichtdicken, welche die Messbereichsbeschränkung überschreiten, homogen verteilt sind und optische Dicken vergleichbarer Größenordnung besitzen. Ungleichmäßige Bereiche werden mit der Schere entfernt.

Bestimmung des Flächengewichtes

Zur Bestimmung der Flächengewichte werden rechteckige Abschnitte (1,5 cm x 10,0 cm) im Randbereich der präparierten und charakterisierten Folien entnommen. Die Heißsiegellack-Flächengewichte der Abschnitte werden gravimetrisch bestimmt. Da die Homogenität der Beschichtungen für jeden Folienabschnitt mittels Interferometer sicher gestellt wurde, charakterisieren die Heißsiegellack-Flächengewichte der bestimmten Abschnitte auch die restlichen Bereiche der präparierten Folien.

Versuch

Der Anteil der Lösungsmittel in den flüssigen Lacken wird durch Verdampfungsverluste beim Beschichten von Folien stetig geringer. Da die K-Stäbe eine definierte Nassfilmdicke vorgeben, der Anteil von Lösungsmitteln im flüssigen Lack aber abnimmt, steigt die Trockenlackdicke mit der Arbeitszeit an. Um den Anstieg der Trockenlackdicke zu demonstrieren, werden 8 Muster mit K-Stab 1-8 in aufsteigender Reihenfolge hergestellt. Der Vorgang wird 5 Mal wiederholt. Das Lackvorratsgefäß ist abgedeckt und wird nur zur Entnahme des flüssigen Lackes geöffnet. Alle Abschnitte werden getrocknet und charakterisiert. Zudem wird ihr Heißsiegellack-Flächengewicht bestimmt.

Messgeräte-Vergleichsmuster

Nach der beschriebenen Vorgehensweise werden 18 spezielle Muster zum Vergleich der Messgeräte und Analysenmethoden hergestellt. Aluminiumfolie 20 µm hart wird mit Heißsiegellack HSL(FEST) lackiert. Aus der Glanz- und Mattseite der Folienart werden jeweils 9 Muster hergestellt. Neben zwei unbeschichteten Mustern (glänzend, matt) werden je 8 Muster durch Auftragen des Lackes mit den K-Stäben 1-8 erzeugt. Die lackierten Folien werden auf Homogenität der Beschichtung geprüft. In der Mitte der lackierten Folien werden anschließend quadratische Abschnitte der Größe 7 cm x 7 cm entnommen und getrocknet.

Beim Vergleich der analytischen Methoden zur Bestimmung des Heißsiegellack-Flächengewichtes hinsichtlich Methodenpräzision, Messguterfassung, Analysenbereich, absolutem Fehler, Linearität, Richtigkeit und Messgerätefähigkeit werden stets diese „Messgeräte-Vergleichsmuster“ verwendet. Die Vermessung gleicher Proben verringert die Einflüsse der Probenbeschaffenheit und ermöglicht damit einen besseren Vergleich der unterschiedlichen Methoden. Nach Abschluss der instrumentellen Bestimmungen werden die Heißsiegellack-Flächengewichte der „Messgeräte-Vergleichsmuster“ gravimetrisch bestimmt (siehe 2.4.1.1).

2.3.1.3 Herstellung der Blisterverpackungen

Zur Herstellung der Blisterverpackungen wird eine mit verschiedenen Werkzeugen ausgestattete Blistermaschine (Rohrer 550 pro) eingesetzt.

Formung der Kavitäten

Beim Coldformen übt ein Stempelwerkzeug in Form der Kavitäten einen Druck von 4,6 bar auf die PVC Seite einer Aluminium-Verbundfolie aus.

Zur Thermoformung der Kunststoffblister wird die thermoformbare PVC-Folie für 2,5 s von einer Druckplatte mit gleichmäßig verteilten Löchern mit einem Druck von 6 bar gegen eine auf 95°C erhitzte Metallplatte mit Aussparungen in Form der Kavitäten gedrückt. Dabei wird durch die Löcher der Druckplatte ein Luftstrom (Einstellung: 6 bar) erzeugt, der die erhitzte PVC-Folie in die Aussparungen der Metallplatte bläst.

Bestückung der Kavitäten

Die Kavitäten der Aluminiumverbundfolien werden nicht gefüllt. Die Kavitäten der PVC-Kunststofffolien werden mit Placebo-Tabletten bestückt.

Versiegelung der Blisterkavitäten

Die verformten Folien werden in ein Untersiegelwerkzeug mit Aussparungen in Form der Kavitäten eingelegt. Die jeweils zur Versiegelung verwendete Deckfolie wird mit der Heißsiegellackschicht auf die eingesetzte, verformte Folie gelegt. Zur Versiegelung wird von oben eine erhitzte Pyramiden-Siegelplatte auf die Deckfolie gepresst.

Folgende Coldform-Blister, wurden zur Untersuchung qualitätsrelevanter Einflüsse der Heißsiegellackschichtdicke hergestellt:

Cold-HSL(FEST) 60µm/30µm

Als verformbare Folie wird VF(COLDFORM;PVC60) (Blisertyp: Cold-HSL(FEST) 60µm) bzw. VF(COLDFORM;PVC30) (Blisertyp: Cold-HSL(FEST) 30µm), als Deckfolie Aluminiumfolie (20 µm, hart), beschichtet mit HSL(FEST), eingesetzt. Die Siegelbedingungen sind bei den entsprechenden Versuchen angegeben.

Cold-HSL(PEEL) 60µm/30µm

Als verformbare Folie wird VF(COLDFORM;PVC60) (Blisertyp: Cold-HSL(PEEL) 60µm) bzw. VF(COLDFORM;PVC30) (Blisertyp: Cold-HSL(PEEL) 30µm), als Deckfolie Aluminiumfolie (38 µm, weich), beschichtet mit HSL(PEEL), eingesetzt. Die Siegelbedingungen sind bei den entsprechenden Versuchen angegeben.

Zur Untersuchung der Handlings-Eigenschaften von Blisterverpackungen wurden folgende Blister verwendet:

Push 20 µm (Durchdrück-Blister 20 µm)

Als verformbare Folie wird VF(PVC), als Deckfolie DF(20µm;HSL(FEST)) eingesetzt. Die Siegelzeit beträgt 1,0 s, die Siegelplatten-Temperatur 190°C und der Siegeldruck 6,0 bar.

Push 25 µm (Durchdrück-Blister 25 µm)

Als verformbare Folie wird VF(PVC), als Deckfolie DF(25µm;HSL(FEST)) eingesetzt. Die Siegelzeit beträgt 1,0 s, die Siegelplatten-Temperatur 190°C und der Siegeldruck 6,0 bar.

Push 38 µm (Durchdrück-Blister 38 µm)

Als verformbare Folie wird VF(PVC), als Deckfolie DF(38µm;HSL(FEST A)) eingesetzt. Die Siegelzeit beträgt 2,0 s, die Siegelplatten-Temperatur 190°C und der Siegeldruck 6,0 bar.

Peel-Blister

Als verformbare Folie wird VF(PVC), als Deckfolie Peel-VF(COLDFORM;HSL) eingesetzt. Die Siegelzeit beträgt 2,0 s, die Siegelplatten-Temperatur 200°C und der Siegeldruck 6,0 bar. Zur Bildung von Peelecken wird eine Pyramiden-Siegelplatte eingesetzt, die quadratische Aussparungen in der Mitte des gesiegelten Blisters besitzt.

Peel-Push-Blister (peel-off-push-through-Blister)

Als verformbare Folie wird VF(PVC), als Deckfolie DF(PEEL-PUSH) eingesetzt. Die Siegelzeit beträgt 1,0 s, die Siegelplatten-Temperatur 200°C und der Siegeldruck 4,5 bar. Zur Bildung von Peelecken wird eine Pyramiden-Siegelplatte eingesetzt, die quadratische Aussparungen in der Mitte des gesiegelten Blisters besitzt.

Stanzen

Die versiegelten Folien werden in ein Untersiegelwerkzeug mit Aussparungen in Form der Kavitäten eingelegt. Durch ein Stanzwerkzeug, das von oben herabfährt, werden Blisterkarten ausgestanzt.

Perforieren

Die Blisterkarten werden in ein Untersiegelwerkzeug mit Aussparungen in Form der Kavitäten eingelegt. Durch ein Perforationswerkzeug, das von oben herabfährt, werden Perforationsnähte in die Blister gestanzt. Mit Ausnahme der Peel-Push-Blister erfolgt eine Kreuzperforation, welche es ermöglicht, einzelne Blistereinheiten (eine Kavität) von der Blisterkarte abzutrennen. Beim Peel-Push-Blister erfolgen zusätzliche Perforationsnähte entlang der ungesiegelten, quadratischen Bereiche in der Mitte der Blister. Diese bewirken einen Riss der Aluminiumfolie an der Grenze zur Peelecke beim Start des Peelvorganges.

2.3.1.4 Herstellung von Siegelstreifen zur Prüfung der Siegelnahtfestigkeit

Normsiegelstreifen

Bei der Herstellung von Normsiegelstreifen werden mit den Heißsiegellacken HSL(FEST) bzw. HSL(PEEL) beschichtete Aluminiumdeckfolien gegen die PVC-Folie VF(PVC) gesiegelt. Hierzu werden die beiden Folien an der Heißsiegellackseite zusammen gelegt und im Normsiegelgerät (siehe Abbildung 24) so platziert, dass die Aluminiumdeckfolie zum oberen Siegelwerkzeug zeigt und die Siegelung in der Mitte der zusammengelegten Folien erfolgt.

Zudem müssen die aufeinander gelegten Folien aus dem Siegelbereich herausragen, so dass die Folien nach Herstellung der Siegelstreifen bis zur Versiegelungsstelle aufgeschlagen werden können. Die Siegelparameter Zeit, Druck und Temperatur werden in bestimmten Versuchen variiert. Erfolgen keine abweichenden Angaben, werden die mit HSL(FEST) beschichteten Folien bei 150°C, 375 N und 0,5 s, die mit HSL(PEEL) beschichteten Folien bei 150°C, 500 N und 0,5 s gesiegelt. Nach dem Versiegelungsprozess kühlen die aneinander gesiegelten Folien bei Raumtemperatur.

Danach werden mit dem Normstreifenschneider im rechten Winkel und mittig zur Siegelnaht Streifen der Breite 15 mm ausgeschnitten. Beim Einspannen in den Normstreifenschneider liegt die Aluminiumdeckfolie unten.

Siegelstreifen, gesiegelt mit Pyramidensiegelwerkzeug der Blistermaschine

Bei der Herstellung von Pyramidensiegelstreifen werden mit den Heißsiegellacken HSL(FEST) bzw. HSL(PEEL) beschichtete Aluminiumdeckfolien, gegen die PVC-Siegelschicht der Aluminiumverbundfolie VF(COLDFORM;PVC60) gesiegelt. Hierzu werden die beiden Folien an der Heißsiegellackseite und PVC-Seite zusammen gelegt und in der Blistermaschine (oberes Werkzeug: Pyramidensiegelplatte; unteres Werkzeug: glatte Metallplatte) so platziert, dass die Aluminiumdeckfolie zum oberen Siegelwerkzeug zeigt und die Siegelung in der Mitte der zusammengelegten Folien erfolgt. Zudem müssen die aufeinander gelegten Folien aus dem Siegelbereich herausragen, so dass die Folien nach Herstellung der Siegelstreifen bis zur Versiegelungsstelle aufgeschlagen werden können. Die Siegelparameter Zeit, Druck und Temperatur werden variiert.

Nach dem Versiegelungsprozess kühlen die aneinander gesiegelten Folien bei Raumtemperatur ab. Danach werden mit dem Normstreifenschneider im rechten Winkel und mittig zur Siegelnaht Streifen der Breite 15 mm ausgeschnitten. Beim Einspannen in den Normstreifenschneider liegt die Aluminiumdeckfolie unten.

2.3.1.5 Zug- und Druckprüfungen

Siegelnahtfestigkeit von Siegelstreifen im Schälversuch

Die Siegelstreifen (Herstellung siehe 2.3.1.4) werden bis zur Versiegelungsstelle aufgeschlagen. Die Aluminiumdeckfolie wird oben, die verformbare Folie unten in die Klemmbanken der Universalprüfmaschine gespannt. Es ergibt sich ein Abzugswinkel von 180° . Die Traversengeschwindigkeit wird auf 100 mm/min festgelegt. Die Kräfte beim Abziehen der Aluminiumdeckfolien werden kontinuierlich aufgezeichnet. Zur Auswertung wird der Mittelwert der kontinuierlichen Kraftmessungen zwischen der Zugstrecke 10 mm und 20 mm herangezogen.

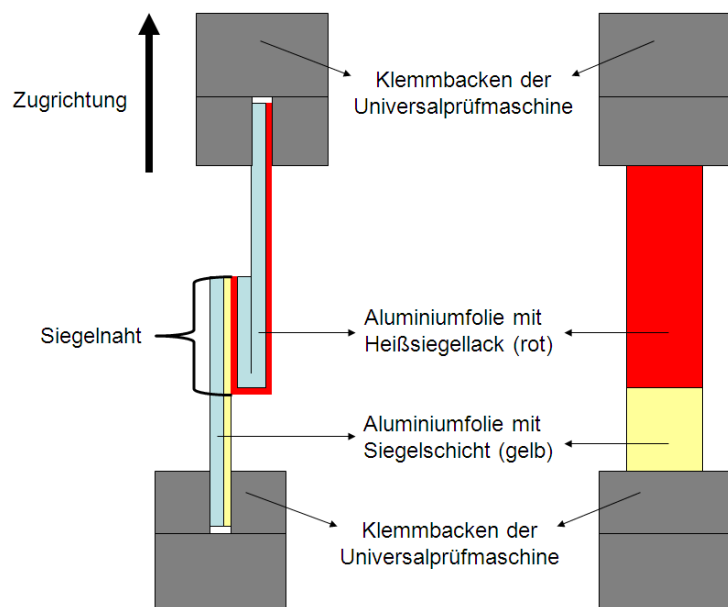


Abbildung 27 - Messung der Siegelnahtfestigkeit von Siegelstreifen; Aufsicht (rechts) und Seitenansicht (links)

Peelkräfte von Peel- und Peel-Push-Blistern im Schälversuch

Zur Bestimmung der Öffnungskräfte werden einzelne Kavitäten der Blister an der Kreuzperforation abgetrennt. Die Kavitäten werden bis zu einem Drittel von Hand aufgezogen.

Anschließend wird die Aluminiumdeckfolie durch Ankleben von Tesafilm verlängert und oben in die Klemmbacke der Universalprüfmaschine gespannt, die Kavität wird unten eingespannt. Es ergibt sich ein Abzugswinkel von 180° .

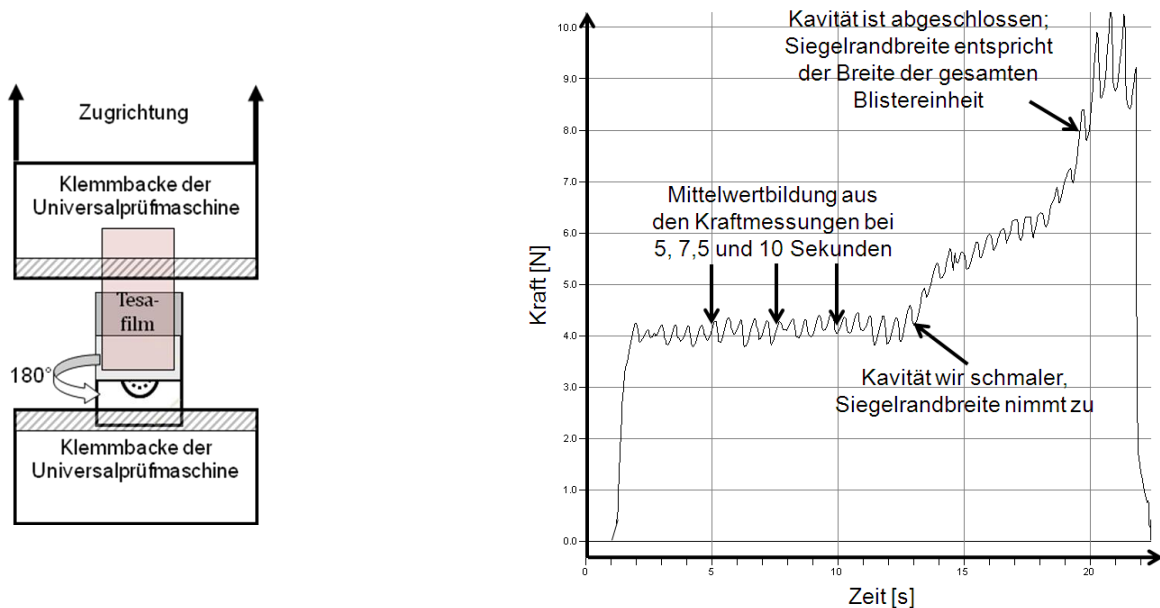


Abbildung 28 - Messung der Öffnungskräfte von Peel- und Peel-Push-Blistern (links); Kraft/Zeit-Diagramm der Messung einer Blistereinheit des Peel-Blisters (rechts)

Die Traversengeschwindigkeit wird auf 100 mm/min festgelegt. Die Kräfte beim Abziehen der Aluminiumdeckfolien werden kontinuierlich aufgezeichnet. Zur Charakterisierung wird der Mittelwert der Kraftmessungen bei den Prüfzeiten 5, 7,5 und 10 Sekunden herangezogen.

Durchdrückkräfte von Push-Blistern

Zur Bestimmung der Durchdrückkraft von Push-Blistern werden einzelne Kavitäten der Blister an der Kreuzperforation abgetrennt und in eine Vorrichtung eingespannt, die einen Leerraum unter den Kavitäten besitzt. Anschließend wird ein zylinderförmiger Stempel, zentral bzw. zum Rand der Kavitäten ausgerichtet und von oben herab bewegt. Als Traversengeschwindigkeit wird 200 mm/min gewählt. Beim Druck auf die Kavitäten steigt die Kraft im Kraft/Zeit-Diagramm stetig an, bis es beim Bruch der Deckfolie zu einem plötzlichen Abfall der Kraft kommt. Die Maximalkraft vor dem Bruch der Folie wird zur Auswertung herangezogen.

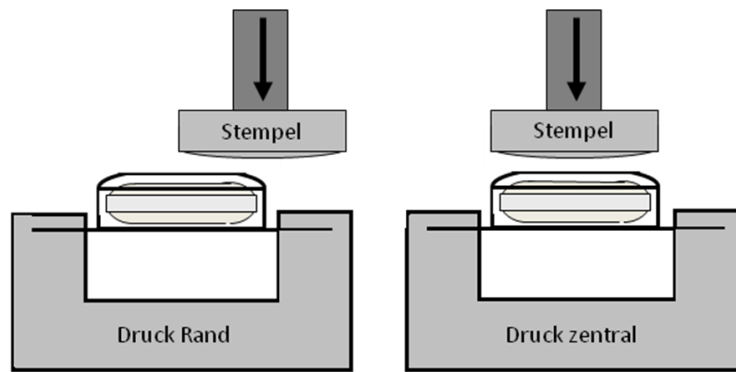


Abbildung 29 - Messung der Durchdrückkräfte von Push-Blistern

2.3.1.6 Helium-Lecktest

Zur Beurteilung der Dichtigkeit von Blisterverpackungen mittels Helium-Lecktest werden Blisterkarten aus 4 Kavitäten der Blistertypen Cold-HSL(FEST) 60 µm und Cold-HSL(PEEL) 60 µm (siehe 2.3.1.3 und 2.4.1.2) untersucht. Alle 4er-Blisterkarten einer Versuchsrealisierung des statistischen Versuchsplanes (Variation aller Versuchsparameter) werden jeweils im gleichen Druckbehälter verschlossen. Anschließend wird über ein Ventil Helium 4.6 zugeleitet, bis sich ein Druck von 500 mbar aufgebaut hat. Die Blister verbleiben für 24 Stunden im Drucktopf, bevor sie zur Messung entnommen werden.

Vor der Messung wird zertifiziertes Helium-Prüfgas (900 ppm), in einen Luftballon gefüllt. Der Luftballon wird anschließend mit der Konzentrationsmesssonde, die Gas einer definierten Massenflussrate in den Heliumlecktester L200 leitet, angestochen. Der Heliumanteil des zugeführten Gasmisches wird im Lecktester massenspektrometrisch erfasst. Durch einen Abgleich der zertifizierten Prüfgaskonzentration und der Signalstärke der Messung erfolgt eine Einpunktkalibrierung des Helimlecktesters L200.

Zur Messung der Blisterkarten werden die Kavitäten mit der Konzentrationsmesssonde des Helimlecktesters L200 angestochen. Am Display des Helium-Lecktesters steigt die Helium-Konzentration, bis ein Maximalwert erreicht wird. Dieser wird zur Auswertung herangezogen. Die Helium-Konzentration in den Kavitäten der Blister hängt hauptsächlich von deren Dichtigkeit ab. Daneben beeinflussen auch Störgrößen wie unterschiedliche Lagerungstemperatur, Dichtigkeit der Drucktöpfe, atmosphärischer Druck und die Rückdiffusion des Heliums nach der Entnahme der Blister aus dem Drucktopf das Messergebnis.

Hohe Siegelnahtqualität führt bei den untersuchten Blistern zu Basiswerten, die je nach Störgrößeneinfluss bei unterschiedlichen Einlagerungen zwischen 50 und 80 ppm liegen.

Mit Abnahme der Siegelnahtqualität steigen die Heliumwerte in den Kavitäten, ausgehend von den Basiswerten. Gleichzeitig steigt mit Zunahme der Heliumwerte die Wahrscheinlichkeit für komplett undichte Kavitäten.

Aus diesem Grund führen nicht optimal versiegelte Blister zu erhöhten Heliumkonzentrationen (Anstieg der Basiswerte um 10-100 ppm) aber auch zu undichten Kavitäten (Konzentration ca. 100000-300000 ppm).

Auf Grund der hohen Varianz der Ergebnisse bei ungünstig versiegelten Blistern ist eine statistische Analyse mit den tatsächlich gemessenen Konzentrationen nicht sinnvoll. Zudem sind die Werte der Helium-Konzentrationen auf Grund der Störvariablen bei verschiedenen Einlagerungen, nicht exakt reproduzierbar. Um eine statistische Auswertung zu ermöglichen und den Einfluss der Störvariablen zu minimieren, wird ein Bewertungssystem für die Dichtigkeit der Kavitäten eingeführt. Bei jeder Einlagerung wird die Kavität mit der niedrigsten Heliumkonzentration als Basislevel definiert. Andere Kavitäten der entsprechenden Einlagerung werden relativ zum Basislevel eingestuft (Bewertung: 5-0).

Tabelle 5 - Bewertungssystem beim Helium-Lecktest

Heliumkonzentration [ppm]	Bewertung
< (BW + 10 ppm)	5
(BW + 10 ppm) – (b.l. + 19 ppm)	4
(BW + 20 ppm) – (b.l. + 29 ppm)	3
(BW + 30 ppm) – (b.l. + 39 ppm)	2
(BW + 40 ppm) – (b.l. + 49 ppm)	1
> (b.l. + 49 ppm)	0

BW = Basiswert (Helium-Konzentration der Dichtesten Kavität einer Einlagerung)

Aus den Bewertungen der 4 Kavitäten einer 4er Blisterkarte wird der Mittelwert berechnet und für die statistische Auswertung herangezogen.

2.3.1.7 Mikrogas-Chromatographie (μ -GC)

Zur Bestimmung der relativen Feuchte in Blisterkavitäten wird eine chromatographische Methode eingesetzt.

Vorbereitung

Die zu vermessenden Blisterkavitäten werden auf der Deckfolie mit einem Tesa Powerstrip beklebt. Dieser wird zusätzlich mit einem Tesafilm überklebt. Anschließend werden drei Kalibrierkammern mit dem Filterpapier der rotronic Feuchtenormale bestückt. Die entsprechende Kalibrierlösung wird auf das Filterpapier gegeben und die Kammern werden verschlossen. Die Messöffnungen der Kammern werden mit einem Tesafilm abgeklebt. Als Kalibrierlösungen werden 3 Standards gewählt die den zu vermessenden Konzentrationsbereich umschließen. Vor der Vermessung werden die Kalibrierkammern und die präparierten Blisterkavitäten für 24 Stunden im Klimaschrank bei 25°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 50% klimatisiert.

Chromatographische Methode

Zur Vermessung werden eine Injektionstemperatur von 100°C und eine Säulentemperatur von 120°C gewählt. Die Proben-Pumpe wird für 1 s aktiviert. Die Injektionszeit beträgt 200 ms, die Laufzeit 90 s, die Nachanalysezeit 5 s und die Druckäquilibrierzeit 0 s. Der Säulendruck und der Nachanalysedruck wird auf 1 bar gestellt. Die Detektorempfindlichkeit des Wärmeleitfähigkeitsdetektors wird auf Standard gestellt und die Detektordatenrate auf 100 Hz. Als Basislinienverschiebung wird 0 mV gewählt.

Messung und Auswertung

Die Messungen erfolgen im Klimaschrank. Ausgewertet wird die Fläche des Peaks, der bei einer Retentionszeit von ca. 0,9 min auftritt.

Standards

Zur Messung der Kalibrierstandards wird die mit Tesafilm abgeklebte Messöffnung der Kalibrierkammer mit der Injektionsnadel der μ -GC durchstoßen. Anschließend wird die Injektionsnadel bis zur Mitte der Kammer geschoben.

Es erfolgen 7 wiederholte Messungen. Messung 1 und 2 werden nicht ausgewertet, aus Messung 3 bis 7 wird der Mittelwert der Peakfläche gebildet.

Es wird eine lineare Regression zwischen der durchschnittlichen Peakfläche der 3 vermessenen Standards und der deklarierten relativen Feuchte der Standards bei 25°C durchgeführt. Die erhaltene Geradengleichung erlaubt die Umrechnung der Peakfläche bei Retentionszeit 0,9 min in die relative Feuchte.

Kavitäten

Die zu vermessenden Kavitäten werden am Rand mit der Injektionsnadel der μ -GC, durch den Tesa Powerstrip hindurch angestochen. Die Injektionsnadel wird darauf bis in die Mitte der Kavität geschoben. Es folgen drei wiederholte Messungen pro Kavität. Der Mittelwert der Peakflächen der zweiten und dritten Messung wird zur Auswertung verwendet. Die Umrechnung der Peakflächen in die relative Feuchte erfolgt mit der zum jeweiligen Messzeitpunkt berechneten Kalibriergeraden.

2.3.1.8 Statistische Auswertungen von Versuchen

Die Daten der zentral zusammengesetzten Versuchspläne werden mit Modde 8.0.1.2 (Umetrics AB), alle anderen Daten mit Statistica 8.0 (StatSoft Inc.), analysiert.

Signifikanzniveau

Das Signifikanzniveau beträgt bei allen statistischen Tests 0,05.

Normalverteilung

Die Normalverteilung von Daten wird mit Hilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests, des Shapiro-Wilk-Tests und des Lilliefors-Tests untersucht. Normalverteilung wird angenommen, wenn p bei allen drei Testverfahren größer als 0,05 ist.

Zentral zusammengesetzte Versuchspläne

Die ermittelten Daten werden mit Hilfe der multiplen linearen Regression gefittet. Zur Beurteilung der Regressionen berechnet das Programm Modde die Parameter R^2 , Q^2 , Reproduzierbarkeit und Modell-Validität. Im Folgenden soll die Bedeutung dieser Parameter erläutert werden.

R^2 zeigt das Bestimmtheitsmaß einer Regression. Es beschreibt den Quotienten aus der Variation, die durch die Regression erklärt werden kann (Differenz aus Gesamtvariation und Variation der Residuen), und der Gesamtvariation der abhängigen Variablen.

Q^2 zeigt die Vorhersagekraft des Modells. Zur Berechnung von Q^2 wird der Quotient aus PRESS-Wert (Summation der Quadrate aller Vorhersagefehler (Residuen) während einer Kreuzvalidierung) und der Gesamtvariation der abhängigen Variablen von 1 subtrahiert.

Die Modell-Validität zeigt, ob ein signifikanter Modellfehler besteht (signifikant wenn Modell-Validität $< 0,25$). Die Variation der Residuen einer Regression setzt sich aus dem „pure Error“ (Variation der Messwerte bei Messwiederholungen mit gleichen Faktorstufen) und der Variation durch Fehler des Regressionsmodells zusammen (Variation Lack of Fit). Über die Fisher-Verteilung wird statistisch geprüft, ob der Modellfehler signifikant größer als der „pure Error“ ist.

Die Reproduzierbarkeit beschreibt die Übereinstimmung der Versuchsergebnisse von Versuchen mit den gleichen Faktoreinstellungen im Bezug zur Gesamtvariation der Messergebnisse. Zur Berechnung wird der Quotient aus der Varianz von „pure Error“ und der Varianz der Gesamtvariation der abhängigen Variablen von 1 subtrahiert [73].

Logistische Regression und Odds Ratio

Bei der Untersuchung der Benutzerfreundlichkeit von Blisterverpackungen sollen Subgruppen der untersuchten Population mit erhöhtem Risiko für Handlungsprobleme identifiziert werden. Die Berechnung der Wahrscheinlichkeit und der Odds-Ratio für Handlingprobleme erfolgt mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse.

Untersucht man den Einfluss mehrerer Faktoren (Prädiktoren x_1, x_2, \dots, x_i ; z.B. mit x_1 = Altersgruppenzugehörigkeit, x_2 = Sehfähigkeit, x_3 = Geschlecht) auf eine stetige Zielvariable y , so werden Daten in der Regel mit der multiplen linearen Regression analysiert.

Folgende Gleichung beschreibt den Zusammenhang zwischen der Zielvariablen y und den Einflussfaktoren x_1 bis x_i :

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i$$

Formel 58

Die Koeffizienten β werden mit Hilfe der Regressionsanalyse ermittelt.

Handelt es sich bei der Zielvariable y jedoch um eine binäre Variable, die nur zwei definierte Werte annehmen kann (z.B. y = Handlingsproblem ja/nein), ist eine lineare Regression nicht zulässig, da keine hinreichende Streuung bei der Zielvariable vorliegen kann und die Residuen in der linearen Regression nicht normalverteilt sind. Um den Zusammenhang zwischen der binäre Zielvariable y und den Faktoren x_1 bis x_i zu beschreiben, wird in der logistischen Regression die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten von $y=1$ (z.B. Handlingsproblem = ja) modelliert. Die Wahrscheinlichkeit p mit $P(y = 1)$ kann im Gegensatz zur binären Variable y jeden Wert zwischen 0 und 1 annehmen. Die Chance (Odds) $p/(1-p)$ kann jede positive Zahl annehmen, der Logarithmus der Odds (Logit) $\ln[p/(1-p)]$ besitzt die reelle Zahlenmenge als Wertebereich.

Setzt man den Logit zu den Einflussfaktoren x_1 bis x_i in Beziehung, so ergibt sich die Grundgleichung der logistischen Regression.

$$\ln \left[\frac{p}{1-p} \right] = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i$$

Formel 59

Die Koeffizienten β werden in der Regel durch iterative Algorithmen geschätzt.

Da die Koeffizienten β schwer zu interpretieren sind, wird die Gleichung häufig nach der Wahrscheinlichkeit p umgeformt.

$$p = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i}}$$

Formel 60

Die folgende Abbildung zeigt exemplarisch die berechneten Wahrscheinlichkeiten für ein Handlingsproblem bei Blisterverpackungen unter Berücksichtigung der Faktoren x_1 = Sehfähigkeit und x_2 = Altersgruppe.

Hierbei kann die Sehfähigkeit im Beispiel die Ausprägung 0 (gut), 1 (mittel), 2 (schlecht), die Altersgruppe die Ausprägungen 0 (jung), 1 (mittel), 2 (alt) annehmen.

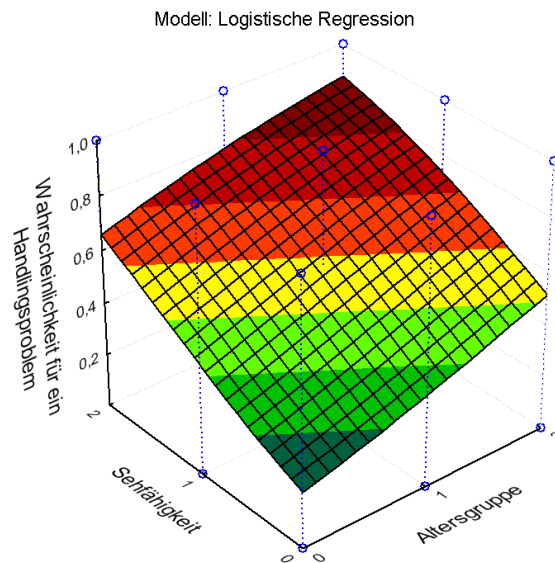


Abbildung 30 - Logistische Regression mit 2 Faktoren

Die durchgeführten Versuche (blaue Punkte) besitzen nur die 2 Ausprägungen (Handlungsproblem ja $y = 1$ bzw. nein $y = 0$). Die ermittelte Wahrscheinlichkeitsfunktion kann hingegen alle Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Die Odds (Chance) ist, wie bereits beschrieben, der Quotient aus der Wahrscheinlichkeit (p) und der Gegenwahrscheinlichkeit ($1-p$). Die Odds kann ebenfalls durch einfache Umformung der logistischen Regressionsgleichung dargestellt und berechnet werden.

$$Odds = \frac{p}{1-p} = e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i}$$

Formel 61

Will man die Auftrittswahrscheinlichkeit eines Ereignisses (z.B. Handlungsproblem = ja) hinsichtlich verschiedener Ausprägungen x eines Faktors vergleichen (z.B. Sehfähigkeit $x = 0, 1, 2$), so wird die Odds für jede Faktor-Ausprägung berechnet. Anschließend werden Quotienten aus den Odds der Faktor-Ausprägungen gebildet, die miteinander verglichen werden sollen. Diese Quotienten werden auch als Odds Ratios bezeichnet. [74]

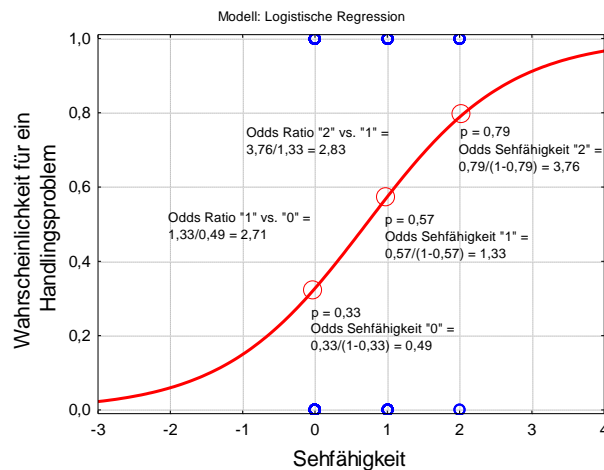


Abbildung 31 - Berechnung der Odds Ratio pro Einheit unter Anwendung der logistischen Regression

Die Abbildung zeigt die Wahrscheinlichkeit für ein Handlingsproblem in Abhängigkeit von der Sehfähigkeit der Probanden. Aus didaktischen Gründen wird die logistische Regression nur mit einem Faktor durchgeführt. Die Odds wird für die Gruppe der Sehfähigkeit „0“ (gut), der Sehfähigkeit „1“ (mittel) und der Sehfähigkeit „2“ (schlecht) aus der Wahrscheinlichkeit berechnet. Durch Bildung der Quotienten aus den Odds der unterschiedlichen Gruppen „2“ vs „1“ und „1“ vs „0“ erhält man die Odds Ratio pro Einheit. Ist die Odds Ratio 1, so besitzen beide Gruppen das gleiche Risiko für ein Handlingsproblem, ist das Verhältnis positiv, so besteht für die Gruppe, deren Odds im Zähler steht ein höheres Risiko, ist das Verhältnis negativ, so besteht für die Gruppe, deren Odds im Zähler steht, ein geringeres Risiko für ein Handlingsproblem. Im Beispiel werden, wie in der durchgeführten Handlingsstudie, die Verhältnisse pro Einheit berechnet. Durch Berechnung der Odds Ratio „2“ vs „0“ könnte zusätzlich auch die Odds Ratio über den gesamten Bereich des Faktors Sehfähigkeit berechnet werden.

2.3.2 Analytische Methoden zur Bestimmung des Flächengewichtes von Heißsiegelacken

Zu den in Punkt 1.4.1 vorgestellten Messtechniken werden Methoden entwickelt und auf die Bestimmung des Heißsiegelackes HSL(FEST) kalibriert. Der Vergleich und die Bewertung der Methoden erfolgt mit Hilfe eines Prüfplanes, der für alle Methoden Messaufgaben definiert. Die Prüfpunkte dienen der Ermittlung von Methodenparametern, die in der ICH Guideline Q2(R1) [11] gefordert werden. Zusätzlich werden Untersuchungen zur Messgeräteeignung durchgeführt und Konzepte zur Funktionsüberprüfung der Messgeräte vorgestellt. Ferner werden die Messmethoden hinsichtlich des Zeitaufwandes und der Handhabung beurteilt. Neben der Bestimmung von Heißsiegelacken wird auch die Eignung der Messtechniken zur quantitativen Bestimmung von Laminaten in Aluminium-Kunststoffverbundfolien untersucht.

2.3.2.1 Entwicklung von Messmethoden zur Bestimmung von HSL(FEST)

Durch Testmessungen an der Heißsiegelackbeschichtung von Deckfolien des Typs DF(20µm;HSL(FEST)) sowie an den „Messgerätevergleichsmustern“ (siehe Punkt 2.3.1.2 und 2.4.1.1) werden für die verschiedenen Messgeräte optimale Einstellungen und Vorgehensweisen zur Messung erprobt. Im Anschluss wird eine Messmethode definiert, welche die genaue Vorgehensweise von der Einrichtung der Messgeräte bis zur Durchführung einer Routineanalyse definiert. Wenn in den Versuchen kein abweichendes Vorgehen beschrieben ist, werden alle Messungen exakt nach den definierten Methoden durchgeführt. Erfolgen keine weiteren Angaben bei den Versuchen, sind die Messergebnisse durch die in Punkt 2.3.2.2 und 2.4.2.2 beschriebene Kalibrierung des Heißsiegelackes HSL(FEST) in das Flächengewicht [g/m²] umgerechnet.

Im Folgenden sind die entwickelten Messmethoden beschrieben:

Interferometer

Für interferometrische Messungen mit dem Messgerät CHR 150-E wird eine Messachse eingesetzt. Auf der Achse ist ein Schlitten angebracht, mit dem der Messkopf des CHR 150-E entlang der Messachse bewegt werden kann. Zudem kann der Messabstand des Messkopfes präzise über eine Drehschraube reguliert werden. Bei der Messung wird die zu vermessende Folie unter die Messachse gelegt. Die Messung der Beschichtung erfolgt durch eine Lochkombination, die mittig entlang der Achse eingebracht ist. Die Lochkombination besteht aus einem Justierloch (5 mm) und einem Messloch (10 mm).

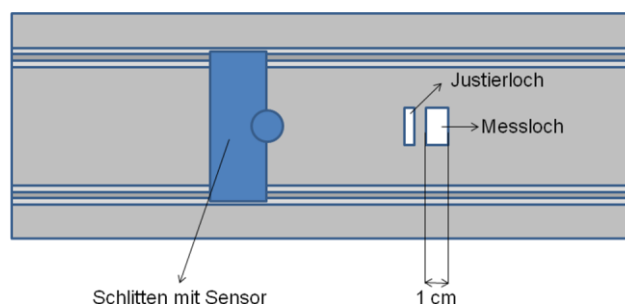


Abbildung 32 - Messachse in Aufsicht

Durchführung der Messung:

Vor jeder Messung wird ein Dunkelabgleich durchgeführt. Hierzu wird der Sensor in den leeren Raum ausgerichtet, d.h. er ist auf keine Oberfläche fokussiert. Anschließend erfolgt eine Einstellung der Geräteparameter. Die Schwellenwert-„Qualität“, die ein Qualitätslevel festlegt, welches Signale benötigen, um in die Messung mit aufgenommen zu werden, wird auf 30 gestellt. Die Messrate, welche die Anzahl der durchgeführten Messungen pro Sekunde festlegt, wird bei der Vermessung der Glanzseite auf 1000 Hz, bei Vermessung der Mattseite von Aluminiumfolien auf 300 Hz gestellt. Die Messbereichsbeschränkung wird aktiviert und auf den maximal möglichen Messbereich gestellt. Der Parameter Messwertmittelwertbildung, der die Anzahl gültiger Signale vorgibt, aus denen ein Mittelwert berechnet wird, wird auf maximal (999) gestellt. Der Lichtpunkt des Interferometers wird mit Hilfe der Drehschraube in einem solchen Abstand zur Folie ausgerichtet, dass die angezeigte Intensität zwischen 30 und 50 liegt.

Zu Beginn der Messung ist der Lichtpunkt des Messkopfes auf die Achse vor dem Justierloch gerichtet. Da die Messachse nicht im Fokus liegt, werden kontinuierlich ungültige Werte aufgezeichnet.

Diese werden vom CHR 150-E als Nullwerte ausgegeben. Sind z.B. 999 Nullwerte aufgezeichnet, gibt das Gerät den Wert Null aus und beginnt mit einer neuen Messwertmittelwertbildung.

Der Messkopf wird zu einem beliebigen Zeitpunkt mit dem Schlitten über das Justierloch auf die Blende zwischen Justier- und Messloch bewegt. Bei der Bewegung über das Justierloch werden gültige Werte erfasst. Auf der Blende zwischen Justier- und Messloch werden wieder Nullwerte aufgezeichnet. Sind 999 Einzelwerte (gültige und ungültige Werte) eingegangen, so wird vom Gerät ein Mittelwert ausgegeben. Dieser setzt sich nur aus den gültigen Signalen zusammen (keine Aufnahme von Nullwerten), die über dem Justierloch aufgezeichnet werden. Man wartet nun auf der Blende, bis 999 Werte eingegangen sind. Da es sich jetzt ausschließlich um ungültige Werte handelt, springt die Anzeige des CHR 150-E vom angezeigten Schichtdickenmittelwert des Justierlochs wieder auf $0\ \mu\text{m}$ zurück. Dieses Zurückspringen ist das Startsignal für die Messung, weil das Gerät gerade zu diesem Zeitpunkt von Neuem eine Messwertmittelwertbildung beginnt und somit über dem Messloch die volle Anzahl, die in der Messwertmittelwertbildung eingestellten Signalmenge, aufgezeichnet werden kann.

Hierzu wird der Messkopf unmittelbar nach dem Zurückspringen der Displayanzeige auf Null mit dem Schlitten über das Messloch auf die Blende nach dem Messloch bewegt. Dort werden wiederum ungültige Werte aufgezeichnet. Ist das Signal 999 erreicht, wird ein Mittelwert aus den gültigen Signalen, die über dem Messloch aufgenommen wurden, gebildet und am Display ausgegeben. Dieser Wert ist das Ergebnis der Messung.

In [75] wurde anhand wiederholter Messungen gezeigt, dass die Ergebnisse der Messmethode trotz der Schwankungen der Bewegungsgeschwindigkeit beim Führen des Schlittens von Hand reproduzierbar sind.

Infrarot-Reflexions-Absorptions-Spektroskopie (IRRAS)

Die Reflexions-Absorptionseinheit wird mit der Blende des Durchmessers 13 mm betrieben. Für alle Versuche wird in der Software OMNIC 8.0.342 eine Experimentdatei mit folgenden Einstellungen angelegt:

Die Anzahl der Scans wird auf 16, die Auflösung auf 4 festgelegt. Als Format wird „Extinktion“ gewählt, eine Korrektur erfolgt nicht. Bei den Systemparametern wird eine Verstärkung von 1, eine Geschwindigkeit von 0,6329, eine Apertur von 138, und ein Messbereich von Wellenzahl 4000 cm^{-1} bis 400 cm^{-1} ausgewählt. Als Proberaum wird Standard, als Detektor DTGS KBr, als Strahlenteiler KBr und als Lichtquelle IR ausgewählt.

Bei den Qualitätsparametern wird „Ansicht Spektrum“ und „Prüfungen durchführen“ gewählt. Bei den erweiterten Parametern wird „kein Zero filling“, „Apodisation Happ-Genzel“, „Phasenkorrektur Mertz“ und „Laserintervall dem Spektralbereich anpassen“ ausgewählt.

Die Messungen werden folgendermaßen durchgeführt:

Zu Beginn und im Zeitabstand von jeweils 30 min erfolgt die Messung eines Backgrounds. Zur Backgroundmessung wird ein Gold Coated Microscope Slide eingesetzt, der mit der Goldseite auf die Blende der IR- Reflexions-Absorptionseinheit gelegt wird. Zur Vermessung von Folienproben, werden die Folien mit der zu vermessenden Beschichtung auf die Blende der IR Reflexions-Absorptionseinheit gelegt. Anschließend werden sie mit Hilfe eines Objektträgers (76 mm x 26 mm) beschwert, um eine plane Auflage zu gewährleisten. Die Messung liefert ein IR-Extinktionsspektrum. Eine quantitative Information zur Beschichtung kann über die Auswertung der Absorption oder der Interferenz im Spektrum erhalten werden.

IR Methode 1 (Auswertung der Absorption)

Zur quantitativen Bestimmung des Heißsiegelacks HSL(FEST) durch IR-Absorption wird das Integral der komplexen Bande zwischen Wellenzahl 3100 cm^{-1} und 2750 cm^{-1} bestimmt. Beim Anlegen der Grundlinie zur Integration wird versucht, die im Spektrum überlagerte sinusförmige Interferenz fortzusetzen.

IR Methode 2 (Auswertung durch Interferenz)

Zur quantitativen Auswertung von Lack HSL(FEST) wird die Wellenzahl zweier Extrema (Maxima oder Minima) des Interferenzspektrums und die dazwischen liegende Anzahl der Schwingungen ermittelt.

Aus den beiden Wellenzahlen und der Anzahl der Schwingungen wird die optische Weglänge $k \cdot d$ berechnet (siehe 1.4.1.2). Da die Interferenzfrequenz nicht unabhängig vom Wellenzahlbereich der Auswertung ist, wird die folgende Konvention angewendet:

Vor der Auswertung erfolgt eine Basislinienkorrektur der Spektren.

ν_2 ist die Wellenzahl des ersten Extrems (Minimum oder Maximum) der Interferenz, das aufsteigend von Wellenzahl 1900 cm^{-1} auftritt. ν_1 ist die Wellenzahl des ersten Extrems (Minimum oder Maximum) der Interferenz, das absteigend von Wellenzahl 2700 cm^{-1} auftritt. Falls nach dieser Methode ν_2 und ν_1 identisch sind, wird für ν_1 die Wellenzahl des ersten Extrems der Interferenz gewählt, das aufsteigend von Wellenzahl 3000 cm^{-1} auftritt.

Die folgende Abbildung zeigt IR-Spektren der Bestimmungen unterschiedlich dicker Beschichtungen des Lackes HSL(FEST) auf der Aluminiumfolie $20 \mu\text{m}$ hart.

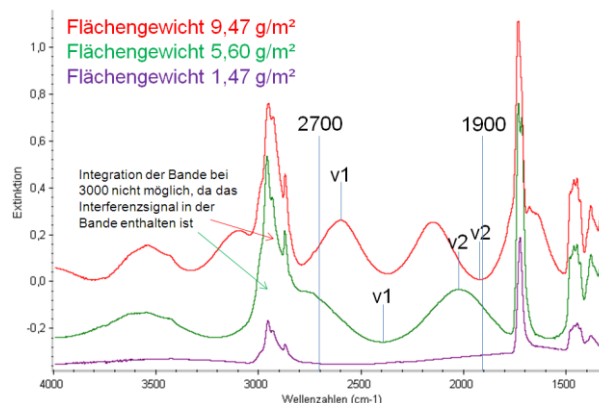


Abbildung 33 - IR Spektren der IRRAS – Messungen

(bearbeiteter Screenshot aus: Software OMNIC 8.0.342)

Betarückstreuverfahren

Als Betastrahler kommt der C-14 - Strahler (Maximalenergie: $0,156 \text{ MeV}$, Halbwertszeit: 5680 Jahre) zum Einsatz. Messungen erfolgen prinzipiell erst 20 min nach Einschalten des Messgerätes, um zu gewährleisten, dass der Betastrahler die Betriebstemperatur erreicht hat.

Für Messungen wird eine Experimentdatei angelegt:

Als Methode wird „Betascopie Rückstreuung“, als Strahler C14 und als Blendenart „keine Blende“ ausgewählt.

Zusätzlich werden die Einstellungen „Messungen mit Temperaturkorrektur durch externen Temperatursensor“ und „automatische Temperaturkorrektur“ gewählt. Für die Normierung und Kalibrierung der Experimentdatei werden 12 Messungen pro Standard festgelegt, als Messzeit wird 30 Sekunden definiert. Es folgt die Normierung der Experimentdatei. Hierzu werden 12 Messungen auf einem unbeschichteten Abschnitt der Glanzseite, der Aluminiumfolie 20 µm hart durchgeführt. Bei jeder der 12 Messungen wird die Sonde an einer anderen Stelle der Folie aufgesetzt. Der Mittelwert der 12 Messungen entspricht der Rückstreurrate bei Sättigungsdicke der Aluminiumlegierung und wird als „base“ bezeichnet. Als Nächstes folgen 12 Messungen des Standards Kunststoff 00 des Kal-NS C14. Wiederum wird die Sonde bei jeder der 12 Messung an einer anderen Stelle des Kunststoffstandard 00 aufgesetzt. Der Mittelwert der 12 Messungen entspricht der Rückstreurrate bei Kunststoffsättigung. Durch die Vermessung von „base“ und Kunststoff 00 ist die Normierung abgeschlossen. Es folgt die Kalibrierung. Hierzu werden die drei Schichtdickenstandards 3,2 µm, 7,3 µm und 19 µm des Kal-NS C14 auf die Aluminiumfolie 20 µm hart gelegt und jeweils 12 Mal vermessen.

Unter Verwendung der so erstellten Experimentdatei werden alle Messungen im Betarrückstreuverfahren durchgeführt. Die Messzeit für Routinemessungen wird nicht in der Experimentdatei vorgegeben. Sind keine abweichenden Angaben gemacht, werden die Messungen bei einer Messzeit von 20 Sekunden durchgeführt.

Impedanzspektroskopie

Als oberes Limit der Impedanzmessung wird 100 kHz, als unteres Limit 20 kHz eingestellt. Als Startpunkt der Messung wird 100 kHz gewählt. Die Anzahl der Messpunkte, an denen eine Impedanzmessung im gewählten Frequenzbereich erfolgt, wird auf 15 Punkte pro Dekade festgelegt. Zur Mittelwertbildung eines Messpunktes werden 15 Messungen herangezogen. Als Amplitude der angelegten Wechselspannung werden 10 mV vorgegeben. Als cell connection wird die Einstellung „2 Elektroden kein Puffer“ gewählt. Die Auswertung der Impedanzspektren erfolgt mit dem Modell eines „Constant Phase Elements“ und der fitting-Einstellung „autoselect samples“. Für Impedanzmessungen wird die Zylinderelektrode des COLT-Systems als Zähl- und Referenzelektrode an das Messgerät IM6ex angeschlossen.

Das Aluminium der zu vermessenden Folien wird mit Hilfe einer Schneidklemme kontaktiert und mit einem Verbindungskabel als Arbeitselektrode an das IM6ex angeschlossen. Anschließend wird ein Filterpapier auf die zu vermessende Beschichtung gelegt und mit etwa 410 mg K_2HPO_4/KH_2PO_4 -Puffer (0,01 M) getränkt. Unmittelbar danach wird die Zylinderelektrode mittig auf das luftblasenfreie Filterpapier gesetzt und leicht angedrückt. Im Anschluss wird die Messung gestartet. Aus dem Impedanzspektrum wird die Kapazität des konstanten Phasenelementes über ein Fitting erhalten. Der reziproke Wert dieser Kapazität wird als Messergebnis der Methode betrachtet.

Wirbelstrommessverfahren

Die Messungen erfolgen mit der Wirbelstromsonde ETA 3,3-5,6-HF. Diese wird am Messstativ V12 grau befestigt. Das Stativ ermöglicht ein gerades und gleichmäßiges Aufsetzen der Sonde auf das Messgut.

Bei allen Messungen wird unter die zu vermessende Aluminiumfolie eine Glasplatte der Dicke 0,5 cm gelegt, um Einflüsse des Stativuntergrundes (Stahl) auf das Messergebnis auszuschließen.

Für Messungen wird eine Experimentdatei angelegt:

Zuerst wird eine Normierung durchgeführt. Hierzu werden 20 Messungen auf einem Abschnitt der Glanzseite der Aluminiumfolie 20 μm hart durchgeführt. Bei jeder der 20 Messungen wird die Sonde an einer anderen Stelle aufgesetzt. Nach der Normierung folgt eine Korrekturkalibrierung. Wie bei der Normierung werden 20 Messungen auf der Glanzseite an der Aluminiumfolie 20 μm hart durchgeführt. Im Anschluss folgen 20 Messungen der Kalibrierfolie 11,7 μm und 20 Messungen an der Kalibrierfolie 248 μm . Zur Messung werden die Kalibrierfolien auf die Glanzseite einer Aluminiumfolie 20 μm hart gelegt und auf dieser vermessen. Bei jeder der 20 Messungen wird die Sonde an einer anderen Stelle der Kalibrierfolien aufgesetzt.

Unter Verwendung der so erstellten Experimentdatei werden alle Messungen im Wirbelstromverfahren durchgeführt.

2.3.2.2 Kalibrierung der Methoden zur Bestimmung von HSL(FEST)

Um eine Flächengewichtsbestimmung des Heißsiegellackes HSL(FEST) zu ermöglichen, wird eine Kalibrierung der instrumentellen Methoden durchgeführt.

Hierzu werden Aluminiumfolien 20 µm hart eingesetzt, die auf der Glanzseite mit unterschiedlichen Flächengewichten des Lackes HSL(FEST) beschichtet sind. Mit den instrumentellen Messmethoden erfolgt eine Bestimmung definierter Folienabschnitte. Im Anschluss erfolgt eine gravimetrische Bestimmung des Heißsiegellackes der instrumentell bestimmten Folienabschnitte. Durch lineare Regression zwischen den Messwerten der gravimetrischen und der instrumentellen Bestimmungen werden Geradengleichungen ermittelt, die eine Umrechnung der instrumentellen Ergebnisse in das Flächengewicht des Heißsiegellacks HSL(FEST) erlauben.

Interferometer

Zur Kalibrierung werden rechteckige Folienabschnitte mit den Maßen 1,5 cm x 10 cm eingesetzt. Es werden zwölf Folienabschnitte über jeweils zwölf instrumentelle Messungen vermessen. Abbildung 34 zeigt die Auswahl der Messpunkte.

Infrarot-Reflexions-Absorptions-Spektroskopie (IRRAS)

Mit Hilfe eines Rundschneiders werden Kreise der Fläche 25 cm² aus den Folien geschnitten. Jeder Folienabschnitt wird zur Kalibrierung der Absorptions- und der Interferenzmethode über fünf Einzelmessungen vermessen. Eine Messung erfolgt in der Mitte, vier Messungen werden gleichmäßig verteilt am Rand der Folienabschnitte durchgeführt. Abbildung 34 zeigt die Auswahl der Messpunkte. Zur Kalibrierung der Absorptionsbestimmung werden zwölf Folienabschnitte, zur Kalibrierung der Interferenzbestimmung vierzehn Folienabschnitte vermessen.

Betarückstreuverfahren

Mit Hilfe eines Rundschneiders werden Kreise der Fläche 25 cm² aus den Folien geschnitten. Acht Folienabschnitte werden jeweils viermal in der Mitte vermessen.

Impedanzspektroskopie

Mit Hilfe eines Rundschniders werden Kreise der Fläche 50 cm² aus den Folien geschnitten. Zwölf Folienabschnitte werden jeweils einmal in der Mitte vermessen.

Wirbelstrommessverfahren

Zur Kalibrierung werden rechteckige Folienabschnitte mit den Maßen 1,5 cm x 10 cm eingesetzt. Es werden zwölf Folienabschnitte vermessen. Dazu werden jeweils Messungen an zwölf Messpunkten durchgeführt. Abbildung 34 zeigt die Auswahl der Messpunkte.

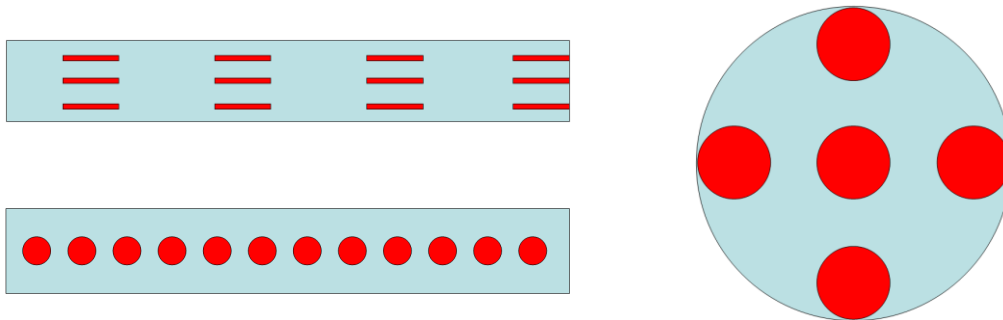


Abbildung 34 - Vermessung der Folienabschnitte zur Kalibrierung der Messmethoden; links oben Interferometer, links unten Wirbelstrommessverfahren, rechts IRRAS; (Messpunkte rot gekennzeichnet)

2.3.2.3 Vermessung der Messgerätevergleichsmuster

Zur Ermittlung der Parameter Präzision, Messguterfassung, absoluter Fehler, Analysenbereich, Linearität und Richtigkeit sowie der Bestimmung der Messgerätefähigkeit werden die „Messgerätevergleichsmuster“ (siehe 2.3.1.2) vermessen.

Die Vermessung der Messgerätevergleichsmuster „glanz“ und „matt“ soll zudem zeigen, welchen Einfluss die Rauigkeit des Aluminiumfolienuntergrundes auf die Messergebnisse der Methoden ausübt.

Charakterisierung des Aluminiumuntergrundes

Um die Oberfläche von Glanz- und Mattseite der „Messgerätevergleichsmuster“ zu charakterisieren, wird die Folie Aluminium 20 µm hart an verschiedenen Stellen mit dem Messgerät CHR 150 N in Kombination mit dem 3D-Messsystem MicroProf 200 und dem Messkopf FRT CWL 600 µm vermessen.

Als Messrate wird 1000 Hz gewählt. Der Sensor wird in einem solchen Abstand zur Folienoberfläche ausgerichtet, dass die Intensität des Signals maximal ist. Als Auflösung wird, unabhängig von der vermessenen Fläche, jeweils die Einstellung 100 Linien mit 100 Messpunkten ausgewählt. Repräsentativ für die Glanz- und Mattseite werden einige Messungen ausgewählt und grafisch dargestellt (siehe 2.4.2.3).

Bestimmung der Methodenpräzision

Zur Bestimmung der Methodenpräzision werden die Messgerätevergleichsmuster „glanz“ und „matt“ mittig vermessen. Es erfolgen jeweils zehn wiederholte Messungen an der gleichen Messposition. Ausgedrückt wird die Präzision als Standardabweichung dieser zehn Messungen [11].

Bestimmung von Messguterfassung, absoluter Fehler und Analysenbereich

Die Messgerätevergleichsmuster „glanz“ und „matt“ werden jeweils neun Mal vermessen. Eine Messung erfolgt exakt in der Mitte, die anderen Messungen erfolgen auf den Flächenhalbierenden der Muster, so dass der Abstand der Messfläche zum Rand der Muster ca. 0,2 cm beträgt. Folgende Abbildung zeigt die Messpositionen bei der Vermessung der Messgerätevergleichsmuster.

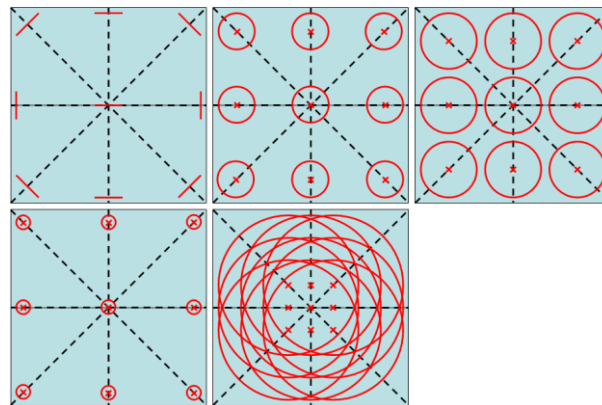


Abbildung 35 - Messpositionen bei der Vermessung der Messgerätevergleichsmuster (von links nach rechts); oben: Interferometrie, IRRAS, Betarückstreuverfahren; unten: Wirbelstromverfahren, Impedanzspektroskopie

Messguterfassung

Die „Messguterfassung“ (siehe 1.5.3) wird als Standardabweichung der neun, über die Probenfläche verteilten Messungen ausgedrückt.

Absolute Fehler

Durch Differenzbildung zwischen den Mittelwerten der neun Bestimmungen zur „Messguterfassung“ und dem jeweiligen Ergebnis der gravimetrischen Bestimmung des Heißsiegellackflächengewichtes (siehe 2.4.1.1) werden die absoluten Fehler der instrumentellen Methoden bezogen auf die gravimetrische Referenzmethode, für jedes Messgerätevergleichsmuster berechnet.

Bei der impedanzspektroskopischen Methode wird eine Ausnahme bei der Berechnung des absoluten Fehlers gemacht. Im Gegensatz zu den anderen Methoden wird zur Differenzberechnung nur die erste Messung der neun Bestimmungen zur Messguterfassung herangezogen. Dies ist notwendig, da es bei mehrmaliger Vermessung der Probe zu einem Driften der Messwerte kommt.

Analysenbereich

Da der Analysenbereich derjenige Bereich ist, in dem Messmethoden akzeptable Präzision, Richtigkeit und Linearität zeigen, werden die Analysenbereiche für jede Methode separat über eine Betrachtung der ermittelten Parameter (absoluter Fehler, Wiederholbarkeit und Messguterfassung) aus den Bestimmungen der „Messgerätevergleichsmuster“ definiert.

Bestimmung von Linearität und Richtigkeit

Um die Richtigkeit der kalibrierten Methoden bezogen auf die gravimetrische Methode zu erfassen, wird eine lineare Regression zwischen den Mittelwerten aus den Ergebnissen der neun instrumentellen Bestimmungen zur Messguterfassung und den Ergebnissen der gravimetrischen Bestimmungen der Messgerätevergleichsmuster durchgeführt. Zur Regressionsanalyse werden nur die Messgerätevergleichsmuster herangezogen, die im zuvor definierten Analysenbereich der Messmethode liegen.

Bei der impedanzspektroskopischen Methode wird eine Ausnahme bei der Berechnung der linearen Regression gemacht. Im Gegensatz zu den anderen Methoden wird zur linearen Regression nur das Ergebnis der ersten Messung der neun Bestimmungen zur Messguterfassung und nicht deren Mittelwert herangezogen. Der additive Fehler der Methoden wird als y-Achsenabschnitt, der multiplikative Fehler als Abweichung der Regressionsgeraden von der Steigung 1 dargestellt.

Aus beiden Fehlern kann der Gesamtfehler der jeweiligen Methode bei einem bestimmten Flächengewicht berechnet werden. Da die lineare Regression viele Messgerätevergleichsmuster umfasst, sollten Unterschiede der gravimetrischen und instrumentellen Bestimmungen, die durch Probenunterschiede (erfasste Heißsiegelackfläche ist nicht identisch) zustande kommen, weitgehend heraus gemittelt werden.

Da diese Betrachtungsweise nur für einen linearen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der instrumentellen und gravimetrischen Bestimmung zulässig ist, erfolgt zusätzlich eine Beurteilung der Methodenlinearitäten über Bestimmtheitsmaße und Residualanalysen der linearen Regressionen.

Berechnung von Messgerätefähigkeit und kritischer Messgerätefähigkeit

In den definierten Analysenbereichen der Methoden wird die Messgerätefähigkeit und die kritische Messgerätefähigkeit der Methoden bestimmt (siehe 1.5.2). Zur Berechnung werden die Standardabweichung der Wiederholbarkeit und die Spezifikationsgrenzen des Heißsiegelack-Flächengewichtes (HSL(FEST)) bei der Folienart DF(20 μ m;HSL(FEST)) herangezogen.

Für die Berechnung der Richtigkeit wird anstelle der Differenz aus x_r (richtiger Wert der Messgröße) und x_m (Mittelwert der gemessenen Werte) der durch den Vergleich von Gravimetrie und instrumenteller Methode ermittelte Gesamtfehler (Summe aus multiplikativem und additivem Fehler) eingesetzt. Dieser wird jeweils für die Schichtdicke des gemessenen Messgerätevergleichsmusters berechnet.

2.3.2.4 Prüfung der Robustheit der Messmethoden

Einfluss der Foliencharge

Da davon auszugehen ist, dass die Zusammensetzung und der Polymerisationsgrad des Heißsiegellacks sowie der Aluminiumuntergrund der Folie bei unterschiedlichen Chargen leichte Variationen aufweisen und die Kalibrierung der Messmethode nur an einer Charge des Lackes HSL(FEST) durchgeführt wird, soll überprüft werden, ob und in welchem Ausmaß unterschiedliche Deckfolienchargen einen Einfluss auf die Ergebnisse der Bestimmungen haben.

Zur Untersuchung werden fünf unterschiedliche Chargen der Folienart DF(20µm;HSL(FEST)) instrumentell und gravimetrisch bestimmt. Dabei wird wie bei der Kalibrierung der Messmethoden vorgegangen (siehe 2.3.2.2). Zusammen mit den Messwerten, die bei der Kalibrierung der Methoden auf Lack HSL(FEST) bestimmt wurden, wird eine lineare Regression zwischen gravimetrisch und instrumentell bestimmten Werten und anschließend eine Residualanalyse durchgeführt.

Einfluss der Folienqualität

Neben den chargenabhängigen Schwankungen des Prüfmaterials, kann es bei den Folienprüfmustern auch zu qualitativen Unterschieden kommen. So können bei Transport, Musterzug oder Vorbereitung der Prüfmuster Knickstellen und Kratzer entstehen. Bei der Herstellung und Verarbeitung der Folie können zusätzlich andere Fehler, wie Lackfehlstellen oder kleine Löcher in der Folie entstehen.

Um Einflüsse der genannten Fehler auf die Messergebnisse der unterschiedlichen Messmethoden zu untersuchen, werden die Lackflächengewichte von Folienmustern der Folienart DF(20µm;HSL(FEST)) zuerst mit den instrumentellen Messmethoden (nicht kalibriert) bestimmt. Das Vorgehen (Geometrie des Folienabschnittes und Wahl der Messpunkte) entspricht dem Vorgehen bei der Kalibrierung der jeweiligen Methoden (siehe Abschnitt 2.3.2.2). Wiederum bildet die impedanzspektroskopische Methode eine Ausnahme. Um eine statistische Analyse zu ermöglichen, werden hier im Gegensatz zur Kalibrierung der Methode vier Einzelmessungen pro Probe durchgeführt.

Nach den Messungen werden die Folienabschnitte manipuliert und anschließend erneut, in der beschriebenen Vorgehensweise vermessen.

Folgende Manipulationen werden an den Folienabschnitten vorgenommen:

Bei einer Prüfung werden durch Falten der Folienproben parallel zueinander stehende Knicklinien im Abstand von 0,5 cm erzeugt. Bei einer weiteren Prüfung werden parallel zueinander stehende Kratzlinien im Abstand von 0,5 cm erzeugt. Die Kratzer werden auf der Lackschicht, durch das schräge Ziehen einer Nadelspitze entlang eines Lineals erzeugt. Bei einer weiteren Prüfung wird durch einen Nadeleinstich ein Loch in der Mitte der Proben erzeugt. Zudem wird eine Prüfung durchgeführt, bei der die Lackschicht auf einem etwa 1 cm breiten, mittig liegenden Streifen auf dem Folienabschnitt entfernt wird. Zur Manipulation werden die umliegenden Lackstellen mit Klebeband geschützt und der Lack des Streifens mit einem in Ethylacetat getränkten Labortuch entfernt. Die folgende Abbildung zeigt die Aufbringung der Manipulationen bei den Folienabschnitten mit unterschiedlicher Geometrie.

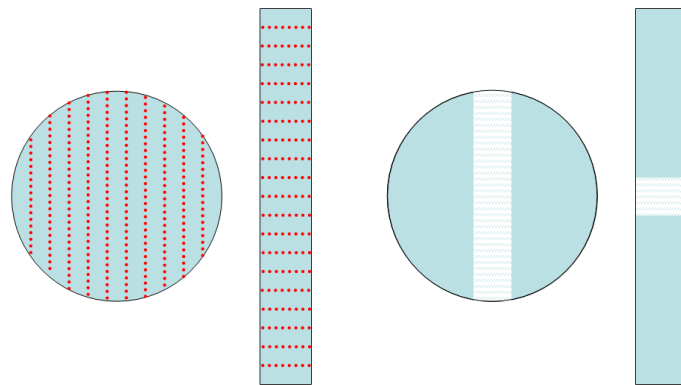


Abbildung 36 - Manipulation der Folienabschnitte zur Robustheitsprüfung (rot gepunktet Knicklinien bzw. Kratzlinien; weiß schraffiert Lackentfernung)

Gerätespezifische Robustheitsuntersuchungen

Im Folgenden werden kritisch bewertete Aspekte der instrumentellen Messverfahren hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf das Messergebnis untersucht. Da jedes Messverfahren spezifische Risiken birgt, können die folgenden Untersuchungen im Gegensatz zu den Untersuchungen der Folieneinflüsse nicht verallgemeinert werden.

Interferometer

Robustheit der Methode bei Veränderung der Geräteparameter

Um Einflüsse der Geräteeinstellungen des CHR 150-E auf die Messergebnisse zu untersuchen, wird eine Folie des Typs DF(20µm;HSL(FEST)) wiederholt an der gleichen Stelle vermessen und die optische Dicke des Lackes aufgezeichnet. Abweichend von der entwickelten Messmethode wird die Geräte-Konfiguration bei jeder Messung wie im Versuchsplan beschrieben (siehe 2.4.2.4 Gerätespezifische Robustheitsprüfungen; Interferometrie) verändert. Untersucht werden die Parameter Schwellenwert-Qualität und Messrate, da diese bei verschiedenen Messmethoden auf Grund unterschiedlicher Folienqualitäten variiert werden müssen. Da die Intensität des Signals nur zu Beginn der Messung über den Abstand des Messkopfes zur Folie reguliert wird und bei der Messung je nach Welligkeit der Folie erheblich schwanken kann, wird sie ebenfalls untersucht. Als Versuchsdesign wird ein voll faktorielles Design mit 2 Leveln gewählt. Jede Faktorstufenkombination wird 6 Mal realisiert.

Infrarot-Reflexions-Absorptions-Spektroskopie (IRRAS)

Einfluss der Blendengröße

Um Einflüsse der Blendengröße bei den IR Methoden 1 (Absorption) und 2 (Interferenz) zu untersuchen, wird das Flächengewicht des Heißsiegellacks von Folienabschnitten der Folienart Aluminium 20 µm hart, lackiert mit HSL(FEST) zwei Mal bestimmt. Für die Untersuchung der Interferenzmethode wird ein mit Rakel 3 lackierter Abschnitt, für die Untersuchung der Absorptionsmethode ein mit Rakel 2 lackierter Abschnitt eingesetzt. Die erste Bestimmung erfolgt jeweils nach den entwickelten Messmethoden.

Die zweite Bestimmung erfolgt ebenfalls nach den Messmethoden, wobei anstelle der Blende des Durchmessers 13 mm eine Blende des Durchmessers 7 mm eingesetzt wird. Das Vorgehen (Geometrie des Folienabschnittes und Wahl der Messpunkte) entspricht dem Vorgehen bei der Kalibrierung der jeweiligen Methode (siehe Punkt 2.3.2.2).

Abhängigkeit der Messergebnisse vom ausgewerteten Wellenzahlbereich

Um den Einfluss des ausgewerteten Wellenzahlbereichs bei der IR-Interferenzbestimmung zu untersuchen, werden die neun einzelnen Messungen der Bestimmung des „Messgerätevergleichsmusters Raket 5 (Glanz)“ (siehe Punkt 2.3.2.3) herangezogen. Die Auswertung der Spektren erfolgt allerdings nicht nach der Konventionsmethode.

Zuerst werden die Wellenzahlen sämtlicher Extrema der Interferenzen aller Spektren bestimmt. Über Formel 28 wird die optische Weglänge mit Hilfe bestimmter Extremapaare berechnet und über die Kalibrierung des Versuchs 2.3.2.2 in das Flächengewicht des Heißsiegellackes umgerechnet. Ausgewertet wird das Extrem größter Wellenzahl mit dem zwei Schwingungen weit entfernten Extrem im niedrigeren Wellenzahlbereich (1. Auswertung), das Extrem der zweit größten Wellenzahl mit dem drei Schwingungen weiter entfernten Extrem im niedrigeren Wellenzahlbereich (2. Auswertung), das Extrem zweit kleinster Wellenzahl mit dem 1,5 Schwingungen weit entfernten Extrem im höheren Wellenzahlbereich (3. Auswertung) und das Extrem kleinster Wellenzahl mit dem eine Schwingungen weit entfernten Extrem im höheren Wellenzahlbereich (4. Auswertung). Alle neun Spektren die zur Vermessung des Messgerätevergleichsmusters aufgezeichnet wurden, werden somit vierfach über unterschiedliche Wellenzahlbereiche ausgewertet. Zur Darstellung der Ergebnisse erfolgt eine Berechnung der mittleren Wellenzahl, aus den zwei Wellenzahlen, der zur Auswertung jeweils herangezogenen Extrema.

Betarückstreuverfahren

Einfluss der Aluminiumart der Blisterfolien

Um den Einfluss des Aluminiumuntergrundes auf die Rückstreurrate des Betarückstreuverfahrens zu untersuchen, werden Messungen auf verschiedenen Aluminiumuntergründen durchgeführt. Bei beschichteten Folien werden Heißsiegelack bzw. Druckvorlack/Druck/Drucküberlack durch Abwischen mit einem in Ethylacetat getränkten Labortuch entfernt.

Auf jeder Folienart folgen achtzehn Einzelmessungen an verschiedenen Positionen des freigelegten Aluminiumuntergrundes.

Untersucht wird die Matt- und Glanzseite von Aluminiumfolie 38 µm weich, die Glanzseite einer weichen Aluminiumfolie 45 µm (VF(COLDFORM;HSL)) und die Matt- und Glanzseite zweier Chargen einer harten 20 µm Aluminiumfolie (DF(20µm;HSL(FEST))).

Einfluss der Messzeit auf die Präzision

Um den Einfluss der Messzeit zu ermitteln, werden Messungen auf der Heißsiegelackseite der Folienart DF(20µm;HSL(FEST)) durchgeführt. Abweichend von der Standardmethode (siehe 2.3.2.1 Betarückstreuverfahren) wird die Messzeit variiert. Alle Messungen erfolgen auf der gleichen Messposition, wobei mit jeder Messzeit sechs Messungen durchgeführt werden. Untersucht werden die Messzeiten 1, 5, 10, 15, 20 und 30 Sekunden.

Impedanzspektroskopie

Einfluss der Auftropfmenge

Bei den impedanzspektroskopischen Bestimmungen muss die Fläche des Kondensators konstant gehalten werden, so dass die gemessene Kapazität ausschließlich von der Dicke der Beschichtung abhängt. Hierzu muss das Filterpapier gut mit Pufferlösung durchtränkt sein, um einen lückenlosen Kontakt zwischen Zylinderelektrode und Folienoberfläche herzustellen. Gleichzeitig darf nicht zu viel Puffer beim Aufsetzen der Zylinderelektrode hervorquellen, da es sonst zu einer Vergrößerung der Kondensatorfläche kommen könnte.

Zur Applikation des Puffers wird eine Tropfpipettenflasche eingesetzt. Durch Wiegen von 64 senkrecht abgegebenen Tropfen wird das mittlere Gewicht eines Einzeltropfens bestimmt.

Mit dem Rundschneider wird ein Folienabschnitt der Fläche 100 cm^2 aus der Folienart DF(20 μm ;HSL(FEST)) gewonnen. Der Abschnitt wird auf der Heißsiegelackseite mehrmals impedanzspektroskopisch vermessen. Abweichend von der Methode wird die Menge des aufgetropften Puffers variiert (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 Tropfen). Pro Auftropfmenge werden 5 Messungen in der Mitte des Folienabschnittes durchgeführt. Vor jeder Messung wird ein neues Filterpapier aufgebracht und mit Pufferlösung getränkt.

Einfluss der Pufferkonzentration

Da die Leitfähigkeit des Puffers stark konzentrationsabhängig ist, wird der Einfluss der Pufferkonzentration auf die Messergebnisse untersucht.

Mit dem Rundschneider wird ein Folienabschnitt der Fläche 100 cm^2 aus der Folienart DF(20 μm ;HSL(FEST)) gewonnen. Der Abschnitt wird auf der Heißsiegelackseite mehrmals vermessen. Abweichend von der Methode wird die Konzentration des aufgetropften Puffers variiert (0,005 M, 0,01 M, 0,05 M, 0,1 M, 0,15 M, 0,2 M). Pro Konzentration werden 5 separate Messungen in der Mitte des Folienabschnittes durchgeführt. Vor jeder Messung wird ein neues Filterpapier aufgebracht und mit Pufferlösung getränkt.

Einfluss der Probenfläche

Im Folgenden wird untersucht, ob die Fläche der untersuchten Folienproben die impedanzspektroskopischen Messungen beeinflusst. Hierzu werden mit dem Rundschneider zehn Abschnitte der Fläche 100 cm^2 aus 10 Chargen der Folienart DF(20 μm ;HSL(FEST)) gewonnen und auf der Heißsiegelackseite vermessen. Zuerst erfolgt eine Messung in der Mitte des Folienabschnittes. Ohne die Messanordnung zu verändern wird im Anschluss der überstehende Rand der Folienproben mit einer Rasierklinge entfernt und eine weitere Messung durchgeführt.

Einfluss der Pufferaufnahme durch die Beschichtung

Die bei der impedanzspektroskopischen Methode eingesetzte Pufferlösung kann von Beschichtungen aufgenommen werden und so deren dielektrische Eigenschaften verändern.

In der Literatur [76] wird die Porosität als wichtiger Faktor für Geschwindigkeit und Ausmaß der Wasseraufnahme von Beschichtungen genannt. Um den Einfluss der Aufnahme von Puffer auf die Messergebnisse bei der Bestimmung unterschiedlicher Beschichtungen zu untersuchen werden mit einem Rundschneider Folienabschnitte der Fläche 100 cm² gewonnen. Der jeweilige Abschnitt wird im Anschluss mehrmals impedanzspektroskopisch vermessen ohne zwischen den Messungen die Messanordnung zu verändern. Die Messungen folgen im Minutentakt von 1 bis 15 Minuten nach der Pufferapplikation. Weitere Messungen erfolgen nach 20 min, 25 min und 30 min. Vermessen werden die Heißsiegelackbeschichtungen der Folienarten DF(20µm;HSL(FEST)), VF(COLDFORM;HSL) sowie die oPA-Beschichtung der Folienart VF(COLDFORM;HSL) und die PVC-Beschichtung der Folienart VF(COLDFORM;PVC60).

Um den Einfluss der Pufferaufnahme zu demonstrieren wird eine weitere oPA-Beschichtung der Folienart VF(COLDFORM;HSL) mehrmals vermessen ohne zwischen den Messungen die Messanordnung zu verändern. Um die Veränderungen im Impedanz-Spektrum zu demonstrieren, erfolgt die Aufzeichnung abweichend von der Standardmethode (siehe 2.3.2.1 Impedanzspektroskopie) über den Frequenzbereich von 100 kHz bis 10 Hz. Die Aufzeichnungen der Spektren erfolgt 1 min, 10 min und 20 min nach der Pufferapplikation.

Einfluss von Restlösungsmitteln und Lackfeuchte

Unterschiedlicher Gehalt an Restlösungsmittel oder Feuchte im Heißsiegelack könnte die Messergebnisse der impedanzspektroskopischen Methode beeinflussen. Zur Untersuchung werden mit dem Rundschneider 46 Abschnitte der Fläche 100 cm² aus 46 Chargen der Folienart DF(20µm;HSL(FEST)) gewonnen.

10 Abschnitte werden im Trockenschrank 1 h bei 160°C getrocknet, 5 Abschnitte werden eine Woche im Exsikkator mit dem Trockenmittel Kieselgel getrocknet, 5 Abschnitte werden eine Woche im Exsikkator bei 75% rel. Luftfeuchte (über gesättigter NaCl-Lösung; Temperatur 20-25°C) gelagert und 26 Abschnitte werden unbehandelt eingesetzt.

Die Heißsiegellackbeschichtung aller Abschnitte, wird zuerst durch einmalige Messung in der Mitte impedanzspektroskopisch bestimmt. Im Anschluss erfolgt eine gravimetrische Bestimmung des Heißsiegellackflächengewichtes.

Einfluss des Puffers bei der Erkennung von Lackfehlstellen

Wie im Punkt 2.4.2.4 (Einfluss der Qualität des Folienmusters) beschrieben, führen Löcher in der Folie bei den impedanzspektroskopischen Messungen zu signifikant unterschiedlichen Messergebnissen. Die Veränderung der Messwerte kommt durch leitfähige Kontakte zwischen dem Aluminium der Folie und der Aufsatzelektrode zustande. Löcher die durch Nadeleinstiche erzeugt werden, und Lackfehlstellen sind vergleichbar, da sehr kleine Kontaktflächen entstehen. Im Folgenden soll überprüft werden ob die Sensitivität der Methode Lackfehlstellen zu detektieren, durch eine Erhöhung der Pufferkonzentration gesteigert werden kann.

Dazu werden mit dem Rundschneider drei Abschnitte der Fläche 100 cm² aus drei Chargen der Folienart DF(20µm;HSL(FEST)) gewonnen. Ein Abschnitt wird mittig mit einem Nadeleinstich ein Abschnitt mit zwei Nadeleinstichen und ein Abschnitt mit vier Nadeleinstichen präpariert. Die Heißsiegellackbeschichtung aller Abschnitte wird drei Mal impedanzspektroskopisch vermessen. Abweichend von der Standardmethode (siehe 2.3.2.1 Impedanzspektroskopie) werden bei den drei Messungen die Pufferkonzentrationen 0,01 M, 0,05 M und 0,1 M eingesetzt.

Zudem werden drei weitere analog manipulierte Abschnitte, und ein zusätzlicher Folienabschnitt mit intakter Beschichtung vermessen. Abweichend von der Standardmethode (siehe 2.3.2.1 Impedanzspektroskopie) wird eine Pufferkonzentration von 0,05 M eingesetzt. Außerdem werden die Spektren über den Frequenzbereich von 100 kHz bis 10 Hz aufgenommen.

Wirbelstrommessverfahren

Einfluss der Dicke des Aluminiumsubstrates

Bei der Bestimmung der Dicke nicht leitfähiger Beschichtungen auf Aluminiumsubstraten darf die Dicke der Aluminiumfolie selbst nur geringe Auswirkungen auf die Messergebnisse der Wirbelstrombestimmung haben.

Um den Einfluss des Aluminiumsubstrates zu untersuchen, werden Aluminiumuntergründe verschiedener Dicke eingesetzt, auf denen Kunststoffkalibrierfolien vermessen werden. Untersucht werden die Folien Aluminiumfolie 20 μm hart, Aluminiumfolie 38 μm weich sowie eine Folie der Aluminiumdicke 45 μm (VF(COLDFORM;HSL); Beschichtungen entfernt). Um das Aluminiumsubstrat von VF(COLDFORM;HSL) zu gewinnen, wird der Heißsiegelack durch Abwischen mit einem in Ethylacetat getränkten Labortuch entfernt.

Außerdem wird die Folie zur Entfernung der oPA-Schicht für 30 Minuten in 65%ige Salpetersäure eingelegt. Danach kann die oPA-Schicht abgezogen werden. Der Abschnitt wird anschließend mit demineralisiertem Wasser gewaschen.

Zur Bestimmung der tatsächlichen Dicke der Aluminiumfolien werden auf einem quadratischen Abschnitt der Fläche 5 cm x 5 cm jeweils zehn Dickenbestimmungen mit dem Schichtdickenmessgerät 412 B-F durchgeführt und der Mittelwert gebildet. Auf dem Aluminiumbereich von 5 cm x 5 cm werden danach zehn Bestimmungen mit der Wirbelstrommethode durchgeführt.

Schließlich werden auf allen Untergründen abwechselnd die Fischer Kalibrierfolien der Dicke 11,7 μm +/- 0,5 μm sowie der Dicke 24,3 μm +/- 0,5 μm aufgelegt und zehn Mal vermessen. Die Messpunkte werden auf den untersuchten Abschnitten gleichmäßig verteilt.

2.3.2.5 Untersuchung der Messbarkeit anderer Folienarten

Alle bislang beschriebenen Untersuchungen wurden am Heißsiegelack HSL(FEST), mit dem Folienuntergrund Aluminiumfolie 20 μm hart durchgeführt. Um zu testen, ob die beschriebenen Messmethoden auch für andere Folien und Beschichtungstypen geeignet sind werden weitere Folienarten untersucht.

Die Folienarten VF(COLDFORM;HSL), DF(PEEL;HSL) und DF(20 μm ;HSL(FEST)) werden dazu auf der Heißsiegelackseite vermessen.

Zusätzlich werden Dreischichtverbundfolien der Firma Amcor (VF(COLDFORM;PVC30)) sowie der Firma Constantia (VF(COLDFORM;PVC60)) auf der PVC-Seite vermessen. Beide Dreischichtverbundfolien sind ähnlich aufgebaut. Sie sind auf der Aluminiumglanzseite gegen Hart-PVC-Folien kaschiert. VF(COLDFORM;PVC60) besitzt nach der Spezifikation eine PVC-Folie der Dicke 60 μm , VF(COLDFORM;PVC30) eine PVC-Folie der Dicke 30 μm .

Da sich die PVC-Flächengewichte erheblich unterscheiden macht die Untersuchung beider Folienarten eine Regressionsanalyse (gravimetrische- gegen instrumentelle Bestimmung) möglich. Im Gegensatz dazu werden Regressionsanalysen bei den regulären Folienarten mit Heißsiegelack nicht durchgeführt, da sich die Flächengewichte der Heißsiegelackbeschichtungen nicht stark genug unterscheiden, um eine sinnvolle Regressionsanalyse zu ermöglichen.

An allen Folienarten erfolgt eine Bestimmung der Methodenpräzision. Hierzu werden jeweils zehn wiederholte Messungen an der gleichen Position eines Folienabschnittes durchgeführt.

Eine Regressionsanalyse mit den Dreischichtverbundfolien erfolgt nur unter Anwendung der Messmethoden Interferometrie, IR Methode 2, Impedanzspektroskopie und Wirbelstromverfahren, da die IR Methode 1 und das Betarückstreuverfahren auf Grund ihres Analysenbereiches (siehe 2.4.2.3) nur für dünnere Beschichtungen geeignet sind.

Die zur Auswertung der IR Methode 2 ausgewählten Extrema erfolgt ohne Konvention, d.h. der in der Methode definierte Wellenzahlbereich (siehe 2.3.2.1 IR Methode 2 (Auswertung durch Interferenz)) wird nicht beachtet. Da die Extrema nur an bestimmten Bereichen des IR-Spektrums gut erkennbar sind, kann keine Einschränkung des Wellenzahlbereiches erfolgen.

Mit den geeigneten Messmethoden werden jeweils zwei Muster der Folienart VF(COLDFORM;PVC30) und drei Muster der Folienart VF(COLDFORM;PVC60) auf der PVC Seite vermessen. Die Auswahl und Anzahl der Messpositionen sowie die Probengeometrie entspricht dem Vorgehen bei der Kalibrierung der jeweiligen Methoden auf den Heißsiegelack HSL(FEST) (siehe 2.3.2.2). Im Anschluss erfolgt eine gravimetrische Bestimmung der PVC-Beschichtung (siehe 2.3.1.1).

2.3.2.6 Konzepte zur Funktionsüberprüfung der Messsysteme

Die Überprüfung der ordnungsgemäßen Funktionsweise eines Messsystems ist für dessen Qualifizierung notwendig und damit grundlegend für den Einsatz im regulierten, pharmazeutischen Umfeld. Zur Funktionsüberprüfung werden zertifizierte Standards oder Normale benötigt, durch deren Vermessung eine ordnungsgemäße Funktionsweise der Messgeräte garantiert werden kann. Vorgestellt und bewertet werden die von den Herstellern angebotenen Konzepte und Referenzmaterialien sowie eigens für die Messgeräte entwickelte Konzepte zur Funktionsüberprüfung.

Interferometrie

Zur Funktionsüberprüfung des CHR 150-E wird ein Standard aus unterschiedlichen Parallelendmaßen (Längenmaßverkörperungen) und zwei Plangläsern konstruiert. Die Anforderungen und Toleranzen für Parallelendmaße sind durch die EN ISO 3650 genau definiert [77]. Weiter ist in der europäischen Norm definiert, dass Endmaße zur Bildung von Kombinationen aneinander oder an Materialien gleicher Oberflächenbeschaffenheit angeschoben werden dürfen. Beim Anschieben zweier Körper mit sehr glatten Oberflächen kommt es durch Adhäsionskräfte zu starken Haftkräften zwischen den Körpern. So wird bei der Charakterisierung von Parallelendmaßen nach EN ISO 3650 das Endmaß auf eine Anschubplatte angeschoben und interferometrisch vermessen. Für die Funktionsüberprüfung des CHR 150-E soll der umgekehrte Weg gegangen werden indem jeweils zwei unterschiedlich dicke, genormte Parallelendmaße an ein zertifiziertes Planglas angeschoben werden. An das dickere Parallelendmaß wird von der anderen Seite an ein zweites Planglas angeschoben.

Zwischen dem dünneren Endmaß und dem zweiten Planglas bildet sich so ein Luftspalt definierter Dicke. Durch Kombination von Endmaßen der Dicke 1,005 mm, 1,010 mm, 1,040 mm und 1,140 mm werden auf diese Weise Luftspalte der Dicke 130,0 μm , 100,0 μm , 35,0 μm , 30,0 μm und 5,0 μm erzeugt. Abweichend von der bei 2.3.2.1 definierten Messmethode erfolgt die Bestimmung der Luftspalte durch jeweils drei punktuelle Messungen (Messwertmittelwertbildung = 1) an verschiedenen Positionen der Luftspalte. Hierzu erfolgen kein Einsatz der Messachse und keine Bewegung des Messkopfes. Zur Messung wird der Messkopf mit einem Stativ auf den Luftspalt ausgerichtet und der angezeigte Messwert vom Display des CHR 150-E abgelesen.

IR Methode 2

Zur Funktionsüberprüfung der IR Methode 2 wird mit der bei 2.3.2.1 beschriebenen Methode ein Spektrum der Kalibrierfolien 3,2 μm und 19 μm des Kalibrierfolienset Kal-NS C14 aufgezeichnet. Die Interferenz wird ausgewertet, wobei die Auswahl der Extrema jedoch nicht nach der bei 2.3.2.1 beschriebenen Methoden-Konvention erfolgt.

Impedanzspektroskopie

Zur Funktionsüberprüfung der Impedanzspektroskopie werden vier verschiedene Folienkondensatoren jeweils vier Mal bestimmt. Dazu werden die Kondensatoren mit der Zylinder- und der Arbeitselektrode kontaktiert und unter Anwendung der bei 2.3.2.1 beschriebenen Messroutine vermessen. Abweichend von der bei 2.3.2.1 beschriebenen impedanzspektroskopischen Methode erfolgt die Angabe der gemessenen Kapazität und nicht des Kehrwertes der Kapazität im Ergebnisteil der Arbeit.

2.3.3 Einfluss der Folientemperierung auf die Siegelfähigkeit

Um eine ausreichende Siegelfähigkeit der Aluminiumdeckfolien zu erreichen, muss der Heißsiegellack nach der Applikation erhitzt werden. Zunächst wird das generelle Temperierungsverhalten der Heißsiegellacke HSL(FEST) und HSL(PEEL) bei einheitlichem Heißsiegellack-Flächengewicht untersucht.

Einfluss der Temperatur und Zeit

Mit Hilfe von selbst beschichteten Aluminiumfolien wird der Einfluss der Temperierungszeit und –temperatur auf die Siegelnahtfestigkeit zuvor flüssig aufgetragener Heißsiegellacke ermittelt.

Hierzu werden zwei Arten von Deckfolien unter Verwendung von K-Stab 3 hergestellt. Aluminiumfolie 20 µm hart wird auf der Glanzseite mit dem Lack HSL(FEST) beschichtet, Aluminiumfolie 38µm weich wird auf der Glanzseite mit dem Lack HSL(PEEL) beschichtet. Abweichend von der in 2.3.1.2 beschriebenen Herstellungsmethode wird die Trocknungszeit und Temperatur variiert. Untersucht werden die Trocknungstemperaturen 70°C, 100°C, 130°C und 160°C bei jeweils 20s, 60s, 300s, 1800s und 3600s Trocknungszeit. Von der mit HSL(FEST) beschichteten Aluminiumfolie werden jeweils neun Abschnitte pro Zeit-Temperatur-Kombination hergestellt. Von der mit HSL(PEEL) beschichteten Aluminiumfolie werden jeweils vier Abschnitte bei den Zeit-Temperatur-Kombinationen mit 70°C und 100°C und jeweils sechs Abschnitte bei den Zeit-Temperatur-Kombinationen mit 130°C und 160°C hergestellt. Zusätzlich werden von beiden Folienarten vier nicht getrocknete Abschnitte hergestellt. Aus jedem Folienabschnitt wird ein Normsiegelstreifen gefertigt, dessen Siegelnahtfestigkeit im Schälversuch (siehe 2.3.1.5) ermittelt wird.

Einfluss des Lackflächengewichtes auf die Siegelfähigkeit nach der Temperierung

Am Beispiel des Heißsiegellackes HSL(FEST) wird untersucht, ob unterschiedliche Lackflächengewichte bei gleicher Trocknungszeit zu verschiedenen Siegelnahtfestigkeiten von Deckfolien führen können. Dazu werden Aluminiumfolien 20 µm hart, die auf der Glanzseite mit dem Lack HSL(FEST) beschichtet sind, untersucht. Es werden jeweils acht Abschnitte mit den K-Stäben 1 bis 8 hergestellt. Abweichend von der in 2.3.1.2 beschriebenen Herstellungsmethode werden die Folien bei 130°C 300 s lang erhitzt.

Die gewählte Temperatur und Zeit ergibt sich aus dem vorhergehenden Versuch und führt zu Folien mit mittleren Siegelnahtfestigkeiten.

In diesem Bereich können Einflüsse des Flächengewichtes am leichtesten erkannt werden, da sowohl Schwankungen der Siegelnahtfestigkeit nach oben, als auch nach unten möglich sind. Aus jedem Folienabschnitt wird ein Normsiegelstreifen gefertigt, dessen Siegelnahtfestigkeit im Schälversuch (siehe 2.3.1.5) ermittelt wird.

2.3.4 Auswirkungen der Heißsiegellackschichtdicke auf die Qualität von Blisterverpackungen

2.3.4.1 Siegelnahtfestigkeit

Mit Hilfe selbst beschichteter Aluminiumfolien wird untersucht, wie sich das Flächengewicht des aufgetragenen Heißsiegellackes auf die Siegelnahtfestigkeit auswirkt.

Dazu werden Aluminiumdeckfolien mit den K-Stäben 1 bis 8 hergestellt. Die Aluminiumfolienart Aluminiumfolie 20 µm hart wird auf der Glanzseite mit dem Lack HSL(FEST) beschichtet. Die Aluminiumfolienart Aluminiumfolie 38 µm weich wird auf der Glanzseite mit dem Lack HSL(PEEL) beschichtet.

Einfluss des Flächengewichtes bei Normsiegelbedingungen

Um die Siegeleigenschaften unter Normsiegelbedingungen zu ermitteln, werden aus den beiden Folienarten jeweils vier Normsiegelstreifen pro Beschichtungsdicke (K-Stäbe 1 bis 8) hergestellt. Anschließend wird deren Siegelnahtfestigkeit im Schälversuch (siehe 2.3.1.5) ermittelt.

Siegelnahtfestigkeit bei Variation der Siegelparameter

Die Siegelnahtfestigkeit beider Folienarten wird für die Normsiegelung mit einem glatten Siegelwerkzeug und für die Pyramidensiegelung untersucht. Hierzu werden von beiden Folienarten sowohl Normsiegelstreifen als auch Siegelstreifen mit dem Pyramidensiegelwerkzeug der Blistermaschine gefertigt. Bei der Herstellung der Siegelstreifen werden die Parameter Siegelzeit, Siegeldruck, Siegeltemperatur und Flächengewicht des Heißsiegellackes jeweils nach flächenzentrierten Versuchsplänen variiert. Anschließend wird die Siegelnahtfestigkeit der Siegelstreifen im Schälversuch (siehe 2.3.1.5) ermittelt.

Mit Lack HSL(PEEL) beschichtete Folien werden am Normsiegelgerät unter Variation der Faktoren Siegeldruck 350-650 N (ca. 4,0-7,4 bar), Siegeltemperatur 130-170°C, Siegelzeit 0,3-0,7 s und Flächengewicht 1,4-5,8 g/m² hergestellt.

An der Blistermaschine mit Pyramidensiegelung werden die mit Lack HSL(PEEL) beschichteten Folien unter Variation der Faktoren Siegedruck 3-6 bar, Siegeltemperatur 140-220°C, Siegelzeit 1-3 s und Flächengewicht 1,5-7,0 g/m² hergestellt.

Die mit Lack HSL(FEST) beschichteten Folien werden am Normsiegelgerät unter Variation der Faktoren Siegedruck 125-425 N (ca. 1,4-4,9 bar), Siegeltemperatur 125-145°C, Siegelzeit 0,2-0,6 s und Flächengewicht 1,5-6,6 g/m² hergestellt.

An der Blistermaschine mit Pyramidensiegelung werden die mit Lack HSL(FEST) beschichteten Folien unter Variation der Faktoren Siegedruck 3-5 bar, Siegeltemperatur 160-220°C, Siegelzeit 1-3 s und Flächengewicht 1,5-6,0 g/m² hergestellt.

Alle Versuche werden drei Mal realisiert, die Versuchspläne finden sich zusammen mit den Ergebnissen der Messungen im Ergebnisteil der Arbeit.

2.3.4.2 Dichtigkeit

Mit selbst beschichteten Aluminiumfolien wird untersucht, wie sich das Flächengewicht von Heißsiegelacken auf die Dichtigkeit von Coldform-Blistern auswirkt.

Zur Untersuchung werden aus Blisterfolien, die mit den K-Stäben 1 bis 3 beschichtet wurden, 4er Blisterkarten der Blistertypen Cold-HSL(FEST) 60 µm und Cold-HSL(PEEL) 60 µm (siehe 2.3.1.3) hergestellt.

Neben den Heißsiegelackflächengewichten der eingesetzten Deckfolien werden auch die Parameter Siegelzeit, Siegedruck und Siegeltemperatur bei der Herstellung der beiden Blistertypen, jeweils nach flächenzentrierten Versuchsplänen, variiert. Anschließend wird die Dichtigkeit der Blisterkavitäten durch einen Helium-Lecktest ermittelt. Aus den gewonnenen Daten wird ein Dichtigkeitswert für jede 4er Blisterkarte nach dem Bewertungssystem (siehe 2.3.1.6) berechnet.

Die Blister Cold-HSL(PEEL) 60 µm werden unter Variation der Faktoren Siegedruck 3,5-6,5 bar, Siegeltemperatur 160-220°C, Siegelzeit 2-4 s und Flächengewicht 1,5-7,0 g/m² hergestellt.

Die Blister Cold-HSL(FEST) 60 μm werden unter Variation der Faktoren Siegeldruck 3,5-6,5 bar, Siegeltemperatur 160-220°C, Siegelzeit 1-3 s und Flächengewicht 1,6-6,5 g/m² hergestellt.

Alle Versuche werden vier Mal realisiert. Die Versuchspläne finden sich zusammen mit den Ergebnissen der Messungen im Ergebnisteil der Arbeit.

Von einigen Blistereinheiten wird die Deckfolie abgezogen und die Siegelnahtmorphologie auf der verformten Folie mikroskopisch untersucht.

2.3.4.3 Wasserdampfpermeabilität von dichten Blistern

Im Versuch soll untersucht werden, welchen Einfluss die Heißsiegellackdicke auf die Wasserdampfpermeabilität von Coldform-Blistern hat. Dazu werden Blister des Typs Cold-HSL(FEST) 30 μm und Cold-HSL(PEEL) 30 μm (siehe 2.3.1.3) hergestellt.

Als verformbare Folie wird eine Charge der Folienart VF(COLDFORM;PVC30) eingesetzt. Die optische PVC-Schichtdicke dieser Folie wird über 64 gleichmäßig über die Folienfläche verteilte Messungen mit der nicht kalibrierten, interferometrischen Methode bestimmt. Eine Umrechnung der optischen Dicken in das Flächengewicht des PVC erfolgt mit der Geradengleichung aus Kapitel 2.4.2.5 (Linearität; Interferometrische Bestimmung der PVC Beschichtung).

Die Heißsiegellackdicke der jeweiligen Deckfolien wird variiert (3 Variationen pro Blistertyp). Zur Herstellung von Cold-HSL(FEST) 30 μm werden Deckfolien mit 1,5 g/m², 6,0 g/m² und 13,6 g/m² des Heißsiegellackes HSL(FEST) eingesetzt. Zur Herstellung von Cold-HSL(PEEL) 30 μm werden Deckfolien mit 1,5 g/m², 5,9 g/m² und 13,9 g/m² des Heißsiegellackes HSL(PEEL) eingesetzt.

Da nur dichte Blister mit intakter Siegelmorphologie untersucht werden sollen, erfolgt die Versiegelung der Blister mit den Bedingungen, die durch den Helium-Lecktest als optimal identifiziert wurden (siehe 2.4.4.2). Die Blister Cold-HSL(FEST) 30 μm werden demnach bei Temperatur 220°C, Druck 6,5 bar und Siegelzeit 1 s, die Blister Cold-HSL(PEEL) 30 μm bei Temperatur 180°C, Druck 6,5 bar und Siegelzeit 3 s versiegelt.

Zur Untersuchung der relativen Feuchte in den Kavitäten wird die in Kapitel 2.3.1.7 beschriebene μ -GC-Methode eingesetzt.

Zur Bestimmung der relativen Feuchte bei der Verblisterung, erfolgt nach der Blisterherstellung eine μ -GC Messung. Zur Kalibrierung der μ -GC werden die Feuchtenormalen 10% rh rF RH, 20% rh rF RH und 35% rh rF RH eingesetzt.

Bei jeder der sechs Blistervariationen werden fünf Kavitäten bestimmt.

Die restlichen Blister werden bei der Temperatur 40°C und der relativen Luftfeuchtigkeit von 75% in einer Klimakammer gelagert.

Die zweite μ -GC Messung erfolgt nach einer Einlagerungszeit von 19 Tagen. Zur Kalibrierung der μ -GC werden die Feuchtenormalen 20% rh rF RH, 35% rh rF RH und 50% rh rF RH eingesetzt.

Die dritte μ -GC Messung erfolgt nach einer Einlagerungszeit von 62 Tagen. Zur Kalibrierung der μ -GC werden die Feuchtenormalen 50% rh rF RH, 65% rh rF RH und 80% rh rF RH eingesetzt.

Bei der zweiten und dritten μ -GC Bestimmung werden pro Blistervariation ebenfalls fünf Kavitäten bestimmt. Die fünf Kavitäten werden aus verschiedenen Blistern und an unterschiedlicher Blisterpositionen (R1, A1, M, A2, R2; siehe 2.4.1.2) entnommen, um die Interblister- und die Intrablistervariabilität zu erfassen. [i]

ⁱ Die Zeitpunkte der μ -GC Bestimmungen wurden in Zusammenarbeit mit dem Packaging Development Center der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG gefunden.

2.3.5 Einflüsse des Blister-Designs auf die Benutzerfreundlichkeit

Durch eine Handlings-Studie werden die Einflüsse des Blister-Designs auf die Benutzerfreundlichkeit von Blisterverpackungen untersucht. Alle untersuchten Blistersysteme (siehe 2.3.1.3) besitzen eine einheitliche Geometrie (siehe 2.4.1.2), um Einflüsse durch Form und Größe der Kavitäten, Tabletten und Blisterkarten sowie Einflüsse des Erscheinungsbildes auf die Bewertung der Benutzerfreundlichkeit durch die Probanden auszuschließen. Untersucht wird der Einfluss der Öffnungskräfte bei Durchdrück-Blistern (Blister: Push 20 μm , Push 25 μm , Push 38 μm). Zusätzlich werden zwei Blistertypen mit alternativem Öffnungsmechanismen untersucht. Neben einem Peel-Blister, der bei druckempfindlichen Arzneiformen gebräuchlich ist, wird auch eine kindersichere Blisterverpackung mit peel-off-push-through Öffnungsmechanismus untersucht.

2.3.5.1 Technologische Charakterisierung der Öffnungskräfte

Mit den in Absatz 2.3.1.5 beschriebenen Methoden, werden die Blister Push 20 μm , Push 25 μm und Push 38 μm hinsichtlich der Durchdrückkraft bei Druckausübung im Zentrum und am Rand der Kavitäten untersucht. Die Blister Peel-Blister und Peel-Push-Blister werden hinsichtlich der Peel-Kraft untersucht.

Von jeweils 20 Blistereinheiten des Blisters Push 20 μm , 20 Blistereinheiten des Blisters Push 25 μm und 30 Blistereinheiten des Blisters Push 38 μm wird die Durchdrückkraft bei Druckausübung im Zentrum und am Rand der Kavitäten bestimmt.

Von 40 Blistereinheiten des Peel-Blisters und 29 Blistereinheiten des Peel-Push-Blisters wird die Peel-Kraft bestimmt. Die Durchdrückkraft des Peel-Push-Blisters nach Abzug der Polyester-Papier-Folie wird nicht bestimmt, da die verbleibende Aluminiumfolie identisch mit der Aluminiumfolie des Blisters Push 38 μm ist.

2.3.5.2 Probanden und Durchführung der Handling-Studie

Zur Untersuchung der Benutzerfreundlichkeit wird eine Studie mit 141 Probanden durchgeführt.

Einschluss und Ausschlusskriterien

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie ist ein Mindestalter von 80 Jahren. Nicht teilnehmen dürfen Personen, deren Pflegebedürftigkeit über Pflegestufe I liegt. Die Einordnung von Personen in Pflegestufe I ist in Deutschland gesetzlich geregelt. Zugehörig sind Personen die einen durchschnittlichen täglichen Pflegebedarf von mindestens 1,5 Stunden besitzen, wobei davon mindestens 45 Minuten auf Verrichtungen der Grundpflege (Körperpflege, Ernährung, Mobilität) entfallen müssen. Eine Einordnung in die nächsthöhere Pflegestufe erfolgt wenn ein durchschnittlicher täglicher Pflegebedarf von mindestens 3 Stunden vorliegt, wobei davon mindestens 2 Stunden auf die Verrichtungen der Grundpflege entfallen müssen [78].

Erfassung der Probandendaten

Jeder Proband wird zu Beginn über die Ziele der Studie informiert. Die Inhalte der Studie werden über den folgenden Einführungstext oder mit eigenen Worten vermittelt.

Einführungstext

„Ältere Menschen oder Menschen mit körperlichen Einschränkungen haben sehr häufig Probleme, Tabletten aus ihrer Verpackung zu entnehmen.

Deswegen führt die Universität Mainz zusammen mit der Firma Boehringer Ingelheim eine Umfrage zur Benutzerfreundlichkeit von Tablettenverpackungen durch.

Ziel dieser Umfrage ist es, Tablettenverpackungen zu verbessern, so dass eine einfachere Entnahme der Tabletten möglich wird.

Wenn Sie an der Umfrage teilnehmen, wäre es Ihre Aufgabe fünf Tablettenverpackungen zu testen. Sie müssten dazu jeweils vier Tabletten entnehmen und direkt im Anschluss einige Fragen zu der Verpackung beantworten.“

Im Anschluss wurden das Alter, Lebenssituation (komplett unabhängig oder hilfsbedürftig) sowie relevante Erkrankungen bzw. Vorerkrankungen (Rheuma, Arthritis, Parkinson und Schlaganfall) durch Befragen der Probanden erfasst.

Zur Einschätzung der Sehfähigkeit erfolgte ein schneller Sehtest. Zu diesem Zweck wurde ein weißes DIN A4 Papier mit 2 Nummernserien (je neun Ziffern, schwarz) in verschiedenen Größen (Arial 6 und 12) verwendet. Die Probanden wurden aufgefordert ihre Sehhilfen (Brille, Kontaktlinsen) zu benutzen und durften das Blatt zum Lesen in die Hand nehmen. Probanden, die in der Lage waren die Nummernserie der Schriftgröße Arial 6 fehlerfrei zu lesen wurden mit Sehfähigkeit „++“, Probanden welche die Nummernserie der Schriftgröße Arial 12 fehlerfrei lesen konnten mit Sehfähigkeit „+“, alle anderen Probanden mit Sehfähigkeit „-“ eingestuft.

Tabelle 40 auf Seite 196 zeigt die Studienpopulation.

Im Anschluss an den Sehtest wurden die fünf verschiedenen Blister in randomisierter Reihenfolge getestet und bewertet.

Durchführung der Blisterversuche

Probanden, die beim Sehtest eine Sehhilfe verwendeten, mussten diese auch zum Öffnen der Blister verwenden, Probanden, die beim Sehtest keine Sehhilfe verwendeten durften bei der Öffnung der Blister ebenfalls keine Sehhilfe verwenden.

Folgende Prozedur wurde bei jedem der getesteten Blister durchgeführt:

Die Blister wurden dem Probanden gegeben. Daraufhin wurde der Öffnungsmechanismus des jeweiligen Blisters exakt erklärt.

Folgende Wortlaute und Erklärungen waren bei den jeweiligen Blistertypen zulässig:

Push 20 µm, Push 25 µm und Push 38 µm

„Zur Entnahme müssen Sie die Tablette mit dem Daumen durch die Aluminiumfolie hindurchdrücken.“

Peel-Blister

„Zur Entnahme der Tabletten müssen Sie den Blister an der Perforation in vier Stücke zerteilen. Anschließend müssen Sie die Aluminiumfolie an der Lasche greifen und abziehen.“ Lasche und Perforation durften durch Deuten mit dem Finger gezeigt werden.

Peel-Push-Blister

„Zur Entnahme der Tabletten müssen Sie den Blister an der Perforation in 4 Stücke zerteilen. Anschließend müssen Sie die Lasche greifen und die Papierfolie abziehen. Im Anschluss können Sie die Tablette mit dem Daumen durch die Aluminiumfolie hindurchdrücken.“ Lasche und Perforation durften durch Deuten mit dem Finger gezeigt werden.

Nach der Erklärung wurden die Probanden aufgefordert die Tabletten aus den Blistern zu entnehmen und die Zeit wurde gestoppt. Folgender Wortlaut wurde gewählt:

„Entnehmen Sie bitte jetzt alle vier Tabletten aus der Verpackung.“

Der Test einer Blisterverpackung war beendet, wenn der Proband alle vier Tabletten entnommen hatte oder wenn die maximale Test-Zeit von vier Minuten abgelaufen war. Der Test galt ebenfalls als beendet, wenn ein Proband aufgab, d.h. wenn er willentlich bekundete, dass er nicht weiter mit dem Test des Blistertyps fortfahren wollte.

Falls ein Proband die Versuche den Blister zu öffnen vor Ablauf der vier Minuten einstellte war folgende Frage an den Probanden zu richten: „Sind Sie fertig mit dieser Tablettenverpackung oder möchten Sie weiter versuchen, die Verpackung zu öffnen?“ Wurde die Frage bejaht galt dies ebenfalls als Aufgabe.

Unmittelbar im Anschluss an den Blistertest erfolgte die Bewertung des getesteten Blisters.

Bewertung

Einschätzungen der Probanden

Der Proband wurde zuerst befragt, wie schwer er die Entnahme der Tabletten fand. Folgender Wortlaut wurde gewählt:

„Wie schwer war es für Sie die Tabletten aus der Verpackung zu entnehmen?“

Die möglichen Antworten waren „sehr schwer“, „schwer“, „einfach“ oder „sehr einfach“.

Es folgte eine Frage zum Schmerzempfinden bei der Öffnung. Folgender Wortlaut wurde gewählt:

„Hatten Sie Schmerzen beim Öffnen der Tablettenverpackung?“

Die möglichen Antworten waren „ja“ oder „nein“.

Zusätzlich folgte eine Frage zur allgemeinen Bewertung der Blisterverpackung. Folgender Wortlaut wurde gewählt:

„Wie bewerten Sie diese Tablettenverpackung insgesamt?“

Die möglichen Antworten waren „gut“, „mittel“ oder „schlecht“.

Neutrale Daten

Zusätzlich zur Einschätzung der Blister durch den Probanden wurde erfasst, wie viele Tabletten innerhalb der Test-Zeit von vier Minuten entnommen werden konnten. Außerdem wurden die Probanden dokumentiert, die den Test vor Ablauf der vier minütigen Test-Zeit aufgegeben hatten.

2.4 Ergebnisse

2.4.1 Allgemeine Methoden

2.4.1.1 Präparation und Charakterisierung von Deckfolien

Bestimmung des Flächengewichtes

Die folgende Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen der Nassfilmdicke (vorgegeben durch K-Stäbe beim Lackieren) und dem Flächengewicht der getrockneten Beschichtung am Beispiel des Heißsiegellackes HSL(FEST). Da der Lösungsmittelanteil des Lackes mit zunehmender Arbeitszeit abnimmt, steigt die Trockenfilmdicke des Lackes bei wiederholten Lackiervorgängen an.

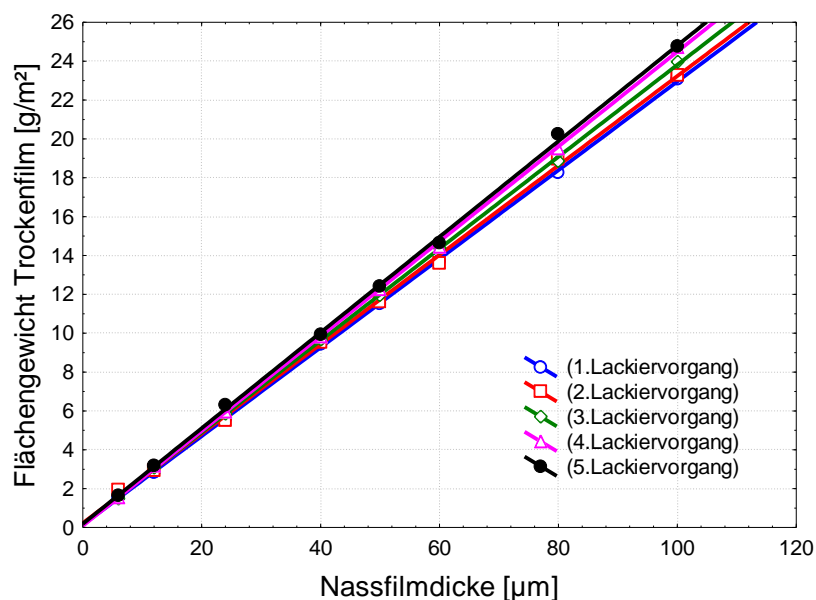


Abbildung 37 - Zusammenhang zwischen Trockenfilm-Flächengewicht und Nassfilmdicke der Lackapplikation

Messgeräte-Vergleichsmuster

Zum Vergleich der analytischen Methoden zur Bestimmung des Heißsiegelack-Flächengewichtes (Methodenpräzision, Messguterfassung, Analysenbereich, absoluter Fehler, Linearität, Richtigkeit und Messgerätefähigkeit) wurden spezielle Folienproben, die „Messgeräte-Vergleichsmuster“ verwendet.

Die gravimetrische Bestimmung des Heißsiegelackes der „Messgeräte-Vergleichsmuster“ (HSL(FEST)) erfolgte nach den instrumentellen Untersuchungen. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 6 - Flächengewicht des Heißsiegelackes der Messgeräte-Vergleichsmuster

Lackauftrag	Glanzmuster Flächengewicht [g/m ²]	Mattmuster Flächengewicht [g/m ²]
unbeschichtet	0,00000	0,00000
Rakel 1	1,56531	1,46735
Rakel 2	3,12449	2,85306
Rakel 3	5,85102	5,59592
Rakel 4	9,79388	9,47347
Rakel 5	12,10000	11,78163
Rakel 6	14,42653	13,85102
Rakel 7	19,53265	18,64490
Rakel 8	23,53265	22,75510

2.4.1.2 Herstellung der Blisterverpackungen

Zur Untersuchung der Dichtigkeit und der Wasserdampfpermeation werden verschiedene Coldform-Blister eingesetzt. Die folgenden Abbildungen zeigen die Kavitäten und die Geometrie der hergestellten Coldform-Blister. Das Volumen einer Kavität beträgt 4,8 cm³.

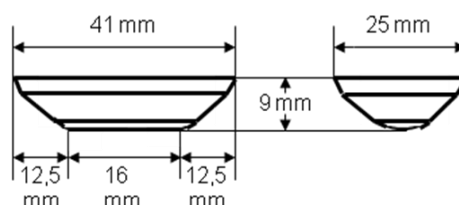


Abbildung 38 - Kavitäten der hergestellten Coldform-Blister im Querschnitt (Maße von außen bestimmt)

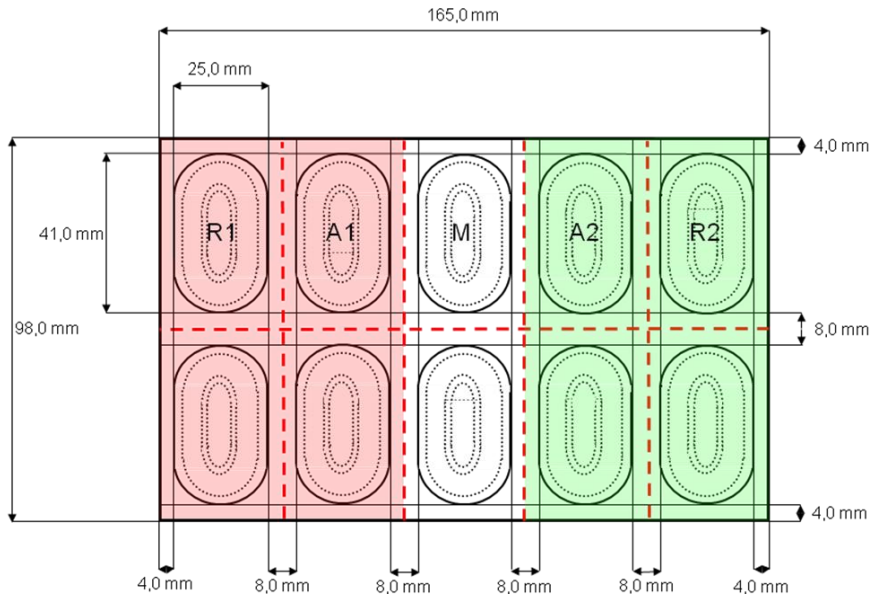


Abbildung 39 - Coldform-Blister in der Aufsicht (Maße von außen bestimmt); Perforationsnaht rot gestrichelt

Der Umfang der Kavitäten beträgt 11,1 cm. Als mittlere Breite der Siegelnaht (Diffusionsstrecke), welche die Kavitäten umgibt, wird 4,0 mm angenommen. Der Umfang der Siegelnaht beträgt 13,6 cm. Zur Berechnung der Permeationsfläche wird der Mittelwert aus dem Umfang der Kavitäten und dem Umfang der Siegelnaht herangezogen (12,35 cm).

Während zur Bestimmung der Helium-Dichtigkeit 4er Blisterkarten (grün und rot) verwendet werden, werden zur Bestimmung der Wasserdampfpermeation einzelne Kavitäten eingelagert. Bei Messwiederholungen unter gleichen Bedingungen, werden die 4er Blisterkarten bzw. Kavitäten aus unterschiedlichen Blistern entnommen, um die Interblister-Variabilität zu erfassen.

Zur Untersuchung der Benutzerfreundlichkeit von Blisterverpackungen werden verschiedene Kunststoffblister eingesetzt. Die folgenden Abbildungen zeigen die Kavitäten und die Geometrie der hergestellten Kunststoff-Blister.

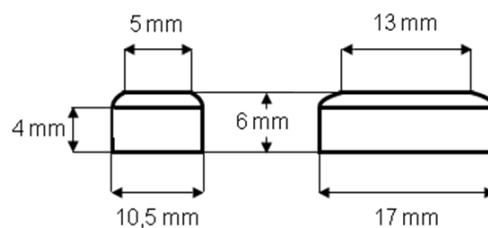


Abbildung 40 - Kavitäten der hergestellten Kunststoff-Blister im Querschnitt (Maße von außen bestimmt)

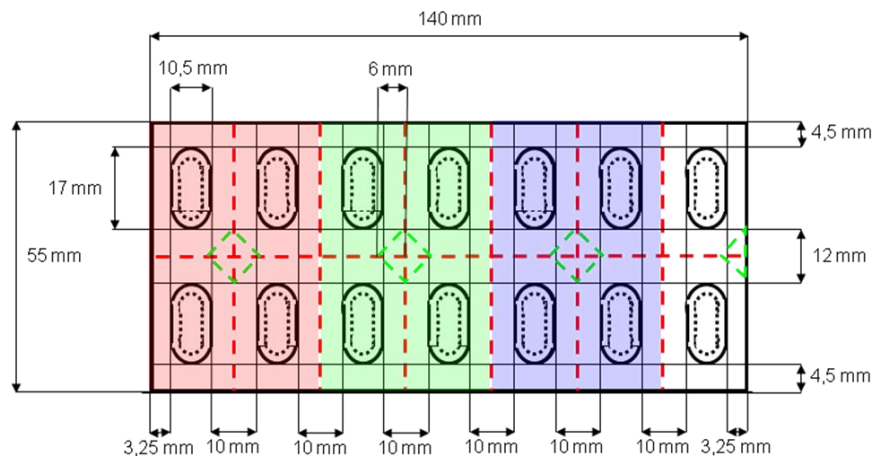


Abbildung 41 - Kunststoff-Blister in der Aufsicht (Maße von außen bestimmt)

Zur Untersuchung der Benutzerfreundlichkeit werden 4er Blisterkarten (rot, grün, blau) verwendet. Diese werden durch Abtrennen an der Perforation (rot gestrichelt) gewonnen. Die grün gestrichelten, quadratischen Bereiche in der Mitte der 4er Blisterkarten kennzeichnen ungesiegelte Bereiche, die nur bei den Peel- und Peel-Push-Blistern vorhanden sind. Zum Öffnen dieser Blistertypen müssen die 4er Blisterkarten entlang der Kreuzperforation in 4 Einheiten zerteilt werden. In der Folge besitzt jede Blistereinheit einen dreieckigen, ungesiegelten Bereich (Peelecke), an der die Deckfolie gegriffen und abgezogen werden kann. Bei den Peel-Push-Blistern führt eine zusätzliche Perforation an der Grenze der Peelecken dazu, dass es beim Peelvorgang zum Bruch der Aluminiumschicht der Deckfolie kommt. Folglich wird nur die Polyesterfolie mit der aufkaschierten Papierfolie abgezogen, die Aluminiumschicht verbleibt auf der Kavität. Zum Öffnen muss die enthaltene Tablette anschließend durch die verbleibende Aluminiumschicht hindurchgedrückt werden.

Im Gegensatz zu den Peel- und Peel-Push-Blistern werden die 4er Blisterkarten der Push-Blister (20 µm, 25 µm, 38 µm) bei der Öffnung nicht zerteilt. Die enthaltenen Tabletten müssen zur Entnahme lediglich durch die Deckfolie hindurchgedrückt werden.

2.4.2 Analytische Methoden zur Bestimmung des Flächengewichtes von Heißsiegelacken

2.4.2.1 Entwicklung von Messmethoden zur Bestimmung von HSL(FEST)

Zeitaufwand und Handhabung der Methoden

Die folgende Tabelle zeigt eine Einschätzung des Zeitaufwandes der verschiedenen Messmethoden. Die Konfiguration der Messgeräte wird bei der Berechnung der Gesamtzeit nicht berücksichtigt, da eine Konfiguration nur beim Wechsel des Messgutes, jedoch nicht bei jeder Messung durchgeführt werden muss.

Tabelle 7 - Zeitbedarf der Messmethoden

Messmethode	Konfiguration des Messgerätes	Probenvorbereitung [A]	Dauer der Messung [B]	Auswertung der Messung [C]	Gesamt [A+B+C]
Interferometrie	80	10	01	00	11
IR Methode 1 (Absorption)	10	05	30	30	65
IR Methode 2 (Interferenz)	10	05	30	60	95
Betarückstreuverfahren	10	05	20	00	25
Impedanzspektroskopie	10	20	30	00	50
Wirbelstromverfahren	10	05	01	00	06

Zeitangaben in Sekunden

Mit Ausnahme der interferometrischen Methode können die Messgeräte sehr schnell konfiguriert werden, da lediglich das Laden einer Konfigurations-Datei erforderlich ist. Weil die interferometrische Methode ohne Softwarekonfiguration entwickelt ist, müssen mehrere Parametereingaben an der Tastatur des Messgerätes vorgenommen werden.

Die Probenvorbereitung erfordert bei allen Methoden eine plane Auflage der Folien. Bei der interferometrischen Methode, muss zusätzlich der Abstand des Sensors zur Folienoberfläche reguliert werden.

Bei der impedanzspektroskopischen Methode muss beim Auftropfen des Puffers auf die richtige Tropfenmenge geachtet werden. Luftblasen, die sich beim Auftropfen des Puffers zwischen der Folienschicht und dem Filterpapier bilden, müssen durch leichtes Andrücken entfernt werden. Der Messvorgang wird bei der impedanzspektroskopischen Methode unmittelbar nach der Probenvorbereitung gestartet, um einen zeitabhängigen Drift der Messwerte zu vermeiden (siehe 2.4.2.4 Impedanzspektroskopie).

Mit Ausnahme der IR-spektroskopischen Methoden liefern alle Methoden unmittelbar nach der Durchführung der Messungen die Messergebnisse. Bei den IR-spektroskopischen Methoden ist dagegen eine manuelle Auswertung der Spektren erforderlich. Beim Anlegen der Grundlinie zur Bandenintegration der Spektren der IR Methode 1 muss darauf geachtet werden, dass das im Spektrum überlagerte sinusförmige Interferenzsignal durch die angelegte Grundlinie nachempfunden wird. Die Bestimmung der Wellenzahlen der teilweise flachen Interferenz-Maxima und -Minima in der Auswertung der IR Methode 2, muss möglichst mittig am ausgewählten Extremum erfolgen.

2.4.2.2 Kalibrierung der Methoden zur Bestimmung von HSL(FEST)

Durch lineare Regression zwischen den Messwerten der gravimetrischen und der instrumentellen Bestimmungen von Folienmustern, welche mit verschiedenen Flächengewichten von HSL(FEST) beschichtet sind, werden Geradengleichungen ermittelt, die eine Umrechnung der instrumentellen Ergebnisse in das Flächengewicht des Heißsiegellacks HSL(FEST) erlauben.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Kalibrierungen der unterschiedlichen Messmethoden zusammengefasst. Die Methoden, deren Regressionsgeraden mit ihrem 95% Konfidenzintervall den Ursprung des Koordinatensystems einschließen, könnten alternativ über eine Einpunktkalibrierung zur Bestimmung des Lackes HSL(FEST) kalibriert werden.

Tabelle 8 - Kalibrierung der Messmethoden zur Bestimmung des Heißsieglacks HSL(FEST)

Messmethode	Geradengleichung ^A	Einheit der instrumentellen Messergebnisse	R ²	Bereich des Flächen-gewichtes der Kalibriermuster [g/m ²]	Einpunkt-kalibrierung möglich ^B
Interferometrie	$y = 0,7600 x + 0,0373$	µm (opt. Weglänge)	0,9999	5,83 bis 24,84	ja
IR Methode 1 (Absorption)	$y = 0,0897 x + 0,0012$	keine Einheit	0,9901	0 bis 3,16	ja
IR Methode 2 (Interferenz)	$y = 4352,2109 x - 0,2422$	cm (opt. Weglänge)	0,9977	5,69 bis 24,44	ja
Betarückstreu-verfahren	$y = 1,5554 \cdot x - 0,4035$	[g/m ²] bezogen auf die Dichte der Kalibrierfolien	0,9977	3,05 bis 12,26	nein
Impedanz-spektroskopie	$y = 63,9680 x + 0,0334$	1/nF	0,9995	3,07 bis 20,39	ja
Wirbelstrom-verfahren	$y = 1,2739 x + 4,1982$	µm (reale Dicke)	0,9890	5,83 bis 24,61	nein

^A y (Flächengewicht) [g/m²]; x (instrumentelles Messergebnis)

^B Ursprung des Koordinatensystem im 95%-Konfidenzintervall der Regressionsgeraden

2.4.2.3 Vermessung der Messgerätevergleichsmuster

Über die Vermessung der „Messgerätevergleichsmuster“ werden die Parameter Methodenpräzision, Messguterfassung, Analysenbereich, absoluter Fehler, Linearität, Richtigkeit und Messgerätfähigkeit der analytischen Methoden ermittelt. Mit den „Glanzmustern“ (Glanzseite lackiert) und „Mattmustern“ (Mattseite lackiert) der Messgerätevergleichsmuster wird zusätzlich der Einfluss des Aluminiumuntergrundes auf die Ergebnisse der Messmethoden untersucht.

Charakterisierung des Aluminiumuntergrundes

Alle topographischen Aufnahmen erfolgten mit dem Messsystem CHR 150 N. Folgende Abbildung zeigt die Topographie einer Fläche 2 mm x 2 mm der Matt- und Glanzseite, der Aluminiumfolie 20 µm hart in der 3-D Darstellung.

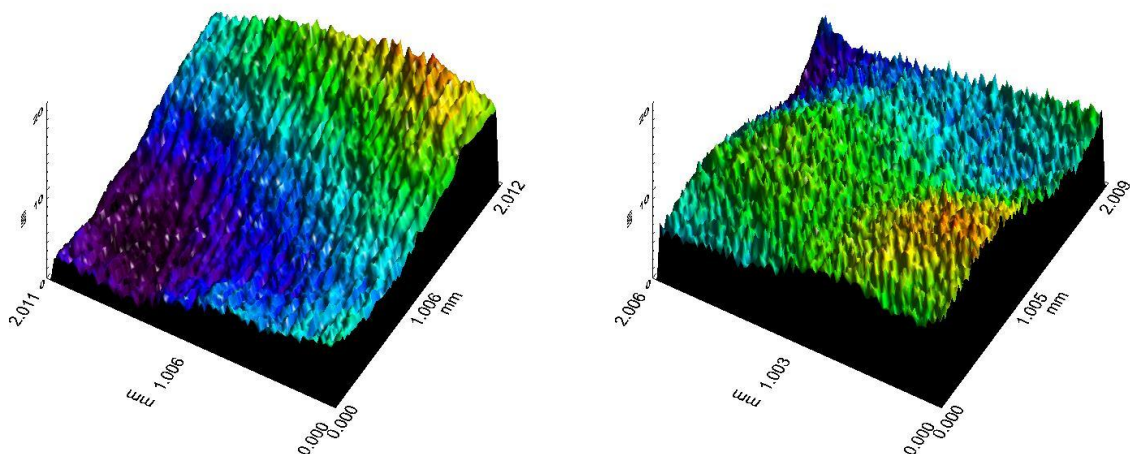


Abbildung 42 - Topographie von Aluminiumfolie 20 µm hart in der 3-D Darstellung; (links Glanzseite; rechts Mattseite)

Die beiden Seiten der Aluminiumfolie zeigen Unterschiede in der Oberfläche. Bei der Glanzseite sind deutlich Rillen zu erkennen, die in Laufrichtung zur Folienrolle verlaufen. Die Mattseite zeigt eine gleichmäßig verteilte stachelige Oberfläche. Die beschriebenen Feinstrukturen sind jeweils homogen über die Fläche 4 mm² verteilt.

Die folgende Abbildung zeigt die Topographie einer Fläche 0,1 mm x 0,1 mm der Matt- und Glanzseite der Aluminiumfolie 20 µm hart in der 3-D und der 2-D Darstellung.

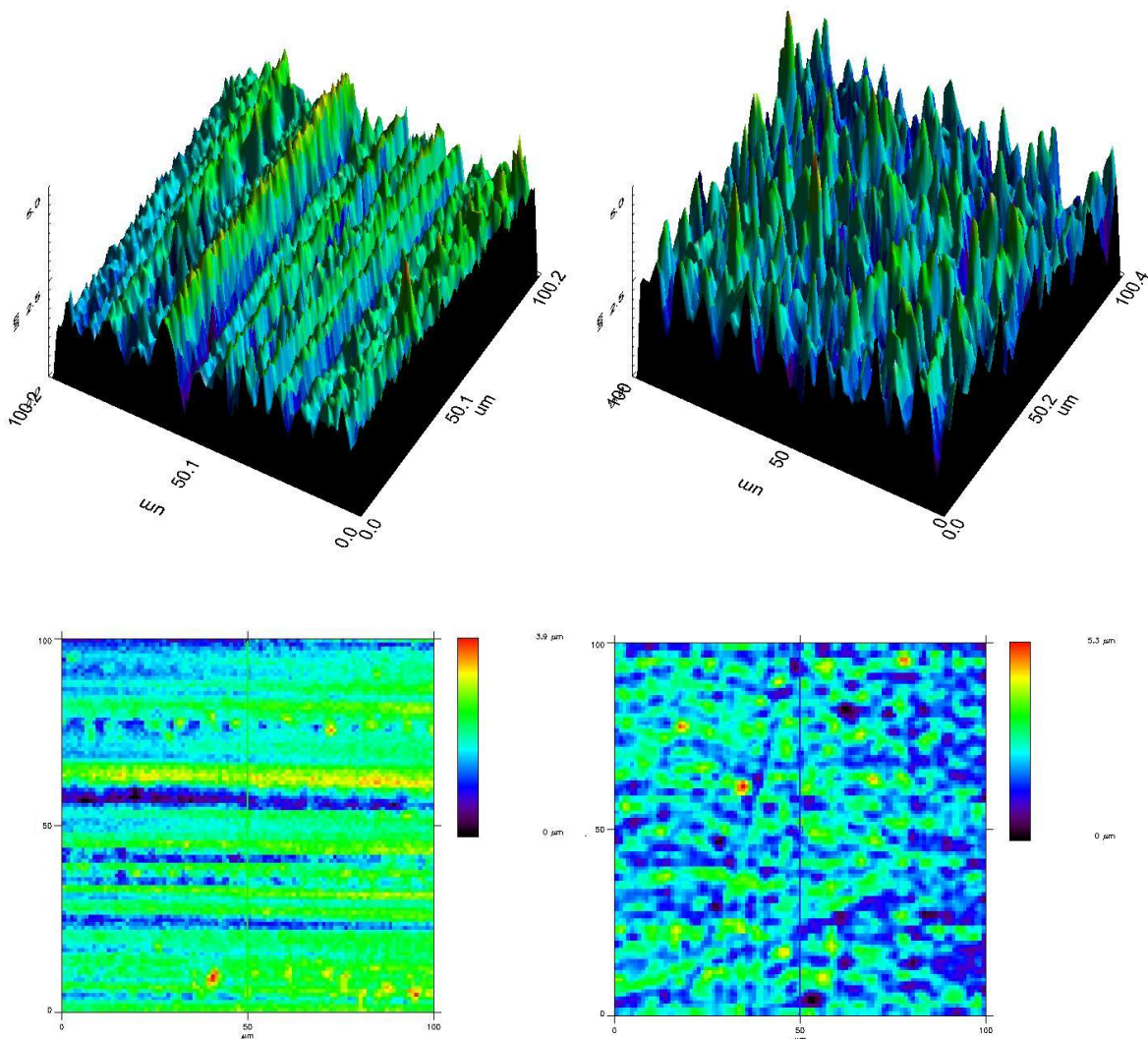


Abbildung 43 - Topographie von Aluminiumfolie 20 µm hart in der 3-D und 2-D Darstellung;

(links Glanzseite; rechts Mattseite)

Die Unterschiede der Struktur der Matt- und Glanzseite sind bei der Untersuchung eines kleinen Folienbereiches mit hoher Auflösung noch deutlicher zu erkennen. Die Glanzseite zeigt wiederum Rillen in Laufrichtung. Diese variieren stark in Randhöhe und Rillentiefe.

Damit liegt im Größenbereich von 0,01 mm² bei der Glanzseite mit einer Höhenschwankung von 3,9 µm keine homogene Höhenverteilung mehr vor. Die stachelige Oberfläche auf der Mattseite hat mit 5,3 µm eine noch größere Höhenschwankung. Im Unterschied zur Glanzseite sind die Höhenschwankungen jedoch homogen über den vermessenen Abschnitt verteilt.

Bestimmung der Methodenpräzision

Die beiden folgenden Tabellen zeigen die Präzision der Messmethoden bei unterschiedlichem Aluminiumuntergrund und bei unterschiedlichen Flächengewichten des Lackes HSL(FEST). Die Präzision wird als Standardabweichung ausgedrückt.

Tabelle 9 - Präzision der Messmethoden bei Messungen von HSL(FEST) auf den Messgerätevergleichsmustern mit glänzendem Aluminiumuntergrund

Flächengewicht des Lackes [g/m ²]	0,00000	1,56531	3,12449	5,85102	9,79388	12,10000	14,42653	19,53265	23,53265
Messmethode	Präzision [g/m ²]								
Interferometrie	0,000	0,000	0,627	0,011	0,016	0,031	0,047	0,015	0,048
IR Methode 1 (Absorption)	0,000	0,038	0,042	0,043	0,253	0,127	0,061	0,217	0,307
IR Methode 2 (Interferenz)	x	x	0,017	0,108	0,039	0,061	0,077	0,132	0,081
Betarückstreuverfahren	0,052	0,151	0,080	0,208	0,177	0,230	0,291	0,340	0,223
Impedanzspektroskopie	0,000	0,002	0,002	0,012	0,006	0,022	0,063	0,070	0,150
Wirbelstromverfahren	0,085	0,112	1,654	0,072	0,137	0,124	0,072	0,283	0,159

Die definierten Analysenbereiche der Methoden sind grau hinterlegt; x = Bestimmung liefert keine Messwerte;

Tabelle 10 - Präzision der Messmethoden bei Messungen von HSL(FEST) auf den Messgerätevergleichsmustern mit mattem Aluminiumuntergrund

Flächengewicht des Lackes [g/m ²]	0,00000	1,46735	2,85306	5,59592	9,47347	11,78163	13,85102	18,64490	22,75510
Messmethode	Präzision [g/m ²]								
Interferometrie	0,000	0,000	0,000	0,017	0,033	0,028	0,035	0,054	0,034
IR Methode 1 (Absorption)	0,000	0,028	0,000	0,085	0,195	0,135	0,063	0,074	0,130
IR Methode 2 (Interferenz)	x	x	0,019	0,075	0,042	0,066	0,039	0,045	0,395
Betarückstreuverfahren	0,085	0,120	0,165	0,191	0,191	0,123	0,245	0,304	0,336
Impedanzspektroskopie	0,001	0,002	0,006	0,015	0,021	0,034	0,098	0,155	0,248
Wirbelstromverfahren	0,210	0,051	0,097	0,140	0,175	0,085	0,090	0,175	0,085

Die definierten Analysenbereiche der Methoden sind grau hinterlegt; x = Bestimmung liefert keine Messwerte;

Bestimmung der Messguterfassung

Die beiden folgenden Tabellen zeigen die Messguterfassung der Messmethoden bei unterschiedlichem Aluminiumuntergrund und bei unterschiedlichen Flächengewichten des Lackes HSL(FEST). Die Messguterfassung wird als Standardabweichung ausgedrückt.

Tabelle 11 - Messguterfassung der Messmethoden bei Messungen von HSL(FEST) auf den Messgerätevergleichsmustern mit glänzendem Aluminiumuntergrund

Flächengewicht des Lackes [g/m ²]	0,00000	1,56531	3,12449	5,85102	9,79388	12,10000	14,42653	19,53265	23,53265
Messmethode	Messguterfassung [g/m ²]								
Interferometrie	0,000	0,000	0,158	0,118	0,179	0,198	0,343	0,267	0,389
IR Methode 1 (Absorption)	0,000	0,199	0,168	0,442	0,929	0,602	0,350	0,182	0,186
IR Methode 2 (Interferenz)	x	x	0,160	0,125	0,320	0,391	0,337	0,334	0,572
Betarückstreuverfahren	0,179	0,179	0,233	0,217	0,197	0,330	0,217	0,467	0,292
Impedanzspektroskopie	0,009	0,057	0,130	0,156	0,341	0,123	0,201	0,228	0,224
Wirbelstromverfahren	1,916	1,029	4,388	2,438	1,990	1,852	2,209	2,760	1,304

Die definierten Analysenbereiche der Methoden sind grau hinterlegt; x = Bestimmung liefert keine Messwerte;

Tabelle 12 - Messguterfassung der Messmethoden bei Messungen von HSL(FEST) auf den Messgerätevergleichsmustern mit mattem Aluminiumuntergrund

Flächengewicht des Lackes [g/m ²]	0,00000	1,46735	2,85306	5,59592	9,47347	11,78163	13,85102	18,64490	22,75510
Messmethode	Messguterfassung [g/m ²]								
Interferometrie	0,000	0,000	1,887	0,149	0,519	0,174	0,205	0,365	0,310
IR Methode 1 (Absorption)	0,000	0,211	0,063	0,774	0,765	0,742	0,600	0,453	0,280
IR Methode 2 (Interferenz)	x	x	0,033	0,209	0,567	0,476	0,262	0,258	0,480
Betarückstreuverfahren	0,171	0,140	0,291	0,285	0,518	0,291	0,301	0,221	0,263
Impedanzspektroskopie	0,004	0,037	0,091	0,073	0,131	0,130	0,225	0,348	0,287
Wirbelstromverfahren	1,219	1,016	1,064	0,927	1,225	1,875	1,079	2,446	1,020

Die definierten Analysenbereiche der Methoden sind grau hinterlegt; x = Bestimmung liefert keine Messwerte;

Bestimmung der absoluten Fehler

Die beiden folgenden Tabellen zeigen die absoluten Fehler der Messmethoden bei der Bestimmung der Messgerätevergleichsmuster mit unterschiedlichen Flächengewichten des Lackes HSL(FEST) und unterschiedlichem Aluminiumuntergrund. Als absolute Fehler werden die Differenzen der Ergebnisse der instrumentellen und gravimetrischen Bestimmungen der jeweiligen Messgerätevergleichsmuster angenommen.

Tabelle 13 - Absolute Fehler der Messmethoden bei Messungen von HSL(FEST) auf den Messgerätevergleichsmustern mit glänzendem Aluminiumuntergrund

Flächengewicht des Lackes [g/m ²]	0,00000	1,56531	3,12449	5,85102	9,79388	12,10000	14,42653	19,53265	23,53265
Messmethode	Absolute Fehler [g/m ²]								
Interferometrie	0,03730	-1,52801	0,99908	-0,01830	0,01196	0,02974	0,03472	0,15656	0,09733
IR Methode 1 (Absorption)	0,00120	-0,01927	-0,22299	-0,46782	-0,06521	-3,22847	-2,78426	-7,68109	-9,94689
IR Methode 2 (Interferenz)	x	x	0,00406	-0,09524	-0,12463	0,15766	0,05450	0,50069	-0,23061
Betarückstreuverfahren	-0,42597	-0,38575	-0,20980	-0,22302	-0,07000	-0,00845	-0,39938	-1,21951	-2,54076
Impedanzspektroskopie	0,07800	-0,20000	-0,07100	0,19020	0,37000	0,06350	-0,07300	0,09150	-0,21420
Wirbelstromverfahren	1,67163	2,40925	-0,19453	1,14976	0,34919	0,30778	-1,07041	-1,84527	1,25177

Die definierten Analysenbereiche der Methoden sind grau hinterlegt; x = Bestimmung liefert keine Messwerte;

Tabelle 14 - Absolute Fehler der Messmethoden bei Messungen von HSL(FEST) auf den Messgerätevergleichsmustern mit mattem Aluminiumuntergrund

Flächengewicht des Lackes [g/m ²]	0,00000	1,46735	2,85306	5,59592	9,47347	11,78163	13,85102	18,64490	22,75510
Messmethode	Absolute Fehler [g/m ²]								
Interferometrie	0,03730	-1,43005	-1,86492	-0,04777	0,02921	0,00189	0,00815	0,07996	0,05484
IR Methode 1 (Absorption)	0,00120	0,00892	-0,37016	-0,14295	-3,96070	-5,08283	-6,97282	-9,71356	-12,97660
IR Methode 2 (Interferenz)	x	x	0,13421	-0,07772	-0,07948	0,10035	-0,02372	0,00218	0,28604
Betarückstreuverfahren	-0,38103	-0,42432	-0,19761	-0,07162	-0,09523	-0,36409	-0,30777	-1,23043	-2,17798
Impedanzspektroskopie	0,07500	-0,14250	-0,06600	-0,11010	0,06480	-0,11280	-0,24780	-0,04600	-0,52920
Wirbelstromverfahren	1,83724	0,65864	0,50720	0,61929	-0,37783	-1,70934	1,64243	0,35885	0,43695

Die definierten Analysenbereiche der Methoden sind grau hinterlegt; x = Bestimmung liefert keine Messwerte;

Bestimmung der Analysenbereiche

Die Betrachtung der absoluten Fehler, der Präzision und der Messguterfassung der Methoden über den Flächengewichts-Bereich der Messgerätevergleichsmuster ermöglicht die Definition von Analysenbereichen für die unterschiedlichen Messmethoden.

Bei der Festlegung der Bereiche wurde darauf geachtet, dass in den definierten Grenzen eine möglichst kleine Messunsicherheit der Methoden besteht.

Folgende Tabelle zeigt eine Zusammenfassung der definierten Analysenbereiche:

Tabelle 15 - Analysenbereiche zur quantitativen Bestimmung des Heißsiegellacks HSL(FEST)

Messmethode	Analysebereich	
	unteres Limit [g/m ²]	oberes Limit [g/m ²]
Interferometrie	3,73592 / 5,59592	23,53265
IR Methode 1 (Absorption)	0,00000	5,85102
IR Methode 2 (Interferenz)	2,85306	14,42653
Betarückstreuverfahren	2,85306	12,10000
Impedanzspektroskopie	1,46735	19,53265
Wirbelstromverfahren	2,85306	23,53265

grau hinterlegt: Messbereichserweiterung durch Softwaredatenfilter

Das untere Limit des Analysebereiches der interferometrischen Methode kann durch den Einsatz eines Softwaredatenfilters erweitert werden. Die mögliche Erweiterung ist in der Tabelle grau hinterlegt. Eine Erläuterung der Messbereichserweiterung erfolgt im Diskussionsteil der Arbeit (siehe 2.5.1.2).

Einfluss des Aluminiumuntergrundes

Um Einflüsse der Rauigkeit des Aluminiumuntergrundes auf die Messergebnisse zu untersuchen, werden die absoluten Fehler der Methoden, die durch Messungen auf der Glanz- und Mattseite der Messgerätevergleichsmuster ermittelt wurden (siehe Tabelle 13 und Tabelle 14), miteinander verglichen. Für den Vergleich werden nur die Messergebnisse herangezogen, die innerhalb des jeweiligen Analysebereiches der Methoden liegen. Da alle untersuchten Gruppen normalverteilt sind, wird der Vergleich mittels F-Test und t-Test auf unabhängige Stichproben durchgeführt. Streuung und Mittelwerte der absoluten Fehler zeigen bei keiner Methode signifikante Unterschiede. In den folgenden Auswertungen werden deshalb alle Messgerätevergleichsmuster zusammen betrachtet.

Zusammenfassung

Die folgenden Diagramme zeigen eine Zusammenfassung der Parameter, die durch die Vermessungen der glänzenden und matten Messgerätevergleichsmuster erzielt wurden.

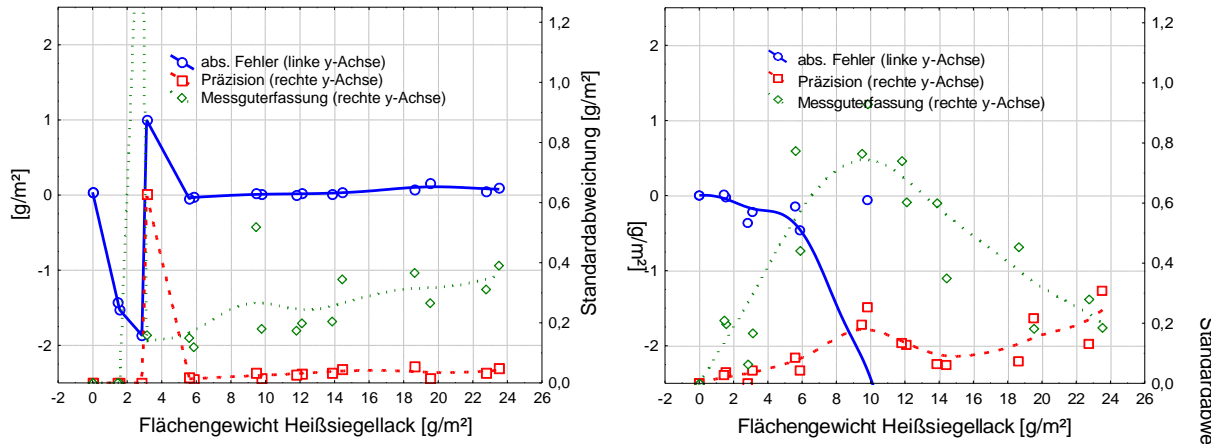


Abbildung 44 - Vermessung der Messgerätevergleichsmuster; Interferometrie (links), IR Methode 1 (rechts)

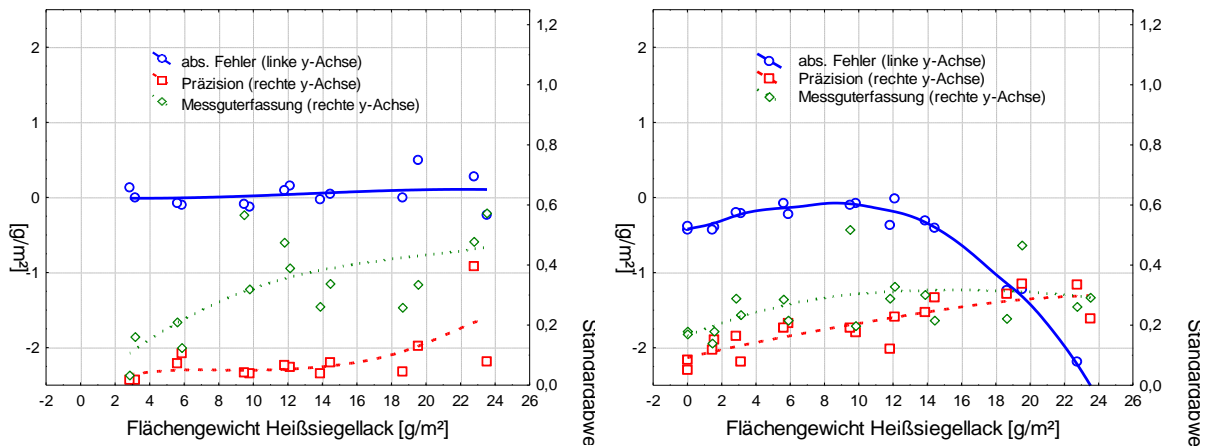


Abbildung 45 - Vermessung der Messgerätevergleichsmuster; IR Methode 2 (links), Betärückstreuverfahren (rechts)

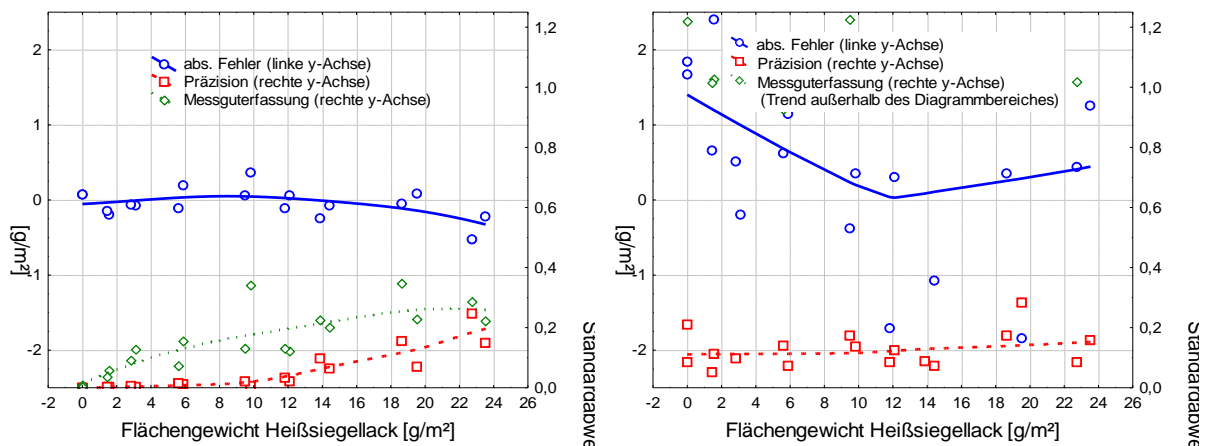


Abbildung 46 - Vermessung der Messgerätevergleichsmuster; Impedanzspektroskopie (links), Wirbelstromverfahren (rechts)

Bei den Messungen der Messgerätevergleichsmuster über 5 g/m^2 zeigt die interferometrische Methode eine relativ konstante Präzision und einen moderaten Anstieg der Messguterfassung. Zusätzlich ist der absolute Fehler sehr niedrig in diesem Bereich. Die Messungen der Muster unter 5 g/m^2 zeigen einen plötzlichen Abfall der Präzision und der Messguterfassung sowie einen Anstieg des absoluten Fehlers. Bei Flächengewichten unter 2 g/m^2 ergeben sich für Präzision und Messguterfassung Standardabweichungen von 0 g/m^2 , die dadurch zustande kommen, dass das Messgerät ausschließlich ungültige Signale erfasst, die als Messwert 0 g/m^2 ausgegeben werden.

Bei den Messungen mit IR Methode 1 zeigt sich mit Zunahme der Beschichtungsdicke ein starker Anstieg des absoluten Fehlers. Zusätzlich steigt die Frequenz, des im IR-Spektrum überlagerten Interferenzsignals mit zunehmender Schichtdicke an und verursacht erhebliche Fehler bei der Integration der Bandenflächen von Proben über 6 g/m^2 Heißsiegellack-Flächengewicht.

Bei der IR Methode 2 sind die absoluten Fehler und Präzisionen bei Messungen der Messgerätevergleichsmuster von $2,85 \text{ g/m}^2$ bis $14,43 \text{ g/m}^2$ Flächengewicht akzeptabel. Beschichtungen unter 2 g/m^2 können nicht bestimmt werden, da das zur Auswertung benötigte Interferenzsignal eine zu niedrige Frequenz besitzt. Die Wellenzahlen der Extrema können nicht ermittelt werden. Wie bei der interferometrischen Methode, kann ein moderater Abfall der Messguterfassung bei Messgerätevergleichsmustern mit höheren Flächengewichten erkannt werden.

Das Betarückstreuverfahren zeigt keinen linearen Zusammenhang zwischen dem Lackflächengewicht und den instrumentellen Messergebnissen. Deshalb muss die Methode durch lineare Regression kalibriert werden, wobei nur Muster verwendet werden, deren Flächengewichte in einem Bereich liegen, der für die Bestimmung von regulären Folienmustern notwendig ist. In diesem Bereich kann annäherungsweise eine Linearität angenommen werden. Die Abbildung zeigt, dass der absolute Fehler im Kalibrierbereich ($3,05 \text{ g/m}^2$ - $12,26 \text{ g/m}^2$) am niedrigsten ist. Die Standardabweichungen der Präzision und Messguterfassung zeigen einen moderaten Anstieg mit zunehmenden Heißsiegellack-Flächengewichten. Während die Präzision vergleichsweise niedrig ist, liegt die Messguterfassung des Betarückstreuverfahrens in einem ähnlichen Bereich wie die der optischen Verfahren.

Die impedanzspektroskopische Methode zeigt eine sehr hohe Präzision und eine gute Messguterfassung. Mit Zunahme des Flächengewichtes der Messgerätevergleichsmuster kommt es jedoch zu einer Verschlechterung beider Parameter. Der absolute Fehler ist von 0 g/m² bis 19,53 g/m² moderat.

Auch wenn die Präzision des Wirbelstromverfahrens moderat ist und mit den Präzisionen der anderen Methoden verglichen werden kann, zeigt das Wirbelstromverfahren keine robusten Messergebnisse. Dies kann an der schlechten Messguterfassung erkannt werden. Auf Grund der hohen Messwertstreuung, können die Messgerätevergleichsmuster durch neun Messungen nicht ausreichend gut bestimmt werden. Resultat ist eine hohe Streuung der absoluten Fehler.

Linearität und Richtigkeit der Methoden

Folgende Tabelle zeigt die additiven und multiplikativen Fehler der instrumentellen Methoden. Diese werden im definierten Analysenbereich der Methoden über eine Regressionsanalyse zwischen den gravimetrischen und instrumentellen Bestimmungen der Messgerätevergleichsmuster ermittelt (Berechnung siehe 2.3.2.3 Bestimmung von Linearität und Richtigkeit).

Tabelle 16 - Linearität und Richtigkeit der Methoden

Messmethode	Geradengleichung y (instrumentelle Bestimmung) [g/m ²] x (gravimetrische Bestimmung) [g/m ²]	R ²	Additiver Fehler [g/m ²]	Multiplikative Fehler [g/m ²]	Definierter Analysenbereich [g/m ²]
Interferometrie	$y = 1,0074 x - 0,0668$	1,0000	-0,0668	0,0074 x	5,60 – 23,53
IR Methode 1 (Absorption)	$y = 0,9382 x + 0,0065$	0,9966	0,0065	-0,0618 x	0,00 – 5,85
IR Methode 2 (Interferenz)	$y = 1,0032 x - 0,0237$	0,9994	-0,0237	0,0032 x	2,85 – 14,43
Betarückstreuverfahren	$y = 1,005 x - 0,1932$	0,9991	-0,1932	0,0050 x	2,85 – 12,10
Impedanzspektroskopie	$y = 1,0049 x - 0,0666$	0,9993	-0,0666	0,0049 x	1,46 – 19,53
Wirbelstromverfahren	$y = 0,9904 x + 0,2204$	0,9768	0,2204	-0,0096 x	2,85 – 23,53

Mit Ausnahme des Wirbelstrom- und des Betarückstreuverfahrens zeigen die Messmethoden akzeptable additive Fehler. Die systematischen Fehler sind mit Ausnahme der IR Methode 1 ebenfalls niedrig. Bis auf das Wirbelstromverfahren zeigen alle Methoden sehr hohe Bestimmtheitsmaße ($R^2 > 0,995$). Zur Beurteilung der Linearität der Methoden werden zusätzlich Residualanalysen durchgeführt.

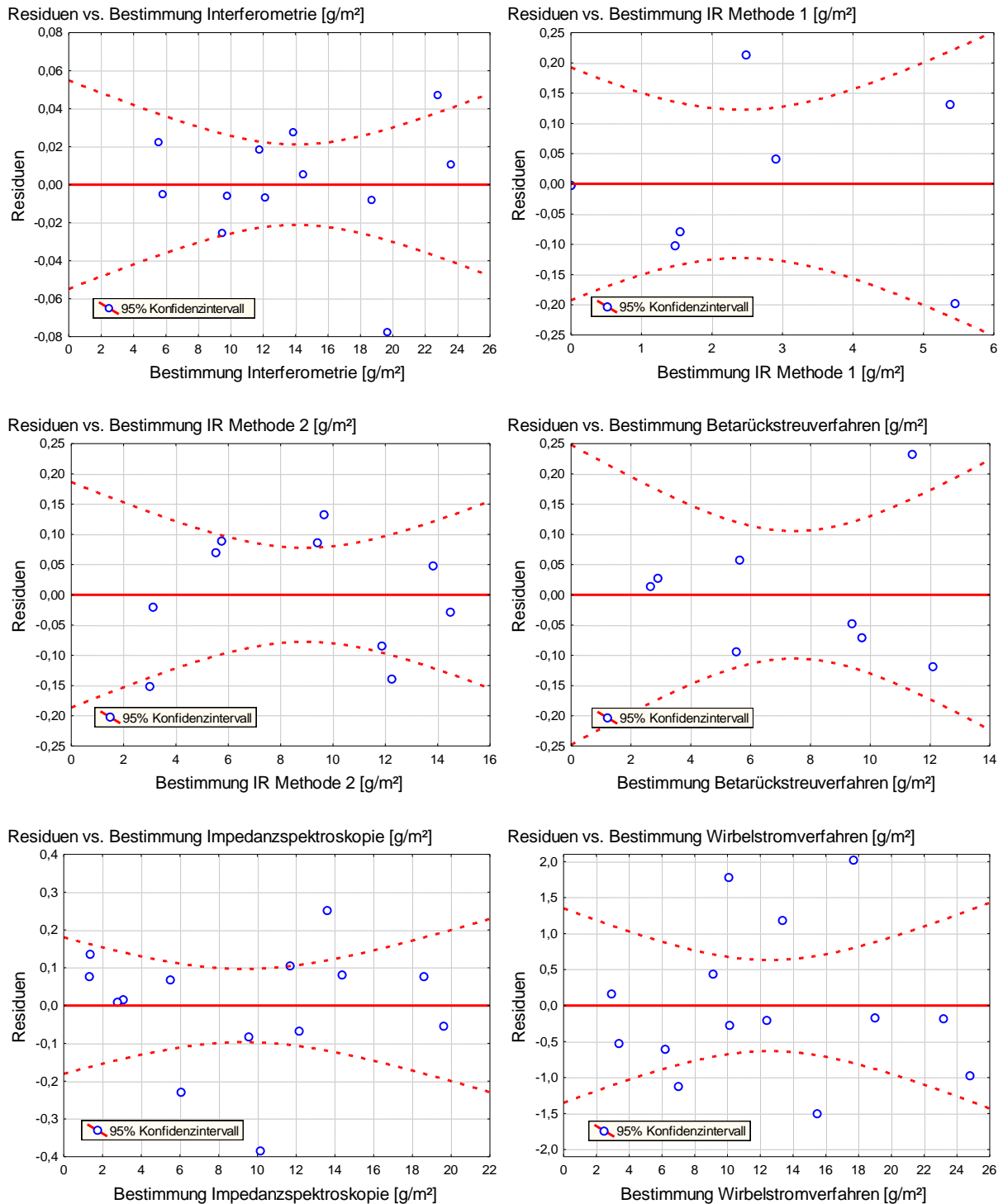


Abbildung 47 - Residualanalysen der linearen Regressionen

Bei keiner der untersuchten Messmethoden kann ein Trend der Residuen in Bezug zu dem mit der jeweiligen instrumentellen Methode bestimmten Flächengewicht festgestellt werden. Da die Residuen zufällig um den Wert 0 streuen, kann im definierten Analysenbereich bei allen Methoden ein linearer Zusammenhang angenommen werden.

Berechnung von Messgeräteeignung und kritischer Messgeräteeignung

Die Spezifikation gibt für die Folienart DF(20 μ m;HSL(FEST)) ein Flächengewicht des Heißsieglackes HSL(FEST) von 7 g/m² \pm 2 g/m² vor. Die folgenden Abbildungen zeigen die berechneten Messgeräteeignungen und kritischen Messgeräteeignungen innerhalb der Analysenbereiche der jeweiligen Methoden (siehe 1.5.2).

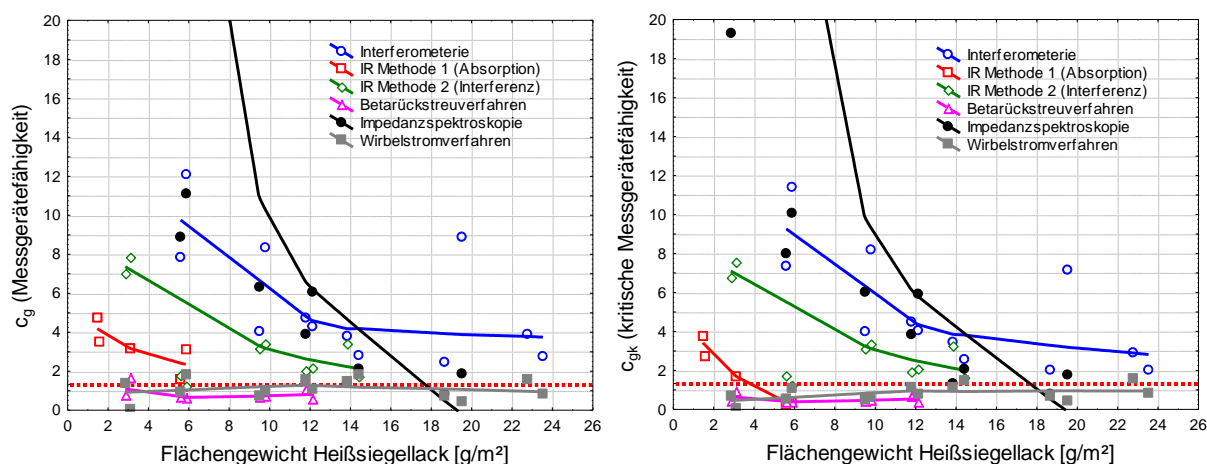


Abbildung 48 - Messgeräteeignung (links) und kritische Messgeräteeignung (rechts) der Methoden; die Werte der Impedanzspektroskopie sind bei niedrigen Flächengewichten oberhalb des gewählten y-Achsenabschnittes; die rot gepunktete Linie kennzeichnet den zu überschreitenden Grenzwert 1,33.

Mit Ausnahme des Betarückstreu- und des Wirbelstromverfahrens sowie der IR Methode 1 zeigen alle Methoden ausreichende Messgeräteeignung und kritische Messgeräteeignung im relevanten Beschichtungsbereich von 5 g/m² bis 9 g/m². Bei den IR Methoden, der interferometrischen Methode und besonders bei der impedanzspektroskopischen Methode kommt es zu einer Abnahme der Messgeräteeignung und der kritischen Messgeräteeignung mit Zunahme des Heißsieglack-Flächengewichtes. Mit Ausnahme der IR Methode 1 bei der die kritische Messgeräteeignung deutlich unter der Messgeräteeignung liegt, spielt die Richtigkeit der Methoden nur eine untergeordnete Rolle. Da die Messgeräteeignung bei den Methoden mit hoher Richtigkeit von der Präzision dominiert wird, liegen die Werte der kritischen Messgeräteeignung nur knapp unter denen der Messgeräteeignung.

2.4.2.4 Prüfung der Robustheit der Messmethoden

Einfluss der Foliencharge

Zur Untersuchung der Einflüsse der Foliencharge wird eine Regressionsanalyse zwischen den Werten aus gravimetrischer und instrumenteller Bestimmung durchgeführt. Die Residuen der vermessenen Kalibriermuster werden mit den Residuen der vermessenen Muster aus fünf unterschiedlichen Folienchargen verglichen. Da die Residuen der Kalibrierproben und der Chargenproben normalverteilt sind, werden sie mittels t-Test und F-Test auf unabhängige Stichproben untersucht. Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 17 - Chargenabhängigkeit der Messungen

Messmethode	Mittelwert (Kalibrierproben) [g/m ²]	Mittelwert (5 Chargen) [g/m ²]	Standard- abweichung (Kalibrierproben) [g/m ²]	Standard- abweichung (5 Chargen) [g/m ²]	F-Test (p-Wert)	t-Test (p-Wert)
Interferometrie	0,0047	-0,0112	0,0640	0,0790	0,5233	0,6689
IR Methode 1 (Absorption)	-0,0219	0,0524	0,1339	0,5819	0,0001	0,6705
IR Methode 2 (Interferenz)	-0,0135	0,0325	0,3093	0,1518	0,1814	0,7584
Betarückstreu- verfahren	-0,0413	0,0660	0,1783	0,2736	0,3046	0,4059
Impedanz- spektroskopie	0,0613	-0,1471	0,1422	0,0795	0,2723	0,0081
Wirbelstrom- verfahren	0,4122	-0,9893	0,7471	1,6316	0,0355	0,0250

Signifikante Abweichungen der Chargenresiduen von den Kalibrierprobenresiduen sind grau hinterlegt

IR Methode 1 zeigt eine signifikant höhere Streuung der Chargenresiduen. Die impedanzspektroskopische Methode zeigt eine signifikante Erniedrigung des Mittelwertes der Chargenresiduen. Bei der Wirbelstrommethode unterschieden sich Mittelwerte und Streuungen der Residuen signifikant. Bei allen anderen Methoden zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Residuen der Kalibrierproben und den Residuen der fünf unterschiedlichen Folienchargen.

Einfluss der Folienqualität

Um die Einflüsse der Folienqualität zu untersuchen, wird das Flächengewicht der Heißsiegelackbeschichtung intakter Folienproben mit den unterschiedlichen Messmethoden bestimmt. Die Proben werden im Anschluss mit Knicken, Kratzern, Einstichen und Lackfehlstellen manipuliert und erneut vermessen. Alle Datenreihen der Messungen vor und nach der Manipulation der Folienmuster werden auf Normalverteilung geprüft.

Mittels F-Test und t-Test auf unabhängige Stichproben werden die Messergebnisse vor und nach den Manipulationen verglichen. Nicht normalverteilte Gruppen werden zusätzlich mittels Mann-Whitney-U Test verglichen. Folgende Tabellen fassen die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 18 - Einfluss von Folienlöchern und Lackausparungen auf die Messergebnisse der instrumentellen Messmethoden

Messmethode	Nadelloch			Lackfistelstelle (1 cm)		
	F-test (p-Wert)	t-Test (p-Wert)	Mann-Whitney-U (p-Wert)	F-test (p-Wert)	t-Test (p-Wert)	Mann-Whitney-U (p-Wert)
Interferometrie	0,6030	0,3902	-	0,1594	0,6982	-
IR Methode 1 (Absorption)	0,4809	0,4408	-	0,0009	0,3824	0,8345
IR Methode 2 (Interferenz)	0,3703	0,4953	0,5309	0,6860	0,3548	-
Betarückstreuverfahren	0,5836	0,3559	0,3865	0,8187	0,0000	0,0209
Impedanzspektroskopie	0,0734	0,0000	0,0209	0,0000	0,0000	-
Wirbelstromverfahren	0,5540	0,8475	-	0,1594	0,0025	0,0073

Signifikante Abweichungen zwischen den Messergebnissen vor und nach der Manipulation der Folienproben sind grau hinterlegt.

Tabelle 19 - Einfluss von Folienknickstellen und Folienkratzern auf die Messergebnisse der instrumentellen Messmethoden

Messmethode	Knicke (im Abstand von 0,5 cm)			Kratzer (im Abstand von 0,5 cm)		
	F-test (p-Wert)	t-Test (p-Wert)	Mann-Whitney-U (p-Wert)	F-test (p-Wert)	t-Test (p-Wert)	Mann-Whitney-U (p-Wert)
Interferometrie	0,7628	0,5948	0,4189	0,7033	0,4281	-
IR Methode 1 (Absorption)	0,5145	0,4158	-	0,9909	0,5996	-
IR Methode 2 (Interferenz)	0,1851	0,0867	-	0,1246	0,4021	-
Betarückstreuverfahren	0,1535	0,0000	0,0209	0,1443	0,0020	-
Impedanzspektroskopie	0,1389	0,0000	-	0,0000	0,0014	-
Wirbelstromverfahren	0,0071	0,0000	-	0,3382	0,0000	-

Signifikante Abweichungen zwischen den Messergebnissen vor und nach der Manipulation der Folienproben sind grau hinterlegt.

Die Auswertung mittels t-Test und Mann-Whitney-U Test führt hinsichtlich der Signifikanz der Resultate zu identischen Ergebnissen. Die interferometrische Methode und die IR Methode 1 und 2 sind sehr robust, da selbst starke Veränderungen der Folienbeschaffenheit wie Knicke und Kratzer im Abstand von 0,5 cm keine signifikanten Veränderungen der Messergebnisse verursachen. Verwendet man hingegen die Methode der Impedanzspektroskopie, des Betarückstreuverfahrens oder des Wirbelstromverfahrens zeigen diese Manipulationen einen signifikanten Einfluss auf die Messergebnisse. Bei Anwendung dieser Methoden muss deshalb auf einen fehlerfreien Zustand der Folienoberfläche geachtet werden.

Während Manipulationen durch Nadeleinstiche nur mit der impedanzspektroskopischen Methode detektiert werden können, bewirkt die Lackfehlstelle eine signifikante Veränderung der Messwerte sowohl bei der Impedanzspektroskopie als auch bei dem Betarückstreuverfahren, dem Wirbelstromverfahren und der IR Methode 1 (nur F-Test). Im Gegensatz dazu bewirken Lackfehlstellen bei der Interferometrie und der IR Methode 2, keine signifikanten Veränderungen der Messergebnisse.

Gerätespezifische Robustheitsuntersuchungen

Interferometrie

Robustheit der Methode bei Veränderung der Geräteparameter

Die folgende Tabelle zeigt den Versuchsplan und die erhaltenen Ergebnisse für die abhängige Variable optische Dicke.

Tabelle 20 - Robustheit der interferometrischen Methode bei Variation der Geräteparameter

Einstellung der Parameter			Optische Dicke [μm]					
Messrate	Schwellenwert Qualität	Intensität	1.	2.	3.	4.	5.	6.
300 Hz	30	20	13,22	13,25	13,25	13,24	13,23	13,21
1000 Hz	30	20	13,17	13,21	13,19	13,22	13,16	13,21
300 Hz	50	20	13,31	13,34	13,18	13,21	13,24	13,26
1000 Hz	50	20	13,17	13,25	13,22	13,16	13,21	13,18
300 Hz	30	40	13,18	13,19	13,34	13,23	13,22	13,2
1000 Hz	30	40	13,18	13,19	13,19	13,21	13,18	13,21
300 Hz	50	40	13,19	13,23	13,18	13,18	13,18	13,2
1000 Hz	50	40	13,21	13,23	13,25	13,18	13,18	13,17

Da die Datenreihen nicht normalverteilt sind und die Messungen stets an der gleichen Position stattfinden (abhängige Stichproben), erfolgt die Untersuchung der verschiedenen Konfigurationen mittels Friedmann-Test ($N = 6$). Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Messergebnissen und der vorgenommenen Geräteparametrisierung ($p = 0,05301$).

Infrarot-Reflexions-Absorptions-Spektroskopie (IRRAS)

Einfluss der Blendengröße

Zur Untersuchung des Einflusses der Blendengröße werden Messungen mit unterschiedlich großen Blenden durchgeführt. Die Datenreihen der Bestimmungen mit IR Methode 1 und 2 sind normalverteilt. Die Messergebnisse der Bestimmungen der Folienabschnitte mit großer und kleiner Blende werden bei beiden Methoden mittels t-Test und F-Test auf unabhängige Stichproben verglichen.

Die F-Tests zeigen keine signifikanten Unterschiede in der Streuung der Datenreihen. Bei den t-Tests werden signifikante Unterschiede der Datenreihen (Blende 13 mm/7 mm) für IR Methode 1 ($p = 0,0193$) und 2 ($p = 0,0234$) festgestellt. Die folgende Abbildung zeigt eine Gegenüberstellung der gemessenen Datenreihen.

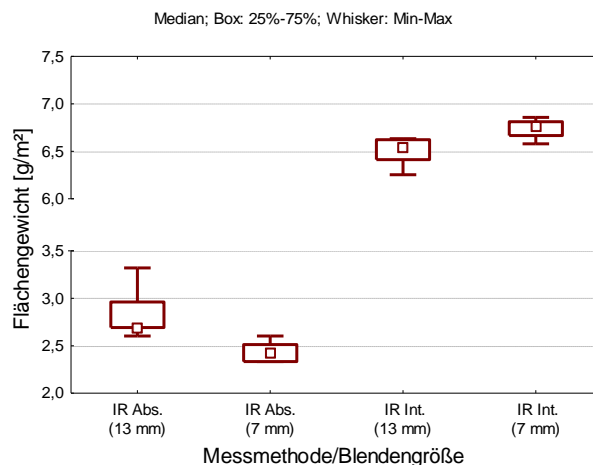


Abbildung 49 - Einfluss der Blendengröße auf die Messergebnisse der IR-Methoden

Abhängigkeit der Messergebnisse vom ausgewerteten Wellenzahlbereich

Zur Untersuchung der Einflüsse des ausgewählten Wellenzahlbereiches auf die Messergebnisse werden die Spektren von neuen Messungen mit vier unterschiedlichen Wellenzahlbereichen ausgewertet. Die so erhaltenen Ergebnisse werden miteinander verglichen. Abbildung 50 zeigt die Abhängigkeit der Messergebnisse von dem zur Auswertung herangezogenen Wellenzahlbereich. Bildet man die Mittelwerte der Flächengewichte und mittleren Wellenzahlen aus den jeweils neun Messungen mit gleicher Art der Auswertung, werden die Flächengewichtsunterschiede, die durch die Vermessung des Messgerätevergleichsmusters an neun unterschiedlichen Positionen und die Streuung der Methode verursacht werden, weitgehend eliminiert.

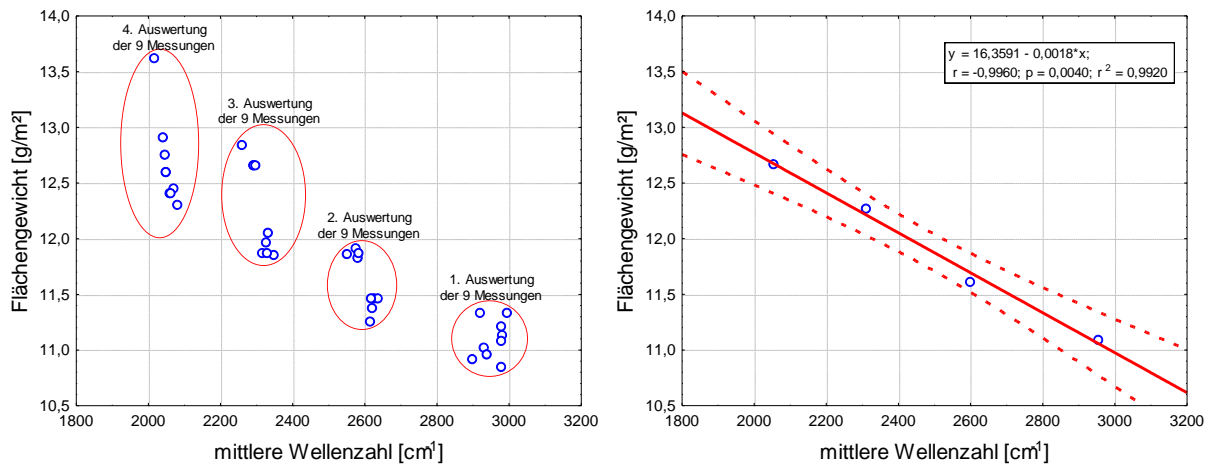


Abbildung 50 - Abhängigkeit der Messergebnisse der IR Methode 2 vom ausgewerteten Wellenzahlbereich; Einzelwerte (links); Mittelwerte (rechts)

Bei den vier untersuchten Auswertungsvarianten zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem ausgewerteten Wellenzahlbereich und dem berechneten Flächengewicht. Es liegt näherungsweise eine lineare Beziehung zwischen der mittleren Wellenzahl des Auswertungsbereiches und dem berechneten Flächengewicht der Proben vor. Die mittlere Wellenzahl erlaubt beim Heißsiegelack HSL(FEST) somit eine Einschätzung des Fehlers, der bei einem Wechsel des Auswertungsbereichs begangen wird.

Betarückstreuverfahren

Einfluss der Aluminiumart der Blisterfolien

Die Datenreihen der Bestimmungen, der unterschiedlichen Aluminiumuntergründe sind normalverteilt. Zusätzlich liegen nach Levene- und Brown-Forsythe-Test homogene Varianzen vor. Ein Vergleich der Datenreihen mittels einfaktorier ANOVA führt zu signifikanten Unterschieden ($p < 0,0001$). Die folgende Abbildung zeigt eine Gegenüberstellung der vermessenen Aluminiumuntergründe.

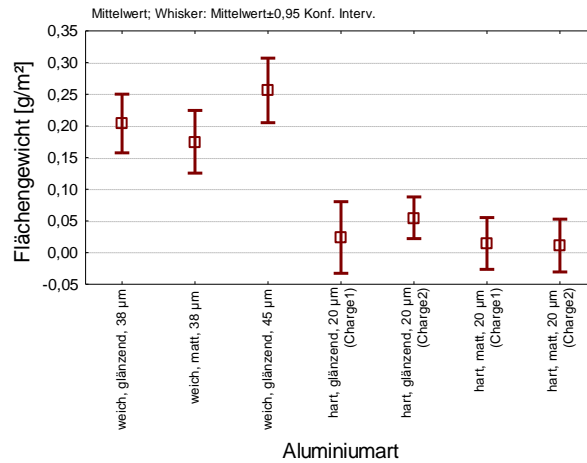


Abbildung 51 - Einfluss der Aluminiumart auf die Messergebnisse des Betarückstreuverfahrens

Der Post-hoc Test nach Scheffé zeigt signifikante Unterschiede zwischen den weichen und harten Aluminiumfolien. Keine signifikanten Unterschiede ergeben sich dagegen beim Vergleich der Messergebnisse von glänzender und matter Aluminiumoberfläche sowie verschiedener Aluminiumchargen.

Einfluss der Messzeit auf die Präzision

Aus den wiederholten Messungen mit jeweils gleicher Messzeit wird die Standardabweichung berechnet. Die folgende Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen Präzision und Messzeit bei Messungen des Heißsiegellackes HSL(FEST) auf der Folienart DF(20µm;HSL(FEST)).

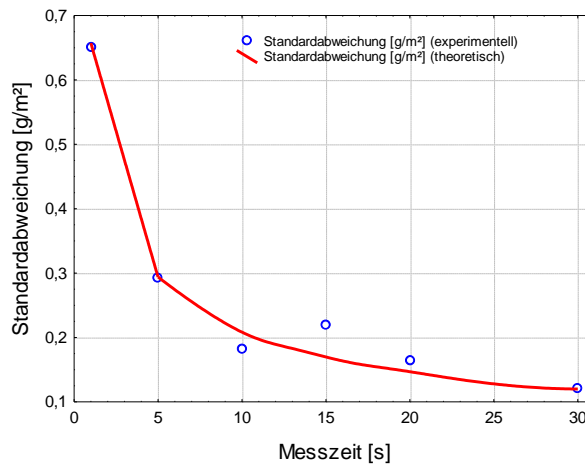


Abbildung 52 - Einfluss der Messzeit auf die Präzision des Betarückstreuverfahrens

Durch eine Erhöhung der Messzeit kann die Präzision des Betarückstreuverfahrens verbessert werden.

Nach dem Handbuch des Betascope bewirkt eine Erhöhung der Messzeit um den Faktor n eine Verringerung der Messunsicherheit um den Faktor $1/\sqrt{n}$. Dies kann im Versuch bestätigt werden. Ausgehend von der experimentell bestimmten Messunsicherheit bei 30 Sekunden ($0,12 \text{ g/m}^2$) werden die theoretische Messunsicherheiten für kürzere Messzeiten nach dem genannten Zusammenhang berechnet (siehe Abbildung 52 roter Kurvenverlauf). Die experimentell bestimmten Messunsicherheiten (blaue Punkte) streuen um den berechneten Kurvenverlauf.

Impedanzspektroskopie

Einfluss von Auftropfmenge und Konzentration des Puffers

64 Tropfen der Pipettenflasche wiegen 5,24 g. Das mittlere Tropfengewicht ist dementsprechend 82 mg. Die folgende Abbildung zeigt die Abhängigkeit der Messergebnisse von der Auftropfmenge des Puffers (links).

Auf der rechten Seite wird die Abhängigkeit der Messergebnisse von der Pufferkonzentration bei einer konstanten Auftropfmenge von 410 mg bzw. 5 Tropfen gezeigt.

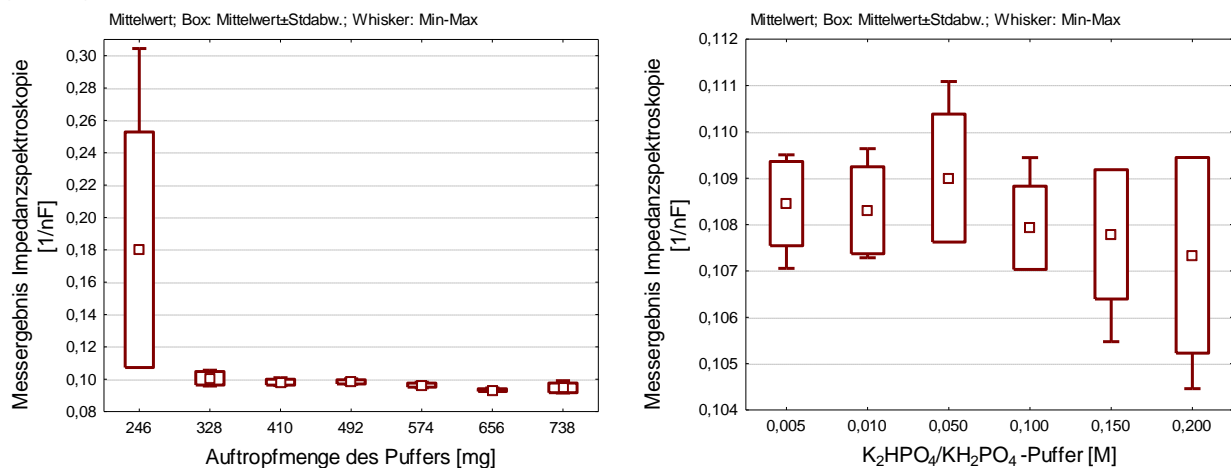


Abbildung 53 - Einfluss von Puffermenge (links) und Konzentration (rechts) auf die Messergebnisse der impedanzspektroskopischen Bestimmungen

Wird zu wenig Puffer aufgetragen kommt es auf Grund der unregelmäßigen Kontaktfläche zu einer starken Streuung der Messwerte und es werden zu kleine Kapazitäten erfasst. Ab 328 mg bzw. 4 Tropfen stabilisieren sich die Messungen, da das Filterpapier vollständig mit Puffer getränkt ist. Da die Datenreihen der Auftropfmenge 328 mg, 410 mg und 492 mg nach dem Levene-Test keine homogenen Varianzen besitzen, werden sie mittels Kruskal-Wallis-ANOVA verglichen.

In dem Bereich 328 mg bis 492 mg zeigen sich keine signifikanten Einflüsse der Auftropfmenge ($p = 0,6045$). Ab 656 mg bzw. 8 Tropfen kommt es langsam zu größeren Kapazitäten, da überschüssige Pufferflüssigkeit zwischen Folienoberfläche und Zylinderelektrode herausquillt. Vergleicht man die Messwerte bei unterschiedlichen Auftropfmengen im Bereich von 328 mg bis 738 mg zeigt die Kruskal-Wallis-ANOVA einen signifikanten Einfluss der Auftropfmenge ($p = 0,0049$). Die Messmethode ist robust gegenüber Schwankungen der Pufferkonzentration. Da nicht alle Datenreihen der Messungen bei variierenden Pufferkonzentrationen normalverteilt sind, erfolgt der Vergleich der Messreihen ebenfalls mittels Kruskal-Wallis-ANOVA. Bei der untersuchten Konzentrationsspanne von 0,005 M bis 0,2 M zeigt sich kein signifikanter Einfluss der Pufferkonzentration ($p = 0,6829$).

Einfluss der Probenfläche

Aus den Messergebnissen der Bestimmungen vor und nach Entfernen der überstehenden Folie wird für alle 10 Proben ein Differenzwert berechnet. Die zehn Differenzwerte sind nicht normalverteilt. Ein Vergleich der Messergebnisse vor und nach Entfernen der überstehenden Folie mittels Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben zeigt keinen signifikanten Einfluss der Probenfläche ($p = 0,2622$).

Einfluss der Pufferaufnahme durch die Beschichtung

Folgende Abbildung zeigt die Veränderung der impedanzspektroskopischen Messergebnisse in Abhängigkeit von der Einwirkzeit des Puffers für verschiedene Folienbeschichtungen. Es werden keine Absolutwerte, sondern die Differenz zum Startwert (Puffereinwirkzeit 1 min) dargestellt.

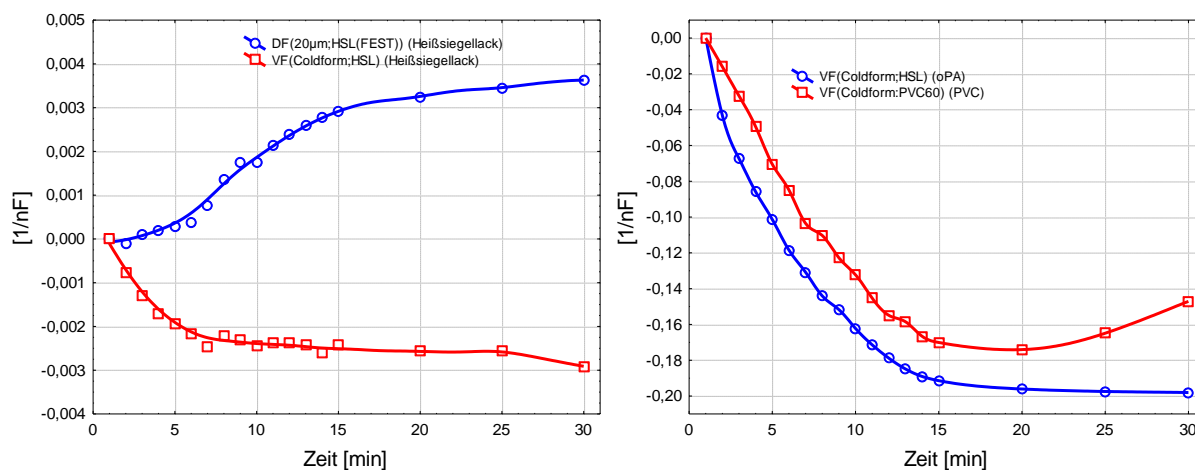


Abbildung 54 - Einfluss der Puffereinwirkzeit auf die impedanzspektroskopischen Messergebnisse bei unterschiedlichen Beschichtungstypen

Bei den untersuchten Beschichtungen kommt es nach der Pufferapplikation zu unterschiedlich ausgeprägten Driften der Messwerte, welche mit zunehmender Einwirkzeit schwächer werden. Während es bei den Beschichtungen PVC, oPA und dem Heißsieglack der Folie VF(COLDFORM;HSL) zu einem durch den Anstieg der Kapazität verursachten Abfall der Messwerte kommt, führt der Puffer beim Heißsieglack der Folie DF(20 μ m;HSL(FEST)) zu einem Kapazitätsabfall und dadurch zu einem Anstieg der Messwerte. Bei den auf Aluminium laminierten Kunststofffolien PVC und oPA zeigen sich stärkere Messwert-Drifte als bei den untersuchten Heißsieglacken. Folgende Abbildung zeigt beispielhaft Impedanzspektren, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten bei der Bestimmung einer oPA-Beschichtung von VF(COLDFORM;HSL) aufgezeichnet wurden.

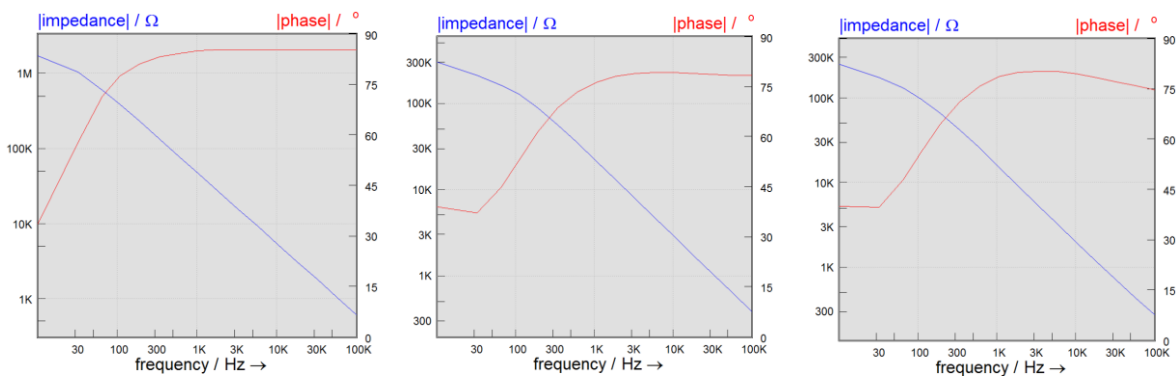


Abbildung 55 - Impedanzspektren (100 KHz bis 10 Hz) der Bestimmung einer oPA-Beschichtung nach Puffereinwirkzeit 1 min (links), 10 min (Mitte) und 20 min (rechts). (Screenshots aus: Software Thales)

Beim Messzeitpunkt 1 min liegt im Auswertungsbereich (100 KHz bis 20 KHz) eine konstante Phasenverschiebung und ein kontinuierlicher Anstieg der Impedanz vor. Mit zunehmender Puffer-Einwirkzeit sinkt der konstante Phasenwinkel ab und der Abfall der Phasenverschiebung tritt bereits bei höheren Frequenzen auf. Entlang des gesamten Frequenzbereiches, jedoch insbesondere bei niedrigen Frequenzen nimmt die Impedanz mit zunehmender Einwirkzeit ab. In der Folge führt das CPE-Fitting, das den y-Achsenabschnitt der Impedanz ($\log(1/C)$) über eine lineare Regression der Impedanzwerte im Bereich (100 KHz bis 20 KHz) ermittelt (siehe 1.4.1.4) zu veränderten y-Achsenabschnitten bzw. veränderten Kapazitäten (C).

Einfluss von Restlösungsmitteln und Lackfeuchte

Für jede Probe wird die Differenz der Messergebnisse aus impedanzspektroskopischer und gravimetrischer Bestimmung berechnet.

Da die Differenzen der 26 unbehandelten Muster nicht normalverteilt sind, werden die Datenreihen mittels Kruskal-Wallis-ANOVA verglichen. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede der Differenzwerte. Folgende Abbildung zeigt eine Gegenüberstellung der untersuchten Datenreihen:

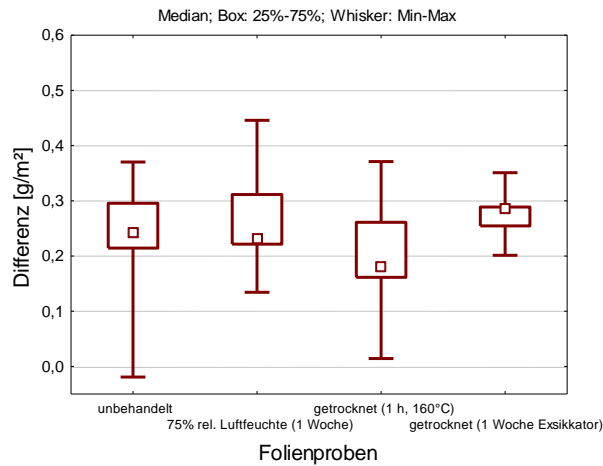


Abbildung 56 - Einfluss von Restlösungsmitteln und Lackfeuchte auf die impedanzspektroskopischen Messungen

Pufferabhängigkeit der Erkennung von Lackfehlstellen

Die folgende Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen impedanzspektroskopischen Messergebnissen und der eingesetzten Pufferkonzentration bei Folien mit unterschiedlicher Anzahl an Lackfehlstellen.

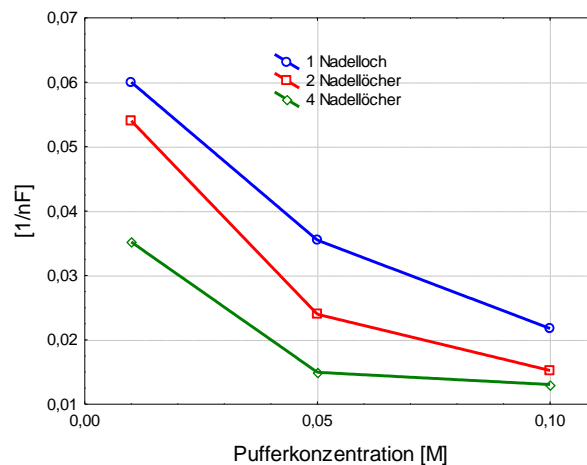


Abbildung 57 - Pufferabhängigkeit der Erkennung von Lackfehlstellen

Die Sensitivität der Methode Lackfehlstellen zu erkennen steigt mit Zunahme der Pufferkonzentration.

Folgende Abbildung zeigt die Spektren (100 KHz bis 10 Hz) der Messungen der Heißsiegellackbeschichtung von DF(20 μ m;HSL(FEST)) mit unterschiedlicher Anzahl an Lackfehlstellen.

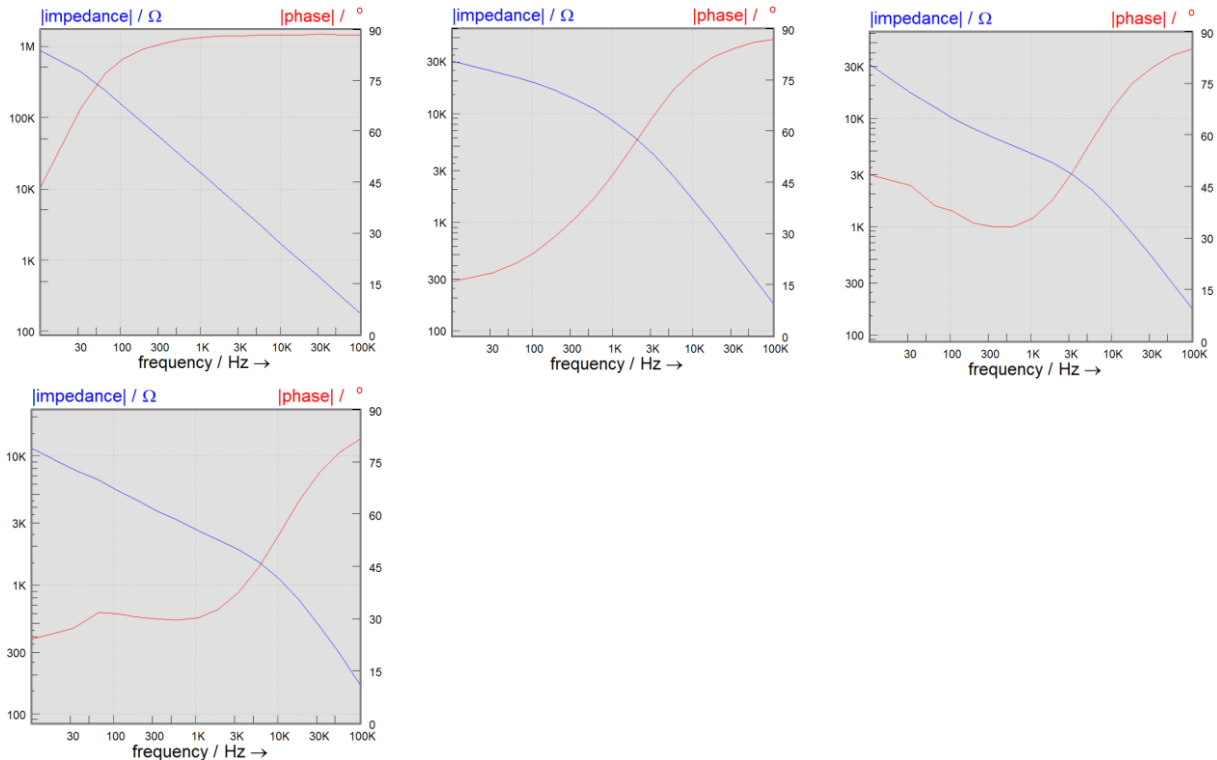


Abbildung 58 - Einfluss von Lackfehlstellen auf Impedanzspektren (100 KHz bis 10 Hz); Messgut Heißsiegellack HSL(FEST) der Folienart DF(20 μ m;HSL(FEST)); oben: keine Fehlstelle (links), 1 Nadelloch (Mitte), 2 Nadellöcher (rechts); unten: 4 Nadellöcher (Screenshots aus: Software Thales)

Lackfehlstellen bewirken einen Abfall des Phasenwinkels zwischen Strom und Spannung. Bei einer intakten Beschichtung (oben links) kommt es im Auswertungsbereich der Methode (100 KHz bis 20 KHz) zu einer konstanten Phasenverschiebung zwischen Strom und Spannung, die geringfügig unterhalb von 90° liegt. Ein Abfall der Phasenverschiebung tritt hier erst bei niedrigeren Frequenzen auf. Bei geringfügigen Verletzungen der Beschichtungen kommt es bereits im hohen Frequenzbereich zu einem starken Abfall der Phasenverschiebung. Die Impedanz nimmt entlang des gesamten Frequenzbereiches, jedoch insbesondere bei niedrigen Frequenzen ab. Bei leitfähigen Kontakten besteht zwischen Zylinderelektrode und Aluminiumfolie kein kapazitives System (keine konstante Phasenverschiebung). Das zum Fitting verwendete Modell eines konstanten Phasenelementes genügt nicht mehr, um den Verlauf der Impedanzfunktion zu beschreiben.

Wirbelstrommessverfahren

Einfluss der Dicke des Aluminiumsubstrates

Die Bestimmungen der Dicke der Aluminiumsubstrate mit Hilfe des Dickenmessgerätes 412 B-F ergibt für die Aluminiumfolie der Spezifikation 20 μm eine Dicke von 19,8 μm , für die Aluminiumfolie der Spezifikation 38 μm eine Dicke von 38,1 μm und für die Aluminiumfolie der Spezifikation 45 μm eine Dicke von 45,4 μm .

Abbildung 59 zeigt die Ergebnisse der Bestimmung der Dicke unterschiedlicher Kunststoff-Kalibrierfolien auf den verschiedenen Aluminiumsubstraten.

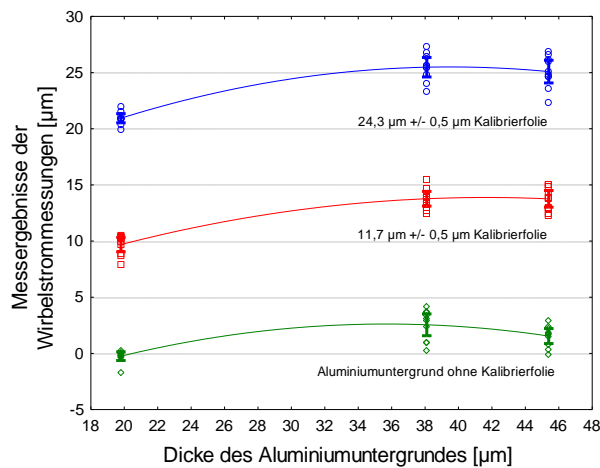


Abbildung 59 - Einfluss der Dicke des Aluminiumuntergrundes auf die Messergebnisse des Wirbelstromverfahrens (Messergebnisse und 95 % Konfidenzintervalle)

Die Messergebnisse auf der Aluminiumfolie der Dicke 19,8 μm unterscheiden sich signifikant von den Messergebnissen auf den dickeren Aluminiumsubstraten. Die 95% Konfidenzintervalle der Messungen auf 38,1 μm und 45,4 μm Aluminiumfolien überlappen weitgehend. Es zeigt sich bei diesen kein signifikanter Unterschied.

2.4.2.5 Untersuchung der Messbarkeit anderer Folienarten

Präzision

Die folgenden Tabellen zeigen die Präzision der Messmethoden bei Messungen von Aluminium-Blisterfolien mit unterschiedlichen Beschichtungstypen. Die Präzision ist als Standardabweichung und relative Standardabweichung ausgedrückt.

Tabelle 21 - Präzision der Messmethoden bei unterschiedlich beschichteten Blisterfolien

Messmethode	Mittelwerte				Standardabweichungen (1.Wert = absolute S.D., 2.Wert = relative S.D.)			
	Heißsiegelack		PVC		Heißsiegelack		PVC	
	DF (20µm; HSL (FEST))	DF (PEEL; HSL)	VF (COLDFORM; HSL)	VF (COLDFORM; PVC60)	DF (20µm; HSL (FEST))	DF (PEEL; HSL)	VF (COLDFORM; HSL)	VF (COLDFORM; PVC60)
Interferometrie ^A	7,533	7,419	10,952	95,381	0,01418 0,19 %	0,03957 0,53 %	0,16061 1,47 %	0,11846 0,12 %
IR Methode 1 (Absorption) ^B	62,300	43,000	127,900	X	0,48305 0,78 %	0,47140 1,10 %	0,31623 0,25 %	X
IR Methode 2 (Interferenz) ^C	0,001	0,001	0,002	0,0175	0,00002 1,76 %	0,00001 0,96 %	0,00001 0,31 %	0,00006 0,37 %
Betarückstreu- verfahren ^D	3,930	3,690	6,120	X	0,13375 3,40 %	0,11005 2,98 %	0,10328 1,69 %	X
Impedanz- spektroskopie ^E	0,092	0,073	0,129	1,180	0,00019 0,20 %	0,00009 0,12 %	0,00336 2,61 %	0,01958 1,66 %
Wirbelstrom- verfahren ^F	1,110	4,400	7,750	61,020	0,05676 5,11 %	0,43716 9,94 %	0,50166 6,47 %	0,59404 0,97 %

Einheiten der instrumentellen Messergebnisse:

^A µm (opt. Weglänge); ^B keine Einheit; ^C cm (opt. Weglänge); ^D [g/m²] bezogen auf die Dichte der Kalibrierfolien; ^E 1/nF;
^F µm (reale Dicke);

Standardabweichungen, die sich um den Faktor 3 oder mehr von der Standardabweichung der Folienart DF(20µm;HSL(FEST)) (Lack HSL(FEST)) unterscheiden, sind grau hinterlegt.

Während die IR Methode 1 und das Betarückstreuverfahren bei allen untersuchten Beschichtungen eine Präzision ähnlicher Größenordnung zeigen, kommt es bei den übrigen Verfahren in Abhängigkeit von der vermessenen Beschichtungsart zu starken Unterschieden.

Verglichen mit der Präzision der Bestimmungen des Heißsiegelackes HSL(FEST) (Folienart: DF(20µm;HSL(FEST))) zeigen das interferometrische und das impedanzspektroskopische Messverfahren beim Heißsiegelack der Folienart VF(COLDFORM;HSL) und bei der Bestimmung der PVC-Lamine eine deutliche Abnahme der Präzision. Die IR Methode 2 besitzt eine ähnliche Präzision bei der Bestimmung der verschiedenen Heißsiegelacke, bei der Bestimmung der PVC-Lamine kommt es jedoch zu einer deutlichen Abnahme. Beim Wirbelstromverfahren ist die Präzision der Bestimmung von HSL(FEST) deutlich höher als die Präzisionen der Bestimmungen anderer Beschichtungstypen. Obwohl die absoluten Präzisionen der PVC-Laminatbestimmungen allgemein niedriger als die Präzisionen der Bestimmungen des Heißsiegelackes HSL(FEST) sind, zeigt sich eine Erhöhung der relativen Präzisionen bei Anwendung der Interferometrie, des Wirbelstromverfahrens und der IR Methode 2. Diese kommt auf Grund der vergleichsweise hohen Beschichtungsdicken der PVC-Lamine zustande.

Linearität

Folgende Abbildung zeigt die linearen Regressionen mit 95% Vertrauensbereichen zwischen den gravimetrischen und instrumentellen Bestimmungen der PVC-Laminare zweier unterschiedlicher Aluminiumverbundfolien mit den Spezifikationen 30 µm und 60 µm PVC-Dicke.

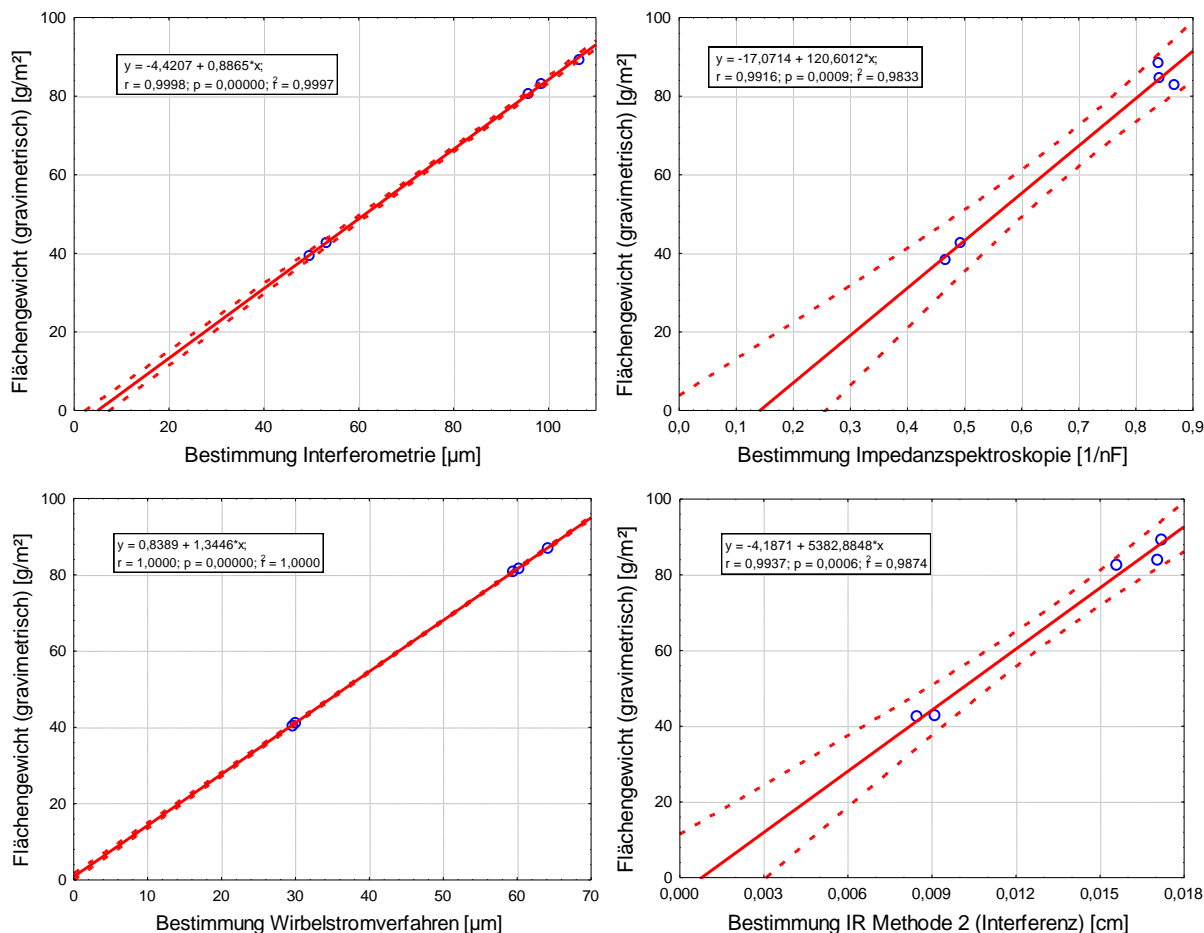


Abbildung 60 - Bestimmung von Aluminium/PVC-Laminaten mit unterschiedlichen Messmethoden; Gestrichelte Linien markieren den 95% Vertrauensbereich.

Bei allen drei Verfahren korrelieren die instrumentellen Messwerte mit dem gravimetrisch bestimmten Flächengewicht signifikant.

Die Bestimmtheitsmaße der Bestimmungen mit Interferometrie und Wirbelstrommethode sind wesentlich höher ($R^2 \geq 0,9997$) als die Bestimmtheitsmaße der Bestimmungen mit Impedanzspektroskopie und IR Methode 2 (R^2 ca. 0,985).

2.4.2.6 Konzepte zur Funktionsüberprüfung der Messsysteme

Zertifizierte Kalibrierfolien aus Kunststoff

Zur Funktionsüberprüfung der interferometrischen Methode der IR Methode 2, des Betarückstreuverfahrens und des Wirbelstromverfahrens eignen sich zertifizierte Kalibrierfolien aus Kunststoff. Neben zahlreichen Kalibrierfolien stärkerer Dicke bietet die Firma Helmut Fischer GmbH das Kalibrierfolienset Kal-NS C14 an, welches die Schichtdickenstandards 3,2 µm 7,3 µm und 19,0 µm beinhaltet. Die Richtigkeit dieser Standards wird mit einer Fehlergrenze von +/- 0,5 µm für 12 Monate garantiert. Eine Vermessung dieser Standards kann genutzt werden, um die Linearität der Methoden zu zeigen. Bei der Dokumentation der Methodeneinstellungen und der instrumentellen Messergebnisse kann über erneute Vermessungen der Standards sichergestellt werden, dass der aktuelle Zustand der Messsysteme dem dokumentierten Zustand der Qualifizierung entspricht. Während die Bestimmung der Folien mit dem Betarückstreuverfahren und dem Wirbelstromverfahren auf einem definierten Untergrund erfolgen muss, können die Folien mit der interferometrischen Methode und der IR Methode 2 ohne Substratuntergrund vermessen werden.

IR Methode 2

Folgende Abbildung zeigt die IR-Spektren der Kalibrierfolie 3,2 µm und der Kalibrierfolie 19,0 µm sowie eine lineare Regression zwischen der optischen Weglänge, die durch Auswertung der ermittelten Wellenzahlen mit Formel 28 berechnet wurde, (siehe Seite 35) und der Schichtdicke der Standards.

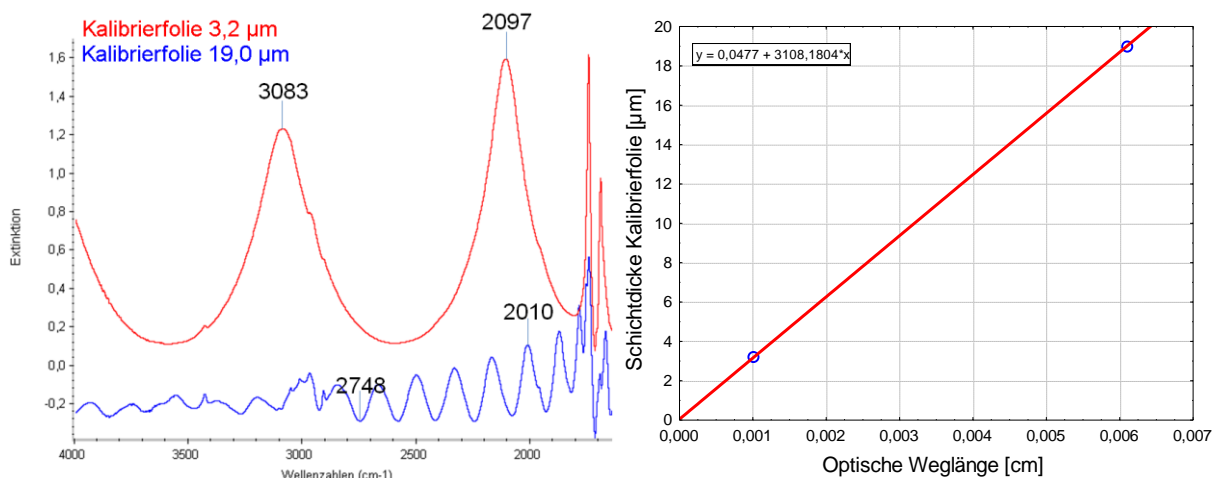


Abbildung 61 - Vermessung von Kalibrierfolien mit IR Methode 2; Spektren (bearbeiteter Screenshot aus: Software OMNIC 8.0.342) (links), lineare Regression (rechts)

Die sehr geringe Abweichung der Regressionsgeraden vom Koordinatenursprung zeigt, dass eine direkte Proportionalität zwischen den optischen Weglängen und den Schichtdicken der Folien besteht. Somit ist mit IR Methode 2 auch eine Schichtdickenbestimmung transparenter Folien möglich.

Interferometrie

Durch die Vermessung von Luftspalten definierter Dicke (siehe 2.3.2.6 Interferometrie) kann die ordnungsgemäße Funktionsweise des CHR 150-E kontrolliert werden. Da die Brechzahl von Luft (1,00028 im sichtbaren Spektralbereich) als 1 angenommen werden kann [79], entspricht die optische Dicke der realen Dicke der vermessen Luftspalte. Abbildung 62 zeigt eine lineare Regression mit 95 % Vertrauensbereich zwischen den theoretischen Luftspaltdicken der kreierten Standards und den interferometrischen Messergebnissen.

Die Bestimmungen der verschiedenen Luftspalte führen zu reproduzierbaren Ergebnissen. In der Abbildung überdecken sich deswegen die Messergebnisse der jeweils drei Einzelmessungen. Das Bestimmtheitsmaß ist mit 1 sehr hoch. Eine Rezertifizierung der Endmaße und Plangläser wird von den jeweiligen Herstellern angeboten. Vorteil der Vermessung von Luftspalten gegenüber der Vermessung von Kalibrierfolien ist, dass die Materialien sehr robust sind und dass die optische Dicke der Luftspalte auf Grund der Brechzahl der Luft nahezu der realen Dicke entspricht.

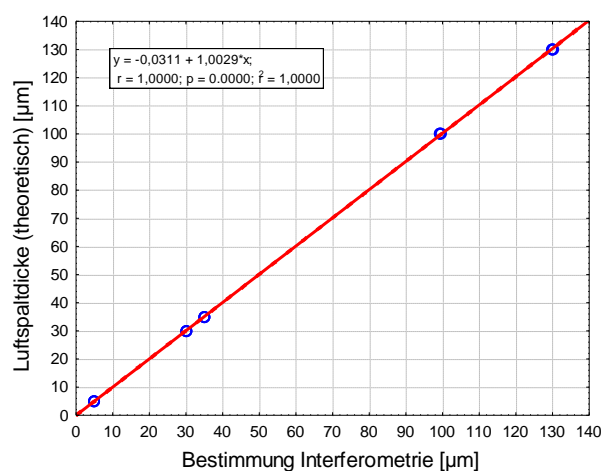


Abbildung 62 - Bestimmung von Luftspalten mit der interferometrischen Messmethode; Gestrichelte Linien markieren den 95% Vertrauensbereich.

Betarückstreuverfahren

Die Schichtdicke wird beim Betarückstreuverfahren über die Messung der Anzahl zurückgestreuter Elektronen berechnet. Um die Stabilität des Messsystems zu garantieren, genügt der Beweis, dass sich die Rückstreurrate bei einem definierten Messgut nicht verändert. Da das Betarückstreuverfahren stark von der Ordnungszahl der im Messgut enthaltenen Elemente abhängig ist, eignen sich als Standards Platten aus Glas oder Metall mit einer Dicke die oberhalb der Sättigungsschichtdicke des Betastrahlers liegt. Beispielsweise kann die Vermessung einer Kupferplatte (Ordnungszahl 29) und einer Aluminiumplatte (Ordnungszahl 13) ausreichender Dicke genutzt werden, um die Rückstreurrate bei der Qualifizierung des Systems zu erfassen. Über erneute Vermessungen der Standards kann sichergestellt werden, dass der aktuelle Zustand des Messsystems dem dokumentierten Zustand der Qualifizierung entspricht. Vorteil der Vermessung von Platten gegenüber der Vermessung von Kalibrierfolien ist die Unabhängigkeit der Rückstreurrate von der Schichtdicke und damit die Möglichkeit wesentlich dickere und somit robustere Materialien einzusetzen.

Impedanzspektroskopie

Zur Funktionsüberprüfung der impedanzspektroskopischen Methode können die Kapazitäten unterschiedlicher Folienkondensatoren bestimmt werden. Folgende Abbildung zeigt die lineare Regression mit 95 % Vertrauensbereich zwischen den Nennmaßen verschiedener Folienkondensatoren und den mit der impedanzspektroskopischen Methode bestimmten Kapazitäten.

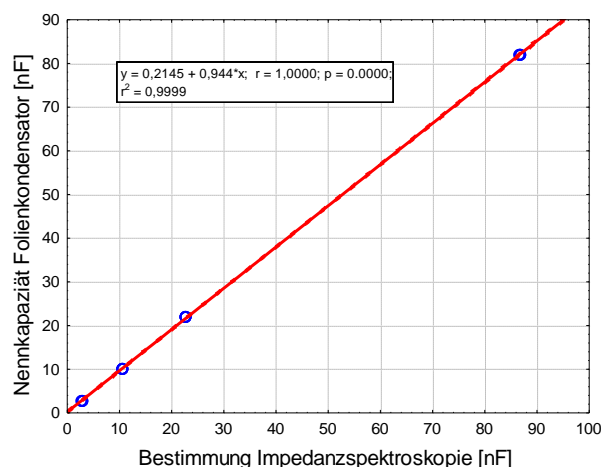


Abbildung 63 - Bestimmung von Folienkondensatoren mit der impedanzspektroskopischen Messmethode; Gestrichelte Linien markieren den 95% Vertrauensbereich.

Die Bestimmungen der verschiedenen Folienkondensatoren führen zu reproduzierbaren Ergebnissen. In der Abbildung überdecken sich deswegen die Messergebnisse der jeweils vier Einzelmessungen. Das Bestimmtheitsmaß der Bestimmung ist mit 0,9999 sehr hoch.

Eine Messung, Zertifizierung und Rezertifizierung der Kapazität von Folienkondensatoren bietet beispielweise die Firma Trescal GmbH, Darmstadt an.

2.4.3 Einfluss der Folientemperatur auf die Siegelfähigkeit

Einfluss der Temperatur und Zeit

Nach der Heißsiegellackapplikation müssen die Deckfolien erhitzt werden, um Lösungsmittel aus dem applizierten Lack zu entfernen und die Siegelnahtfestigkeit der Lacke zu erhöhen. Folgende Abbildung zeigt den Einfluss der Lacktemperierungsbedingungen auf die Siegelnahtfestigkeit des Heißsiegellackes HSL(FEST) und des Heißsiegellackes HSL(PEEL).

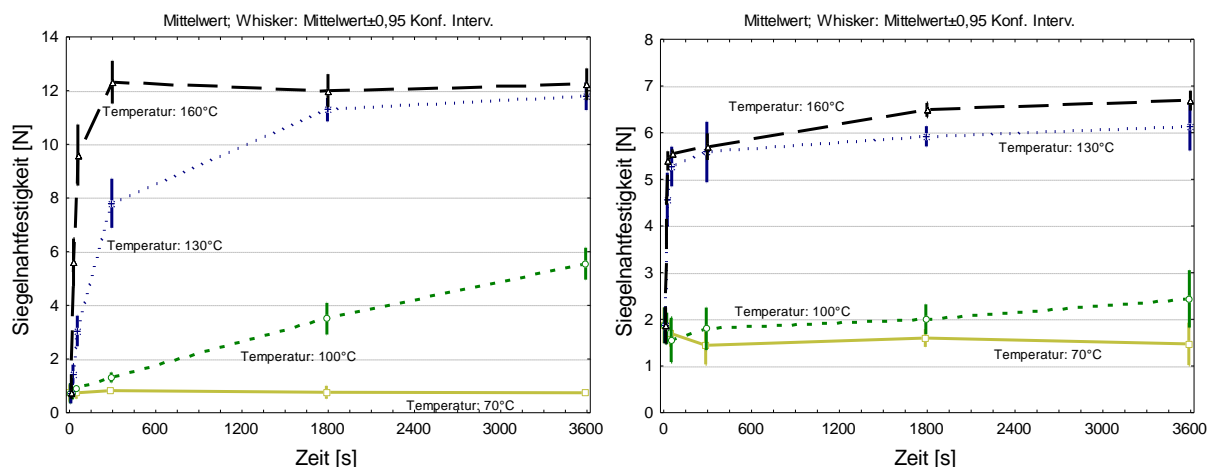


Abbildung 64 - Einfluss der Lacktemperierungsbedingungen auf die Siegelnahtfestigkeit von Heißsiegellacken am Beispiel des Lackes HSL(FEST) (links) und des Lackes HSL(PEEL) (rechts).

Die untersuchten Lackarten zeigen ein ähnliches Temperierungsverhalten. Bei einer Temperatur von 70°C kommt es mit zunehmender Temperierungszeit zu keiner signifikanten Veränderung der Siegelnahtfestigkeit. Bei einer Trocknungstemperatur von 100°C kommt es mit zunehmender Temperierungszeit zu einem schwachen Anstieg der Siegelnahtfestigkeit. Bei Trocknungstemperaturen von 130°C und 160°C steigt die Siegelnahtfestigkeit hingegen mit zunehmender Temperierungszeit sehr schnell an. Maximale Siegelnahtfestigkeiten werden im Versuch bei einer Temperatur von 160°C erreicht. Bei HSL(FEST) wird das Maximum ab 300 s, bei HSL(PEEL) ab 1800 s Temperierungszeit erreicht.

Einfluss des Lackflächengewichtes auf die Siegelfähigkeit nach der Temperierung

Folgende Abbildung zeigt den Einfluss des Lackflächengewichtes auf die Siegelnahtfestigkeit des Heißsiegellackes am Beispiel HSL(FEST). Die Flächengewichte der Muster sind 5 Kategorien mit den Grenzen 0 und 5 g/m² (N = 16), 5 und 10 g/m² (N = 16), 10 und 15 g/m² (N = 16), 15 und 20 g/m² (N = 8) sowie 20 und 25 g/m² (N = 8) zugeordnet.

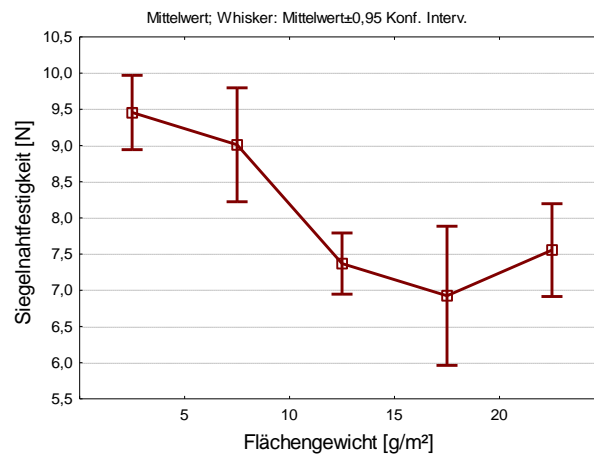


Abbildung 65 - Siegelnahtfestigkeit des Lackes HSL(FEST) in Abhängigkeit vom Flächengewicht bei den Trocknungsbedingungen 130°C und 300 s

Der Erhöhung der Siegelnahtfestigkeit findet bei den Folienmustern mit Flächengewichten in den Kategorien von 10 g/m² bis 0 g/m² schneller als bei den Folienmustern mit höheren Flächengewichten statt. Die Folienmuster mit niedrigem Flächengewicht zeigen eine signifikant höhere Siegelnahtfestigkeit als Folienmuster mit größeren Flächengewichten.

2.4.4 Auswirkungen der Heißsiegellackschichtdicke auf die Qualität von Blisterverpackungen

2.4.4.1 Siegelnahtfestigkeit

Einfluss des Flächengewichtes bei Normsiegelbedingungen

Die folgende Abbildung zeigt die Siegelnahtfestigkeit der Lacke HSL(PEEL) und HSL(FEST) bei Deckfolien mit unterschiedlichen Lackflächengewichten. Im Gegensatz zu Versuch 2.4.3 (Abbildung 65), in dem mittels Siegelnahtfestigkeit untersucht wird, ob die Variation des applizierten Lackflächengewichts zu einer unzureichenden Temperierung bei der Folienherstellung führen kann, dient dieser Versuch dazu, den Einfluss des Heißsiegellackflächengewichtes auf die Siegelung zu ermitteln, wobei alle eingesetzten Folienmuster nach der Lackapplikation ausreichend temperiert sind.

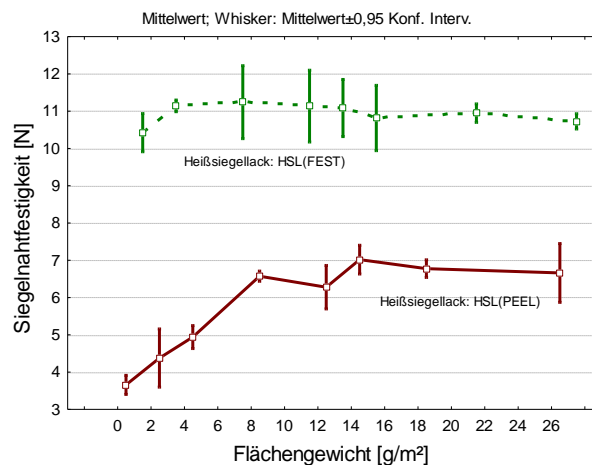


Abbildung 66 - Siegelnahtfestigkeit der Lacke HSL(PEEL) und HSL(FEST) bei unterschiedlichen Lackflächengewichten unter Normsiegelbedingungen

Das Flächengewicht des Lackes HSL(FEST) zeigt bei Normsiegelbedingungen keine relevanten Einflüsse auf die Siegelnahtfestigkeit. Lediglich bei Flächengewichten unter 2 g/m² kann ein schwacher Abfall der Siegelnahtfestigkeit erkannt werden. Im Gegensatz zu HSL(FEST), kommt es bei HSL(PEEL) zu einem starken Anstieg der Siegelnahtfestigkeit mit Erhöhung des Flächengewichtes. Ab einem Flächengewicht von ca. 8 g/m² kommt es nicht mehr zu signifikanten Veränderungen der Siegelnahtfestigkeit.

Siegelversuche mit Normsiegelstreifen bei Variation der Siegelparameter

Aluminiumfolie 38 µm weich, beschichtet mit HSL(PEEL)

Die folgende Tabelle zeigt den Versuchsplan und die erhaltenen Ergebnisse für die abhängige Variable Siegelnahtfestigkeit, bei Variation von Siegeldruck, Siegeltemperatur, Siegelzeit und Lackflächengewicht.

Tabelle 22 - Einfluss des Heißsiegellack-Flächengewichtes (HSL(PEEL)) auf die Validität des Normsiegelprozesses (Versuchsbedingungen und Ergebnisse)

Variation der Siegelparameter			Flächengewicht [g/m ²]			Siegelnahtfestigkeit [N]		
Siegeldruck [N]	Siegeltemperatur [°C]	Siegelzeit [s]	1.	2.	3.	1.	2.	3.
350	130	0,3	1,43	1,43	1,39	1,50769	1,21124	1,46692
650	130	0,3	1,43	1,43	1,42	1,15736	1,79878	1,87325
350	170	0,3	1,42	1,4	1,4	3,69033	4,97128	4,56736
650	170	0,3	1,42	1,4	1,4	4,06409	3,76096	3,7069
350	130	0,7	1,43	1,43	1,42	2,60839	X	3,44889
650	130	0,7	1,43	1,42	1,42	3,32927	3,7797	4,02759
350	170	0,7	1,4	1,4	1,4	3,21398	3,37338	3,28042
650	170	0,7	1,4	1,4	1,4	2,77387	2,79121	2,80021
350	130	0,3	5,77	5,77	5,77	5,77521	X	4,96279
650	130	0,3	5,77	5,77	5,77	6,12749	5,4287	5,70421
350	170	0,3	5,76	5,76	5,76	5,98582	5,94456	5,88953
650	170	0,3	5,76	5,76	5,76	4,64232	4,94307	5,07201
350	130	0,7	5,77	5,77	5,76	6,73525	6,86285	6,65356
650	130	0,7	5,77	5,77	5,76	6,81591	6,35576	6,71641
350	170	0,7	5,76	5,76	5,76	4,04784	4,28082	4,20462
650	170	0,7	5,76	5,76	5,76	3,98739	3,46032	3,10833
350	150	0,5	3,05	3,03	3,05	5,26347	6,02164	5,17288
650	150	0,5	3,05	3,05	3,05	4,20181	3,74297	4,09658
500	130	0,5	3,05	3,05	3,05	4,61275	4,62237	3,70518
500	170	0,5	3,03	3,03	3,03	5,85888	6,06752	3,82772
500	150	0,3	3,05	3,05	3,03	6,45646	6,29068	6,23895
500	150	0,7	3,05	3,05	3,03	3,94637	3,71046	3,70595
500	150	0,5	1,42	1,42	1,42	4,27985	4,19388	4,02835
500	150	0,5	5,76	5,76	5,76	5,59697	5,09895	5,79469
500	150	0,5	3,05	3,05	3,05	5,07357	4,58474	4,20947

X = Fehlerhafte Siegelstreifen; Von der Auswertung ausgeschlossene Versuche sind grau hinterlegt

Die Daten streuen nur geringfügig um das Regressionsmodell ($R^2 = 0,8217$). Die Vorhersagekraft des Modells ist gut ($Q^2 = 0,7839$). Versuche mit gleicher Faktorstufenkombination zeigen eine sehr hohe Reproduzierbarkeit (0,9174). Es zeigt sich ein signifikanter Modellfehler (Model Validity = - 0,2).

In der folgenden Abbildung sind die Siegelnahtfestigkeiten [N] bei den untersuchten Siegelbedingungen dargestellt. Bereiche gleicher Farbe besitzen ähnliche Siegelnahtfestigkeiten. Die Labels an den Grenzen eines Farbbereichs definieren den Wertebereich der Siegelnahtfestigkeit, der durch eine Farbe dargestellt wird.

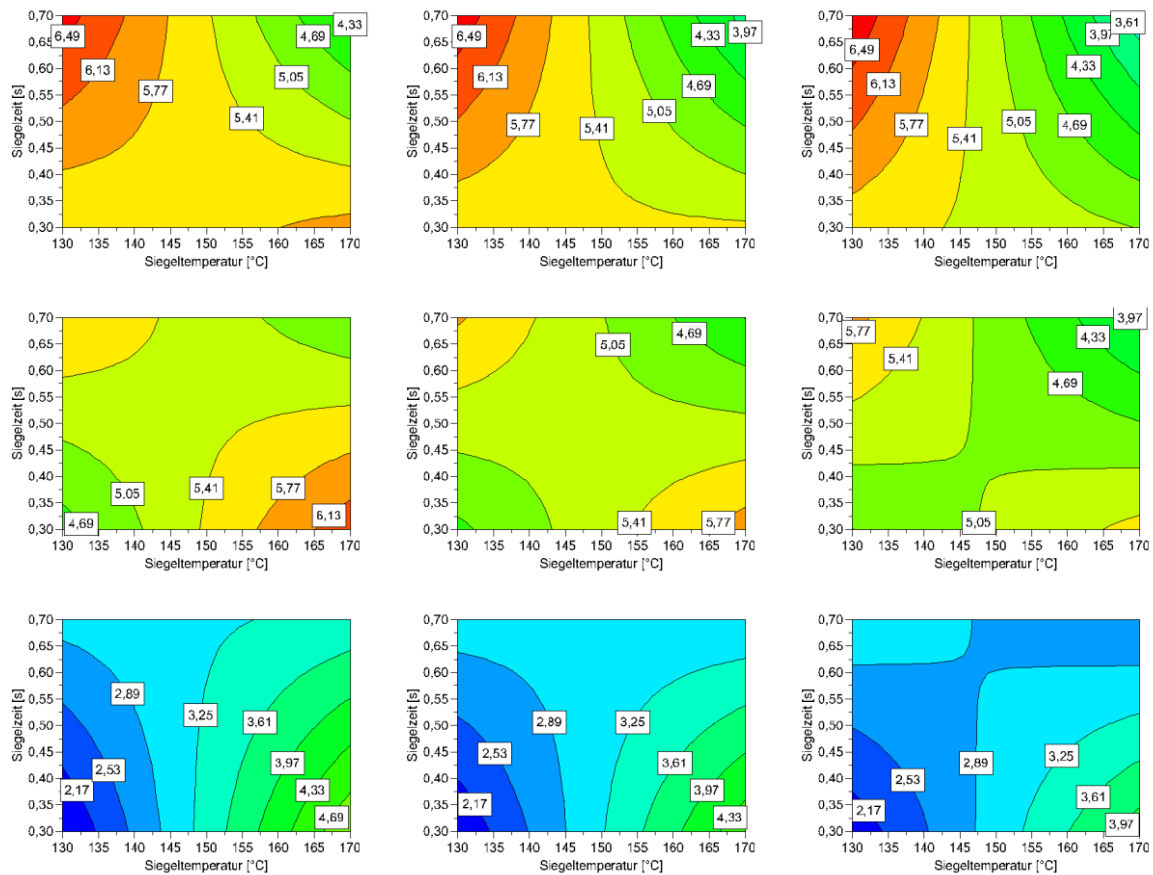


Abbildung 67 - Siegelnahtfestigkeit des Lackes HSL(PEEL) [N] bei Variation der Siegelparameter am Normsiegelgerät. (Spalten von links nach rechts: Druck 350 N, 500 N, 650 N; Zeilen von oben nach unten: Flächengewicht 5,8 g/m², 3,6 g/m², 1,4 g/m²)

Folgende Tabelle zeigt die Effekte der untersuchten Faktoren:

Tabelle 23 - Einfluss des Heißsiegelack-Flächengewichtes (HSL(PEEL)) auf die Validität des Normsiegelprozesses (Effekte)

Haupteffekte		Quadratische Effekte	
Temperatur	-0,09 ± 0,36	Flächengewicht * Flächengewicht	-1,85 ± 0,73
Druck	-0,35 ± 0,36	Interaktionen	
Zeit	-0,21 ± 0,36	Druck * Temperatur	-0,49 ± 0,38
Flächengewicht	2,26 ± 0,36	Temperatur * Zeit	-1,41 ± 0,38
		Temperatur * Flächengewicht	-1,37 ± 0,38

Effekte auf die Siegelnahtfestigkeit [N] ± 95% Konfidenzintervall; Signifikante Effekte sind grau hinterlegt

Eine Erhöhung des Flächengewichtes des Heißsiegelacks HSL(PEEL) wirkt sich im Versuch positiv auf die Siegelnahtfestigkeit der Deckfolien aus. Dem stark positiven Effekt steht jedoch ein negativer quadratischer Effekt entgegen. Dieser Effekt kommt zustande, da die Siegelnahtfestigkeit mit Zunahme des Flächengewichtes nicht beliebig steigt, sondern sich einem Maximum annähert.

Bei Normsiegelbedingungen liegt dieses Maximum der Siegelnahtfestigkeit bei einem Flächengewicht von etwa 8 g/m² (siehe Seite 164, Abbildung 66).

Eine negative Wechselwirkung besteht zwischen den Faktoren Temperatur und Flächengewicht. Hohe Siegeltemperaturen wirken sich bei Proben mit hohem Flächengewicht stärker negativ auf die Siegelnahtfestigkeit aus als bei Proben mit niedrigem Flächengewicht. Da kurze Siegelzeiten und hohe Siegeltemperaturen, aber auch lange Siegelzeiten und niedrige Siegeltemperaturen, zu erhöhten Siegelnahtfestigkeiten führen, kommt es ebenfalls zu einer stark negativen Interaktion zwischen den Faktoren Siegelzeit und Siegeltemperatur. Der Siegeldruck und dessen Wechselwirkungen zeigen hingegen nur geringe, nicht relevante Einflüsse in den untersuchten Grenzen.

Aluminiumfolie 20 µm hart, beschichtet mit HSL(FEST)

Die folgende Tabelle zeigt den Versuchsplan und die erhaltenen Ergebnisse für die abhängige Variable Siegelnahtfestigkeit, bei Variation von Siegeldruck, Siegeltemperatur, Siegelzeit und Lackflächengewicht.

Tabelle 24 - Einfluss des Heißsieglack-Flächengewichtes (HSL(FEST)) auf die Validität des Normsiegelprozesses (Versuchsbedingungen und Ergebnisse)

Variation der Siegelparameter			Flächengewicht [g/m ²]			Siegelnahtfestigkeit [N]		
Siegeldruck [N]	Siegeltemperatur [°C]	Siegelzeit [s]	1.	2.	3.	1.	2.	3.
125	125	0,2	1,51	1,55	1,55	0,109962	0	0
425	125	0,2	1,51	1,55	1,55	1,78982	0	0
125	145	0,2	1,51	1,55	1,55	7,57258	2,99109	3,83282
425	145	0,2	1,51	1,55	1,55	9,66215	7,15527	6,99638
125	125	0,6	1,51	1,55	1,55	7,06693	5,27087	4,08955
425	125	0,6	1,51	1,55	1,55	7,83762	6,79922	6,25397
125	145	0,6	1,51	1,55	1,55	9,77488	9,2218	9,47259
425	145	0,6	1,51	1,55	1,55	11,1362	10,5463	10,4471
125	125	0,2	5,94	6,5	6,5	0	0	0
425	125	0,2	5,94	6,5	6,5	0,234722	0	0
125	145	0,2	5,94	6,5	6,5	9,14214	4,76228	5,82212
425	145	0,2	5,94	6,5	6,5	10,9998	8,90434	9,23299
125	125	0,6	5,94	6,5	6,5	9,54886	3,55501	7,48808
425	125	0,6	5,94	6,5	6,5	8,1076	8,96434	10,6064
125	145	0,6	5,94	6,5	6,5	10,7172	9,88485	6,23684
425	145	0,6	5,94	6,5	6,5	11,2615	10,4422	10,6563
125	135	0,4	3,25	3,1	3,1	9,01855	7,19991	7,20317
425	135	0,4	3,25	3,1	3,1	10,9314	10,0575	10,1753
275	125	0,4	3,25	3,1	3,1	6,04435	0	2,92535
275	145	0,4	3,25	3,1	3,1	10,7156	9,62495	9,49538
275	135	0,2	3,25	3,1	3,1	7,99776	2,74909	2,29076
275	135	0,6	3,25	3,1	3,1	10,8702	9,51439	9,75365
275	135	0,4	1,51	1,55	1,55	9,09788	7,07485	7,31724
275	135	0,4	5,94	6,5	6,5	10,9802	8,99767	10,1843
275	135	0,4	3,25	3,25	3,25	10,4038	10,6389	10,6386
275	135	0,4	3,25			10,4693		

Die Daten streuen nur geringfügig um das Regressionsmodell ($R^2 = 0,8440$). Die Vorhersagekraft des Modells ist gut ($Q^2 = 0,8029$). Versuche mit gleicher Faktorstufenkombination zeigen eine sehr hohe Reproduzierbarkeit (0,8581). Es zeigt sich kein signifikanter Modellfehler (Model Validity = 0,4211).

In der folgenden Abbildung sind die Siegelnahtfestigkeiten [N] bei den untersuchten Siegelbedingungen dargestellt. Bereiche gleicher Farbe besitzen ähnliche Siegelnahtfestigkeiten. Die Labels an den Grenzen eines Farbbereichs definieren den Wertebereich der Siegelnahtfestigkeit, der durch eine Farbe dargestellt wird.

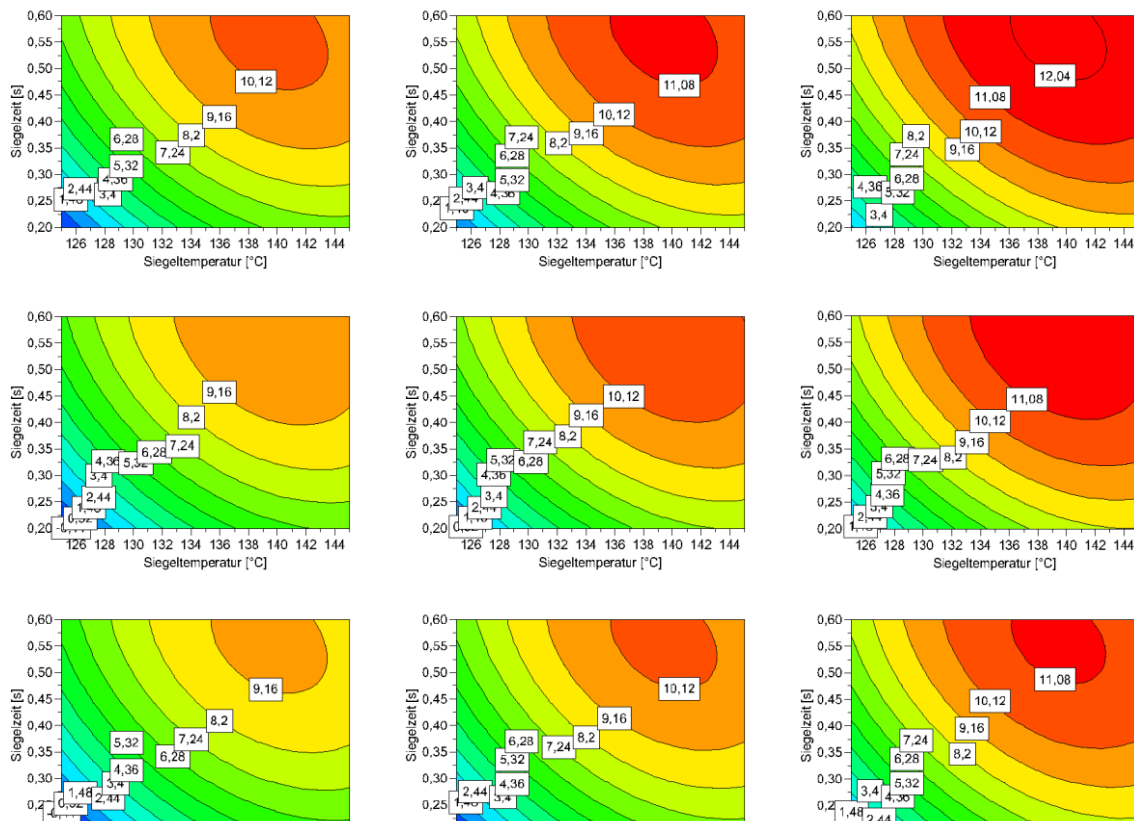


Abbildung 68 - Siegelnahtfestigkeit des Lackes HSL(FEST) [N] bei Variation der Siegelparameter am Normsiegelgerät. (Spalten von links nach rechts: Druck 125 N, 275 N, 425 N; Zeilen von oben nach unten: Flächengewicht 6,6 g/m², 4,05 g/m², 1,5 g/m²)

Folgende Tabelle zeigt die Effekte der untersuchten Faktoren:

Tabelle 25 - Einfluss des Heißsieglack-Flächengewichtes (HSL(FEST)) auf die Validität des Normsiegelprozesses (Effekte)

Haupteffekte		Quadratische Effekte	
Temperatur	5,19 ± 0,86	Temperatur * Temperatur	-3,91 ± 2,03
Druck	1,82 ± 0,86	Zeit*Zeit	-2,45 ± 2,03
Zeit	4,94 ± 0,86	Interaktionen	
Flächengewicht	0,97 ± 0,91	Temperatur * Zeit	-2,11 ± 0,91

Effekte auf die Siegelnahtfestigkeit [N] ± 95% Konfidenzintervall; Signifikante Effekte sind grau hinterlegt

Die Faktoren Siegeltemperatur und Siegelzeit zeigen im Versuch einen stark positiven Effekt auf die Siegelnahtfestigkeit. Beiden Effekten steht ein negativer quadratischer Effekt entgegen. Zusätzlich zeigt sich eine stark negative Interaktion zwischen den Faktoren Temperatur und Zeit. Die Siegelnahtfestigkeit steigt aus diesen Gründen mit Zunahme der Zeit und Temperatur nicht beliebig, sondern nähert sich einem Maximum, das bereits in den untersuchten Grenzen erreicht wird (ca. 140°C und 0,55 s). Der Faktor Siegeldruck zeigt ebenfalls einen positiven Effekt, der jedoch wesentlich schwächer ist. Auch der Faktor Flächengewicht zeigt einen schwach positiven Effekt auf die Siegelnahtfestigkeit, der jedoch im Gesamtsystem eine untergeordnete Rolle spielt.

Siegelversuche mit Pyramidensiegelung bei Variation der Siegelparameter

Aluminiumfolie 38 µm weich, beschichtet mit HSL(PEEL)

Die folgende Tabelle zeigt den Versuchsplan und die Ergebnisse für die abhängige Variable Siegelnahtfestigkeit bei Variation von Siegedruck, Siegeltemperatur, Siegelzeit und Lackflächengewicht.

Tabelle 26 - Einfluss des Heißsiegelack-Flächengewichtes (HSL(PEEL)) auf die Validität des Pyramidensiegelprozesses (Versuchsbedingungen und Ergebnisse)

Variation der Siegelparameter			Flächengewicht [g/m ²]			Siegelnahtfestigkeit [N]		
Siegedruck [N]	Siegeltemperatur [°C]	Siegelzeit [s]	1.	2.	3.	1.	2.	3.
3	140	1	1,8	1,8	1,4	4,39932	4,1739	4,40779
6	140	1	1,8	1,8	1,4	3,70000	3,60715	3,52604
3	220	1	1,6	1,6	1,5	2,81877	3,23812	3,01893
6	220	1	1,7	1,7	1,7	3,40976	3,29733	3,51192
3	140	3	1,8	1,8	1,4	4,79925	4,31085	X
6	140	3	1,4	1,4	1,7	4,67262	X	4,20419
3	220	3	1,5	1,5	1,5	3,03539	3,09526	3,1862
6	220	3	1,5	1,5	1,5	3,52391	3,41269	3,49112
3	140	1	6,5	6,5	6,6	5,5069	4,83972	5,01471
6	140	1	6,5	6,5	6,6	4,15613	4,50227	4,09131
3	220	1	6,7	6,7	6,6	3,62354	3,95154	3,97404
6	220	1	5,9	5,9	5,9	3,96828	3,98718	3,99005
3	140	3	6,5	6,5	6,6	5,39024	4,66903	X
6	140	3	6,6	6,6	6,6	4,49386	4,64249	4,76265
3	220	3	6,6	6,6	5,9	3,37151	3,90318	3,70982
6	220	3	5,8	5,8	5,8	4,08513	3,97781	4,24522
3	180	2	3,3	3,3	3	4,39939	X	4,4356
6	180	2	3	3	3	4,67915	4,27942	4,69221
4,5	140	2	3,3	3,3	3,3	4,09267	4,21688	4,04983
4,5	220	2	3	3	3	3,41113	3,37103	3,22382
4,5	180	1	3,2	3,2	3,2	4,15104	4,07473	4,33563
4,5	180	3	3,1	3,1	3,1	4,25398	4,37805	4,28142
4,5	180	2	1,6	1,6	1,6	4,10000	3,96692	4,15900
4,5	180	2	6,7	6,7	6,7	5,14672	4,8752	4,63599
4,5	180	2	3,1	3,1	3,2	4,73716	4,29214	4,74977

X = Fehlerhafte Siegelstreifen; Von der Auswertung ausgeschlossene Versuche sind grau hinterlegt

Die Daten streuen nur geringfügig um das Regressionsmodell ($R^2 = 0,8905$). Die Vorhersagekraft des Modells ist gut ($Q^2 = 0,8472$). Versuche mit gleicher Faktorstufenkombination zeigen eine sehr hohe Reproduzierbarkeit (0,8838). Es zeigt sich kein signifikanter Modellfehler (Model Validity = 0,6703).

In der folgenden Abbildung sind die Siegelnahtfestigkeiten [N] bei den untersuchten Siegelbedingungen dargestellt. Bereiche gleicher Farbe besitzen ähnliche Siegelnahtfestigkeiten. Die Labels an den Grenzen eines Farbbereichs definieren den Wertebereich der Siegelnahtfestigkeit, der durch eine Farbe dargestellt wird.

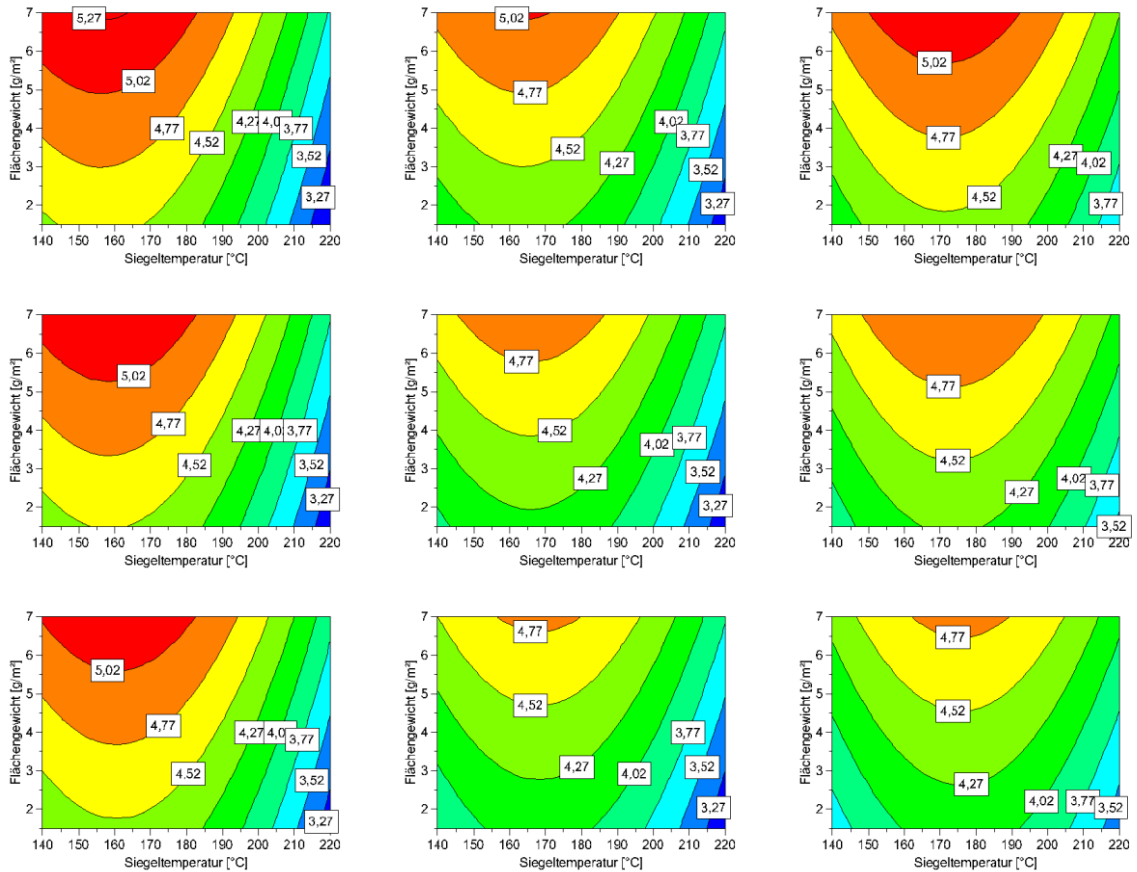


Abbildung 69 - Siegelnahtfestigkeit des Lackes HSL(PEEL) [N] bei Variation der Siegelparameter an der Blistermaschine mit der Pyramidensiegelplatte. (Spalten von links nach rechts: Druck 3 bar, 4,5 bar, 6 bar; Zeilen von oben nach unten: Siegelzeit 3 s, 2 s, 1 s)

Folgende Tabelle zeigt die Effekte der untersuchten Faktoren:

Tabelle 27 - Einfluss des Heißsiegellack-Flächengewichtes (HSL(PEEL)) auf die Validität des Pyramidensiegelprozesses (Effekte)

Haupteffekte		Quadratische Effekte	
Temperatur	-0,86 ± 0,12	Temperatur * Temperatur	-1,22 ± 0,28
Druck	-0,07 ± 0,12	Druck * Druck	0,36 ± 0,28
Zeit	0,17 ± 0,12	Interaktionen	
Flächengewicht	0,72 ± 0,13	Druck * Temperatur	0,46 ± 0,13
		Druck * Zeit	0,16 ± 0,13
		Temperatur * Zeit	-0,14 ± 0,13

Effekte der Siegelnahtfestigkeit [N] ± 95% Konfidenzintervall; Signifikante Effekte sind grau hinterlegt

Die Haupteffekte der Faktoren Druck und Zeit, sowie deren quadratische Effekte und Interaktionen sind im untersuchten Bereich nur von untergeordneter Bedeutung. Im Wesentlichen wird die Siegelnahtfestigkeit von der Siegeltemperatur bestimmt. Es zeigt sich ein negativer Haupt- und ein negativer quadratischer Effekt. Das Temperaturoptimum liegt je nach Siegelbedingungen zwischen 150-175°C. Niedrigere und insbesondere höhere Siegeltemperaturen führen schnell zu einem Abfall der Siegelnahtfestigkeit.

Weiter wird die Siegelnahtfestigkeit durch das Flächengewicht des Lackes HSL(PEEL) positiv beeinflusst. Der Effekt ist jedoch geringer als bei der glatten Versiegelung (Normsiegelstreifen). Im Gegensatz zur glatten Versiegelung zeigt sich jedoch kein negativer quadratischer Effekt des Flächengewichtes, d.h. im untersuchten Bereich steigt die Siegelnahtfestigkeit kontinuierlich mit Zunahme des Flächengewichtes.

Aluminiumfolie 20 µm hart, beschichtet mit HSL(FEST)

Die folgende Tabelle zeigt den Versuchsplan und die erhaltenen Ergebnisse für die abhängige Variable Siegelnahtfestigkeit bei Variation von Siegedruck, Siegeltemperatur, Siegelzeit und Lackflächengewicht.

Tabelle 28 - Einfluss des Heißsiegellack-Flächengewichtes (HSL(FEST)) auf die Validität des Pyramidensiegelprozesses (Versuchsbedingungen und Ergebnisse)

Variation der Siegelparameter			Flächengewicht [g/m ²]			Siegelnahtfestigkeit [N]		
Siegedruck [N]	Siegeltemperatur [°C]	Siegelzeit [s]	1.	2.	3.	1.	2.	3.
3	160	1	1,65	1,65	1,65	11,3347	11,3366	11,082
5	160	1	1,65	1,65	1,65	10,7538	X	10,2701
3	220	1	1,65	1,65	1,65	X	12,8465	12,6739
5	220	1	1,65	1,65	1,65	13,1283	X	12,907
3	160	3	1,65	1,65	1,65	11,0042	11,5029	11,4129
5	160	3	1,65	1,65	1,65	11,1865	10,7619	11,264
3	220	3	1,65	1,65	1,65	X	12,9867	X
5	220	3	1,65	1,65	1,65	13,0188	12,9625	X
3	160	1	6,3	6,3	6,3	11,7649	11,8593	11,6968
5	160	1	6,3	6,3	6,3	11,0625	10,7333	10,5851
3	220	1	6,3	6,3	6,3	13,0242	13,2102	12,0891
5	220	1	6,3	6,3	6,3	13,2408	X	13,0103
3	160	3	6,3	6,3	6,3	11,9217	11,7247	11,6695
5	160	3	6,3	6,3	6,3	11,1364	11,359	11,3655
3	220	3	6,3	6,3	6,3	X	13,2002	13,1498
5	220	3	6,3	6,3	6,3	13,8211	13,3326	13,3364
3	190	2	3,5	3,5	3,5	11,9783	12,5153	12,3751
5	190	2	3,5	3,5	3,5	12,6738	12,5707	12,4733
4	160	2	3,5	3,5	3,5	11,3413	11,3585	11,478
4	220	2	3,5	3,5	3,5	13,2633	13,0865	13,1208
4	190	1	3,5	3,5	3,5	12,8386	12,9389	12,7048
4	190	3	3,5	3,5	3,5	12,8712	12,6559	12,5286
4	190	2	1,65	1,65	1,65	12,6583	11,9875	11,9134
4	190	2	6,3	6,3	6,3	13,0189	11,8659	12,4227
4	190	2	3,5	3,5	3,5	12,9601	X	12,2624

X = Fehlerhafte Siegelstreifen; Von der Auswertung ausgeschlossene Versuche sind grau hinterlegt

Die Daten streuen nur geringfügig um das Regressionsmodell ($R^2 = 0,9035$). Die Vorhersagekraft des Modells ist gut ($Q^2 = 0,8759$). Versuche mit gleicher Faktorstufenkombination zeigen eine sehr hohe Reproduzierbarkeit (0,8971). Es zeigt sich kein signifikanter Modellfehler (Model Validity = 0,7197).

In der folgenden Abbildung sind die Siegelnahtfestigkeiten [N] bei den untersuchten Siegelbedingungen dargestellt. Bereiche gleicher Farbe besitzen ähnliche Siegelnahtfestigkeiten. Die Labels an den Grenzen eines Farbbereichs definieren den Wertebereich der Siegelnahtfestigkeit, der durch eine Farbe dargestellt wird.

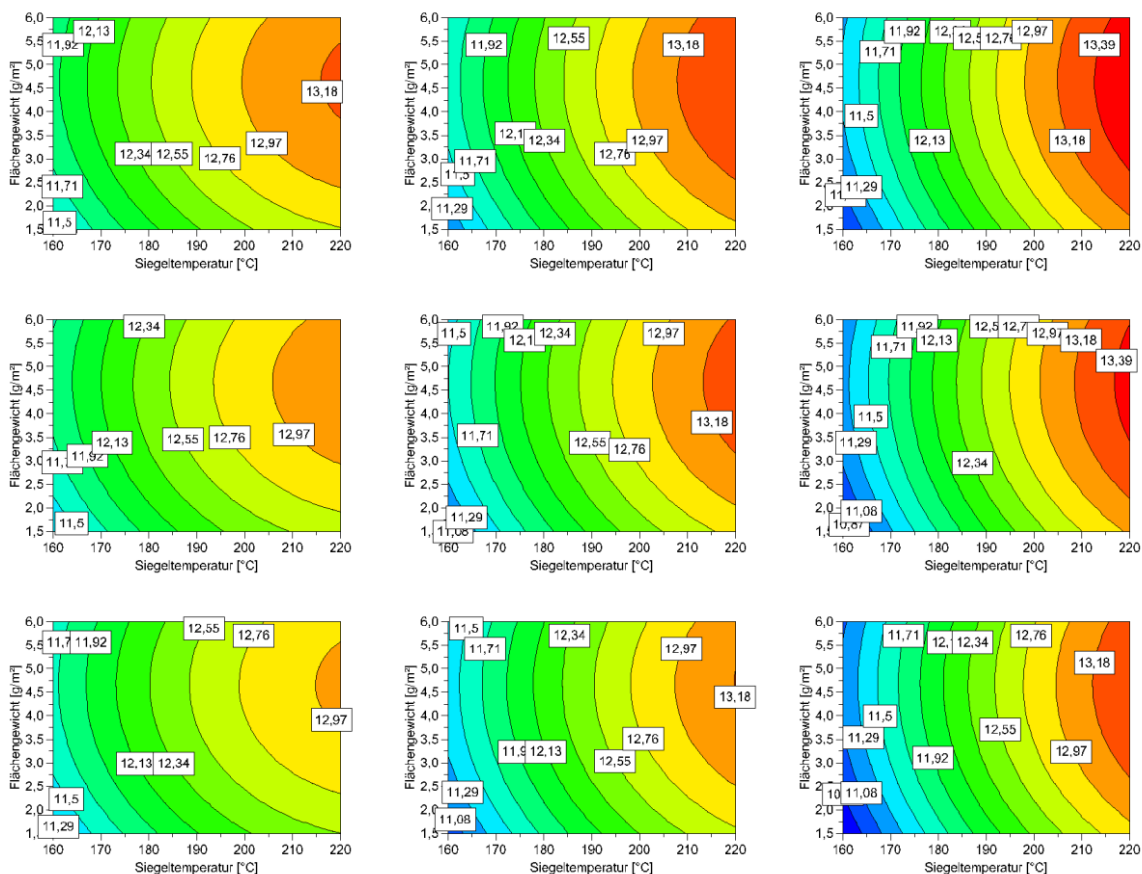


Abbildung 70 - Siegelnahtfestigkeit des Lackes HSL(FEST) [N] bei Variation der Siegelparameter an der Blistermaschine mit der Pyramidensiegelplatte. (Spalten von links nach rechts: Druck 3 bar, 4 bar, 5 bar; Zeilen von oben nach unten: Siegelzeit 3 s, 2 s, 1 s)

Folgende Tabelle zeigt die Effekte der untersuchten Faktoren:

Tabelle 29 - Einfluss des Heißsiegellack-Flächengewichtes (HSL(FEST)) auf die Validität des Pyramidensiegelprozesses (Effekte)

Haupteffekte		Quadratische Effekte	
Temperatur	1,79 ± 0,17	Temperatur * Temperatur	-0,49 ± 0,37
Druck	-0,10 ± 0,17	Flächengewicht * Flächengewicht	-0,47 ± 0,36
Zeit	0,20 ± 0,17	Interaktionen	
Flächengewicht	0,38 ± 0,19	Druck * Temperatur	0,45 ± 0,18

Effekte der Siegelnahtfestigkeit [N] ± 95% Konfidenzintervall; Signifikante Effekte sind grau hinterlegt

Die Faktoren Siegeltemperatur und Flächengewicht zeigen im Versuch einen positiven Effekt auf die Siegelnahtfestigkeit. Beiden Effekten steht ein negativer quadratischer Effekt entgegen.

Die höchste Siegelnahtfestigkeit wird bei mittleren Flächengewichten (ca. 4,5 g/m²) erreicht, wohingegen das Temperatur-Optimum der Siegelnahtfestigkeit geringfügig oberhalb des untersuchten Temperaturbereiches liegt. Die Faktoren Siegelzeit und Siegeldruck spielen in den untersuchten Grenzen eine untergeordnete Rolle.

2.4.4.2 Dichtigkeit

Blister Cold-HSL(PEEL) 60 µm

Die folgende Tabelle zeigt den Versuchsplan und die Ergebnisse für die abhängige Variable Blister-Dichtigkeit bei Variation von Siegeldruck, Siegeltemperatur, Siegelzeit und Lackflächengewicht.

Tabelle 30 - Einfluss des Heißsieglack-Flächengewichtes (HSL(PEEL)) auf die Dichtigkeit von Coldform-Blistern (Versuchsbedingungen und Ergebnisse)

Variation der Siegelparameter			Flächengewicht [g/m ²]				Bewertung der Dichtigkeit der Blisterkarten			
Siegeldruck [bar]	Siegeltemperatur [°C]	Siegelzeit [s]	1.	2.	3.	4.	1.	2.	3.	4.
3,5	160	2	1,8	1,8	2	2	0,75	0,25	0	0,25
6,5	160	2	1,8	1,8	1,9	1,9	X	X	3,5	5
3,5	220	2	1,6	1,6	1,5	1,5	2	0	0,25	1,5
6,5	220	2	1,4	1,4	1,5	1,5	2,75	3,25	1,75	1
3,5	160	4	2	2	1,9	1,9	1,5	0,75	0,25	1,75
6,5	160	4	1,9	1,9	1,9	1,9	5	4,75	3,75	5
3,5	220	4	1,6	1,6	1,6	1,6	2	0	0	0,75
6,5	220	4	1,5	1,5	1,5	1,5	2,25	3	1,5	0,5
3,5	160	2	7,2	7,2	6	6	1	0,5	0,25	0
6,5	160	2	6	6	6	6	4	3,5	3,75	4
3,5	220	2	7,1	7,1	7	7	2	0	1,5	0
6,5	220	2	7	7	7	7	3,25	4	4	4,25
3,5	160	4	5,9	5,9	6,1	6,1	2	0,25	0,5	0,75
6,5	160	4	5,9	5,9	6,1	6,1	X	X	4,5	3,75
3,5	220	4	7,1	7,1	7,1	7,1	0	2	0,25	2
6,5	220	4	7	7	7,2	7,2	3	3,75	4	3,5
3,5	190	3	3,1	3,1	2,9	2,9	0	1	1	0,75
6,5	190	3	3,1	3,1	3,2	3,2	4,75	5	4	5
5	160	3	3,6	3,6	3,8	3,8	1,75	3,75	1,5	3,25
5	220	3	3,2	3,2	3	3	3,75	1	3	1,5
5	190	2	3,1	3,1	3,8	3,8	4,5	3,25	2	4
5	190	4	3,1	3,1	3,8	3,8	3,75	5	4	3,5
5	190	3	1,9	1,9	1,8	1,8	4,5	2,75	1	4,5
5	190	3	7	7	7,3	7,3	4	2,5	2,5	4
5	190	3	3,1	3,1	3,7	3,7	4,75	3	3	4

X = Beschädigte Blister; Von der Auswertung ausgeschlossene Versuche sind grau hinterlegt; 0 = Minimale Dichtigkeit; 5 = Maximale Dichtigkeit; (Jeder Dichtigkeitswert der Tabelle ist der Mittelwert aus der Bewertung der 4 Kavitäten einer 4er Blisterkarte)

Der Parameter Siegelzeit wird aus dem Modell entfernt, da weder ein signifikanter Haupteffekt, noch quadratische Effekte oder Interaktionen im untersuchten Bereich auftreten. Die Daten streuen moderat um das Regressionsmodell ($R^2 = 0,7334$). Die Vorhersagekraft des Modells ist zufriedenstellend ($Q^2 = 0,6861$). Versuche mit gleicher Faktorstufenkombination zeigen eine gute Reproduzierbarkeit ($0,7059$). Es zeigt sich kein signifikanter Modellfehler (Model Validity = $0,8624$).

In der folgenden Abbildung sind die Dichtigkeiten der Blisterkarten bei den untersuchten Siegelbedingungen dargestellt. Bereiche gleicher Farbe besitzen ähnliche Dichtigkeiten. Die Labels an den Grenzen eines Farbbereichs definieren den Wertebereich der Dichtigkeit, der durch eine Farbe dargestellt wird.

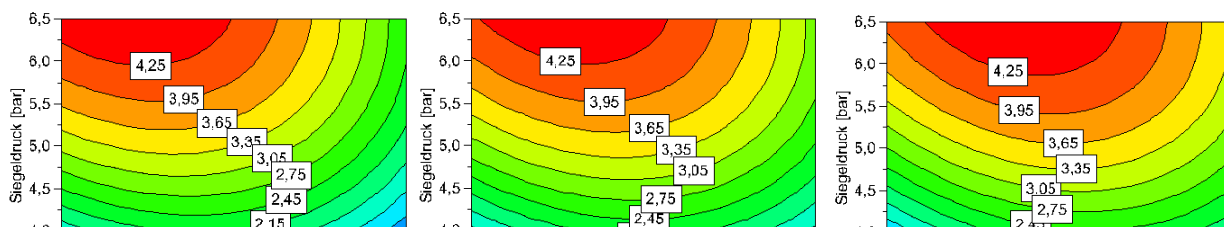


Abbildung 71 - Dichtigkeit der Blister Cold-HSL(PEEL) 60 µm bei Variation der Siegelparameter an der Blistermaschine mit der Pyramidensiegelplatte. (von links nach rechts: Flächengewicht: 1,5 g/m², 4,25 g/m², 7 g/m²)

Folgende Tabelle zeigt die Effekte der untersuchten Faktoren:

Tabelle 31 - Einfluss des Heißsiegellack-Flächengewichtes (HSL(PEEL)) auf die Dichtigkeit der Blister Cold-HSL(PEEL) 60 µm (Effekte)

Haupteffekte		Quadratische Effekte	
Temperatur	-0,50 ± 0,43	Temperatur * Temperatur	-1,58 ± 0,98
Druck	2,89 ± 0,43	Druck * Druck	-1,12 ± 0,98
Zeit	aus Modell entfernt	Interaktionen	
Flächengewicht	0,24 ± 0,48	Druck * Temperatur	-0,78 ± 0,46
		Flächengewicht * Temperatur	0,63 ± 0,52

Effekte auf die Dichtigkeit der Blister ± 95% Konfidenzintervall; Signifikante Effekte sind grau hinterlegt

Der Druck zeigt im Versuch einen stark positiven Haupteffekt auf die Blister-Dichtigkeit. Dem entgegen steht ein negativer quadratischer Effekt des Druckes. Das Maximum der Dichtigkeit liegt bei den untersuchten Blistern geringfügig oberhalb des untersuchten Druckbereiches (ca. 6,75 bar). Zusätzlich existiert eine schwach negative Wechselwirkung zwischen Druck und Temperatur. Die Temperatur übt im untersuchten Bereich einen schwach negativen Effekt auf die Dichtigkeit der Blister aus. Zusätzlich zeigt sich ein stark negativer quadratischer Effekt.

Das Maximum der Dichtigkeit liegt bei einer Siegeltemperatur von ca. 180°C. Das Flächengewicht des Heißsiegellackes zeigt keinen signifikanten Haupteffekt auf die Dichtigkeit. Eine schwach positive Wechselwirkung mit der Temperatur liegt vor. Diese besitzt jedoch auf Grund ihrer Größe keine Relevanz. Das Optimum der Dichtigkeit verschiebt sich mit Zunahme des Flächengewichtes nur leicht zu höheren Temperaturen (siehe Abbildung 71).

Die folgenden mikroskopischen Aufnahmen zeigen Randbereiche der Kavitäten des Blistertyps Cold-HSL(PEEL) 60 µm. Die Aufnahmen wurden nach Abziehen der Deckfolie in Aufsicht zur PVC-Schicht der verformten Coldformfolie aufgenommen.

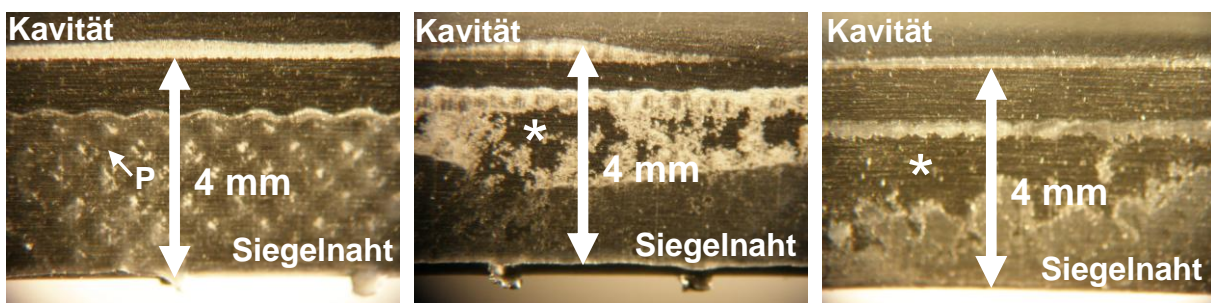


Abbildung 72 - Siegelnahtmorphologie Cold-HSL(PEEL) 60 µm; Siegelbedingungen: 6,5 bar; 190°C; 3 s ; 3,2 g/m² (links); 6,5 bar; 220°C; 4 s; 1,5 g/m² (mittig); 3,5 bar; 160°C; 2 s; 2,0 g/m² (rechts); * = ungesiegelter Bereich; P = Pyramidenstumpfdruck

Die Morphologie bestätigt die gemessenen Helium-Dichtigkeiten. Das linke Bild der Abbildung zeigt eine gleichmäßig geformte Siegelnaht ohne Fehlstellen. In der Siegelnaht können regelmäßig verteilte Pyramidenstumpfdrucke (**P**) erkannt werden. Nach dem statistischen Versuchen werden diese Blister (Siegelbedingungen 6,5 bar; 190°C; 3 s; 3,2 g/m²) mit einer Dichtigkeit von ca. 4 bewertet. Das mittlere und rechte Bild der Abbildung zeigen hingegen eine unregelmäßige Siegelnahtmorphologie. Da in der Siegelnaht große, ungesiegelte Bereiche (*) vorliegen ist eine Undichtigkeit der Blister sehr wahrscheinlich. Nach den statistischen Versuchen werden Blister der Siegelbedingungen 6,5 bar; 220°C; 4 s; 1,5 g/m² (mittleres Bild) mit einer Dichtigkeit von etwa 2,5, Blister der Siegelbedingungen 3,5 bar; 160°C; 2 s; 2,0 g/m² (rechtes Bild) mit einer Dichtigkeit von etwa 0,65 bewertet.

Blister Cold-HSL(FEST) 60 µm

Die folgende Tabelle zeigt den Versuchsplan und die Ergebnisse für die abhängige Variable Blister-Dichtigkeit bei Variation von Siegedruck, Siegeltemperatur, Siegelzeit und Lackflächengewicht.

Tabelle 32 - Einfluss des Heißsiegelack-Flächengewichtes (HSL(FEST)) auf die Dichtigkeit von Coldform-Blisern (Versuchsbedingungen und Ergebnisse)

Variation der Siegelparameter			Flächengewicht [g/m ²]				Bewertung der Dichtigkeit der Blisterkarten			
Siegedruck [bar]	Siegeltemperatur [°C]	Siegelzeit [s]	1.	2.	3.	4.	1.	2.	3.	4.
3,5	160	1	1,5	1,5	1,9	1,9	0	1,5	0,25	2
6,5	160	1	1,5	1,5	1,7	1,7	2,5	5	3,25	4,25
3,5	220	1	1,4	1,4	1,6	1,6	2	3,5	2	2,5
6,5	220	1	1,5	1,5	1,5	1,5	4,75	5	4,75	5
3,5	160	3	1,9	1,9	1,8	1,8	1,5	1,25	2,5	0,75
6,5	160	3	1,8	1,8	1,8	1,8	3,75	5	5	5
3,5	220	3	1,4	1,4	1,5	1,5	1,5	3,5	1	3
6,5	220	3	1,6	1,6	1,6	1,6	3	5	5	3,5
3,5	160	1	4,9	4,9	6,4	6,4	0	0,5	0,5	0,75
6,5	160	1	4,8	4,8	6,5	6,5	4	3,25	3	3
3,5	220	1	5	5	4,7	4,7	2,5	1,5	3,5	1,5
6,5	220	1	4,8	4,8	4,7	4,7	5	4,5	4	4
3,5	160	3	6,5	6,5	6,6	6,6	0,75	2,25	1,25	0
6,5	160	3	6,5	6,5	6,5	6,5	3,75	3,75	3,75	3,25
3,5	220	3	4,8	4,8	4,9	4,9	3,25	1,75	2	3,5
6,5	220	3	4,7	4,7	5	5	4	4,25	4	4,25
3,5	190	2	3,4	3,4	3,4	3,4	1	2,5	1,75	2,25
6,5	190	2	3,5	3,5	3,4	3,4	4,5	5	4,25	3
5	160	2	3,3	3,3	3,4	3,4	4	4	2,5	2,75
5	220	2	3,2	3,2	3,3	3,3	4	4,25	4,5	4
5	190	1	3,4	3,4	3,4	3,4	4	4,75	4	4
5	190	3	3,4	3,4	3,4	3,4	3,5	4,25	4,25	4,25
5	190	2	1,5	1,5	1,5	1,5	4,75	5	4,75	3,5
5	190	2	4,9	4,9	4,8	4,8	3,75	4,25	3,75	3,5
5	190	2	3,5	3,5	3,1	3,1	4	4,75	3,5	3

0 = Minimale Dichtigkeit; 5 = Maximale Dichtigkeit; (Jeder Dichtigkeitswert der Tabelle ist der Mittelwert, aus der Bewertung der 4 Kavitäten einer 4er Blisterkarte)

Die Daten streuen moderat um das Regressionsmodell ($R^2 = 0,7855$). Die Vorhersagekraft des Modells ist zufriedenstellend ($Q^2 = 0,7438$). Versuche mit gleicher Faktorstufenkombination zeigen eine gute Reproduzierbarkeit (0,7393). Es zeigt sich kein signifikanter Modellfehler (Model Validity = 0,9870).

In der folgenden Abbildung sind die Dichtigkeiten der Blisterkarten bei den untersuchten Siegelbedingungen dargestellt. Bereiche gleicher Farbe besitzen ähnliche Dichtigkeiten. Die Labels an den Grenzen eines Farbbereichs definieren den Wertebereich der Dichtigkeit, der durch eine Farbe dargestellt wird.

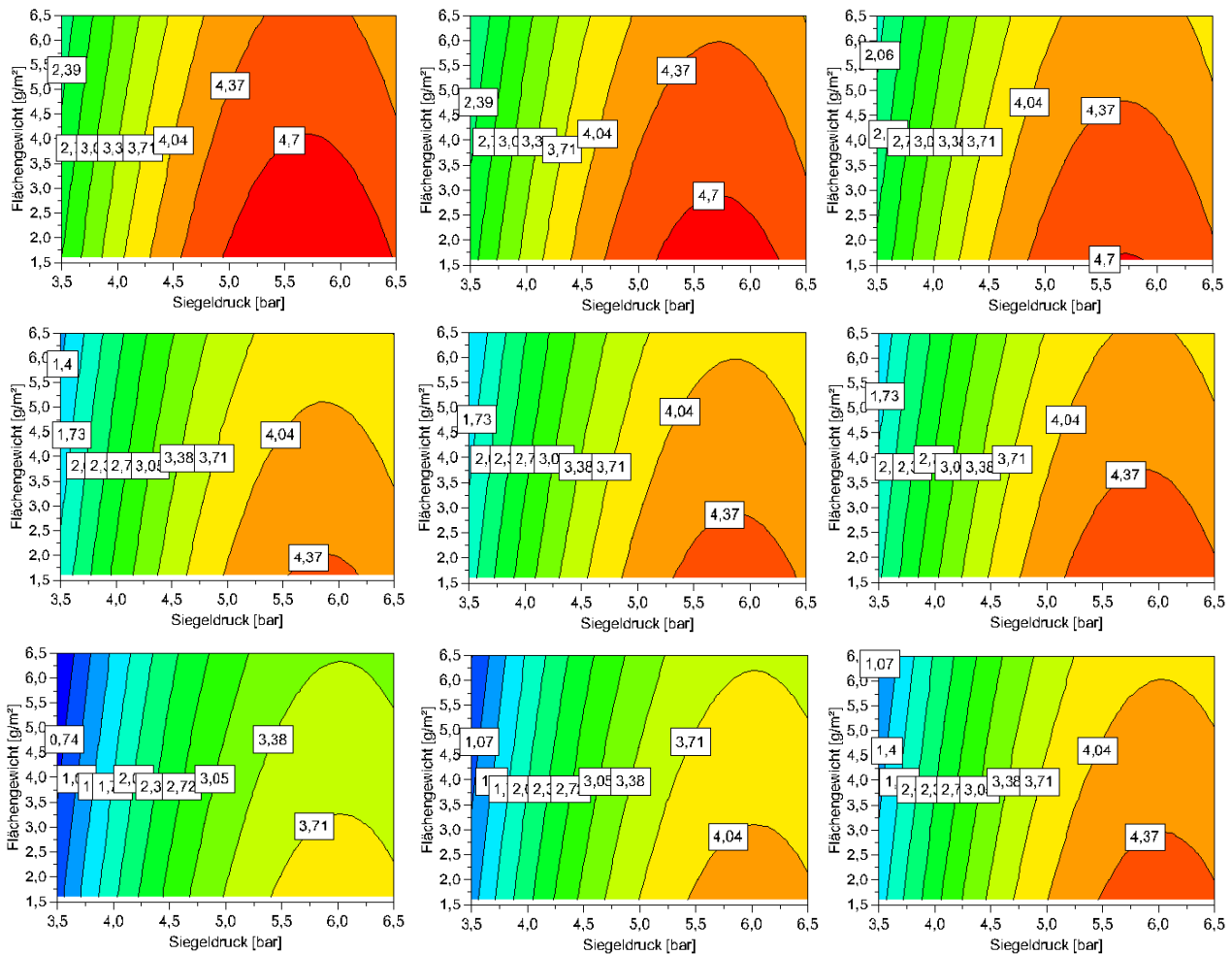


Abbildung 73 - Dichtigkeit der Blister Cold-HSL(FEST) 60 µm bei Variation der Siegelparameter an der Blistermaschine mit der Pyramidensiegelplatte. (Spalten von links nach rechts: Siegelzeit: 1 s, 2 s, 3 s; Zeilen von oben nach unten: Siegeltemperatur: 220°C, 190°C, 160°C)

Folgende Tabelle zeigt die Effekte der untersuchten Faktoren:

Tabelle 33 - Einfluss des Heißsiegellack-Flächengewichtes (HSL(FEST)) auf die Dichtigkeit der Blister Cold-HSL(FEST) 60 µm (Effekte)

Haupteffekte		Quadratische Effekte	
Temperatur	0,89 ± 0,32	Druck * Druck	-2,08 ± 0,60
Druck	2,40 ± 0,32	Interaktionen	
Zeit	0,19 ± 0,32	Druck * Temperatur	-0,44 ± 0,33
Flächengewicht	-0,53 ± 0,40	Zeit * Temperatur	-0,44 ± 0,34

Effekte auf die Dichtigkeit der Blister ± 95% Konfidenzintervall; Signifikante Effekte sind grau hinterlegt;

Der Druck zeigt im Versuch einen stark positiven Haupteffekt auf die Blister-Dichtigkeit. Dem entgegen steht ein negativer quadratischer Effekt des Druckes. Das Maximum der Dichtigkeit liegt bei den untersuchten Blistern bei ca. 6,0 bar. Zusätzlich existiert eine schwach negative Wechselwirkung zwischen Druck und Temperatur. Die Temperatur zeigt im untersuchten Bereich einen positiven Haupteffekt und eine schwache negative Interaktion mit der Siegelzeit.

Das Maximum der Dichtigkeit liegt im untersuchten Bereich bei der maximalen Siegeltemperatur (220°C). Im Gegensatz zu den Cold-HSL(PEEL) 60 µm Blistern zeigt das Flächengewicht des Heißsiegellackes bei den Cold-HSL(FEST) 60 µm Blistern einen schwach negativen Effekt auf die Dichtigkeit.

Die folgenden mikroskopischen Aufnahmen zeigen Randbereiche der Kavitäten des Blistertyps Cold-HSL(FEST) 60 µm. Die Aufnahmen wurden nach Abziehen der Deckfolie in Aufsicht zur PVC-Schicht der verformten Coldformfolie aufgenommen.

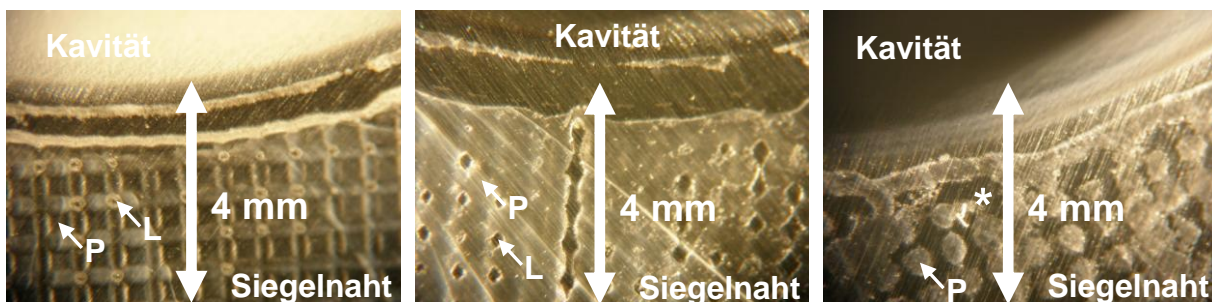


Abbildung 74 - Siegelnahtmorphologie Cold-HSL(FEST) 60 µm; Siegelbedingungen: 6,5 bar; 220°C; 1 s ; 1,5 g/m² (links); 3,5 bar; 190°C; 2 s; 3,4 g/m² (mittig); 3,5 bar; 160°C; 3 s; 1,8 g/m² (rechts); L = Luftblase; P = Pyramidenstumpfdruck; * = ungesiegelter Bereich

Die Morphologie bestätigt die gemessenen Helium-Dichtigkeiten. Das linke Bild der Abbildung zeigt eine gleichmäßig geformte Siegelnaht ohne Fehlstellen. In der Siegelnaht können regelmäßig verteilte Pyramidenstumpfdrücke (**P**) erkannt werden. An den Ecken der Pyramidenstümpfe sammeln sich kleine Luftblasen (**L**), die beim Siegelvorgang eingeschlossene Luft enthalten. Nach den statistischen Versuchen werden diese Blister (Siegelbedingungen 6,5 bar; 220°C; 1 s; 1,5 g/m²) mit einer Dichtigkeit oberhalb der Bewertung 4,7 eingestuft. Das mittlere und rechte Bild der Abbildung zeigen hingegen eine unregelmäßige Siegelmorphologie. Beim mittleren Bild ist bereits eine Abnahme der Siegelnahtqualität zu erkennen. Die gebildeten Luftblasen sind deutlich vergrößert und vereinigen sich teilweise zu Luftkanälen. Beim rechten Bild ist zu erkennen, dass der Heißsiegellack nur im Bereich der Pyramidenstümpfe geschmolzen ist. Zwischen den punktförmigen Pyramidenstumpfdrücken ist ein Netz aus Luftkanälen vorhanden. Da in der Siegelnaht große, ungesiegelte Bereiche vorliegen ist eine Undichtigkeit der Blister sehr wahrscheinlich. Nach den statistischen Versuchen werden Blister der Siegelbedingungen 3,5 bar; 190°C; 2 s; 3,4 g/m² (mittleres Bild) mit einer Dichtigkeit von etwa 1,9, Blister der Siegelbedingungen 3,5 bar; 160°C; 3 s; 1,8 g/m² (rechtes Bild) mit einer Dichtigkeit von etwa 1,55 bewertet.

2.4.4.3 Wasserdampfpermeabilität von dichten Blistern

Folgende Tabelle zeigt die, bei unterschiedlichen Messzeitpunkten durchgeführten Kalibrierungen der μ -GC-Methode.

Tabelle 34 - Kalibrierungen der μ -GC - Methode

Messzeitpunkt	Nennwerte der gemessenen Standards bei 25°C	Geradengleichung x = relative Feuchte [%] y = Peak-Integral	R ²
Start	10,2 % rh, 20,2 % rh, 35,2 % rh	y = 1573,3x - 3210	0,9998
19 Tage	20,2 % rh, 35,2 % rh, 50,2 % rh	y = 1621,2x - 4218,4	0,9999
62 Tage	50,2 % rh, 65,1 % rh, 80,0 % rh	y = 1596,1x - 5012,6	1

Alle drei Kalibriergeraden besitzen sehr hohe Bestimmtheitsmaße (R²). Die Bestimmung der relativen Feuchte bei 25°C ist damit sehr präzise möglich.

Charakterisierung der PVC-Schichtdicke der verformbaren Folie VF(COLDFORM;PVC30)

Die 64 interferometrischen Bestimmungen der PVC-Siegelschicht, der Aluminiumverbundfolie ergeben eine mittlere optische Dicke von 49,07 μm mit einer Standardabweichung von 3,26 μm . Umgerechnet in das PVC Flächengewicht (siehe Kapitel 2.4.2.5 Linearität; Interferometrie) ergibt sich ein Mittelwert von 39,8 $\text{g}/\text{m}^2 \pm 2,89 \text{g}/\text{m}^2$. Rechnet man das Flächengewicht mit Annahme einer Hart-PVC-Dichte von 1380 kg/m^3 [80] in die reale Dicke um, so ergibt sich ein Mittelwert von 28,32 $\mu\text{m} \pm 2,09 \mu\text{m}$.

Bestimmung der Feuchte nach der Verblisterung

Die relative Feuchte in den Kavitäten nach der Verblisterung (Start) wird durch die Vermessung von 30 Kavitäten (5 pro Blister-Variation) bestimmt. Die Messwerte streuen unabhängig von der Heißsiegelackart und der Beschichtungsdicke. Deshalb wird als Feuchte bei der Verblisterung der Mittelwert der Bestimmungen angenommen.

Es ergibt sich eine relative Feuchte von 22,5 % $\pm 0,9$ % (Mittelwert \pm Standardabweichung).

Bestimmung der Feuchte nach der Einlagerung in der Klimakammer

Tabelle 35 und Tabelle 36 zeigen die Ergebnisse der μ -GC Bestimmungen nach 19 und 62 Tagen Einlagerung bei 40°C und 75% relativer Feuchte.

Tabelle 35 - Ergebnisse der μ -GC Bestimmungen bei Blistern des Typs Cold-HSL(FEST) 30 μ m

Messzeitpunkt [d]	Flächengewicht des Heißsieglackes HSL(FEST)																	
	1,6 g/m ²					6,0 g/m ²					13,6 g/m ²							
	Kavität					Kavität					Kavität							
	1.	2.	3.	4.	5.	MW \pm S.D.	1.	2.	3.	4.	5.	MW \pm S.D.	1.	2.	3.	4.	5.	MW \pm S.D.
19	33,6	33,6	32,8	32,9	33,0	33,2 \pm 0,4	34,3	35,1	34,4	****	34,6	34,6 \pm 0,4	36,0	35,8	37,3	36,8	36,2	36,4 \pm 0,6
62	56,8	57,1	56,7	56,2	57,1	56,8 \pm 0,4	58,9	60,5	59,5	59,5	61,1	60,0 \pm 1,0	63,2	64,6	61,6	64,6	61,6	63,1 \pm 1,5

Die Tabelle zeigt die relative Feuchte bei 25°C Messtemperatur.
 Die Einlagerung bis zum Messzeitpunkt erfolgte bei 40°C und 75 % relativer Feuchte.
 **** Das Ergebnis (57,6) wurde von der Auswertung ausgeschlossen.

Tabelle 36 - Ergebnisse der μ -GC Bestimmungen bei Blistern des Typs Cold-HSL(PEEL) 30 μ m

Messzeitpunkt [d]	Flächengewicht des Heißsieglackes HSL(PEEL)																	
	1,5 g/m ²					5,9 g/m ²					13,9 g/m ²							
	Kavität					Kavität					Kavität							
	1.	2.	3.	4.	5.	MW \pm S.D.	1.	2.	3.	4.	5.	MW \pm S.D.	1.	2.	3.	4.	5.	MW \pm S.D.
19	34,8	34,6	32,5	33,3	34,0	33,8 \pm 1,0	34,3	33,5	34,2	34,1	34,1	34,0 \pm 0,3	34,8	35,2	37,3	36,3	37,4	36,2 \pm 1,2
62	56,1	57,6	57,5	55,8	57,0	56,8 \pm 0,8	57,9	58,6	57,7	60,9	57,0	58,4 \pm 1,5	58,9	60,1	62,9	59,7	62,8	60,9 \pm 1,8

Die Tabelle zeigt die relative Feuchte bei 25°C Messtemperatur.
 Die Einlagerung bis zum Messzeitpunkt erfolgte bei 40°C und 75 % relativer Feuchte.

Abbildung 75 fasst die gemessenen Werte zusammen:

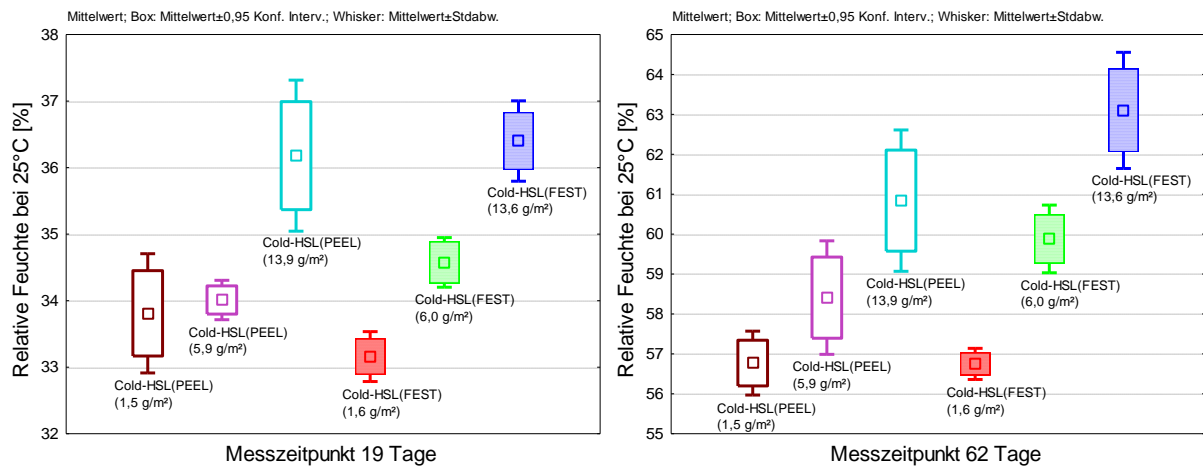


Abbildung 75 - Relative Feuchte in den Blisterkavitäten bei 25°C nach 19 Tagen (links) und 62 Tagen (rechts); Die Einlagerung erfolgte bei 40°C und 75% relativer Feuchte.

Bei den Blistern Cold-HSL(FEST) 30 μm und Cold-HSL(PEEL) 30 μm sinkt die Wasserdampfbarriere mit Zunahme des Heißsiegelack-Flächengewichtes. Bei einer Einlagerungszeit von 62 Tagen zeigen sich größere Unterschiede zwischen den Mittelwerten der relativen Feuchte als bei einer Einlagerungszeit von 19 Tagen.

Bei beiden Blistertypen ist die Streuung der relativen Feuchte in Blistern mit gleichem Heißsiegelack-Flächengewicht geringer, als die Gesamtstreuung der relativen Feuchte, die durch Variation des Heißsiegelack-Flächengewichtes auftritt. Nach einer Einlagerung von 62 Tagen kommt es in Blister-Kavitäten mit hohem Heißsiegelack-Flächengewicht zu einer höheren Varianz der relativen Feuchte als bei der Bestimmung von Kavitäten mit niedrigem Heißsiegelack-Flächengewicht. Nach dem Levene Test liegen bei beiden Blistertypen zum Messzeitpunkt von 62 Tagen signifikant inhomogene Varianzen vor.

Ein statistischer Vergleich der relativen Feuchten der Blister-Variationen mit unterschiedlichen Heißsiegelack-Flächengewichten wird für den Messzeitpunkt 62 Tage durchgeführt. Da inhomogene Varianzen vorliegen und zusätzlich nicht alle Datenreihen der Blister-Variationen von Cold-HSL(PEEL) 30 μm sowie von Cold-HSL(FEST) 30 μm normalverteilt sind, erfolgt der Datenvergleich mittels Kruskal-Wallis-ANOVA. Beim Blister Cold-HSL(PEEL) 30 μm zeigt sich ein signifikanter Einfluss des Heißsiegelack-Flächengewichtes ($p < 0,0001$). Ebenso zeigt sich ein signifikanter Einfluss des Heißsiegelack-Flächengewichtes beim Blister Cold-HSL(FEST) 30 μm ($p < 0,0001$).

Die im Volumen einer Blisterkavität (4,8 cm^3) enthaltene Masse an Wasser kann aus der relativen Feuchte unter Anwendung der Formel 26 berechnet werden.

Für die Gaskonstante des Wassers (R_w) wird der Wert 461,5 $\text{N}\cdot\text{m}/\text{kg}\cdot\text{K}$, für den Sättigungsdruck des Wassers bei 25°C (298,15 K) der Wert 3166 Pa angenommen [40]. Aus der Feuchte bei der Verblisterung (22,5 % rF bei Messtemperatur 25°C) berechnet sich demnach eine Wassermasse von **24,9 $\mu\text{g}/\text{Kavität}$** .

Rechnet man die Masse des Wassers unter Anwendung der Formel 26 mit dem Sättigungsdruck des Wassers bei 40°C (7375 Pa) [40] in die relative Feuchte bei 40°C (313,15 K) um, so ergibt sich eine relative Feuchte von 10,2 %.

Der Gradient bei Einlagerung in der Klimakammer beträgt demzufolge 64,8% rF (75% rF – 10,2% rF).

Tabelle 37 zeigt die berechneten Massen des Wassers nach 19 und 62 Tagen Einlagerung.

Tabelle 37 - Masse des Wassers in den Blisterkavitäten nach 19 und 62 Tagen Einlagerung bei 40°C und 75% relativer Feuchte

Blisertyp	Cold-HSL(FEST) 30 µm			Cold-HSL(PEEL) 30 µm		
	A	B	C	D	E	F
Flächengewicht des Heißsiegellackes [g/m ²]	1,6	6	13,6	1,5	5,9	13,9
Masse des Wassers nach 19 Tagen [µg/Kavität]	36,7	38,2	40,2	37,3	37,6	40,0
Masse des Wassers nach 62 Tagen [µg/Kavität]	62,8	66,3	69,7	62,8	64,5	67,3

Mit Polynomen 2. Ordnung kann die Feuchteaufnahme in die Kavitäten der verschiedenen Blisertypen im untersuchten Zeitbereich beschrieben werden (Abbildung 76).

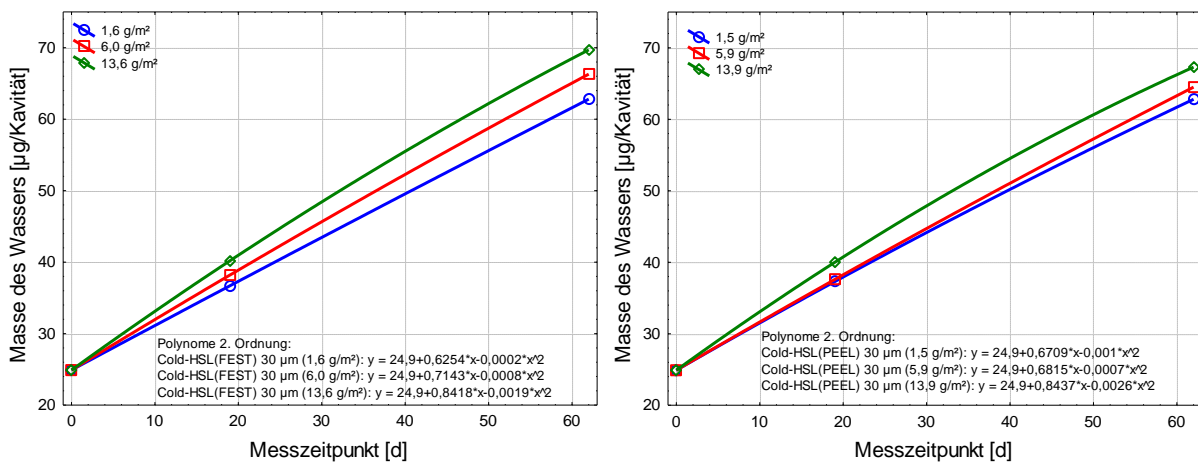


Abbildung 76 - Beschreibung der zeitabhängigen Feuchteaufnahme unter Anwendung von Polynomen 2. Ordnung; Blister Cold-HSL(FEST) 30 µm (links); Blister Cold-HSL(PEEL) 30 µm (rechts)

Im Folgenden soll untersucht werden, welchen Anteil das Heisiegelflchengewicht, an der Feuchte-Permeation in die Kavitäten der untersuchten Blister besitzt.

Dazu werden die Differenzen der Heißsiegellack-Flächengewichte der Blister Cold-HSL(FEST) 30 µm Variante A und C (13,6 g/m² - 1,6 g/m² = 12 g/m²) sowie der Blister Cold-HSL(PEEL) 30 µm Variante D und F (13,9 g/m² - 1,5 g/m² = 12,4 g/m²) berechnet.

Mit Hilfe der Polynome lässt sich für jeden der vier Blistertypen die Masse des Wassers ($\mu\text{g}/\text{Kavität}$) zum Zeitpunkt x berechnen.

Bildet man bei den entsprechenden Blistern (A, C bzw. D, F) die Differenzen der Wassermassen, die sich nach den Polynomen 2. Ordnung zu einem Zeitpunkt x in der Kavität befinden, und teilt diese Differenz durch die Flächengewichtsdifferenz des Heißsiegelackes der entsprechenden Blister und den Zeitpunkt x , so erhält man die Wassermasse [μg], die täglich pro g/m^2 Heißsiegelack in eine Kavität aufgenommen wird. Hierzu wird die Annahme gemacht, dass die Feuchtedurchlässigkeit der Heißsiegelacke in linearer Beziehung zu ihrem Flächengewicht steht. Der berechnete Wert wird im Folgenden als Wasserdampf-Permeationskoeffizient (P) des Lackes bezeichnet und ist auf eine Blisterkavität bezogen.

Für den Blister Cold-HSL(FEST) $30\ \mu\text{m}$ berechnet sich der Permeationskoeffizient des Heißsiegelackes HSL(FEST) nach folgender Formel:

$$P [\mu\text{g} / (d \cdot \text{Kavität} \cdot \text{g} / \text{m}^2)] = \frac{(24,9 + 0,8418 \cdot x - 0,0019 \cdot x^2) \mu\text{g} / \text{Kavität} - (24,9 + 0,6254 \cdot x - 0,0002 \cdot x^2) \mu\text{g} / \text{Kavität}}{12,0 \text{ g} / \text{m}^2 \cdot x}$$

Formel 62

Für den Blister Cold-HSL(PEEL) $30\ \mu\text{m}$ berechnet sich der Permeationskoeffizient des Heißsiegelackes HSL(PEEL) nach folgender Formel:

$$P [\mu\text{g} / (d \cdot \text{Kavität} \cdot \text{g} / \text{m}^2)] = \frac{(24,9 + 0,8437 \cdot x - 0,0026 \cdot x^2) \mu\text{g} / \text{Kavität} - (24,9 + 0,6709 \cdot x - 0,001 \cdot x^2) \mu\text{g} / \text{Kavität}}{12,4 \text{ g} / \text{m}^2 \cdot x}$$

Formel 63

mit

$x = \text{Zeitpunkt [d]}$

Die Berechnung des Permeationskoeffizienten auf diese Weise macht nur Sinn, wenn ein konstanter Konzentrationsgradient der Feuchte zwischen dem Kavitäteninnenraum und der Klimakammer vorliegt. Dieser kann angenommen werden, wenn man den Zeitpunkt x gegen Null gehen lässt. Man erhält so die Permeationskoeffizienten der Heißsiegelacke $[\mu\text{g}/(\text{d} \cdot \text{Kavität} \cdot \text{g}/\text{m}^2)]$, die bei der Temperatur 40°C und dem konstanten Konzentrationsgradienten von $64,8\% \text{ rF}$ ($75\% \text{ rF}$ (Klimakammer) - $10,2\% \text{ rF}$ (Kavitäteninnenraum bei Einlagerungsbeginn)) vorliegen.

Zur Demonstration werden die Wasserdampf-Permeationskoeffizienten (P) der beiden Heißsiegelacke für die Zeitpunkte $x = 100 \text{ d}$, 10 d , 1 d , $0,1 \text{ d}$, $0,001 \text{ d}$ und $0,00001 \text{ d}$ berechnet.

Tabelle 38 - Wasserdampf-Permeationskoeffizienten der Heißsiegelacke unter Annahmen des konstanten Konzentrationsgradienten ($10,2\% \text{ rF}$ (Kavitäteninnenraum) – $75\% \text{ rF}$ (Klimakammer) bei 40°C .

x [d]	P des Lackes HSL(FEST) [$\mu\text{g}/\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{d} \cdot \text{Kavität}$]	P des Lackes HSL(PEEL) [$\mu\text{g}/\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{d} \cdot \text{Kavität}$]
100	0,00387	0,00103
10	0,01662	0,01265
1	0,01789	0,01381
0,1	0,01802	0,01392
0,001	0,01803	0,01394
0,00001	0,01803	0,01394

Bei den Berechnungen ab Zeitpunkt **0,001 d** zeigen beide Heißsiegelacke annähernd konstante Permeationskoeffizienten (P), da sich nach einer so kurzen Zeit der Konzentrationsgradient der relativen Feuchte nicht messbar verändert hat und folglich als konstant angenommen werden kann.

Bildet man das Verhältnis der Permeationskoeffizienten des Lackes HSL(FEST) und des Lackes HSL(PEEL) ($0,01803 \mu\text{g}/(\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{d} \cdot \text{Kavität}) / 0,01394 \mu\text{g}/(\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{d} \cdot \text{Kavität}) = 1,29$) so zeigt sich, dass der Heißsiegelack HSL(FEST) unter gleichen Bedingungen (Blistergeometrie, Flächengewicht des Lackes, Temperatur, Konzentrationsgradient) etwa 29% mehr Feuchte-Permeation als der Heißsiegelack HSL(PEEL) zulässt.

Wasserdampf-Permeationskoeffizient der PVC - Siegelschicht

Bei Kenntnis der Permeationskoeffizienten der Heißsiegelacke, kann auch der Permeationskoeffizient der PVC-Siegelschicht bestimmt werden. Hierzu können die Daten einer beliebigen Variante des Cold-HSL(FEST) oder des Cold-HSL(PEEL) Blisters eingesetzt werden.

Folgende Gleichung beschreibt die allgemeine Berechnung des Wasserdampf-Permeationskoeffizienten P der PVC-Siegelschicht:

P der PVC – Siegelschicht [$\mu\text{g} / (d \cdot \text{Kavität} \cdot \text{g} / \text{m}^2)$] =

$$\frac{(f(x) - 24,9 \mu\text{g} / \text{Kavität}) - (P_{\text{Lack}} \cdot x \cdot FG_{\text{Lack}})}{39,8 \text{ g} / \text{m}^2 \cdot x}$$

Formel 64

mit

x = Zeitpunkt [d]

f(x) = Polynom 2. Ordnung (zeitabhängige Feuchtaufnahme des Blisters) (siehe Abbildung 76) [$\mu\text{g}/\text{Kavität}$]

24,9 $\mu\text{g}/\text{Kavität}$ = Masse des Wassers bei der Verblisterung

P_{Lack} = Wasserdampf-Permeationskoeffizient des Heißsiegelackes [$\mu\text{g}/(\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{d} \cdot \text{Kavität})$] (siehe Tabelle 38)

FG_{Lack} = Flächengewicht des Heißsiegelackes [g/m^2]

39,8 g/m^2 = Flächengewicht der PVC-Siegelschicht

Wiederum muss bei der Berechnung x gegen Null gehen, damit ein konstanter Konzentrationsgradient angenommen werden kann.

Der erste Ausdruck im Zähler der Formel 64 ($f(x) - 24,9 \mu\text{g}/\text{Kavität}$) beschreibt die Feuchtaufnahme, die zum Zeitpunkt x der Einlagerung stattgefunden hat. Von dieser Feuchtaufnahme wird die Masse der Feuchte subtrahiert, die sich durch die Durchlässigkeit der Heißsiegelackbeschichtung erklären lässt ($P_{\text{Lack}} \cdot x \cdot FG_{\text{Lack}}$).

Man erhält so die Masse des Wassers, welche bis zum Zeitpunkt x durch die PVC-Siegelschicht permeiert ist.

Teilt man den erhaltenen Wert durch die Zeit x und das Flächengewicht der PVC-Siegelschicht ($39,8 \text{ g/m}^2$) so erhält man den Wasserdampf-Permeationskoeffizient der PVC-Siegelschicht.

Folgende Tabelle zeigt die anhand der verschiedenen Blistervarianten berechneten Wasserdampf-Permeationskoeffizienten der PVC-Siegelschicht:

Tabelle 39 - Berechnung des Wasserdampf-Permeationskoeffizienten (P) der PVC-Siegelschicht unter Annahme eines konstanten Feuchte-Konzentrationsgradienten (10,2% rF (Kavitäteninnenraum) – 75% rF (Klimakammer) bei 40°C.

Blister typ	Cold-HSL(FEST) 30 μm			Cold-HSL(PEEL) 30 μm		
	A	B	C	D	E	F
Flächengewicht des Heißsieglackes [g/m^2]	1,6	6	13,6	1,5	5,9	13,9
P der PVC-Siegelschicht [$\mu\text{g/d} \cdot \text{Kavität} \cdot \text{g/m}^2$]	0,01499	0,01523	0,01499	0,01633	0,01506	0,01633

Der **Mittelwert des Wasserdampf-Permeationskoeffizienten** der PVC-Siegelschicht ist **$0,01549 \mu\text{g}/(\text{g/m}^2 \cdot \text{d} \cdot \text{Kavität})$** , die Standardabweichung liegt bei $0,00066 \mu\text{g}/(\text{g/m}^2 \cdot \text{d} \cdot \text{Kavität})$.

Bildet man das Verhältnis der Permeationskoeffizienten der PVC-Siegelschicht und des Lackes HSL(FEST) ($0,01549 \mu\text{g}/(\text{d} \cdot \text{Kavität} \cdot \text{g/m}^2) / 0,01803 \mu\text{g}/(\text{d} \cdot \text{Kavität} \cdot \text{g/m}^2) = 0,86$) so zeigt sich, dass der Heißsieglack HSL(FEST) unter gleichen Bedingungen (Blistergeometrie, Flächengewicht, Temperatur, Konzentrationsgradient) etwa 14% mehr Feuchte-Permeation als die PVC-Siegelschicht zulässt.

Bildet man das Verhältnis der Permeationskoeffizienten der PVC-Siegelschicht und des Lackes HSL(PEEL) ($0,01549 \mu\text{g}/(\text{d} \cdot \text{Kavität} \cdot \text{g/m}^2) / 0,01394 \mu\text{g}/(\text{d} \cdot \text{Kavität} \cdot \text{g/m}^2) = 1,11$) so zeigt sich, dass die PVC-Siegelschicht bei gleichen Bedingungen etwa 11% mehr Feuchte-Permeation als der Heißsieglack HSL(PEEL) zulässt.

Das Flächengewicht des PVC übt somit einen ähnlichen Einfluss auf die Wasseraufnahme aus, wie das Flächengewicht der untersuchten Heißsieglackbeschichtungen HSL(FEST) und HSL(PEEL).

Untersuchung der Richtigkeit des Modells:

Zur Untersuchung der Richtigkeit des Modells wird die ermittelte Wasserdampf-Permeationskoeffizient P der PVC-Siegelschicht mit einem in der Literatur angegebenen Wasserdampf-Permeationskoeffizienten für Hart-PVC [81] verglichen. Hierzu ist es zunächst erforderlich den experimentell ermittelten Permeationskoeffizienten der PVC-Siegelschicht in die gebräuchliche Einheit $(g \cdot \mu m)/(m^2 \cdot d)$ umzurechnen.

Umrechnung des Wasserdampf-Permeationskoeffizienten der PVC-Siegelschicht in die Einheit $(g \cdot \mu m)/(m^2 \cdot d)$:

Unter Annahme einer Hart-PVC-Dichte von 1380 kg/m^3 [80] wird der flächengewichtsbezogene Permeationskoeffizient der PVC-Siegelschicht $0,01549 \mu g/(d \cdot \text{Kavität} \cdot g/m^2)$ in den schichtdickenbezogenen Permeationskoeffizienten umgerechnet.

Es ergibt sich ein Permeationskoeffizient von $0,0217691 \text{ g}/(d \cdot \text{Kavität} \cdot m)$

Eine Kavität der Coldform-Blister besitzt näherungsweise die Diffusionsstrecke von $4000 \mu m$ (Siegelrandbreite) und einen mittleren Siegelrandumfang von $0,1235 \text{ m}$ (siehe 2.4.1.2).

Ersetzt man im Ausdruck die Einheit Kavität, durch diese geometrischen Daten ergibt sich ein Permeationskoeffizient von $0,0217691 \text{ (g} \cdot 4000 \mu m)/(0,1235 \text{ m}^2 \cdot d)$ bzw. **$705,07 \text{ (g} \cdot \mu m)/(m^2 \cdot d)$** .

Dieser Permeationskoeffizient liegt bei einer Temperatur von 40°C und einem Konzentrationsgradienten von $10,2 \text{ rF} - 75\% \text{ rF}$ vor.

Unter Annahme des Wasserdampf Sättigungsdruckes von 7375 Pa bei 40°C [40] kann die relative Feuchte in den Druck des Wasserdampfes umgerechnet werden (siehe Formel 24). Es ergibt sich ein **Druckdifferenz** von **4779 Pa** (5531 Pa ($75\% \text{ rF}$) - 752 Pa ($10,2\% \text{ rF}$)).

Literaturquelle

In der Literaturquelle [81] wird für Hart-PVC ein Wasserdampf-Permeationskoeffizient von $46,5 \text{ (g} \cdot 25 \mu\text{m)} / (\text{m}^2 \cdot \text{d})$ bzw. $1162,5 \text{ (g} \cdot \mu\text{m)} / (\text{m}^2 \cdot \text{d})$ bei 40°C und einem Konzentrationsgradienten von 0 rF - 90% rF angegeben.

Mit Formel 24 errechnet sich unter diesen Bedingungen eine Druckdifferenz von 6638 Pa.

Da der Wasserdampf-Permeationskoeffizient direkt proportional zur Druckdifferenz (Δp) ist, kann der Wasserdampf-Permeationskoeffizient der Literaturquelle auf die Druckdifferenz des durchgeführten Versuches (4779 Pa) umgerechnet werden.

$$P \text{ der Literatur (} 40^\circ\text{C; } \Delta p = 4779 \text{ Pa)} = \frac{1162,5 \frac{\text{g} \cdot \mu\text{m}}{\text{m}^2 \cdot \text{d}}}{6638 \text{ Pa}} \cdot 4779 \text{ Pa} = 837,00 \frac{\text{g} \cdot \mu\text{m}}{\text{m}^2 \cdot \text{d}}$$

Formel 65

Der Wasserdampf-Permeationskoeffizient der Literaturquelle ($837,00 \text{ (g} \cdot \mu\text{m)} / (\text{m}^2 \cdot \text{d})$) zeigt damit nur eine geringe Abweichung zu dem im Versuch ermittelten Wasserdampf-Permeationskoeffizienten des PVC ($705,07 \text{ (g} \cdot \mu\text{m)} / (\text{m}^2 \cdot \text{d})$).

2.4.5 Einflüsse des Blister-Designs auf die Benutzerfreundlichkeit

2.4.5.1 Technologische Charakterisierung der Öffnungskräfte

Zunächst werden für die in der Studie verwendeten Blister die Durchdrück- bzw. Peelkräfte bestimmt. Die Datenreihen der Kraftmessungen sind normalverteilt. Die folgende Abbildung zeigt die Charakterisierung der Öffnungskräfte bei den in der Studie eingesetzten Blisterarten.

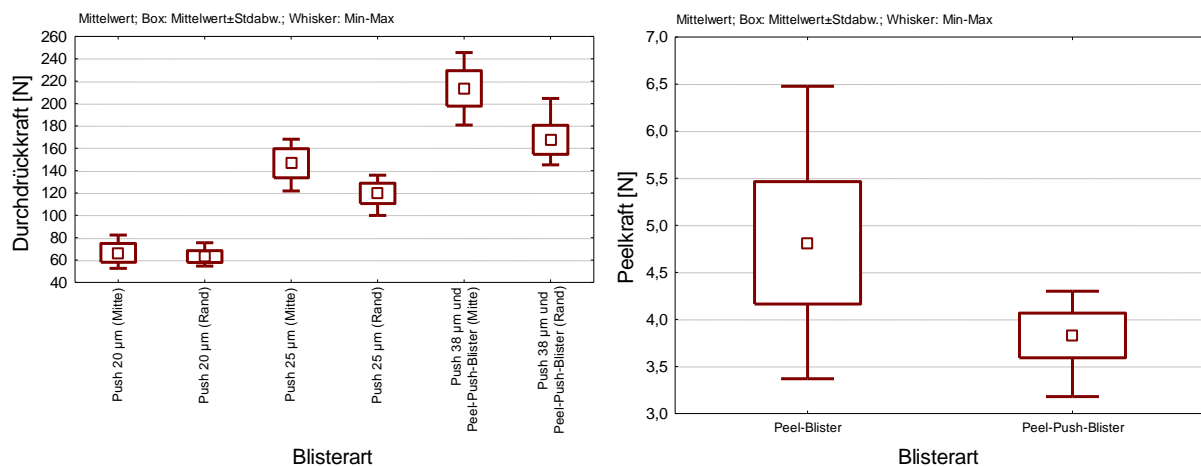


Abbildung 77 - Charakterisierung der Öffnungskräfte; Durchdrückkräfte (links); Peelkräfte (rechts)

Zum Peelvorgang des Peel-Blisters ($4,8 \text{ N} \pm 0,65 \text{ N}$ (S.D.)) wird im Durchschnitt mehr Kraft als zum Abziehen der Papier-Polyester-Folie des Peel-Push-Blisters benötigt ($3,8 \text{ N} \pm 0,24 \text{ N}$ (S.D.)). Die Peel-Kräfte sind abhängig von der Bindungsstärke der Klebeschicht und direkt proportional zur Breite der Klebefläche. Da die Papier-Polyester-Folie beim Peel-Push-Blister komplett auf der verbleibenden Aluminiumfolie laminiert ist, stimmt die Breite der Klebefläche beim Peelvorgang bei der Bestimmung der Peelkraft mit der Breite der Blistereinheit (20,5 mm) überein und ist konstant. Dagegen wird die Bindung der Peelfolie beim Peel-Blister nur durch die gesiegelten Randbereiche der Blistereinheit bewirkt, da am Hohlraum der Blisterkavität keine Siegelung erfolgen kann. An den Punkten der Kraftmessungen liegt eine Klebefläche mit einer Breite von 10 mm vor. Betrachtet man dagegen den gesamten Peelprozess, tritt eine maximale Breite der Klebefläche von 20,5 mm auf. Aus diesem Grund muss in der Realität etwa das Doppelte der im Versuch bestimmten Peel-Kraft (9,6 N) zum Öffnen des Peel-Blisters überwunden werden.

Abbildung 28 (Punkt 2.3.1.5) zeigt den Kraft-Verlauf einer Peel-Kraft Bestimmung des Peel-Blisters. Durch die dünne Klebefläche und die Variation der Siegelung und Siegelrandbreite im Randbereich zur Kavität, zeigt der Peel-Blisters eine stärkere Streuung der Peel-Kraft als der Peel-Push-Blisters.

Die Durchdrückkräfte der Push-Blisters hängen sowohl von der Dicke als auch von der Art (Aluminium: hart, weich) der eingesetzten Durchdrückfolien ab. Bei der Bestimmung mit Druckpunkt am Rand der Kavitäten kommt es auf Grund der geringeren Druckfläche und Hebelwirkung der Tabletten zu niedrigeren Öffnungskräften als bei den Bestimmungen in der Mitte der Kavitäten. Die Aluminiumfolie des Blisters Push 20 μm reißt bei $63,2 \text{ N} \pm 5,3 \text{ N}$ (S.D.), die Aluminiumfolie des Blisters Push 25 μm reißt bei $119,6 \text{ N} \pm 9,1 \text{ N}$ (S.D.) und die Aluminiumfolie der Blister Push 38 μm und Peel-Push reißt bei $169,9 \text{ N} \pm 13,5 \text{ N}$ (S.D.). Die Bestimmungen in der Mitte der Kavitäten liefern keine zueinander vergleichbaren Ergebnisse, da es bei den Bestimmungen der 38 μm Aluminiumfolien in der Regel zum Bruch der Tablette kommt, bevor die Aluminiumfolie reißt. Je nach Bruchstückgeometrie der Tablettenfragmente verändert sich die Druckfläche und folglich die Öffnungskraft des Blisters.

2.4.5.2 Handling-Studie

Bewertung der Blister durch die Probanden

Die allgemeine Bewertung der Blisterverpackungen und die Bewertung des Schwierigkeitsgrades der Öffnung durch die Probanden offenbaren große Unterschiede zwischen den untersuchten Blistern.

Die Kräfte, die zum Öffnen der Durchdrück-Blisters nötig sind, werden von den Probanden deutlich wahrgenommen. Blisters mit höheren Durchdrückkräften werden schlechter bewertet und bei der Beurteilung der Öffnungseigenschaften als schwieriger eingestuft. Die Unterschiede zeigen sich unabhängig davon welche Probandengruppe betrachtet wird (gesamt, unabhängig oder hilfsbedürftig). Auch der prozentuale Anteil der Probanden, die Schmerzen beim Öffnen empfinden (siehe Tabelle 40 und Abbildung 82) steht in Beziehung zu den Durchdrückkräften.

Das Öffnen des Peel-Blister und insbesondere des Peel-Push-Blister verursacht in der Studie allerdings deutlich mehr Probleme und führt zu einer größeren Unzufriedenheit der Probanden als das Öffnen der getesteten Durchdrück-Blister. Der Anteil der Probanden, die beim Öffnen dieser Blister Schmerzen empfinden, ist vergleichbar mit dem Anteil der Probanden der Blister Push 38 μm (12-16%) (siehe Tabelle 40).

Abbildung 78 zeigt die allgemeine Bewertung durch die Probanden (gesamt).

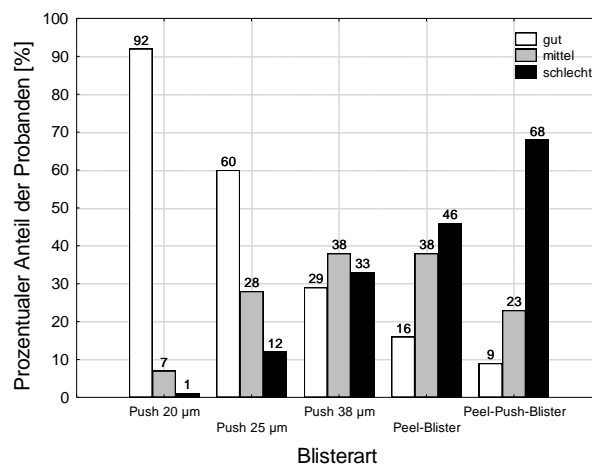


Abbildung 78 - Allgemeine Bewertung der Blisterverpackungen durch die Probanden der Studie (N = 141)

Ein Vergleich der Bewertungen der Durchdrück-Blister mittels Friedman-Test zeigt signifikante Unterschiede ($p < 0,00001$; $N=141$) zwischen den Blisterarten. Ein Vergleich der Bewertungen der Peel-Blister und Peel-Push-Blister mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zeigt ebenfalls signifikante Unterschiede ($p = 0,00004$; $N=141$) zwischen den beiden Blisterarten.

Abbildung 79 zeigt die allgemeine Bewertung der Blister, ausgewertet für die Gruppe der unabhängig lebenden Probanden und die Gruppe der hilfsbedürftigen Probanden.

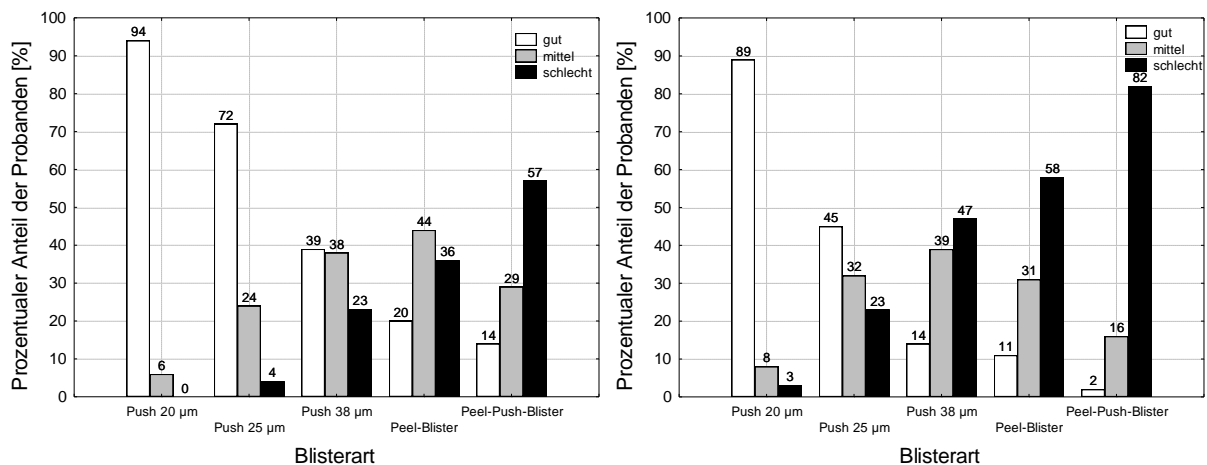


Abbildung 79 - Allgemeine Bewertung der Blisterverpackungen durch unabhängig lebende Probanden (links; N = 79) und hilfsbedürftige Probanden (rechts; N = 62)

Die Blister werden von der Gruppe der unabhängig lebenden Probanden im Allgemeinen besser bewertet als von der Gruppe der hilfsbedürftigen Probanden. Während der Blister Push 20 µm bei beiden Probandengruppen ähnlich eingestuft wird, zeigen sich bei den schwerer zu öffnenden Blistern deutlichere Unterschiede zwischen den Einstufungen der beiden Gruppen. Abbildung 80 zeigt die Bewertung des Öffnungs-Schwierigkeitsgrades der Blisterverpackungen durch die Probanden (gesamt).

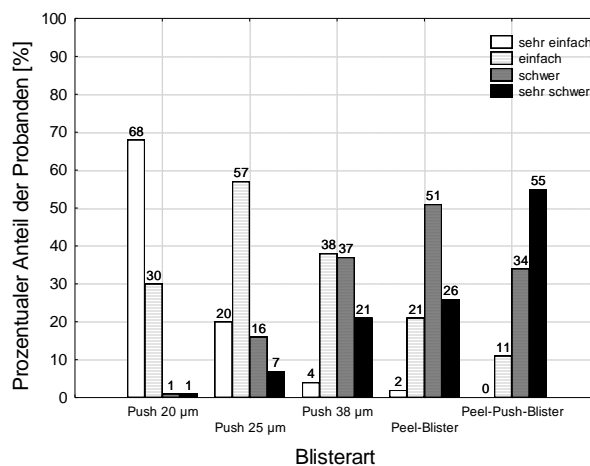


Abbildung 80 - Bewertung des Schwierigkeitsgrades, der Öffnung der Blisterverpackungen durch die Probanden der Studie (N = 141)

Ein Vergleich des Öffnungs-Schwierigkeitsgrades der Durchdrück-Blister mittels Friedman-Test zeigt signifikante Unterschiede ($p < 0,00001$; $N=141$) zwischen den Blisterarten. Ein Vergleich des Öffnungs-Schwierigkeitsgrades der Peel-Blister und Peel-Push-Blister mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zeigt ebenfalls signifikante Unterschiede ($p < 0,00001$; $N=141$) zwischen den beiden Blisterarten.

Abbildung 81 zeigt die Bewertung des Öffnungs-Schwierigkeitsgrades, ausgewertet für die Gruppe der unabhängig lebenden Probanden und die Gruppe der hilfsbedürftigen Probanden.

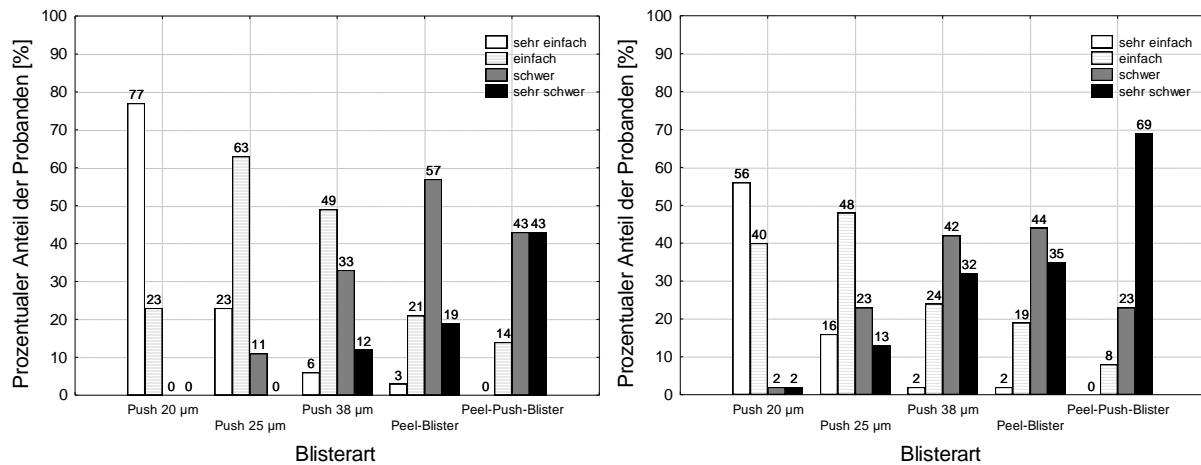


Abbildung 81 - Bewertung des Schwierigkeitsgrades der Öffnung der Blisterverpackungen durch unabhängig lebende Probanden (links; N = 79) und hilfsbedürftige Probanden (rechts; N = 62)

Die Öffnung der Blister wird von der Gruppe der unabhängig lebenden Probanden im Allgemeinen einfacher eingestuft als von der Gruppe der hilfsbedürftigen Probanden. Von der Gruppe der hilfsbedürftigen Probanden, wird der Schwierigkeitsgrad der Blister Push 38 µm und Peel-Blister ähnlich eingestuft, wohingegen durch die unabhängigen Probanden eine unterschiedliche Einstufung erfolgt.

Neutrale Daten

Um Daten von Handlingproblemen zu gewinnen, die von der Bewertung durch die Probanden unabhängig sind, wird in der Studie die Anzahl der Tabletten erfasst, die innerhalb der Test-Zeit von 4 Minuten entnommen werden kann. Daneben werden Probanden erfasst, welche die Öffnung der Blister vor Ablauf der Test-Zeit aufgeben.

Abbildung 82 zeigt die prozentualen Anteile der Probanden (gesamt), die weniger als 4 Tabletten in 4 Minuten entnehmen konnten, die den Test vor Ablauf der Test-Zeit aufgegeben haben und die Schmerzen beim Öffnen der Blister verspürten. Die Berechnung der prozentualen Anteile für die unterschiedlichen Subgruppen findet sich in Tabelle 40.

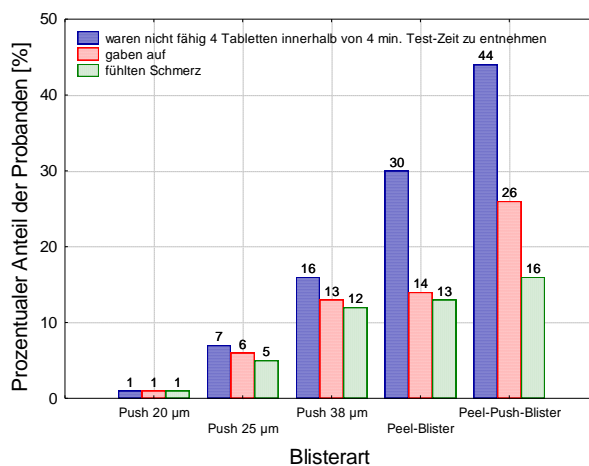


Abbildung 82 - Handlingprobleme der Probanden (N = 141)

Im Gegensatz zum Peel-Push-Blister (26%) geben bei der Öffnung der Durchdrück-Blister ($\leq 13\%$) und des Peel-Blisters (14 %) vergleichsweise wenige Probanden auf. Die prozentualen Anteile der Probanden, die bei der Öffnung aufgeben, korrelieren signifikant mit den Anteilen der Probanden, welche die Öffnung der Blister mit dem Schwierigkeitsgrad „sehr schwer“ beurteilen ($p = 0,0009$; $R^2 = 0,9838$; lineare Regression). Auch die Anteile der Probanden, die nicht in der Lage sind 4 Tabletten in 4 Minuten zu entnehmen, spiegeln die Bewertungen des Schwierigkeitsgrades wieder. Hinsichtlich dieses Testes schneiden jedoch der Peel-Blister und der Peel-Push-Blister schlechter ab als nach den Bewertungen anzunehmen ist. Der Grund ist der zeitaufwendigere Öffnungsmechanismus. Da zum Öffnen der Peel-Blister zwei Schritte, zum Öffnen der Peel-Push-Blister drei Schritte erforderlich sind, wird für die Öffnung, unabhängig vom Schwierigkeitsgrad, mehr Zeit als zum Öffnen der Durchdrück-Blister benötigt.

Ein Vergleich der innerhalb von vier Minuten entnommenen Tablettenanzahl mittels Friedman-Test, zeigt signifikante Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Durchdrück-Blistern auf ($p < 0,00001$; $N = 141$). Die überwiegende Zahl der Probanden ($\geq 84\%$) ist jedoch in der Lage alle Durchdrück-Blister innerhalb der Test-Zeit von 4 Minuten zu öffnen.

Im Gegensatz dazu können 30% der Probanden die Peel-Blister und 44% der Probanden die Peel-Push-Blister nicht in der vorgesehenen Test-Zeit öffnen. Ein Vergleich der innerhalb von vier Minuten entnommenen Tablettenanzahl mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zeigt signifikante Unterschiede zwischen den Peel-Blistern und Peel-Push-Blistern ($p = 0,00001$; $N=141$).

Subgruppenanalyse

Zusätzlich zu der Gesamtpopulation der Studie werden auch Subgruppen der Kategorien Geschlecht, Alter, Lebenssituation, Sehfähigkeit und medizinische Verfassung untersucht. Tabelle 40 zeigt die prozentualen Anteile der Probanden, die nicht in der Lage sind 4 Tabletten innerhalb der Test-Zeit von 4 Minuten zu entnehmen, die Schmerzen beim Öffnen der Blister verspüren und welche die Öffnung der Blister vor Ablauf der Test-Zeit aufgeben bezogen auf die oben erwähnten Subgruppen.

Tabelle 40 - Population der Studie und Subgruppenanalyse

Probandengruppen	Anzahl der Probanden	Blisterart und prozentuale Anteile der Probanden *				
		Push 20 µm	Push 25 µm	Push 38 µm	Peel-Blister	Peel-Push-Blister
Gesamt	141	01 (01) [01]	07 (06) [05]	16 (13) [12]	30 (14) [13]	44 (26) [16]
Geschlecht						
Männlich	48	00 (00) [00]	02 (00) [04]	06 (04) [08]	21 (08) [08]	31 (17) [06]
Weiblich	93	01 (01) [02]	10 (09) [05]	20 (18) [14]	35 (17) [16]	51 (31) [20]
Altersgruppe						
80-82	55	00 (00) [02]	05 (04) [04]	05 (04) [09]	25 (15) [15]	31 (20) [13]
83-85	51	00 (00) [02]	04 (04) [08]	20 (20) [10]	25 (08) [18]	43 (25) [20]
86+	35	03 (03) [00]	14 (11) [03]	26 (20) [20]	46 (23) [06]	66 (37) [14]
Lebenssituation						
Unabhängig	79	00 (00) [01]	03 (01) [01]	06 (05) [06]	15 (05) [11]	24 (11) [11]
Teilweise hilfsbedürftig	62	02 (02) [02]	13 (11) [10]	27 (24) [19]	50 (26) [16]	69 (45) [21]
Sehfähigkeit						
++	87	00 (00) [01]	06 (05) [05]	13 (11) [09]	20 (10) [09]	33 (21) [14]
+	42	00 (00) [02]	05 (02) [07]	19 (14) [17]	48 (17) [24]	55 (33) [17]
-	12	08 (08) [00]	25 (25) [00]	25 (25) [17]	50 (33) [08]	83 (42) [25]
Medizinische Verfassung						
Keine der erfassten Krankheiten	87	00 (00) [00]	06 (03) [01]	09 (06) [05]	24 (06) [07]	36 (16) [08]
Mindestens eine der erfassten Krankheiten	54	02 (02) [04]	09 (09) [11]	26 (26) [24]	41 (28) [24]	57 (43) [28]
Rheuma	18	-	-	-	-	-
Schlaganfall	20	-	-	-	-	-
Arthritis	31	-	-	-	-	-
Parkinson	4	-	-	-	-	-

* **Erster Wert:** Prozentualer Anteil der Probanden, die nicht in der Lage waren 4 Tabletten innerhalb der Test-Zeit von 4 Minuten zu entnehmen [%]; **In runden Klammern:** Prozentualer Anteil der Probanden, welche die Öffnung aufgaben, bevor die Test-Zeit von 4 Minuten abgelaufen war [%]; **In eckigen Klammern:** Prozentualer Anteil der Probanden, die Schmerzen beim Öffnen der Blisterverpackungen verspürten

Um Einflüsse der Subgruppenzugehörigkeit der Probanden zu untersuchen, werden die Daten der Blister Push 38 µm, Peel-Blister und Peel-Push-Blister mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit untersucht, dass Probanden nicht in der Lage sind, 4 Tabletten innerhalb von 4 Minuten Test-Zeit zu entnehmen.

Im Gegensatz zu den übrigen Subgruppen wird die Lebenssituation (unabhängig, teilweise hilfsbedürftig) in einer gesonderten logistischen Regression (B) untersucht. Dies ist notwendig, da die Lebenssituation der Probanden ähnlich wie die Fähigkeit einen Blister zu öffnen von Alter, Sehfähigkeit, medizinischer Verfassung und anderen Faktoren beeinflusst wird und deswegen kein unabhängiger Prädiktor ist. Tabelle 41 zeigt die Odds-Ratios pro Einheit der untersuchten Prädiktoren.

Tabelle 41 - Wahrscheinlichkeitsverhältnis, nicht in der Lage zu sein 4 Tabletten innerhalb von 4 Minuten Test-Zeit zu entnehmen

Regression	Subgruppe	Blisterart		
		Push 38 µm	Peel-Blister	Peel-Push-Blister
A	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	2,34 (0,61-9,03)	1,64 (0,67-4,03)	1,57 (0,68-3,61)
A	Altersgruppe (86+ vs. 85-83 vs. 82-80)	2,22 (1,12-4,41)	1,39 (0,84-2,31)	1,91 (1,17-3,13)
A	Sehfähigkeit (- vs. + vs. ++)	1,25 (0,60-2,60)	2,29 (1,28-4,09)	2,49 (1,36-4,52)
A	Medizinische Verfassung (mindestens eine der erfassten Krankheiten vs. keine der erfassten Krankheiten)	3,31 (1,18-9,33)	1,80 (0,81-3,98)	2,19 (1,01-4,76)
B	Lebenssituation (teilweise hilfsbedürftig vs. unabhängig)	5,59 (1,91-16,35)	5,58 (2,51-12,40)	7,15 (3,36-15,18)
Modellbewertungen der logistischen Regressionen A und B: (p-Wert des Likelihood Ratio-Tests)		A: 0,002 B: 0,001	A: 0,002 B: <0,001	A: <0,001 B: <0,001

Odds-Ratios pro Einheit der Subgruppen mit 95% Konfidenzintervallen. Signifikante Werte sind grau hinterlegt. (vs. = versus)

Die weiblichen Probanden scheinen ein höheres Risiko für Handlingprobleme zu besitzen (Odds-Ratios über 1). Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede sind jedoch nicht signifikant.

Auch die Probanden höheren Alters und die Probanden mit relevanten Erkrankungen zeigen ein zusätzliches Risiko von Handlingproblemen. Bei diesen Subgruppen liegen die Odds-Ratios aller Blister über 1, signifikante Unterschiede zeigen sich bei den Blistern Push 38 µm und Peel-Push-Blister.

Während eine schlechtere Sehfähigkeit zu einem signifikant erhöhten Risiko für Handlingprobleme hinsichtlich des Peel-Blisters und des Peel-Push-Blisters führt, kommt es beim Blister Push 38 µm nicht zu signifikanten Einflüssen der Sehfähigkeit. Die Lebenssituation führt bei allen Blistersystemen zu signifikant erhöhten Odds-Ratios.

Häufige Beobachtungen

Neben der statistischen Analyse der Studiendaten werden im Folgenden Beobachtungen aufgeführt, die bei der Durchführung der Studie auffielen. Obwohl die nachfolgend beschriebenen Beobachtungen nicht im Studienprotokoll abgefragt, sondern von den Studienaufsehern berichtet wurden, sind sie wichtig für die Interpretation der Daten.

Durchdrück-Vorgang

Bei 16% der Probanden wird berichtet, dass die Deckfolie der Blister nicht durch die Ausübung von Druck auf die Kavität zerrissen wird. Die Probanden nutzen ihre Fingernägel, um die Aluminium-Deckfolie zu durchstechen. Einige der Probanden scheinen mit dieser alternativen Öffnungsart vertraut, einige wenden die Öffnungsart erst an, nachdem sie realisieren, dass sie nicht in der Lage sind, die Blister konventionell zu öffnen.

Peel-Vorgang

Obwohl der Peel-Mechanismus exakt erklärt wurde, griffen einige der Probanden nicht die Deckfolie in der Peel-Ecke, um sie abzuziehen. Sie griffen stattdessen die Deckfolie und die verformte Folie an der Peel-Ecke und versuchten das PVC der verformten Folie zu zerreißen, indem sie die Ecke hin und her bewegten. Da die verformbare Folie im Gegensatz zu vielen Lebensmittelverpackungen keine Sollbruchstelle besitzt, konnten die Blister auf diese Art nicht geöffnet werden.

Peel-Push-Blister

Beim Öffnen der Peel-Push-Blister wurden keine Probleme durch das Zerteilen der Blisterkarte entlang der Kreuzperforation beobachtet. Der anschließende Peel-Prozess der Papier-Polyesterfolie verursachte weniger Probleme als der Peel-Prozess des Peel-Blisters. Die meisten der Probanden, die den Peel-Push-Blister nicht in der Test-Zeit öffnen konnten, waren nicht in der Lage, den für den Bruch der Deckfolie notwendigen Druck zu applizieren.

2.5 Diskussion

2.5.1 Analytische Methoden zur Bestimmung des Flächengewichtes von Heißsiegellacken

2.5.1.1 Allgemein

Zeitaufwand der Methoden

Bis auf das Wirbelstromverfahren könnte man alle untersuchten Methoden hinsichtlich des Zeitbedarfes optimieren. Das Interferometer könnte über die serielle RS232-Schnittstelle mit einem PC verbunden und über eine Steuerungsdatei konfiguriert werden. Dadurch könnte die Konfigurationszeit der Methode von bislang 80 s auf etwa 10 s reduziert werden. Bei den IR-Methoden, dem impedanzspektroskopischen Verfahren und dem Betarückstreuverfahren ist eine Verkürzung der Messdauer möglich. Während beim Betarückstreuverfahren die Messzeit (20 s in der Methode) frei gewählt werden kann, ist eine Reduktion der Messzeit bei den IR-Methoden und der Impedanzspektroskopie über die Anzahl der aufgenommenen Spektren pro Messvorgang möglich. Bei den IR-Methoden werden 16 Scans pro Messung, bei der impedanzspektroskopischen Methode 15 Scans pro Messung durchgeführt. Zusätzlich könnte der Wellenzahl bzw. der Frequenzbereich der Untersuchung verkleinert werden um die Aufnahmezeit pro Spektrum zu verringern. Da die Impedanzmessung bei der impedanzspektroskopischen Methode nur bei diskreten Frequenzen erfolgt (15 Messpunkte pro Dekade in der Methode), könnte auch die Anzahl der Messpunkte im aufgenommenen Frequenzbereich reduziert werden. Eine beliebige Verkürzung der Messdauer ist jedoch nicht möglich, da alle beschriebenen Veränderungen zu einer Verschlechterung der Methodenpräzision führen. Beim Betarückstreuverfahren wurden die Auswirkungen der Messzeit auf die Präzision demonstriert (siehe 2.4.2.4 Gerätespezifische Robustheitsuntersuchungen; Betarückstreuverfahren; Einfluss der Messzeit auf die Präzision). Für die anderen Methoden wären ähnliche Untersuchungen notwendig, um die Auswirkungen einer Messzeitverkrzung auf die Präzision einzuschätzen.

Kalibrierung der Methoden

Die additiven und systematischen Fehler der Methoden hängen in erster Linie von der Qualität der Methodenkalibrierung (siehe 2.4.2.2) und der Bestimmung der Proben zur Überprüfung der Richtigkeit (siehe 2.4.2.3 Linearität und Richtigkeit der Methoden) ab. Besonders die Anzahl und Größe der Proben sowie die Anzahl der Messungen pro Probe sind von Bedeutung. Je schlechter die Messguterfassung der Messmethode ist, desto größer sollte die Probenzahl und die Messpunktzahl pro Probe gewählt werden um eine ausreichend gute Kalibrierung zu gewährleisten.

Da sich bei der impedanzspektroskopischen Methode die regulären von den selbst beschichteten Folien unterscheiden, wäre eine Kalibrierung mit regulären Folienproben unter der Annahme, dass die Regressionsgerade durch den Koordinatenursprung geht sinnvoller. Der Ursprungsdurchgang kann bei der Methode angenommen werden, da die Regressionsgerade, die in der Kalibrierung durchgeführten Regression den Koordinatenursprung in ihren 95% Konfidenzintervall einschließt.

Aluminiumuntergrund

Keine der untersuchten Methoden zeigt einen signifikanten Einfluss des Aluminiumuntergrundes auf die Messergebnisse der Flächengewichtsbestimmungen des Heißsiegellackes HSL(FEST). Da die Unterschiede zwischen der Matt- und Glanz-Seite der Aluminiumfolie 20 µm hart wesentlich größer sind als die in der Realität zu erwartenden Variationen des Aluminiumuntergrundes einer Folienart, kann davon ausgegangen werden, dass der Einfluss des Untergrundes vernachlässigbar ist und die Methoden trotz dieser Variationen zuverlässige Ergebnisse liefern.

Einfluss der Folienqualität

Um Einflüsse der Folienqualität zu untersuchen, wurden Folienabschnitte manipuliert. Die durch Manipulationen erreichten Qualitätsmängel sind wesentlich stärker, als Qualitätsmängel die üblicherweise bei Folienproben auftreten. Zeigt sich hier kein signifikanter Einfluss auf die Messergebnisse der Bestimmungen (z.B. Interferometrie und IR Methode 2), besitzt die Folienqualität keine Relevanz bei der Durchführung regulärer Messungen.

Zeigen sich hingegen signifikante Einflüsse, so sollten Folienproben vor der Messung visuell auf Mängel überprüft werden, da es ansonsten zu falschen Messergebnissen kommen kann.

Untersuchung der Messbarkeit anderer Folienarten

Die Untersuchung der Messbarkeit anderer Beschichtungen und Folienarten, durch die alleinige Untersuchung der Präzision ist unzureichend, da weder eine Linearität noch eine Richtigkeit der Methoden gezeigt werden kann. Da die Folie DF(PEEL;HSL) einen transparenten Heißsiegelack besitzt und die Methoden-Präzision der meisten Messverfahren in einem ähnlichen Bereich wie bei der gut charakterisierten Folie DF(20 μ m;HSL(FEST)) (Lack HSL(FEST)) liegt, ist eine Eignung der optischen Verfahren und des Betarückstreuverfahrens zur Messung dieser Beschichtungsart jedoch sehr wahrscheinlich. Die deutlich schlechtere Methoden-Präzision, die bei einigen Verfahren bei der Vermessung der Heißsiegelacksschicht von Folie VF(COLDFORM;HSL) auftritt, kommt voraussichtlich durch die im Lack vorhandene Trübung zustande, die auf eine Unverträglichkeit der Heißsiegelackbasiskomponenten zurückzuführen ist. Ob die Bestimmung dieser Heißsiegelackart dennoch möglich ist, könnte nur über die Untersuchung von Folienmustern mit unterschiedlichen Flächengewichten ermittelt werden.

2.5.1.2 Interferometrie

Präzision, Messguterfassung und Richtigkeit

Vergleicht man die untersuchten Messmethoden hinsichtlich aller Ergebnisse miteinander, nimmt die interferometrische Methode eine herausragende Stellung ein. Die Messmethode zeichnet sich durch eine geringe Messunsicherheit (hohe Richtigkeit und Präzision) bei gleichzeitig sehr guter Robustheit aus. Bei Vermessung der Messgerätevergleichsmuster der Beschichtungen über 5,8 g/m² ist die Präzision der Methode relativ konstant, die Messguterfassung verschlechtert sich hingegen mit Zunahme des Heißsiegelack-Flächengewichtes.

Diese Verschlechterung ist auf eine größere Inhomogenität dickerer Beschichtungen zurückzuführen, da die Applikation größerer Heißsiegelack-Flächengewichte zu stärkeren Schichtdickenschwankungen führt. Diese können bei der Charakterisierung der Schichtverteilung mittels Interferometer deutlich erkannt werden (siehe 2.3.1.2).

Durch eine Verlängerung der Messstrecke (Messloch der Messachse, siehe 2.3.2.1 Interferometer) könnte auf Grund der Vergrößerung des erfassten Folienbereiches eine Verbesserung der Messguterfassung erzielt werden.

Erweiterung des Analysenbereiches

Der Abfall der Präzision und der Anstieg der absoluten Fehler bei der Bestimmung der Messgerätevergleichsmuster unterhalb von 4 g/m^2 zeigen, dass hier der lineare Messbereich der Methode verlassen wird. Dies liegt an der Messbereichsbeschränkung, die in der entwickelten Messmethode aktiviert ist. Sie bewirkt, dass Messwerte unterhalb einer optischen von Dicke $4,9 \text{ }\mu\text{m}$ von der Messung ausgeschlossen werden. Besitzt ein Schichtdickenverlauf Messwerte, die oberhalb und unterhalb dieser Grenze liegen, werden die unter der Grenze liegenden Werte bei der Mittelwertbildung nicht berücksichtigt. Der Mittelwert wird ausschließlich aus den Werten oberhalb und zusätzlichen Störsignalen berechnet. Diese treten auf, wenn der Schichtdickenverlauf einer Beschichtung den vorgegebenen Wert der Messbereichsbeschränkung schneidet. Bei der Bestimmung grenzwertiger Muster wird deshalb ein zu hohes Flächengewicht angezeigt. Liegen hingegen alle Messwerte eines Musters unterhalb der Messbereichsbeschränkung, so gibt das Messgerät den Wert 0 aus. Der vorhandene Heißsiegellack wird nicht erfasst.

Eine Festlegung der Messbereichsbeschränkung unterhalb von $4,9 \text{ }\mu\text{m}$ ist mit dem Messgerät CHR 150-E nicht möglich. Obwohl das Messgerät bei deaktivierter Messbereichsbeschränkung sogar optische Dicken unterhalb von $2 \text{ }\mu\text{m}$ erfassen kann, ist eine Messung mit deaktivierter Messbereichsbeschränkung bei der entwickelten Methode nicht möglich, da die Messung auf Aluminium zu einem kontinuierlichen, fehlerhaften Signal führt, das vom Messgerät als $2,41 \text{ }\mu\text{m}$ optischer Dicke interpretiert und ohne aktivierte Messbereichsbeschränkung in die Mittelwertberechnung mit einbezogen wird.

Eine Möglichkeit zur Erweiterung des Messbereiches wäre die Aufzeichnung von einzelnen Messwerten (Messwertmittelwertbildung = 1) mit deaktivierter Messbereichsbeschränkung.

Nach Übertragung der Messwerte über die serielle RS232-Schnittstelle des Messgerätes auf einen PC könnte eine Softwareverarbeitung der Daten erfolgen. Durch Ausschluss von Messwerten unterhalb von $2,5 \mu\text{m}$ könnte das fehlerhafte Messsignal ($2,41 \mu\text{m}$) beseitigt und anschließend der Mittelwert der verbleibenden Signale berechnet werden. Die beschriebene Vorgehensweise würde eine Messbereichserweiterung um $2,4 \mu\text{m}$ optischer Dicke (bzw. $1,86 \text{ g/m}^2$ des Flächengewichtes von HSL(FEST)) bewirken. Damit würde sich bei der Bestimmung von HSL(FEST) ein unteres Limit von $3,74 \text{ g/m}^2$ ergeben. Somit könnte der gesamte Spezifikationsbereich des Heißsiegelackes HSL(FEST) erfasst werden. Mit der Software CHRview ist die Speicherung von Messdaten in eine txt-Datei möglich. Eine manuelle Auswertung der Daten mittels Microsoft Excel zeigte, dass die beschriebene Vorgehensweise zum Erfolg führt [75].

Robustheit

Die Robustheit der interferometrischen Messmethode stellt keine Probleme dar. Die Messungen von Folien verschiedener Chargen und unterschiedlicher Beschaffenheit sowie die getesteten Parameterveränderungen wirken sich nicht signifikant auf die Ergebnisse der Messungen aus. Knicke und Kratzer in der Folie führen sehr wahrscheinlich dazu, dass das Messgerät auf Grund diffuser oder fehlgeleiteter Reflektion keine gültigen Signale erhält. Die Mittelwertbildung aus den verbleibenden gültigen Signalen der intakten Folienbereiche, scheint bei den Untersuchungen zu genügen, um das Flächengewicht der Proben korrekt zu erfassen. Andererseits kommt es nach diesem Prinzip zu einer fehlerhaften Erfassung des Flächengewichtes beim Vorhandensein von Lackfehlstellen im Folienmuster, da ebenso nur aus gültigen Signalen der intakten Folienbereiche ein Mittelwert gebildet wird, während die Lackfehlstellen, welche ungültige Signale erzeugen, nicht in die Mittelwertberechnung einfließen. Eine Erfassung von Lackfehlstellen ist erst dann möglich, wenn innerhalb der gesamten Messstrecke (Messloch der Messachse, siehe 2.3.2.1 Interferometer) keine gültigen Signale erzeugt werden, da nur dann vom Messgerät der Mittelwert 0 ausgegeben wird.

Andere Folienarten

Vergleicht man die Vermessung des Heißsiegellackes der Folienart VF(COLDFORM;HSL) und der PVC-Schicht der Folienart VF(COLDFORM;PVC60) mit den Bestimmungen des Heißsiegellackes HSL(FEST), zeigt das Messverfahren bei diesen Folienarten eine wesentlich schlechtere Präzision.

Letztere Abnahme der Präzision, ist vermutlich auf die erhebliche Schichtdickenschwankung der PVC-Laminatfolie zurückzuführen. Die auf die Schichtdicke bezogene Präzision (relative Präzision) liegt jedoch in einem ähnlichen Bereich wie die relative Präzision bei der Bestimmung des Heißsiegellackes HSL(FEST). Insgesamt kann die Präzision der Bestimmung als ausreichend bewertet werden, da die Spezifikation der Dicke des PVC-Laminates mit $\pm 10\%$ der Foliendicke wesentlich größere Variationen zulässt als die Spezifikation der Heißsiegellacke.

Die schlechtere Präzision bei der Bestimmung des Heißsiegellackes von VF(COLDFORM;HSL) deutet dagegen tatsächlich darauf hin, dass das Verfahren zur Bestimmung dieser Folienart schlechter geeignet ist, als zur Bestimmung von HSL(FEST). Dies liegt voraussichtlich an einer Unverträglichkeit der Lackbasiskomponenten, die zu einer deutlichen Trübung des Lackes (teiltransparente Schicht) führt. Treffen die Lichtstrahlen des Interferometers auf eine Grenzfläche im inhomogenen Lack, ist eine diffuse Reflektion und in der Folge ein ungünstiges Messsignal wahrscheinlich. Da ein Messergebnis der interferometrischen Methode auf eine Mittelwertbildung vieler Einzelsignale beruht, bewirkt eine erhebliche Reduktion der Anzahl gültiger Einzelsignale eine Verschlechterung der Methodenpräzision.

Zur Messungen komplett lichtundurchlässiger Schichten (z.B. Papierlaminatfolien) ist die interferometrische Methode auf Grund ihres Messprinzips nicht geeignet.

Praktische Aspekte

Die interferometrische Methode kann nach den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Kriterien in den Routinebetrieb der pharmazeutischen Qualitätskontrolle integriert werden. Eine Qualifizierung und Funktionsüberprüfung des Messgerätes ist mit Hilfe der beschriebenen Luftspaltstandards (siehe 2.4.2.6) zuverlässig möglich. Die Messdauer der Methode ist sehr gering und bietet damit eine erhebliche Verbesserung gegenüber der bisher eingesetzten gravimetrischen Bestimmung des Heißsiegellackflächengewichtes.

Allerdings ist die Konfiguration des Messgerätes aufwendig und fehleranfällig, da sie an einem Viertastensystem erfolgt und falsche Einstellungen nicht unmittelbar erkannt werden können. Zur Optimierung der Methode wäre es sinnvoll das Messgerät über die serielle RS232-Schnittstelle und eine entsprechende Software zu konfigurieren.

2.5.1.3 IR-Methode 1 (Absorption)

Präzision, Messguterfassung und Richtigkeit

Die IR-Methode 1 eignet sich nicht für die Beschichtungsbestimmung regulärer Folien, da eine gute Präzision, Messguterfassung und Richtigkeit nur bei der Bestimmung sehr dünner Beschichtungen unterhalb der üblichen Spezifikationen (5 g/m^2 - 9 g/m^2) möglich ist. Das eigentliche IR-Spektrum ist bei den Messungen von einem Interferenzsignal überlagert. Mit zunehmender Beschichtungsdicke steigt dessen Frequenz. Ab ca. 6 g/m^2 wird eine korrekte Integration der Bandenfläche unmöglich, da die Interferenzmaxima und -minima je nach Lage zur Bandenfläche addiert bzw. subtrahiert werden. Der lineare Messbereich der Methode wird jedoch schon vor dem Auftreten der Interferenzproblematik verlassen. Bereits bei Flächengewichten ab $2,85 \text{ g/m}^2$ des Heißsiegellackes HSL(FEST) zeigt sich eine Zunahme des absoluten Fehlers. Durch den starken systematischen Fehler sinkt die kritische Messgerätefähigkeit der Methode und unterschreitet bereits im definierten Analysenbereich den Grenzwert von 1,33. Der systematische Fehler bei der Bestimmung der Richtigkeit könnte durch die Definition eines kleineren Analysenbereiches als 0 g/m^2 bis $5,85 \text{ g/m}^2$ erheblich verringert werden. Will man mit der IR-Absorption exakte Bestimmungen mit niedrigem absolutem Fehler durchführen, sollte die obere Grenze des Analysenbereiches auf maximal 2 g/m^2 beschränkt werden. Zur Kalibrierung der Methode sollten ebenfalls keine dickeren Beschichtungen verwendet werden.

Erweiterung des Analysenbereiches

Eine Erweiterung des Analysenbereiches könnte durch den Einsatz anderer IRRAS-Einheiten zur Reflexions-Absorptionsmessung möglich werden. Die in dieser Arbeit verwendete Einheit, besitzt einen Einfallswinkel von 45° .

Beim Einsatz wesentlich steilerer Einfallswinkel könnte die Strecke, welche die IR-Strahlung bei der Messung in der Beschichtung zurücklegen muss verringert werden. Das Auftreten der Interferenzproblematik und die Grenze des linearen Messbereiches würden folglich zu dickeren Beschichtungen verschoben.

Robustheit

Bei der Bestimmung der Chargenabhängigkeit der Messungen mittels Regressionsanalyse zeigen die Residuen der Muster aus unterschiedlichen Chargen eine signifikant größere Streuung als die Residuen der Kalibrierproben. Die größere Streuung der Messergebnisse ist plausibel, da die Folienproben regulärer Chargen, im Gegensatz zu den Kalibrierproben, außerhalb des definierten Analysenbereiches der Methode liegen.

Die Erfassung von Lackfehlstellen ist mit der Methode möglich. Bei den Messergebnissen nach Manipulation des Folienmusters zeigt sich eine signifikant größere Streuung, als bei den Messergebnissen vor Manipulation. Die größere Streuung kommt zustande, weil einige Messungen auf der intakten Folie, andere auf der manipulierten Lackaussparung durchgeführt wurden. Nebeneffekt der hohen Streuung der Werte ist, dass t-Test und Mann-Whitney-U Test bei der gewählten Messpunktanzahl ($N_1, N_2 = 5$) nicht zu signifikanten Ergebnissen führen.

Praktische Aspekte

Die IR-Methode 1 eignet sich nur für die Bestimmung sehr dünner Beschichtungen. Die Qualifizierung der IRRAS-Einheit ist im Gegensatz zur Qualifizierung des IR-Gerätes und der Software aufwendig, da der Hersteller keine Hilfestellungen gibt. Zur Funktionsüberprüfung könnte bei der Qualifizierung des Messgerätes die Absorption einer kalibrierten Einstellfolie (Kalibrierfolienset Kal-NS C14) aus Kunststoff gemessen und dokumentiert werden. Durch messtägliche Vermessung dieser Folie wäre es möglich einen gleichbleibenden Systemzustand sicherzustellen. Die Durchführung der Messungen ist einfach, die Dokumentation der Messergebnisse ist gut über die Standardsoftware des IR-Messgerätes möglich. Die Dauer der Messung ist mit 65 Sekunden zwar hoch, fällt jedoch nicht ins Gewicht wenn das gemessene IR-Spektrum zusätzlich zum Identitätsnachweis der Beschichtung genutzt wird.

2.5.1.4 IR Methode 2 (Interferenz)

Präzision, Messguterfassung, Richtigkeit und Analysenbereich

Die IR Methode 2 erlaubt die Bestimmung der Heißsiegellackbeschichtung von Aluminium-Blisterfolien im üblichen Spezifikationsbereich von 5 g/m² bis 9 g/m². Die Methodenpräzision ist zwar niedriger als die der interferometrischen Methode, dennoch wird im definierten Analysenbereich von 2,85 g/m² bis 14,43 g/m² ausreichende Messgerätefähigkeit (>1,33) erreicht. Wie auch bei der interferometrischen Methode sinkt die Messguterfassung mit Zunahme des Flächengewichtes der untersuchten Folienproben, wahrscheinlich auf Grund der höheren Inhomogenität dickerer Beschichtungen. Die Bestimmung der Richtigkeit mittels Regressionsanalyse zeigt sehr niedrige additive und systematische Fehler. In der Folge weist die kritische Messgerätefähigkeit der Methode ähnliche Fähigkeitsindizes auf wie die Messgerätefähigkeit. Betrachtet man hingegen die einzelnen Bestimmungen der Messgerätevergleichsmuster, fällt auf, dass die absoluten Fehler im Analysenbereich der Methode vom Flächengewicht der vermessenen Messgerätevergleichsmuster abhängen. Im Gegensatz zu den Messgerätevergleichsmustern unterschiedlicher Flächengewichte, führen die Bestimmungen der Matt- und Glanzmuster, welche unter Verwendung des gleichen K-Stabes beschichtet wurden und daher vergleichbare Flächengewichte besitzen, zu ähnlichen absoluten Fehlern. Die Ursache hierfür könnte in dem, zur Auswertung herangezogenen Wellenzahlbereichs liegen. In Kapitel 2.4.2.4 (Gerätespezifische Robustheitsuntersuchungen; Infrarot-Reflexions-Absorptions-Spektroskopie (IRRAS); Abhängigkeit der Messergebnisse vom ausgewerteten Wellenzahlbereich) wird gezeigt, dass die Messergebnisse der Methode erheblich vom zur Auswertung herangezogenen Wellenzahlbereich abhängen. Aus diesem Grund werden in der Methode bestimmte Extrema definiert, die zur Auswertung herangezogen werden dürfen. Dennoch kommt es bei den Bestimmungen unterschiedlicher Flächengewichte, auf Grund der Lage und der Frequenz der Extrema, zu geringfügigen Variationen des herangezogenen Wellenzahlbereiches. Diese Variationen scheinen sich in moderatem Maße auf die absoluten Fehler der Bestimmungen auszuwirken.

Robustheit

Hinsichtlich der Robustheit, sind die Messungen der IR Methode 2 (Interferenz) vergleichbar mit den Messungen der interferometrischen Methode. Die Variation von Folienchargen sowie die Veränderungen der Folienbeschaffenheit zeigen keinen Einfluss auf die Resultate der Bestimmungen. Lackaussparungen können durch die IR Methode 2 ebenfalls nicht erkannt werden. Befinden sich im Messbereich intakte Beschichtungsbereiche, so führen diese zur Bildung eines Interferenzsignales mit schichtdickenabhängiger Frequenz. Unbeschichtete Folienbereiche bewirken zwar eine Verringerung der Signalintensität, haben jedoch keinen Einfluss auf die Frequenz des Interferenzsignales.

Die zweimalige Bestimmung eines Folienabschnittes mit unterschiedlicher Blendengröße führt zu signifikanten Unterschieden. Da es nach dem Messprinzip nicht zu einer Veränderung der Frequenz in Abhängigkeit von der Blendengröße kommen kann, wird der Unterschied wahrscheinlich durch eine andere Lage des Interferenzsignals im Spektrum verursacht, die eine Veränderung des Wellenzahlbereiches bei der Auswertung der Spektren zur Folge hat. Der Einfluss des zur Auswertung herangezogenen Wellenzahlbereiches auf die Ergebnisse der Messungen, kann durch die Vorgabe der Extrema zur Auswertung eingeschränkt, jedoch nicht vollständig beseitigt werden.

Andere Folienarten

Die Präzision der Bestimmung bei Folien mit verschiedenen Heißsiegelacken, ist mit der Präzision bei der Vermessung der Folienart DF(20 μ m;HSL(FEST)) (Heißsiegellack HSL(FEST)) vergleichbar. Im Gegensatz zur interferometrischen Methode nimmt die Präzision bei der Bestimmung des Heißsiegellackes der Folienart VF(COLDFORM;HSL) nicht ab. Da die IR-Methode 2 eine wesentlich größere Folienfläche erfasst, scheinen die im Lack enthaltenen Inhomogenitäten keinen negativen Einfluss auf die Bestimmung zu haben.

Bei der Bestimmung der PVC-Schicht der Folie VF(COLDFORM;PVC60) zeigt sich hingegen eine deutlich schlechtere Methodenpräzision. Ebenso ergibt die lineare Regression zwischen der gravimetrischen Bestimmung von PVC-Laminaten und der Bestimmung mittels IR Methode 2 ein niedriges Bestimmtheitsmaß ($R^2 = 0,9874$). Ursächlich für die hohe Messunsicherheit sind vermutlich Schwierigkeiten bei der Auswertung der Spektren.

Das Interferenzsignal besitzt bei den Messungen der PVC-Schichten eine sehr hohe Frequenz. Die Interferenz ist unsymmetrisch, Extrema sind teilweise nicht erkennbar. Folglich ist die Bestimmung der Wellenzahl der Extrema nicht exakt möglich. Zusätzlich kann der Wellenzahlbereich zur Auswertung nicht über eine Konvention definiert werden.

Zur Messung von IR-Strahlungsundurchlässigen Schichten (z.B. Papierlaminatfolien) ist die IR Methode 2 auf Grund ihres Messprinzips nicht geeignet.

Praktische Aspekte

Der Qualifizierungsaufwand der IR Methode 2 entspricht dem von IR Methode 1, da beide Methoden das gleiche Equipment nutzen. Für die IR Methode 2 kann jedoch eine Linearität der IRRAS-Messeinheit gezeigt werden (siehe 2.4.2.6). Im Gegensatz zu IR Methode 1 erlaubt der Analysenbereich von IR Methode 2 die Vermessung unterschiedlich dicker Einstellfolien des Kalibrierfoliensets Kal-NS C14. In der Qualifizierung kann somit eine lineare Regression zwischen den Messergebnissen der IR Methode 2 und den realen Dicken der zertifizierten Einstellfolien erfolgen, die Regressionsparameter (y-Achsenabschnitt und Steigung) können dokumentiert werden. Bei späteren Funktionsüberprüfungen, können die Einstellfolien erneut vermessen werden. Durch einen Abgleich der Regressionsparameter kann ein gleich bleibender Systemzustand sichergestellt werden. Die Dokumentation der Messergebnisse ist identisch zu IR Methode 1. Die Auswertung der Spektren ist aufwendiger, da die Wellenzahl zweier Extrema bestimmt werden muss. Der hohe Zeitaufwand der Methode (95 s) fällt jedoch nicht ins Gewicht, wenn das IR-Spektrum zusätzlich zum Identitätsnachweis der Beschichtung genutzt wird.

2.5.1.5 Betarückstreuverfahren

Präzision, Messguterfassung, Richtigkeit und Analysenbereich

Obwohl das Betarückstreuverfahren die schlechteste Präzision der untersuchten Messmethoden und damit per Definition auch die niedrigste Messgerätefähigkeit besitzt (siehe Formel 56), ist die Messguterfassung des Verfahrens vergleichbar mit der Messguterfassung der interferometrischen Methode und der IR Methode 2.

Eine repräsentative Bestimmung des Flächengewichtes mit dem Betarückstreuverfahren, erfordert demzufolge nicht mehr Messungen als mit der interferometrischen Methode oder der IR Methode 2.

Eine Erhöhung der Präzision durch eine Verlängerung der Messzeit (siehe 2.4.2.4 Gerätespezifische Robustheitsuntersuchungen; Betarückstreuverfahren; Einfluss der Messzeit auf die Präzision) könnte sogar zu einer überlegenen Messguterfassung der Methode führen, da die bei der Messguterfassung ermittelte Streuung der Werte offenbar hauptsächlich durch die schlechte Präzision des Messverfahrens zustande kommt. Wie die beiden anderen Methoden zeigt auch das Betarückstreuverfahren auf Grund der inhomogeneren Schichtverteilung bei Messgerätevergleichsmustern mit hohen Flächengewichten einen Abfall der Messguterfassung bei deren Vermessung.

Der Kalibrierbereich der Methode sollte lediglich den gewünschten Analysenbereich einschließen, da die Methode kein lineares Messverhalten zeigt. Je kleiner der Kalibrier- und Analysenbereich ist, desto besser kann eine Linearität der Methode angenommen werden.

Die Bestimmung der Richtigkeit zeigt einen hohen additiven Fehler der Methode. Voraussichtlich kommt der additive Fehler durch eine zu ungenaue Kalibrierung der Methode zustande. Die viermalige Messung von 8 Folienabschnitten scheint nicht ausreichend. Bei der Durchführung zukünftiger Kalibrierungen sollte deshalb sowohl die Anzahl der Messungen pro Probe, als auch die Probenanzahl erhöht werden.

Robustheit

Während sich bei Messungen von Folien verschiedener Chargen keine signifikanten Unterschiede zeigen, wirken sich die Folienbeschaffenheit (Kratzer, Knicke und Lackfehlstellen) und auch die Aluminiumart (hart/weich) signifikant auf die Messergebnisse aus. Die Veränderung der Rückstreurrate durch eine Entfernung von Lack (= Lackfehlstellen) ist schlüssig, da dies dem Messprinzip der Methode entspricht. Die Veränderung der Rückstreurrate durch Kratzer und Knicke könnte hingegen durch eine Veränderung des Abstandes zwischen Folienoberfläche und Sonden-Öffnung zustande kommen. Die Ursache für die Veränderung der Rückstreurrate in Abhängigkeit von der Aluminiumart scheinen die unterschiedlichen Aluminiumlegierungen zu sein.

Während harte Aluminiumfolien einen Eisenanteil von ca. 0,8% besitzen, werden bei weichen Aluminiumfolien Legierungen mit Eisenanteilen von 1-1,4% eingesetzt [82]. Obwohl die Ordnungszahl des Eisens (26) deutlich höher als die von Aluminium (13) ist, zeigen die harten Folien im Versuch eine höhere Rückstreurrate. Die Ordnungszahlabhängigkeit des Messverfahrens spielt bei der beobachteten Veränderung der Rückstreurrate offensichtlich nur eine untergeordnete Rolle. Jedoch könnten andere Legierungseigenschaften wie die z.B. die Dichte des Materials für diesen Effekt verantwortlich sein.

Andere Folienarten

Die Bestimmung anderer Heißsiegelackarten zeigt keine nennenswerte Veränderung der Präzision der Messmethode. Die Messung der Heißsiegelackbeschichtung der Folienart VF(COLDFORM;HSL) verursacht erwartungsgemäß keine Probleme, da die Durchdringungsfähigkeit von Betastrahlen hauptsächlich von der Ordnungszahl der im Beschichtungsmaterial enthaltenen Atome und nicht von der Lichtdurchlässigkeit beeinflusst wird. Deshalb eignet sich die Methode sowohl zur Bestimmung von Beschichtungen mit dispergierten Feststoffpartikeln als auch zur Bestimmung nicht transparenter Beschichtungen. Die Bestimmung von PVC-Laminaten ist dagegen nicht möglich, da die Maximalenergie der genutzten C14-Strahlungsquelle nicht ausreicht, um die PVC-Laminatfolien der Dicke 60 µm zu durchdringen. Der Einsatz einer Strahlungsquelle höherer Energie (siehe 1.4.1.3 Strahlungsquelle) könnte jedoch die Bestimmung dickerer Beschichtungsarten ermöglichen.

Praktische Aspekte

Das Betarückstreuverfahren kann nach den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Kriterien in den Routinebetrieb der pharmazeutischen Qualitätskontrolle integriert werden. Durch die Vermessung eines robusten Standards (z.B. Planglas) bei der Qualifizierung könnte durch spätere Funktionsüberprüfungen eine gleich bleibende Rückstreurrate nachgewiesen werden. Das Betarückstreuverfahren besitzt wie auch das Wirbelstromverfahren eine kurze Messdauer (25 s bzw. 6 s). Die Durchführung einer Messung ist bei beiden Methoden einfacher als bei den anderen in dieser Arbeit untersuchten Verfahren. Die Gerätesoftware ist für die Qualitätskontrolle konzipiert. Neben dem Einstellen bestimmter Benutzerrechte, ist eine umfassende Dokumentation von Messdaten möglich.

Eine Kombination des Betarückstreuverfahrens mit dem Wirbelstromverfahren scheint sinnvoll, da beide Verfahren die gleiche Auswerteeinheit (Fischerscope MMS PC) nutzen und zur Messung unterschiedlicher Beschichtungsdicken geeignet sind. Durch die Kombination der Verfahren könnte ein breites Spektrum an Beschichtungs- und Folienarten bestimmt werden.

2.5.1.6 Impedanzspektroskopie

Präzision, Messguterfassung, Richtigkeit und Analysenbereich

Die impedanzspektroskopische Methode besitzt bei der Bestimmung dünner Beschichtungen die höchste Präzision aller getesteten Messmethoden. Mit Zunahme der Beschichtungsdicke nimmt jedoch die Präzision und damit auch die ausgezeichnete Messgerätefähigkeit der Methode stark ab. Bei Beschichtungsdicken von ca. 18 g/m² des Lackes HSL(FEST) wird der Grenzwert der Messgerätefähigkeit von 1,33 unterschritten. Die Abnahme der Präzision ist plausibel, da die Messmethode auf einer Bestimmung der Kapazität beruht.

Bei der Bestimmung der Präzision durch wiederholte Messung unterschiedlich dicker Beschichtungen zeigt das Messverfahren unabhängig von der Größe der bestimmten Kapazitäten ähnliche Standardabweichungen. Da in der Methode jedoch der reziproke Wert der Kapazität zur Berechnung der Schichtdicke herangezogen wird, ist die berechnete Präzision der Messungen bei dünnen Beschichtungen (hohe Kapazitäten) um ein vielfaches höher als bei dicken Beschichtungen (niedrige Kapazitäten). Auf Grund dieser Gegebenheit eignet sich die Methode besser für die Bestimmung dünner Beschichtungen.

Die Messguterfassung der Methode ist sehr gut. Dennoch kommt es zu einer höheren Streuung der Messwerte als nach der hohen Präzision und der großen Messfläche der Methode zu erwarten wäre. Offenbar kann die gute Reproduzierbarkeit der Messungen nur bei exakt gleichen Messbedingungen (gleicher Messort, keine Veränderung der Messanordnung) erzielt werden.

Die Richtigkeit der Methode ist gut, wenn die bestimmten Muster von der Beschichtungsstruktur mit den Mustern der Kalibrierung übereinstimmen (siehe 2.5.1.6 Robustheit).

Zur Kalibrierung der Methode wurden die Muster durch einzelne Messungen bestimmt, da es bei wiederholten Messungen und damit längerer Einwirkzeit des Puffers zum Drift der Messwerte (siehe 2.4.2.4 Gerätespezifische Robustheitsuntersuchungen; Impedanzspektroskopie; Einfluss der Pufferaufnahme der Beschichtung) und folglich zu einer fehlerhaften Kalibrierung kommen kann.

Robustheit

Während Veränderungen der Pufferkonzentration und der Probenfläche keine nennenswerten Einflüsse auf die Messergebnisse der Methode ausüben, muss bei der Probenvorbereitung darauf geachtet werden, dass die richtige Menge Puffer appliziert wird. Nach Auftragen des Puffers muss die Messung unmittelbar erfolgen, da es zu einem Driften der Messwerte mit zunehmender Einwirkzeit kommt. Ursächlich sind voraussichtlich die Einwanderung des Puffers in die Beschichtung und anschließende Quellvorgänge, die zu einem zunehmenden Phasenwinkelabfall im niedrigen Frequenzbereich der Messungen führen. Mit zunehmender Einwirkzeit verliert die Beschichtung ihre kapazitiven Eigenschaften. Für die Geschwindigkeit und das Ausmaß des Drifts spielt die Porosität der Beschichtung eine entscheidende Rolle [76].

Ein weiteres Problem zeigt sich bei der Beschichtungsbestimmung unterschiedlicher, regulärer Folienchargen. Untereinander entsprechen sich die Messergebnisse der regulären Folien wie man an der niedrigen Standardabweichung der Residuen ($0,0795 \text{ g/m}^2$) erkennen kann. Der Mittelwert der Residuen weicht jedoch geringfügig (ca. $0,2 \text{ g/m}^2$) von dem Mittelwert der selbst beschichteten Folienmuster ab. Die Unterschiede zwischen selbst hergestellten und regulären Folienbeschichtungen, könnten durch die im Vergleich zur manuellen Herstellung abweichende Lackapplikation und Trocknung bei der industriellen Fertigung zustande kommen. Möglicherweise führt dies zu unterschiedlichen Oberflächenstrukturen oder Porositäten der Beschichtungen. Dagegen sind unterschiedliche Restlösungsmittelgehalte oder die Feuchte der Beschichtung als Ursachen unwahrscheinlich, da weder die Trocknung noch die Einlagerung regulärer Folien unter hoher Luftfeuchte zu signifikanten Veränderungen der Messergebnisse führt (siehe 2.4.2.4 Gerätespezifische Robustheitsuntersuchungen; Impedanzspektroskopie; Einfluss von Restlösungsmitteln und Lackfeuchte).

Eine Ermittlung der Schichtdicke ist mit der Methode folglich nur möglich, wenn bei der Kalibrierung der Methode und der Bestimmung von Beschichtungen gleiche Folienqualitäten eingesetzt werden. Hierzu müssten die Folienmuster zur Kalibrierung der Methode jedoch unter den gleichen Bedingungen wie die regulären, industriellen Folien gefertigt werden.

Ebenso wie die Art der Lackapplikation führt jede Manipulation der Folien, zu signifikanten Veränderungen der Messergebnisse. Nadellöcher, Kratzer und Lackfehlstellen führen durch die Pufferlösung zur Bildung leitfähiger Kontakte zwischen der Zylinderelektrode und der Aluminiumschicht der zu bestimmenden Folie. In der Folge gehen die kapazitiven Eigenschaften der Messanordnung verloren. Da es über die Fehlstelle zum Ladungsausgleich kommt, ist die in der Aluminiumfolie und Zylinderelektrode gespeicherte Ladung deutlich reduziert. Versuch 2.4.2.4 (Gerätespezifische Robustheitsuntersuchungen; Impedanzspektroskopie; Pufferabhängigkeit der Erkennung von Lackfehlstellen) zeigt, dass der Verlust der kapazitiven Eigenschaften sowohl von der Größe einer Lackfehlstelle als auch von der Leitfähigkeit des Puffers abhängig ist.

Die Manipulation der Folien durch Knickstellen führt trotz intakter Beschichtung ebenfalls zu einer signifikanten Veränderung der Messergebnisse. Ursache hierfür könnte eine Veränderung des elektrischen Feldes zwischen den Platten des Kondensators durch die Unebenheit der Aluminiumschicht sein.

Andere Folienarten

Bei der Bestimmung des Heißsiegelackes der Folienart VF(COLDFORM;HSL) und der PVC-Schicht der Folienart VF(COLDFORM;PVC60) zeigt das Messverfahren wesentlich schlechtere Präzisionen als bei den Bestimmungen des Heißsiegelackes HSL(FEST). Die schlechte Präzision bei der Bestimmung von VF(COLDFORM;PVC60) und das schlechte Bestimmtheitsmaß bei der Untersuchung der Messlinearität zur Bestimmung von PVC-Laminaten ($R^2 = 0,9833$) kommen zum Teil durch die im Vergleich zur Heißsiegelackbeschichtung sehr großen Dicken der PVC-Schichten zustande. Die Ursachen für die Abnahme der Methodenpräzision bei dickeren Beschichtungen wurden bereits im Abschnitt 2.5.1.6 (Präzision, Messguterfassung, Richtigkeit und Analysenbereich) diskutiert.

Die schlechte Präzision bei der Bestimmung von VF(COLDFORM;HSL) könnte wiederum durch die Unverträglichkeiten der Basiskomponenten des Heißsiegelackes zustande kommen. Diese machen eine höhere Porosität der Beschichtung wahrscheinlich.

Konsequenz ist eine schnellere Aufnahme des Puffers durch die Beschichtung, wodurch deren dielektrischen Eigenschaften verändert werden und ein schnelleres Driften der Messwerte (2.4.2.4 Gerätespezifische Robustheitsuntersuchungen; Impedanzspektroskopie; Einfluss der Pufferaufnahme der Beschichtung) bewirkt wird.

Bei der Bestimmung der Präzision durch wiederholte Messungen führt der Messwertdrift zu einer höheren Streuung der Messwerte. Da bei der Bestimmung der PVC-Schicht ebenso ein schnelleres Driften der Messwerte stattfindet, ist davon auszugehen, dass nicht nur deren Schichtdicke sondern auch deren Porosität für die schlechte Präzision der Methode verantwortlich ist. Da sich das Messobjekt während der Messung verändert, ist mit der impedanzspektroskopischen Methode eine Bestimmung der Methodenstreuung unter Wiederholbedingungen (Wiederholpräzision), nach der Definition der ICH Q2 R1 [11] nicht möglich.

Praktische Aspekte

Die impedanzspektroskopische Methode kann in den Routinebetrieb der pharmazeutischen Qualitätskontrolle integriert werden. Eine Qualifizierung und Funktionsüberprüfung der Methode ist sehr leicht über die Bestimmung der Kapazität von Folienkondensatoren möglich (siehe 2.4.2.6 Impedanzspektroskopie). Die Messdauer der Methode ist mit 50 s akzeptabel. Die Durchführung der Messung ist einfach, da mit der Software des Messgerätes ein Mess-Batch erstellt werden kann, der das Gerät automatisch konfiguriert, die Messung durchführt, das Impedanzspektrum fittet und letztlich das Messergebnis ausgibt (reziproke Kapazität). Korrekte Schichtdickenbestimmungen sind jedoch nur möglich, wenn bei der Kalibrierung der Methode und bei den Bestimmungen Folien vergleichbarer Qualität eingesetzt werden.

Da die Methode das Flächengewicht nicht spezifisch erfasst, ist der Einsatz zur quantitativen Analyse von Beschichtungen fraglich.

Allerdings führen die Untersuchungen zum Einfluss der Heißsiegellackdicke auf die Qualität von Blisterverpackungen (siehe 2.4.4) zu dem Schluss, dass Fehlstellen in der Heißsiegellackbeschichtung ein höheres Qualitätsrisiko als ein außerhalb der Spezifikation liegendes Flächengewicht darstellen. Um derartige und andere Veränderungen der Folienqualität zu detektieren, wäre die vorgestellte Methode aufgrund ihrer hohen Sensitivität gegenüber solchen Veränderungen das Mittel der Wahl.

2.5.1.7 Wirbelstromverfahren

Präzision, Messguterfassung, Richtigkeit und Analysenbereich

Das Wirbelstromverfahren zeigt über den gesamten Beschichtungsbereich der Messgerätevergleichsmuster eine schlechte Robustheit. Eine Reproduzierbarkeit der Messergebnisse kann nur erzielt werden, wenn die Messungen, wie bei der Bestimmung der Wiederholpräzision, an der gleichen Messposition durchgeführt werden. Ein Wechsel der Messposition, wie bei der Bestimmung der Messguterfassung, führt zu einer erheblichen Streuung der Messwerte. Auf Grund dessen war eine gute Kalibrierung der Methode mit der verwendeten Messpunkt- und Probenanzahl nicht möglich. In der Folge zeigen sich bei der Bestimmung der Richtigkeit ein hoher additiver und systematischer Fehler. Die hohe Streuung beim Wechsel der Messposition kommt vermutlich durch Veränderungen beim Aufsetzen der Sonde zustande. Ein durch die Foliengeometrie verändertes Aufsetzen könnte neben der Veränderung des Abstandes zwischen Aluminiumoberfläche und Sonde zur Ausbildung veränderter Wirbelströme in der Aluminiumschicht und zu einer Veränderung der Wechselwirkung zwischen dem ausgebildeten Magnetfeld und dem Magnetfeld der Sonde führen. Um trotz der mangelhaften Robustheit einen Analysenbereich definieren zu können, wurde ein Flächengewichtsbereich ausgewählt, in dem die absoluten Fehler der Bestimmungen zumindest keinen Trend zeigten.

Robustheit

Die mangelnde Robustheit bei der Bestimmung der Messgerätevergleichsmuster zeigt sich in erhöhtem Maße bei der Untersuchung von Folien aus verschiedenen Chargen und Folien mit manipulierter Folienqualität.

Außer bei der Nadellochmanipulation kommt es bei allen Untersuchungen erwartungsgemäß zu einer signifikanten Veränderung der Messergebnisse.

Besonders stark wirkt sich eine Veränderung der Folienebenheit, wie bei der Manipulation durch Knicke oder Kratzer aus. Dies bestätigt die Annahme, dass das plane Aufsetzen der Sonde eine entscheidende Rolle bei der Messung spielt.

Bei der Bestimmung der Kalibrierfolien auf unterschiedlich dicken Aluminiumsubstraten zeigen die Messungen auf 20 µm Aluminiumfolien signifikante Unterschiede zu den Messungen auf dickeren Aluminiumfolien (38 µm und 45 µm). Folglich muss angenommen werden, dass die Bestimmung von Beschichtungen auf 20 µm dicken Aluminiumfolien sowohl durch die Beschichtungsdicke als auch die Aluminiumdicke am Ort der Messung beeinflusst wird. Dies ist plausibel, da die Dicke der Aluminiumfolie mit 20 µm weit unter der berechneten kritischen Eindringtiefe (31,2 µm) des Sonden-Magnetfeldes liegt (siehe 1.4.1.5). Der Einfluss des Aluminiumuntergrundes kann hingegen bei dickeren Folien vernachlässigt werden. Da sich kein Unterschied bei der Bestimmung der Kalibrierfolien zwischen dem Aluminiumuntergrund 38 µm und 45 µm zeigt, ist davon auszugehen, dass auch die Aluminiumdickenschwankung, die auf Grund der Spezifikation auftreten könnte (35-41 µm bzw. 41-49 µm), nicht zu einer signifikanten Veränderung der Messergebnisse führt. In der Praxis kann eine grobe Bestimmung der Beschichtungsdicke jedoch auch auf der 20 µm dicken Aluminiumfolie durchgeführt werden, da die Spezifikation eine Aluminiumdicke zwischen 18,4 µm und 21,6 µm vorschreibt.

Da sich die Bestimmungen der Kalibrierfoliendicken auf Aluminiumfolien der Dicke 19,8 µm und 38,1 µm nur um etwa 4 µm unterscheiden, wirken sich die Aluminiumdickenunterschiede innerhalb des engen Spezifikationsbereiches der 20 µm-Aluminiumfolie, die mit maximal 3,2 µm deutlich kleiner als die Unterschiede zwischen der 19,8 µm- und der 38,1 µm-Aluminiumfolie sind, voraussichtlich nur geringfügig auf die Resultate der Messungen aus.

Andere Folienarten

Die Präzision bei der Bestimmung der Heißsiegelacke der Folienarten DF(PEEL;HSL) und VF(COLDFORM;HSL) ist wesentlich schlechter als die bei der Bestimmung von DF(20µm;HSL(FEST)). Die Ursache hierfür liegt aller Wahrscheinlichkeit nach nicht an der Heißsiegelackart, da der Lack nach dem Messprinzip lediglich den Abstand der Sonde zur leitenden Aluminiumschicht vorgibt.

Es liegt vielmehr nahe, dass die schlechtere Präzision durch Unterschiede beim Aluminiumuntergrund zustande kommt.

Während DF(20µm;HSL(FEST)) eine harte Aluminiumfolie besitzt, beinhalten die Folien DF(PEEL;HSL) und VF(COLDFORM;HSL) weiche Aluminiumsubstrate. Das wiederholte Aufsetzen des Messkopfes auf die Folie könnte das weiche Aluminiumsubstrat verbiegen und so zu erheblichen Veränderungen der Messwerte bei der Bestimmung der Präzision führen.

Ebenso zeigt die Bestimmung der PVC-Schicht von VF(COLDFORM;PVC60) eine vergleichsweise niedrige absolute Präzision. Die hohe relative Präzision (0,97 %) deutet hingegen darauf hin, dass die Methode generell zur Bestimmung dickerer Beschichtungen besser geeignet ist. Auch bei der Bestimmung der Linearität mittels unterschiedlich dicker PVC-Lamine kommt es zu wesentlich robusteren Messergebnissen. Ursächlich hierfür könnte die auflaminierte PVC-Folie sein, die offensichtlich die Form der Aluminiumfolien stabilisiert und damit ein gleichmäßiges Aufsetzen der Wirbelstrom-Sonde ermöglicht. Das hohe Bestimmtheitsmaß ($R^2 = 1$) der linearen Regression zeigt die herausragenden Eigenschaften der Methode zur Bestimmung von Laminaten auf Aluminiumfolien.

Praktische Aspekte

Die Wirbelstrommethode ist auf Grund der schlechten Robustheit nicht zur quantitativen Bestimmung von Heißsiegelacken geeignet. Im Gegensatz dazu zeigt das Messverfahren robuste Messergebnisse bei der Bestimmung von Kunststofffolien, die auf Aluminium kaschiert sind. Die Qualifizierung und Funktionsüberprüfung ist einfach, da Einstellfolien aus Kunststoff oder andere metrische Standards auf den entsprechenden Aluminiumsubstraten bestimmt werden können. Da das Messverfahren bei ordnungsgemäßer Kalibrierung die reale Dicke der Standards erfasst, ist ein Abgleich der Messwerte mit den im Zertifikat bescheinigten Werten der metrischen Standards möglich.

Die kurze Messdauer (6 s) und das ausgezeichnete Bestimmtheitsmaß sind weitere Vorteile der Methode bei der Bestimmung von Aluminium/Kunststofflaminaten. Hinsichtlich Handhabung, Software und Datendokumentation liegen die gleichen Bedingungen wie beim Betarückstreuverfahren vor, da beide Verfahren die gleiche Auswerteeinheit (Fischerscope MMS PC) nutzen.

2.5.2 Einfluss der Folientemperierung auf die Siegelfähigkeit

Um ausreichende Siegelnahtfestigkeit zu erreichen, müssen die Deckfolien nach der Heißsiegellackapplikation erhitzt werden. Bei der Untersuchung der optimalen Temperierungsbedingungen, zeigt die Temperatur 70°C keinen Effekt hinsichtlich der Siegelnahtfestigkeit der Heißsiegellacke HSL(FEST) und HSL(PEEL). Auch bei der Temperatur 100°C erhöht sich die Siegelnahtfestigkeit nach einem Temperierungszeitraum von einer Stunde nur geringfügig. Dies deutet darauf hin, dass die Verdampfung der Lösungsmittelkomponenten nicht der einzige Prozess ist, der für eine Erhöhung der Siegelnahtfestigkeit notwendig ist. Beispielsweise müssten die Lösungsmittelkomponenten des Lackes HSL(FEST) auf Grund ihrer Siedepunkte (Aceton 56°C [83], Methylethylketon 79,6°C [83]) ebenso wie die im Lack enthaltene Feuchte bei der Trocknungszeit von einer Stunde und der Temperatur von 100°C vollständig ausgetrieben worden sein. Da erst eine Temperatur von 130°C bei beiden Heißsiegellacken zu einem schnellen Anstieg der Siegelnahtfestigkeit führt, ist es wahrscheinlich, dass neben der Trocknung auch eine Verflüssigung der Heißsiegellacke notwendig ist.

Die Verflüssigung der Lacke beim Temperieren könnte bewirken, dass es zu einer besseren Anlagerung der Polymerketten an die raue Aluminiumoberfläche kommt. Möglicherweise können sich die Polymerketten und funktionellen Gruppen durch die gesteigerte Kettenbeweglichkeit bei hohen Temperaturen ausrichten, wodurch eine festere physikalische Bindung zur Aluminiumoxidschicht der Folie erreicht werden könnte. Eine chemische Bindung zur Aluminiumoberfläche ist dagegen unwahrscheinlich, da sich die Lacke durch Zusatz von Lösungsmitteln sehr einfach wieder entfernen lassen (siehe 2.3.1.1).

Die Versuche zur Siegelnahtfestigkeit bei der Normsiegelung (siehe 2.4.4.1) zeigen, dass die Temperatur 130°C ausreicht, um beide Heißsiegellacke zu verflüssigen. Eine hohe Siegelnahtfestigkeit benötigt jedoch lange Siegelzeiten. Dies könnte darauf hindeuten, dass beide Heißsiegellacke bei 130°C noch keine optimale Fließfähigkeit besitzen.

Wie auch immer, der Versuch zeigt, dass der Temperierungsprozess nach der Lackapplikation enorm wichtig für die Qualität von Deckfolien ist.

Zu kurze Temperierungszeiten oder zu niedrige Temperaturen könnten zu Lacken mit unzureichender Siegelnahtfestigkeit führen. Dadurch könnten mechanisch instabile oder undichte Blister nach dem Siegelvorgang entstehen.

Der Versuch zur Untersuchung der Einflüsse des Lackflächengewichtes auf die Temperierung zeigt, dass geringere Flächengewichte bei kürzerer Temperierungszeit zu höheren Siegelnahtfestigkeiten führen.

Durch die Applikation niedrigerer Flächengewichte kann demnach eine höhere Sicherheit des Temperierungsprozesses erzielt werden.

Bei einer Temperierung von 30 min bei 160°C, wie sie zur Herstellung der Deckfolien in dieser Arbeit durchgeführt wurde, ist sichergestellt, dass alle applizierten Heißsiegellackflächengewichte ausreichend siegelfähig sind.

2.5.3 Auswirkungen der Heißsiegellackschichtdicke auf die Qualität von Blisterverpackungen

2.5.3.1 Siegelnahtfestigkeit

Die Siegelnahtfestigkeit liefert Informationen über die mechanische Festigkeit und die Peelbarkeit der Siegelnaht. Sie ist Voraussetzung für mechanisch stabile Blister und bestimmt die Handlings-Eigenschaften von Peel-Blistern. Ein Rückschluss auf die Dichtigkeit von Blisterverpackungen kann jedoch nicht gezogen werden, da die Siegelnahtfestigkeit von der Art der Siegelpartner sowie von der Geometrie des Siegelwerkzeuges abhängt. Folglich besteht zwischen der Siegelnahtfestigkeit und der Dichtigkeit von Blisterverpackungen kein direkter Zusammenhang.

Heißsiegellack HSL(FEST)

Hinsichtlich der Siegelnahtfestigkeit zeigen sich bei den Untersuchungen des zur festen Versiegelung geeigneten Heißsiegellackes HSL(FEST) keine relevanten Auswirkungen des Lack-Flächengewichtes auf die Validität der Siegelprozesse.

Beim Normsiegel- und Pyramidensiegelprozess kommt es nicht zu Interaktionen des Faktors Flächengewicht mit den Siegelparametern Druck, Temperatur und Zeit.

Während der Normsiegelprozess in den untersuchten Grenzen im Wesentlichen durch die Parameter Druck (1,4 bar - 4,9 bar), Temperatur (125°C - 145°C) und Zeit (0,2 - 0,6s) dominiert wird, zeigt sich bei der Pyramidensiegelung hauptsächlich der Einfluss der Temperatur (160°C - 220°C), da die Untersuchung des Pyramidensiegelprozesses bei Siegelzeiten zwischen 1 s und 3 s und Siegeldrücken zwischen 3 bar und 5 bar in Bereichen stattfand, in denen die Variation dieser Parameter keinen Einfluss auf die Siegelnahtfestigkeit ausübt.

Das Heißsiegellack-Flächengewicht zeigt bei beiden Siegelprozessen nur einen schwach positiven Effekt. Beim Pyramidensiegelprozess wird das Optimum der Siegelnahtfestigkeit bereits bei 4,5 g/m² erreicht. Alle untersuchten Flächengewichte zeigen in den untersuchten Grenzen eine ausreichende Siegelnahtfestigkeit (Spezifikation: > 7 N). Deshalb ist beim Heißsiegellack HSL(FEST) kein qualitätsrelevanter Einfluss des Flächengewichtes auf die Siegelnahtfestigkeit zu erwarten.

Heißsiegellack HSL(PEEL)

Im Gegensatz zu HSL(FEST) hat das Flächengewicht des peelfähigen Heißsiegellackes HSL(PEEL) einen erheblichen Einfluss auf die Siegelnahtfestigkeit. Beim Normsiegelprozess wird die Siegelnahtfestigkeit des Heißsiegellackes in den untersuchten Grenzen maßgeblich durch das Flächengewicht des Heißsiegellackes beeinflusst. Neben einem stark positiven Haupteffekt und einem negativen quadratischen Effekt, kommt es zu einer negativen Interaktion mit der Siegeltemperatur.

Dies zeigt an, dass eine Zunahme des Heißsiegellackflächengewichtes eine Erhöhung der Siegelnahtfestigkeit bewirkt. Dieser Zusammenhang ist aber nicht linear, sondern nähert sich einem Grenzwert an, d.h. ab einem bestimmten Heißsiegellackflächengewicht ist die maximale Siegelnahtfestigkeit erreicht und kann durch eine Erhöhung der Heißsiegellackmenge nicht mehr gesteigert werden. Zudem wirkt sich bei hohen Heißsiegellackflächengewichten eine Erhöhung der Siegeltemperatur negativ auf die Siegelnahtfestigkeit aus.

Ebenso zeigt sich ein positiver, wenn auch wesentlich schwächerer Haupteffekt des Flächengewichtes bei der Untersuchung der Pyramidensiegelung.

Der schwächere Effekt könnte auf die Pyramidenstümpfe zurückzuführen sein. Da der Lack beim Siegelprozess entweicht und sich zwischen den Pyramidenstümpfen des Siegelwerkzeuges ansammelt, genügen voraussichtliche geringere Lackmengen, um zu einer hohen Siegelnahtfestigkeit zu gelangen.

Besonders bei der glatten Versiegelung könnten Deckfolien mit niedrigen Heißsiegellack-Flächengewichten bewirken, dass die produzierten Blister keine ausreichende mechanische Stabilität besitzen. Im Gegensatz dazu könnten Deckfolien mit zu hohen Heißsiegellack-Flächengewichten durch eine Erschwerung des Peelvorganges zu Peel-Blistern mit schlechten Handlings-Eigenschaften führen.

Bei der Pyramidensiegelung besitzt das Flächengewicht einen nicht zu vernachlässigenden, jedoch wesentlich geringeren Einfluss. Der in der Qualitätssicherung übliche Normsiegelprozess erlaubt dementsprechend nur eingeschränkte Vorhersagen über die Siegelnahtfestigkeit von Blisterverpackungen, die mittels anderer Siegelgeometrien hergestellt werden. Wollte man mit Hilfe des Normsiegelprozesses ausschließlich die Klebeeigenschaften des Heißsiegellackes überprüfen, so müssten nicht nur die Parameter Zeit, Druck und Temperatur, sondern auch das Flächengewicht des Heißsiegellackes standardisiert werden.

2.5.3.2 Dichtigkeit und Wasserdampfpermeabilität von dichten Blistern

Helium-Lecktest

Das zur Untersuchung der Blister-Dichtigkeit eingeführte Bewertungssystem ermöglicht eine statistische Analyse der Daten des Helium-Lecktests. Obwohl es sich beim Bewertungssystem um eine ordinale Skalierung handelt, genügen die Daten, um eine gute Vorhersage über die Qualität der Siegelnaht bei bestimmten Siegelbedingungen zu ermöglichen.

Die im Versuch ermittelten optimalen Siegelbedingungen (Cold-HSL(FEST) 30 µm: Siegeltemperatur 220°C, Siegeldruck 6,5 bar, Siegelzeit 1 s; Cold-HSL(PEEL) 30 µm: Siegeltemperatur 180°C, Siegeldruck 6,5 bar, Siegelzeit 3 s) führten bei beiden Blistertypen zu dichten Blistern mit intakter Siegelnaht.

Während der Siegeldruck nur geringen Einfluss auf die Siegelnahtfestigkeit bei der Untersuchung der Pyramidensiegelung hatte, spielt er eine sehr wichtige Rolle für die Dichtigkeit der Blisterverpackungen. Die verformte Folie ist in den Bereichen zwischen den Kavitäten und in den Randbereichen, an denen die Siegelung mit der Deckfolie erfolgt, nicht eben, sondern leicht gewölbt. Um einen Kontakt zwischen dem Heißsiegellack der Deckfolie und dem Siegelmedium der verformten Folie herzustellen, ist deshalb ein ausreichender Anpressdruck des Siegelwerkzeuges erforderlich. Nach dem Modell liegt der ideale Siegeldruck beim Blister Cold-HSL(PEEL) 60 µm bei etwa 6,75 bar. Da die Blistermaschine allerdings nur Drücke bis 6,5 bar reproduzierbar aufbauen kann, erfolgt die Siegelung im Versuch zur Permeation bei 6,5 bar. Da der Siegeldruck jedoch nur geringfügig vom Siegeloptimum abweicht, ist nicht mit einem messbaren Einfluss auf die Qualität der Siegelnaht zu rechnen.

Während die Siegelzeit in den untersuchten Grenzen fast keine Rolle bei der Dichtigkeit spielt, ist die Siegeltemperatur von entscheidender Bedeutung. Die optimalen Dichtigkeitswerte werden bei beiden Blisterarten in etwa dem Temperaturbereich erreicht, der auch zur optimalen Siegelnahtfestigkeit der Heißsiegellacke bei der Untersuchung der Pyramidensiegelstreifen führt.

Dies zeigt, dass für beide Prozesse eine Verflüssigung der Heißsiegellackkomponente erfolgen muss. Während der Heißsiegellack HSL(FEST) hohe Siegeltemperaturen über 200°C benötigt um eine optimale Fließfähigkeit und damit eine einwandfreie Siegelnahtintegrität (siehe Abbildung 73) zu erzielen, liegt das Optimum der Temperatur beim Heißsiegellack HSL(PEEL) in einem Temperaturfenster zwischen 160°C und 185°C. Während zu niedrige Siegeltemperaturen zu nicht ausreichender Fließfähigkeit führen, verursachen zu hohe Siegeltemperaturen ebenfalls eine schlechte Siegelnahtmorphologie (siehe Abbildung 71) und damit eine verringerte Dichtigkeit der Siegelnaht. Ursache hierfür könnte eine zu hohe Fließfähigkeit und damit ein Materialverlust beim Siegelvorgang oder aber eine thermische Zersetzung des Lackes sein.

Das Heißsiegellack-Flächengewicht zeigt in den untersuchten Grenzen nur sehr geringe Einflüsse. Beim Lack HSL(PEEL) existiert lediglich eine positive Interaktion des Flächengewichtes mit der Siegeltemperatur, d.h. hohe Flächengewichte wirken sich günstig auf die Dichtigkeit der Blister aus, wenn diese bei sehr hohen Temperaturen gesiegelt werden. Ursache könnte sein, dass sich ein Materialverlust des zu fließfähigen Heißsiegellackes bei höheren Flächengewichten weniger stark auswirkt. Erfolgt die Siegelung im optimalen Temperaturbereich von 160°C bis 185°C ist diese Interaktion allerdings nicht relevant. Beim Lack HSL(FEST) zeigt sich ein negativer Einfluss des Flächengewichtes auf die Dichtigkeit, der jedoch auf Grund seiner Größe kaum Relevanz besitzt. Ursache könnte die bei niedrigen Heißsiegellack-Flächengewichten geringere Permeationsfläche der Siegelnaht sein.

Wasserdampfpermeabilität von dichten Blistern

Die Untersuchungen zur Helium-Dichtigkeit der Blister dienen in erster Linie der Charakterisierung der Siegelnahtqualität. Liegt eine intakte Siegelnaht vor, kann Helium ausschließlich durch Permeationsvorgänge in Blisterkavitäten eindringen. Die Ergebnisse der Helium-Permeation erlauben jedoch keine Vorhersagen über die Wasserdampf-Permeation, da Heliummoleküle wesentlich kleiner als Wassermoleküle sind und Wassermoleküle auf Grund ihrer hohen Polarität andere Wechselwirkungen zu Kunststoffen zeigen.

Deshalb werden die Permeationseigenschaften verschiedener Blister-Varianten durch einen Langzeitversuch mit Wasserdampf untersucht.

Bei der Untersuchung der Wasserdampfpermeabilität kann ein signifikanter Einfluss des Heißsiegellack-Flächengewichtes gezeigt werden. Blister mit höherem Lackauftrag zeigen eine höhere relative Feuchte in den Kavitäten. Dies wird mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die größere Siegelnahtpermeationsfläche der entsprechenden Blister verursacht.

Obwohl das Heißsiegellack-Flächengewicht im Versuch stark variiert wird, kommt es zu sehr ähnlichen Feuchteaufnahmen, insbesondere bei den Blistervariationen der Blister Cold-HSL(PEEL). Auch eine Verlängerung der Einlagerungszeit führt zu keiner besseren Unterscheidung.

Die Mittelwerte der relativen Feuchten zeigen zwar bei einer Einlagerungszeit von 62 Tagen eine größere Differenz zueinander als bei einer Einlagerungszeit von 19 Tagen, gleichzeitig nimmt jedoch die Streuung der relativen Feuchte innerhalb eines Blistertyps (gleiches Heißsiegellack-Flächengewicht) zu (vergleiche Abbildung 75; 19 Tage und 62 Tage Einlagerungszeit).

Da die Präzision der μ -GC Bestimmung sehr hoch ist (siehe Tabelle 34), sind für die Variation der relativen Feuchte innerhalb eines Blistertyps (gleiches Heißsiegellack-Flächengewicht) wahrscheinlich nicht Messungenauigkeiten sondern die folgenden Faktoren verantwortlich:

Die PVC-Folie (Siegelmedium der verformbaren Aluminiumfolie) besitzt, lokal betrachtet, eine sehr unterschiedliche Schichtdicke. Trotz Einsatz einer Charge kommt es bei der Vermessung der PVC-Schichtdicke zu erheblichen Unterschieden und damit zu einer Variation der Siegelnaht-Permeationsfläche (ca. $39,8 \text{ g/m}^2 \pm 2,89 \text{ g/m}^2$ (S.D.)).

Die Vermessung unterschiedlicher Kavitätenpositionen könnte ebenfalls Ursache für die Variationen der Feuchteaufnahme sein, da der Siegelvorgang an jeder Blisterposition voraussichtlich leicht variiert (z.B. Druckverteilung auf dem Blister). Beim Ausstanzen und Perforieren der Blister kann es zusätzlich zu einer Variation der Siegelnahtbreite, d.h. zu einer Variation der Diffusionsstrecke kommen. Zudem sind leichte Variationen in der Siegelmorphologie besonders in den Randbereichen der Kavitäten wahrscheinlich, obwohl die optimalen Siegelbedingungen im Helium-Lecktest ermittelt wurden.

Unter realen Herstellungsbedingungen sind allerdings noch größere Variationen bei Blistern einer Spezifikation zu erwarten. Die PVC-Schichtdicke der Blister unterliegt einer wesentlich größeren Schwankungsbreite, da zu deren Herstellung unterschiedliche Folienchargen eingesetzt werden und die mittlere PVC-Schichtdicke der Folienart VF(COLDFORM;PVC30) nach der Spezifikation um 10% variieren darf. Hinzu kommen vermutlich die lokalen Dickenschwankungen, wie sie bei der interferometrischen Bestimmung einer Foliencharge erfasst wurden.

Zur Berechnung der Wasseraufnahme und der Permeationskoeffizienten wurden weitere Vereinfachungen angenommen:

Bei der Untersuchung der absoluten Feuchteaufnahme wird angenommen, dass die Heißsiegelackdicke im versiegelten Blister identisch mit der Heißsiegelackdicke der eingesetzten Deckfolie ist. Tatsächlich ist jedoch davon auszugehen, dass die Dicke der Heißsiegelackschicht auf Grund des Schmelzvorganges und der Pyramidenstumpfgeometrie des Siegelwerkzeuges beim Siegelvorgang verändert wird.

Darüber hinaus geht die Wasserdampfdurchlässigkeit des Kaschierklebers in die berechneten Permeationskoeffizienten der PVC-Siegelschicht mit ein. Da der Kaschierkleber bei der Flächengewichtsbestimmung der PVC-Schicht jedoch zumindest teilweise erfasst wird und die Schichtdicke des Kaschierklebers verhältnismäßig dünn ($3 \text{ g/m}^2 \pm 0,9 \text{ g/m}^2$) ist, kann dessen Einfluss voraussichtlich vernachlässigt werden.

Des Weiteren wirken sich in der Praxis, die in der Kavität enthaltenen Polymerschichten (PVC, Heißsiegelack) zusätzlich auf das Blistersystem aus, da an den Polymerschichten Adsorptionsvorgänge stattfinden können, wodurch das in der Kavität enthaltene Wasser dem Permeationsgleichgewicht entzogen werden kann. Im Gegensatz zu Adsorptionsvorgängen, die durch in Kavitäten enthaltene Arzneiformen verursacht würden, kann die Adsorption an die Polymerschichten der leeren Kavitäten bei der Berechnung jedoch vernachlässigt werden, da sie vermutlich nur in geringem Ausmaß stattfindet.

Bei der Beschreibung der zeitabhängigen Feuchteaufnahme durch Polynome 2. Ordnung (allgemein: Wassermasse zum Zeitpunkt $(x) = (\text{Wassermasse zu Beginn}) + m \cdot x - n \cdot x^2$) wird die Zunahme der Feuchte mit der Zeit (x) über den Ausdruck $m \cdot x$ die Abnahme des Konzentrationsgradienten über den Ausdruck $n \cdot x^2$ (m, n sind Koeffizienten) beschrieben. Es ist zu beachten, dass die berechneten Polynome die Wasseraufnahme nur annäherungsweise beschreiben. Zusätzlich ist die Ermittlung der Polynome jeweils an nur drei Messpunkte (0, 19, 62 Tage Einlagerung) geknüpft, die auf Grund der beschriebenen Variation der relativen Feuchte innerhalb eines Blistertyps, mit einer gewissen Unsicherheit belastet sind und durch die μ -GC Bestimmung von jeweils fünf Kavitäten nur annäherungsweise erfasst werden.

Berücksichtigt man die beschriebenen Annahmen und Messunsicherheiten, stimmt der für PVC berechnete Wasserdampf-Permeationskoeffizient sehr gut mit dem, in der Literatur angegebenen Wert für Hart-PVC, [81] überein. Folglich ist das Modell geeignet die Wasserdampf-Permeationskoeffizienten der verschiedenen Materialien bei 40°C und konstantem Konzentrationsgradienten vorherzusagen.

Der Vergleich der Wasserdampf-Permeationskoeffizienten der Heißsiegelacke und des PVC demonstriert, dass die Heißsiegelacke ebenso wie das Siegelmedium PVC einen Beitrag zur Gesamtpermeation des Wasserdampfes, bei den untersuchten Coldform-Blistern leisten. Beide Heißsiegelacke und die PVC-Siegelschicht besitzen Wasserdampf-Permeationskoeffizienten vergleichbarer Größenordnung. Eine differenziertere Aussage sollte jedoch auf Grund der oben genannten Unsicherheiten bei der Bestimmung der Permeationskoeffizienten nicht getroffen werden.

Bedenkt man, dass die Spezifikation der Coldformfolie VF(COLDFORM;PVC30) eine PVC-Dicke von $30 \mu\text{m} \pm 3 \mu\text{m}$ (ca. $41,4 \text{ g/m}^2 \pm 4,14 \text{ g/m}^2$), die Spezifikation der Coldformfolie VF(COLDFORM;PVC60) eine PVC-Dicke von $60 \mu\text{m} \pm 6 \mu\text{m}$ (ca. $82,8 \text{ g/m}^2 \pm 8,28 \text{ g/m}^2$) zulässt ist die Variation der Feuchteaufnahmen bei Coldform-Blistern gleicher Spezifikation überwiegend auf die Variation der PVC-Schichtdicke zurückzuführen. Die zulässige Variation der Heißsiegelackdicke (Maximale Spezifikation $\pm 2 \text{ g/m}^2$ siehe 2.1.2) hat bei den untersuchten Blistertypen einen wesentlich geringeren Einfluss.

Eine besonders kritische Rolle des Heißsiegelack-Flächengewichtes hinsichtlich der Wasserdampfdurchlässigkeit kann demnach nicht gezeigt werden.

Betrachtet man hingegen Coldform-Blister, die als Siegelschicht einen Kunststoff mit wesentlich geringerer Wasserdampfdurchlässigkeit als PVC besitzen (z.B. PP siehe Tabelle 1), könnten Heißsiegelacke bei ähnlichen Eigenschaften, eine wesentlich bedeutendere Rolle bei der Wasseraufnahme spielen.

2.5.4 Einflüsse des Blister-Designs auf die Benutzerfreundlichkeit

Die Auswahl einer Studienpopulation hohen Alters (80+) zur Untersuchung der Einflüsse des Blister-Designs auf die Benutzerfreundlichkeit von Blisterverpackungen ist sinnvoll, da Handlingprobleme auf Grund nachlassender mentaler und physischer Fähigkeiten sowie einer höheren Prävalenz von Erkrankungen bei älteren Menschen wahrscheinlicher sind als bei jüngeren. Bei der Untersuchung von Handlingproblemen mit einer älteren Population benötigt man demzufolge eine geringere Probandenanzahl, um signifikante Ergebnisse zu erzielen, als bei einer vergleichbaren Untersuchung einer jüngeren Population.

Die Auswahl einer repräsentativen und relevanten Bevölkerungsgruppe von älteren Menschen (80+) ist hingegen schwierig. Es ist anzunehmen, dass bereits die freiwillige Teilnahme von Probanden an der Studie eine Gruppe von älteren Menschen selektiert, die aktiver als der Durchschnitt der Bevölkerung ist. Um diesen Effekt zu kompensieren, wurden in die Studie neben komplett unabhängig lebenden Menschen auch Menschen mit Hilfsbedürftigkeit (höchstens Pflegestufe I) aufgenommen.

Da die absoluten Daten der Studie stark von der untersuchten Studienpopulation abhängen (siehe Tabelle 40 und Tabelle 41 Lebenssituation sowie Abbildung 79 und Abbildung 81), können sie nur als grobe Richtlinie interpretiert werden. Die tatsächlichen Daten der relevanten Bevölkerungsschicht, also der Menschen, die sich selbstständig mit Medikamenten versorgen müssen, liegen wohl zwischen den Daten der erfassten Extreme „unabhängig“ und „hilfsbedürftig“.

Viel sinnvoller als eine Betrachtung der absoluten Daten, ist ein relativer Vergleich der entsprechenden Blisterbewertungen und Daten zueinander. Ausgehend vom dem sehr einfach zu öffnenden Blister Push 20 µm (Basisdaten der Population) kann so eine Veränderung der Daten in Abhängigkeit vom Design des Blisters beobachtet werden. Die Veränderung der Basisdaten geben wichtige Hinweise für die Entwicklung neuer Blisterverpackungen.

Die Bewertungen der verschiedenen Blister werfen die Frage auf, wie die Kategorisierungen der Probanden zu interpretieren sind. Während die allgemeine Bewertung der Blister in den Kategorien „gut“, „mittel“ und „schlecht“ mehr einen Überblick über die Probandenzufriedenheit bezüglich der unterschiedlichen Blisterarten gibt, ist die Bewertung des Öffnungs-Schwierigkeitsgrades besser geeignet um Handlingprobleme zu erfassen. Besonders der Probandenfaktion, die Blister mit dem Öffnungs-Schwierigkeitsgrad „sehr schwer“ bewerten, sollte Aufmerksamkeit geschenkt werden. Die Korrelation der Einschätzung „sehr schwer“ mit dem hohen Anteil an Probanden, die bei der Öffnung der Blister aufgeben, zeigt die tatsächliche Verbindung dieser Einschätzung mit erheblichen Handlingproblemen (siehe 2.4.5.2 Neutrale Daten). Bezüglich der Notwendigkeit einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme könnte auch die Bewertung „schwer“ klinische Relevanz, durch negative Beeinflussung der Patienten-Compliance haben. Im Gegensatz dazu scheinen die Bewertungen „leicht“ und „sehr leicht“ unproblematisch, da das Intervall zwischen den Bewertungslevels „schwer“ und „einfach“ psychologisch betrachtet sehr groß ist.

Die Probanden, die es nicht schaffen vier Tabletten innerhalb von vier Minuten zu entnehmen, repräsentieren die älteren Menschen, welche entweder nicht in der Lage sind die jeweiligen Blister zu öffnen, oder diejenigen, die so große Schwierigkeiten beim Öffnen der Blister haben, dass eine Anwendung des entsprechenden Medikamentes ohne Unterstützung unakzeptabel ist. Betrachtet man die prozentualen Anteile dieser Fraktion bezüglich der verschiedenen Durchdrück-Blister ist offensichtlich, dass eine Veränderung der Durchdrückkraft wie zum Beispiel das Überkleben von Deckfolien mit Etiketten für Arzneimittelimporte innerhalb der Europäischen Union, erhebliche Handlingprobleme verursachen kann. Zusätzlich könnte die von vielen Probanden durchgeführte Fingernagel-Technik (siehe 2.4.5.2 Häufige Beobachtungen; Durchdrück-Vorgang) nicht mehr angewendet werden, wenn dieses Etikett aus einer dehnbaren Folie besteht.

Die Handlingprobleme, die bei den Peel-Push-Blistern beobachtet wurden, sind hingegen nicht durch den Vergleich der Öffnungskräfte erklärbar. Die Durchdrückkräfte der Peel-Push-Blister sind identisch mit denen der Blister Push 38 µm, die Peel-Kräfte kleiner als die der Peel-Blister.

Dennoch gaben beim Test der Peel-Push-Blister wesentlich mehr Probanden auf als beim Test der beiden anderen Blisterarten (siehe Abbildung 82).

Die Ursache dafür liegt mit großer Sicherheit bei der Größe der zerteilten Blistereinheit (siehe 2.4.5.2 Häufige Beobachtungen). Da die einzelnen Blistereinheiten kleiner sind als die 4er Blisterkarten, haben viele Probanden Probleme die Einheit zu Greifen und gleichzeitig Druck auszuüben. Folglich können sie den zum Bruch der Deckfolie notwendigen Druck nicht applizieren. Zusätzlich können die Blistereinheiten im Gegensatz zu den Blisterkarten der Blister Push 38 µm zum Öffnen weniger gebogen werden.

Das Beispiel veranschaulicht, dass die Benutzerfreundlichkeit von Blistern nicht nur von den Öffnungskräften bestimmt wird, sondern von vielen anderen Faktoren wie Größe und Form der Kavitäten, Tabletten und Blisterkarten abhängt. Konsequenterweise muss man annehmen, dass kleinere Blister und Tabletten zu mehr Handlingproblemen geführt hätten, als die vergleichsweise großen, oblongen Tabletten, die im Rahmen der Studie untersucht wurden.

Die Untersuchung der Populations-Subgruppen erfolgte, um Personengruppen, mit besonders hohem Risiko für Handlingprobleme zu identifizieren. Die Lebenssituation wurde separat analysiert.

Da die Gruppe „teilweise hilfsbedürftig“ im Durchschnitt älter war und auch eine höhere Prävalenz an Erkrankungen hatte als die Gruppe „unabhängig“, existiert trotz signifikanter Odds-Ratios nicht notwendigerweise ein kausaler Zusammenhang zwischen der Fähigkeit Blister zu öffnen und der Lebenssituation. Bedenkt man allerdings, dass die Gruppe „teilweise hilfsbedürftig“ weniger Erfahrung im eigenständigen Umgang mit Blistern besitzt, ist ein kausaler Zusammenhang vorstellbar.

Bezüglich der Sehfähigkeit ergaben sich nur bei den Peel-Blistern und Peel-Push Blistern signifikante Odds-Ratios. Dies ist plausibel, da die Peelecken zum Öffnen dieser Blister erkannt werden müssen. Eine Vereinfachung des Peel-Prozesses könnte demzufolge durch farblich markierte Peelecken erzielt werden, die sich deutlich vom Rest des Blisters unterscheiden.

Darüber hinaus könnte durch eine Vergrößerung der Peelecken die Sichtbarkeit und Handhabung verbessert werden. Anstelle von Peelecken könnten auch rechteckige Peel-Flächen eingesetzt werden (vgl. Abbildung 83), die einfacher zu Greifen sind. Andere wichtige Aspekte sind niedrige Peel-Kräfte und stabile Peelfolien, die beim Abziehvorgang nicht einreißen. Die folgende Abbildung zeigt, wie der in der Studie untersuchte Peel- und Peel-Push-Blister geändert werden könnte, um bessere Handlungseigenschaften zu erreichen.

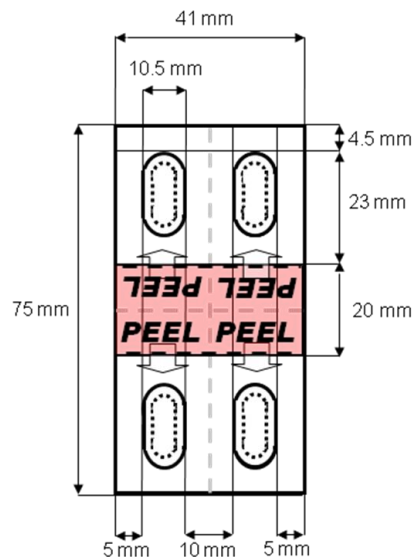


Abbildung 83 - Vorschlag zur Verbesserung des in der Studie eingesetzten Peel- und Peel-Push-Blisters

Durch das Einfügen einer ungesiegelten, rechteckigen Fläche der Größe 2 cm x 4,1 cm (rot) könnte die Benutzerfreundlichkeit des Peel-Prozesses verbessert werden, ohne dabei die Barriereigenschaften der in der Studie verwendeten Blister zu verschlechtern.

Im Gegensatz zur Sehfähigkeit scheint sich das Vorhandensein relevanter Erkrankungen stärker negativ auf den Durchdrück- als auf den Peel-Vorgang auszuwirken. Bei der Beurteilung des Einflusses der erfassten Erkrankungen muss bedacht werden, dass deren Schweregrad auf Grund der Ausschlusskriterien der Studie (Aufnahme von Probanden nur bis Pflegestufe I) limitiert ist. Darüberhinaus werden Probanden mit möglicherweise relevanten Erkrankungen (z.B. Osteoporose), welche durch das Studienprotokoll nicht erfasst werden, in die Probandengruppe „keine der erfassten Krankheiten“ eingeordnet.

Daraus würde voraussichtlich eine Unterbewertung des Einflusses der erfassten Erkrankungen in der statistischen Analyse resultieren.

Aus den Untersuchungen ergibt sich, dass Peel-Blister und Peel-Push-Blister nur dann eingesetzt werden sollten, wenn diese absolut notwendig sind. Durchdrück-Blister sollten als Verpackung präferiert werden, da die Sehfähigkeit der Probanden eine geringere Rolle spielt und wesentlich mehr Menschen mit dem Öffnungsmechanismus der Durchdrück-Blister vertraut sind.

Es ist zu bedenken, dass alle Öffnungsmechanismen in der durchgeführten Studie genau erläutert wurden. Es kann davon ausgegangen werden, dass insbesondere der Peel- und Peel-Push-Blister ohne Erläuterung des Öffnungsmechanismus durch die Studienaufseher noch wesentlich mehr Handlingprobleme verursacht hätten.

Die beste Möglichkeit zur Verhinderung von Handlingproblemen bei den Durchdrück-Blistern ist hingegen die Beratung alter und eingeschränkter Menschen. Der Öffnungsvorgang kann erheblich vereinfacht werden, wenn die Deckfolie der Verpackungen mit einem scharfen oder spitzen Gegenstand durchstoßen wird, bevor die Tablette durch Anwendung von Druck durch die Deckfolie gepresst wird.

Dieser Hinweis könnte beispielsweise im Beratungsgespräch bei der Abgabe in der Apotheke erfolgen. Ebenso wäre ein entsprechender Hinweis auf Blisterverpackungen sinnvoll.

2.6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es Einflüsse von Blister-Design und Folienqualität auf die Funktionalität von Blisterverpackungen (Schutz des Arzneimittels vor äußeren Einflüssen und Benutzerfreundlichkeit der Verpackung) zu untersuchen. Zur Charakterisierung der Folienqualität sollten zudem verschiedene analytische Methoden entwickelt werden, die zur Flächengewichtsbestimmung von Heißsiegellacken und ggf. anderen Beschichtungen auf Aluminium-Blisterfolien, im Rahmen der routinemäßigen Qualitätskontrolle geeignet sind.

Durch die Untersuchung der Dichtigkeit und der Permeationseigenschaften von Coldform-Blistern im Hinblick auf die Blister-Deckfolien wurde gezeigt, dass innerhalb der üblichen Spezifikationsgrenzen (5 g/m^2 bis 9 g/m^2) keine qualitätsrelevanten Einflüsse des Heißsiegellack-Flächengewichtes zu erwarten sind. Bei den untersuchten Coldform-Blistern zeigte das Siegelschichtmaterial (PVC) eine mit den Heißsiegellacken vergleichbare Wasserdampfdurchlässigkeit. Folglich leistet die PVC-Siegelschicht, auf Grund der wesentlich höheren Schichtdicke, einen größeren Beitrag zur Feuchtepermeabilität der Blister als die untersuchten Heißsiegellacke.

Eine Unterschreitung des spezifizierten Heißsiegellack-Flächengewichtes ist hinsichtlich der Dichtigkeit und der Permeabilität der getesteten Coldform-Blister ebenfalls unkritisch.

Vielmehr zeigen die Blister mit niedrigem Heißsiegellack-Flächengewicht (ca. $1,4 \text{ g/m}^2$ bis 2 g/m^2) sogar eine vergleichbare Siegelprozessvalidität und eine bessere Wasserdampfbarriere als Blister mit höheren Heißsiegellack-Flächengewichten. Zudem wurde gezeigt, dass der Temperierungsprozess der Deckfolien bei niedrigen Flächengewichten sicherer verläuft.

Eine Überschreitung der genannten Spezifikationsgrenze führt ebenfalls zu keiner Verschlechterung der Siegelprozessvalidität. Mit Zunahme des Heißsiegellack-Flächengewichtes kommt es auf Grund der vergrößerten Permeationsfläche der Siegelnaht aber zu einer erhöhten Wasseraufnahme.

Hinsichtlich der Siegelnahtfestigkeit ist zu beachten, dass eine Veränderung des Heißsiegellack-Flächengewichtes zu veränderten Klebeeigenschaften führen kann.

Dieser Einfluss könnte sich besonders bei Peelblistern auswirken, da hier eine Veränderung der Siegelnahtfestigkeit veränderte Öffnungskräfte zur Folge haben könnte.

Die durchgeführte Handling-Studie zur Benutzerfreundlichkeit hat gezeigt, dass unterschiedliche Öffnungskräfte bei Durchdrück-Blistern von den Probanden deutlich wahrgenommen werden und die Benutzerfreundlichkeit von Blisterverpackungen stark beeinflussen.

Es ist davon auszugehen, dass dieser Zusammenhang auch für die Öffnungskräfte der Peel-Blister zutrifft. Somit kann eine starke Veränderung des Heißsiegellack-Flächengewichtes einen Einfluss auf die Benutzerfreundlichkeit von Peel-Blistern ausüben. Als qualitätssichernde Maßnahme empfiehlt sich hinsichtlich dieser Problematik jedoch keine quantitative Bestimmung der Schichtdicke, sondern eine Untersuchung der Siegelnahtfestigkeit im Schälversuch. So können auch Veränderungen der Siegelnahtfestigkeit erkannt werden, die nicht von der Schichtdicke des Heißsiegellackes abhängig sind (chemische Zusammensetzung, unzureichende Temperierung).

Neben den Öffnungskräften der Durchdrück-Blister wurden in der Handling-Studie auch zwei alternative Öffnungsmechanismen untersucht. Besonders das Öffnen des kindersicheren Peel-off-push-through-Blisters, aber auch des Peel-Blisters bereitete den Probanden deutlich mehr Schwierigkeiten, als die getesteten Durchdrück-Blister und führte sehr häufig zu Handlingproblemen.

Ursachen für die Schwierigkeiten im Umgang mit Blisterverpackungen wurden über eine Subgruppenanalyse der Probanden ermittelt. Bei allen Blistertypen stehen besonders das Alter, die gesundheitliche Verfassung und die Lebenssituation der Probanden in einem starken Zusammenhang mit den Öffnungs-Schwierigkeiten. Die Sehfähigkeit scheint sich hingegen besonders bei der Öffnung der Peel- und Peel-off-push-through-Blister auszuwirken.

Zur Vermeidung von Handlingproblemen könnten nicht nur andere Blister-Designs sondern ebenso eine bessere Beratung von Patienten beitragen.

Durch die Vermittlung von Informationen zur Vereinfachung der Öffnung von Blisterverpackungen könnten viele Handlingprobleme vermieden werden.

Die durchgeführte Studie zeigt wichtige Aspekte, welche bei der Verpackungsentwicklung neuer Medikamente, besonders im Hinblick auf ältere und eingeschränkte Menschen, berücksichtigt werden sollten. Zugegebenermaßen wurden nicht alle Einflussfaktoren untersucht. Ziel zukünftiger Studien könnten verschiedene Peel-Kräfte und Größen von Peelecken bzw. Laschen sowie Variationen der Form und Größe von Blisterkarten, Kavitäten und Tabletten sein.

Für die Sicherstellung der Benutzerfreundlichkeit und der Schutzfunktion von Blisterverpackungen ist eine aussagekräftige Analytik der zur Blisterherstellung verwendeten Ausgangsmaterialien notwendig. In der Qualitätskontrolle der pharmazeutischen Industrie werden die Ausgangsmaterialien deshalb hinsichtlich Identität, Quantität und Reinheit kontrolliert. Zur Bestimmung der Beschichtungen von Aluminium-Blisterfolien, die essentieller Bestandteil der meisten Blisterverpackungen sind, haben sich bislang gravimetrische Messverfahren behauptet. Diese erfordern zur Bestimmung eine aufwendige Trennung der Verbundfolien oder eine Entfernung der Beschichtungen.

Um zeitgemäße, instrumentelle Messverfahren zu etablieren, die eine einfache, routinemäßige Bestimmung von Schichten und Beschichtungen auf Aluminium-Blisterfolien erlauben, wurden in dieser Arbeit analytische Methoden zu verschiedenen instrumentellen Messtechniken erarbeitet. Die Methoden wurden durch die Bestimmung wichtiger analytischer Parameter charakterisiert und miteinander verglichen. Unterschiedliche Anwendungsgebiete wurden vorgestellt.

Folgende Abbildung kann als Entscheidungshilfe zur Auswahl der geeigneten Messtechnik dienen. Die in der Arbeit vorgestellten Methoden müssen jedoch ggf. an die Art und Dicke der zu bestimmenden Beschichtung angepasst werden (z.B. Messung von Schichten der Dicke 10-20 μm mit Betarückstreuverfahren erfordert eine Kalibrierung des Systems mit Mustern des entsprechenden Schichtdickenbereichs).

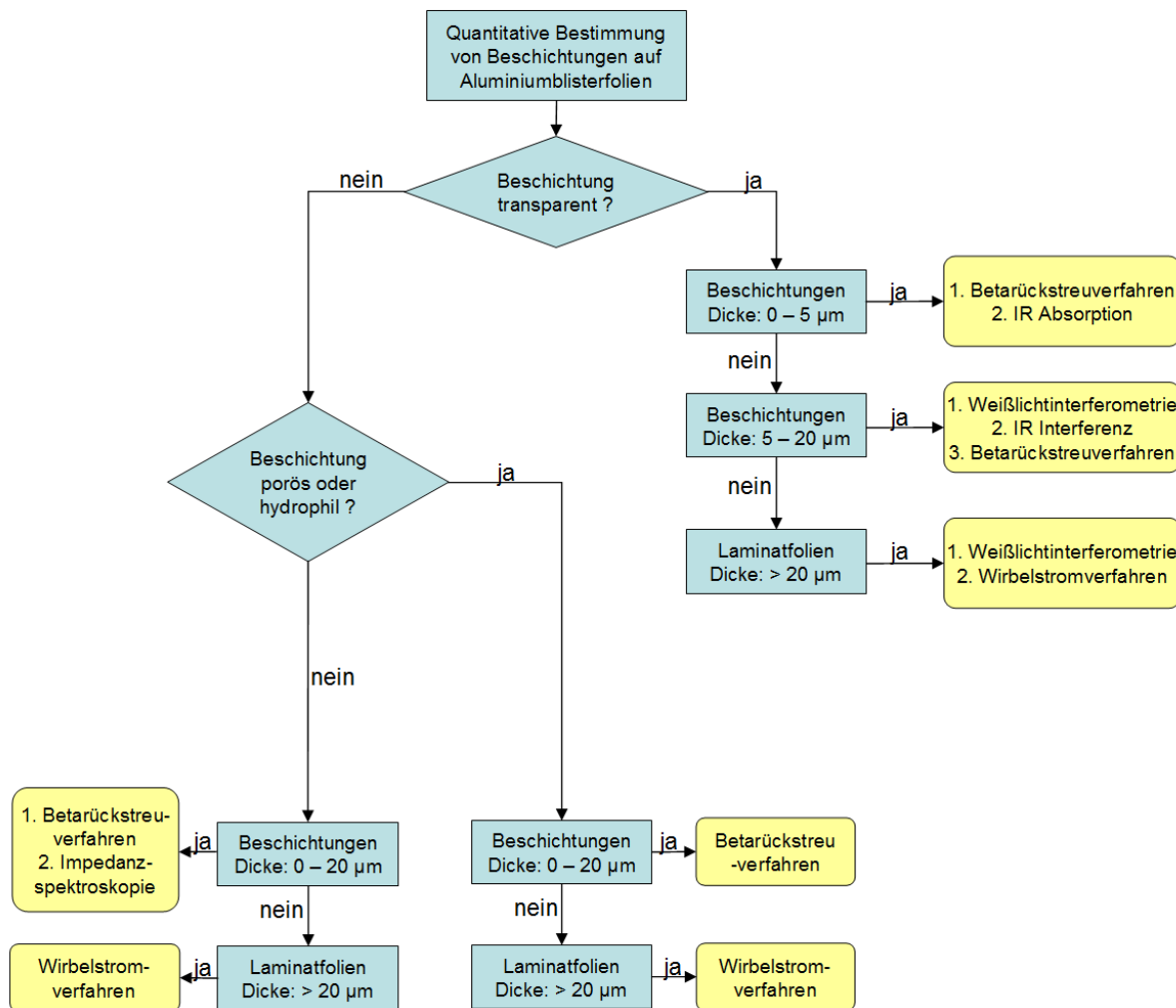


Abbildung 84 - Entscheidungshilfe zur Auswahl einer geeigneten Messtechnik

Zur Detektion von Fehlstellen in Beschichtungen eignete sich eine impedanzspektroskopische Messmethode, welche leitfähige Kontakte zwischen der Aluminiumfolie und der Messelektrode mit hoher Sensitivität erfassen kann. Zur Bestimmung der Schichtdicke ist dieses Verfahren jedoch nur geeignet, wenn eine intakte, nicht hydrophile Beschichtung mit gleichen Eigenschaften (Porosität, Rauigkeit) vorliegt.

Zur Bestimmung vergleichsweise dicker Laminatfolien auf Aluminium, eigneten sich insbesondere das interferometrische und das Wirbelstromverfahren. Während das interferometrische Messverfahren eine Transparenz der Beschichtung erfordert, kann das Wirbelstromverfahren auch zur Bestimmung von lichtundurchlässigen Beschichtungen verwendet werden.

Dadurch eignet sich das Verfahren beispielsweise, um die Dicke von Papier-Laminaten auf Aluminiumfolien zu bestimmen. Diese werden häufig in unterschiedlicher Stärke auf Durchdrückfolien aufgebracht, um deren Öffnungskräfte zu verändern (siehe 1.3.2.2 Verschlussmaterialien) und haben somit einen unmittelbaren Einfluss auf die Benutzerfreundlichkeit der Verpackungen.

Die Untersuchung der Folien unterschiedlicher Heißsiegelack-Flächengewichte haben gezeigt, dass sehr dünne Schichtdicken (ca. $1,6 \text{ g/m}^2$) für eine hohe Siegelprozessvalidität ausreichen und zu dichteren Verpackungen führen. Zusätzlich könnte die verringerte Lackapplikation zu Kosteneinsparungen bei der Herstellung von Blisterdeckfolien führen. Sollte es in der Zukunft zur Entwicklung von Deckfolien mit niedrigeren Heißsiegelack-Flächengewichten kommen, eignen sich zur quantitativen Schichtdicken-Bestimmung das Betarückstreuverfahren oder eine Messung der Absorption mittels IRRAS (IR Methode 1). Beide Methoden wurden in dieser Arbeit vorgestellt.

Zur Bestimmung des Heißsiegelack-Flächengewichtes vieler regulärer Folien (5 g/m^2 bis 9 g/m^2) eigneten sich hingegen das Betarückstreuverfahren, die Interferometrie und eine Bestimmung der Interferenz mittels IRRAS-Messung (IR Methode 2). Unter Einsatz der IR Methode 2 und des Betarückstreuverfahrens, kann der gesamte Spezifikationsbereich des Heißsiegelackes quantifiziert werden. Die interferometrische Messmethode muss hingegen durch einen Softwaredatenfilter modifiziert werden, um einen ausreichenden Analysenbereich zu erreichen. Alle drei Methoden zeigten eine gute Linearität im Messbereich, mit Bestimmtheitsmaßen über 0,9990. Während die Messguterfassung bei allen drei Verfahren in einem ähnlichen Bereich lag, war die Präzision bei der Interferometrie am höchsten. Mit der IR Methode 2 und der Interferometrie wurde zusätzlich eine gute Richtigkeit erreicht. Beide Methoden zeigten einen Gesamtfehler von weniger als $0,1 \text{ g/m}^2$ über den gesamten Spezifikationsbereich des Heißsiegelack-Flächengewichtes.

Der Gesamtfehler des Betarückstreuverfahrens ist größer. Um diesen Fehler zu reduzieren müssen in zukünftigen Kalibrierungen mehr Messproben eingesetzt werden.

Eine Chargenabhängigkeit der Messergebnisse zeigt keines der drei Messverfahren. Die Robustheit aller Messverfahren wurde durch die Messung von Heißsiegelack-Beschichtungen unterschiedlich manipulierter Folien untersucht. Während sich die Interferometrie und die IRRAS Methoden sehr robust gegenüber Veränderungen der Folienqualität wie Knicke und Kratzer zeigten, sind das Betarückstreuverfahren, das Wirbelstromverfahren und das impedanzspektroskopische Messverfahren anfällig gegenüber Veränderungen der Folienbeschaffenheit.

Zugegebenermaßen ist die Messunsicherheit der gravimetrischen Schichtdickenbestimmungen geringer als die, der instrumentellen Methoden, da die Beschichtungen großer Foliensegmente sehr genau über deren Wägung erfasst werden können. Zusätzlich können die gravimetrischen Methoden für viele Beschichtungstypen eingesetzt werden, wohingegen die instrumentellen Verfahren für jeden Folientyp eine Methoden-Validierung benötigen, um ihre Eignung für die jeweilige Messaufgabe zu beweisen.

Nichtsdestotrotz kann die Anwendung der instrumentellen Messverfahren zu einer Verbesserung der Qualitätskontrolle von Aluminium-Blisterfolien führen. Die niedrigen Messunsicherheiten der gravimetrischen Methoden bringen keine Vorteile. An zwei Heißsiegelackarten wurde gezeigt, dass geringfügige Variationen des Flächengewichtes ($\pm 0,5 \text{ g/m}^2$) keine nennenswerten Veränderungen der Blisterqualität bewirken. Wesentlich sinnvoller als die einmalige, hochpräzise Bestimmung des Heißsiegelack-Flächengewichtes ist deshalb die Charakterisierung der Beschichtungsverteilung an vielen, repräsentativen Punkten der Folien. Dazu geben die kurzen Analysenzeiten der instrumentellen Methoden die Möglichkeit. Mit den instrumentellen Methoden könnten die kritischen Bereiche des Lackauftrages, beispielsweise die Randbereiche der Applikation, routinemäßig untersucht werden. Andere Vorteile der instrumentellen Methoden sind die Einsparung von Lösungsmitteln, die Reduktion der interpersonellen Variabilität und eine Vereinfachung der Datendokumentation.

3 Verzeichnisse

3.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Diffusionsstrecke und Diffusionsfläche beim Coldform-Blister	3
Abbildung 2 - Schematische Darstellung der Permeation eines Gases durch eine Polymerfolie.....	9
Abbildung 3 - Dual-Mode-Sorption	12
Abbildung 4 - Konstanter Konzentrationsgradient eines Stoffes, der durch ein Polymer diffundiert	15
Abbildung 5 - Diffusion beim Kunststoffblister	25
Abbildung 6 - Diffusion beim Coldform-Blister.....	26
Abbildung 7 - Peelarten	27
Abbildung 8 - Teilstrahlen an transparenten Schichten	31
Abbildung 9 - Weißlichtinterferenzsignal einer Monoschicht.....	32
Abbildung 10 - Fouriertransformiertes Spektrum eines Zweischichtsystems	33
Abbildung 11 - Strahlengang bei der IRRAS.....	34
Abbildung 12 - Interferenzspektrum mit zur Auswertung geeigneten Extrema (v1 bis v6)	35
Abbildung 13 - Messanordnung des FISCHERSCOPE MMS Modul BETASCOPE.....	36
Abbildung 14 - Inelastische Streuung am Atomkern	38
Abbildung 15 - Normierte Zählrate in Abhängigkeit der Schichtdicke	41
Abbildung 16 - Darstellung der Wechsellspannung als Zeiger in der komplexen Zahlenebene	44
Abbildung 17 - Darstellung der Impedanz als Zeiger in der komplexen Zahlenebene	45
Abbildung 18 - Bode-Diagramm (Messung eines idealen Kondensators exemplarisch dargestellt)	46
Abbildung 19 - Aufbau eines Plattenkondensators aus Aluminiumfolie und Aufsatzelektrode	46
Abbildung 20 - Prinzip des Wirbelstrommessverfahrens	51
Abbildung 21 - Darstellung der Spulenimpedanz in der komplexen Zahlenebene	53
Abbildung 22 - Abhängigkeit der relativen Impedanz von der Dicke eines elektrisch leitenden Materials bei der Wirbelstrommessung	54
Abbildung 23 - Impedanzbetragsänderung in Abhängigkeit vom Abstand der Sonde zum elektrisch leitfähigen Grundmaterial.....	55
Abbildung 24 - Normsiegelgerät	71
Abbildung 25 - Pyramidensiegelplatte mit Aussparungen (links); Siegelwerkzeug (mitte); Blistermaschine (rechts)	72
Abbildung 26 - Coatmaster mit Vorrichtung	73
Abbildung 27 - Messung der Siegelnahtfestigkeit von Siegelstreifen	82
Abbildung 28 - Messung der Öffnungskräfte von Peel- und Peel-Push-Blistern	83
Abbildung 29 - Messung der Durchdrückkräfte von Push-Blistern.....	84
Abbildung 30 - Logistische Regression mit 2 Faktoren	90
Abbildung 31 - Berechnung der Odds Ratio pro Einheit unter Anwendung der logistischen Regression	91
Abbildung 32 - Messachse in Aufsicht	93

Abbildung 33 - IR Spektren der IRRAS – Messungen	96
Abbildung 34 - Vermessung der Folienabschnitte zur Kalibrierung der Messmethoden	100
Abbildung 35 - Messpositionen bei der Vermessung der Messgerätevergleichsmuster	101
Abbildung 36 - Manipulation der Folienabschnitte zur Robustheitsprüfung	105
Abbildung 37 - Zusammenhang zwischen Trockenfilm-Flächengewicht und Nassfilmdicke der Lackapplikation	127
Abbildung 38 - Kavitäten der hergestellten Coldform-Blister im Querschnitt	128
Abbildung 39 - Coldform-Blister in der Aufsicht	129
Abbildung 40 - Kavitäten der hergestellten Kunststoff-Blister im Querschnitt	129
Abbildung 41 - Kunststoff-Blister in der Aufsicht	130
Abbildung 42 - Topographie von Aluminiumfolie 20 µm hart in der 3-D Darstellung	133
Abbildung 43 - Topographie von Aluminiumfolie 20 µm hart in der 3-D und 2-D Darstellung;	134
Abbildung 44 - Vermessung der Messgerätevergleichsmuster	139
Abbildung 45 - Vermessung der Messgerätevergleichsmuster	139
Abbildung 46 - Vermessung der Messgerätevergleichsmuster	139
Abbildung 47 - Residualanalysen der linearen Regressionen	142
Abbildung 48 - Messgeräteeignung und kritische Messgeräteeignung der Methoden	143
Abbildung 49 - Einfluss der Blendengröße auf die Messergebnisse der IR-Methoden	147
Abbildung 50 - Abhängigkeit der Messergebnisse der IR Methode 2 vom ausgewerteten Wellenzahlbereich	148
Abbildung 51 - Einfluss der Aluminiumart auf die Messergebnisse des Betarückstreuverfahrens	149
Abbildung 52 - Einfluss der Messzeit auf die Präzision des Betarückstreuverfahrens	149
Abbildung 53 - Einfluss von Puffermenge (links) und Konzentration (rechts) auf die Messergebnisse der impedanzspektroskopischen Bestimmungen	150
Abbildung 53 - Einfluss der Puffereinwirkzeit auf die impedanzspektroskopischen Messergebnisse bei unterschiedlichen Beschichtungstypen	151
Abbildung 55 - Impedanzspektren (100 KHz bis 10 Hz) der Bestimmung einer oPA-Beschichtung nach Puffereinwirkzeit 1 min (links), 10 min (Mitte) und 20 min (rechts)	152
Abbildung 56 - Einfluss von Restlösungsmitteln und Lackfeuchte auf die impedanzspektroskopischen Messungen	153
Abbildung 57 - Pufferabhängigkeit der Erkennung von Lackfehlstellen	153
Abbildung 58 - Einfluss von Lackfehlstellen auf Impedanzspektren	154
Abbildung 59 - Einfluss der Dicke des Aluminiumuntergrundes auf die Messergebnisse des Wirbelstromverfahrens (Messergebnisse und 95 % Konfidenzintervalle)	155
Abbildung 60 - Bestimmung von Aluminium/PVC-Laminaten mit unterschiedlichen Messmethoden	157
Abbildung 61 - Vermessung von Kalibrierfolien mit IR Methode 2	158
Abbildung 62 - Bestimmung von Luftspalten mit der interferometrischen Messmethode	159
Abbildung 63 - Bestimmung von Folienkondensatoren mit der impedanzspektroskopischen Messmethode	160

Abbildung 64 - Einfluss der Lacktemperierungsbedingungen auf die Siegelnahtfestigkeit von Heißsiegellacken am Beispiel des Lackes HSL(FEST) (links) und des Lackes HSL(PEEL) (rechts).	162
Abbildung 65 - Siegelnahtfestigkeit des Lackes HSL(FEST) in Abhängigkeit vom Flächengewicht bei den Trocknungsbedingungen 130°C und 300 s	163
Abbildung 66 - Siegelnahtfestigkeit der Lacke HSL(PEEL) und HSL(FEST) bei unterschiedlichen Lackflächengewichten unter Normsiegelbedingungen	164
Abbildung 67 - Siegelnahtfestigkeit des Lackes HSL(PEEL) [N] bei Variation der Siegelparameter am Normsiegelgerät.....	166
Abbildung 68 - Siegelnahtfestigkeit des Lackes HSL(FEST) [N] bei Variation der Siegelparameter am Normsiegelgerät.....	168
Abbildung 69 - Siegelnahtfestigkeit des Lackes HSL(PEEL) [N] bei Variation der Siegelparameter an der Blistermaschine mit der Pyramidensiegelplatte.....	171
Abbildung 70 - Siegelnahtfestigkeit des Lackes HSL(FEST) [N] bei Variation der Siegelparameter an der Blistermaschine mit der Pyramidensiegelplatte.....	173
Abbildung 71 - Dichtigkeit der Blister Cold-HSL(PEEL) 60 µm bei Variation der Siegelparameter an der Blistermaschine mit der Pyramidensiegelplatte	175
Abbildung 72 - Siegelnahtmorphologie Cold-HSL(PEEL) 60 µm	176
Abbildung 73 - Dichtigkeit der Blister Cold-HSL(FEST) 60 µm bei Variation der Siegelparameter an der Blistermaschine mit der Pyramidensiegelplatte	178
Abbildung 74 - Siegelnahtmorphologie Cold-HSL(FEST) 60 µm	179
Abbildung 75 - Relative Feuchte in den Blisterkavitäten bei 25°C nach 19 Tagen (links) und 62 Tagen (rechts).	181
Abbildung 76 - Beschreibung der zeitabhängigen Feuchtaufnahme unter Anwendung von Polynomen 2. Ordnung	183
Abbildung 77 - Charakterisierung der Öffnungskräfte; Durchdrückkräfte (links); Peelkräfte (rechts) .	190
Abbildung 78 - Allgemeine Bewertung der Blisterverpackungen durch die Probanden der Studie	192
Abbildung 79 - Allgemeine Bewertung der Blisterverpackungen durch unabhängig lebende Probanden und hilfsbedürftige Probanden	193
Abbildung 80 - Bewertung des Schwierigkeitsgrades, der Öffnung der Blisterverpackungen durch die Probanden der Studie	193
Abbildung 81 - Bewertung des Schwierigkeitsgrades der Öffnung der Blisterverpackungen durch unabhängig lebende Probanden und hilfsbedürftige Probanden	194
Abbildung 82 - Handlingprobleme der Probanden	195
Abbildung 83 - Vorschlag zur Verbesserung des in der Studie eingesetzten Peel- und Peel-Push-Blisters	231
Abbildung 84 - Entscheidungshilfe zur Auswahl einer geeigneten Messtechnik	236

3.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Wasserdampfdurchlässigkeit verschiedener, unverformter Folienarten	23
Tabelle 2 - Messverfahren zur Quantifizierung von Schichten und Beschichtungen	29
Tabelle 3 - Zusammenfassung wichtiger Impedanzelemente	50
Tabelle 4 - Parameter zur Validierung unterschiedlicher Analysearten	57
Tabelle 5 - Bewertungssystem beim Helium-Lecktest	85
Tabelle 6 - Flächengewicht des Heißsieglackes der Messgeräte-Vergleichsmuster	128
Tabelle 7 - Zeitbedarf der Messmethoden	131
Tabelle 8 - Kalibrierung der Messmethoden zur Bestimmung des Heißsieglacks HSL(FEST)	133
Tabelle 9 - Präzision der Messmethoden bei Messungen von HSL(FEST) auf den Messgerätevergleichsmustern mit glänzendem Aluminiumuntergrund	135
Tabelle 10 - Präzision der Messmethoden bei Messungen von HSL(FEST) auf den Messgerätevergleichsmustern mit mattem Aluminiumuntergrund	135
Tabelle 11 - Messguterfassung der Messmethoden bei Messungen von HSL(FEST) auf den Messgerätevergleichsmustern mit glänzendem Aluminiumuntergrund	136
Tabelle 12 - Messguterfassung der Messmethoden bei Messungen von HSL(FEST) auf den Messgerätevergleichsmustern mit mattem Aluminiumuntergrund	136
Tabelle 13 - Absolute Fehler der Messmethoden bei Messungen von HSL(FEST) auf den Messgerätevergleichsmustern mit glänzendem Aluminiumuntergrund	137
Tabelle 14 - Absolute Fehler der Messmethoden bei Messungen von HSL(FEST) auf den Messgerätevergleichsmustern mit mattem Aluminiumuntergrund	137
Tabelle 15 - Analysenbereiche zur quantitativen Bestimmung des Heißsieglacks HSL(FEST)	138
Tabelle 16 - Linearität und Richtigkeit der Methoden	141
Tabelle 17 - Chargenabhängigkeit der Messungen	144
Tabelle 18 - Einfluss von Folienlöchern und Lackauspaarungen auf die Messergebnisse der instrumentellen Messmethoden	145
Tabelle 19 - Einfluss von Folienknickstellen und Folienkratzern auf die Messergebnisse der instrumentellen Messmethoden	145
Tabelle 20 - Robustheit der interferometrischen Methode bei Variation der Geräteparameter	146
Tabelle 21 - Präzision der Messmethoden bei unterschiedlich beschichteten Blisterfolien	156
Tabelle 22 - Einfluss des Heißsieglack-Flächengewichtes (HSL(PEEL)) auf die Validität des Normsiegelprozesses (Versuchsbedingungen und Ergebnisse)	165
Tabelle 23 - Einfluss des Heißsieglack-Flächengewichtes (HSL(PEEL)) auf die Validität des Normsiegelprozesses (Effekte)	166
Tabelle 24 - Einfluss des Heißsieglack-Flächengewichtes (HSL(FEST)) auf die Validität des Normsiegelprozesses (Versuchsbedingungen und Ergebnisse)	167
Tabelle 25 - Einfluss des Heißsieglack-Flächengewichtes (HSL(FEST)) auf die Validität des Normsiegelprozesses (Effekte)	168

Tabelle 26 - Einfluss des Heißsieglack-Flächengewichtes (HSL(PEEL)) auf die Validität des Pyramidensiegelprozesses (Versuchsbedingungen und Ergebnisse).....	170
Tabelle 27 - Einfluss des Heißsieglack-Flächengewichtes (HSL(PEEL)) auf die Validität des Pyramidensiegelprozesses (Effekte).....	171
Tabelle 28 - Einfluss des Heißsieglack-Flächengewichtes (HSL(FEST)) auf die Validität des Pyramidensiegelprozesses (Versuchsbedingungen und Ergebnisse).....	172
Tabelle 29 - Einfluss des Heißsieglack-Flächengewichtes (HSL(FEST)) auf die Validität des Pyramidensiegelprozesses (Effekte).....	173
Tabelle 30 - Einfluss des Heißsieglack-Flächengewichtes (HSL(PEEL)) auf die Dichtigkeit von Coldform-Blistern (Versuchsbedingungen und Ergebnisse).....	174
Tabelle 31 - Einfluss des Heißsieglack-Flächengewichtes (HSL(PEEL)) auf die Dichtigkeit der Blister Cold-HSL(PEEL) 60 µm (Effekte).....	175
Tabelle 32 - Einfluss des Heißsieglack-Flächengewichtes (HSL(FEST)) auf die Dichtigkeit von Coldform-Blistern (Versuchsbedingungen und Ergebnisse).....	177
Tabelle 33 - Einfluss des Heißsieglack-Flächengewichtes (HSL(FEST)) auf die Dichtigkeit der Blister Cold-HSL(FEST) 60 µm (Effekte).....	178
Tabelle 34 - Kalibrierungen der µ-GC - Methode.....	180
Tabelle 35 - Ergebnisse der µ-GC Bestimmungen bei Blistern des Typs Cold-HSL(FEST) 30 µm ...	181
Tabelle 36 - Ergebnisse der µ-GC Bestimmungen bei Blistern des Typs Cold-HSL(PEEL) 30 µm ...	181
Tabelle 37 - Masse des Wassers in den Blisterkavitäten nach 19 und 62 Tagen Einlagerung bei 40°C und 75% relativer Feuchte.....	183
Tabelle 38 - Wasserdampf-Permeationskoeffizienten der Heißsieglacke unter Annahmen des konstanten Konzentrationsgradienten (10,2% rF (Kavitäteninnenraum) – 75% rF (Klimakammer) bei 40°C.....	185
Tabelle 39 - Berechnung des Wasserdampf-Permeationskoeffizienten (P) der PVC-Siegelschicht unter Annahme eines konstanten Feuchte-Konzentrationsgradienten (10,2% rF (Kavitäteninnenraum) – 75% rF (Klimakammer) bei 40°C.....	187
Tabelle 40 - Population der Studie und Subgruppenanalyse.....	196
Tabelle 41 - Wahrscheinlichkeitsverhältnis, nicht in der Lage zu sein 4 Tabletten innerhalb von 4 Minuten Test-Zeit zu entnehmen.....	197

3.3 Formelverzeichnis

Formel 1.....	10
Formel 2.....	10
Formel 3.....	12
Formel 4.....	12
Formel 5.....	14
Formel 6.....	14
Formel 7.....	14
Formel 8.....	15
Formel 9.....	16
Formel 10.....	16
Formel 11.....	16
Formel 12.....	17
Formel 13.....	17
Formel 14.....	17
Formel 15.....	18
Formel 16.....	18
Formel 17.....	19
Formel 18.....	19
Formel 19.....	19
Formel 20.....	20
Formel 21.....	20
Formel 22.....	20
Formel 23.....	21
Formel 24.....	21
Formel 25.....	21
Formel 26.....	21
Formel 27.....	26
Formel 28.....	35
Formel 29.....	38
Formel 30.....	39
Formel 31.....	39
Formel 32.....	39
Formel 33.....	41
Formel 34.....	42
Formel 35.....	43
Formel 36.....	43
Formel 37.....	44
Formel 38.....	44

Formel 39.....	44
Formel 40.....	44
Formel 41.....	44
Formel 42.....	44
Formel 43.....	45
Formel 44.....	47
Formel 45.....	47
Formel 46.....	47
Formel 47.....	48
Formel 48.....	48
Formel 49.....	48
Formel 50.....	48
Formel 51.....	48
Formel 52.....	49
Formel 53.....	52
Formel 54.....	52
Formel 55.....	52
Formel 56.....	60
Formel 57.....	60
Formel 58.....	89
Formel 59.....	89
Formel 60.....	89
Formel 61.....	90
Formel 62.....	184
Formel 63.....	184
Formel 64.....	186
Formel 65.....	189

3.4 Literaturverzeichnis

- ¹ GMP-Leitfaden der EU, 2011. EU-GMP-Leitfaden. Maas & Peither GMP Verlag, Schopfheim.
- ² GMP-Gesetze der USA, 2009. 21 CFR 210/211 cGMP for Finished Pharmaceuticals, 21 CFR 11 Electronic Records, Electronic Signature. 7. Auflage. Maas & Peither GMP Verlag, Schopfheim.
- ³ <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070551.pdf> (09.11. 2010)
- ⁴ Waterman, K.C., Adami, R.C., 2005. Accelerated aging: Prediction of chemical stability of pharmaceuticals. *Int. J. Pharm.* 293, 101-125.
- ⁵ Chen, Y., Li, Y., 2003. A new model for predicting moisture uptake by packaged solid pharmaceuticals. *Int. J. Pharm.* 255, 217-225.
- ⁶ Allinson, J.G., Dansereau, R.J., Sakr, A., 2001. The effects of packaging on the stability of a moisture sensitive compound. *Int. J. Pharm.* 221, 49-56.
- ⁷ Badawy, S.I.F., Gawronski, A.J., Alvarez, F.J., 2001. Application of sorption-desorption moisture transfer modeling to the study of chemical stability of moisture sensitive drug product in different packaging configurations. *Int. J. Pharm.* 223, 1-13.
- ⁸ Naveršnik, K., Bohanec, S., 2008. Predicting drug hydrolysis based on moisture uptake in various packaging designs. *Eur. J. Pharm. Sci.* 35, 447-456.
- ⁹ Pilchik, R., 2000. Pharmaceutical Blister Packaging, Part 1, Rationale and Materials. *Pharmaceutical Technology.* 24, 68-78.
- ¹⁰ Metzger, B., 2007. Einfluss von Materialauswahl, Design und fertigungstechnischen Parametern auf die Dichtigkeit von Blisterverpackungen für sensible pharmazeutische Produkte. Dissertation. Institut für Kunststofftechnologie der Universität Stuttgart, Stuttgart.
- ¹¹ International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 2005. ICH harmonised Tripartite Guideline: Validation of analytical procedures: Text and methodology Q2(R1).
- ¹² Doege, T., 2001. Quality Assurance of Pharmaceutical and Cosmetic Packaging Materials Volume 24. Editio Cantor Verlag, Aulendorf.

- 13 Nitzsche, K., 1996. Schichtmeßtechnik. 1. Auflage. Vogel Buchverlag, Würzburg.
- 14 Beckman, A., Bernstein, C., Parker, M.G., Thorslund, M., Fastbom, J., 2005. The difficulty of opening medicine containers in old age: a population-based study. *Pharm World Sci.* 27, 393-398.
- 15 Atkin, P.A., Finnegan, T.P., Ogle, S.J., Shenfield, G.M., 1994. Functional ability of patients to manage medication packaging: a survey of geriatric inpatients. *Age and Ageing.* 23, 113-116.
- 16 Nikolaus, T., Kruse, W., Bach, M., Specht-Leible, N., Oster, P., Schlierf, G., 1996. Elderly patients problems with medication. An in-hospital and follow-up study. *Eur J Clin Pharmacol.* 49, 255-259.
- 17 Beckman, A., Bernstein, C., Parker, M.G., Thorslund, M., 2005. Can elderly people take their medicine?. *Patient education and counseling.* 59, 186-191.
- 18 Robbins, L.J., Jahningen, D.W., 1984. Child-resistant packaging and the geriatric patient. *Journal of the American Geriatrics Society.* 32, 450-452.
- 19 McIntire, M.S., Angle, C.R., 1979. Child-resistant containers and the elderly. *JAMA: the journal of the American Medical Association.* 242, 323.
- 20 Lambert, J.R., Hopkin, R., Wright, V., Cardoe, N., 1978. Child-resistant containers: an appraisal in arthritic patients. *Rheumatology and rehabilitation.* 17, 89-90.
- 21 <http://ecfr.gpoaccess.gov/cgi/t/text/text-idx?c=ecfr&tpl=%2Findex.tpl> (22. 04. 2010)
- 22 Bix, L., delaFuente, J., Pimple, K.D., Kou, E., 2009. Is the test of senior friendly/child resistant packaging ethical?. *Health expectations: an international journal of public participation in health care and health policy.* 12, 430-437.
- 23 Gallez, P.L., Bird, H.A., Wright, V., Bennett, A.P., 1984. Comparison of 12 different containers for dispensing anti-inflammatory drugs. *British Medical Journal.* 288, 699-701.
- 24 Verheggen-Laming, B.N.E., Phiferons, H., Mulder, E.F.M., vanderMeij, N.T., vanHarten, R.P.W., Dijkmans, B.A.C., 1988. Comparison of Packages for Suppositories by Patients with Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatology.* 17, 161-165.

- 25 Wright, V., Hopkins, R., 1976. Administration of antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.* 35, 174-176.
- 26 Kossinna, J., Meyer, A., 2010. Helium leak testing of packages for oral drug products. *Eu. J. Pharm. Biopharm.* 75, 297-303.
- 27 Xu, H., Templeton, A.C., Zwierzynski, M., Mahajan, R., Reed, R.A., 2005. Rapid simultaneous determination of headspace oxygen and moisture in pharmaceutical packages using μ GC. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 38, 225-231.
- 28 Beck, K., Kreiselmaier, R., Peterseim, V., Osen, E., 2003. Permeation durch elastomere Dichtungswerkstoffe, Grundlagen - Werkstoffeigenschaften - Entwicklungstrends. *KGK Kautschuk Gummi Kunststoffe.* 56, 657-660.
- 29 Vaško K., 2006. Schichtsysteme für Verpackungsfolien mit hohen Barriereigenschaften. Dissertation. Fakultät Wissenschaftszentrum Weihenstephan für Ernährung, Landnutzung und Umwelt der Technischen Universität München, München.
- 30 Kirchheim, R., 1998. Permeation of water and other small molecules through polymers. *Materials and Corrosion.* 49, 175-179.
- 31 Langowski, H., 2005. Stofftransport durch Polymere und anorganische Schichten. *Vakuum in Forschung und Praxis.* 1, 6-13.
- 32 Kresse, I., 2000. Gastransporteigenschaften flüssigkristalliner Seitengruppenpolymere. Dissertation. Fachbereich 05 Chemie der Technische Universität Berlin, Berlin.
- 33 Vieth, W.R., Amini, M.A., Constantinides, A., Ludolph, A., 1977. Extension of the Dual Sorption Theory and its relation to Transport Phenomena in Biologically Active Membranes. *Ind. Eng. Chem. Fundam.* 16, 82-87.
- 34 http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/10/adsorption/grundlagen/grundlagen_der_adsorption.vlu/Page/vsc/de/ch/10/adsorption/grundlagen/grundbegriffe_der_adsorption/grundbegriffe_der_adsorption.vscml (06.05. 2010)
- 35 [http://www.chemie.de/lexikon/d/Kritischer_Punkt_\(Thermodynamik\)/](http://www.chemie.de/lexikon/d/Kritischer_Punkt_(Thermodynamik)/) (06.05. 2010)
- 36 <http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/10/adsorption/adsorbentien/adsorbentien.vlu/Page/vsc/de/ch/10/adsorption/adsorbentien/oberflaecheneigenschaften/hysterese.vscml> (06.05. 2010)

- 37 Ehrenstein, G.E., Pongratz, S., 2007. Beständigkeit von Kunststoffen, Band 1. Carl Hanser Verlag, München.
- 38 Leuenberger, H., 2002. Martin Physikalische Pharmazie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 361-369.
- 39 Müller-Syring, G., 2006. Permeation von Gasen durch Kunststoffrohrleitungen. Energie Wasser-Praxis 12/2006 – DVGW Jahresrevue, Bonn.
- 40 Langeheinecke, K., Jany, P., Thieleke, G., 2008. Thermodynamik für Ingenieure. Vieweg+Teubner Verlag, GWV Fachverlage GmbH, Wiesbaden.
- 41 Amcor Flexibles 2006. Präsentationsmaterial zum Thema „Non Aluminium Rohstoffe“, vorgetragen bei Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG am 24.10. 2007. Amcor Flexibles Singen GmbH, Singen.
- 42 Amcor Flexibles 2006. Präsentationsmaterial zum Thema „Deckfolien“, vorgetragen bei Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG am 24.10. 2007. Amcor Flexibles Singen GmbH, Singen.
- 43 DIN 2006. EN 546-4: Aluminium und Aluminiumlegierungen - Folien - Teil 4: Besondere Eigenschaftsanforderungen; Deutsche Fassung. Deutsches Institut für Normung e.V..
- 44 Amcor Flexibles 2006. Präsentationsmaterial zum Thema „Tieferziehfolien“, vorgetragen bei Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG am 24.10. 2007. Amcor Flexibles Singen GmbH, Singen.
- 45 http://www.dgsv-ev.de/conpresso/_data/AK_Q_41_6_2005.pdf (27.11.2008)
- 46 <http://www.verpackungslexikon.de/index.php/Siegelfestigkeit> (27.11. 2008)
- 47 http://kb-bmts.rz.tu-ilmenau.de/gcg/html/Vortr_00_pdf/vor_11.pdf (08.10.2008)
- 48 https://www.fh-muenster.de/fb3/downloads/werkstofftechnik/Oberflaechentechnik/OT-Praktikum_2_Schichtdickenmessung.pdf (08.10.2008)
- 49 http://www.tu-ilmenau.de/fakei/fileadmin/template/i/wt/Institut/Praktika/WSW_Sem_5/mh/ww_schidi.pdf (08.10.2008)

- 50 Precitec 2005. Optischer Sensor CHR150 E, Berührungslose Messung von Abstand und Schichtdicke, Bedienungsanleitung. Precitec Optronik GmbH, Rodgau-Dudenhofen.
- 51 <http://www.viaoptic.de/main/de/download/vortrag-dr-schulze-precitec-2006.pdf> (09.10.2007)
- 52 http://precitec.de/chrocodile/enxml/images/photonik_e.pdf (10.10.2007)
- 53 http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/3/anc/ir_spek/ir_reflexion.vlu/Page/vsc/de/ch/3/anc/ir_spek/ir_spektroskopie/reflexionsmethoden/ir_6_3/irras_m14ht0500.vscml
(03.03.2011)
- 54 Hesse, M., Meier, H., Zeeh, B., 2002. Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 6. Auflage. Thieme, Stuttgart.
- 55 http://62.206.211.91/globalfiles/DE_MMS_PC_EN.pdf (25.11.2008)
- 56 Kiang, G.C., Lee, L., 1969. Study of the Coating Thickness Measurement by the Method of Filtering Backscattered Beta Particles. Chinese Journal of Physics, 7, 7-14.
- 57 George Watson's College. (1994) Beta backscattering by metallic elements and simple compounds. Acta Physica Polonica, 85, 13.
- 58 <http://fam-pape.de/raw/ralph/studium/teilchenphysik/> (25.11.2008)
- 59 http://www.tint.or.th/adv/kmutt2007/beta_2007.pdf (25.11.2008)
- 60 <http://www.sfu.ca/phys/233/081/labscripts/AbsorptionBackscattering.pdf> (25.11. 2008)
- 61 http://www.physik.uni-oldenburg.de/Docs/praktika/APR/pdf/Beta_Gamma_Strahlung.pdf
(25.11.2008)
- 62 John, R., Fischer-Seminar Schichtdickenmessung nach dem Beta-Rückstreu-Prinzip. Helmut Fischer GmbH, Sindelfingen.
- 63 Barsoukov, E., Macdonald, J., 2005. Impedance Spectroscopy; Theory, Experiment and Applications. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, US.
- 64 Thales/IM6 Handbuch. Zahner-Elektrik GmbH & Co. KG, Kronach.
- 65 http://www.gamry.com/App_Notes/EIS_Primer/EIS_Primer.htm (17.05.2010)

- 66 http://www.tu-ilmenau.de/fakei/fileadmin/template/i/wt/Institut/Praktika/IGP/leit_ei_04.pdf
(08.04.2009)
- 67 Kuchling, H., 1987. Taschenbuch der Physik, 9. Auflage. Harri Deutsch Verlag, Frankfurt/Main.
- 68 <http://download.afs.iff.uni-stuttgart.de/lehrveranstaltungen/mt1/20102011/mt1-ws20102011-vl02.pdf> (14.12.2010)
- 69 Hersteller B. Spezifikationsdatenblätter.
- 70 Hersteller A. Spezifikationsdatenblätter.
- 71 Hersteller C. Spezifikationsdatenblätter.
- 72 Boehringer Ingelheim 2008. Prüfungsvorschriften für Aluminiumverbundfolien. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim.
- 73 Umetrics 2006. User Guide and Tutorial to MODDE. Umetrics Inc, Kinneleon, US.
- 74 Bender, R., Ziegler, A., Lange, S., 2007. Logistische Regression – Artikel Nr. 14 der Statistik-Serie in der DMW - Dtsch Med Wochenschr. 132, e33-e35.
- 75 Mühlfeld, L., 2008. Interferometrische Schichtdickenmessung, Möglichkeiten der Qualifizierung des Messgerätes CHR 150-E sowie Entwicklung von Messmethoden zur quantitativen Bestimmung von Heißsiegelackbeschichtungen auf Aluminium-Blisterfolien. Diplomarbeit. Institut für Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle.
- 76 Strunz, W., Schiller, C.A., Vogelsang, J., 2008. The change of dielectric properties of barrier coatings during the initial state of immersion. Materials and Corrosion. 59, 159-166.
- 77 Europäisches Komitee für Normung 1998. EN ISO 3650: Längennormale - Parallelendmaße. Europäisches Komitee für Normung.
- 78 http://www.pflegestufe.info/pflege/pflegestufe_2.html (12.01.2011)
- 79 <http://www.chemgapedia.de/vsengine/popup/vsc/de/glossar/b/br/brechungsindex.glos.html>
(04.01.2011)

- ⁸⁰ Merkel, M., Thomas, K., 2008. Taschenbuch der Werkstoffe, 7. Auflage. Carl Hanser Verlag, München.
- ⁸¹ Massey, L.K., 2003. Permeability Properties of Plastics and Elastomers; A Guide to Packaging and Barrier Materials, Second Edition. Plastics Design Library/ William Andrew Publishing, Norwich, US.
- ⁸² Amcor Flexibles 2006. Präsentationsmaterial zum Thema „Aluminium“, vorgetragen bei Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG am 24.10. 2007. Amcor Flexibles Singen GmbH, Singen.
- ⁸³ <http://www.roempp.com/prod/> (18.02. 2011)

Publikationen

Mühlfeld, L., Langguth, P., Häusler, H., Hagels, H., 2010. Comparison of quantitative analysis techniques for the determination of heat seal lacquer layers on aluminium blister foils. Eur. J. Pharm. Sci. 41, 700-706.

Mühlfeld, L., Langguth, P., Häusler, H., Hagels, H., 2010. Quality Control of aluminium blister foils: Quantitative analysis of heat seal lacquers. Posterpräsentation auf der DPhG Jahrestagung 2010, Braunschweig.

Mühlfeld, L., Langguth, P., Häusler, H., Hagels, H.,. Influences of heat seal lacquer thickness on the quality of blister packages. Eur. J. Pharm. Sci, Article in press.

Mühlfeld, L., Langguth, P., Häusler, H., Hagels, H., Influence of blister package design on usability among older adults. Eingereicht beim International Journal of Clinical Pharmacy.

Kurzfassung

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Einflüsse von Blister-Design und Folienqualität auf die Funktionalität von Blisterverpackungen. Hierzu werden analytische Methoden mittels Interferometrie, IR-Spektroskopie, Betarückstreuverfahren, Wirbelstromverfahren und Impedanzspektroskopie entwickelt, die zur quantitativen Bestimmung von Heißsiegellacken und Laminatbeschichtungen von Aluminium-Blisterfolien geeignet sind. Ein Vergleich der Methoden zeigt, dass sich das Betarückstreuverfahren, die Interferometrie und IR-Messungen für die Heißsiegellackbestimmung, die Interferometrie und das Wirbelstromverfahren für die Bestimmung von Kunststofflaminaten eignen.

Im zweiten Abschnitt der Arbeit werden Einflüsse des Heißsiegellack-Flächengewichtes von Deckfolien auf die Qualität von Blisterverpackungen untersucht. Mit Zunahme des Flächengewichtes zeigt sich eine Erhöhung der Siegelnahtfestigkeit aber auch der Wasserdampfdurchlässigkeit von Blistern. Die untersuchten Heißsiegellacke zeigen Permeationskoeffizienten vergleichbar mit Polyvinylchlorid. In Untersuchungen zur Siegelprozessvalidität zeigt das Heißsiegellack-Flächengewicht nur geringfügige Auswirkungen auf diese.

Im dritten Abschnitt der Arbeit werden Einflüsse des Blister-Designs auf die Benutzerfreundlichkeit von Blisterverpackungen durch eine Handlingstudie untersucht. Variationen der Öffnungskräfte von Durchdrück-Blistern wirken sich deutlich auf die Bewertungen der Blister durch die Probanden aus. Während die meisten Probanden alle getesteten Durchdrück-Blister innerhalb der Testdauer von 4 Minuten öffnen können (>84%), treten beim Peel-Blister und Peel-off-push-through-Blister deutlich mehr Handlingprobleme auf. Die Handlingprobleme korrelieren mit dem Alter, der Lebenssituation, der gesundheitlichen Verfassung und der Sehfähigkeit der Probanden.

Abstract

Analytical methods, suitable for quantification of heat seal lacquers and laminate layers of aluminium blister foils in routine quality control were developed using interferometric, infrared spectroscopic, beta backscatter, impedance spectroscopic and eddy current techniques. Regarding parameters required for validation, beta backscatter, interferometric and IR measurements were suitable for determination of heat seal lacquers, whereas interferometric and eddy current measurements were suitable for determination of polymer laminates.

Additionally, the influences of heat seal lacquer grammage on the quality of blister packaging were investigated. Higher grammages caused an increase of sealed seam strength and water vapor permeability of blisters. The permeability coefficients of the investigated lacquers were similar to the coefficients of poly vinyl chloride. Grammage showed only slight effects on sealing process validity.

Besides heat seal lacquer investigations the usability of several blister designs were examined in a handling study. Different opening forces of push through blisters were clearly realized by participants. However, most participants (>84%) could open each of these within 4 minutes, whereas many failed to open peel (30 %) and peel-off push through blisters (44 %). Medical condition, vision, age and life situation of participants correlated with utilization problems.

LEBENS LAUF

Name: Lukas Mühlfeld

Staatsangehörigkeit: deutsch

Geburtstag: 05.05.1980

Geburtsort: Schweinfurt

1991 bis 2000 Martin-Pollich-Gymnasium Mellrichstadt

08/2000 bis 07/2001 Zivildienst

10/2001 bis 10/2006 Pharmaziestudium
Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg

11/2006 bis 04/2007 Pharmaziepraktikant
Röntgen-Apotheke Würzburg

05/2007 bis 12/2007 Pharmaziepraktikant
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

03/2008 bis 05/2008 Wissenschaftlicher Mitarbeiter
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

07/2008 bis 06/2011 Doktorand
Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Institut für Pharmazie
und Biochemie - Therapeutische Lebenswissenschaften,
Kooperation mit Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.
KG

Seit 07/2011 Prozessexperte
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG